

MARCATORI DI MALATTIA

TESSUTO ADIPOSO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Adipose tissue and cardiovascular risk

ALESSANDRO MANTOVANI, GIOVANNI TARGHER*Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università ed Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona***SUMMARY**

The prevalence and incidence of obesity is steadily increasing worldwide, reaching almost epidemic proportions in many western countries. It is known that obesity is associated with an average reduction in life expectancy of almost 8 years and that this reduction is largely due to the onset of cardiovascular disease and other major comorbidities. Abdominal (visceral) obesity gives greater cardiovascular risk than obesity with a predominantly peripheral (subcutaneous) accumulation of fat. The low capacity of the subcutaneous adipose tissue to accumulate excess triglycerides favors increased visceral fat at other ectopic sites, including skeletal muscle, heart and liver. In recent decades, the role played by fat accumulation in ectopic sites in the development of the main cardio-metabolic complications of obesity has generated intense scientific interest. Numerous studies have shown that, in obese subjects, the development and progression of cardio-metabolic complications are largely due to the formation of a pro-inflammatory and chronic pro-thrombotic state caused by the circulatory release of multiple pro-inflammatory cytokines and pro-thrombotic dysfunction of inflammatory (dysfunctional) visceral tissue and ectopic adipose tissue. In this sense, a very significant pathogenetic role is played by non-alcoholic hepatic steatosis (NAFLD), which is present in almost all patients with abdominal obesity and which is associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality, regardless of coexistence of traditional cardiovascular risk factors. In this review we will briefly discuss the role of obesity and accumulation of ectopic adipose tissue in the development and progression of cardiovascular disease, with particular attention to NAFLD and the possible connections between obesity, NAFLD and intestinal microbiota.

Keywords: *adipose tissue, non-alcoholic hepatic steatosis, NAFLD, cardiovascular disease.*

Introduzione

La prevalenza e l'incidenza dell'obesità sono in costante aumento in molte parti del mondo ed è possibile affermare che attualmente l'obesità ha raggiunto proporzioni pressoché epidemiche in molti Paesi occidentali (1).

Stando a quanto recentemente pubblicato anche dallo studio *Global Burden of*

Indirizzo per la corrispondenza

Dr. Alessandro Mantovani
Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del
Metabolismo
Università ed Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata Verona
Piazzale A. Stefani, 1 - 37126 Verona
E-mail: alessandro.mantovani@univr.it

Punti chiave

- La prevalenza e l'incidenza dell'obesità sono in costante aumento in tutto il mondo ed è ormai chiaro che la maggior parte delle morti associate all'obesità sono riconducibili all'insorgenza di complicanze cardiovascolari.
- Numerosi studi hanno dimostrato che, nei soggetti obesi, lo sviluppo e la progressione delle complicanze cardiovascolari è dovuta in gran parte all'instaurarsi di uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico cronico, causato dal rilascio di molteplici citochine pro-infiammatorie e fattori pro-trombotici da parte del tessuto adiposo viscerale infiammato e del tessuto adiposo accumulato in sedi ectopiche (incluso, principalmente, quello a livello epatico).
- La NAFLD (steatosi epatica non alcolica) rappresenta attualmente l'epatopatia cronica di più comune riscontro nella pratica clinica e colpisce oltre il 90% dei soggetti affetti da obesità addominale.
- Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato che la NAFLD si associa ad un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali e non fatali, indipendentemente dalla coesistenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolari.
- Crescenti evidenze sperimentali hanno evidenziato che la NAFLD (specie nelle sue forme istologiche più avanzate) contribuisce allo sviluppo ed alla progressione delle complicanze cardiovascolari attraverso il rilascio di molteplici mediatori pro-infiammatori e pro-trombotici, il peggioramento del grado di insulino-resistenza, l'induzione di dislipidemia aterogena e lo sviluppo di diabete tipo 2 ed ipertensione arteriosa.
- Recenti evidenze suggeriscono che alterazioni del microbiota intestinale potrebbero svolgere anche un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione dell'obesità, della NAFLD e delle complicanze cardiovascolari associate.

Disease, si stima che nel 2015 nel mondo ci fossero circa 720 milioni di individui (di cui circa 110 milioni di bambini) affetti da un qualche grado di obesità (2). A partire dagli anni '80, la prevalenza dell'obesità risulta essere più che raddoppiata in più di 70 Paesi del mondo mentre è aumentata costantemente in molti altri (2). Come ulteriore dato di preoccupazione, benché la prevalenza di tale patologia si sia mantenuta più bassa nei bambini rispetto agli adulti, il tasso di incremento dell'obesità infantile in molti Paesi occidentali, compresa l'Italia, è stato di gran lunga superiore al tasso di incremento dell'obesità osservato tra i soggetti adulti (2). È interessante inoltre notare che sempre nel recente studio *Global Burden of Disease* è stato confermato che più di due terzi delle morti associate all'obesità erano dovute all'insorgenza di complicanze cardiovascolari (2).

È noto, infatti, che l'obesità si associa ad una riduzione media dell'aspettativa di vita di circa 7-8 anni e che tale riduzione sembra essere, come dimostrato anche in altri studi, dovuta principalmente a cause cardiovascolari (3-5). Inoltre, come riportato nel *Framingham Heart Study*, l'obesità insorta in età giovanile causa una riduzione del numero di anni vissuti in assenza di patologie cardiovascolari, ed aumenta pertanto quelli vissuti in presenza di tali patologie (5).

Il tessuto adiposo non rappresenta semplicemente un organo di deposito del grasso ma viene attualmente considerato un vero e proprio organo endocrino. Oltre alla classica funzione di deposito di energia, il tessuto adiposo produce e secerne numerosi ormoni e citochine, che partecipano in maniera integrata al controllo omeostatico e metabolico dell'organismo attraverso complessi meccanismi autocrini, paracrini ed endocrini (6).

Nell'uomo il tessuto adiposo si distribuisce principalmente in depositi sottocutanei e viscerali. Il deposito a livello sottocutaneo comprende la zona sottocutanea superficiale, profonda ed intermuscolare. I depositi a livello viscerale sono invece principalmente localizzati nella cavità addominale (mesenterico ed omentale) ed in quella toracica (regione mediastinica e pericardica/epicardica).

Come raffigurato nella *Figura 1* e come dimostrato ormai da svariati ed ampi studi di popolazione, l'obesità addominale (o viscerale) conferisce un rischio cardiovascolare maggiore rispetto all'accumulo di tessuto adiposo prevalentemente a livello periferico (o sottocutaneo) (7-9). La ridotta capacità del tessuto adiposo sottocutaneo di accumulare i trigliceridi in eccesso porta ad un aumento accumulo di tessuto adiposo a livello viscerale ed a livello di

diverse sedi ectopiche, ovvero all'interno di tessuti "non-adiposi", che di per sé non sono predisposti ad accumulare grasso in eccesso, come il muscolo scheletrico, il cuore, il pancreas ed il fegato (10).

Negli ultimi decenni il possibile impatto prognostico dell'accumulo di grasso in sedi ectopiche nello sviluppo delle complicanze cardio-metaboliche associate all'obesità ha suscitato molto interesse scientifico. È noto che il deposito di lipidi in eccesso in sedi ectopiche si associa ad alterazioni del sistema cardiovascolare (10). Infatti, la notevole attività lipolitica del tessuto adiposo viscerale espone il fegato, il muscolo scheletrico, il pancreas ed anche il cuore ad un eccessivo afflusso di acidi grassi liberi (FFA). Per esempio, quando le capacità di stoccaggio di FFA da parte del fegato vengono saturate, si verifica la comparsa di steatosi epatica

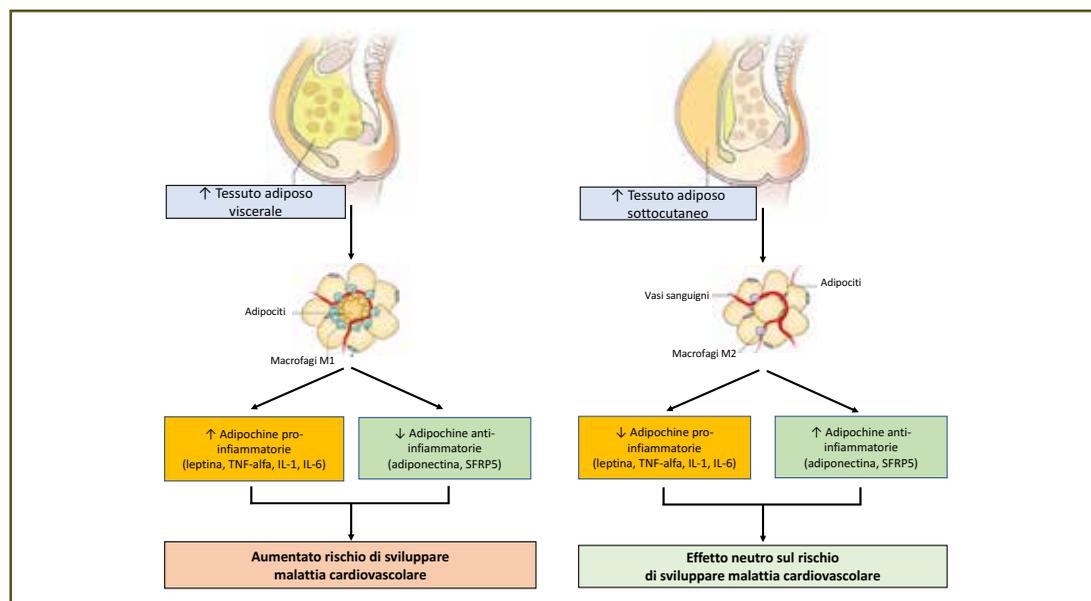


Figura 1 - Diverso rischio cardiovascolare associato all'espansione del tessuto adiposo viscerale vs tessuto adiposo sottocutaneo.

Il tessuto adiposo viscerale (che si trova tipicamente a livello mesenterico ed omentale) è molto più attivo dal punto di vista metabolico rispetto a quello sottocutaneo (che si trova tipicamente nelle zone sottocutanea superficiale, profonda e intermuscolare) e conferisce un maggiore rischio cardiovascolare attraverso il rilascio di numerose citochine pro-infiammatorie e pro-trombotiche.

Abbreviazioni: IL, interleuchina; TNF, tumor necrosis factor-alfa; SFRP5, secreted frizzled-related protein 5 (un'adipochina con proprietà anti-infiammatorie).

(NAFLD) con accumulo di diversi metaboliti intermedi degli acidi grassi (come il diacilglicerolo e le ceramidi), che possono promuovere lo sviluppo di insulino-resistenza epatica, diabete tipo 2 o alterata tolleranza ai carboidrati e dislipidemia aterogena (6, 10). Tra l'altro, l'accumulo intra-epatico di diacilglicerolo e ceramidi (e di altri metaboliti intermedi) favorisce lo sviluppo di uno stato pro-infiammatorio, pro-trombotico e pro-ossidativo cronico, che viene attualmente considerato tra i meccanismi fisiopatologici che sono principalmente implicati nello sviluppo e nella progressione delle principali comorbidità correlate all'obesità, comprese quelle cardiovascolari (6). Benché non sia ancora del tutto chiaro quale sia il "trigger" principale che porta allo sviluppo di questo stato pro-infiammatorio e pro-trombotico, le evidenze più recenti suggeriscono che, oltre alla eccessiva alimentazione e all'inattività fisica, un ruolo rilevante potrebbe essere svolto anche dalla presenza di alterazioni del microbiota intestinale (6, 11, 12).

In questa rassegna discuteremo brevemente il ruolo dell'obesità e dell'accumulo di tessuto adiposo ectopico nello sviluppo e progressione della malattia cardiovascolare, con un'attenzione particolare alla NAFLD ed alle possibili connessioni esistenti tra obesità, NAFLD e microbiota intestinale.

Obesità ed aumentato rischio cardiovascolare

La *Tabella 1* riassume l'impatto negativo dell'obesità sui principali fattori di rischio cardiovascolare e sulla struttura e funzione miocardica.

È ormai accettato che l'obesità di per sé (a prescindere dalle eventuali comorbidità associate) è in grado di determinare effetti sfavorevoli a lungo termine sulla funzione e struttura del miocardio, promuovendo lo

sviluppo di ipertrofia ventricolare, disfunzione sisto-diastolica e dilatazione atriale e ventricolare (13-15). L'obesità favorisce inoltre lo sviluppo di scompenso cardiaco, malattia coronarica, fibrillazione atriale ed ictus ischemico; tutte condizioni che sono ovviamente associate ad una elevata

Tabella 1 - Possibili effetti avversi dell'obesità sul sistema cardiovascolare.

Effetti avversi dell'obesità sul sistema cardiovascolare
<p>Aumento della resistenza insulinica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prediabete (alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza ai carboidrati) • Diabete mellito tipo 2 • Sindrome metabolica • Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)
<p>Dislipidemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumentati livelli di colesterolo totale • Aumentati livelli di trigliceridi • Aumentati livelli di colesterolo LDL • Aumentati livelli di colesterolo non-HDL • Aumenti livelli di LDL piccole e dense • Ridotti livelli di colesterolo HDL • Ridotti livelli di apolipoproteina A1
<p>Alterazioni emodinamiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento dello stroke volume • Aumento della pressione arteriosa • Ipertensione polmonare
<p>Alterazioni della funzione miocardica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunzione diastolica del ventricolo sinistro • Disfunzione sistolica del ventricolo sinistro
<p>Alterazioni della struttura miocardica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro • Ipertrofia ventricolare sinistra • Ingrandimento atriale sinistro • Ipertrofia ventricolare destra
<p>Infiammazione cronica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumentati livelli di varie citochine pro-infiammatorie e pro-trombotiche
<p>Alterazioni neuro-ormonali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumentati livelli di leptina • Ridotti livelli di adiponectina • Attivazione del sistema nervoso simpatico • Attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone • Ridotti livelli di peptide natriuretico atriale

mortalità totale e cardiovascolare (16-18). È interessante notare che diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'incremento ponderale *per sé* sia in grado di indurre un considerevole aumento del rischio cardiovascolare, indipendentemente dai valori iniziali di body mass index (BMI) (16-18). Il peso corporeo in eccesso porta ad un incremento dei livelli di pressione arteriosa e ad un elevato rischio di ipertensione sistemica, che è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo della malattia coronarica, scompenso cardiaco, stroke e fibrillazione atriale (18).

Nel *Framingham Heart Study*, ad esempio, Wilson e collaboratori hanno dimostrato che oltre un terzo dei casi di ipertensione arteriosa che si osservava negli uomini e più della metà di quelli che si osservava nelle donne era dovuto ad un BMI >25 kg/m² (19). Nel *Physician's Health Study* è stato riportato un aumento di circa il 10% del rischio di ipertensione arteriosa per ogni incremento di una unità di BMI (20). In tale studio, inoltre, anche se la prevalenza dell'ipertensione arteriosa era associata con gli elevati valori iniziali di pressione arteriosa, gli Autori hanno osservato che, nei soggetti con valori normali di BMI al basale, un aumento del peso corporeo di circa il 5% nel corso di un follow-up di 8 anni si associava ad un aumentato rischio di sviluppare ipertensione arteriosa (20).

Il *Framingham Heart Study* ha anche documentato che l'incidenza di scompenso cardiaco aumentava progressivamente con l'aumentare del BMI e che tale rischio era due volte maggiore nei pazienti obesi rispetto ai soggetti normopeso (19). In tale studio, è stato anche riportato che l'11% dei casi di scompenso cardiaco nell'uomo ed il 14% dei casi di scompenso cardiaco nella donna erano attribuibili alla presenza dell'obesità, indipendentemente dalla co-

esistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (19). Analoghi risultati sono osservati anche nello *Uppsala Longitudinal Study* (21).

Molti studi epidemiologici hanno anche riportato un aumento della prevalenza di fibrillazione atriale nei pazienti obesi. Per esempio, in una meta-analisi di 16 studi osservazionali, che ha incluso quasi 125.000 soggetti, Wanahita et al. hanno riportato che la prevalenza di fibrillazione atriale era significativamente maggiore nei pazienti obesi rispetto ai soggetti normopeso (22). Un altro studio ha dimostrato che l'incidenza di fibrillazione atriale aumentava progressivamente all'aumentare del BMI e che tale rischio era quasi del 5% (23).

È ben noto che l'obesità si associa allo sviluppo di insulino-resistenza, diabete mellito tipo 2 e sindrome metabolica, condizioni che di *per sé* aumentano il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari (18). Nello studio *Behavioural Risk Factor Surveillance System*, si è osservato un aumento di circa il 10% del rischio di sviluppare diabete tipo 2 per ogni incremento di peso corporeo di 1 kg nel corso di un follow-up medio di 8 anni (24). La sindrome metabolica, caratterizzata dalla combinazione di obesità addominale, dislipidemia aterogena, ipertensione arteriosa, insulino-resistenza e da uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico cronico, si associa ad un aumentato rischio di sviluppare malattia coronarica, soprattutto nei soggetti con più di 50 anni (25, 26). Uno studio recente ha dimostrato che i pazienti con sindrome metabolica e diabete tipo 2 avevano un rischio ancora più elevato di sviluppare malattia coronarica (27). Infatti, sembra che uno degli effetti principali dell'obesità sul rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari sia attribuibile in parte anche alla coesistenza di dislipidemia aterogena e sindrome metabolica (18).

Anche se i livelli plasmatici di colesterolo LDL possono essere relativamente normali negli individui obesi, rispetto ai controlli sani, tuttavia questi pazienti hanno generalmente una percentuale maggiore di lipoproteine LDL piccole e dense, che sono più facilmente ossidabili e quindi più aterogene. Inoltre, negli individui obesi si verifica un aumento in circolo dei livelli di acidi grassi liberi e di conseguenza una maggiore produzione epatica di particelle ricche in trigliceridi, in particolare delle lipoproteine VLDL (18). In una condizione caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi (che è tipica del paziente obeso), la maggior parte del colesterolo LDL viene prodotto sotto forma di particelle piccole e dense (18). Anche se l'associazione tra obesità ed aumentato rischio di complicanze cardiovascolari potrebbe essere almeno in parte spiegata dalla coesistenza di fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, tuttavia, numerosi ormoni e diverse citochine, rilasciate dal tessuto adiposo, possono promuovere uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico cronico in grado di accelerare, per esempio, l'aterosclerosi e la restenosi degli stent coronarici (6, 18). Infatti, nel paziente obeso, si verifica un aumentato rilascio in circolo di interleuchina (IL)-6, IL-1, proteina C reattiva, tumor necrosis factor (TNF)- α , fibrinogeno, inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) ed un ridotto rilascio di adiponectina (6, 18). Inoltre, le osservazioni più recenti suggeriscono che le capacità degli adipociti di governare il flusso metabolico e di rilasciare in circolo mediatori pro-infiammatori e pro-aterogeni dipendono in parte dalla "salute metabolica" complessiva dell'individuo. Ad esempio, è stato osservato che i pazienti diabetici hanno adipociti che sono scarsamente in grado di captare glucosio e questo può favorire e peggiorare lo sviluppo dell'insu-

lino-resistenza sistemica (28, 29). Altri recenti studi hanno dimostrato che la matrice extracellulare del tessuto adiposo non è semplicemente un tessuto di supporto, ma può associarsi ad un profilo metabolico e cardiovascolare più sfavorevole (28, 29). Tutte queste alterazioni morfo-funzionali del tessuto adiposo e delle varie popolazioni cellulari residenti possono quindi contribuire allo sviluppo e alla progressione della malattia cardiovascolare (6, 18).

Nell'ultimo decennio è diventato sempre più evidente un possibile ruolo patogenetico della lipotossicità sistemica e dell'espansione del tessuto adiposo viscerale ed ectopico (per esempio, quello a livello epatico e miocardico) nello sviluppo e nella progressione delle complicanze cardiovascolari (6,18). Come già accennato precedentemente, l'obesità e la sua distribuzione regionale sembrano avere un ruolo fondamentale nello sviluppo della malattia cardiovascolare (6, 18). Infatti, attualmente, il tessuto adiposo epicardico e pericardico e, soprattutto, quello intraepatico (steatosi epatica non alcolica; NAFLD) sono riconosciuti come nuovi ed emergenti fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione delle malattie cardiovascolari (6, 18).

Epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD)

La NAFLD è considerata la manifestazione epatica della sindrome metabolica ed è attualmente l'epatopatia cronica di più frequente riscontro nella pratica clinica in Europa e negli USA, colpendo oltre il 30% della popolazione generale adulta, quasi il 70% dei pazienti affetti da diabete tipo 2 e più del 90% dei soggetti con obesità severa (30, 31).

La diagnosi di NAFLD si basa sulla documentazione mediante imaging e/o

biopsia di steatosi epatica in soggetti con anamnesi negativa per un eccessivo consumo alcolico (convenzionalmente viene considerato nella norma un consumo giornaliero di alcol inferiore a 20 g./die per le donne ed a 30 g./die per gli uomini) ed esenti da altre cause note di epatopatia cronica (per esempio, virus, farmaci, autoimmunità, emocromatosi) (32, 33).

Dal punto di vista istopatologico, la NAFLD comprende uno spettro di condizioni che includono la steatosi semplice, la steatoepatite non alcolica (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) e la cirrosi che può, talvolta, evolvere verso l'epatocarcinoma (HCC).

La NAFLD si associa frequentemente a sovrappeso/obesità addominale oltre che a un'aumentata resistenza insulinica, condizioni che, a loro volta, svolgono un ruolo chiave nella eziopatogenesi della steatosi epatica (30). È noto che gli eventi scatenanti l'insorgenza di NAFLD dipendano, in gran parte, dalla compromissione del signaling insulinico, dallo sviluppo di insulino-resistenza e da un aumentato afflusso di FFA al fegato (34-36). L'aumentato deposito di grassi (trigliceridi) a livello intraepatico è in gran parte dovuto agli FFA provenienti dalla lipolisi periferica del tessuto adiposo, ed ai grassi provenienti dalla dieta e dalla lipogenesi epatica *de novo* che è aumentata nei soggetti in sovrappeso ed obesi (34-36). Infatti, lo sviluppo dell'insulino-resistenza periferica e della conseguente iperinsulinemia compensatoria, con relativo aumento dell'afflusso intra-epatico di FFA, porta all'aumentata secrezione di diversi fattori di trascrizione, che sono in grado di promuovere la lipogenesi *de novo* (34-36). Inoltre, in presenza di NAFLD, si verifica una inibizione della β -ossidazione e dell'assemblaggio delle VLDL con conseguente ulteriore accumulo di trigliceridi nel fegato (34-36). L'aumentato afflusso

di FFA al fegato sottopone gli epatociti ad un notevole sovraccarico metabolico e ciò causa lipotossicità e stress del reticolo endoplasmatico (34-36). L'accumulo di trigliceridi all'interno degli epatociti (steatosi) è l'epifenomeno istologico di tutte queste alterazioni metaboliche e può essere considerato una vera e propria risposta adattativa dell'organismo all'eccessivo afflusso di FFA (che vengono quindi trasformati in trigliceridi inerti a livello intracellulare) (34-36). Gli FFA circolanti possono, inoltre, attivare diverse 'pathways' intracellulari, che sono in grado di promuovere lo sviluppo di uno stato pro-infiammatorio cronico, il rilascio di proteine pro-apoptiche da parte delle cellule di Kupffer ed il rilascio di fattori pro-fibrotici da parte delle cellule epatiche di Ito (34-36); tutte condizioni che, a lungo termine, inducono un danno epatocellulare e, in alcuni casi, lo sviluppo di NASH e fibrosi epatica (34-36).

NAFLD e aumentato rischio cardiovascolare

La *Tabella 2* riporta i principali studi longitudinali che hanno valutato l'associazione tra NAFLD e aumentato rischio di sviluppare malattia cardiovascolare sia nella popolazione generale adulta che in quella affetta da diabete.

Una prima descrizione dell'esistenza di una significativa associazione della NAFLD con un maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari è stata pubblicata agli inizi degli anni 2000 (37). Infatti, in uno studio longitudinale retrospettivo, condotto su una coorte danese di 1.800 pazienti dimessi dall'ospedale con una diagnosi di NAFLD e seguiti per più di 6 anni di follow-up, Jepsen e collaboratori hanno dimostrato che i pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare, rispetto alla popo-

Tabella 2 - Principali studi longitudinali che hanno valutato la associazione tra NAFLD (diagnosticata mediante ecografia o biopsia) ed il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali e non fatali (ordinati per data di pubblicazione).

Autore (Referenza)	Caratteristiche dello studio	Diagnosi di NAFLD
Jepsen et al. Hepatogastroenterology 2003; 50: 2133-6	Studio retrospettivo di coorte: 1804 pazienti ospedalizzati danesi dimessi con la diagnosi di NAFLD. Follow-up: 6,4 anni	Ecografia e transaminasi
Dam-Larsen et al. Gut 2004; 53: 750-5	Studio prospettico di coorte: 109 pazienti con diagnosi istologica di NAFLD. Follow-up: 16,7 anni	Biopsia
Adams et al. Gastroenterology 2005; 129: 113-21	Studio retrospettivo di coorte (Rochester Epidemiology Project): 420 pazienti americani con diagnosi di NAFLD. Follow-up: 7,6 anni	Ecografia e biopsia
Ekstedt et al. Hepatology 2006; 44: 865-73	Studio prospettico di coorte: 129 pazienti con diagnosi istologica di NAFLD. Follow-up: 13,7 anni	Biopsia
Targher et al. Diabetes Care 2007; 30: 2119-21	Studio retrospettivo di coorte (Valpolicella Heart Diabetes Study): 2103 pazienti italiani affetti da diabete tipo 2 (di cui il 67,4% con NAFLD) e con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari ed epatiche note. Follow-up: 6,5 anni	Ecografia
Hamaguchi et al. World J Gastroenterol 2007; 13: 1579-84	Studio prospettico di coorte: 1.647 soggetti giapponesi apparentemente sani (di cui il 18,9% con NAFLD). Follow-up: 5 anni	Ecografia
Haring et al. Hepatology 2009; 50: 1403-11	Studio prospettico di coorte (Study of Health in Pomerania): 4160 individui tedeschi (di cui il 30% con NAFLD). Follow-up: 7,3 anni	Ecografia e livelli sierici di GGT
Rafiq et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 234-8	Studio prospettico di coorte: 173 pazienti americani con diagnosi istologica di NAFLD e livelli elevati di enzimi epatici. Follow-up: 13 anni	Biopsia
Söderberg et al. Hepatology 2010; 51: 595-602	Studio retrospettivo di coorte: 118 pazienti svedesi con diagnosi istologica di NAFLD e livelli elevati di enzimi epatici. Follow-up: 24 anni	Biopsia
Adams et al. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1567-73	Studio retrospettivo di coorte: 337 pazienti americani con diabete tipo 2 e anamnesi negativa per malattia epatica al baseline (di cui il 34% con NAFLD). Follow-up: 10,9 anni	Ecografia, TAC, biopsia
Lazo et al. BMJ 2011; 343: d6891	Studio prospettico di coorte (NHANES 1988-94): 11.371 soggetti americani (di cui il 22,1% con NAFLD). Follow-up: 14,5 anni	Ecografia
Zhou et al. J Dig Dis 2012; 13: 153-60	Studio prospettico di coorte: 3.543 soggetti cinesi senza malattie epatiche al baseline (di cui il 14% con NAFLD). Follow-up: 4 anni	Ecografia
Treerprasertsuk et al. Liver Int 2012; 32: 945-50	Studio prospettico di coorte: 309 pazienti americani con diagnosi di NAFLD. Follow-up: 11,5 anni	Ecografia epatica, TC
Stepanova et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 646-50	Studio prospettico di coorte (NHANES 1988-94): 11.613 soggetti americani (di cui il 22,4% con NAFLD). Follow-up: 14,5 anni	Ecografia epatica

Endpoint dello studio	Aggiustamenti statistici	Risultati principali
Mortalità totale e causa-specifica	Popolazione di riferimento di pari età e sesso	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispetto alla popolazione generale
Mortalità totale e causa-specifica	Popolazione di riferimento di pari età e sesso	Non si sono osservate differenze statisticamente significative riguardo al rischio di mortalità totale e cardiovascolare tra i pazienti con NAFLD e la popolazione generale
Mortalità totale e causa-specifica	Popolazione di riferimento di pari età e sesso	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispetto alla popolazione di riferimento
Mortalità totale e causa-specifica	Popolazione di riferimento di pari età e sesso	I pazienti con NASH avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispetto alla popolazione di riferimento
Eventi cardiovascolari fatali e non fatali	Età, sesso, fumo, durata del diabete, HbA1c, lipidi, sindrome metabolica, farmaci	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali e non fatali rispetto a quelli senza NAFLD
Eventi cardiovascolari non fatali	Età, sesso, fumo, pressione arteriosa sistolica, lipidi, sindrome metabolica	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari non fatali rispetto a quelli senza NAFLD
Mortalità totale e cardiovascolare	Età, circonferenza vita, alcol, attività fisica, stato civile	I pazienti con NAFLD non avevano un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare rispetto a quelli senza NAFLD. Tuttavia, la presenza di steatosi epatica e livelli elevati di GGT si associava con un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare solo negli uomini
Mortalità totale e causa-specifica	Diabete tipo 2, età, albumina, fosfatasi alcalina	Durante il periodo di follow-up, la principale causa di morte era quella cardiovascolare
Mortalità totale e causa-specifica	Età, sesso	I pazienti con NASH avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispetto alla popolazione generale
Mortalità totale e causa-specifica	Età, sesso, durata del diabete, obesità	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di mortalità totale, ma non cardiovascolare rispetto a quelli senza NAFLD
Mortalità totale e causa-specifica	Età, sesso, BMI, etnia, educazione, fumo, alcol, attività fisica, ipertensione, dislipidemia, diabete	I pazienti con NAFLD non avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispetto a quelli senza NAFLD
Mortalità totale e causa-specifica	Nessuno	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispetto a quelli senza NAFLD
Eventi cardiovascolari fatali e non fatali	Popolazione generale di pari età e sesso	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali e non fatali rispetto alla popolazione generale
Mortalità totale e causa-specifica	Età, sesso, etnia, obesità, diabete mellito, fumo, anamnesi familiare per malattia cardiovascolare	I pazienti con NAFLD non avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispetto a quelli senza NAFLD

>>> seguito

Autore (Referenza)	Caratteristiche dello studio	Diagnosi di NAFLD
Kim et al. Hepatology 2013; 57: 1357-65	Studio prospettico di coorte (NHANES 1988-94): 11.154 pazienti americani (di cui il 36,6% con NAFLD). Follow-up: 14,5 anni	Ecografia epatica, markers non invasivi di fibrosi epatica (NFS, APRI, FIB4)
Pisto et al. BMJ Open 2014; 4 e004973	Studio prospettico di coorte (OPERA Study): 988 pazienti finlandesi (di cui il 27,1% con NAFLD). Follow-up: 17,7 anni	Ecografia epatica
Ekstedt et al. Hepatology 2015; 61: 1547-54	Studio retrospettivo di coorte: 229 pazienti svedesi con diagnosi istologica di NAFLD e livelli elevati di enzimi epatici. Follow-up: 26,4 anni	Biopsia epatica
Zeb et al. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 1965-66	Studio prospettico di coorte (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis): 4.119 pazienti americani con anamnesi negativa per malattia epatica e cardiovascolare al baseline (di cui il 17,7% con NAFLD). Follow-up: 7,6 anni	TAC
Fracanzani et al. Atherosclerosis 2016; 246: 208-213	Studio di coorte: 125 pazienti italiani con NAFLD e 250 controlli di pari età e sesso. Follow-up: 10 anni	Ecografia epatica e biopsia
Mantovani et al. Int J Cardiol 2016; 225: 387-91	Studio retrospettivo di coorte: 286 pazienti italiani con diabete tipo 2 e con anamnesi negativa per malattie epatiche (di cui il 52,4% con NAFLD). Follow-up: 5,3 anni	Ecografia epatica
Yoshitaka et al. Medicine 2017; 96: 18 (e6712)	Analisi post-hoc di un precedente studio prospettico di coorte: 1647 individui giapponesi (di cui il 18,9% con NAFLD). Follow-up: 6,9 anni	Ecografia epatica

Abbreviazioni: BMI, body mass index; CAC, coronary artery calcium; GGT, gamma-glutamyl transferasi; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; NHANES, Third National Health and Nutrition Examination Survey; NFS, NAFLD fibrosis score; TAC, tomografia computerizzata.

lazione generale di pari età e sesso (37). Successivamente, un altro studio condotto su una coorte americana ha documentato che la NAFLD, diagnosticata mediante ecografia epatica, era un predittore indipendente di aumentata mortalità totale e cardiovascolare (38).

Dopo la pubblicazione di questi studi pionieristici, diversi altri studi di coorte hanno dimostrato una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei pazienti con NAFLD, indipendentemente dalla coesistenza di vari fattori di

rischio cardiovascolari ed importanti comorbidità (39). Ad esempio, in un recente studio di coorte condotto su oltre 4.000 adulti americani con anamnesi negativa per malattia cardiovascolare e malattia epatica nota, è stato riportato che, durante un follow-up mediano di quasi 8 anni, i pazienti con NAFLD (all'ecografia epatica) avevano un aumentato rischio di mortalità totale, ma anche un aumentato rischio di eventi cardiovascolari non fatali (definiti come infarto miocardico, angina e/o procedure di rivascolarizzazione coronarica)

Endpoint dello studio	Aggiustamenti statistici	Risultati principali
Mortalità totale e causa-specifica	Età, sesso, etnia, razza, educazione, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, circonferenza vita, alcol, caffè, proteina c reattiva, farmaci	I pazienti con NAFLD non avevano un aumentato rischio di mortalità totale rispetto a quelli senza NAFLD. Tuttavia, i pazienti con fibrosi epatica avanzata avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare
Eventi cardiovascolari fatali e non fatali	Età, sesso, fumo, alcol, dislipidemia, BMI, pressione arteriosa sistolica, insulino-resistenza	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali e non fatali rispetto a quelli senza NAFLD
Mortalità totale e cardiovascolare	Popolazione di riferimento di pari età e sesso	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di mortalità totale e cardiovascolare rispetto alla popolazione di riferimento. La fibrosi avanzata era un forte predittore indipendente di mortalità cardiovascolare
Mortalità totale ed eventi cardiovascolari non fatali	Età, sesso, etnia, diabete mellito, ipertensione, dislipidemia, BMI, fumo, anamnesi familiare per malattia cardiovascolare, proteina c reattiva, CAC score	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di mortalità totale e di sviluppare eventi cardiovascolari non fatali rispetto a quelli senza NAFLD
Eventi cardiovascolari non fatali	Sesso, fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, stenosi carotidea	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari non fatali rispetto ai controlli
Eventi cardiovascolari non fatali	Età, sesso, BMI, fumo, durata del diabete, HbA1c, dislipidemia, ipertensione arteriosa, malattia renale cronica, livelli di GGT, storia pregressa di malattia coronarica	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari rispetto a quelli senza NAFLD
Eventi cardiovascolari non fatali	Età, sesso, fumo, attività fisica, ipertensione, dislipidemia, diabete mellito	I pazienti con NAFLD avevano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari non fatali rispetto a quelli senza NAFLD

rispetto ai pazienti senza NAFLD, anche dopo aggiustamento per molteplici fattori di rischio cardiovascolari noti (incluso la misurazione del calcio coronarico mediante TAC cuore) e possibili altri fattori confondenti (40). Risultati del tutto simili si sono osservati anche in coorti di pazienti adulti affetti da diabete tipo 2 o da diabete tipo 1 (41, 42).

In questo ambito, recenti studi di coorte hanno anche dimostrato l'esistenza di una significativa associazione tra la NAFLD e la progressione subclinica

dell'aterosclerosi a livello sia coronarico che carotideo. Ad esempio, in un recente studio di coorte condotto su 4.731 soggetti coreani con anamnesi negativa per malattie cardiovascolari, seguiti per un follow-up medio di 4 anni, si è osservato che il riscontro di NAFLD rappresentava un predittore indipendente di sviluppo e progressione di calcificazioni a livello coronarico, anche dopo aggiustamento statistico per molteplici fattori di rischio cardiovascolare e possibili fattori confondenti (incluso le variazioni del peso

corporeo durante il follow-up) (43). È interessante inoltre notare che, in questo studio, l'associazione tra NAFLD e la progressione delle calcificazioni coronariche era significativamente maggiore nei pazienti con fibrosi epatica avanzata (43). In un altro recente studio, condotto su una coorte più piccola di soggetti asiatici, la presenza contemporanea di NAFLD e di infiammazione sistemica (valutata mediante il dosaggio dei livelli plasmatici di proteina C reattiva) aumentava considerevolmente il rischio di sviluppare calcificazioni a livello coronarico durante un follow-up di 4 anni (42).

Questi studi evidenziando pertanto un ruolo importante della severità della malattia epatica nella progressione del danno vascolare. A tale riguardo, è importante ricordare che altri studi di coorte che sono stati condotti su casistiche più ristrette ma dove la diagnosi di NAFLD era eseguita mediante biopsia epatica (il 'gold standard' diagnostico), hanno chiaramente dimostrato che i pazienti con fibrosi epatica avanzata avevano un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali e non fatali (39, 45). Una recente ed ampia meta-analisi, che ha incluso 16 studi osservazionali (per un totale di quasi 35.000 soggetti), ha chiaramente confermato che la presenza di NAFLD (diagnosticata mediante imaging o biopsia epatica) era associata ad un rischio aumentato del 65% di sviluppare eventi cardiovascolari fatali e non fatali durante un follow-up mediano di quasi 7 anni, e che tale rischio era notevolmente aumentato nei soggetti con NAFLD più severa (46).

Ulteriori studi hanno suggerito l'esistenza di una forte associazione tra NAFLD ed alcune alterazioni cardiache strutturali e funzionali, come la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, l'ipertrofia ventricolare sinistra, le calcificazioni

valvolari (specie la sclerosi valvolare aortica e la calcificazione dell'annulus mitralico all'ecocardiografia) e la presenza di aritmie cardiache (in particolare la fibrillazione atriale permanente) (47). Tali alterazioni miocardiche, valvolari ed aritmiche potrebbero anch'esse in parte contribuire a spiegare l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali osservati nei pazienti con NAFLD.

Benché siano necessari ulteriori studi per determinare con certezza l'esistenza di una relazione causale tra la NAFLD ed il rischio di malattie cardiovascolari, le evidenze attuali suggeriscono che il riscontro di NAFLD identifica un sottogruppo di pazienti che hanno un aumentato rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare, indipendentemente dalla coesistenza dei fattori di rischio cardio-metabolici. In linea con questi dati, le recenti linee guida europee del 2016 (prodotte dalle società scientifiche EASL/EASD/EASO) per la diagnosi e la gestione di NAFLD hanno raccomandato una valutazione del rischio cardiovascolare in tutti i pazienti con NAFLD (30).

Cenni sui possibili meccanismi fisiopatologici che legano la NAFLD con l'aumentato rischio cardiovascolare

Le strette ed intricate interconnessioni biologiche che esistono tra la NAFLD, insulino-resistenza ed obesità addominale rendono estremamente difficile distinguere precisamente i possibili meccanismi fisiopatologici che legano la NAFLD con lo sviluppo e la progressione delle complicanze cardiovascolari.

Come mostrato nella *Figura 2*, esiste uno stretto "cross-talk" tra il fegato, l'adiposità viscerale ed il microbiota intestinale. Nel momento in cui si verifica l'espansio-

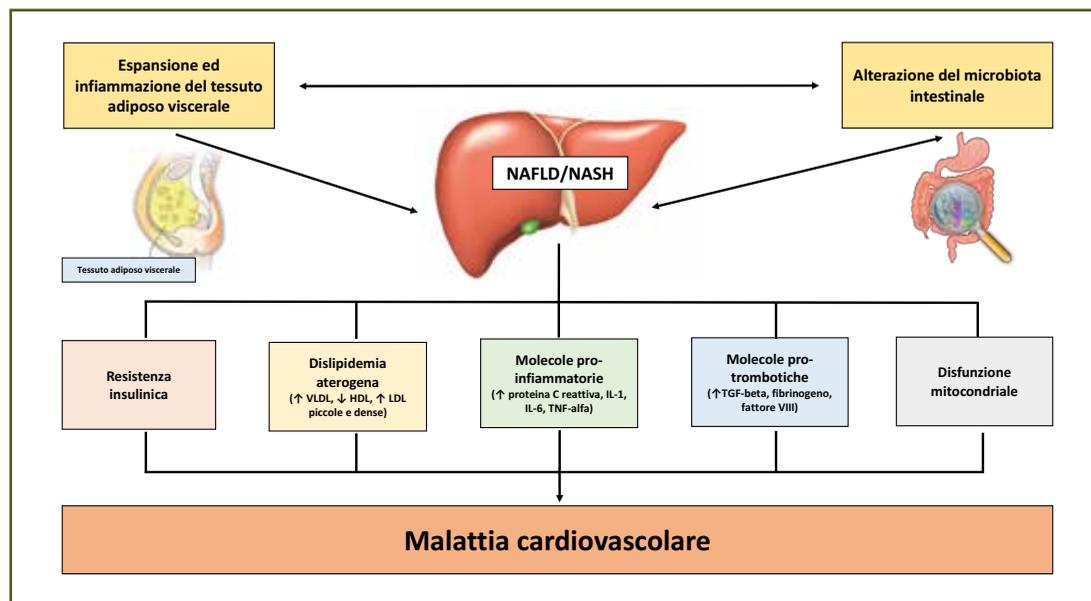


Figura 2 - Potenziali meccanismi fisiopatologici che legano la NAFLD/NASH con lo sviluppo e la progressione della malattia cardiovascolare.

È ancora dibattuto se la NAFLD possa contribuire di per sé all'aumentato rischio cardiovascolare e se questa relazione sia mediata esclusivamente dalla presenza dei fattori di rischio cardiovascolari coesistenti. Tuttavia, sulla base delle attuali conoscenze, è possibile assumere che la NAFLD, specie nella sua forma necro-infiammatoria (NASH), possa contribuire attivamente allo sviluppo e alla progressione delle complicanze cardiovascolari attraverso il rilascio di molteplici mediatori pro-infiammatori e pro-coagulanti, tra cui proteina C reattiva, TNF-alfa, TGF-beta, IL-6, fibrinogeno, inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) ed ulteriori fattori pro-coagulanti. La NAFLD/NASH potrebbe, inoltre, contribuire allo sviluppo delle complicanze cardiovascolari tramite il peggioramento dell'insulino-resistenza a livello epatico e sistemico, l'induzione della dislipidemia aterogena e dell'ipertensione arteriosa e, come suggerito dalle più recenti evidenze, anche attraverso la disfunzione mitocondriale e le alterazioni del microbiota intestinale. Abbreviazioni: FFA, acidi grassi liberi; IL, interleuchina; TGF, transforming growth factor, TNF, tumor necrosis factor; VLDL, very low density lipoprotein.

ne e l'infiammazione del tessuto adiposo viscerale (che diventa pertanto disfunzionale) e l'alterazione del microbiota intestinale, come descritto precedentemente, il fegato subisce una serie di alterazioni metaboliche che promuovono l'infiltrazione e l'accumulo dei trigliceridi a livello epatico e determinano lo sviluppo di steatosi epatica (45-49). Numerose evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono che la NAFLD, specie nella sua forma necro-infiammatoria (NASH con vari gradi di fibrosi epatica), è in grado di contribuire allo sviluppo ed progressione delle complicanze vascolari attraverso:

a) il rilascio di molteplici mediatori pro-infiammatori (proteina C reattiva, TNF- α ,

TGF- β , IL-6, IL-1), pro-coagulanti (fibrinogeno, fattore VII, endotelina-1, PAI-1), pro-ossidanti e pro-aterogeni;

- b) il deterioramento della resistenza insulinica sia a livello epatico che sistemico;
- c) l'induzione di dislipidemia aterogena e ipertensione arteriosa;
- d) la disfunzione mitocondriale;
- e) ulteriore deterioramento del microbiota intestinale (45-47).

Per un approfondimento dei potenziali meccanismi fisiopatologici che legano la NAFLD con lo sviluppo delle complicanze cardiovascolari, rimandiamo alla lettura di diverse rassegne che sono state recentemente pubblicate dal nostro gruppo e da altri Autori (45-47).

Obesità, NAFLD e microbiota intestinale

Un numero sempre maggiore di evidenze sperimentali e cliniche suggerisce che il microbiota intestinale potrebbe svolgere un ruolo importante nello sviluppo dell'obesità e delle complicanze cardiovascolari associate, così come nello sviluppo e nella progressione della NAFLD (11, 50). Diversi studi hanno, infatti, dimostrato che un

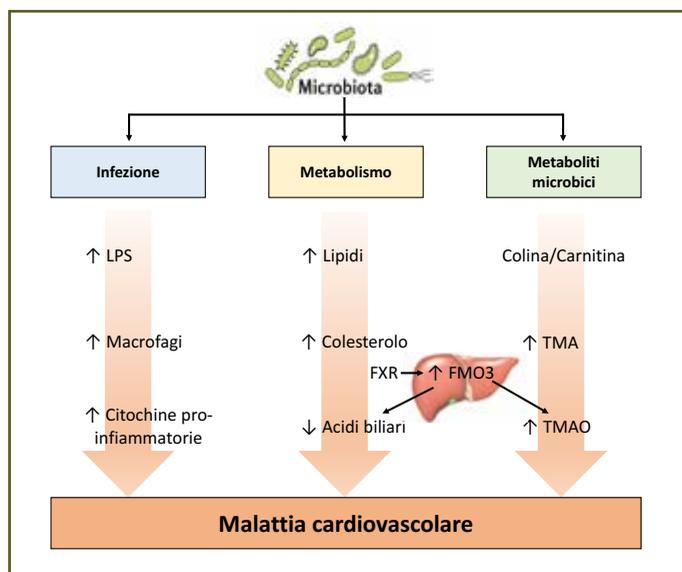


Figura 3 - Meccanismi eziopatogenetici attraverso cui il microbiota intestinale potrebbe contribuire allo sviluppo e alla progressione della malattia cardiovascolare nei pazienti obesi con NAFLD.

Il microbiota intestinale può influenzare lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi attraverso almeno tre meccanismi. In primo luogo, l'infezione batterica attiva il sistema immunitario, causando una risposta infiammatoria locale e sistemica, che a lungo termine può diventare dannosa ed influenzare negativamente la progressione della placca aterosclerotica, rendendola più vulnerabile e prona alla rottura. In secondo luogo, il microbiota intestinale può influenzare lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi, alterando il metabolismo lipidico. I batteri intestinali possono anche modificare gli acidi biliari coniugati, che possono agire come molecole di segnale attraverso il recettore FXR. A livello epatico l'attivazione del recettore FXR promuove l'attivazione dell'enzima FMO-3, che catalizza la conversione del TMA in TMAO. Diversi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che TMAO può avere importanti effetti negativi sul sistema cardiovascolare attraverso sia azioni dirette che indirette. Il terzo ed ultimo meccanismo è quello relativo alla produzione da parte dei batteri intestinali di metaboliti (come il TMA e il TMAO) che possono avere effetti negativi per l'uomo e contribuire allo sviluppo e alla rottura della placca aterosclerotica. (Modificato da: Jonsson et al. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 79-87).

Abbreviazioni: FMO-3, flavina monossigenasi-3; FXR, recettore farnesoide X; LPS, lipopolisaccaride; TMA, trimethylamine; TMAO, trimethylamine N-oxide.

alterato microbiota intestinale (disbiosi) è in grado di promuovere lo sviluppo dell'obesità attraverso la modulazione dell'energia proveniente dalla dieta e la modulazione del tessuto adiposo ectopico, compreso quello intra-epatico (11, 50). Il microbiota intestinale è in grado, tra l'altro, di diminuire l'espressione intestinale del fattore angiopoietin-like factor 4 (ANGPTL-4), che agisce modulando l'azione della lipoproteina lipasi (11, 50). Il risultato finale di tale modulazione è quello di promuovere un maggiore assorbimento di FFA a livello intestinale e di favorire il loro afflusso al tessuto adiposo ed al fegato. La conseguenza di ciò è l'espansione del tessuto adiposo viscerale e lo sviluppo di NAFLD (11, 50). Inoltre, diminuendo l'espressione dell'ANGPTL-4, il microbiota intestinale è in grado anche di prevenire l'ossidazione degli acidi grassi a livello dei perossisomi e di promuovere l'accumulo di grasso a livello intra-epatico (11, 50).

Esistono diversi altri meccanismi attraverso cui il microbiota intestinale potrebbe promuovere lo sviluppo e la progressione dell'obesità. Infatti, recenti studi sperimentali hanno dimostrato che il microbiota intestinale è in grado di inibire l'espressione della protein-chinasi AMPK a livello epatico e muscolare, con conseguente inibizione dell'ossidazione degli FFA e sviluppo di insulino-resistenza e di modulare la secrezione degli acidi biliari coniugati, che possono agire da molecole di segnale attraverso il recettore farnesoide X (FXR), con potenziali effetti avversi a livello epatico e sistemico (11, 50).

Diversi studi condotti su modelli animali hanno anche documentato l'esistenza di una significativa associazione tra obesità ed aumentata permeabilità intestinale (11, 50). Recentemente, confrontando due ceppi di topi obesi geneticamente modificati (topi obesi privi di leptina ob/ob e topi

obesi resistenti alla leptina db/db) con topi magri sani di controllo, Brun e collaboratori hanno dimostrato che i topi obesi geneticamente modificati avevano un'aumentata permeabilità intestinale ed importanti alterazioni a livello del citoscheletro delle cellule della mucosa intestinale (51). A causa di una maggiore permeabilità dell'intestino, i topi obesi, rispetto ai quelli magri sani, avevano anche maggiori livelli circolanti di varie citochine pro-infiammatorie e maggiori livelli di endotossina batterica a livello portale (51).

La presenza di un'elevata permeabilità intestinale sembra essere presente anche nei pazienti con NAFLD. Ad esempio, in un elegante studio che ha confrontato pazienti con NAFLD e controlli sani, Farhadi e collaboratori hanno osservato che i pazienti con NAFLD avevano una maggiore permeabilità intestinale rispetto ai controlli (52). Ulteriori studi hanno anche dimostrato che i pazienti con NAFLD tendono ad avere una diversa composizione del microbiota intestinale rispetto ai soggetti senza NAFLD (11, 50). In linea con questi dati, non sorprende il fatto che nei soggetti obesi e in quelli con NAFLD ci sono elevati livelli circolanti di lipopolisaccaride (LPS), una specifica componente della parete dei batteri Gram-negativi, che è in grado di legarsi ad alcuni recettori specifici dell'immunità, come il Toll Like Receptor-4 (TLR-4), e di promuovere uno stato proinfiammatorio locale e sistemico (11, 50).

Negli ultimi anni, diversi studi clinici e sperimentali hanno suggerito che il microbiota intestinale non solo è in grado di svolgere un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione dell'obesità e della NAFLD, ma può contribuire anche allo sviluppo ed alla progressione delle complicanze cardiovascolari in questi pazienti. Come mostrato nella *Figura 3*, sono ipotizzabili

diversi meccanismi per spiegare questa relazione (50). In primo luogo, come già accennato, l'infezione batterica intestinale è in grado di attivare il sistema immunitario, inducendo così una risposta infiammatoria locale, ma anche sistemica (50). Tale risposta infiammatoria, indipendentemente dal sito iniziale di infezione, può influenzare la progressione della placca aterosclerotica, rendendola potenzialmente vulnerabile alla rottura (50). In secondo luogo, il microbiota intestinale è in grado di promuovere lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi, alterando il metabolismo dei lipidi (50). Infatti, il microbiota intestinale può modificare i livelli sierici dei trigliceridi e del colesterolo, aumentandoli (50). In terzo luogo, il microbiota intestinale è in grado di produrre una serie di metaboliti che possono influenzare positivamente, ma anche negativamente, il metabolismo dell'organismo (50). Uno dei metaboliti maggiormente studiati è il trimethylamine *N*-oxide (TMAO), che è un metabolita derivante dal metabolismo batterico della colina e della carnitina. È stato riportato che l'aumento dei livelli sierici di TMAO si associava ad un aumentato rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari, dal momento che tale metabolita è in grado di inibire il trasporto inverso del colesterolo e di aumentare anche la formazione di *foam cells* a livello della placca aterosclerotica (50).

Conclusioni

La prevalenza ed incidenza dell'obesità è in continuo e costante aumento in tutto il mondo e rappresenta ormai attualmente una vera e propria pandemia. È stato ampiamente documentato che l'obesità di per sé favorisce lo sviluppo e la progressione della malattia cardiovascolare, in particolare la malattia coronarica, lo scompenso cardia-

co, la fibrillazione atriale e l'ictus ischemico. Più del 90% dei pazienti con obesità severa, è affetto da NAFLD/NASH, che rappresenta oggi giorno l'epatopatia metabolica cronica di più frequente riscontro nella pratica clinica. Nell'ultimo decennio, è emerso sempre più chiaramente che la NAFLD si associa ad un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari fatali e non fatali, indipendente dalla coesistenza di fattori di rischio cardio-metabolici e di importanti comorbidità. La NAFLD (specie nelle sue forme istologiche più avanzate) contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare attraverso il rilascio in circolo di molteplici mediatori pro-infiammatori, pro-coagulanti e pro-ossidanti, lo sviluppo ed il peggioramento dell'insulino-resistenza, l'induzione di dislipidemia aterogena ed ipertensione arteriosa, la disfunzione mitocondriale e, infine, le alterazioni del microbiota intestinale. A tale riguardo, un numero sempre

maggiore di evidenze suggerisce che le alterazioni del microbiota intestinale potrebbero svolgere un ruolo importante nello sviluppo e progressione della malattia cardiovascolare sia nei pazienti obesi che in quelli con NAFLD, aprendo nuove ed interessanti frontiere terapeutiche.

I pazienti obesi con o senza NAFLD, che hanno già sviluppato complicanze cardiovascolari, rappresentano quindi una vera e propria sfida per diversi specialisti (cardiologi, endocrinologici, nefrologi ed internisti). Pertanto, in considerazione della complessità clinica di tale problematica, è importante ribadire il fatto che è sempre fondamentale un approccio multidisciplinare ai pazienti con obesità, basato sulla valutazione attenta dei fattori di rischio cardio-metabolici presenti e sul monitoraggio periodico delle complicanze cardiovascolari.

Conflitti di interesse: nulla da dichiarare.

RIASSUNTO

Il diabete è gravato da un eccesso di mortalità che riconosce numerose concause. La prevalenza e l'incidenza dell'obesità sono in costante aumento in tutto il mondo, raggiungendo proporzioni pressoché epidemiche in molti Paesi occidentali. È noto che l'obesità si associa ad una riduzione media dell'aspettativa di vita di quasi 8 anni e che tale riduzione è, in gran parte, dovuta alla insorgenza di patologie cardiovascolari e di altre importanti comorbidità. L'obesità addominale (viscerale) conferisce un rischio cardiovascolare maggiore rispetto a un'obesità con accumulo di grasso prevalentemente periferico (sottocutaneo). La scarsa capacità del tessuto adiposo sottocutaneo di accumulare i trigliceridi in eccesso favorisce un aumentato di grasso a livello viscerale e in altre sedi ectopiche, tra cui il muscolo scheletrico, il cuore e il fegato. Negli ultimi decenni, il ruolo svolto dall'accumulo di grasso in sedi ectopiche nello sviluppo delle principali complicanze cardio-metaboliche dell'obesità ha suscitato un intenso interesse scientifico. Numerosi studi hanno dimostrato che, nei soggetti obesi, lo sviluppo e la progressione delle complicanze cardio-metaboliche sono, in gran parte, dovute all'instaurarsi di uno stato pro-infiammatorio e pro-trombotico cronico, causato dal rilascio in circolo di molteplici citochine pro-infiammatorie e pro-trombotiche da parte del tessuto adiposo viscerale infiammato (disfunzionale) e del tessuto adiposo ectopico. In questo senso, un ruolo patogenetico molto rilevante è svolto dalla steatosi epatica non alcolica (NAFLD), che è presente nella quasi totalità dei pazienti affetti da obesità addominale, e che si associa a un aumentato rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare, indipendentemente dalla coesistenza dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali. In questa rassegna discuteremo brevemente il ruolo dell'obesità e dell'accumulo di tessuto adiposo ectopico nello sviluppo e progressione della malattia cardiovascolare, con un'attenzione particolare alla NAFLD e alle possibili connessioni esistenti tra obesità, NAFLD e microbiota intestinale.

Parole chiave: *tessuto adiposo, steatosi epatica non alcolica, NAFLD, malattia cardiovascolare.*

Bibliografia

1. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, Huang TT, Costa SA, Ashe M, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015; 385: 2400-9.
2. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damte SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezegebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shive I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. ealth Effects of overweight and obesity in 195 Countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017; 377: 13-27.
3. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 24-32.
4. Lawlor DA, Lean M, Sattar N. ABC of obesity: obesity and vascular disease. *BMJ* 2006; 333: 1060-3.
5. Pardo Silva MC, De Laet C, Nusselder WJ, Mamun AA, Peeters A. Adult obesity and number of years lived with and without cardiovascular disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14: 1264-73.
6. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol* 2017 Aug 11.
7. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 921-5.
8. Myint PK, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Body fat percentage, body mass index and waist-to-hip ratio as predictors of mortality and cardiovascular disease. *Heart*. 2014; 100: 1613-9.
9. Baragetti A, Pisano G, Bertelli C, Garlaschelli K, Grigore L, Fracanzani AL, et al. Subclinical atherosclerosis is associated with epicardial fat thickness and hepatic steatosis in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc. Dis*. 2016; 26: 141-153.
10. Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol*. 2013; 169: 166-76.
11. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, microbiota, obesity, and NAFLD: a dangerous quartet. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 481.
12. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 16452-63.
13. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56: 391-400.
14. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014; 164: 345-56.
15. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep*. 2016; 5: 424-34.
16. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, Jahangir E, Kokkinos P, Ortega FB, et al. Obesity and prevalence of cardiovascular diseases and prognosis - The obesity paradox updated. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 58: 537-47.
17. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, Ventura HO. Update on obesity and obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 58: 393-400.
18. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jul 27. [Epub ahead of print].

19. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1867-72.
20. Gelber RP, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of body mass index and the risk of developing hypertension in men. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 370-7.
21. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM). *Am Heart J.* 2004; 148: 596-601.
22. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity - results of a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008; 155: 310-5.
23. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004; 292: 2471-7.
24. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1278-83.
25. Lavie CJ, Milani RV, O'Keefe JH. Dyslipidemia intervention in metabolic syndrome: emphasis on improving lipids and clinical event reduction. *Am J Med Sci.* 2011; 341: 388-93.
26. Todd Miller M, Lavie CJ, White CJ. Impact of obesity on the pathogenesis and prognosis of coronary heart disease. *Cardiometab Syndr.* 2008; 3: 162-7.
27. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003; 52: 1210-4.
28. Baker NA, Muir LA, Washabaugh AR, Neeley CK, Chen SY, Flesher CG, et al. Diabetes-specific regulation of adipocyte metabolism by the adipose tissue extracellular matrix. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 1032-43.
29. Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R, Rasouli N, Gurley CM, Zhu B, et al. Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 299: E1016-27.
30. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 997-1006.
31. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64: 73-84.
32. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388-402.
33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the american association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017 Jul 17.
34. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review. *World J Hepatol.* 2017; 9: 715-32.
35. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, Spalding D. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism.* 2017; 72: 94-108.
36. Zhang X, Ji X, Wang Q, Li JZ. New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Protein Cell.* 2017 Jun 22.
37. Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, Sørensen HT. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver - a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 2101-4.
38. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, Schwimmer JB. Suspected non-alcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 2263-71.
39. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017; 66: 1138-53.
40. Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1965-6.
41. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, Arcaro G. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2119-21.

42. Mantovani A, Mingolla L, Rigolon R, Pichiri I, Cavalieri V, Zoppini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular disease in adult patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol.* 2016; 225: 387-91.
43. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut.* 2017; 66: 323-9.
44. Kim J, Lee DY, Park SE, Park CY, Lee WY, Oh KW, et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation. *PLoS One.* 2017; 12: e0180118.
45. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015; 61: 1547-54.
46. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2016; 65: 589-600.
47. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, Targher G. Cardiovascular disease and myocardial abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 1246-67.
48. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1341-50.
49. Bonora E, Targher G. Increased risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 372-81.
50. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 79-87.
51. Brun P, Castagliuolo I, di Leo V, Buda A, Pinzani M, Palu G, Martines D. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 292: G518-25.
52. Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, Frantzides C, Harrell L, Kwasny MM, Keshavarzian A. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2008; 28: 1026-33.