

La steatosi epatica non alcolica: una nuova insidia per il cardiologo

Roberto Tarquini¹, Chiara Lazzeri², Maria Boddi², Fabio Marra¹, Rosanna Abbate², Gian Franco Gensini²

¹Dipartimento di Medicina Interna, ²Dipartimento Cuore e Vasi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Key words:

Cardiovascular diseases;
Non-alcoholic fatty liver disease;
Risk stratification.

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ranges from 17% to 33% in the general population. It is frequently associated with obesity (60-90%), dyslipidemia (27-92%), diabetes (28-55%) and arterial hypertension (22%); in the presence of the metabolic syndrome, its incidence is 2-fold higher. NAFLD can be considered as an early mediator of the atherosclerotic process with which it shares some pathogenetic mechanisms (insulin resistance, oxidative stress, endothelial dysfunction, inflammatory activation). Patients with NAFLD are usually asymptomatic, high values of liver enzyme tests being the most common finding. Although liver biopsy is the current gold standard for diagnosis of NAFLD, it is not a practical screening tool given the cost, time-consuming nature and potential morbidity of this procedure. Ultrasound is a relatively inexpensive technique of liver imaging. Patients with NAFLD exhibit a higher mortality rate than the general population. The most frequent causes of death are represented by liver-related diseases, malignant neoplasms and cardiovascular disease, the latter being as frequent as malignant neoplasms. Data on cardiac abnormalities in patients with NAFLD are scarce. Abnormalities in left ventricular geometry and diastolic function have been described in patients with NAFLD as well as a more severe coronary artery disease characterized by vulnerable plaques, though observed in small cohort studies. According to the available evidence, NAFLD should be taken into consideration by cardiologists because its identification allows a better risk stratification in both primary and secondary prevention. Its correlation with coronary artery disease strongly suggests that NAFLD plays a proatherogenic role *per se*, in addition to the well known atherosclerotic risk factors. The finding of increased fatty liver content should prompt to assess the coexistence of other risk factors as well as to tailor the appropriate therapeutic regimen in order to reduce fatty liver content.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (9): 660-669)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 15 luglio 2009;
nuova stesura il 10
settembre 2009; accettato
il 16 settembre 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto Tarquini

Dipartimento
Specialità Mediche
Azienda Ospedaliero-
Universitaria Careggi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail: rtarquini@unifi.it

Per steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) si intende uno spettro clinico-istologico che va dalla steatosi epatica isolata, alla steatoepatite non alcolica (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) fino alla cirrosi epatica e, più raramente, all'epatocarcinoma¹. È stato stimato che ben il 15-25% dei pazienti con NASH presenterà una progressione verso la cirrosi epatica e il 30-40% dei pazienti con cirrosi nei 10 anni successivi morirà per patologia epato-correlata^{1,2}.

La steatosi epatica è stata considerata per lungo tempo una patologia benigna con impatto clinico scarso o assente². Negli anni '70, la NAFLD³ è stata riconosciuta essere un precursore della cirrosi epatica, ma è stato solo nel 1997 che Lonardo⁴ individuò e descrisse un legame tra NAFLD e aterosclerosi accelerata. Nel 1998, in uno studio effettuato su soggetti di sesso maschile, la prevalenza della steatosi epatica era significativamente più alta nei soggetti sedentari, al pari di altri fattori di rischio cardiovascolare [quali le lipoproteine ad alta densità (HDL) e i trigliceridi]⁵.

La NAFLD deve entrare nel bagaglio culturale del cardiologo per la frequenza di questa

patologia, per la sua associazione con i principali fattori di rischio cardiovascolare [*in primis* la sindrome metabolica (SM)] e con la malattia coronarica e soprattutto perché suscettibile, una volta diagnosticata, di terapia.

Cenni epidemiologici

La NAFLD è una delle cause più frequenti di aumento delle transaminasi, interessando dal 15% al 25% della popolazione generale in vari paesi (con valori che oscillano dal 20% al 40% negli Stati Uniti e dal 10% al 20% nei paesi asiatici)⁶; la sua prevalenza aumenta fino al 70-90% dei pazienti obesi o con diabete mellito di tipo 2⁷⁻¹⁰. In considerazione del fatto che l'incidenza dell'obesità è in rapido aumento anche nei bambini, la NAFLD è la causa più frequente di malattia epatica in età pediatrica¹¹.

Sebbene possa essere riscontrata anche nei bambini, la NAFLD si presenta più frequentemente nei giovani adulti, con un picco di incidenza tra i 40 e i 60 anni, mentre è meno frequente negli anziani (forse perché que-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) è un quadro di frequente riscontro soprattutto in quelle categorie di pazienti che più spesso consultano lo specialista cardiologo, quali gli obesi, i diabetici e i pazienti con sindrome metabolica. La stretta associazione con i fattori di rischio classici ma soprattutto l'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari nei pazienti con NAFLD fanno sì che questa patologia non possa essere considerata di esclusiva pertinenza dell'epatologo.

Questioni aperte. È verosimilmente un mediatore precoce del processo aterosclerotico, con il quale condivide alcuni dei meccanismi patogenetici (insulino-resistenza, stress ossidativo, disfunzione endoteliale, attivazione infiammatoria). I pazienti con NAFLD presentano un rischio di morte superiore alla popolazione generale e le malattie cardiovascolari insieme a quelle epatiche e neoplastiche rappresentano le cause più frequenti.

Le ipotesi. Scarsi sono gli studi relativi alle alterazioni cardiache in corso di NAFLD. Sono state descritte alterazioni della geometria ventricolare sinistra e lieve disfunzione diastolica ed in studi effettuati su un numero limitato di pazienti è stata osservata una malattia coronarica più estesa e la presenza di placche vulnerabili. Sulla base delle evidenze disponibili, nell'ambito di una valutazione cardiologica in prevenzione primaria, la NAFLD deve essere ricercata per un'ottimale e completa stima del rischio cardiovascolare (anche se ancora i dati sono scarsi e il rapporto costo-efficacia resta da definire), essenzialmente perché può essere considerata un "fattore modificabile". In prevenzione secondaria, invece, il cardiologo deve ricercare la NAFLD non per stimare il rischio cardiovascolare, ma per un'ottimale personalizzazione della strategia terapeutica, che tenga conto anche di questa patologia, potenzialmente reversibile.

elementi caratterizzanti la SM, sono frequentemente associati alla NAFLD, tanto che la NAFLD è stata considerata una manifestazione epatica della SM^{10,13}. Se da un lato la prevalenza della NAFLD è circa 2 volte nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale¹⁴, i pazienti con SM hanno una probabilità di 4-11 volte superiore rispetto ai soggetti di controllo di sviluppare NAFLD. Inoltre, se le due patologie coesistono, la possibilità di una regressione delle lesioni epatiche è sensibilmente ridotta¹⁵. Nonostante la stessa associazione tra NAFLD e SM, solo il 36% dei pazienti con NAFLD presentano almeno tre criteri della SM¹⁶ ed in teoria è possibile speculare che la NAFLD di per sé possa conferire un rischio aggiuntivo al di là della sua associazione con i fattori di rischio noti tanto che non può più essere considerata semplicemente l'"espressione epatica" della SM. In linea con questa ipotesi anche alcune considerazioni sull'"elemento temporale", ovvero sulla relazione tra NAFLD e sviluppo di aterosclerosi. A questo proposito è stato osservato, in un studio prospettico su 2103 pazienti con diabete mellito di tipo 2 seguiti per un periodo di follow-up di 5 anni, che la NAFLD si associava ad un rischio aumentato di eventi futuri cardiovascolari anche dopo aggiustamento per i classici fattori di rischio (ed in particolare l'entità del controllo glicemico, le transaminasi e la presenza di SM)^{9,14,17}. Risultati analoghi sono stati riportati da Hamaguchi et al.¹⁸ i quali, in uno studio prospettico su soggetti giapponesi apparentemente sani, hanno confermato che la NAFLD è un fattore predittivo di eventi cardiovascolari, indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali. Inoltre, in una analisi multivariata in cui sia la NAFLD che la SM sono inserite come covariate, soltanto la NAFLD (e non la SM) mantiene una correlazione indipendente con gli eventi cardiovascolari. Queste evidenze suggeriscono che la NAFLD può essere considerata attivamente partecipante nello sviluppo dell'aterosclerosi (Tabella 1).

sti soggetti presentano una mortalità più elevata)¹². Il sesso femminile sembra essere risparmiato, specie nell'età fertile, forse grazie ad un ruolo protettivo offerto dagli estrogeni.

L'obesità addominale, il diabete mellito di tipo 2, l'insulino-resistenza, l'ipertensione e la dislipidemia (Figura 1),

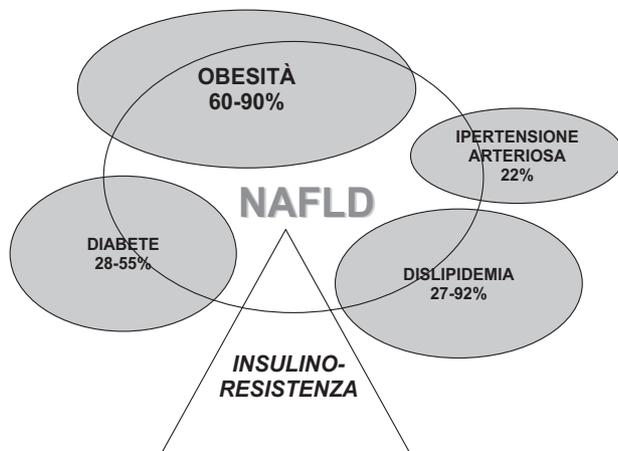


Figura 1. Condizioni patologiche più frequentemente associate alla steatosi epatica non alcolica (NAFLD).

Tabella 1. Epidemiologia della steatosi epatica non alcolica (NAFLD).

- La NAFLD ha una prevalenza nella popolazione generale del 15-25%; nei soggetti obesi dell'80%.
- Picco di incidenza a 40-60 anni, più frequente nel sesso maschile.
- Associazione con obesità (60-90%), diabete mellito (28-55%), dislipidemia (27-92%), ipertensione arteriosa (22%).
- La prevalenza della NAFLD è circa 2 volte più elevata nei pazienti con sindrome metabolica rispetto alla popolazione generale.

Diagnosi di steatosi epatica non alcolica (Figura 2)

La maggior parte dei pazienti con NAFLD non lamenta alcun disturbo al momento della diagnosi anche se alcuni riferiscono astenia e una sensazione di gonfiore addominale¹⁹. L'epatomegalia è il reperto obiettivo di più frequente riscontro. Agli esami di laboratorio si riscontra quasi esclusivamente una modesta ipertransaminasemia, sebbene gli enzimi epatici possono essere nella norma anche nel 70% dei soggetti con NAFLD⁷. La diagnosi di NAFLD può essere formulata se si documenta un'infiltrazione lipidica a livello epatico in assenza di aumentato introito alcolico (definito come >20 g di alcool al giorno). L'ecografia epatica è

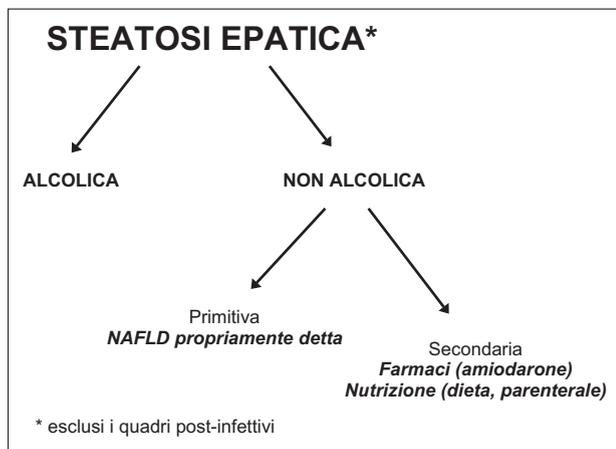


Figura 2. Inquadramento nosografico della steatosi epatica non alcolica (NAFLD).

il mezzo diagnostico più diffuso: in presenza di NAFLD, essa rileva un diffuso aumento dell'ecogenicità (il cosiddetto *bright liver*). L'ecografia presenta però una sensibilità e specificità buone in caso di steatosi di grado moderato o severo (infiltrato lipidico >33%). In quadri meno impegnati, per evidenziare la steatosi è necessario ricorrere all'esame istologico. La sensibilità dell'ecografia è del 60-94%²⁰. La tomografia computerizzata (TC) con contrasto mostra un'attenuazione del segnale in presenza di steatosi epatica e l'entità dell'infiltrazione steatosica correla con l'attenuazione del segnale nel confronto milza-fegato^{21,22}. La sensibilità della TC con mezzo di contrasto è del 93% con un 76% di valore predittivo positivo in pazienti con steatosi >33%²³. La risonanza magnetica (RM) presenta una sensibilità dell'80% e una specificità del 71% in pazienti con almeno un 10% di steatosi epatica²⁴.

Il *gold standard* per la diagnosi di NAFLD è rappresentato dalla biopsia epatica, per quanto questa sia non sempre praticabile perché *time-consuming* e per i rischi connessi alla procedura. Comunque, in uno studio recente, effettuato in un'ampia casistica del Canada, Myers et al.²⁵ hanno osservato che la frequenza delle biopsie è aumentata negli anni 1994-2002 e che l'incidenza delle complicanze post-procedurali in centri specializzati è bassa (stimata intorno allo 0.75%): le complicanze più frequenti erano rappresentate dal sanguinamento e dal dolore. Gaidos et al.²⁶ sottolineano l'utilità clinica di effettuare precocemente la biopsia epatica nei soggetti della quarta-sesta decade soprattutto se questi presentano anche fattori agiuntivi della SM, in quanto una precoce diagnosi può consentire di instaurare quanto prima la più appropriata terapia. Nei pazienti con cardiopatia ischemica, in terapia con doppia antiaggregazione, la biopsia epatica non è proponibile. Inoltre il limite maggiore dell'esame bioptico è rappresentato dalla variabilità del campione, considerando la distribuzione non uniforme delle lesioni.

Il NASH Clinical Research Network, sponsorizzato dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, ha elaborato uno *scoring system* istologico che viene utilizzato in tutti i trial sulla NASH. Sono tre le lesioni istologiche necessarie per far diagnosi di NASH: la macrosteatosi, il *ballooning* dell'epatocita e l'infiltrato infiamma-

torio misto lobulare²⁷. La gravità della malattia è indicata dallo *score* di attività della NAFLD e dall'indice di fibrosi.

Recentemente si è cercato di individuare indicatori biologici in grado di descrivere l'entità della fibrosi. Suzuki et al.²⁸ hanno documentato che l'acido ialuronico è un predittore affidabile di fibrosi in pazienti con un'entità di fibrosi moderata-severa (grado 3-4), tuttavia non era in grado di identificare pazienti con fibrosi di grado lieve. Degerterkin et al.²⁹ hanno osservato che concentrazioni medie di endotelina-1 (un altro mediatore della fibrosi epatica) erano significativamente più elevate in pazienti con NASH rispetto a quelli con semplice steatosi (Tabella 2).

Tabella 2. Elementi diagnostici della steatosi epatica non alcolica.

- Ipertransaminasemia (gli enzimi epatici possono essere normali anche in un'elevata percentuale dei casi).
- Ecografia addominale: l'esame ha una sensibilità del 60-94%. È in grado di individuare la steatosi epatica per un contenuto di grasso >33%.
- Tomografia computerizzata con contrasto: elevata sensibilità (93%).
- Risonanza magnetica: sensibilità 80% e specificità 71%.
- Biopsia epatica: è il *gold standard*, ma è una metodica non priva di rischi.

Steatosi epatica non alcolica e malattie cardiovascolari

Steatosi epatica non alcolica e prevalenza di malattie cardiovascolari

Numerosi studi hanno documentato un aumento della prevalenza delle malattie cardiovascolari nei pazienti con NAFLD, diabetici e non, indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio classici.

Targher et al.³⁰ hanno valutato la prevalenza di malattie cardiovascolari (stimate mediante l'anamnesi, l'esame obiettivo, l'ECG, l'ecocardiogramma, l'ecografia dei vasi epiaortici e delle arterie degli arti inferiori) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 con NAFLD (diagnosi effettuata ecograficamente) rispetto ad un gruppo di pazienti con diabete di tipo 2 senza NAFLD. I pazienti con NAFLD presentavano un aumento significativo di prevalenza della malattia coronarica (23.0 vs 15.5%), cerebrovascolare (17.2 vs 10.2%) e di arteriopatia periferica (12.8 vs 7.0%), in assenza di differenze significative tra i due sessi. È interessante osservare che la relazione tra NAFLD e malattie cardiovascolari non era influenzata dai fattori di rischio classico, dalla durata del diabete e dal controllo glicemico. Analogamente, Lin et al.³¹, in un'ampia coorte di lavoratori di sesso maschile di età compresa tra i 22 e i 65 anni, hanno valutato l'associazione tra la steatosi epatica e la cardiopatia ischemica e hanno osservato che la presenza e la gravità della steatosi epatica si associavano ad un aumento dell'incidenza di cardiopatia ischemica; in particolare i pazienti con steatosi epatica di grado lieve avevano un rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica pari a 1.88 [intervallo di confidenza (IC) 95% 1.37-2.6], quelli con steatosi moderata di 2.37-volte (IC 95% 1.66-3.37) ed infine quelli con steatosi severa di 2.76-volte (IC 95% 1.62-4.72).

Steatosi epatica non alcolica e prognosi

Studi epidemiologici effettuati su ampia casistica hanno documentato una stretta associazione tra ipertransaminasemia (quale surrogato di NAFLD) e mortalità per malattie cardiovascolari nei soggetti con e senza diabete di tipo 2. In una popolazione di 7613 uomini di mezza età, seguiti per 11.6 anni, un aumento dell'enzima gamma-glutamyl transferasi (GGT) era associato in modo indipendente ad un aumento della mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari³². Questa associazione veniva confermata, sia negli uomini che nelle donne, anche in uno studio effettuato in Austria su 163 944 soggetti³³. Analogamente Schindhelm et al.³⁴ hanno osservato che i soggetti con incremento, anche lieve, delle transaminasi presentavano un rischio aumentato di eventi cardiovascolari nei 10 anni successivi. In questi, anche il rischio cardiovascolare, calcolato con il Framingham *risk score* risultava aumentato³⁵. Recentemente Gastaldelli et al.³⁶ hanno osservato che in un'ampia popolazione di soggetti di mezza età non diabetici, la presenza di steatosi epatica era correlata con un aumento dello spessore intima-media carotideo, con la presenza di insulino-resistenza e infine con un aumentato rischio cardiovascolare.

I pazienti con NAFLD presentano un rischio di morte superiore alla popolazione generale¹⁰, tuttavia gli studi a disposizione sono limitati dal numero esiguo di pazienti arruolati, per lo più in centri terziari, tanto che è difficile generalizzare i risultati. Lee³⁷ ha osservato in 49 pazienti con NASH, seguiti per 4 anni, che le malattie cardiovascolari erano le cause più frequenti di morte. In uno studio prospettico effettuato su 2103 pazienti con diabete mellito di tipo 2, la presenza di NAFLD (diagnosticata mediante esami di laboratorio ed ecografia epatica), si associava ad un rischio moderatamente aumentato per malattie cardiovascolari, anche dopo correzione per i fattori di rischio classici, il controllo glicemico e i componenti la SM¹⁷. Hamaguchi et al.¹⁸ hanno seguito nel tempo, in uno studio prospettico osservazionale, 1637 soggetti sani giapponesi e hanno valutato l'incidenza delle malattie cardiovascolari. La presenza di NAFLD è risultata un fattore predittivo per l'insorgenza di malattie cardiovascolari, indipendentemente dai noti fattori di rischio tra cui la SM. In uno studio di popolazione (che ha utilizzato i dati di un ampio progetto epidemiologico a lungo termine) i pazienti con NAFLD presentavano una mortalità più elevata rispetto alla popolazione generale (follow-up media 7.6 anni)³⁸. La patologia epato-correlata rappresentava la terza causa di morte in questi soggetti (la tredicesima nella popolazione generale), mentre le cause più frequenti erano rappresentate dalle neoplasie e dalla cardiopatia ischemica. Nei pazienti con NAFLD risultavano indici predittori di mortalità l'età avanzata, la presenza di diabete di tipo 2 e cirrosi, ma non la SM. Matteoni et al.³⁹ hanno riportato, in 132 pazienti con NAFLD seguiti per 18 anni, che la mortalità per malattie cardiovascolari rappresentava la seconda causa di morte con una frequenza sovrapponibile a quella per complicanze da malattie epatiche e neoplastiche. Più recentemente Rafiq et al.⁴⁰ hanno confermato che, in una popolazione di pazienti con NAFLD (diagnosticata mediante biopsia), le cause più frequenti di mortalità, ad un follow-up a lungo termine, erano rappresentate dalla malattia coronarica, dalle patologie epato-correlate e dalle neoplasie.

Sulla base delle evidenze disponibili, la NAFLD non può certo essere considerata una patologia benigna e neppure una patologia di pertinenza esclusivamente "epatologica". Non è un marker di aterosclerosi, ma verosimilmente un mediatore precoce del processo aterosclerotico, con il quale condivide alcuni dei meccanismi patogenetici (insulino-resistenza, stress ossidativo, disfunzione endoteliale, attivazione infiammatoria).

Associazione tra steatosi epatica non alcolica e indicatori di aterosclerosi

La stretta associazione tra NAFLD e malattie cardiovascolari e il relativo impatto prognostico inducono a riflettere sulla relazione tra NAFLD e aterosclerosi e, in particolare, sui possibili indicatori precoci di aterosclerosi in questi soggetti.

Studi recenti *cross-sectional*^{41,42} hanno dimostrato un'associazione tra NAFLD (stimata mediante metodica ecografica) e aumento dello spessore intima-media della carotide, indice riconosciuto e affidabile di aterosclerosi subclinica⁴³. Tale associazione è stata confermata anche in un ampio studio osservazionale effettuato in pazienti in cui la diagnosi di NAFLD è stata effettuata mediante biopsia⁴⁴ nel quale è emerso che il valore medio di spessore intima-media dei pazienti era 1.14 mm (vs 0.82 mm dei soggetti di controllo). Sulla scorta dei dati di O'Leary et al.⁴⁴ è noto che un valore di spessore intima-media ≤ 0.86 mm si associa ad un basso rischio di malattie cardiovascolari, mentre un valore ≥ 1.10 mm si associa ad un rischio elevato. Più recentemente, Fracanzani et al.⁴⁵ hanno osservato che i pazienti con NAFLD, anche in assenza di alterazioni degli enzimi epatici, presentano rispetto ai controlli un aumento dello spessore intima-media.

Anche la disfunzione endoteliale può essere considerata un indicatore di aterosclerosi precoce⁴⁶. I pazienti non diabetici con NAFLD mostrano una riduzione della vasodilatazione endotelio-mediata a livello dell'arteria brachiale, riduzione che presenta una correlazione con l'entità del danno epatico istologicamente documentato, indipendentemente dall'età, dal sesso, dall'indice di massa corporea, dalla presenza di insulino-resistenza e da altre componenti della SM⁴⁷. Questi pazienti presentano inoltre una probabilità a 10 anni di rischio cardiovascolare (calcolato con l'equazione di Framingham) moderatamente aumentato.

Possibili meccanismi a sostegno della relazione tra steatosi epatica non alcolica e aterosclerosi

Insulino-resistenza

La prevalenza di insulino-resistenza nei pazienti con NAFLD è molto alta (47-98%)⁴⁸⁻⁵³, indipendentemente dalla presenza di diabete¹⁶ e il contenuto epatico di grasso presenta una relazione lineare con la misura diretta dell'insulino-sensibilità⁵⁴. Sulla base delle evidenze disponibili non è chiaro se l'insulino-resistenza sia la causa della steatosi epatica oppure se invece sia l'accumulo di grasso a livello del fegato responsabile dello sviluppo di insulino-resistenza prima a livello epatico, a livello del muscolo striato e poi a livello sistemico. Difatti i pazienti con NAFLD sono in genere obesi e l'incremento stesso del grasso intra-addominale può essere responsabile dell'insulino-resisten-

za. Nei pazienti con NAFLD e insulino-resistenza è stata descritta un'aumentata liberazione di acidi grassi liberi a livello del tessuto adiposo, con conseguente incremento della lipogenesi *de novo* a livello epatico: mentre infatti nel soggetto normale il contributo della lipogenesi *de novo* è pari al 5%, questo sale al 26% nella NAFLD⁵⁵. Il tessuto adiposo inoltre è un vero e proprio organo endocrino: determina la liberazione di numerose adipochine [tra cui il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), l'adiponectina, la resistina, la leptina] che esplicano azioni locali e sistemiche; alcune di queste sono in grado di attivare una vera e propria reazione di fase acuta, di influenzare il metabolismo delle lipoproteine e lo stesso sistema immunitario^{55,56}. Ad esempio, le concentrazioni di TNF- α risultano aumentate nei pazienti con NAFLD e sembrano contribuire allo sviluppo di insulino-resistenza a livello epatico^{57,58}. È stata formulata anche un'ipotesi alternativa secondo la quale sarebbe l'accumulo di grasso intraepatico il primo evento responsabile dell'insulino-resistenza. Questa ipotesi è sostenuta dal fatto che in pazienti con diabete di tipo 2 una dieta ipolipidica si è associata ad una riduzione dell'81% del grasso intraepatico e ad un miglioramento dell'insulino-sensibilità a livello del fegato, in assenza di modificazioni nei tessuti periferici⁵⁹. In termini di aterosclerosi, è opportuno sottolineare come l'aumentato flusso di acidi grassi liberi al fegato in corso di insulino-resistenza sia responsabile di per sé di un'aumentata sintesi epatica di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e di apolipoproteina B-100, i quali contribuiscono alle modificazioni del profilo lipidico in senso aterogeno. Sia i trigliceridi che le concentrazioni di HDL sono regolate dall'insulina e l'iperinsulinemia presente nell'insulino-resistenza si associa ad ipertrigliceridemia e a basse concentrazioni di HDL. Nei pazienti con NAFLD, la liberazione di VLDL viene inibita meno efficacemente dall'insulina, con conseguente aumento delle concentrazioni sistemiche di VLDL e di trigliceridi, il cui ruolo pro-aterogeno è noto^{60,61}. Inoltre, in questi pazienti, vi è anche un'alterazione delle lipoproteine non solo in termini quantitativi, ma anche qualitativi: le particelle di VLDL sono più grandi, predominano le lipoproteine a bassa densità (LDL) piccole e dense mentre la concentrazione di HDL di grandi dimensioni è più bassa⁶².

Indipendentemente dall'insulino-resistenza, la relazione tra NAFLD e aterosclerosi può essere sostenuta da altri meccanismi quali l'aumentato stress ossidativo e l'infiammazione.

Anche le ridotte concentrazioni di adiponectina, caratterizzata da proprietà antiaterogene⁶³, possono costituire un ulteriore elemento che unisce NAFLD e aterosclerosi. Infatti i pazienti con NAFLD presentano una spiccata riduzione delle concentrazioni sieriche di adiponectina e questa riduzione si correla con la gravità del danno epatico, indipendentemente dalla presenza di obesità viscerale e di altre componenti della SM^{48,64}.

Aumentato stress ossidativo

La NAFLD si caratterizza per un aumentato stress ossidativo e i radicali dell'ossigeno che ne derivano sono responsabili non solo del perpetuarsi e della progressione del danno epatico ma contribuiscono al *milieu* pro-aterogeno infiammatorio/ossidativo mediato prevalentemente dall'attivazione citochinica^{2,19,48}.

Infiammazione

I pazienti con NAFLD presentano spesso un aumento degli indici di flogosi e della produzione di alcune citochine; questo quadro, nel suo insieme, può rappresentare un *milieu* favorente lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi⁶⁵. Infatti i livelli circolanti di TNF- α sono significativamente più elevati sia in pazienti con NAFLD che con NASH⁶⁶, così come i livelli sierici di interleuchina-6 e le concentrazioni epatiche di mRNA per questa citochina. Un aumento della proteina C-reattiva si riscontra nel 25% di soggetti di controllo e ben nel 60% dei pazienti con NAFLD⁴¹. Anche le concentrazioni di adiponectina, un'adipochina in grado di promuovere la sensibilità dei tessuti all'insulina, sono più basse nei pazienti con steatosi epatica e presentano una correlazione inversa con l'entità del contenuto epatico di grasso^{48,49,64,67}.

Coagulazione

Nei pazienti con NAFLD il fegato sintetizza un'aumentata quantità di fattori della coagulazione⁶⁸, tra cui il l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) che ha effetti aterogeni diretti⁶⁹. Targher et al.⁷⁰ hanno osservato, in soggetti non fumatori sovrappeso con NAFLD, un aumento delle concentrazioni sieriche di PAI-1. Anche in soggetti con diabete di tipo 1⁷¹ sono state riportate aumentate concentrazioni sieriche di PAI-1 rispetto ai soggetti non diabetici. Con il progredire delle lesioni epatiche (già nei pazienti con NASH) la sintesi epatica dei fattori della coagulazione progressivamente si riduce; difatti i pazienti con malattia epatica avanzata presentano un aumento dell'incidenza di sanguinamenti^{48,49,72}.

Pressione arteriosa

L'angiotensinogeno, precursore dell'angiotensina II, è di produzione epatica. L'angiotensina II è un peptide/neurotrasmettitore dotato di attività pro-aterogena e vasocostrittiva, le cui concentrazioni predispongono ad un aumento dei valori di pressione arteriosa^{73,74}. Nella popolazione generale, la pressione sistolica è risultata associata ad un aumentato rischio di NAFLD⁷⁵ e, a conferma della relazione tra queste due condizioni, Donati et al.⁷⁶ hanno riportato un'aumentata prevalenza di NAFLD in soggetti ipertesi non diabetici non obesi^{48,49}.

Steatosi epatica non alcolica e cuore

Lautamakis et al.⁷⁷ hanno osservato che, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e coronaropatia, il contenuto epatico di grasso è un indicatore della presenza di insulino-resistenza a livello miocardico. In questi pazienti, un elevato contenuto lipidico nel fegato si correla con un aumento del grasso viscerale, una ridotta insulino-sensibilità sia a livello sistemico che del muscolo scheletrico e un'alterata reattività vascolare coronarica, oltre che ad un incremento degli indici di infiammazione.

In uno studio molto interessante, Perseghin et al.⁷⁸ hanno valutato (mediante RM o ³¹P-RM spettroscopia) il grasso intrapericardico ed extrapericardico e il metabolismo energetico del miocardio in soggetti giovani di sesso maschile non diabetici con e senza steatosi epatica (stima-

ta mediante $^1\text{H-RM}$ spettroscopia). I soggetti con steatosi epatica presentavano un aumento anche del grasso epicardico e anomalie del metabolismo energetico del miocita pur in presenza di normale funzione sisto-diastolica. È stato supposto che l'insulino-resistenza sia il meccanismo fisiopatologico comune tra la steatosi epatica e la documentata alterazione del metabolismo miocardico⁷⁹.

Goland et al.⁸⁰ hanno effettuato una valutazione ecocardiografica in 38 pazienti con NAFLD (in assenza di diabete mellito, grave obesità e ipertensione arteriosa). Rispetto ad un gruppo di pazienti di controllo confrontati per età e sesso, i pazienti con NAFLD presentavano lievi alterazioni della geometria ventricolare sinistra (in particolare un aumento della massa ventricolare) e segni di precoci alterazioni della diastole, tanto che la velocità protodiastolica dell'anulus mitralico è risultata indipendentemente associata alla presenza di NAFLD.

Steatosi epatica non alcolica e malattia coronarica

Recentemente, Choi et al.⁸¹ hanno confermato, in un'ampia popolazione di coreani, che la presenza di NAFLD si associa ad un'augmentata probabilità di sviluppare malattia coronarica indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio classici.

Le evidenze disponibili, successive alla descrizione di un'associazione tra steatosi epatica e calcio coronarico in soggetti asintomatici⁸², sono rappresentate esclusivamente da studi morfologici sull'anatomia coronarica, l'estensione di malattia coronarica e la presenza di NAFLD.

Alper et al.⁸³ hanno valutato la relazione tra NAFLD (diagnosticata ecograficamente) ed estensione di malattia coronarica (valutata mediante esame angiografico) in 80 pazienti di cui 48 con angina stabile e 21 con angina instabile, mentre 11 pazienti sono stati sottoposti a coronarografia per altri motivi. Circa la metà di questi pazienti presentava NAFLD e questa si associava ad una malattia coronarica più estesa. L'esiguità del campione e l'eterogeneità della popolazione non permettono di generalizzare questo risultato, che rimane comunque l'unica evidenza in questo settore. Tali risultati, comunque, sembravano confermare quelli ottenuti da Arslan et al.⁸⁴ in una casistica analoga. Mirbagheri et al.⁸⁵ hanno osservato, in una popolazione di soggetti sottoposti ad angiografia coronarica elettiva, che la steatosi epatica è un predittore di coronaropatia valutata angiograficamente. Questa associazione è risultata indipendente da altri fattori quali l'età, il sesso maschile, l'iperglicemia, il diabete e le alterazioni del profilo lipidico.

In un altro studio, Akabame et al.⁸⁶ hanno indagato la relazione tra steatosi epatica e stenosi coronarica, valutata mediante TC multistrato a 64 detettori, in 298 pazienti e hanno documentato che la presenza di NAFLD si associa a lesioni coronariche vulnerabili, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio classici (età, sesso, diabete, dislipidemia, ipertensione, indice di massa corporea).

D'altra parte, la stima del calcio coronarico, considerato un attendibile parametro di aterosclerosi, effettuata mediante TC, è risultata correlata con il grasso non sottocutaneo (viscerale addominale e pericardico), ma non con il contenuto epatico di grasso^{86,87}.

In sintesi, per il cardiologo

La NAFLD è un quadro di frequente riscontro soprattutto in quelle categorie di pazienti che più spesso consultano lo specialista cardiologo, quali gli obesi, i diabetici e i pazienti con SM. La stretta associazione con i fattori di rischio classici, ma soprattutto l'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari nei pazienti con NAFLD (tanto che queste rappresentano la terza causa di morte), fanno sì che questa patologia non possa essere considerata di esclusiva pertinenza dell'epatologo.

Dal punto di vista strettamente pratico, due sono gli scenari che possono presentarsi al cardiologo:

1. valutazione di un paziente in prevenzione primaria. Sulla base delle evidenze disponibili la NAFLD deve essere ricercata per un'ottimale e completa stima del rischio cardiovascolare e perché può essere considerata un "fattore modificabile". È opportuno sospettare la presenza di steatosi epatica in presenza di:

- aumento dell'indice di massa corporea e/o della circonferenza vita,
- aumento di transaminasi, GGT (necessario escludere un aumentato introito alcolico e pregresse infezioni da virus epatitici),
- aumento dei trigliceridi,
- aumento della glicemia a digiuno o presenza di diabete mellito,
- utile anche la valutazione dell'indice HOMA (modello di valutazione omeostatico), indice affidabile di insulino-resistenza.

Nel sospetto di steatosi epatica è utile prescrivere una valutazione ecografica. La conferma della presenza di NAFLD modificherà necessariamente la strategia terapeutica, farmacologica e non. Sebbene infatti non siano disponibili al momento studi che valutino l'impatto clinico della terapia, è compito del cardiologo (e del medico in generale) l'individuazione e la correzione di tutti i fattori di rischio modificabili. In particolare, una volta formulata la diagnosi di NAFLD, sarà necessario valutare il completamento della stratificazione del rischio mediante eco-color Doppler delle carotidi (per la valutazione dello spessore intima-media) ed eventualmente la stima del calcio coronarico mediante TC. Non sono disponibili al momento linee guida né studi che possano, rispettando un adeguato criterio costo-rischio/beneficio, indicare quali siano gli approfondimenti diagnostici più opportuni. Sarà la sensibilità individuale del cardiologo a ritagliare sul singolo paziente la strategia più efficace;

2. paziente con recente evento coronarico (prevenzione secondaria). In questi soggetti il sospetto di NAFLD è sicuramente meno agevole poiché, soprattutto in fase acuta, è possibile avere un aumento delle transaminasi legato al recente episodio coronarico. Il sospetto può nascere comunque dal rilievo di:

- aumento dell'indice di massa corporea e/o della circonferenza vita,
- aumento dei trigliceridi,
- aumento della glicemia a digiuno o presenza di diabete mellito,
- utile anche la valutazione dell'indice HOMA di insulino-resistenza.

Qualora venga formulata diagnosi di NAFLD sarà necessario effettuare un programma di follow-up che preve-

da anche il controllo dei principali esami ematochimici (glicemia a digiuno, transaminasi) e ecografia epatica da programarsi a distanza di 6-12 mesi.

Sappiamo che opportune modifiche dello stile di vita sono in grado di influire in maniera importante sul contenuto grasso del fegato; in uno studio⁸⁸, 48 pazienti che in 1 anno avevano una perdita di circa 3 kg di peso corporeo non presentavano più, nella maggior parte dei casi, steatosi ecograficamente evidenziabile e, viceversa, in pazienti senza steatosi all'ecocardiografia, un incremento di peso di 2.5-3 kg era in grado di indurre steatosi ecograficamente evidente. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, sono stati effettuati studi sugli effetti di "sensibilizzatori dell'insulina"⁸⁹ (quali il rosiglitazone, la metformina e il pioglitazone). Per quanto riguarda la metformina, Marchesini et al.⁹⁰ hanno osservato che la somministrazione di metformina (500 mg/die per 4 mesi) era associata ad un sensibile miglioramento dei test di funzionalità epatica, della sensibilità insulinica e ad una riduzione significativa del volume epatico e del peso corporeo. La metformina è risultata in grado di normalizzare i valori di transaminasi in pazienti che non rispondevano alle modificazioni dello stile di vita e all'acido ursodesossicolico⁹¹. Le evidenze non sono comunque uniformi. Infatti, Nair et al.⁹² hanno riportato che il trattamento a lungo termine (1 anno) con metformina è in grado di migliorare i test di funzionalità epatica ma non la sensibilità insulinica. In uno studio prospettico su 18 pazienti non diabetici con NAFLD la somministrazione di pioglitazone⁹³ per 48 settimane si è associata a una riduzione delle transaminasi, del contenuto epatico di grasso, delle concentrazioni di acidi grassi liberi e ad un miglioramento della sensibilità insulinica e dei reperti istologici epatici. Risultati analoghi sono stati descritti da Belfort et al.⁹⁴ in 55 pazienti con NAFLD ai quali il pioglitazone era stato associato ad una dieta ipocalorica e somministrato per 6 mesi. La sospensione del pioglitazone⁹⁵ è risultata associata ad un peggioramento del quadro istologico del fegato, ad una riduzione delle concentrazioni di adiponectina, dell'insulino-sensibilità e ad un aumento del contenuto epatico di grasso. Ahmed e Byrne⁸⁹ hanno presentato brevemente i risultati del loro studio randomizzato su 15 pazienti con NASH sottoposti alla somministrazione di placebo o pioglitazone per 12 mesi. Gli autori hanno osservato un miglioramento significativo degli indici di gravità della steatosi (valutati mediante prelievo bioptico a 12 mesi) soltanto nel gruppo trattato con pioglitazone.

Le evidenze disponibili relative all'utilizzo dei tiazolidinedioni nei pazienti con NAFLD sono interessanti, ma nessuno studio è stato condotto specificatamente in pazienti cardiopatici.

In conclusione, la NAFLD dovrebbe entrare nel bagaglio culturale del cardiologo per la frequenza con cui si presenta, per la sua stretta associazione con i principali fattori di rischio cardiovascolare (*in primis* la SM, della quale è la manifestazione epatica) e per i suoi rapporti con la malattia coronarica che sembrano indicare un ruolo autonomo della NAFLD stessa sulla progressione dell'aterosclerosi, al di là della stretta associazione con i fattori di rischio cardiovascolare. Il riscontro di una steatosi epatica da un lato deve indurre alla ricerca di altri fattori di rischio notoriamente correlati, dall'altro suggerisce la necessità di un trattamento in grado di ridurre il contenuto grasso del fegato.

Riassunto

La prevalenza della steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è stimata tra il 17% e il 33% della popolazione generale. È frequentemente associata con i più noti fattori di rischio cardiovascolari, obesità (60-90%), diabete mellito (28-55%), dislipidemia (27-92%), ipertensione arteriosa (22%); in presenza di sindrome metabolica, la sua frequenza è circa doppia. È verosimilmente un mediatore precoce del processo aterosclerotico, con il quale condivide alcuni dei meccanismi patogenetici (insulino-resistenza, stress ossidativo, disfunzione endoteliale, attivazione infiammatoria). Dal punto di vista clinico è generalmente asintomatica; l'ipertransaminasemia è il reperto più frequente. Sebbene la biopsia epatica rappresenti il *gold standard* diagnostico, l'ecografia epatica consente una sua identificazione. I pazienti con NAFLD presentano un rischio di morte superiore alla popolazione generale e le malattie cardiovascolari, insieme a quelle epatiche e neoplastiche, rappresentano le cause più frequenti. Scarsi sono gli studi relativi alle alterazioni cardiache in corso di NAFLD. Sono state descritte alterazioni della geometria ventricolare sinistra e una lieve disfunzione diastolica ed in studi effettuati su di un numero limitato di pazienti, è stata osservata una malattia coronarica più estesa e la presenza di placche vulnerabili. In conclusione, la NAFLD dovrebbe entrare nel bagaglio culturale del cardiologo per la frequenza con cui si presenta, per la sua stretta associazione con i principali fattori di rischio cardiovascolare (*in primis* la sindrome metabolica, della quale è la manifestazione epatica) e per i suoi rapporti con la malattia coronarica, che sembrano indicare un ruolo autonomo della NAFLD stessa sulla progressione dell'aterosclerosi, al di là della stretta associazione con i suddetti fattori di rischio. Il riscontro di una steatosi epatica da un lato deve indurre alla ricerca di altri fattori di rischio notoriamente correlati, dall'altro suggerisce la necessità di un trattamento in grado di ridurre il contenuto grasso del fegato.

Parole chiave: Malattie cardiovascolari; Steatosi epatica non alcolica; Stratificazione di rischio.

Bibliografia

1. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol* 2007; 17: 863-9.
2. Loria P, Lonardo A, Targher G. Is liver fat detrimental to vessels? Intersections in the pathogenesis of NAFLD and atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115: 1-12.
Interessante revisione dei principali meccanismi di relazione tra steatosi epatica non alcolica e aterosclerosi.
3. Itoh S, Tsukada Y, Motomura Y, Ichinoe A. Five patients with nonalcoholic diabetic cirrhosis. *Acta Hepatogastroenterol* 1979; 26: 90-7.
4. Lonardo A. La sindrome del fegato iperecogeno. *Argomenti Gastroenterol Clin* 1997; 10: 77-89.
5. Hsieh SD, Yoschinaga H, Muto T, Sakurai Y. Regular physical activity and coronary risk factors in Japanese men. *Circulation* 1998; 97: 661-5.
6. Shifflet A, Wu GY. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 4-12.
Una recente rassegna completa sull'argomento.
7. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-33.
8. Neruschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330: 326-35.
9. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-7.
10. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005; 22: 1129-33.

11. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 549-58.
12. Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, et al. Fatty liver, carotid disease and gallstones: a study of age-related associations. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5826-33.
13. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl 1): S17-S29.
14. Tarantino G. Should nonalcoholic fatty liver disease be regarded as a hepatic illness only? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4669-72.
15. **Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-8.**
Uno dei lavori storici sulla relazione tra sindrome metabolica e steatosi epatica non alcolica.
16. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 637-42.
17. **Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events and among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 3541-6.**
Gli autori hanno affrontato in questo e in altri lavori la relazione tra steatosi epatica non alcolica e sviluppo del processo aterosclerotico nei pazienti con e senza diabete.
18. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1579-84.
19. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51: 1947-53.
20. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl 1): S34-S38.
21. Oliva MR, Mortelet KJ, Segatto E, et al. Computed tomography features of nonalcoholic steatohepatitis with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 37-43.
22. Kawata R, Sakata K, Kunieda T, Saji S, Doi H, Nozawa Y. Quantitative evaluation of fatty liver by computed tomography in rabbits. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 741-6.
23. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50.
24. Chave G, Milot L, Pilleul F. Out of phase magnetic resonance imaging and liver applications. *J Radiol* 2005; 86 (9 Pt 1): 993-7.
25. Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int* 2008; 28: 705-12.
26. Gaidos JK, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 650-8.
27. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
28. Suzuki A, Angulo P, Lymph J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 779-86.
29. Degertekin B, Ozenirler S, Elbeg S, Akyol G. Serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with severity of liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2622-8.
30. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2006; 23: 403-9.
31. Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4838-42.
32. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 699-708.
33. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112: 2130-7.
34. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 391-6.
35. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006; 43: 1145-51.
36. Gastaldelli A, Kozakova M, Hojlund K, et al; RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; 49: 1537-44.
37. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-8.
38. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
39. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
40. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 234-8.
41. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1045-50.
42. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 55-60.
43. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2498-500.
44. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992; 23: 1752-60.
45. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72-8.
46. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III27-III32.
47. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473-80.
48. **Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235-40.**
Rassegna molto interessante per la sistematicità con cui discute i principali elementi di connessione tra steatosi epatica non alcolica e aterosclerosi.
49. Edens MA, Kuipers F, Stolk RP. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers. *Obes Rev* 2009; 10: 412-9.
50. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-61.

51. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023-8.
52. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005; 48: 634-42.
53. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
54. Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance. *Curr Mol Med* 2005; 5: 287-95.
55. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343-51.
56. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 75-104.
57. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004; 279: 32345-53.
58. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; 34: 1158-63.
59. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. 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.
60. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000.
61. Gotto AM Jr. Triglyceride: the forgotten risk factor. *Circulation* 1998; 97: 1027-8.
62. Cali AM, Zern TL, Taksali SE, et al. Intrahepatic fat accumulation and alterations in lipoprotein composition in obese adolescents: a perfect proatherogenic state. *Diabetes Care* 2007; 30: 3093-8.
63. Tarquini R, Lazzeri C, Laffi G, Gensini GF. Adiponectin and the cardiovascular system: from risk to disease. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 165-76.
64. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 679-83.
65. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
66. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
67. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia* 2006; 49: 755-65.
68. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 27-38.
69. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007; 99: 6B-14B.
70. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005; 22: 1354-8.
71. Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy. *Diabet Med* 2005; 22: 999-1004.
72. Laffi G, Marra F, Tarquini R, Abbate R. Coagulation defects in cirrhosis - old dogmas not yet ready for burial. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2068-9.
73. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15: 2727-9.
74. Battaller R, Sancho-Bru P, Gines P, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003; 125: 117-25.
75. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44-52.
76. Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004; 53: 1020-3.
77. Lautamaki R, Borra R, Iozzo P, et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E282-E290.
78. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008; 47: 51-8.
79. Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiac lipotoxicity. Another piece of the puzzle. *Hepatology* 2008; 47: 2-4.
80. **Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 949-55.**
Funzione diastolica e steatosi epatica non alcolica.
81. Choi SY, Kim D, Kim HJ, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1953-60.
82. Santos RD, Nasir K, Conceicao RD, Sarwar A, Carvalho JA, Blumenthal RS. Hepatic steatosis is associated with a greater prevalence of coronary artery calcification in asymptomatic men. *Atherosclerosis* 2007; 194: 517-9.
83. Alper AT, Hasdemir H, Sahin S, et al. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 376-81.
84. Arslan U, Turkoglu S, Balcioglu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 433-6.
85. Mirbagheri SA, Rashidi A, Abdi S, Saedi D, Abouzari M. Liver: an alarm for the heart? *Liver Int* 2007; 27: 891-4.
86. Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J* 2008; 72: 618-25.
87. Ding J, Kritchevsky SB, Hsu FC, et al. Association between non-subcutaneous adiposity and calcified coronary plaque: a substudy of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 645-50.
88. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver - an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92: 73-9.
89. **Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of non-alcoholic**

- fatty liver disease. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 188-95.**
Recente rassegna completa ed esaustiva sul trattamento della steatosi epatica non alcolica.
90. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.
 91. Duseja A, Das A, Dhiman RK, et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions. *Ann Hepatol* 2007; 6: 222-6.
 92. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-8.
 93. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-96.
 94. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
 95. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 424-9.