

Il regista della glicemia



Tutti sanno che il diabete è una malattia 'del pancreas'. Il che è vero, visto che l'insulina è prodotta dalle betacellule che si trovano appunto nel pancreas. «Pochi sanno però che il secondo perno dell'equilibrio glicemico è il fegato», afferma Nicola Tota, direttore della UOC di Endocrinologia e Diabetologia dell'Ospedale Generale Regionale F. Miulli ad Acquaviva delle Fonti, in provincia di Bari. «Se il pancreas produce l'insulina, il fegato è il vero regista dell'equilibrio glicemico, così come dei lipidi e, in parte, della pressione», aggiunge Giovanni Targher, diabetologo nel Team della U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo presso l'Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento di Verona.

Chi legge *Modus* avrà sentito parlare di insulina 'basale' e 'postprandiale'. L'ormone è lo stesso ma funziona in

Di notte, nella tarda mattinata e nel pomeriggio è il fegato, non il pancreas, a regolare l'equilibrio glicemico. Per questo occorre trattarlo con la massima cura. Se nel fegato c'è troppo grasso per esempio...

due modi diversi. Dopo i pasti, quando il glucosio arriva nel sangue dall'intestino, l'insulina permette al glucosio di 'entrare' nelle cellule. Ma lontano dai pasti, da dove viene il glucosio necessario al cervello e all'organismo?

Viene rilasciato dal fegato e dai muscoli che agiscono da 'banca del glucosio': prelevano il glucosio dal sangue dopo i pasti e lo 'mettono da parte' sotto forma di glicogeno. Il fegato ar-

riva a tesaurizzare 100 grammi di glucosio. Questo processo è governato dai livelli di insulina e del suo ormone 'antagonista', il glucagone.

«Il fegato è molto sensibile all'azione dell'insulina e aumenti, anche modesti, della sua concentrazione possono marcatamente ridurre la produzione 'interna' di glucosio» nota Gianni Formoso responsabile dell'Unità operativa di Endocrinologia e Dismetabolismo dell'Ospedale Vito Fazzi di Lecce,



ACCU-CHEK®
Spirit
Evoluto
e flessibile.

Microinfusore.
Conquista di libertà.



ACCU-CHEK®
D-TRONplus
Unico
per praticità.

«Se la steatosi epatica nel diabete di tipo 2, e in generale nelle persone in sovrappeso, è assai frequente, è piuttosto raro che si arrivi agli stadi più gravi come la cirrosi non foss'altro perché si tratta di un processo molto lento che inizia a instaurarsi nella seconda o terza fase della vita.



Nicola Tota, direttore della UOC di Endocrinologia e Diabetologia dell'Ospedale Generale Regionale F. Miulli ad Acquaviva delle Fonti, in provincia di Bari.

«inoltre, dopo i pasti, il fegato insulinoresistente non cessa, come dovrebbe, di immettere glucosio nel sangue, aumentando la glicemia postprandiale» spiega Formoso.

Nella persona con diabete, e prima ancora nella persona sovrappeso (basta un po' di grasso addominale, la cosiddetta 'pancetta'), questo meccanismo funziona meno bene. Fegato e muscoli rilasciano troppo glucosio a digiuno e continuano a metterlo in circolo anche dopo i pasti quando non ce ne sarebbe alcun bisogno. Questo fenomeno chiamato insulinoresistenza epati-

ca ha una causa ben precisa: l'eccesso di grassi nel fegato (e nei muscoli).

Steatosi: tutti un po' 'foie gras'.

Il grasso addominale mette in circolo grandi quantità di acidi grassi, «e il fegato è il primo organo che i grassi incontrano e nel quale si infiltrano provocando la cosiddetta steatosi epatica», dice Giulio Marchesini, direttore del Servizio di Malattie del Metabolismo e Dietetica Clinica al Policlinico Sant Orsola-Malpighi di Bologna.

Una infiltrazione del 20-25% è frequentissima nelle persone in sovrappeso.

Giovanni Targher, diabetologo nel Team della U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo presso l'Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento di Verona.

La steatosi si rileva con ecografia epatica in oltre il 70% delle persone con diabete di tipo 2. Possiamo dire che quasi tutte le persone con diabete di tipo 2 sviluppano o svilupperanno una steatosi nel corso della loro vita.



La steatosi epatica è correlata a ogni aspetto della sindrome metabolica – diabete, pressione alta, sangue ipercoagulato, etc – e l'aumento della quota di grasso nel fegato aumenta il rischio di complicanze macro e microvascolari: infarto, ictus, ma anche retinopatia e danni renali.

peso o anche solo con un po' di pancetta, tanto più se con diabete di tipo 2. «Ma è normale vedere persone il cui fegato è composto al 50% di grasso. In questo caso il fegato aumenta di volume (molti pazienti affermano di avvertirne il peso) e cambia colore e consistenza, come accade alle oche ingrasate artificialmente per ottenere il foie gras», ricorda Marchesini.

«La steatosi si rileva con ecografia epatica in oltre il 70% delle persone con diabete di tipo 2. Possiamo dire che quasi tutte le persone con diabete di tipo 2 sviluppano o svilupperanno una steatosi nel corso della loro vita», nota Targher, «ed è provato che avere la steatosi rende più probabile lo sviluppo del diabete di tipo 2».

La steatosi in sé non è una malattia, è una semplice condizione che ha delle conseguenze sull'equilibrio glicemico ma non deve preoccupare troppo. Diverso è il caso della steatoepatite. Vale a dire l'infiammazione del fegato dovuta al grasso accumulato. Esistono due tipi di steatoepatite, quella alcolica (dovuta a un abuso di alcol) e quella non alcolica che ha come causa il sovrappeso con accumulo di grasso a livello viscerale (la classica pancetta).

Il mio nome è Nash.

L'eccesso di lipidi nelle cellule del fegato ha una attività biologica deleteria: 'inquina', infiammandolo e ossidandolo, l'ambiente interno della cellula. Spesso (non sempre e non in misura direttamente proporzionale al grado di steatosi) la cellula muore.

«Nella storia della steatoepatite c'è, quindi, una prima fase in cui il grasso si accumula e si infila nell'epatocita, la steatosi, e una seconda in cui il grasso si modifica ossidandosi e uccide l'epatocita stesso», riassume Targher ed è questa che chiamiamo steatoepatite non alcolica o, in sigla inglese, Nash.

Solo un terzo delle persone con diabete e steatosi evolvono in steatoepatite. Per fortuna, perché se la steatosi è una condizione praticamente senza rischio, la steatoepatite è una malattia vera e propria, con una evoluzione forse più lenta ma non diversa da quella della steatoepatite alcolica o delle epatiti croniche come la C. «La funzionalità del fegato può essere gradatamente ridotta dalla steatoepatite», avverte Marchesini. La cellula morta viene sostituita da materiale fibrotico, vere e proprie cicatrici. Gradatamente nel fegato le cellule attive sono sostituite da fibre cicatriziali e il processo può continuare fino a determinare uno stadio detto cirrosi, in cui il fegato inizia a funzionare male generando numerose conseguenze sempre più gravi.

«In realtà, se è assai frequente la presenza di steatosi epatica nel diabete di tipo 2 e in generale nelle persone in sovrappeso, è piuttosto raro che si arrivi agli stadi più gravi come la cirrosi, non foss'altro perché si tratta di un processo molto lento che inizia a instaurarsi nella seconda o terza fase della vita», afferma Nicola Tota. Nel fega-



Giulio Marchesini,
direttore del Servizio di
Malattie del Metabolismo
e Dietetica Clinica al
Policlinico Sant'Orsola-
Malpighi di Bologna.

to, soprattutto nel fegato grasso, si sviluppa precocemente una forte insulinoresistenza che rappresenta uno dei fattori per la comparsa del diabete mellito di tipo 2. Al momento però il messaggio che possiamo dare è “Attenti alla steatosi epatica perché non è solo un accumulo di grassi ma può rendere difficile tenere le glicemie sotto controllo e aumentare i rischi di complicanze cardiovascolari”.

Diabete ballerino.

«Nella persona con diabete, il fegato infiltrato dai grassi finisce col lavorare in maniera diversa, aggravando l'equilibrio già precario dei grassi e degli zuccheri nel sangue», sottolinea Giovanni Targher docente all'Università di Verona. Dell'iperglicemia a digiuno e dopo i pasti si è detto, «ma il grasso si accumula anche nella betacellula e la porta a morire prima del tempo», nota Marchesini. Si riduce quindi la produzione di insulina. La steatosi accelera così l'evoluzione del diabete e lo può rendere più difficile da seguire. «Dietro molti casi di diabete 'ballerino', caratterizzato da sbalzi che sembrano inspiegabili delle glicemie, c'è probabilmente un fegato che non funziona a dovere per colpa della steatosi o della steatoepatite», riassume Formoso.

Fegato e sindrome metabolica.

A questo si aggiungono gli effetti diretti che la steatosi epatica può esercitare sul sistema vascolare. «Sembrirebbe trattarsi di un vero e proprio fattore di rischio, come l'ipertensione, per esempio, o il diabete stesso», spiega Targher. «Un nostro recente studio ha dimostrato come, a parità di età, fumo, pressione arteriosa, colesterolo,



Gianni Formoso, responsabile dell'Unità operativa di Endocrinologia e Dismetabolismo dell'Ospedale Vito Fazzi di Lecce.

Dietro molti casi di diabete 'ballerino' caratterizzato da sbalzi che sembrano inspiegabili delle glicemie c'è probabilmente un fegato che non funziona a dovere per colpa della steatosi o della steatoepatite.

durata del diabete e grado di compenso glicemico, maggiore era il danno al fegato maggiore era lo spessore della carotide, vale a dire la gravità dell'aterosclerosi. Inoltre, più recentemente, il nostro Valpolicella Heart Diabetes Study ha confermato che nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 la presenza di steatosi all'ecografia epatica si associava ad un notevole aumento del rischio di morte e di sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori, quali infarto miocardico e ictus cerebrale». «La statistica conferma», aggiunge

Marchesini, «che la steatosi epatica è correlata a ogni aspetto della sindrome metabolica – diabete, pressione alta, sangue ipercoagulato, etc. – e che l'aumento della quota di grasso nel fegato aumenta il rischio di complicanze macro e microvascolari: infarto, ictus, ma anche retinopatia e danni renali».

Fegato sotto controllo.

La steatosi va seguita con attenzione. Una ecografia al fegato è necessaria alla diagnosi «e va ripetuta almeno una volta all'anno se il paziente è sovrappeso», almeno altrettanto spesso, meglio due volte l'anno, sarebbe il caso di affiancare ai classici esami del sangue il test delle transaminasi e delle gamma GT, nella diagnostica della steatosi epatica (NASH) e della steatoepatite in alcuni casi particolari e selezionati può essere presa in considerazione anche la biopsia epatica onde evitare, se possibile, l'evoluzione verso la cirrosi», sottolinea Gianni Formoso.

Una semplice analisi del sangue rivela la concentrazione di transaminasi (ALT e AST). «Se si tratta di una semplice steatosi, le transaminasi dovrebbero essere nella norma. Se la loro concentrazione è anche di poco superiore alla norma, per esempio due volte superiore al limite, allora probabilmente la steatosi sta evolvendo in steatoepatite», afferma Formoso che consiglia di effettuare il test almeno una volta ogni sei mesi, «certo, basta un semplice danno muscolare ad alzare temporaneamente questi valori, ma se l'esame ripetuto dopo qualche settimana dà lo stesso risultato... non si scappa».

«Un discorso a parte merita la steatoepatite in cui avremo un aumento

IN SINTESI

- Il grasso addominale, la 'pancetta' produce una grande quantità di acidi grassi liberi che infiltrano le cellule del fegato.
- Questo processo, detto steatosi, è presente in molte persone sovrappeso e in quasi tutte le persone con diabete di tipo 2.
- Il fegato è il regista del controllo glicemico. Sulla base dei livelli di insulina te-saurizza il glucosio, prelevandolo dal sangue dopo i pasti, e lo restituisce in tutto il resto della giornata garantendo la fornitura di glucosio al cervello e al corpo.
- Un fegato infiltrato di grasso diventa insulinoresistente. Risponde poco e male alle variazioni dell'insulina: rilascia troppo glucosio a digiuno e non interrompe il rilascio di glucosio come dovrebbe dopo i pasti.
- Inoltre il fegato rilascia troppi grassi nel sangue e questi avvelenano la betacel-lula e aggravano l'insulinoresistenza dell'organismo. Un vero circolo vizioso.
- L'equilibrio glicemico, già compromesso nella persona con diabete, diventa più difficile da raggiungere. Inoltre la steatosi agisce in modo diretto sul processo aterosclerotico aggravando o rendendo più probabili le complicanze.
- In un terzo dei casi la steatosi evolve in steatoepatite che non è solo un fattore di rischio ma anche una malattia. Le cellule del fegato muoiono e sono sostituite da tessuto fibroso.
- Esercizio fisico, una alimentazione priva di grassi, la metformina e forse altri far-maci permettono di fermare e far regredire la steatosi, contribuendo non poco al ristabilirsi dell'equilibrio glicemico e dei grassi.

Marchesini. Per la terapia della steatoepatite, e per ridurre la steatosi, il farmaco di prima scelta è quindi l'attività fisica; solo in casi particolari vale la pena di ricorrere ai farmaci insulino-sensibilizzanti, come la metformina e i glitazoni». «Anche il pioglitazone sembra avere effetti positivi sulla steatoepatite e le incretine, che fra le altre cose 'ordinano' al fegato di ridurre il rilascio di zucchero, potrebbero avere un ruolo importante nel ridurre gli effetti deleteri di steatosi e steatoepatite», ammette Targher.

È importante stare attenti all'alcol.


significativo delle transaminasi che possono definirsi i 'necrologi' delle cellule. La loro concentrazione cresce quando muoiono delle cellule, soprattutto epatiche. Un valore alto (tre o quattro volte la norma) fa pensare che gli epatociti, le cellule del fegato, siano stati distrutti», spiega Nicola Tota.

Il grasso non c'è più.

La steatosi e in misura minore la steatoepatite, sono reversibili. «Perdere peso, fare esercizio fisico, una dieta equilibrata con riduzione dei grassi animali, permettono – anche con l'aiuto di farmaci – non solo di ferma-

re ma anche di far regredire la steatosi in tempi più o meno brevi», sottolinea Tota. La persona con steatosi, e a maggior ragione con steatoepatite, ha una ragione in più per migliorare il proprio stile di vita. «Occorre ridurre molto il consumo di grassi saturi: carni, salumi e formaggi. Ma, ancora più importante, è l'esercizio fisico», sottolinea Gianni Formoso.

«Quanto si è detto per il fegato vale anche per i muscoli. Ai muscoli basta riprendere un po' di esercizio per perdere il grasso che si è infiltrato e riprendere la capacità di rilasciare glucosio quando necessario», ricorda

«La persona con steatosi vale a dire soprattutto quelle in sovrappeso, obese con o senza diabete, possono permettersi il classico bicchiere di vino a gradazione media durante i pasti», afferma Tota che stima in 30-40 grammi di alcol la dose massima giornaliera. La persona con steatoepatite invece non deve bere alcol, «non deve nemmeno sentirne l'odore. L'alcol è praticamente l'unica sostanza capace di avvelenare il fegato e la persona con epatite di qualunque tipo già vede ridursi giorno per giorno la funzionalità del suo fegato», conclude Gianni Formoso. 

Modus
 Periodico di medicina, salute e vita pratica per diabetici e non
 N° 33 – giugno 2010
 Editore: Roche Diagnostics S.p.A.
 Direttore responsabile: Massimo Balestri
 Direttore scientifico: Dr. Umberto Valentini
 Segreteria di redazione: Chiara Brivio Tel. 039 2817633

Direzione e amministrazione: via G.B. Stucchi, 110 - 20052 Monza (MI)
 Coordinamento editoriale: In Pagina - Milano
 Fotografie: Carlo De Santis, Aniello Malvone, Alberto Moretti, Angela Platania, Daniele Ravenna, Angela Rosati, Antonino Saba, Nadia Scanziani, Istockphoto, Corbis.
 Stampa: ELCOGRAF - Marchio della Pozzoni SpA - Beverate di Brivio (LC)
 Registrato presso il tribunale di Milano l'11 aprile 1981, con numero 138
 Omaggio di Roche Diagnostics S.p.A.