



### Interventi mini-invasivi nella terapia della pancreatite acuta necrotizzante

In una minoranza di casi una pancreatite acuta (PA) evolve verso una necrosi pancreatica con conseguente rischio di *obitus*. In queste condizioni è un processo infettivo secondario del tessuto pancreatico o peripancreatico che determina lo sviluppo di una sepsi e di una insufficienza multipla di organo (Whitcomb DC. **Acute pancreatitis**. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142). In presenza di pancreatite necrotizzante con infezione secondaria del tessuto necrotico è indicata una necrosectomia a cielo aperto al fine di rimuovere il tessuto necrotico infetto, ma si tratta di un intervento che comporta una frequenza di complicazioni dal 34 al 95% e di una mortalità dall'11 al 39% con inoltre rischio di insufficienza pancreatica protratta (Connor S, Alexakis N, Raraty MG, et al. **Early and late complications after pancreatic necrosectomy**. *Surgery* 2005; 137: 499).

In alternativa a questo intervento radicale sono seguiti altri criteri meno invasivi, come drenaggio percutaneo o endoscopico transgastro, necrosectomia "minima" retroperitoneale (Baril NB, Ralls PW, Wren SM, et al. **Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation?** *Ann Surg* 2000; 231: 361). Questi interventi sono solitamente eseguiti con un procedimento graduale (o "step up"), nell'intento di controllare l'infezione senza rimuovere completamente il tessuto necrotico infetto, riducendo il trauma chirurgico dovuto al danneggiamento del tessuto e alla reazione proinfiammatoria sistemica in pazienti già in condizioni critiche (Connor et al, *loc cit*).

Uno studio clinico randomizzato è stato recentemente condotto per valutare i vantaggi di interventi mini-invasivi a confronto con la necrosectomia radicale in paziente con pancreatite necrotizzante e con tes-

suto necrotico infetto sospettato o confermato (van Santwoort HC, Besselink MG, Baller OJ, et al, for Dutch Pancreatitis Study Group. **A step up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis**. *N Engl J Med* 2010; 362: 1491).

Sono stati studiati 88 pazienti assegnati con criterio random a necrosectomia primaria o a trattamento "step up". Questo trattamento è consistito in drenaggio percutaneo seguito, se necessario, da necrosectomia minima retroperitoneale; è stato considerato punto di riferimento primario l'insieme di complicanze maggiori (insufficienza multiorgano di nuova insorgenza, complicanze sistemiche multiple sistemiche, perforazione di un viscere, fistola enterocutanea, emorragie) e *obitus*.

È stato osservato che, a confronto con la necrosectomia a cielo aperto, un intervento mininvasivo graduale consente di ridurre la percentuale delle complicanze maggiori e dell'*obitus*, come anche delle complicanze a lungo termine, senza contare l'utilizzazione di strutture sanitarie. Gli autori sottolineano inoltre che oltre un terzo dei pazienti trattati con questo criterio ha avuto necessità del solo drenaggio percutaneo, non richiedendo interventi maggiori.

Gli autori ritengono che l'esito favorevole degli interventi mininvasivi può essere spiegato, *in primis*, dal fatto che la necrosi pancreatica è simile a un ascesso, perché contiene liquido (pus) infetto sotto pressione che peraltro è più agevolmente drenato perché composto esclusivamente da liquido; il semplice drenaggio può essere sufficiente al trattamento del tessuto pancreatico necrotico. È stato rilevato in proposito che, dopo drenaggio, il tessuto necrotico può essere lasciato *in situ*, come nel caso di pancreatite necrotizzante senza infezione e infatti il 35% dei pazienti trattati con questo metodo non ha avuto necessità di necrosectomia. Inoltre questo procedimento provoca un minore trauma chirurgico, con minore danno tissutale e mino-

re reazione infiammatoria. Ciò sarebbe dimostrato dalla riduzione dell'incidenza di insufficienza multi-organo di nuova insorgenza nei pazienti trattati con procedimento non invasivo.

Gli autori ricordano che, nel tentativo di rimuovere completamente il tessuto necrotico, può essere involontariamente asportato tessuto pancreatico vitale normale e ciò spiega perché, a distanza di tempo, una significativa percentuale di pazienti trattati con necrosectomia presenta un diabete di nuova insorgenza, che si aggrava col tempo, comportando altresì complicanze che influiscono sensibilmente sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza.

Nonostante questi positivi risultati, gli autori dichiarano di non avere potuto dimostrare che lo sbrigliamento retroperitoneale videoassistito del tessuto necrotico sia effettivamente superiore alla necrosectomia a cielo aperto nei pazienti nei quali il drenaggio percutaneo non ha avuto successo e ritengono che su questo punto siano necessari ulteriori, più ampi studi.

### Fisiopatologia della cardiopatia ipertensiva e ruolo delle tecniche per immagine per il suo studio

I problemi legati alla cardiopatia ipertensiva sono trattati in una recente rassegna critica che si sofferma sul ruolo delle tecniche per immagine per il suo studio (Raman SV. **The hypertensive heart. An integrated understanding informed by imaging**. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 91).

Per quanto concerne il rimodellamento miocardico, l'autore sottolinea che nella cardiopatia ipertensiva hanno un ruolo importante l'iperplasia e la conversione dei fibroblasti in miofibroblasti e l'ipertrofia delle cellule muscolari lisce vascolari, unitamente all'attività di fattori non cellulari comprendenti l'espansione del collagene interstiziale e perivascolare, che costituisce la matrice extracellulare; a ciò si aggiungono le modificazioni della den-

sità capillare e arteriolare che contribuiscono all'ischemia caratteristica dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e la condizione di stress biomeccanico che si esplica sulla matrice extracellulare.

L'autore si domanda se l'ipertrofia miocardica è un evento benefico nella cardiopatia ipertensiva e risponde che, inizialmente, l'aumento dello spessore della parete vasale, in proporzionata risposta all'aumento di pressione, favorisce la riduzione dello stress sul miocardio. Tuttavia, in prosieguo di tempo, il progredire dell'ipertrofia e l'aumento della massa ventricolare sinistra determinano la comparsa di eventi cardiovascolari avversi con aumento della mortalità. Per contro, la regressione dell'ipertrofia, dimostrata dall'elettrocardiogramma (ECG) e dall'ecocardiogramma, coincide con la riduzione della percentuale di infarto miocardico, ictus e mortalità. L'autore consiglia, pertanto, di controllare accuratamente, in queste circostanze, l'IVS al fine sia della diagnosi che della prognosi. L'autore rimarca che in questi casi l'ECG, da solo, presenta dei limiti nella sensibilità e nella specificità e che l'errore diagnostico è particolarmente frequente nei pazienti più giovani; in questo campo l'ecocardiografia è utile specialmente per lo studio dell'ipertrofia miocardica concentrica; in queste evenienze è stata dimostrata l'utilità dell'ecocardiografia tridimensionale e della risonanza magnetica nucleare (RMV) cardiaca (Soliman OI, Kirschbaum SW, van Dalen BM, et al. **Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional ecocardiography versus cardiac magnetic resonance. Am J Cardiol 2008; 102: 778**). Inoltre, grazie agli attuali progressi tecnici, è possibile avvalersi della tomografia computerizzata cardiaca; questa tecnica è utile: 1) negli studi clinici di terapie dirette all'IVS, 2) nello studio di malattie cardiache rare e 3) nel controllo in serie di pazienti.

Per quanto riguarda la fibrosi miocardica l'autore ricorda che que-

sta è conseguenza di processi patologici cellulari e non cellulari e che i reperti della biopsia endomiocardica per via transgiugulare hanno dimostrato nella cardiopatia ipertensiva un aumento del volume del collagene e che questi risultati sono stati confermati dall'ecocardiografia a retrodispersione integrata ("integrated backscatter") (Mizumo R, Fujimoto S, Saito Y, et al. **Non-invasive quantitation of myocardial fibrosis using combined tissue harmonizing imaging and integrated backscatter analysis in dilated cardiomyopathy. Cardiology 2007; 108: 11**). L'autore sottolinea che una migliore visualizzazione della fibrosi miocardica si ottiene con la RMN cardiaca potenziata con gadolinio (LGE-CMR) che consente, con appropriata metodica T1-potenziata 10-15 min dopo endovenosa di contrasto con gadolinio, di valutare: 1) l'espansione del volume extravascolare nel miocardio fibrotico occupato dal mezzo di contrasto e 2) il compromesso efflusso di gadolinio causato da alterazioni vascolari nel miocardio fibrotico. Sono citati i risultati di recenti ricerche che hanno indicato che circa la metà dei pazienti con IVS ipertensiva presentano un rinforzo irregolare dell'immagine che è chiaramente distinguibile dal rinforzo subendocardico dell'infarto miocardico; inoltre con questa tecnica è stato possibile dimostrare che la gravità di una disfunzione diastolica aumenta con l'estendersi della fibrosi. L'autore ritiene che con questi nuovi mezzi di indagine sarà possibile studiare nuove terapie per il trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata, che è molto frequente negli ipertesi.

L'autore osserva che in alcuni ipertesi con cardiopatia ipertensiva, anche in presenza di diffusa fibrosi, queste tecniche possono non visualizzare aree miocardiche; a questo inconveniente si è cercato di ovviare ricorrendo a mappatura T1 applicata all'intero miocardio.

L'autore rimarca l'importanza delle alterazioni microvascolari e della funzione endoteliale nella pa-



togenesi della cardiopatia ipertensiva e cita alcuni studi che hanno dimostrato aumentata frequenza di dolore precordiale in ipertesi con arterie coronariche normali, ma con ischemia subendocardica alle tecniche per immagine. In proposito, l'autore avverte che gli ipertesi possono presentare ischemia miocardica dovuta a stenosi dei vasi coronarici subendocardici, che può essere dimostrata con tomografia computerizzata (TC) coronarica o mediante scintigrafia perfusionale.

Un altro elemento importante nel quadro della cardiopatia ipertensiva è l'accresciuta rigidità arteriosa a livello microvascolare che si osserva negli ipertesi di lunga data e che può provocare aumento dell'onda pulsatoria aortica, con conseguente precoce onda riflessa a livello della biforcazione iliaca durante la sistole; tutto ciò dà luogo ad aumento del post-carico ventricolare sinistro e della pressione differenziale centrale; in questi casi la concomitante diminuzione della pressione diastolica riduce la perfusione coronarica con conseguente ischemia miocardica. Una valutazione della funzione aortica in questi soggetti è possibile mediante RMN cardiaca.

Sono passati in rassegna altri meccanismi che concorrono alla patogenesi della cardiopatia ipertensiva. In proposito sono citati gli studi sulle alterazioni dell'utilizzazione dell'energia miocardica negli ipertesi effettuati mediante risonanza magnetica spettroscopica con fosforo 31 (<sup>31</sup>P-MRS) in corso di stimolazione farmacologica. Queste ricerche si basano sulla conoscenza del ruolo dell'adenosin-trifosfato (ATP) e della creatina nel fornire i miociti miocardici dell'energia necessaria alla loro funzione e sulle alterazioni del rapporto fosfocreatina/ATP che può essere misurato con questa tecnica, consentendo di quantificare non invasivamente il metabolismo del miocardio. Si sottolinea che con questo metodo si può studiare anche la muscolatura scheletrica.

Infine, l'autore sottolinea il ruolo dell'atrio sinistro nella patogenesi della cardiopatia ipertensiva, ricordando che l'ingrandimento atriale



sinistro è un marcatore di disfunzione diastolica, in assenza di valvulopatia mitralica. Inoltre la correlazione tra volume atriale sinistro e livello di peptide natriuretico cerebrale (BNP) è indice predittivo di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata, mentre l'esame Doppler tessutale dell'atrio sinistro può consentire di differenziare una disfunzione diastolica da un'insufficienza cardiaca diastolica.

Nel concludere, viene rimarcato che gli studi futuri dovranno definire le differenze strutturali e funzionali alla base della variabilità della risposta terapeutica degli ipertesi. A questo fine le tecniche per immagine avranno un ruolo rilevante nel prevedere le varie possibilità di sviluppo della malattia e indirizzare verso nuove possibilità di terapia.

### Microaspirazione silente e fibrosi polmonare idiopatica

Negli anni più recenti, un accresciuto interesse è stato focalizzato sul potenziale ruolo della microaspirazione silente prolungata (definita come aspirazione subclinica di goccioline di piccolo volume) nella patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica e in particolare delle sue riacutizzazioni (Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. *Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636). Come noto l'aspirazione nelle vie aeree consiste prevalentemente nell'inalazione di contenuto orofaringeo o gastrico e la sindrome clinica che ne consegue (pneumopatia o polmonite da aspirazione) dipende dalla natura e dal volume del materiale inalato, nonché dalla frequenza dell'aspirazione e dalla reazione dell'organismo. L'aspirazione silente si riferisce all'aspirazione asintomatica di piccole quantità di secrezioni orofaringee o di liquido gastrico nei polmoni. Si ritiene che questo fenomeno sia molto frequente durante il sonno e in corso di alcune condizioni patologiche, come sclerodermia,

malattie cerebro-vascolari e malattie nervose degenerative. In condizioni normali la chiusura della glottide e il riflesso della tosse riescono a impedire questo fenomeno, mentre, in rapporto alla frequenza e all'intensità della microaspirazione silente e probabilmente in correlazione a predisposizione genetica, i pazienti presentano tosse, respiro soffiante ("wheeze" nella terminologia anglosassone, che non è dispnea) o alterazione degli scambi gassosi.

Una recente rassegna critica ha esaminato i rapporti tra microaspirazione silente e fibrosi polmonare idiopatica (Lee JS, Collard HR, Raghunath G, et al. *Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? Am J Med* 2010; 123: 304).

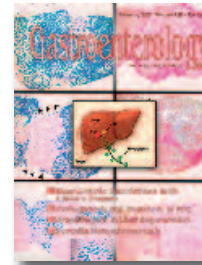
Gli autori richiamano l'attenzione sul reflusso gastro-esofageo, che è una causa frequente di microaspirazione, associata a molte pneumopatie, in particolare broncopneumopatie croniche ostruttive e interstiziali e spesso si sviluppa nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto polmonare (Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, et al. *Gastro-esophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. Thorax* 2009; 64: 167). Un'altra conseguenza importante della microaspirazione è la fibrosi polmonare; gli studi sperimentali su animali hanno infatti indicato che l'aspirazione ripetuta di liquido gastrico dà luogo ad accumulo di cellule giganti e linfociti, bronchiolite obliterante e fibrosi parenchimale; sebbene gli studi *in vitro* nell'uomo siano limitati, tuttavia si ritiene che la microaspirazione determini alterazioni delle cellule epiteliali, dei macrofagi alveolari e dei fibroblasti; sono causa di queste alterazioni soprattutto l'acido chenodesossicolicco aspirato che induce produzione di fattore di accrescimento tumorale beta (TGF- $\beta$ : "tumor growth factor beta").

Gli studi clinici sulla microaspirazione sono stati diretti alla identificazione dei fattori di rischio, *in primis* il reflusso gastro-esofageo che si osserva associato frequentemente a fibrosi polmonare.

Per quanto concerne in particolare la fibrosi idiopatica polmonare quale conseguenza della microaspirazione, gli autori ricordano gli attuali problemi sulla istopatologia del danno polmonare collegato a questo fenomeno e si soffermano sul quadro della polmonite interstiziale "usuale" che, come noto, è caratterizzata dall'eterogeneità della fibrosi, con alternanza di aree normali con aree di addensamento tessutale, deposizione di collagene maturo, con aspetto "ad alveare" e accumuli di cellule fusiformi al di sotto della parete alveolare iperplastica. Viene rimarcata l'importanza di distinguere questo aspetto istologico da quello della polmonite da ipersensibilità, dovuta all'inalazione di antigeni organici, che può anch'essa indurre infiammazione e fibrosi polmonare.

Gli autori si soffermano sui criteri per la diagnosi di microaspirazione polmonare e confessano l'insufficienza della sintomatologia clinica, anche se è evidente il rischio di microaspirazione nei soggetti con reflusso gastro-esofageo (Sweet et al, *loc cit*). Per quanto riguarda il contributo delle tecniche per immagine (esofago baritato, tomografia computerizzata, scintigrafia, etc) gli autori ne sottolineano la scarsa sensibilità, dovuta all'infrequenza degli eventi dovuti a microaspirazione e anche a variabilità dell'interpretazione dei reperti. Gli studi esofagei, in particolare il monitoraggio del pH nelle 24 ore e l'esame dell'impedenza del pH, sono considerati gli esami più utili nella diagnosi di reflusso gastro-esofageo al fine della prevenzione della microaspirazione, anche se, ovviamente, questi esami possono valutare soltanto il rischio di questo evento.

Nello studio della microaspirazione sono stati anche valutati alcuni biomarcatori. La misura della pepsina e dei sali biliari nelle vie aeree sono considerati marcatori diretti della microaspirazione a motivo della loro specificità nelle vie gastrointestinali. Va tenuto presente, al riguardo, che la pepsina di norma non è presente nelle vie respiratorie



inferiori e che i pazienti con reflusso gastro-esofageo non presentano aumentati livelli di pepsina nel liquido di lavaggio broncoalveolare; ciò indica che l'identificazione di un reflusso non è sufficiente per la diagnosi di microaspirazione. Secondo gli autori si deve riconoscere che, a tutt'oggi, non è conosciuta una prova ideale (cosiddetto "gold standard") per la diagnosi di microaspirazione.

Nel concludere gli autori elencano i principali problemi posti dalla microaspirazione.

1) Reale prevalenza della microaspirazione nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Il rilievo di un reflusso gastroesofageo non implica la presenza di microaspirazione e non esiste una prova ideale per la diagnosi di microaspirazione nelle malattie polmonari. Si deve tenere presente che i sintomi respiratori sono ben note complicanze del reflusso e che è soprattutto rischio di microaspirazione il reflusso che si estende all'esofago prossimale e all'area cricofarigea.

2) Se il reflusso gastro-esofageo è marcatore di microaspirazione nella patogenesi della fibrosi polmonare idiopatica, come si spiega la differenza nella prevalenza tra queste due condizioni? Gli autori si richiamano alle differenti predisposizioni – genetiche? – individuali e alle differenti reazioni pro-fibrotiche del tessuto polmonare di fronte alla microaspirazione.

3) Componenti del materiale refluito con diversa attività lesiva polmonare. In rapporto alla differente origine del materiale refluito (stomaco, duodeno) l'effetto lesivo può essere differente.

4) È necessario trattare per presunta microaspirazione tutti i pazienti con fibrosi polmonare idiopatica? Nonostante siano descritti benefici in questa malattia con il trattamento del reflusso gastroesofageo (Raghu G, Yang ST, Spada C, et al. **Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. Chest 2006; 129: 794**), gli autori ritengono che i dati siano ancora insuf-

ficienti a consigliare tale procedura.

5) È la microaspirazione a causare la fibrosi polmonare idiopatica o viceversa? Gli autori ricordano in proposito che la fibrosi polmonare idiopatica conduce a progressiva distorsione dell'architettura delle strutture mediastiniche, con trazione sull'esofago e sul diaframma e indebolimento dello sfintere esofageo inferiore, con conseguente predisposizione alla microaspirazione. Senonché in alcuni studi è stata dimostrata assenza di associazione tra funzione polmonare ed esposizione all'acido refluito e perfino un correlazione inversa.

6) Effetto della microaspirazione sulle riacutizzazioni della fibrosi polmonare idiopatica. È stato osservato che una microaspirazione clinicamente occulta può causare riacutizzazioni della fibrosi polmonare idiopatica.

### Epatite cronica e insulinoresistenza

L'epatite cronica C (ECC) non comporta soltanto, nella sua progressione, cirrosi, insufficienza epatica, carcinoma epatocellulare, ma anche rischio di diabete di tipo 2 (DM2) e, inoltre, i pazienti con ECC e minima fibrosi presentano insulinoresistenza (IR), che influenza l'evoluzione della malattia e la risposta alla terapia (Poustchi H, Negro F, Hui J, et al. **Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. J Hepatol 2008; 48: 28**).

Come noto le sedi principali di azione e di resistenza dell'insulina sono il muscolo, il tessuto adiposo periferico e il fegato e gli studi sull'IR sono stati basati sul metodo di clampaggio glicemico-insulinemico HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulino-resistance) che identifica circa il 65% della variabilità della sensibilità all'insulina (Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. **Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in sub-**

**jects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care 2000; 23: 57**). Peraltro questo metodo non consente di distinguere gli effetti epatici e periferici dell'insulina.

Allo scopo di confermare la presenza di IR nell'ECC e la sua influenza sul decorso della malattia sono stati studiati 29 pazienti maschi con ECC, dei genotipi 1 e 3, non obesi e normoglicemici (Milner KL, van der Poorten D, Trenell M, et al. **Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. Gastroenterology 2010; 138: 932**).

Gli autori si sono avvalsi di un metodo di clampaggio glicemico e insulinemico in due fasi e hanno valutato la correlazione e il sito dell'IR, in particolare i rapporti con adipocitochine, livello di lipidi epatici, addominali e miocellulari e con la sensibilità all'insulina. Per la valutazione dei lipidi sottocutanei e viscerali è stata usata una tecnica di risonanza magnetica nucleare; per valutare il contenuto in trigliceridi epatici e intramiocellulari è stata usata una tecnica spettroscopica in risonanza magnetica nucleare. In 23 soggetti è stata eseguita una biopsia epatica, valutando il grado di attività necroinfiammatoria e di fibrosi.

È stato osservato che pazienti non obesi con ECC e lieve danno epatico presentano una significativa IR a confronto con soggetti sani di controllo, di età, indice di massa corporea e attività fisica corrispondenti. Questa IR è risultata principalmente periferica, anche se è stato rilevato un modesto contributo di IR nel fegato; ciò contrasta con precedenti osservazioni sulla presenza di IR epatica. Secondo gli autori i risultati ottenuti sono confermati dalla diminuita utilizzazione di insulina stimolata dal glucosio ed elevata dose di insulina durante il clampaggio (quando la produzione endogena di glucosio è completamente soppressa) e dalla non significativa differenza nella produzione epatica di glucosio stimolata dall'insulina tra pazienti con ECC e soggetti di controllo a basse dosi di insulina.



Gli autori ricordano l'importanza dell'insufficienza beta-cellulare nella patogenesi del DM2; pertanto è importante che le prove specifiche di secrezione insulinica non indichino una ridotta funzione beta-cellulare nei pazienti con ECC e infatti è stata rilevata una tendenza non significativa all'aumento dei livelli d'insulina compatibile con una risposta delle cellule beta-insulari all'IR.

Per quanto riguarda le differenze tra i pazienti dei genotipi 1 e 3 gli autori ricordano che, nonostante nel genotipo 3 sia presente una notevole steatosi epatica, l'IR è risultata simile nei due genotipi, il che dimostrerebbe che la steatosi epatica non sia un significativo fattore per l'IR. A questo proposito è stato rilevato che nel genotipo 3 la trigliceridemia non è risultata elevata in presenza di marcata steatosi e ciò potrebbe spiegare la mancanza di elevata IR in questo genotipo. Gli autori hanno osservato che, durante bassa dose d'insulina, il livello di acidi grassi liberi, che tende a essere più elevato in condizioni basali, viene soppresso come nei soggetti di controllo, confermando che l'IR è in gran parte limitata al tessuto muscolare e non a quello adiposo. Per quanto concerne il contenuto lipidico intramiocellulare, che è risultato più alto del 22% nell'ECC, esso, per quanto non significativo, potrebbe contribuire alla ridotta attività insulinica nel muscolo. Gli au-

tori ritengono che un altro meccanismo patogenetico dell'IR nel muscolo scheletrico potrebbe essere rappresentato dalla liberazione di adipocitochine indotta dal virus oppure direttamente dalle proteine virali che interferiscono con il metabolismo muscolare dell'insulina o dallo stesso processo infiammatorio. D'altra parte, la possibilità che l'IR sia mediata dal virus sarebbe confermata dal fatto che la sensibilità all'insulina migliora con la terapia antivirale (**Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. Am J Gastroenterology 2007; 102: 570**). Viene sottolineato, peraltro, che, al momento attuale, non vi sono dati che consentano di valutare i rapporti tra IR e livello di HCV RNA.

A proposito del ruolo del grasso viscerale si ricorda che questo è stato associato a IR e a sindrome metabolica, ma gli studi su questo punto hanno finora dato risultati controversi. Per quanto riguarda le adipocitochine, in particolare l'adiponectina, è noto che esse esplicano un ruolo nell'IR correlata all'obesità (**Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 447**) e che la riduzione dell'adiponectina si associa a IR, steatosi e infiammazione.

Nella loro casistica, gli autori hanno osservato che i livelli di adiponectina e leptina erano simili nei pazienti con ECC e nei controlli e non hanno mostrato valore predittivo di IR e che questi livelli neanche sono stati associati ai marcatori istologici di gravità. Non è stata inoltre rilevata correlazione tra IR e livelli di TNF- $\alpha$  ("tumor necrosis factor- $\alpha$ ") che, come noto, sono associati a IR periferica; ciò indicherebbe un diverso meccanismo di IR nei pazienti studiati.

Un'altra interessante osservazione riguarda l'aumento della lipocalina-2, che è una proteina/adipochina espressa nel fegato, nei macrofagi e nel tessuto adiposo e che è ritenuta implicata nell'infiammazione correlata all'obesità.

In questo studio è stato rilevato che i livelli di glucagone (basale e in corso di clampaggio) sono risultati elevati nei pazienti con ECC, ma non è stato possibile stabilire se ciò è in relazione alla secrezione o alla clearance, sebbene sia noto che ipersecrezione di glucagone sia descritta nella cirrosi.

Nel concludere, gli autori confermano che l'IR presente nell'ECC è una forma infettivo/infiammatoria di IR che è prevalentemente muscolare e, nel genotipo 3, è indipendente dall'aumento di lipidi nel fegato ed è associata a elevati livelli di glucagone e di lipocalina-2.