

## EFFETTI DI EMPAGLIFLOZIN SU NAFLD NEL DMT2 IN BUON CONTROLLO METABOLICO

### Premessa

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una patologia di frequente riscontro nei pazienti con DMT2 (1). L'intervento sullo stile di vita è una strategia efficace, ma spesso non facile da perseguire e mantenere nel tempo. Gli inibitori di SGLT-2 sono farmaci di potenziale interesse nei pazienti diabetici con NAFLD, per i loro effetti sul metabolismo glucidico e sul peso corporeo (2).

### Metodi dello studio (3)

**Obiettivo:** valutare l'effetto di empagliflozin sul contenuto di grasso epatico (LFC) in pazienti con DMT2.

**Disegno:** RCT in doppio cieco in parallelo *vs placebo*.

**Criteri di inclusione:** età 18-75 anni, BMI < 45 kg/m<sup>2</sup>, durata di malattia ≤ 7 anni, HbA1c 6-8%, assenza di terapia ipoglicemizzante (o *wash-out* farmacologico di un mese se paziente già in terapia).

**Criteri di esclusione:** epatopatia, pregressa terapia con glitazoni, uso di farmaci anti-obesità o immunomodulanti.

**Pazienti.** 84 con DMT2, randomizzati 1:1 a empagliflozin (EMPA) 25 mg/die o *placebo* per 24 settimane. A tutti sono state fornite raccomandazioni su dieta e attività fisica.

### Parametri valutati:

- peso corporeo, compenso glicemico, esami epatici, lipidi, uricemia e adiponectina (al basale e dopo 12 e 24 settimane);
- insulino-resistenza periferica ed epatica mediante *clamp* euglicemico (al basale e dopo 24 settimane);
- LFC, tessuto adiposo viscerale (VAT) e sottocutaneo (SCAT) con metodica RM ottimizzata per la misura del grasso tissutale (al basale e dopo 12 e 24 settimane).

È stata diagnosticata NAFLD in presenza di LFC > 5.5%.

Nell'analisi statistica sono stati inclusi i pazienti per i quali erano disponibile i parametri di efficacia al basale e a 12 o 24 settimane (per un totale di 36 pazienti nel gruppo EMPA e 37 nel gruppo *placebo*).

### Risultati

Al basale, non c'erano differenze tra gruppo EMPA e *placebo* in termini di BMI (31.2 vs 32.4 kg/m<sup>2</sup>, rispettivamente) e HbA1c (6.8 vs 6.7%, rispettivamente). NAFLD era presente in 29/36 pazienti (81%) nel gruppo EMPA e 29/37 (78%) nel gruppo *placebo*.

Sebbene LFC si riducesse rispetto al basale dopo 24 settimane in entrambi i gruppi (-34% nel gruppo EMPA e -15% nel gruppo *placebo*), la riduzione nel gruppo EMPA è risultata 2.3 volte superiore a 24 settimane (p = 0.02).

Nel gruppo EMPA il calo ponderale è stato superiore rispetto al *placebo* (a 24 settimane -2.7 vs -0.1 kg, rispettivamente, p < 0.001). La riduzione di LFC, corretta per il calo ponderale, perdeva la significatività (p = 0.5).

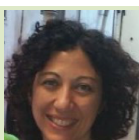
Si è osservata una riduzione dei livelli di AST e  $\gamma$ GT sovrapponibile nei due gruppi.

Non si è osservata una differenza significativa tra i due gruppi al termine dello studio per quanto riguarda HbA1c, VAT, SCAT, parametri lipidici, inclusi FFA, insulino-resistenza epatica e del tessuto adiposo.

Nel gruppo EMPA rispetto al *placebo* è stata osservata una riduzione di glicemia a digiuno e uricemia e un aumento dei livelli di adiponectina.

### Conclusioni

Questo studio suggerisce che empagliflozin riduce il grasso epatico in pazienti con DMT2, senza modificare il grado di insulino-resistenza epatico e periferico. Tale risultato è stato osservato in una popolazione con diabete di breve durata in buon controllo metabolico.



### Commenti

Altri studi su casistiche poco numerose hanno evidenziato effetti positivi degli inibitori di SGLT-2 sulla steatosi epatica e sui livelli di transaminasi (4-6). La maggior parte di questi studi includeva pazienti con diabete scompensato. Come è noto, il miglioramento del quadro glico-metabolico può contribuire alla riduzione del grasso epatico (6).

La principale novità di questo studio è l'arruolamento di pazienti con diabete di breve durata e in buon controllo metabolico, evidenziando l'efficacia di empagliflozin sulla NAFLD al di là degli effetti sul compenso glicemico. Tuttavia, la casistica è limitata e i risultati, seppur incoraggianti, non permettono di valutare l'efficacia a lungo termine. Mancano peraltro dati sulle biopsie epatiche, che potrebbero fornire informazioni utili su altri parametri clinicamente rilevati, quali infiammazione e fibrosi epatica.

Non sono del tutto noti i meccanismi attraverso i quali gli inibitori di SGLT-2 possano migliorare la NAFLD. Il calo ponderale indotto dalle gliflozine può spiegare la riduzione del grasso epatico, come confermato in questo studio. L'effetto sul metabolismo degli acidi grassi potrebbe contribuire al miglioramento della steatosi (7). Inoltre, dati preliminari fanno ipotizzare un effetto diretto degli inibitori di SGLT-2 su steatosi epatica e infiammazione (8). A tal proposito, è in corso uno studio clinico per valutare gli effetti della terapia con dapagliflozin su biopsie epatiche di pazienti diabetici con steato-epatite non alcolica (NASH) (9).

In conclusione, sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo delle gliflozine nel trattamento a lungo termine della NAFLD e nella progressione verso la NASH nei pazienti con DMT2.

### Bibliografia

1. Lee YH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. Part I: epidemiology and diagnosis. *Diabetes Metab J* [2019, 43: 31-45](#).
2. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: a common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab* [2019, 45: 213-23](#).
3. Kahl S, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 4, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* [2020, 43: 298-305](#).
4. Latva-Rasku A, et al. The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomised double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* [2019, 42: 931-7](#).
5. Kuchay MS, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* [2018, 41: 1801-8](#).
6. Inoue M, et al. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Invest* [2019, 10: 1004-11](#).
7. Komiya C, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS One* [2016, 15: 3-19](#).
8. Xu L, et al. SGLT-2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *EBiomedicine* [2017, 20: 137-49](#).
9. Dapagliflozin efficacy and action in NASH (DEAN). [NCT03723252](#).