

In conclusione, contrariamente a quanto raccomandato, la glibenclamide da sola o in associazione con metformina è ancora diffusamente utilizzata per il trattamento del DM tipo 2 ed inoltre prescritta in più del 50% in pazienti ultra settantenni in maniera poco rispondente ai criteri di appropriatezza prescrittiva.

Gli autori ringraziano il dott. Antonio Casciotta del Dipartimento Farmaceutico dell'ASL Napoli 2 Nord e il dott. Adriano Vercellone del Dipartimento Farmaceutico dell'ASL Napoli 3 Sud.

Conflitto di interesse: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Osservatorio ARNO Diabete: Il profilo assistenziale della popolazione con diabete Rapporto 2011 Volume XVII - Collana "Rapporti ARNO" file:///C:/Documents%20and%20Settings/Utente/Documenti/Downloads/RapportoARNO2011.pdf
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-12, 2000.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129-39, 2009.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, BillotL, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 363:1410-8, 2010.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-59, 2008.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine Practice* 15:540-559, 2009.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55:1577-1596, 2012.
- Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A; on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technology and Therapeutics* 14:373-8, 2012.
- Gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata (2012). La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2 - versione 2012. http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2012/. Ultimo accesso: 7 gennaio 2015.
- Marchesini G, Veronese G, Forlani G, Forlani A, Fabbri A, the Italian Association of Emergency Medicine (SIMEU) Study Group. Retrospective analysis of the burden of drug-induced hypoglycaemia in diabetes (SIMEU Study). Proceedings of the 49th annual meeting of the European Society for the Study of Diabetes Barcelona. S84, 2013.
- Di Cianni G, Goretti C, Onetto F, Lencioni C, Orsini P, Sannino C, Turco A, Pratesi M. Emergency hospitalizations for severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 50:463-4, 2013.
- Ceriello A, De Cosmo S, Gentile S, Giorda CB, Nicolucci A, Pontremoli R, Rossi MC, Russo GT. Monografie Annali AMD. Pattern assistenziali in relazione al livello di funzionalità renale. <http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Rene%20per%20web.pdf>

Gruppo Diabete ed Assistenza ospedaliera

Possibile ruolo eziopatogenetico della leptina nella epatosteatosi



A. Gatti¹, D. Carleo²

adrianogatti@libero.it

¹ U.O.C. Malattie del Metabolismo – P.O. "San Gennaro" - ASL NAI

² Centro di Diabetologia – Napoli 2 Nord

Parole chiave: Leptina, Steatosi epatica, Diabete mellito
Keywords: Leptin, Fatty liver, Diabetes mellitus

Riassunto

È noto che la leptina, in quanto citochina, stimola la sintesi di altre citochine, compresa l'interleuchina 8. Tali citochine a loro volta attivano la chemiotassi neutrofila e la conseguente risposta infiammatoria con danno perossidativo delle membrane lipidiche e necrosi epatocitaria. Sembra inoltre che la stessa leptina sia in grado di attivare anche altri mediatori dell'infiammazione (aumentando TNF-alfa, interleuchina 6 e 12) innescando, quindi, l'accumulo intrapatocitario di acidi grassi, favorendo l'infiammazione e la fibrosi con la conseguente evoluzione verso la NASH o, persino, verso la cirrosi.

In questa nostra osservazione abbiamo approfondito le possibili correlazioni tra rilievo ecografico di steatosi, alterazio-

ni enzimatiche di funzionalità epatica, abitudini alimentari e valori della leptinemia in una popolazione di 84 diabetici NIDDM, esenti da patologie epatiche virali acute o croniche. Questi pazienti hanno dichiarato di non aver consumato alcolici nei tre anni precedenti l'indagine e di non aver avuto nessuna variazione ponderale significativa tre mesi precedenti la rilevazione dei dati. La nostra popolazione è composta da 84 pazienti diabetici di tipo 2 ricoverati presso la U.O.C. di Malattie Metaboliche, 34 (40,5%) uomini e 50 (59,5%) donne, di età media di 62,42±10,28 anni. Tutti sono stati sottoposti alla raccolta delle notizie anamnestiche e dei rilievi antropometrici (BMI), ad un prelievo ematico ed all'esame ecografico a digiuno. Il prelievo ematico è stato utilizzato per determinare il livello di funzionalità epatica, l'attività beta cellulare, il grado di compenso glicemico, l'assetto lipemico e la leptinemia. L'esame ecografico del fegato è stato utilizzato per evidenziare la presenza d'iperecogenicità del parenchima epatico (bright liver) e porre quindi la diagnosi di steatosi. Abbiamo quindi riscontrato un discreto incremento della leptina nei pazienti affetti da steatosi, con un delta di 4,14 ng/ml (13,33±7,54 ng/ml vs 9,19±3,74 ng/ml) negli uomini e di 6,66 ng/ml (34,97±19,51 ng/ml vs 28,31±18,86 ng/ml) nelle donne. Dividendo la popolazione sulla base della normalità delle transaminasi, il 66,7% dei diabetici con ipertransaminasemia ha segni di steatosi contro il 33,3% che ne è privo, d'altra parte il gruppo di pazienti con transaminasi normali e privi di bright liver è il 54,2%, contro il 45,8% con iperecogenicità parenchimale. I valori di leptina, corretti per il BMI, nei diabetici con transaminasi normali risultano essere inferiori, con valori medi di 0,77±0,59 vs 0,85±0,59 nei pazienti con ipertransaminasemia. La scarsità d'informazioni circa l'eziopatogenesi e l'evoluzione della steatosi epatica e la sua trasformazione in steatoepatite ci induce a ricercare test diagnostici poco invasivi, che siano in grado di dare risultati attendibili quanto l'esame istologico del parenchima epatico.

In conclusione, attualmente siamo in grado solo di proporre l'incremento della leptinemia tra le possibili cause del manifestarsi della steatosi epatica e della sua evoluzione a steatoepatite, consigliando di valutarne l'incremento serico e associandolo alla valutazione d'altri indici alterati d'infiammazione.

Summary

Leptin is a cytokine and it stimulates the synthesis of other cytokines, including interleukin 8. These cytokines in turn activate the neutrophilic chemotaxis and the resulting inflammatory response with peroxidative damage of lipid membranes and hepatocyte necrosis. It also seems that the same leptin is able to activate other mediators of inflammation (increasing TNF-alpha, interleukin 6 and 12). They trigger the intra-hepatocyte accumulation of fatty acids, promoting inflammation and fibrosis with the consequent progression to NASH or, even, to cirrhosis.

In our observation, we reflected the possible correlations between relief ultrasonographic steatosis, enzymatic alterations in liver function, dietary habits and, above all, the values of leptin in a population of 84 NIDDM diabetic, free from acute or chronic viral liver disease. These patients said they did not consume alcohol at least in the last three years and have not had any significant weight change in the last three months.

Our population consisted of 84 patients with type 2 diabetes admitted to the UOC of Metabolic Diseases, 34 (40,5%) men and 50 (59,5%) women, mean age of 62,42±10,28 years. All patients were subjected to the collection of anamnestic and anthropometric measurements (BMI), a blood test and ultrasound examination fasting. The blood sample was used to determine the level of liver function, beta cell activity, and the degree of glycemic control, the lipemic set and leptin. Ultrasound examination of the liver was used to detect the presence of hyperechogenic liver parenchyma (bright liver) and then to put the diagnosis of steatosis. So, we found a moderate increase of leptin in patients with steatosis, with a delta of 4,14 (13,33±7,54 vs. 9,19±3,74) in men and 6,66 (34,97±19,51 vs 28,31±18,86) in women. Dividing the population on the basis of normal transaminases, 66,7% of diabetics with elevated aminotransferase has steatosis against 33,3% which is free, on the other hand the group of patients with normal ALT and free of bright liver is 54,2%, against 45,8% with hyperechogenic parenchymal. The values of leptin, adjusted for BMI, in diabetics with normal transaminases is 0,77±0,59 vs 0,85±0,59 in patients with elevated aminotransferase levels. The shortage of information about the etiology and evolution of fatty liver and its transformation into steatohepatitis leads us to seek minimally invasive diagnostic tests, which are able to give reliable results like the histological examination of the liver parenchyma.

In conclusion, currently we are able only to propose an increase in leptin among the possible causes of the occurrence of hepatic steatosis and its progression to steatohepatitis. We advise people to assess the increase of leptin in serum, associating it to the evaluation of other indices of altered inflammation.

La steatosi epatica è un accumulo a livello parenchimatoso di grassi in misura superiore al 5% del proprio peso totale. I grassi principalmente implicati in questa patologia sono i trigliceridi. Il loro accumulo è in parte imputabile ad una sovrabbondante sintesi da glucosio e grassi d'origine alimentare in eccesso, oppure a ridotta eliminazione sotto forma di VLDL⁽¹⁻²⁾. Sono state individuate diverse cause di steatosi epatica, tra queste sicuramente le più frequenti sono l'abuso d'alcool, l'obesità e il diabete mellito, patologie tutte correlate ad alimentazione insufficiente o, più frequentemente nella nostra civiltà occidentale, abbondante e spesso non equilibrata. Tali deplerevoli abitudini determinano un progressivo e preoccupante incremento del peso corporeo fino al sovrappeso ed all'obesità. Tali patologie sia negli USA, sia in Europa, raggiungono il 10-20% negli uomini e, persino, il 15-20% nelle donne, con incidenza in ulteriore drammatico aumento⁽³⁻⁵⁾, con tutti i rischi connessi di malattia cardiovascolare. In alcuni casi la semplice infiltrazione lipidica dà luogo a steatoepatite (NASH), un processo infiammatorio e fibrotico del parenchima nobile epatico. Attualmente non esistono studi che indicano l'incidenza di steatoepatite non alcolica (NASH), ma è probabile che sia più frequente di quanto comunemente ritenuto. L'unica statistica reperita è stata stimata su riscontri autoptici ed è del 4%⁽⁶⁾.

In passato il nostro gruppo si è interessato alle correlazioni tra la steatosi epatica e le abitudini alimentari

in popolazioni di diabetici, individuando nei disordini dell'alimentazione probabilmente la principale causa di steatosi⁽⁷⁻⁹⁾. Ma quanto incidono i fattori tossici esogeni sullo sviluppo della steatoepatite? Quanto questi fattori eziologici hanno bisogno come substrato della presenza d'alterazioni metaboliche congenite e/o acquisite? In assoluto la categoria più a rischio è rappresentata dalle donne di mezza età in menopausa, soprattutto se obese⁽⁹⁾. A seguito di tutte queste considerazioni, assume una particolare importanza il ruolo della leptina nei meccanismi fisiopatologici che portano al riscontro di steatosi epatica o di steatoepatite. Tale collegamento non si correla solo con le ben note alterazioni dell'appetito; sembra infatti che la stessa leptina sia in grado di attivare alcuni mediatori dell'infiammazione (aumentando i livelli di TNF-alfa, interleuchina 6 ed interleuchina 12) e l'accumulo intraepatocitario di acidi grassi favorendo, quindi, l'infiammazione a livello epatico e la fibrosi. Quest'ultima può evolvere verso la steatoepatite o, persino, verso la cirrosi⁽¹⁰⁻¹³⁾.

In genere la steatosi epatica e la steatoepatite sono di solito asintomatiche, se si esclude una riferita vaga ed aspecifica sintomatologia di malessere ed astenia, in accordo con quanto riscontrato da Bacon⁽¹⁴⁾. Spesso, quindi, l'occasione diagnostica è fornita da alterazioni enzimatiche riscontrate casualmente negli esami di routine. Tenuto conto che nessuna delle indagini non invasive (ecografia, TAC, RMN) è in grado di identificare con certezza la presenza della NASH, la RMN rappresenta il gold standard, ma, considerando il rapporto costi/beneficio, l'ecografia rappresenta sicuramente il migliore compromesso, l'esame da preferirsi per rilevare la presenza di epatosteatosi.

In questa osservazione abbiamo selezionato una nostra popolazione di diabetici NIDDM, esenti da patologie epatiche virali, che avevano dichiarato di non assumere alcolici da almeno tre anni e di non aver avuto variazioni ponderali rilevanti da almeno tre mesi. Abbiamo, quindi, cercato le possibili correlazioni tra rilievo ecografico di steatosi, alterazioni d'alcuni enzimi di funzionalità epatica, abitudini alimentari ed i valori serici della leptina.

Materiali e metodi

Abbiamo esaminato 84 pazienti diabetici di tipo 2 ricoverati presso l'U.O.C. di Malattie Metaboliche e della Nutrizione, 34 (40.5%) uomini e 50 (59.5%) donne, di età media di 62.42±10.28 anni.

Tutti i soggetti hanno sottoscritto il consenso informato per partecipare allo studio ed al trattamento dei dati personali come previsto dalle vigenti leggi in materia. Tutti sono stati quindi sottoposti alla raccolta delle notizie anamnestiche, dei rilievi antropometrici (BMI), ad un prelievo ematico ed all'esame ecografico a digiuno. Tutti hanno dichiarato di aver mantenuto un peso stabile negli ultimi tre mesi. Il prelievo ematico è stato utilizzato per determinare la funzionalità epatica (GOT, GPT, Gamma GT, protidogramma elettroforetico con rapporto A/G, fibrinogenemia), la

funzionalità beta cellulare (IRI, C Peptide), il grado di compenso glicemico (HbA1c), l'assetto lipidico (colesterolo, trigliceridi, HDL, LDL, apolipoproteine A e B), i marcatori per l'epatite B e/o C e la leptinemia. Abbiamo utilizzato l'esame ecografico del fegato per evidenziare la presenza d'ipercogenicità del parenchima epatico (bright liver), e porre quindi la diagnosi di steatosi. Le notizie anamnestiche indicano la presunta durata della malattia diabetica, l'abitudine all'uso od abuso del caffè e degli alcolici.

La misurazione della glicemia, dell'HbA1c, dell'assetto lipidico, degli indici di funzionalità epatica e renale è stata effettuata in routine. Il servizio di radiologia del nostro Ospedale ha fornito l'esame ecografico addominale.

I sieri raccolti sono stati testati presso il Laboratorio di Radioimmunologia – ASL Napoli 1 per la valutazione degli esami ormonali.

Per la determinazione della leptina abbiamo utilizzato il kit della DSL – Active Uman Leptin Irma. Tale kit è un Irma "sandwich" basato sull'utilizzo di due anticorpi monoclonali. Il tipo d'incubazione scelto da noi è stato del tipo over-night.

La misurazione dell'insulinemia e del C peptide è stata effettuata in routine con kit RIA/IRMA commerciali.

Analisi statistica

Per l'analisi statistica abbiamo usato il T test per campioni indipendenti, analizzando i dati con il software SPSS pc 10.0⁽¹⁵⁾. I dati sono riportati come media±sd. È stato utilizzato il test di Student per esaminare i dati all'interno dei gruppi dei pazienti diabetici. I livelli di leptina dei sottogruppi diabetici è stato analizzato anche dopo avere aggiustato per il BMI. Le correlazioni sono state considerate significative per $P < 0.05$.

Risultati

Dalla tabella 1 si evince che l'età media di tutti i sottogruppi è compresa tra 55 e 65 anni, le donne sono di poco più anziane ($p < 0.05$), ma i pazienti con steatosi sono leggermente più giovani (delta: 2.05 per le donne ($p < 0.05$) e 8.99 per gli uomini ($p < 0.05$)). L'indice di massa corporea (BMI) è compreso tra 29 e 32 kg/m², leggermente più obesi gli uomini, con valori più elevati per i pazienti affetti da steatosi (delta: 2.15 kg/m² per le donne e 3.95 kg/m² per gli uomini). Il compenso glicemico, valutato attraverso la misurazione dell'emoglobina glicosilata (HbA1c), è uniformemente alterato nel sesso femminile, leggermente aumentato nelle donne senza steatosi (delta: 0.24 mg/dl). Gli uomini presentano un compenso migliore rispetto alle donne (delta: 0.56%) e, tra tutti gli uomini esaminati, i pazienti con steatosi hanno un peggiore compenso metabolico (delta: 1.46%). La leptinemia è aumentata nei pazienti con steatosi, inoltre gli uomini presentano un delta di 4.14 ng/ml e le donne di 6.66 ng/ml. Anche l'attività beta cellulare è più accentuata nei pazienti con steatosi, nelle donne il C Peptide è maggiore quando è presente l'in-

Tabella 1. Medie e deviazione standard (M±sd) dell'età, indice di massa corporea (BMI), leptinemia, insulinemia e C Peptide nella popolazione esaminata divisa per sesso e, successivamente, sulla base del riscontro ecografico di bright liver.

	N %	Età (anni) (M±sd)	BMI (kg/m ²) (M±sd)	HbA1c (%) (M±sd)	Leptinemia (M±sd)	Insulinemia (mU/ml) (M±sd)	C Peptide (µg/ml) (M±sd)
Sesso = F	50 59.5%	64.50±10.49	30.70±5.70	8.39±2.69	31.38±19.26	37.3±32.51	2.39±2.09
Steatosi = Si	23 46.0%	63.39±9.48	31.86±6.05	8.26±2.39	34.97±19.51	37.64±30.43	3.05±2.60
Steatosi = No	27 54.0%	65.44±11.38	29.71±5.30	8.50±5.97	28.31±18.86	37.13±34.76	1.83±1.33
Sesso = M	34 40.5%	59.35±9.28	31.16±5.86	7.83±2.60	11.63±6.52	28.07±32.98	2.18±1.52
Steatosi = Si	20 58.8%	55.65±9.06	32.79±6.49	8.43±2.89	13.33±7.54	36.43±40.06	2.42±1.31
Steatosi = No	14 41.2%	64.64±6.88	28.84±3.99	6.97±1.89	9.19±3.74	16.12±12.43	1.82±1.77

filtrazione lipidica steatosica (delta: 1.22 nmol/L), mentre negli uomini è presente un minore incremento (delta: 0.6 nmol/L). L'assetto lipemico, com'era prevedibile, è più compromesso nei pazienti con steatosi: infatti, il colesterolo presenta un delta di 26.77 mg/dl nel sesso femminile, e di 50.45 mg/dl in quello maschile. Analogamente i trigliceridi sono stati rilevati a valori più alti nelle donne (delta: 152.24) e negli uomini con steatosi (delta: 420.99 mg/dl); al contrario la HDL mostra un valore più basso nei pazienti con steatosi, con un delta di 11.02 mg/dl nelle donne e di 4.21 mg/dl negli uomini. Il valore delle LDL è maggiore nelle donne con steatosi (delta: 6.38 mg/dl), e stranamente negli uomini senza steatosi (delta: 20.44 mg/dl). Un incremento dei valori si riscontra anche a carico delle apolipoproteine A e B e della fibrinogenemia nei sottogruppi affetti da epatosteatosi.

Gli indici di citolisi (GOT e GPT) presentano una maggiore alterazione nei pazienti con steatosi (GOT: uomini 49.25±113.64UI/L versus 23.07±13.79UI/L, donne 29.35±26.08UI/L versus 20.59±10.05UI/L; GPT: uomini 77.95±217.23UI/L versus 21.93±9.36UI/L, donne 66.83±189.50 UI/L versus 26.48±26.47 UI/L), insieme agli altri indici di funzionalità epatica, e, in particolare, la gamma GT, che si presenta discretamente aumentata negli uomini (delta: 31.57UI/L) e nelle donne con steatosi (delta: 20.85UI/L). La proteina C reattiva presenta valori più che raddoppiati nei pazienti con steatosi, con un delta di 9.36 µm/ml nelle donne, e di 4.1 µg/ml negli uomini.

Discussione

Dalla tabella 1 si evince che l'età media di tutti i sottogruppi è compresa tra 55 e 65 anni, le donne hanno un'età media più alta, ma i pazienti con steatosi sono più giovani (delta: 2.05 anni per le donne e 8.99 anni per gli uomini); deve esistere quindi un fattore precipitante l'instaurarsi di epatosteatosi in alcuni pazienti, anche se più giovani. Sempre dalla tabella 1 si evince che l'indice di massa corporea (BMI) è compreso tra 29 e 32 kg/m², più obesi gli uomini, con i valori più elevati per i pazienti affetti da steatosi (delta: 2.15 kg/m² per le donne e 3.95 kg/m² per gli uomini); certamente quindi il peso del soggetto è corresponsabile nell'evoluzione steatosica, ma è protagonista o correo? Il compenso glicemico, valutato attraverso la misurazione dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) (Tabella 1), è uniformemente alterato nel sesso femminile, leggermente più alto nelle donne senza steatosi (delta: 0.24%). Gli uomini presentano un compenso meno alterato rispetto alle donne (delta: 0.56%), e, tra tutti gli uomini esaminati, i pazienti con steatosi hanno un peggiore compenso metabolico (delta: 1.46%). Riteniamo, quindi, che anche il compenso glicemico rivesta, soprattutto nel sesso maschile, solo un ruolo secondario nello sviluppo della steatosi.

Nella tabella 1 è evidente un valore aumentato di leptinemia nei pazienti affetti da steatosi epatica e la tabella 7 evidenzia un OR significativo nel sesso femminile indicante la possibile responsabilità della leptina nella pa-

Tabella 2. Medie e deviazione standard (M±sd) dei livelli serici di colesterolo, di trigliceridi, di HDL, di LDL, della apolipoproteine A e B e del fibrinogeno nella popolazione esaminata divisa per sesso e, successivamente, sulla base del riscontro ecografico di bright liver.

	Colesterolo (mg/dl) (M±sd)	Trigliceridi (mg/dl) (M±sd)	HDL (mg/dl) (M±sd)	LDL (mg/dl) (M±sd)	Apolipoppr. A (mg/dl) (M±sd)	Apolipoppr. B (mg/dl) (M±sd)	Fibrinogeno (mg/dl) (M±sd)
Sesso = F	219.26±54.26	205.66±135.77	42.60±14.39	135.12±47.70	1.25±0.26	1.15±0.38	351.00±78.71
Steatosi = Si	233.70±67.49	287.87±160.89	36.65±12.62	138.57±62.30	1.18±0.27	1.29±0.46	357.39±84.80
Steatosi = No	206.93±36.77	135.63±42.03	47.67±14.05	132.19±31.3	1.33±0.24	1.02±0.24	345.56±73.25
Sesso = M	237.18±134.65	393.35±902.16	36.88±8.94	127.62±47.08	1.11±0.20	1.12±0.28	315.91±64.82
Steatosi = Si	257.95±170.56	566.70±1155.63	35.15±8.00	119.20±51.67	1.06±0.19	1.16±0.31	323.90±67.15
Steatosi = No	207.50±43.54	145.71±43.83	39.36±9.91	139.64±38.21	1.18±0.19	1.06±0.23	304.50±61.94

Tabella 3. Medie e deviazione standard (M±sd) dei livelli serici di transaminasi (GOT, GPT), di colinesterasi (CHE), di gamma GT, di proteina C reattiva (PCR), delle gamma globuline e del rapporto albumine/globulina del protidogramma nella popolazione esaminata divisa per sesso e, successivamente, sulla base del riscontro ecografico di bright liver.

	GOT (UI/L) (M±sd)	GPT (UI/L) (M±sd)	CHE (U/ml) (M±sd)	Gamma GT (UI/L) (M±sd)	PCR (µg/ml) (M±sd)	Gamma Glob. (M±sd)	Rapp. A/G (M±sd)
Sesso = F	24.62±19.46	45.04±130.03	8876.1±2140.0	49.44±68.33	13.70±26.68	14.86±2.54	1.25±0.22
Steatosi = Si	29.35±26.08	66.83±189.50	9263.8±1599.3	60.70±83.28	18.75±33.3	14.86±2.56	1.18±0.22
Steatosi = No	20.59±10.05	26.48±26.47	8545.7±2494.0	39.85±52.17	9.39±18.91	14.85±2.58	1.30±0.21
Sesso = M	38.47±87.64	54.88±167.29	8187.0±2097.9	70.00±66.46	5.67±4.57	15.59±3.37	2.27±0.22
Steatosi = Si	49.25±113.64	77.95±217.23	9597.2±2141.5	83.00±79.42	7.24±5.21	15.24±3.45	1.24±0.25
Steatosi = No	23.07±13.79	21.93±9.36	8115.2±1754.6	51.43±36.88	3.14±2.02	16.08±3.31	1.31±0.18

togenesi della Steatosi epatica. All'inizio ci siamo chiesti quanto potrebbero incidere fattori tossici endogeni e/o esogeni sullo sviluppo della steatoepatite, quanto questi fattori eziopatogenetici abbiano bisogno di un substrato d'alterazioni metaboliche congenite e/o acquisite. Dai dati sopra esposti possiamo dedurre che esistono uno o più fattori precipitanti, infatti i soggetti con steatosi sono più giovani e con un BMI più alto, hanno inoltre un discreto aumento della leptinemia statisticamente correlato (Tabella 7). A seguito di tutte queste considerazioni, assume una particolare importanza il ruolo della leptina nei meccanismi fisiopatologici che portano al riscontro di steatosi epatica o, più probabilmente, di steatoepatite. Tale rapporto non si correla solo con le ben note alterazioni dell'appetito, col conseguente maggiore e precoce incremento ponderale e con le conseguenti alterazioni dell'assetto lipemico confermate anche in quest'occasione (Tabella 2). La leptina infatti è una citochina e stimola la sintesi di altre citochine, compresa l'interleuchina 8 che, a sua volta, stimola la chemiotassi neutrofila e la conseguente risposta infiammatoria con danno perossidativo delle membrane lipidiche e necrosi epatocitaria. La leptina aumenta, quindi, gli enzimi di citolisi endocellulari (GOT e GPT)⁽¹⁰⁾, incremento da noi riscontrato e riportato nella tabella 3. Sembra inoltre che la stessa leptina sia in grado di attivare anche altri mediatori dell'infiammazione (aumentando i livelli di TNF-alfa, interleuchina 6 ed interleuchina 12) e quindi di innescare l'accumulo intraepatocitario di acidi grassi,

Tabella 4. Distribuzione percentuale dei pazienti sulla base del riscontro ecografico di bright liver e divisi in base al riscontro di valori normali oppure alterati di transaminasi seriche (GOT-GPT).

Transaminasi	>= 30 UI/L	< 30 UI/L
Steatosi = Si	66.7%	45.8%
Steatosi = No	33.3%	54.2%

favorendo l'infiammazione a livello epatico e la fibrosi, con la conseguente evoluzione verso la steatoepatite o, persino, verso la cirrosi (10-13). A conferma di questa attività infiammatoria dell'epatocita scatenata verosimilmente dalla leptina, abbiamo riscontrato valori più che raddoppiati di proteina C reattiva nei pazienti con steatosi epatica (Tabella 3). Al contrario, trattandosi di processo infiammatorio ma non ancora degenerativo, la sintesi proteica non risulta intaccata, infatti, nelle tabelle 2 e 3, non si rilevano alterazioni significative dei valori medi di colinesterasi, di fibrinogeno e del protidogramma elettroforetico in tutti i gruppi e sottogruppi osservati. Dividendo poi la popolazione in base ai valori delle transaminasi, risulta che il 66.7% dei diabetici con ipertransaminasemia aveva segni di steatosi, contro il 33.3% che n'era privo (Tabella 4). D'altra parte il gruppo di pazienti con transaminasi normali e privi di bright liver era il 54.2%, contro il 45.8% con ipercoagenicità parenchimale (Tabella 5). I valori di leptina, corretto per il BMI, evidenziavano un delta di 0.15 a favore degli uomini diabetici con ipertransaminasemia e steato-

Tabella 5. Medie e deviazione standard (M±sd) dei livelli serici di transaminasi (GOT, GPT), del valore assoluto di leptinemia e del suo valore corretto per il BMI, della proteina C reattiva (PCR), del BMI e del grado di compenso glicemico recente (HbA1c) nella popolazione esaminata divisa per sesso e, successivamente, sulla base del riscontro ecografico di bright liver

Transaminasi	GOT (UI/L) (M±sd)	GPT (UI/L) (M±sd)	Leptina/BMI (M±sd)	Leptina (M±sd)	PCR (µg/ml) (M±sd)	BMI (kg/m2) (M±sd)	HbA1c (%) (M±sd)
< 30 UI/L							
Sesso = M	19.17±4.04	19.17±5.92	0.31±0.09	9.31±3.98	2.94±1.50	29.07±4.25	6.99±2.05
Sesso = F	16.50±3.56	16.00±5.96	0.88±0.38	27.71±16.52	5.02±3.67	30.05±5.47	8.61±2.43
>= 30 UI/L							
Sesso = M	164.00±244.30	287.75±474.43	0.46±0.34	15.72±12.28	3.80±2.38	33.09±5.48	8.05±1.93
Sesso = F	61.17±35.52	200.17±359.11	0.89±0.31	32.80±15.91	18.52±23.54	35.79±9.19	8.47±1.07

Tabella 6. Valore assoluto e percentuale delle abitudini voluttuarie (consumo di caffè) nella popolazione esaminata divisa per sesso e, successivamente, sulla base del riscontro ecografico di bright liver.

	Caffè = Sì	Caffè = No
Sesso = F	1-2.0%	49-98.0%
Steatosi = Sì	22-95.7%	1-4.3%
Steatosi =No	27-100.0%	0-0.0%
Sesso = M	1-2.9%	33-97.1%
Steatosi = Sì	19-95.0%	1-5.0%
Steatosi =No	14-100.0%	0-0.0%

Tabella 7. Stima del rischio Leptina/Steatosi divisa per sesso nella popolazione diabetica in esame.

	Sesso	OR	IC	p =
Stima del rischio Leptina/Steatosi	M	4,200	0,983-17,950	0,048
	F	4,571	1,383-15,109	0,011

si, mentre nelle donne il delta era di 0.01 (Tabella 5). Parallelemente gli uomini con aumento di GOT e GPT e iperrecogenicità epatica mostravano valori assoluti aumentati di leptinemia con un delta di 6.41, le donne di 5.09 (Tabella 5). La proteina C reattiva, indice d'infiammazione in atto, mostrava anch'essa valori aumentati nei soggetti con aumento delle transaminasi, in particolare un delta di 0.86 (µg/ml) negli uomini e di 13.6 (µg/ml) nelle donne (Tabella 5).

La distribuzione della durata riferita della malattia diabetica è simile sia nei pazienti con steatosi sia in quelli indenni in entrambi i sessi, riteniamo pertanto che sia un parametro non rilevante nel processo infiltrativo lipidico epatico.

Esaminiamo ora l'abitudine riferita all'uso d'alcolici e caffè. Tutti i pazienti hanno dichiarato di non essere bevitori, oppure di aver smesso di bere da almeno tre anni dopo averne avuto, in ogni caso, un consumo moderato. L'uso e l'abitudine al caffè è costantemente alto in tutti i sottogruppi (Tabella 6), certamente più indicativo di un'abitudine alimentare del meridione d'Italia che di una possibile causa di epatosteatosi, anche se è ben noto il carico di grassi che il caffè contiene.

Conclusioni

La leptina potrebbe, pertanto, essere una delle sostanze che favorisce lo sviluppo della steatosi epatica e, soprattutto, la sua evoluzione in steatoepatite, in un soggetto con un'alimentazione esagerata e disordinata e/o con una predisposizione genetica, essendo stata ipotizzata anche un'alterazione recettoriale nei confronti della leptina. In assoluto, in ogni caso, la categoria più a rischio è rappresentata dalle donne di mezza età in menopausa, soprattutto se obese⁽⁹⁾, pazienti in cui i valori assoluti di leptina sono sicuramente i più aumentati.

Possiamo quindi affermare che la scarsità d'informazioni circa l'eziopatogenesi e l'evoluzione fisiopatologica dalla steatosi epatica alla steatoepatite, che ancora oggi non sono note, c'induce a ricercare ulteriori test diagnostici non invasivi. Tali test dovrebbero offrire risultati diagnostici almeno al pari del riscontro istologico su prelievo biotipico di parenchima epatico, unico test che, anche se in-vasivo e d'alto costo sociale, fornisce la certezza diagnostica e che può riconoscere e distinguere i diversi gradi d'infiltrazione lipidica, d'infiammazione e di fibrosi lobulare.

In conclusione, attualmente siamo solo in grado di proporre l'incremento della leptinemia tra le possibili cause d'evoluzione da steatosi epatica a steatoepatite, consigliando di valutarne l'incremento serico, associandolo alla valutazione d'altri indici alterati d'infiammazione.

BIBLIOGRAFIA

- Hoyumpa AM Jr, Greene HL, Dunn GO, Schenker S. Fatty liver: biochemical and clinical considerations. *Am J Dig Dis* 20: 1142-1170, 1975.
- Alpers DH, Sabesin SM. Fatty liver: biochemical and clinical aspects. In: Shiff L, Shiff RL, eds. *Disease of the liver*. J.B. Lippincot, Philadelphia, 949-978, 1978.
- World Health Organisation – Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO Consultation presented at: the World Health Organisation; June 1997; Geneva, Switzerland, Publication WHO/NUT/NCD 98.1.
- Must A, Spadaio J, Coakley EH, Field EH, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 282:1523-1529, 1999.
- Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull*; 53 (2):238-252, 1997.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*; 12 (5):1106-1110, 1990.
- Carleo R, Miano P, Gatti A. Epidemiologia delle epatopatie in un reparto di medicina generale. *La Riforma Medica* Vol. 94, n. 21, 1089-1094, 1979.
- Gatti A, Bonavita M, Fuccio F, Gobbo M, Carleo R. Possibili cause etiopatogenetiche della steatosi epatica in pazienti diabetici. *Quad Med Chir* 13 (2):105-108, 1997.
- Gatti A, Carleo R. Studio retrospettivo delle cause etiopatogenetiche della steatosi epatica in pazienti diabetici. *Atti della IV Riunione Annuale AMD Campania su: Diabete Mellito e Patologia Gastroenterica – Palazzo Reale di Caserta*; 83-84, 1994.
- Kaplan L.M. Leptin, obesity and liver disease, *Gastroenterology*; 115:99-1001, 1998.
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra SS. Interacting appetite regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrin Reviews*. 20 (1):68-100, 1999.
- Diehl AM. Non-alcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 19 (2):221-229, 1999.
- Suazo-Barahona J, Camino ME, Baptista A. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr*. 18 (6):353-358, 1999.
- Bacon B, Faravash MJ, Janey CG, Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*; 10:1103-1106, 1994.
- SPSS for Windows, Rel. 10.0 Chicago, SPSS, 2001.