

## INSULINO-RESISTENZA, SOVRACCARICO DI FERRO E DANNO EPATICO.

### Una sindrome in cerca d'autore

Anna Vergani<sup>1</sup>, Paola Trombini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

<sup>2</sup>Clinica Medica, Università di Milano-Bicocca  
(Osp. San Gerardo, Monza)

### Definizione

La Sindrome da Insulino-Resistenza e Sovraccarico di Ferro (Insulin Resistance Hepatic Iron Overload, IRHIO), è una nuova sindrome, descritta per la prima volta nel 1997 da uno studio francese, caratterizzata dalla presenza di accumuli di ferro a livello epatico, non riconducibili a forme di sovraccarico marziale di tipo genetico né secondario, associati a una o più delle seguenti alterazioni metaboliche: sovrappeso od obesità, intolleranza glucidica o diabete mellito, dislipidemia. Tali alterazioni metaboliche sono indicative di una sindrome da insulino resistenza. In più del 50% dei pazienti è inoltre presente una steatosi o una steatoepatite non alcolica (NASH), anch'esse favorite dalla presenza di insulino-resistenza, per cui la diagnosi di IRHIO è stata estesa anche a quei pazienti con NASH e sovraccarico di ferro.

### Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza dell'IRHIO non sono ancora note. Questa sindrome rappresenta comunque la condizione più frequente di sovraccarico marziale nella popolazione generale, con un rapporto di circa 10:1 rispetto ai pazienti affetti da emocromatosi ereditaria di tipo I. In Francia è stata stimata una prevalenza nella popolazione generale dell'1%. Analizzando le casistiche di soggetti appartenenti a popolazioni ad alta prevalenza di insulino resistenza, è stato stimato che la prevalenza dell'IRHIO nei diabetici è di circa 40%, percentuale che aumenta ulteriormente nei pazienti diabetici e dislipidemicici (65%) o sovrappeso (60%). In uno studio condotto in Italia su soggetti affetti da ipertensione arteriosa è stato osservato che la frequenza di elevati indici dello stato del ferro era del 20% nei soggetti di sesso maschile. Considerando i pazienti affetti da NASH la presenza di un sovraccarico di ferro epatico lieve è stata descritta in circa il 60% dei casi; in casistiche italiane il sovraccarico marziale è risultato meno frequente aggirandosi attorno al 25%. L'IRHIO è più frequente nel sesso maschile (M:F=6:1) e l'età media è di circa 50 anni.

### Etiopatogenesi

L'ipotesi patogenetica più accreditata prevede che l'insulino-resistenza eserciti un ruolo chiave nello sviluppo del sovraccarico di ferro intraepatico. Anche la steatosi epatica non alcolica primaria riconosce l'insulino resistenza come elemento patogenetico principale, soprattutto nelle prime fasi della malattia. Studi condotti nei pazienti affetti da IRHIO hanno evidenziato che l'età avanzata, la compresenza di più alterazioni metaboliche, la presenza di mutazioni "minori" del

gene dell'emocromatosi ereditaria di tipo I (difetti non causali) e l'entità dell'iperferritinemia facilitano lo sviluppo di steatoepatite nei soggetti con sovraccarico di ferro intraepatico.

In questa sindrome la distribuzione del ferro epatico coinvolge, quasi sempre, il sistema reticolo-endoteliale (cellule di Kupffer e macrofagi). E' stato ipotizzato che esista un'alterazione del rilascio epatocellulare del ferro: nell'IRHIO, analogamente a quanto accadrebbe nell'emocromatosi di tipo IV, l'accumulo di ferro e trigliceridi attiverebbe la lipo-perossidazione e indurrebbe la secrezione di citochine infiammatorie. Queste causerebbero una down-regulation della ferroportina (il trasportatore del ferro a livello del reticolo-endotelio) con conseguente ridotto rilascio epatocitario del ferro depositato.

### Diagnosi

La diagnosi si basa sull'evidenza di un sovraccarico di ferro intraepatico non altrimenti spiegato associato a una o più alterazioni metaboliche che rientrano nella sindrome metabolica. La presenza di accumuli di ferro intraepatici deve essere documentata mediante agobiopsia epatica o RM specifica per la determinazione semiquantitativa dei depositi marziali. E' quindi necessario escludere le forme di iperferritinemia aspecifica e di sovraccarico primario e secondario (tabella 1).

In genere i pazienti giungono all'osservazione per il riscontro, spesso casuale, di elevati valori di ferritina sierica associati a valori di percentuale di saturazione della transferrina normali o paranormali (<45%): la maggior parte dei pazienti affetti da IRHIO è infatti asintomatica (più dell'80%). All'esame obiettivo possono essere presenti i segni correlati alle alterazioni metaboliche (sovrappeso in circa il 70% dei casi, ipertensione arteriosa dal 20 al 30% dei casi) e/o epatomegalia. Per quanto riguarda le indagini bioumorali, alle alterazioni degli indici dello stato del ferro sopradescritte si aggiungono quelle correlate ai dismetabolismi associati (iperglicemia a digiuno, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperuricemia). Le transaminasi, in particolare le ALT, possono essere elevate e ciò suggerisce la possibile presenza di una steatoepatite da confermare con la biopsia epatica. E' necessario, inoltre, indagare la presenza di uno stato di insulino resistenza mediante HOMA index (modello matematico che utilizza i valori di glicemia ed insulinemia basale) e/o curva da carico del glucosio con dosaggio della glicemia e dell'insulinemia. L'inquadramento diagnostico deve essere completato con l'ecografia addominale per la caratterizzazione morfologica del fegato.

La biopsia epatica permette di valutare la presenza, l'entità e la distribuzione del ferro e del grasso accumulato, oltre a fornire il grading e lo staging della malattia epatica. Tale indagine costituisce pertanto il gold standard nella diagnosi di IRHIO. Nei pazienti con sospetta IRHIO e senza fattori di rischio di danno d'organo, la RM può ritenersi sufficiente per la diagnosi. All'istologia il sovraccarico marziale è generalmente di entità lieve-moderata e più spesso di tipo misto (epatocitario e sinusoidale). La steatosi è presente in più del 50% dei pazienti (generalmente di grado I ed in zona 3 di Rappaport), l'infiammazione lobulare in circa il 25% e la fibrosi lieve-moderata nel 60%. Una fibrosi severa o cirrosi è stata descritta nel 10% degli IRHIO.

## Storia naturale

L'entità del sovraccarico di ferro nei pazienti con IRHIO sottoposti a follow-up tende a mantenersi costante nel tempo: da ciò l'ipotesi che esso, a differenza dell'emocromatosi ereditaria, raggiunga rapidamente un plateau. L'accumulo marziale, in genere di entità lieve-moderata, è in grado di determinare un danno epatico solo se associato ad altri fattori epatotossici quali la steatosi. Oltre al rischio di complicanze a livello epatico, va ricordato che il sovraccarico di ferro è da tempo considerato un fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, così come la sindrome metabolica.

---

### A. Iperferritinemia aspecifica

---

- stati infiammatori acuti o cronici
- processi afinalistici
- ipertiroidismo
- sindrome iperferritinemia e cataratta giovanile

---

### B. Sovraccarico di ferro primario

---

- emocromatosi ereditaria tipo I - *mutazioni del gene HFE*
- emocromatosi ereditaria tipo II - *mutazioni del gene dell'epcidina ed emojuvelina*
- emocromatosi ereditaria tipo III - *mutazioni del gene del recettore 2 della transferrina*
- emocromatosi ereditaria tipo IV - *mutazioni del gene della ferroportina*
- aceruloplasminemia

---

### C. Sovraccarico di ferro secondario

---

- pregresse emotrasfusioni o incongrua terapia marziale ev
- epatopatia cronica virale, autoimmune o colangitica
- porfiria cutanea tarda
- glicogenosi dell'adulto
- deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina
- anemie emolitiche e diseritropoietiche
- stasi/steatoepatite secondaria (alcool, farmaci, etc) o altre patologie

Tabella 1. Diagnosi differenziale.

## Terapia

La terapia dietetica, associata all'esercizio fisico, per la riduzione dell'insulino-resistenza e le eventuali terapie farmacologiche attive sui singoli dismetabolismi (ipoglicemizzante, ipolipemizzante, ipotensivante e con allopurinolo) rappresentano la prima opzione terapeutica. In due studi italiani è stato osservato, dopo un significativo calo ponderale, una riduzione dei valori di ferritina sierica e dei parametri metabolici (glicemia, trigliceridi e colesterolo). Questi dati indicano una relazione tra ferritina e insulino resistenza e suggeriscono che una parte dell'incremento della ferritina è correlato più al disturbo metabolico che al sovraccarico di ferro. Con il calo ponderale è stato evidenziato anche un miglioramento degli indici epatici (ALT e  $\gamma$ GT) confermando che non solo il sovraccarico di ferro, ma anche l'insulino resistenza esercita un ruolo nel determinare il danno epatico.

La rimozione del ferro mediante salassoterapia o terapia ferrochelante (desferoxamina) deve essere riservata a quei pazienti che presentano un sovraccarico marziale di entità almeno moderata e/o altri fattori epatotossici; in genere tali pazienti non normalizzano i valori di ferritina sierica anche dopo significativa riduzione del BMI. Nei pazienti con IRHIO la quantità media di ferro rimosso è di 3 g. La terapia ferodepletiva determina una riduzione dell'insulino-resistenza (HOMA index), supportando l'ipotesi di una relazione anche tra sovraccarico di ferro ed insulino resistenza. Analogamente alla dieta, la ferodeplezione riduce i valori di transaminasi (in particolare ALT).

L'utilizzo e l'efficacia di farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e tiazolidinedioni) in questi pazienti non sono stati ancora valutati.

## Bibliografia

1. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997; 349: 95-7.
2. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, LeGall JY et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155-63.
3. Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Laine F, Quentin V, David D, Brissot P et al. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001; 35: 344-9.
4. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, Salvioni A et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(8): 1513-8.
5. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarc'h A, Deugnier Y. Histologic features of the liver in insulin resistance-associated iron overload. A study of 139 patients. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 263-70.
6. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8): 2448-55.
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
8. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology* 2004; 39: 21-9.
9. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003; 101:4148-54.
10. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998; 83: 447-55.
11. Piperno A, Vergani A, Salvioni A, Trombini P, Viganò M, Riva A, Zoppo A et al. Effects of venesections and restricted diet in patients with the insulin-resistance hepatic iron overload syndrome. *Liver International* 2004; 24: 471-6.
12. Ferranini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *Lancet* 2000; 355: 2181-2.
13. Valenti L, Fracanzani AL, Fargion S. Effect of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease without carbohydrate intolerance. *Gastroenterology* 2003; 124: 866.