

STEATOEPATITE NON ALCOLICA ED OBESITA'

Quale ruolo per il tessuto adiposo ?

di Sara Azzolini e Claudio Pagano

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

Definizione

La NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease, epatopatia non alcolica, epatopatia metabolica, malattia da fegato grasso) è una condizione di recente definizione e rappresenta la causa più comune di patologia cronica epatica. In particolare preoccupa il suo potenziale evolutivo verso le fasi più avanzate quali la fibrosi e la cirrosi criptogenetica. Essa viene sospettata sulla base di alcuni elementi clinici (epatomegalia, alterazione degli indici di citolisi epatica, obesità, aumentata ecogenicità epatica all'ecografia), dopo aver escluso che questi segni siano secondari ad abuso di alcool, epatiti virali ed autoimmuni, ed altre possibili cause di steatosi epatica secondaria illustrate nella tabella I. La diagnosi deve comunque essere confermata dall'esame istologico della biopsia epatica, che rappresenta a tutt'oggi l'indagine golden standard.

Le caratteristiche istologiche che oggi definiscono la steatoepatite non alcolica (NASH) furono descritte per la prima volta da Thaler nel 1962 a Vienna, anche se il termine NASH fu coniato più recentemente nel 1980 da Ludwig. Nel corso degli anni questa sindrome clinica ha trovato diverse denominazioni: *diabetes hepatitis, non-alcoholic steatonecrosis, alcohol like liver disease in non alcoholic status, non alcoholic fatty hepatitis, fatty liver hepatitis, bright liver syndrome, non alcoholic steatosis syndrome*. Ognuna di queste denominazioni poneva l'accento su diversi aspetti della stessa sindrome clinico-patologica. Solo nel 1986 venne proposto il termine NAFLD che racchiude un ampio spettro di quadri clinico-patologici, dalla steatosi, alla steatosi con aspetti necro-infiammatori (steatoepatite), fino alla fibrosi ed alla cirrosi. La steatosi è, peraltro, un reperto molto comune nelle biopsie epatiche e viene considerato non patologico se inferiore al 5% del peso del fegato.

Epidemiologia

La prevalenza della NAFLD nel mondo non è oggi ben chiara. La NAFLD rappresenta la più comune causa di alterazione dei test di funzionalità epatica nella popolazione adulta. Infatti fra i soggetti con valori ripetutamente elevati di transaminasi, il 15-39% mostra la presenza di steatosi ed il 1-5% segni di steatoepatite alla biopsia epatica.

La diagnosi di NAFLD avviene solitamente intorno alla 5°-6° decade. In rilievi autoptici eseguiti in individui deceduti per cause accidentali è stata riscontrata una prevalenza del 24% per la NAFLD e del 1-3% per la NASH. Tale percentuale raggiunge il 57-74% nella popolazione obesa. E' opportuno sottolineare che la NAFLD è presente non solo negli adulti, ma anche nei bambini, con una prevalenza generale del 2.6% che raggiunge il 22-53 % fra i bambini maschi ed obesi.

Uno studio epidemiologico condotto di recente nella popolazione italiana ha rilevato una prevalenza della NAFLD tra il 20% ed il 25%, utilizzando il metodo ecografico. Nonostante la prevalenza sia di gran lunga maggiore negli obesi, il 10-20% dei soggetti affetti da NAFLD è costituito da soggetti magri.

Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per la NAFLD sono l'obesità, il diabete mellito di tipo 2 e le dislipidemie.

Per quanto riguarda l'obesità, la prevalenza della NAFLD aumenta all'aumentare del BMI e dell'adiposità addominale. Per quanto attiene invece all'associazione tra NAFLD e dislipidemia, questa sembra più stretta con l'ipertrigliceridemia piuttosto che con l'ipercolesterolemia. Anche la presenza di una anamnesi familiare positiva per steatoepatite o cirrosi criptogenetica rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. La stretta associazione della NAFLD con il diabete, l'obesità centrale e la dislipidemia, tre elementi centrali per la definizione della sindrome metabolica, ha fatto ipotizzare che essa potesse essere considerata una manifestazione epatica della sindrome metabolica e dividerne i meccanismi patogenetici che ne sono alla base, in particolare l'insulino-resistenza. In un recente studio, la maggioranza dei pazienti con NAFLD presenta almeno un criterio diagnostico della sindrome metabolica, mentre circa un terzo soddisfa almeno 3 criteri.

Diagnosi

Nella maggioranza dei casi la NAFLD decorre asintomatica ed il riscontro occasionale di epatomegalia, alterazione della transaminasi oppure il riscontro incidentale di fegato brillante all'ecografia ne suggeriscono la presenza. L'epatomegalia è presente in oltre il 50% dei soggetti, ma sale al 95% se la valutazione delle dimensioni epatiche viene eseguita mediante ecografia. L'aumento dell'ALT, dell'AST o di entrambe è spesso l'unico reperto laboratoristico che si riscontra. Diversamente dal danno alcolico, il rapporto AST/ALT è minore di 1; se superiore a 1 suggerisce la presenza di NAFLD di grado avanzato. E' però importante sottolineare che l'alterazione degli indici di citolisi epatica è presente solo in un terzo dei pazienti con NAFLD mentre la maggior parte di essi non presenta alterazioni biochimiche di rilievo. Alterazioni della sintesi proteica epatica o iperbilirubinemia sono presenti solo in pazienti con cirrosi,

Nutrizionali	nutrizione parenterale totale, rapida perdita di peso, bypass chirurgico intestinale
Farmacologiche	amiodarone, ASS, tetraciclina i.v., didanosina, cocaina, perexilene, ipervitaminosi A, diltiazem
Tossiche	Funghi tossici (<i>Amanita Phalloides, Lepiota</i>) Fosforo petrolchimico, tossina del <i>Bacillus Cereus</i>
Metaboliche	Steatosi acuta della gravidanza, sindrome di Reye
Altre	Malattie infiammatorie intestinali, infezione HIV, diverticolosi del piccolo intestino con eccessiva crescita batterica

Tabella I. Cause di steatosi epatica secondaria.

Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige

mentre la presenza di iperglicemia, ipertrigliceridemia e/o riduzione delle HDL depone per la co-presenza della sindrome metabolica.

La principale caratteristica ecografica nella NAFLD è rappresentata da una aumentata riflettenza del parenchima epatico. Un'altra caratteristica ecografica è la mancata visualizzazione dei dettagli dell'architettura intraepatica, dei rami della vena porta e, nei casi più marcati, del diaframma. E' però importante sottolineare che l'ecografia non è in grado di distinguere la fibrosi dalla steatosi. L'ecografia ha una sensibilità dell'89% e una specificità del 93% nella diagnosi di steatosi. Indagini più invasive e costose come la TAC e la RMN consentono anch'esse di rilevare un'aumentato contenuto lipidico del fegato, anche se sono meno utilizzate nella pratica clinica a questo scopo. Misurazioni molto precise del grasso intraepatico a scopo di ricerca si ottengono con la spettroscopia RMN. Va comunque ribadito che nessuna di queste tecniche è in grado di diagnosticare l'infiltrazione infiammatoria e la fibrosi. Pertanto, per poter diagnosticare in modo accurato la NAFLD è necessario ricorrere alla biopsia epatica, soprattutto se è richiesta una sua accurata stadiazione.

Istologia

Il quadro istologico della NAFLD è indistinguibile da quello indotto dall'abuso alcolico. In generale la NAFLD è caratterizzata da steatosi, infiltrato infiammatorio misto, rigonfiamento e necrosi epatocitaria, corpi di Mallory, nuclei vacuolati e stipati di glicogeno, depositi di ferro. Nel 1999 Brunt ha proposto dei criteri semiquantitativi di stadiazione della NASH. Essi si basano sulla valutazione di 3 parametri - steatosi, infiammazione e fibrosi - ognuno dei quali è valutato su una scala di 3 o 4 punti. Nel 2005 la stessa Brunt ha proposto un nuovo sistema di score che comprende 14

variabili istologiche, 4 delle quali sono semiquantitative mentre le altre 10 vengono descritte come variabili dicotomiche (presenti/assenti). Uno score ≥ 5 individua la NASH, mentre uno score ≤ 3 esclude la diagnosi di NASH. Uno score tra 3-5 è considerato "borderline". Le indicazioni all'esecuzione della biopsia epatica sono ancora argomento di discussione poiché la maggior parte dei pazienti ha un basso rischio di evoluzione della malattia verso la cirrosi. Ciononostante la biopsia rimane attualmente il golden standard per una adeguata definizione diagnostica e prognostica della NAFLD.

La storia naturale

La storia naturale della NAFLD non è ancora ben definita, ma sembra esser correlata con il grado di danno istologico. Non vi sono dati certi sulla progressione della malattia e su quali siano i fattori predittivi dell'evoluzione del danno epatico da semplice steatosi a steato-epatite e fibrosi. Il rischio di sviluppare cirrosi nell'arco di 15-20 anni è del 1-2% nei pazienti che presentano un quadro istologico di sola steatosi, mentre nei pazienti che hanno una diagnosi istologica di NASH il rischio può arrivare al 12% dopo 8 anni. Secondo molti autori in questi pazienti, una volta raggiunto lo stadio di cirrosi, aumenta anche il rischio di epatocarcinoma.

Nonostante il rischio di progressione della malattia sia mediamente basso, esso appare molto eterogeneo ed una percentuale non trascurabile dei pazienti presenta una evolutività rapida. Gli unici fattori prognostici fino ad ora individuati come predittivi di un maggior rischio di progressione sono la presenza del diabete ed l'alto BMI. Poco utili si sono invece rivelati i comuni marcatori biochimici come le transaminasi.

Eziopatogenesi

La disponibilità di cibo pressoché illimitata del mondo occidentale e la sempre più frequente condizione di bilancio energetico positivo, fa sì che l'organismo necessiti di sistemi di deposito del surplus energetico. Il principale di questi sistemi è costituito dal tessuto adiposo in cui l'energia viene immagazzinata sotto forma di trigliceridi. In alcune condizioni però, l'accumulo ectopico di trigliceridi avviene in organi o tessuti che non sono deputati a questa funzione (muscolo scheletrico, pancreas, cuore, fegato). L'accumulo di lipidi in questi tessuti comporta importanti ripercussioni negative metaboliche e funzionali ed è strettamente associata allo sviluppo di insulino-resistenza muscolare ed epatica. L'ipotesi etio-patogenetica della NAFLD attualmente più accreditata, prevede che un ruolo chiave, soprattutto nelle prime fasi della malattia, sia svolto proprio dall'insulino-resistenza. L'osservazione della storia naturale della NAFLD e delle sue caratteristiche istologiche e biochimiche, ha portato a formulare un modello a "due colpi" del danno epatico proposta da Day e James nel 1998. Il *primo evento* porta all'accumulo iniziale di trigliceridi all'interno dell'epatocita ed è caratterizzato, a livello cellulare, da complesse alterazioni del metabolismo lipidico epatocitario che interessano sia l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi liberi che il metabolismo delle lipoproteine. Un evento chiave che porterebbe a queste alterazioni, oltre all'insulino-resistenza, sarebbe l'aumentato flusso di acidi grassi liberi che giunge al fegato attraverso il circolo portale. Il *secondo*

Clinici	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento persistente delle transaminasi. • Assenza di uso o abuso di alcolici • Asintomaticità o sintomi non specifici • Assenza di malattia epatica specifica cronica
Laboratoristici	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertransaminasemia (2-4 volte i limiti di norma) • Normale funzionalità epatica. • Negatività di HBsAG, antiHCV, anti-mitocondrio • Normali livelli di eruloplasmina, alfa1-antitripsina e saturazione della transferrina
Diagnostica per immagini	<ul style="list-style-type: none"> • Fegato iperecogeno all'ecografia • Ridotta densità epatica alla TAC (diffusa o focale) • Immagini brillanti nelle sequenze T1 alla RMN
Istologia	<ul style="list-style-type: none"> • steatosi macrovescicolare diffusa o centrolobulare • epatociti rigonfi, necrosi epatocitaria • infiltrati infiammatori di tipo misto • fibrosi • corpi di Mallory • lipogranulomi, nuclei ricchi in glicogeno.

Tabella II. Criteri clinici e strumentali utili nella diagnosi di NAFLD.

Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige

evento è caratterizzato dalla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e prodotti della perossidazione lipidica – secondari ad alterazioni mitocondriali – che causano necrosi epatocitaria, attivazione delle cellule stellate epatiche, produzione di citochine e richiamo di cellule infiammatorie, che sono il prerequisito per sviluppare la fibrosi. Di particolare importanza sembrerebbe il ruolo di alcune citochine proinfiammatorie quali il tumor necrosis factor- α (TNF α) e la resistina.

L'obesità è oggi considerata uno stato infiammatorio cronico. I macrofagi accumulati nel tessuto adiposo aumentano la secrezione delle citochine infiammatorie come il TNF α , l'interleuchina 6 e la resistina. E' quindi ipotizzabile che, non solo le citochine prodotte nel fegato, ma anche quelle rilasciate dal tessuto adiposo viscerale possano contribuire alla storia naturale della NAFLD innescando e/o potenziando esse stesse meccanismi infiammatori, apoptotici e profibrotici.

Insulino-resistenza, e NAFLD: ruolo del tessuto adiposo

La teoria che sostiene un ruolo diretto del tessuto adiposo viscerale nella patogenesi di insulino-resistenza, diabete e dislipidemia è stata spesso indicata come *portal/visceral theory*, perché è basata sulla particolare collocazione anatomica del tessuto adiposo viscerale. Esso è, infatti, drenato dal sistema venoso portale e quindi le sostanze da esso rilasciate vengono veicolate direttamente al fegato. Secondo questa teoria l'elevata attività lipolitica del grasso omentale produce un alto flusso di acidi grassi liberi nella vena porta e quindi al fegato. Infatti l'attività della lipoproteinlipasi omentale è 50% maggiore rispetto al grasso sottocutaneo. E' stato dimostrato che il sovraccarico di acidi grassi liberi che giunge al fegato aumenta la produzione e secrezione di VLDL, promuove la gluconeogenesi e riduce la clearance epatica dell'insulina, producendo iperinsulinemia periferica.

A livello epatocitario gli FFA stimolano la gluconeogenesi, l'aumento della glicogeno-sintesi, ma anche una aumentata espressione ed attività dell'enzima *glucosio-6-P fosfatasi*, lo step limitante per il rilascio di glucosio da parte del fegato.

L'aumento di FFA circolanti andrebbe inoltre a limitare l'uptake di glucosio da parte dei tessuti periferici, in particolari nel muscolo, secondo quanto ipotizzato dell'ipotesi di Randle. Infatti, in tessuti che sono in grado di utilizzare sia FFA che glucosio, esiste una competizione tra questi due substrati, per cui in condizioni di aumentata disponibilità di FFA, l'uptake di glucosio è ridotto.

E' stato dimostrato in modelli animali geneticamente privi di tessuto adiposo, che l'assenza di depositi adiposi determina accumulo di trigliceridi negli altri tessuti insulino-sensibili (muscolo e fegato) con conseguente sviluppo di insulino-resistenza severa. Questi topi, privi di tessuto adiposo bianco, presentano epatosteatosi, diabete, trigliceridi ed FFA aumentati. Il trapianto di tessuto adiposo corregge il difetto di segnale dell'insulina e normalizza il contenuto di lipidi nel muscolo e nel fegato. Questo modello dimostra che potrebbe esistere un controllo da parte del tessuto adiposo sui depositi di TG ectopici. L'atrofia del grasso sottocutaneo è anche un effetto collaterale della terapia antiretrovirale (HAART) in pazienti con infezione da HIV. Più del 50% dei pazienti che assumono questa terapia hanno segni di lipodistrofia, con perdita del tessuto adiposo sottocutaneo e accumulo del

grasso a livello addominale, insulino resistenza severa ed epatosteatosi.

Alla luce di queste evidenze è stata elaborata una nuova teoria che collega il tessuto adiposo all'insulino resistenza in maniera più articolata. Infatti non solo l'eccesso di adiposità determina insulino resistenza, ma anche la sua assenza. Una teoria che oggi spiega questi fenomeni, apparentemente contrastanti, è la cosiddetta *overflow hypothesis/ectopic fat storage*. L'incapacità del tessuto adiposo di immagazzinare trigliceridi in modo illimitato porta al loro deposito negli epatociti e nelle fibre muscolari. L'insulino-resistenza sarebbe il risultato dell'incapacità del tessuto adiposo ad espandersi indefinitamente per depositare il cronico eccesso di calorie. In altri termini, quando la capacità degli adipociti viene superata, il grasso si deposita negli altri tessuti insulino-sensibili, dove il metabolismo intracellulare dei trigliceridi interferisce con il segnale dell'insulina, il trasporto e la fosforilazione del glucosio, fa aumentare la gluconeogenesi e la sintesi di glicogeno nel muscolo e nel fegato. Questa teoria, tuttavia, non spiega la presenza di NAFLD in pazienti normopeso e neppure lo sviluppo di steatosi in pazienti affetti da epatite cronica HCV-correlata (soprattutto genotipo 3) in cui l'accumulo di trigliceridi nell'epatocita non si associa ad insulino-resistenza. Chitturi definisce l'insulino-resistenza requisito essenziale per la NASH, indipendentemente dal grado di obesità. Questa considerazione è supportata dagli studi condotti con alcuni farmaci insulino-sensibilizzatori utilizzati nella terapia del diabete. Il troglitazone, un farmaco insulino sensibilizzante della famiglia dei tiazolidinedioni (ligandi del PPAR γ) riduce significativamente il livello delle transaminasi nei pazienti diabetici con NAFLD, con miglioramento anche del quadro istologico. In modelli animali di topi obesi con NASH, knock-out per il gene della leptina (*ob/ob*), il trattamento con metformina riduce significativamente il livello delle transaminasi. Un nuovo ligando del recettore PPAR γ , il rosiglitazone, riduce AST, ALT e migliora l'istologia epatica. La sospensione di questi farmaci fa ritornare i valori di AST, ALT ai valori pre-trattamento.

Ruolo delle adipochine nella NAFLD

La NASH, si sviluppa soprattutto in pazienti obesi, affetti da diabete mellito di tipo 2 e con insulino-resistenza, condizioni caratterizzate da uno stato infiammatorio di basso grado. In queste condizioni patologiche lo stress ossidativo ed una abnorme produzione di citochine, sembrano contribuire allo sviluppo e perpetuazione dello stato infiammatorio.

L'eccesso di TNF α rappresenta uno degli eventi più precoci nel danno cellulare epatico e la sua iperproduzione è stata proposta come evento chiave nella patogenesi della NAFLD. Il TNF α stimola la lipogenesi negli epatociti e la produzione di altre citochine chemiotattiche che richiamano cellule infiammatorie, provocano il danno epatocitario, inducono apoptosi degli epatociti ed iniziano il processo di fibrogenesi. Il TNF α determina insulino-resistenza nel tessuto adiposo con conseguente aumento del rilascio dei FFA e dell'afflusso epatico di acidi grassi attraverso il circolo portale.

I livelli di adiponectina sono diminuiti nei pazienti con sindrome metabolica. Poiché l'adiponectina possiede azione anti-infiammatoria e anti-fibrogeniche, i bassi livelli circolanti potrebbero essere responsabili, almeno in parte, dello sviluppo della NAFLD. Infatti recenti studi hanno dimostrato che la somministrazione di adiponectina nel topo

Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige

allevia lo sviluppo della steatoepatite sia alcolica che non alcolica e che questo effetto è mediato dal TNF α . Allo stesso modo, la somministrazione di tetracloruro di carbonio in topi adiponectino-deficienti causa fibrosi epatica molto più estesa che nel topo normale. Nell'uomo, i ridotti livelli di adiponectina correlano inversamente con la concentrazione circolante di transaminasi sostenendo anche nell'uomo il ruolo dell'adiponectina nello sviluppo della NAFLD. Inoltre, poiché l'adiponectina è ridotta nei soggetti con iperinsulinemia e l'insulina downregola l'espressione del recettore di tipo 1 e 2 dell'adiponectina a livello epatico, livelli circolanti più bassi di adiponectina e la ridotta espressione dei suoi recettori possono entrambi essere dovuti all'iperinsulinemia. Bassi livelli di adiponectina determinano l'aumento della sintesi di acidi grassi, l'accumulo di trigliceridi epatici e la ridotta ossidazione degli acidi grassi.

Diversi studi hanno indagato i livelli di leptina in relazione alla funzione epatica ed agli enzimi epatici. Livelli alti di leptina sono stati trovati in associazione con elevati enzimi epatici o con steatosi epatica, indipendentemente dal BMI e perciò si è pensato che questa potesse essere coinvolta nella NAFLD.

Recenti studi in vitro sostengono che la leptina abbia un ruolo profibrotico. La leptina viene secreta dalle cellule stellate epatiche ed è un potente mitogeno per le stesse cellule e un inibitore della loro apoptosi. Inoltre la leptina aumenta l'espressione del collagene α_2 , del procollagene-1 e TGF- β_1 , una citochina con spiccata azione profibrotica espressa soprattutto nelle cellule di Kupffer e nelle cellule endoteliali sinusoidali. La relazione tra leptina e fibrosi epatica non è, però, stata confermata in vivo nell'uomo. Infatti sia l'espressione epatica della leptina e del suo recettore che i livelli della proteina circolante non sono modificati nei pazienti con NAFLD. Complessivamente questi elementi suggerirebbero che la leptina non contribuisce allo sviluppo e alla progressione della NAFLD, o meglio, che la leptina potrebbe essere necessaria, ma non sufficiente allo sviluppo della fibrosi.

Un'altra adipochina con azione pro-infiammatoria, che potrebbe potenzialmente essere coinvolta nella patogenesi della NAFLD, è la resistina. I pazienti affetti da NAFLD presentano livelli aumentati di resistina circolante e di espressione nel tessuto adiposo. Gli elevati livelli di resistina non correlano con il BMI, né con il grado di insulino-resistenza quanto piuttosto, con la gravità istologica della malattia.

La terapia

Poiché la sindrome metabolica e le sue componenti sono le principali cause della NAFLD, il suo trattamento è simile a quello della sindrome metabolica. La terapia ha come obiettivi il calo ponderale, l'insulino-resistenza o il diabete, e la dislipidemia. Non è ancora disponibile alcun trattamento specifico nei confronti del danno epatico, mentre sono disponibili pochi studi randomizzati e controllati sull'efficacia di trattamenti farmacologici.

Il calo ponderale migliora la sensibilità insulinica e può risolvere la NAFLD. Una riduzione del 10% del peso in soggetti sovrappeso è in grado di normalizzare i livelli di transaminasi ed è quindi da considerarsi come un importante obiettivo da raggiungersi in un periodo di 6 mesi. L'esercizio fisico è un altro importante fattore per

raggiungere e consolidare la riduzione ponderale e contribuisce, esso stesso, al miglioramento della sensibilità insulinica. Anche il calo ponderale ottenuto con chirurgia bariatrica è in grado di migliorare i livelli degli enzimi epatici.

Attualmente è documentato in letteratura l'effetto di due farmaci insulino-sensibilizzanti sulla NAFLD. La metformina ha come bersaglio principale il miglioramento della sensibilità insulinica epatica e si è dimostrata in grado di ridurre i livelli di transaminasi in una percentuale di pazienti superiore rispetto alla sola dieta. Essa inoltre migliora anche la steatosi epatica, la necro-infiammazione e la fibrosi alla biopsia. Studi preliminari con i tiazolidinedioni, una classe di farmaci che migliora la sensibilità insulinica attraverso il legame con il PPAR γ , indicherebbero un possibile effetto benefico anche di queste molecole nella NAFLD, ma tali dati richiedono ulteriori conferme in studi clinici randomizzati.

Conclusioni

Nel contesto dell'attuale epidemia dell'obesità la NAFLD rappresenta la più frequente epatopatia nei paesi occidentali. Essa rappresenta la manifestazione epatica della sindrome metabolica. L'attuale modello patogenetico si basa su specifiche alterazioni del metabolismo epatico dei lipidi che porterebbe all'accumulo di trigliceridi intraepatocitari ed all'innescò di una reazione infiammatoria. Un ruolo primario sarebbe svolto dall'insulino resistenza ed in particolare da un aumentato flusso di acidi grassi liberi che giunge al fegato. Il tessuto adiposo, ed in particolare quello viscerale, produce numerose adipochine. Tra queste l'adiponectina sembra strettamente associata all'insulino-resistenza nella NAFLD. La resistina, una adipochina con proprietà pro-infiammatorie, è associata al grado di necro-infiammazione all'esame istologico. Più controverso appare il ruolo della leptina. Riguardo al suo ruolo nella patogenesi della NAFLD, a fronte di numerose evidenze in vitro circa un'azione profibrogenica, il suo ruolo non è confermato in vivo nell'uomo.

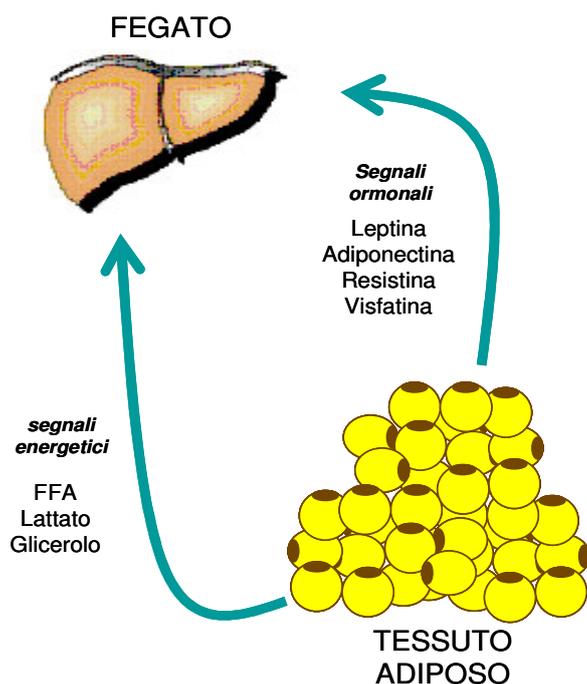


Figura 2. L'asse tra tessuto adiposo viscerale ed il fegato è costituito da segnali di tipo chimico ed ormonale.

Bibliografia

1. Adams L et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132-8
2. American Gastroenterology Association Medical Position Statement: Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002; 123: 1705-25
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31
4. Bedogni G et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatol* 2005;42:44-52
5. Bjorntorp P. 'Portal' adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493-6
6. Brandbury MW et al. Lipid metabolism in hepatic steatosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:639-71
7. Browning JD et al. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147-52
8. Browning JD et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatol* 2004;40:1387-95
9. Brunt EM et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74
10. Brunt EM et al. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol* 2004;35:1070-82
11. Bugianesi E et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1882-90
12. Carr A et al. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30
13. Cortez-Pinto H et al. Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:1089-104
14. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31
15. Day CP et al. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterol* 1998;114:842-5
16. Diamond J et al. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? Review article. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:539-43
17. Dixon JB et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterol* 2001;121:91-100
18. Fassio E et al. Natural History of Nonalcoholic Steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatol* 2004;40:820-26
19. Musso G et al. Adipokines in NASH: postprandial Lipid metabolism as link between adiponectin and Liver Disease. *Hepatol* 2005;42:1157-83
20. Gavrilova O et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipotrophic mice. *J Clin Invest* 2000;105:271-8.
21. Lin HZ et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998-1003
22. Loguercio C et al. Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological and pathophysiological aspects. *J Hepatol* 2001;35:568-74
23. Ludwig J et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8
24. Marchesini G et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease a feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50
25. Marra F. Leptin and liver fibrosis: a matter of fat. *Gastroenterol* 2002;122:1529-32
26. Milan G et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 2002;10:1095-103
27. Mittelman SD et al. Control of hepatic glucose production by omental lipolysis. *Diabetes* 1999;48:A51
28. Morvarid K et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol* 2005;288:E454-61
29. Muse ED et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2004;114:232-9
30. Neuschwander-Tetri BA et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatol* 2003; 38: 1008-17
31. Pagano C et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocr* 2005;152:113-8
32. Pagano C et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocr Metab* 2006;91:1081-6.
33. Petersen KF et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005;54:603-8
34. Randle PJ et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-9
35. Schäffler A et al. Mechanisms of Disease: adipocytokines and visceral adipose tissue- emerging role in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:273-80
36. Svedberg J et al. Fatty acids in the portal vein of the rat regulate hepatic insulin clearance. *J Clin Invest* 1991;88:2054-8
37. Thaler H. Die Fettleber und ihre pathogenetische beziehung zur leberzirrhose. *Virch Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1962;335:180-210.
38. Xu A et al. The fat derived hormon adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100