

Commento all'articolo: Hazlehurst JM & Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. Eur J Endocrinology [2013, 169: R27-37](#).

INTRODUZIONE

La presenza di lipidi nel fegato è espressione di un equilibrio tra sintesi e utilizzo. La **steatosi non alcolica (NAFLD) rappresenta la "risposta" a una serie di malattie che determinano accumulo di grasso negli epatociti**. Può rimanere semplice steatosi benigna oppure evolvere:

1. quadro infiammatorio - steatoepatite non alcolica (NASH)
2. fibrosi
3. sino a configurare il quadro istologico della cirrosi.

La **prevalenza** della NAFLD è in rapido aumento, tanto da essere considerata fra le potenziali indicazioni per il trapianto di fegato; la **biopsia** rimane il *gold standard* per formulare la diagnosi di NAFLD o di NASH. La mortalità cardiovascolare dei casi di cirrosi epatica che derivano da NASH è maggiore di quella che deriva da altre cause.

È ampiamente riconosciuta l'associazione di NAFLD e NASH con obesità e diabete di tipo 2, mentre è variabile la relazione tra NAFLD (o NASH) e le patologie endocrine più comuni, con carenza o eccesso di specifici ormoni. Hazlehurst e Tomlinson hanno di recente valutato l'associazione tra endocrinopatie e NAFLD (o NASH), ricercando una relazione causale tra di loro.

ASSI ORMONALI E SVILUPPO DI NAFLD

Insulina

L'insulina inibisce lipolisi e produzione di glucosio, mentre promuove lipogenesi e captazione, utilizzo e accumulo di glucosio.

Lo stretto controllo omeostatico dei lipidi e dei carboidrati è parzialmente perso nelle condizioni di **insulino-resistenza** e iperinsulinemia, come nella NAFLD e nella NASH. L'insulino-resistenza è associata a incremento della lipolisi del tessuto adiposo e a maggiore espressione delle proteine di trasporto degli acidi grassi richieste per la captazione di questi nel fegato. Inoltre, l'associazione tra obesità e insulino-resistenza favorisce la riesterificazione degli acidi grassi, con maggiore rischio di steatosi epatica, e l'aumento della lipogenesi in tale sede si associa a minore capacità di sopprimere la gluconeogenesi. L'insulino-resistenza conduce anche ad aumento della β -ossidazione e dello stress ossidativo, fenomeno centrale nello sviluppo della NASH.

L'**associazione tra NAFLD e diabete tipo 2** è ampiamente nota: il diabete è un fattore di rischio indipendente per NAFLD, così come la NAFLD è un fattore di rischio indipendente per diabete (1). Il controllo glicemico è abitualmente peggiore nei pazienti in cui coesistono diabete tipo 2 e NAFLD, con aumento del rischio di complicanze, quali eventi coronarici e cardiovascolari, nefropatia diabetica e morte.

Sono disponibili pochi dati sulla relazione tra NAFLD e **diabete tipo 1**: la NAFLD è associata a una maggiore prevalenza di nefropatia diabetica e malattie cardiovascolari in questi pazienti.

Androgeni

Gli androgeni possono essere coinvolti nella patogenesi della NAFLD. Tale patologia ha una maggiore incidenza negli uomini **ipogonadici**, in presenza o assenza di obesità, indipendentemente da BMI, quantità di grasso viscerale e altri parametri metabolici.

I topi con delezione intra-epatica del recettore degli androgeni sviluppano una steatosi epatica più grave di quella manifestata dai controlli obesi.

Il **trattamento sostitutivo con testosterone** negli ipogonadici induce una significativa riduzione di peso, BMI, circonferenza addominale e livelli circolanti di TNF- α , con decremento del grasso epatico (misurato mediante TC) negli obesi con sindrome delle apnee ostruttive (OSAS), anche in assenza di riduzione di peso e BMI (2). La somministrazione di testosterone riduce i livelli circolanti di transaminasi.



Nelle donne l'**iperandrogenismo** si associa a maggiore prevalenza di NAFLD, che è del 70% nelle obese con OSAS. L'evoluzione della steatosi è in relazione all'interazione tra iperandrogenismo, insulino-resistenza e obesità.

Non è stato chiarito il meccanismo del diverso comportamento biologico degli androgeni tra uomini e donne, nel caso della NAFLD.

Estrogeni

Gli estrogeni proteggono dallo sviluppo di NAFLD. L'espressione e l'attivazione del recettore degli estrogeni varia nel corso del ciclo riproduttivo delle donne, in maniera parallela a quello del metabolismo epatico dei lipidi.

Il tamoxifene, farmaco che antagonizza l'azione degli estrogeni, favorisce la comparsa di steatosi epatica, mentre l'estradiolo sembra proteggere gli uomini dallo sviluppo di NAFLD.

GH e IGF-I

Il **deficit** di questi due ormoni favorisce lo sviluppo di steatosi e fibrosi epatica, mentre la loro somministrazione migliora la steatosi e la fibrosi del fegato propri dei modelli animali caratterizzati da deficit di GH. In un interessante studio condotto in oltre 1500 pazienti affetti da NAFLD e oltre 5000 controlli, i livelli circolanti di GH sono risultati significativamente più bassi nei pazienti con NAFLD e le concentrazioni di tale ormone sono risultate associate negativamente con NAFLD, indipendentemente da età, sesso, parametri antropometrici, pressione arteriosa, transaminasi, γ -GT e variabili metaboliche (3). Anche utilizzando test dinamici, i livelli di GH e IGF-I sono ridotti nei pazienti con NAFLD (4).

La gran parte, ma non tutti gli studi di **intervento con GH** dimostrano un miglioramento della NAFLD nei pazienti con deficit dell'ormone. Per contro, gli studi condotti nei pazienti con **acromegalia** non sono conclusivi sulla relazione tra eccesso di GH e steatosi epatica.

Glucocorticoidi

Le azioni dei glucocorticoidi sul metabolismo lipidico del fegato non sembrano essere univoche. I glucocorticoidi da soli inibiscono la lipogenesi, stesso effetto indotto nel fegato dal deficit di funzione del recettore dei glucocorticoidi.

I pazienti affetti da sindrome di **Cushing** manifestano abitualmente NAFLD, in linea con il dato che i glucocorticoidi stimolano la lipolisi nel tessuto adiposo, aumentando l'afflusso di FFA al fegato, e che tali ormoni amplificano l'accumulo di lipidi stimolato dall'insulina.

Ormoni tiroidei

L'**ipotiroidismo** è associato con lo sviluppo di NAFLD: uno studio condotto in una coorte di 246 pazienti con NAFLD, diagnosticata con biopsia, ha dimostrato che la prevalenza dell'ipotiroidismo è risultata del 21% verso il 9.5% in 430 controlli di pari età, sesso, etnia e BMI (5). La correzione farmacologica dell'ipotiroidismo ha dimostrato di migliorare il profilo lipidico e la steatosi epatica, determinata mediante risonanza magnetica con spettroscopia. È peculiare il dato che non vi siano studi che abbiano esaminato la presenza di NAFLD nell'**ipertiroidismo**. Nonostante tali informazioni, l'ipotiroidismo per sé è associato a una riduzione sia della lipolisi del tessuto adiposo sia della captazione di acidi grassi derivati dai trigliceridi da parte del fegato, mentre l'ipertiroidismo promuove la lipolisi del tessuto adiposo e la lipogenesi epatica, tutti effetti diretti degli ormoni tiroidei in apparente contrasto con i dati evidenziabili nella pratica clinica.

Prolattina

Sebbene la somministrazione di agonisti della dopamina migliori la steatosi epatica nei casi di obesità genetica o indotta da dieta, sfortunatamente, i livelli di prolattina non sono stati determinati in questi studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Masuoka HC & Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann NY Acad Sci* [2013, 1281: 106-22](#).
2. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* [2012, 167: 531-41](#).
3. Xu L, Xu C, Yu C, et al. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *PLoS One* [2012, 7: e44136](#).
4. Fusco A, Miele L, D'Uonno A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased GHBP and reduced GH/IGF-I levels. *Clin Endocrinol* [2012, 77: 531-6](#).
5. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, et al. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Digest Dis Sci* [2012, 57: 528-34](#).