

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA (DIMED)

Direttore: Prof. Paolo Simioni

U.O.C. MEDICINA DELLO SPORT E DELL'ESERCIZIO

Direttore: Prof. Andrea Ermolao

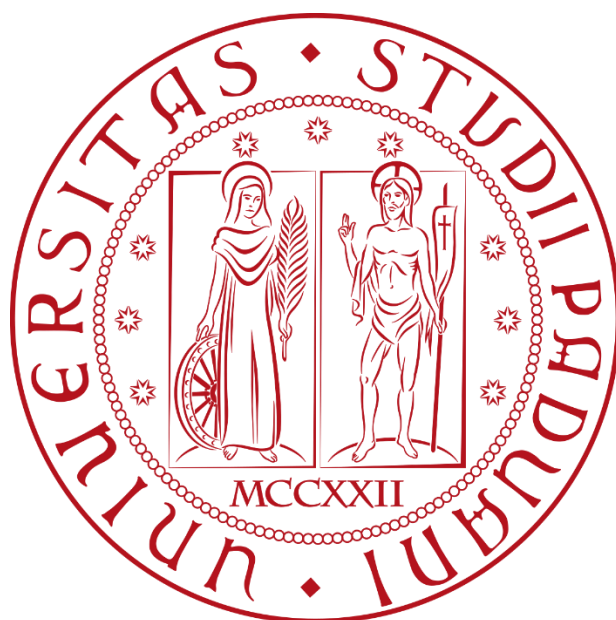
TESI DI LAUREA

L'EFFETTO DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA STEATO-EPATITE ASSOCIATA A DISFUNZIONE METABOLICA (MAFLD) IN ADULTI AFFETTI DA OBESITÀ: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

RELATORE: Dr.ssa Francesca Battista

LAUREANDO: Ruggero Giacomoni

ANNO ACCADEMICO 2023/2024



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA (DIMED)

Direttore: Prof. Paolo Simioni

U.O.C. MEDICINA DELLO SPORT E DELL'ESERCIZIO

Direttore: Prof. Andrea Ermolao

TESI DI LAUREA

**L'EFFETTO DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA STEATO-EPATITE ASSOCIATA A
DISFUNZIONE METABOLICA (MAFLD) IN ADULTI AFFETTI DA OBESITÀ:
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA**

RELATORE: Dr.ssa Francesca Battista

LAUREANDO: Ruggero Giacomoni

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO pag.1

INTRODUZIONE pag.3

SCOPO DELLO STUDIO pag.19

MATERIALI E METODI pag.20

RISULTATI pag.21

DISCUSSIONE pag.30

CONCLUSIONI pag.33

BIBLIOGRAFIA pag.35

RIASSUNTO

-Background: attualmente, nella popolazione occidentale, obesità e steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MAFLD) sono altamente prevalenti. Sembra prioritario trovare strategie innovative per affrontare queste patologie, che comportano un rischio significativo per la salute in termini di mortalità e morbilità. In particolare, la MAFLD non trattata adeguatamente può progredire fino alla comparsa di fibrosi epatica, cirrosi ed epatocarcinoma. Anche le strategie di trattamento non farmacologiche sembrano essere efficaci sia da sole che in associazione ai farmaci, tuttavia i dati di letteratura riguardanti l'effetto dell'esercizio fisico sulla conversione dello stadio clinico della MAFLD sembrano essere scarsi.

-Scopo dello studio: valutare se, in soggetti adulti affetti da obesità e MAFLD, un programma di esercizio fisico strutturato possa ridurre il grado di compromissione epatica e portare alla riduzione e/o risoluzione del danno epatico.

-Materiali e metodi: poiché la terminologia MAFLD è stata introdotta nel 2020 per sostituire NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), sono stati selezionati gli studi in base ai seguenti parametri: soggetti adulti affetti da obesità e NAFLD/MAFLD sottoposti a un programma di esercizio fisico della durata minima di 4 settimane e di intensità da moderata a intensa. Sono stati inclusi solo studi che confrontavano gli effetti isolati dell'esercizio fisico. Risultavano eleggibili solo gli studi che al termine del programma di allenamento effettuavano indagini diagnostiche mirate alla valutazione del grado di compromissione epatica come la risonanza magnetica (MRS) e la misurazione dell'indice del contenuto di trigliceridi epatici (IHTG).

-Risultati: su 253 articoli derivanti dalla ricerca, 7 rientravano nei criteri di inclusione. Tutti questi lavori hanno evidenziato il ruolo benefico dell'esercizio fisico nei pazienti adulti affetti da obesità e MAFLD. L'esercizio fisico ha portato a una significativa riduzione della patologia epatica (evidenziata dalla riduzione della IHTG e dal miglioramento dello stato di fibrosi epatica), al calo del BMI, all'aumento della sensibilità all'insulina e al miglioramento della capacità cardiopolmonare.

-Conclusioni: con questa revisione sistematica della letteratura, è emerso che un programma di esercizio fisico può migliorare lo stato di patologia epatica nei soggetti adulti affetti da obesità e MAFLD. Data la diffusione della MAFLD e i rischi per la salute, nonché i costi per il sistema sanitario ad essa ascrivibili, è importante considerare interventi sullo stile di vita, come la prescrizione di esercizio fisico strutturato e regolare nella gestione clinica di questi pazienti.

ABSTRACT

-Background: in the Western population, obesity and steatohepatitis associated with metabolic dysfunction (MAFLD) are currently highly prevalent. It seems crucial to find innovative strategies to address these conditions, which pose a significant health risk in terms of morbidity and mortality. In particular, MAFLD can progress and increase liver damage if not properly treated, leading to the development of hepatic fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Non-pharmacological strategies also appear to be crucial either alone or in association with pharmacological treatment. However, scientific literature specifically directed to evaluate the effect of exercise on the clinical stage conversion of MAFLD seems to be poor.

-Study objective: to evaluate whether, in adult subjects with obesity and MAFLD, the implementation of a structured exercise program can reduce the degree of liver impairment and lead to the reduction and/or resolution of liver damage.

-Materials and methods: since the terminology MAFLD was introduced in 2020 to replace NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), studies were selected based on the following parameters: adult subjects with obesity and NAFLD/MAFLD undergoing an exercise program lasting a minimum of 4 weeks and of moderate to high intensity. Only studies comparing the isolated effects of exercise were included. Inclusion criteria was carrying out diagnostic investigations at the end of the training program, such as magnetic resonance spectroscopy (MRS) and measurement of hepatic triglyceride content index (IHTG) in order to assess the degree of liver pathology.

-Results: out of 253 articles resulting from the search, 7 met the inclusion criteria. All of these studies highlighted the beneficial role of exercise in adult patients with obesity and MAFLD. Exercise led to a significant reduction in liver pathology (as evidenced by the reduction of IHTG and from the improvement of liver fibrosis state), a decrease in BMI, an increase in insulin sensitivity, and an improvement in cardiopulmonary capacity.

-Conclusions: this systematic literature review point out that an exercise program can improve the liver pathology state in adult subjects with obesity and MAFLD. Given the prevalence of MAFLD and its related health risk, as well as the associated costs to the healthcare system, it is important to consider lifestyle interventions, such as the prescription of structured and regular exercise in the clinical management of these patients.

INTRODUZIONE

In questa revisione sistematica della letteratura lo scopo principale è quello di indagare se l'esercizio fisico riesca a migliorare lo stato di compromissione epatica in pazienti affetti da steato-epatite associata a disfunzione metabolica (MAFLD: Metabolic-dysfunction Associated Fatty Liver Disease) e obesità.

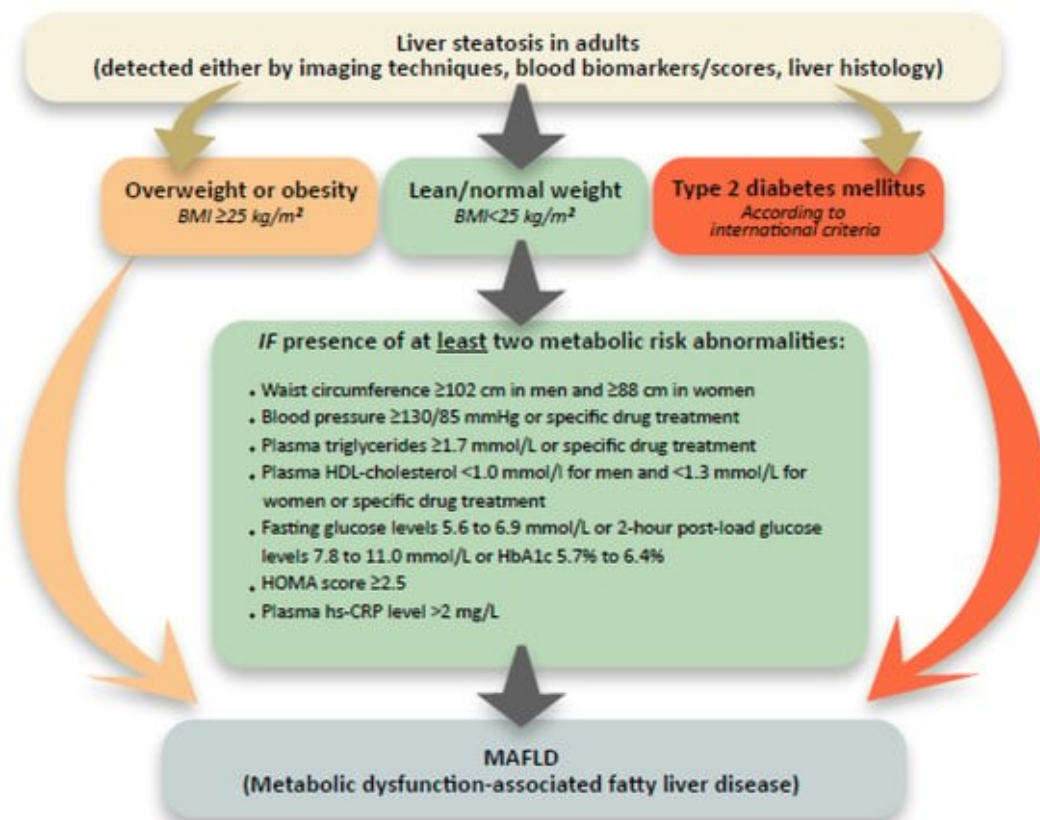
NAFLD E MAFLD

Bisogna innanzitutto fare chiarezza sulla terminologia utilizzata per la definizione di danno epatico. Nel 2020 è stato coniato il termine MAFLD (Metabolic-dysfunction associated fatty liver disease) in sostituzione al termine NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), risalente al 1986, in risposta alla necessità di non avere più una diagnosi di esclusione data dalla non assunzione di alcool, ma di poter affermare che sussiste una disfunzione metabolica alla base della patologia epatica; grazie a questo cambiamento si è passati quindi ad avere dei criteri diagnostici ben definiti e che non si basassero solamente su criteri di esclusione (la non assunzione di alcool) per la definizione di questa patologia. Tuttavia, nella letteratura scientifica la terminologia NAFLD è ancora molto diffusa e, pertanto, tale termine è stato incluso nella stringa di ricerca utilizzata per condurre questa revisione sistematica. La prevalenza globale della NAFLD è del 30% ed è in costante e considerevole aumento (Younossi et al., 2023), quindi si può affermare che si sta parlando di una vera e propria epidemia ed è ad oggi quantomai necessaria una terapia che possa rispondere a questo aumento costante di patologia. Prima dell'introduzione della nuova terminologia MAFLD, il danno epatico steatosico veniva suddiviso in NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) e AFLD (Alcoholic Fatty Liver Disease). NAFLD e AFLD in italiano indicano rispettivamente la steatosi epatica non alcolica e la steatosi epatica alcolica; entrambe le condizioni si caratterizzano per l'accumulo di grasso nel fegato, che può portare a infiammazione (steato-epatite associata o meno all'alcool NASH/ASH) con danni cellulari di diverso genere e successiva progressione

verso la fibrosi, la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma. La NAFLD si riferiva al danno epatico che si instaurava in individui che non sono consumatori abituali di alcolici, ma spesso presentavano patologie non comunicabili, stile di vita scorretto, obesità, diabete mellito di tipo 2, iperlipidemia e resistenza all'insulina. La AFLD era una condizione relativa ad individui che consumavano eccessive quantità di alcolici e presentavano anche danno epatico. La diagnosi di NAFLD e AFLD spesso avveniva casualmente in seguito a test del fegato anormali come ad esempio per valori di ALT > 30 UI o a immagini di diagnostica come l'ecografia addominale, la tomografia assiale computerizzata (TAC) o la risonanza magnetica nucleare (RMN). Tuttavia, la diagnosi definitiva richiede una biopsia epatica. Ulteriori test diagnostici che possono essere utilizzati includono esami del sangue per valutare la funzionalità epatica e la presenza di eventuali segni di infiammazione (come ad esempio AST, ALT, GGT), nonché per escludere altre cause di danno epatico (come l'epatite virale o autoimmune). La principale criticità della NAFLD/NASH è la diagnosi per esclusione, infatti si può confermare una diagnosi di NAFLD/NASH solo dopo aver escluso l'epatite virale C e B, le forme autoimmuni, l'epatite alcolica AFLD/ASH. Per questo motivo è stato introdotto nel 2020 il termine MAFLD (Metabolic-dysfunction Fatty Liver Disease) che non è più una diagnosi di esclusione (non alcolica) ma viene verificata attraverso parametri caratteristici (Eslam et al., 2020). Come si può vedere dalla figura 1 (Hari, 2021) per diagnosticare la MAFLD bisogna avere una steatosi epatica in un soggetto adulto confermata da tecniche di imaging o con esami del sangue per valutare la funzionalità epatica o con score per la valutazione del danno epatico o tramite biopsia epatica (gold standard), a cui si aggiungono: o sovrappeso o obesità, con il sovrappeso definito da soggetto caucasico con BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ (in Asia BMI $\geq 23\text{kg/m}^2$); o diabete mellito di tipo 2; o paziente caucasico non sovrappeso, quindi con BMI $<25\text{kg/m}^2$ (in Asia BMI $<23\text{kg/m}^2$) con la presenza di almeno due fattori di rischio metabolico tra cui: -circonferenza vita $\geq 102/88\text{cm}$ in uomini/donne caucasiche ($\geq 90/80$ in uomini/donne Asiatiche); -pressione arteriosa $\geq 130/85\text{mmHg}$ o paziente che segue uno specifico trattamento farmacologico antipertensivo; -

trigliceridemia $\geq 150\text{mg/dl}$ ($\geq 1,7\text{mmol/l}$) o soggetto che segue terapia ipolipemizzante; -colesterolo HDL-plasmatico $< 40\text{mg/dl}$ ($< 1\text{mmol/l}$) per gli uomini e $< 50\text{mg/dl}$ ($< 1,3\text{mmol/l}$) per le donne o soggetto che segue uno specifico trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante; -soggetto con prediabete determinato da livelli di glicemia a digiuno compresi tra $100\text{-}125\text{mg/dl}$ ($5,6\text{-}6,9\text{mmol/l}$) o soggetto con livelli di glucosio dopo due ore dalla dose di carico compresi tra $140\text{-}199\text{mg/dl}$ ($7,8\text{-}11,0\text{mmol/l}$) o soggetto con valori di emoglobina glicata HbA1c compresi tra $5,7\text{-}6,4\%$ ($39\text{-}47\text{mmol/l}$); -soggetto con insulino-resistenza aventi HOMA score (Homeostasis model assessment of insulin resistance score) $\geq 2,5$; -soggetto con PCR $> 2\text{mg/l}$.

Figura 1: criteri per la diagnosi di MAFLD



Se non viene adeguatamente curata, la MAFLD può progredire e portare a gravi complicazioni (Nasr et al., 2018). Inizialmente, la MAFLD può essere asintomatica o causare sintomi lievi quali stanchezza, malessere, o fastidi nel quadrante superiore destro dell'addome, ma se non viene trattata, il grasso

accumulato nel fegato può causare infiammazione e danneggiare le cellule epatiche portando a una condizione chiamata steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH). Il danno epatico può portare alla formazione di numerose aree di fibrosi (cicatrici) che andranno progressivamente a sostituire il parenchima sano nel fegato, portando alla progressione verso la cirrosi epatica, in cui il fegato diventa rigido e cicatriziale a causa del danno accumulato. La cirrosi può portare a complicazioni gravi come ipertensione portale, insufficienza epatica, ascite, splenomegalia, sanguinamenti gastrointestinali, encefalopatia epatica e carcinoma epatocellulare (Ginès et al., 2021). Inoltre, le persone con MAFLD hanno un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica; queste condizioni possono poi complicare ulteriormente il decorso della MAFLD ed aumentare il rischio di complicanze gravi. Una volta che il fegato è degenerato a tal al punto da arrivare allo stadio irreversibile di cirrosi epatica bisogna tenere sotto stretto controllo il paziente poiché questo nel tempo potrà incorrere in una delle principali complicanze (*Complicanze Della Cirrosi e Trattamenti*, n.d.) che nello specifico sono:

- Encefalopatia epatica (Vilstrup et al., 2014): questa è una sindrome neurologica in cui sono presenti delle alterazioni della funzione neuromuscolare, della personalità e della coscienza dovute all'immissione nel circolo ematico di sostanze tossiche di natura azotata (principalmente l'ammonio) che provengono dall'intestino e che, a causa della ridotta funzione epatica, non vengono metabolizzate ed eliminate dal fegato; queste sostanze azotate raggiungono il cervello causando dei diversi stadi di encefalopatia, caratterizzati da un ampio spettro di alterazioni mentali e motorie che spaziano dal lieve sintomo fino al coma. I quattro stadi che caratterizzano l'encefalopatia sono distinti in base alla gravità del quadro sintomatico: stadio I (lieve confusione e disorientamento, disturbi della personalità e improvvisi cambiamenti dell'umore; sporadico tremore alle mani; mancanza di consapevolezza, euforia o ansia, ridotta capacità di concentrazione, peggioramento dell'abilità nell'addizione o nella sottrazione,

alterazione del ritmo del sonno), stadio II (disorientamento nello spazio e nel tempo, tremore delle mani; letargia o apatia, cambiamento evidente della personalità, comportamento inappropriato, disprassia), stadio III (profonda alterazione dello stato di coscienza con confusione e persistente disorientamento ma con risposta agli stimoli, sonnolenza fino al semistupor, comportamento bizzarro) e stadio IV (coma senza risposta agli stimoli verbali o dolorifici). Circa il 20% dei pazienti affetti da cirrosi epatica soffre di encefalopatia epatica, e questa ha un grosso impatto sulla qualità di vita e sull'aspettativa di vita del paziente. L'encefalopatia epatica nei pazienti affetti da cirrosi è solitamente reversibile se opportunamente trattata ed è generalmente scatenata da cause specifiche che dovrebbero essere evitate o prevenute quali squilibri elettrolitici, diete iperproteiche, sanguinamenti dallo stomaco o dall'esofago, infezioni, stipsi, uso di alcuni farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale o l'eccesso di diuretici. Per diagnosticare l'encefalopatia epatica bisogna fare un'accurata anamnesi per escludere le altre possibili cause di alterazione dello stato di coscienza, eseguire un accurato esame obiettivo affiancato da esami ematici e di imaging.

- Ascite (Chiejina et al., 2023; Kawaratani et al., 2017): è la complicanza più comune della cirrosi epatica e si verifica in circa il 50% dei pazienti con cirrosi scompensata in 10 anni. L'ascite consiste nell'accumulo patologico di liquido all'interno della cavità peritoneale e porta ad un aumento della mortalità a causa di complicazioni come la peritonite batterica spontanea e la sindrome epatorenale. L'ascite è causata da una combinazione di problematiche tra cui l'aumento della pressione del circolo portale, le alterazioni renali che provocano l'accumulo di sodio e con esso di acqua, la riduzione delle proteine prodotte dal fegato (come l'albumina) che svolgono un importante ruolo nel trattenere i liquidi all'interno dei capillari sanguigni. I sintomi che l'ascite provoca hanno uno spettro molto variabile in relazione alla quantità di liquido che si è accumulato nella cavità peritoneale: si va

da un'assenza di sintomi, a un senso di pesantezza e di ingombro, fino ad una impossibilità di eseguire movimenti con difficoltà respiratoria, stanchezza, riduzione dell'appetito, sazietà precoce, inappetenza. La diagnosi si fa tramite una visita del paziente durante la quale il versamento nell'addome viene identificato obiettivamente quando la quantità di ascite supera i 1000-1500ml o tramite una ecografia dell'addome con la quale si riescono ad individuare anche piccoli versamenti. Per trattare l'ascite del paziente cirrotico bisogna assicurarsi che questo riduca la quantità di sale assunto con gli alimenti, riduca l'assunzione di liquidi nell'arco della giornata e quando necessario aggiungere anche la somministrazione di diuretici; se questo approccio è efficace allora si è in presenza di un paziente cirrotico con un'ascite non complicata (60-80% dei casi), altrimenti si è di fronte a una ascite complicata nella quale si dovrà intervenire con una o più paracentesi evacuative ed eventualmente intervenire con soluzioni differenti come la TIPS (shunt transgiugulare intraepatico porto sistemico), lo shunt chirurgico o il trapianto epatico.

- Peritonite batterica spontanea (Ameer et al., 2023): si tratta di un'infezione acuta del liquido ascitico senza una fonte identificabile di infezione, solitamente dovuta ad una traslocazione batterica dei germi intestinali attraverso la mucosa dell'intestino a causa dell'ipertensione portale e la compromissione del sistema di difese contro i batteri. Il paziente può essere asintomatico (fino al 30% dei casi) oppure mostrare sintomi di variabile entità: febbre, dolore addominale con diarrea, confusione mentale, ipotensione arteriosa e insufficienza renale progressiva. Per la diagnosi bisogna fare una paracentesi e sul liquido ascitico bisogna trovare > 250 neutrofili/mm³, successivamente si deve effettuare un esame colturale per isolare il patogeno responsabile. Se nel liquido ascitico si trovano > 250 neutrofili/mm³ bisogna subito iniziare una terapia antibiotica senza aspettare l'esito dell'esame colturale, e poi eventualmente aggiustarla secondo i risultati dell'esame colturale. Nello studio (Singh et al., 1995) si è visto

che Trimetoprim-sulfametossazolo è risultato efficace, sicuro ed economicamente conveniente per la prevenzione della peritonite batterica spontanea nei pazienti con cirrosi.

- **Varici esofagee (Sampert & Jensen, 2023):** sono vene esofagee distali sottomucose dilatate che collegano le circolazioni portale e sistemica; queste si formano a causa dell'ipertensione portale, della resistenza al flusso sanguigno portale e dell'aumento dell'afflusso venoso portale. La rottura delle varici è la complicanza fatale più comune della cirrosi, per questo motivo la gravità della malattia epatica è correlata alla presenza delle varici ed al rischio di sanguinamento che queste determinano. Solitamente le varici esofagee sono asintomatiche e il paziente cirrotico non sa di averle ma sono scoperte o durante esami di controllo come la gastroscopia o quando si ha la rottura di questi vasi con conseguente ematemesi o melena (evenienza che in casi particolarmente gravi in cui è impossibile un tempestivo intervento può portare alla morte del paziente stesso). Quando viene diagnosticata la cirrosi epatica le varici esofagee sono presenti nel 60% dei pazienti con cirrosi scompensata e nel 30% dei pazienti con cirrosi compensata, dunque è fondamentale che tutti i pazienti con diagnosi di cirrosi epatica eseguano una gastroscopia di screening per valutare la presenza e/o il rischio di sanguinamento delle varici esofagee. Se il paziente cirrotico allo screening presenta varici esofagee, per prevenire il primo sanguinamento è fondamentale instaurare una terapia profilattica (Laine, 2019) che consiste in: legatura delle varici endoscopiche o β -bloccanti non selettivi.
- **Insufficienza renale (Ginès & Schrier, 2009):** può avere diverse cause nel paziente cirrotico ma spesso la causa è da ricercare nell'intensivo uso di diuretici usati per cercare di ridurre l'ipertensione portale e l'ascite tipiche del paziente cirrotico. L'insufficienza renale è diagnosticata quando nel paziente cirrotico si nota una ridotta produzione di urina accompagnata da un aumento della creatinina e dell'azotemia. Come intervento bisogna innanzitutto modificare la

terapia diuretica e in caso di necessità si possono somministrare albumina o espansori di liquidi artificiali con lo scopo di aumentare il volume dei liquidi nel sistema circolatorio. Se non si risolve, l'insufficienza renale (Ranasinghe et al., 2023) può evolvere nella più temibile sindrome epatorenale che è una condizione multiorgano di insufficienza renale acuta riscontrata in pazienti affetti da malattia epatica avanzata: i soggetti affetti da questa condizione presentano segni e sintomi di insufficienza epatica accompagnati da una diminuzione della diuresi mentre diventano oligurici.

- Epatocarcinoma (Fattovich et al., 2004): la cirrosi epatica è il principale fattore di rischio per l'epatocarcinoma, infatti l'80-90% di questo tumore si presenta su un fegato cirrotico. Spesso l'epatocarcinoma non dà sintomi negli stadi iniziali e per questo motivo quando il paziente lamenta sintomi solitamente si trova un tumore che è già in uno stadio avanzato, il che fa escludere molte possibilità terapeutiche potenzialmente curative. Per questo motivo in pazienti cirrotici viene eseguita una sorveglianza tramite l'ecografia eventualmente associata all'alfafetoproteina ripetuta ogni 6 mesi, così da permettere una diagnosi di tumore quanto più precoce possibile ed intervenire precocemente con il trattamento più efficace seguendo le linee guida specifiche per ogni stadio del tumore.

OBESITÀ

L'obesità è uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello mondiale; è una malattia caratterizzata da un accumulo patologico di grasso corporeo con conseguenze importanti per lo stato di salute e la qualità di vita (Caballero, 2007). Per diagnosticare e definire il grado di obesità si deve calcolare l'indice di massa corporea (IMC o BMI, body mass index) utilizzando la seguente formula $BMI = \text{peso} / \text{altezza}^2$:

- soggetti normopeso (BMI 18,5-24,9 kg/m²);
- soggetti sovrappeso (BMI 25-29,9 kg/m²);
- soggetti affetti da obesità di I-grado (BMI 30-34,9 kg/m²);

- soggetti affetti da obesità di II-grado (BMI 35-39,9 kg/m²);
- soggetti affetti da obesità di III-grado (BMI>40 kg/m²).

Tuttavia il calcolo del BMI può non essere accurato nel descrivere la presenza di grasso corporeo in pazienti che hanno una massa muscolare importante, in soggetti Asiatici o in soggetti anziani ed una misurazione della circonferenza del bacino accompagnata dalla misurazione dello spessore della pelle nei tricipiti, bicipiti, area sottoscapolare e sovra-iliaca può essere più accurata e necessaria. In alternativa può anche essere fatta una scansione DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) per valutare la massa grassa in modo accurato. Le cause dell'obesità (Panuganti et al., 2023) sono multifattoriali e generalmente attribuite ad una combinazione di:

- fattori genetici: diversi studi genetici hanno dimostrato che l'obesità è estremamente ereditabile con numerosi geni, che sono collegati con l'adiposità e il guadagno di peso, che non seguono un semplice modello di ereditarietà mendeliana ma sono dati da una complessa interazione di loci multipli;
- ormonali (Popovic & Duntas, 2005): per esempio la grelina è un ormone prodotto dallo stomaco detto anche “ormone della fame” che tra le altre funzioni ha quella di stimolare l'assunzione di cibo andando ad agire sul centro della fame; la leptina è un ormone prodotto dal tessuto adiposo che funge da indicatore delle riserve di energia a lungo termine (intese come quantità di grasso accumulato) per il sistema nervoso centrale, con effetti diretti sul senso di sazietà: essa infatti riduce l'assunzione di cibo e il peso corporeo e la resistenza cellulare alla leptina è associata all'obesità.
- ambientali e di stile di vita: per esempio l'ambiente e la famiglia in cui si nasce, cresce e vive condizionano inevitabilmente lo stile di vita e le abitudini della persona; banalmente per esempio se in famiglia si è da sempre abituati durante il pasto ad avere portate importanti di cibo ricco di grassi sarà inevitabile una propensione all'aumento di peso corporeo, al contrario se in famiglia l'abitudine è quella di avere pasti

equilibrati e senza eccessi in quantità la propensione all'aumento di peso sarà molto ridotta. L'ambiente in cui si vive e lo stile di vita sono fondamentali per lo sviluppo o la prevenzione dell'obesità, per esempio nello studio (Yoon & Kwon, 2014) svolto su soggetti adulti coreani si è visto che persone che vivono in aree con un alto status socioeconomico, alta soddisfazione per la sicurezza e i mezzi pubblici, e un facile accesso alle strutture sportive nella loro comunità avevano un minor rischio di obesità; si è anche visto che c'erano meno partecipanti obesi tra coloro che camminavano regolarmente e più partecipanti obesi tra coloro che riportavano una breve durata del sonno o erano molto stressati.

- Psicologici: questi possono essere sia la causa sia una conseguenza dell'obesità. Uno dei motivi che spinge le persone a mangiare nei momenti di tristezza è perché il cibo ha un alto potere gratificante che dà una sensazione di benessere istantanea al soggetto, che però viene poi successivamente sostituita da una sensazione di senso di colpa.

Tra i principali fattori di rischio ci sono una dieta ricca di cibi ad alto contenuto di grassi e zuccheri e la mancanza di attività fisica, questo infatti risulta in uno squilibrio tra l'energia assunta e l'energia spesa che a lungo termine porta ad un accumulo di grasso. L'obesità riduce l'aspettativa di vita e ne peggiora molto la qualità portando a problemi psicologici come depressione, ansia e bassa autostima. Le persone affette da obesità fanno più fatica ad eseguire movimenti, respirano male, possono avere disturbi del sonno e soffrire di dolori da sovraccarico a ginocchia e colonna vertebrale. L'obesità è predisponente ad altre malattie e complicanze (Booth et al., 2014) come malattie cardiovascolari (Ageno W, 2003) (ipertensione arteriosa, infarto, ictus, embolia polmonare), diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, apnee ostruttive notturne, alcuni tipi di tumore, asma, depressione, infertilità femminile, disfunzione erettile, incontinenza urinaria da sforzo. In particolare è stato notato che:

- l'obesità è il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2: ciò è stato sottolineato nello studio

(Schnurr et al., 2020) nel quale è stato visto che obesità e stili di vita sfavorevoli sono associati a un rischio maggiore di sviluppare il diabete di tipo 2 indipendentemente dalla predisposizione genetica. L'effetto dell'obesità sul rischio di diabete di tipo 2 è stato visto essere alto, mentre gli effetti di un elevato rischio genetico e di uno stile di vita sfavorevole erano relativamente modesti. Anche tra gli individui con un basso punteggio di rischio genetico (GRS) e uno stile di vita favorevole, l'obesità era associata a un rischio di diabete di tipo 2 superiore a 8 volte rispetto agli individui con peso normale nello stesso gruppo di rischio genetico e stile di vita. È quindi molto importante sensibilizzare sull'importanza della prevenzione dell'obesità e promuovere stili di vita sani attraverso l'educazione e la realizzazione di programmi di sensibilizzazione.

- l'obesità è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di NAFLD/MAFLD, con una prevalenza più elevata osservata nei pazienti con BMI ≥ 30 kg/m² (Younossi et al., 2023); inoltre, la presenza di obesità è associata a una maggiore gravità della patologia e ad un rischio aumentato di complicanze come steatoepatite, fibrosi epatica e cirrosi. L'obesità contribuisce alla progressione della NAFLD/MAFLD attraverso meccanismi patogenetici come l'infiammazione cronica, l'insulino-resistenza e l'accumulo di lipidi nel fegato (Lam et al., 2023). L'eccesso di tessuto adiposo infatti produce citochine pro-infiammatorie ed ormoni che possono promuovere la deposizione di grasso nel fegato e l'infiammazione epatica.
- L'obesità porta a una dislipidemia (Bays et al., 2024) caratterizzata da trigliceridi elevati, colesterolo ad alta densità ridotto (HDL-C), non-HDL-C aumentato, apolipoproteina B elevata, concentrazione di particelle di LDL aumentata e particelle di LDL piccole e dense aumentate; questo quadro aterogenico porta ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari favorendo la formazione di placche ateromasiche.

- nel soggetto affetto da obesità (Dalla Nora et al., 2023) il tessuto adiposo secerne adipochine ed acidi grassi liberi, causando un'inflammatione sistemica cronica di basso grado che se protratta nel tempo porta alla resistenza all'insulina, all'aumento dei livelli di trigliceridi, all'aterosclerosi e favorisce la formazione di alcuni tumori. Inoltre l'obesità può causare un aumento del deposito di acidi grassi nel miocardio provocando disfunzione del ventricolo sinistro (fenomeno definito come "NASH of the heart" (Capone et al., 2023)) ed altera il sistema renina-angiotensina-aldosterone causando un aumento della ritenzione di sale e della pressione sanguigna elevata.

Per trattare l'obesità bisogna avere un approccio a più livelli che dovrebbe includere:

- modifiche dietetiche: al paziente affetto da obesità dovrebbe essere prescritta una dieta ipocalorica; molto importante è seguire nel tempo il paziente accertandosi che abbia un'aderenza alla dieta prescritta;
- interventi comportamentali: sono disponibili diverse tipologie di interventi psicoterapeutici, tra cui l'intervista motivazionale, la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia comportamentale dialettica e la psicoterapia interpersonale. Fondamentale è la prescrizione di programmi di esercizio fisico specificamente strutturati per il singolo paziente ed altrettanto fondamentale è assicurarsi l'aderenza del paziente a questi.
- farmaci: il trattamento farmaceutico è più efficace se accompagnato da dieta ipocalorica, interventi psicoterapeutici e esercizio fisico; i farmaci antiobesità vengono utilizzati per la gestione a lungo termine del peso e includono fentermina, orlistat, liraglutide, semaglutide, dietilpropione, fentermina/topiramato, naltrexone/bupropione, setmelanotide e fendimetrazina.

- interventi chirurgici: solitamente l'intervento chirurgico è preso in considerazione per pazienti con $BMI \geq 40$ o ≥ 35 con comorbidità importanti; il paziente candidato deve sottoporsi a una valutazione preoperatoria approfondita dei rischi chirurgici ed aderire ai cambiamenti nello stile di vita post-chirurgico, alle periodiche visite programmate in ambulatorio ed ai programmi di esercizio fisico. Tra le chirurgie bariatriche comunemente eseguite ci sono il bendaggio gastrico regolabile, il bypass gastrico di Rou-en-Y e la gastrectomia a manica. Una perdita di peso rapida può essere ottenuta con l'intervento di bypass gastrico, che è il procedimento più comunemente eseguito. Questi tipi di intervento non sono scevri di rischi e le complicazioni precoci postoperatorie includono perdite, infezioni, emorragie postoperatorie, trombosi ed eventi cardiaci, mentre le complicazioni tardive includono malassorbimento, carenza di vitamine e minerali, sindrome da rialimentazione e sindrome da svuotamento.

È importante sensibilizzare la popolazione generale all'importanza della prevenzione dell'obesità e promuovere stili di vita sani attraverso l'educazione e la realizzazione di programmi di sensibilizzazione.

EFFETTO DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA SALUTE

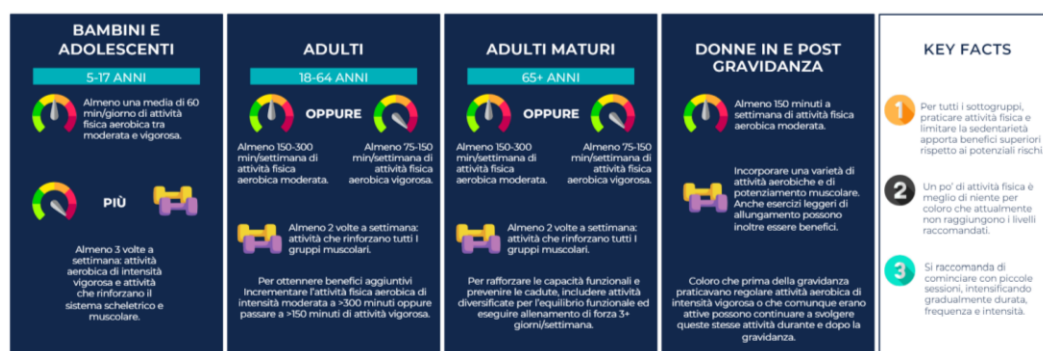
I termini attività fisica ed esercizio fisico non sono interscambiabili tra loro:

- l'attività fisica è definita come movimento corporeo prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici che aumenta il dispendio energetico oltre il livello basale; qualsiasi tipo di attività fisica può essere inclusa (occupazionale, domestica, del tempo libero e di trasporto) e categorizzata per livello di intensità;
- l'esercizio fisico si riferisce a una forma di attività fisica pianificata, strutturata, ripetitiva e intenzionale con l'obiettivo principale di migliorare o mantenere uno o più componenti della forma fisica.

L'esercizio e l'attività fisica sono da sempre riconosciuti come uno dei pilastri fondamentali per mantenere una buona salute e prevenire numerose patologie. Negli ultimi anni, numerosi studi scientifici hanno dimostrato in maniera inequivocabile gli innumerevoli benefici che l'attività fisica regolare porta al nostro organismo a livello fisico, mentale ed emotivo. L'articolo (Warburton et al., 2006) espone come ci siano numerose evidenze riguardo all'efficacia dell'attività fisica regolare nella prevenzione primaria e secondaria di diverse malattie croniche (come per esempio malattie cardiovascolari, diabete, cancro, ipertensione, obesità, depressione e osteoporosi) e della morte prematura; in questo articolo è spiegato come sia sufficiente seguire le linee guida sull'attività fisica per avere benefici importati sullo stato di salute, specialmente in soggetti precedentemente sedentari.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a fine 2020 ha pubblicato (*Organizzazione Mondiale Della Sanità: Nuove Linee Guida per Stare Attivi e in Salute - Sport e Salute S.p.A., n.d.*) le linee guida per l'attività fisica e la prevenzione della sedentarietà (visibili nella figura 2: Linee Guida OMS 2020 per l'attività fisica e la prevenzione della sedentarietà) nelle quali è indicata per ogni fascia di età la quantità di attività fisica raccomandata per prevenire la sedentarietà.

Figura 2: Linee Guida OMS 2020 per l'attività fisica e la prevenzione della sedentarietà



L'OMS afferma che se la popolazione mondiale fosse più attiva potrebbero essere evitate più di 5milioni di morti ogni anno. Bisogna spiegare ai propri pazienti i benefici che si hanno avendo una vita più attiva e bisognerebbe utilizzare le tabelle fornite dall'OMS per dare delle indicazioni quantitative

dell'attività che bisognerebbe fare ogni settimana per prevenire la sedentarietà.

La misurazione dell'esercizio fisico viene condotta in unità metaboliche equivalenti (METs), che approssimativamente corrispondono allo sforzo e alla spesa energetica necessari per un individuo per restare seduto tranquillo; nella figura 3 (*Intensità Dell'attività Fisica: I MET*, n.d.) si possono vedere degli esempi di categorie d'intensità affiancate dai valori in METs per diverse attività.

Figura 3: categorie dell'intensità di esercizio dell'attività fisica

Categorie d'intensità	Valori oggettivi	Valori soggettivi	Descrizione dei valori
SEDENTARIA	< 1,6 MET < 40% FCmax < 20% FCR < 20% VO2max	RPE (C): < 8 RPE (C-R): < 1	attività che generalmente riguardano lo stare seduti o leggere, che hanno piccoli movimenti aggiuntivi e non richiedono elevate spese energetiche
LEGGERA	1,6 < 3 MET 40 < 55% FCmax 20 < 40% FCR 20 < 40% VO2max	RPE (C): 8-10 RPE (C-R): 1-2	un'attività aerobica che non causa cambiamenti degni di nota nella frequenza respiratoria, con un'intensità tale da essere sopportata per almeno 60 min
MODERATA	3 < 6 MET 55 < 70% FCmax 40 < 60% FCR 40 < 60% VO2max	RPE (C): 11-13 RPE (C-R): 3-4	un'attività aerobica che può essere sostenuta mentre si tiene una conversazione, senza interrompere quest'ultima, con un'intensità che può durare da 30 a 60 min
VIGOROSA	6 < 9 MET 70 < 90% FCmax 60 < 85% FCR 60 < 85% VO2max	RPE (C): 14-16 RPE (C-R): 5-6	un'attività aerobica in cui generalmente non può essere fatta una conversazione senza interromperla; ha un'intensità che può andare al di sopra dei 30 min
ALTA	> 9 MET > 90% FCmax > 85% FCR > 85% VO2max	RPE (C): > 17 RPE (C-R): > 7	un'intensità che generalmente non può essere mantenuta per più di 10 min

Secondo l'American College of Sports Medicine (ACSM) (Niemi et al., 2023) l'esercizio fisico dal punto di vista del metabolismo può essere distinto in due principali categorie:

- l'esercizio aerobico (come ad esempio corsa, ciclismo o canottaggio effettuati a ritmo costante) è un esercizio che esaurisce l'ossigeno nei muscoli, tuttavia il consumo di ossigeno è sufficiente per soddisfare le richieste energetiche imposte dai muscoli e non è necessario ricavare energia da un'altra fonte;

- l'esercizio anaerobico (come ad esempio sollevamento pesi o lo sprint di corsa) è caratterizzato da un consumo d'ossigeno insufficiente per soddisfare le richieste energetiche imposte dai muscoli, quindi questi devono ricorrere ad altre risorse energetiche come gli zuccheri per produrre energia ed acido lattico.

In realtà nel corso di un tipo di esercizio fisico, sia il metabolismo aerobico che quello anaerobico vengono solitamente utilizzati. Tuttavia, a seconda dell'intensità e della durata dell'esercizio, uno dei due sistemi metabolici può prevalere sull'altro. Ad esempio, durante un allenamento di resistenza ad alta intensità, il metabolismo anaerobico potrebbe dominare mentre durante una corsa di lunga distanza il metabolismo aerobico potrebbe essere predominante. In generale, l'allenamento regolare e diversificato può aiutare a migliorare entrambi i sistemi metabolici, consentendo una maggiore efficacia nel gestire lo sforzo fisico durante diverse attività.

Dallo studio (Wang et al., 2011) è emerso che l'esercizio aerobico seguito da quello anaerobico (1 ora di ciclismo + 6 serie di leg press al 70-80% del massimo carico che permette l'esecuzione di una ripetizione) amplifica la risposta di segnalazione adattativa della biogenesi mitocondriale rispetto all'esercizio aerobico singolo (1 ora di ciclismo) suggerendo che l'allenamento combinato aerobico + anaerobico potrebbe essere benefico per l'adattamento della capacità ossidativa muscolare.

In ogni caso il messaggio che il medico deve far arrivare al paziente è che avere una vita attiva aggiunge un importante vantaggio in termini di qualità della vita e benessere psico-fisico. In particolare il soggetto affetto da patologia cronica potrà beneficiare di una prescrizione individualizzata di esercizio fisico che permetta di ottimizzare i benefici e minimizzare i possibili rischi. La prescrizione di esercizio fisico individualizzato adatta tutte le componenti dell'allenamento in modo da permettere alla maggior parte dei soggetti di svolgere esercizio in sicurezza e perseguendo gli obiettivi più importanti per la propria salute. L'esercizio viene adattato per frequenza, intensità, tipologia e tempo e vengono definiti anche il volume totale (in genere settimanale) da

raggiungere e le progressioni da svolgere fino alla fase di mantenimento. Per ogni paziente l'esercizio dovrà essere finalizzato al raggiungimento di obiettivi specifici sia in base alle necessità personali del paziente (obiettivi intrinseci), sia in base ai benefici per la salute che potrà ottenere da ogni singolo esercizio (obiettivi estrinseci). Saranno indicate, inoltre, proscrizioni ed accorgimenti specifici per il suo stato di salute. La prescrizione viene aggiornata ed integrata periodicamente sulla base degli obiettivi raggiunti, delle difficoltà o degli effetti collaterali riportati dal paziente e della progressione prevista. Il feedback del paziente è un elemento fondamentale per migliorare la prescrizione, aumentare la compliance e ottenere i migliori risultati. In caso non fosse possibile effettuare una prescrizione di esercizio individualizzata si può consigliare a chiunque di aumentare il proprio livello di attività fisica inserendo nella vita quotidiana anche brevi momenti di attività (parcheggiare lontano, scegliere di andare a piedi invece che in macchina per brevi distanze, fare le scale che si riescono a fare, ridurre la sedentarietà). Il medico, in base alle condizioni cliniche del soggetto e al livello di attività fisica di partenza, potrà prescrivere esercizi ad intensità moderata (se non sussistono controindicazioni) oppure inviare il paziente al medico dello sport per una prescrizione di esercizio individualizzata.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo primario di questa revisione sistematica della letteratura è di valutare se, in soggetti adulti affetti da obesità e MAFLD, l'esecuzione di un programma di esercizio fisico strutturato possa ridurre il grado di compromissione epatica e portare alla riduzione e/o risoluzione del danno epatico. Gli obiettivi secondari di questo studio sono verificare se l'esercizio fisico porta, nei pazienti affetti da obesità e MAFLD, a una riduzione del peso o del BMI, con conseguente miglioramento dell'insulino-resistenza e della qualità di vita. Con questo studio si vuole inoltre indagare se l'effetto benefico dell'eventuale riduzione del danno epatico causato dall'esercizio fisico sia sempre correlato alla perdita di peso del paziente o se possa verificarsi un beneficio senza la riduzione del peso. Grazie ad alcuni studi presi in

considerazione, verrà messo in evidenza anche l'effetto del solo esercizio fisico o di questo associato a una dieta.

MATERIALI E METODI

RICERCA DEGLI STUDI PUBBLICATI

Gli studi sono stati cercati sul database online PubMed usando come termini di ricerca parole chiave per esercizio, obesità e fegato grasso quali: Physical activity, Exercise, Sport, Endurance activity, Endurance activities, Aerobic activity, Aerobic activities, Cardiovascular activity, Resistance training, Strength training, Muscle-strengthening, Weight-Lifting program, High-intensity interval training, HIIT, Physical conditioning, Walking, Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD, NASH, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Fatty Liver, Nonalcoholic Steatohepatitis, Obesity. Sono stati inclusi solo gli studi pubblicati nel periodo che va dal 1997 al 2024, che avessero come popolazione dello studio solo soggetti adulti (>19anni) e studi che fossero Clinical trial e Randomized Controlled Trial. Effettuata la ricerca con l'apposita stringa contenente queste parole chiave e le caratteristiche elencate sono state individuate 253 pubblicazioni. Tutti questi documenti sono stati esaminati alla ricerca di potenziali articoli che corrispondessero ai criteri di inclusione determinati.

INCLUSIONE/ESCLUSIONE DEGLI STUDI

Per includere/escludere le pubblicazioni è stato utilizzato il metodo riassunto con l'acronimo "PICO" (Population Intervention Comparison Outcome) che elenca le caratteristiche degli studi includibili nella revisione sistematica. La presente revisione sistematica presenta i seguenti criteri di inclusione:

- Population: la popolazione degli studi doveva essere composta da soggetti adulti (>19anni) affetti da obesità ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ nei soggetti caucasici e $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ nei soggetti asiatici) e da MAFLD/NAFLD;

sono stati esclusi gli studi in cui la popolazione era affetta da patologie intercorrenti quali tumori, cardiopatie congenite, trapianto di organo.

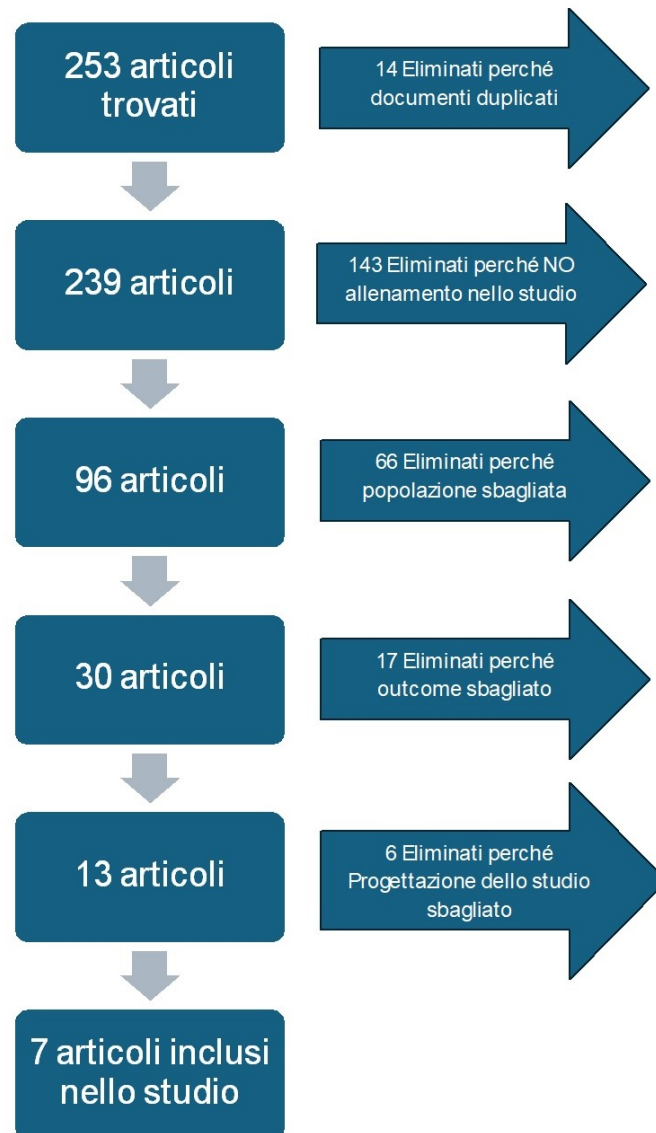
- **Intervention:** l'intervento valutato era l'esecuzione di un programma di esercizio fisico strutturato con una durata minima di 4 settimane che fosse di intensità almeno moderata, fino a quella intensa;
- **Comparison:** la comparazione doveva garantire la possibilità di isolare l'effetto dell'esercizio fisico sul miglioramento dello stadio clinico della MAFLD. Sono quindi stati inclusi gli studi in cui erano messi a confronto pazienti sottoposti a esercizio fisico con soggetti "controllo" che non effettuavano esercizio fisico strutturato; sono stati inclusi anche gli studi nei quali si riusciva ad isolare l'effetto dell'esercizio in pazienti che erano sottoposti a una dieta concomitante: ad esempio soggetti a dieta che effettuavano un programma di esercizio fisico strutturato messi a confronto con pazienti "controllo" che seguivano la medesima dieta;
- **Outcome:** contenuto di IHTG (Intrahepatic Triglyceride, cioè l'accumulo di grasso all'interno delle cellule del fegato) misurato unicamente con MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy).

RISULTATI

STUDI

Concluso il processo di inclusione/esclusione sono stati selezionati 7 studi, sui quali è stata fatta la raccolta dati e la loro elaborazione. Nella Figura 4 è possibile osservare un riassunto del processo di inclusione ed eliminazione degli articoli che è stato effettuando seguendo il modello "PICO" precedentemente illustrato.

Figura 4: processo di inclusione ed eliminazione degli articoli



Nella Tabella I sono stati riassunti i risultati ottenuti nei vari studi presi in considerazione.

Tabella I. Riassunto dei dati degli studi

AUTORI	POPOLAZIONE	INTERVENTO	CONTROLLO	RISULTATI
Shelby Sullivan et al.	18 adulti (5 uomini, 13 donne; età media 48,5 ± 5,3 anni) affetti da NAFLD e obesità (BMI 38,1 ± 4,6 kg/m ²)	Esercizio Fisico (E): (45%-55% VO ₂ max, 30-60 min x 5 giorni/settimana per 16settimane)	Controllo (C)	(E) mostra una ↓IHTG ma non perde peso corporeo: effetto benefico sul fegato peso-indipendente; (C) non ha avuto cambiamenti degni di nota
Walid Kamal Abdelbasset et al.	32 pazienti (21 uomini e 11 donne, età 45-60 anni) affetti da DM2, obesità (BMI ≥ 35 kg/m ²) e NAFLD	Esercizio fisico (E): high-intensity interval exercise (HII) 40min x 3giorni/settimana per 8settimane	Controllo (C)	(E) ma non (C) mostra ↓IHTG e ↓grasso viscerale
Manuela Abbate et al.	Uomini e donne (età 40-60 anni) affetti da obesità (BMI 33,6 ± 3,6 kg/m ²), sindrome metabolica e NAFLD	Dieta mediterranea ad alta frequenza di pasti + 10000passi/die (MD-HMF) Dieta mediterranea con esercizio fisico strutturato (MD-PA) per 26settimane	Controllo seguendo linee guida AASLD + 10000passi/die (CD)	↓grasso epatico per tutti i gruppi ↓BMI per tutti i gruppi
Mark Ezpeleta et al.	Adulti (n=80, 81% donne, età: 23-65 anni) affetti da obesità (BMI 36±6kg/m ²) e NAFLD	Dieta alternate day fasting (D) per 13settimane Esercizio fisico (E): moderate-intensity aerobic exercise (5 sessioni per settimana, 60min/session) Dieta alternate day fasting +	Controllo (C)	↓↓IHTG in (D) e (D+E) e ↓IHTG in (E) ↓↓BMI in (D) e (D+E) e ↓BMI in (E) (C) non ha avuto cambiamenti degni di nota

		esercizio fisico (D+E)		
Walid Kamal Abdelbasset et al.	47 pazienti adulti (40-60 anni) affetti da NAFLD, DM2 e obesità (BMI \geq 30kg/m ²)	HII high interval intensity training (E1) MIC moderate intensity continuous training (E2) per 8 settimane	Controllo (C)	Entrambi in gruppi (E1) e (E2) \downarrow BMI e \downarrow grasso intraepatico (C) non ha avuto cambiamenti degni di nota
Hui-Jie Zhang et al.	220 soggetti (149donne e 71uomini); (età 40-65 anni) affetti da obesità (circonferenza vita \geq 90 cm negli uomini e \geq 85 cm nelle donne) e NAFLD;	Esercizio fisico vigoroso x 5 giorni/settimana per i primi 6 mesi + esercizio fisico moderato x 5 giorni/settimana per i successivi 6 mesi (E1) Esercizio fisico moderato x 5giorni/settimana per 12mesi (E2)	Controllo (C)	A 6mesi e a 12mesi \downarrow IHTG sia (E1) sia (E2) A 6 mesi $\downarrow\downarrow$ BMI (E1) e \downarrow BMI (E2) A 12mesi \downarrow BMI sia (E1) sia (E2) (C) non ha avuto cambiamenti degni di nota
Hui-Jie Zhang	220 soggetti (149donne e 71uomini) (età 40-65 anni) affetti da obesità (circonferenza vita \geq 90 cm negli uomini e \geq 85 cm nelle donne) e NAFLD;	Follow up dopo sospensione di precedente protocollo che prevedeva: Esercizio fisico vigoroso x 5 giorni/settimana per i primi 6 mesi + esercizio fisico moderato x 5 giorni/settimana per i successivi 6 mesi (E1) Esercizio fisico moderato x 5giorni/settimana per 12mesi (E2)	Controllo (C)	A 12 mesi si è mantenuto l'effetto benefico riscontrato a fine dell'intervento nei gruppi (E1) e (E2), nonostante ci sia stato un calo dei benefici

Abbreviazioni: DM2: diabete mellito tipo2; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; BMI: body mass index; VO₂max: volume massimo di ossigeno; IHTG: Intrahepatic Triglyceride; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases.

Lo studio (Sullivan et al., 2012) è l'unico nel quale si è potuto osservare un effetto benefico sul fegato che fosse peso-indipendente: infatti i pazienti sottoposti a esercizio aerobico ad intensità moderata (45%-55% VO_2 peak, 30-60 minuti x 5 giorni/settimana) per 16 settimane hanno avuto una leggera diminuzione del contenuto di grasso intraepatico (\downarrow IHTG) nonostante peso corporeo e massa grassa totale siano stati mantenuti. In questo studio la popolazione è composta da 18 soggetti adulti (5 uomini, 13 donne; età media $48,5 \pm 5,3$ anni) affetti da NAFLD e obesità (BMI $38,1 \pm 4,6$ kg/m²). Vengono messi a confronto il gruppo sottoposto a esercizio aerobico di intensità moderata (gruppo E: 45%-55% VO_2 peak, 30-60 minuti x 5 giorni/settimana) con il gruppo controllo (gruppo C: questi soggetti continuano la loro vita quotidiana senza cambiare le proprie abitudini) per un periodo di 16 settimane. Alla fine del periodo di intervento, il programma di esercizi di intensità moderata provoca una piccola diminuzione del contenuto di IHTG rispetto al gruppo controllo in cui sono, al contrario, lievemente aumentati; il peso corporeo e la massa grassa totale del corpo sono rimasti gli stessi in entrambi i gruppi; il programma di esercizi non ha migliorato le anomalie nel metabolismo delle lipoproteine associate alla NAFLD.

Lo studio (Kamal Abdelbasset et al., 2019) ha come popolazione 32 soggetti (21 uomini e 11 donne, con età compresa tra i 45 e i 60 anni) affetti da diabete mellito di tipo II, obesità (BMI ≥ 35 kg/m²) e NAFLD. In questo studio ci sono due gruppi che sono stati seguiti durante la durata delle 8 settimane dell'intervento: il gruppo sottoposto all'esercizio fisico (gruppo E: esercizio ad intervallo ad alta intensità HII per una durata complessiva di 120min/settimana: 3 volte a settimana la mattina con ogni sessione di esercizio della durata di quasi 40 minuti composti da riscaldamento di 5 minuti seguito da 3 serie di sessioni di ciclismo di 4 minuti al 80% -85% del VO_2 max con intervallo di 2 minuti al 50% del VO_2 max tra le serie e alla fine 5 minuti di esercizio di defaticamento) e il gruppo controllo (gruppo C: istruito a continuare le loro attività quotidiane normali). Da questo studio

è emerso che l'IHTG e il grasso adiposo viscerale sono significativamente diminuiti nel gruppo E ma non nel gruppo di controllo; inoltre nel gruppo E, ma non nel gruppo C, ci sono stati miglioramenti dei parametri colesterolo totale, dei trigliceridi, degli HDL, dei LDL, dei VLDL, dell'HbA1c, della glicemia a digiuno, dell'insulina resistenza e dell'ALT. Nella compilazione del questionario CLDQ (chronic liver disease questionnaire) è risultato un netto miglioramento nei pazienti sottoposti al programma di allenamento fisico (gruppo E) ma non nei soggetti controllo.

Lo studio (Abbate et al., 2021) è particolare poiché lo scopo dello studio è valutare l'efficacia dell'intervento sullo stile di vita nella riduzione del contenuto di grasso nel fegato e nella sindrome metabolica, e verificare se tali miglioramenti influenzino gli esiti renali misurando eventuali variazioni nelle concentrazioni di albumina/creatinina urinaria (UACR) e nel tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR). I soggetti ammessi allo studio sono uomini e donne di età compresa tra i 40 e i 60 anni affetti da obesità (BMI $33,6 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$), sindrome metabolica e NAFLD. Altra caratteristica interessante di questo studio è che vengono messi a confronto due tipi di intervento diversi, entrambi della durata di 26 settimane, con il gruppo controllo: gruppo MD-HMF (dieta mediterranea - ad alta frequenza di pasti; l'apporto calorico totale giornaliero di questa dieta è distribuito su sette pasti, con i pasti ad alto contenuto calorico da consumare presto durante la giornata; questo gruppo, così come il gruppo controllo, deve inoltre eseguire un minimo di 10000passi/die), gruppo MD-PA (dieta mediterranea - attività fisica; segue una dieta mediterranea con restrizione calorica e un programma di allenamento aerobico di intensità moderata della durata complessiva di 105min/settimana composta da sessioni di allenamento di 35 minuti tre volte alla settimana così strutturati: 5 minuti di riscaldamento, 20 minuti di allenamento e 10 minuti di respirazione e stretching) e il gruppo CD (il gruppo controllo con dieta convenzionale; ha seguito le raccomandazioni dell'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) e i soggetti devono eseguire un minimo di 10000passi/die). Dopo l'intervento, il grasso nel fegato è diminuito per

l'intero campione e per i tre gruppi (le differenze nei cambiamenti NAFLD sono state significative tra i gruppi CD e MD-HMF); 15 dei 28 pazienti che presentavano fibrosi all'inizio sono tornati a uno stadio normale dopo l'intervento. Questo intervento ha migliorato significativamente l'iperfiltrazione glomerulare e ha aumentato moderatamente l'albuminuria, ma non ci sono state differenze tra i gruppi né nella riduzione della UACR né dell'eGFR. Anche il BMI è diminuito per l'intero campione, così come per ciascun gruppo, ma le differenze nel cambiamento del BMI tra i gruppi non sono state significative.

Lo studio (Ezpeleta et al., 2023) è molto interessante perché è composto da 4 gruppi i cui soggetti seguono per 3 mesi i propri tipi di intervento assegnati: gruppo D (i soggetti sono sottoposti solamente a ADF, alternate day fasting, pratica dietetica che consiste nell'alternare giorni di digiuno in cui l'introito calorico è di 600kcal con giorni in cui si mangia liberamente senza restrizioni caloriche), gruppo D+E (combinazione di ADF e esercizio aerobico a intensità moderata composto da 5 sessioni a settimana da 60 minuti a sessione; per un totale di 300min/settimana) gruppo E (i soggetti sono sottoposti solo a solo esercizio aerobico a intensità moderata composto da 5 sessioni a settimana da 60 minuti a sessione) e gruppo C (gruppo controllo). I partecipanti a questo studio sono soggetti adulti (n=80, 81% donne, età compresa tra i 23-65 anni) affetti da obesità (BMI $36\pm 6\text{kg/m}^2$) e NAFLD. Finiti i 3mesi di intervento è stato studiato il fegato dei soggetti e i risultati ottenuti sono stati i seguenti: sono state osservate significative riduzioni della steatosi epatica (5,5%) nel gruppo D+E; questi cambiamenti benefici nel contenuto di IHTG sono significativamente diversi rispetto al gruppo E (1,3%, $p = 0,02$) ma non rispetto al gruppo D. Le variazioni nel punteggio della fibrosi epatica non differiscono significativamente tra i gruppi. Il contenuto di IHTG è stato significativamente ridotto nel gruppo D+E rispetto al gruppo E ed al gruppo C ma non è stato significativamente diverso rispetto al gruppo D. Il peso corporeo è diminuito nel gruppo D+E (4,6%) rispetto al gruppo E (2,1%) e ai controlli (0,6%) ma non è stato significativamente diverso rispetto al

gruppo D (5,1%). L'intervento di combinazione (gruppo D+E) ha migliorato la resistenza all'insulina e la sensibilità all'insulina rispetto ai controlli, ma non rispetto all'esercizio da solo (gruppo E) o al digiuno da solo (gruppo D). Da questo studio emerge che, in un paziente affetto da NAFLD e obesità, l'esercizio fisico ha certamente un effetto benefico sia sulla condizione epatica sia sulla massa grassa. Tuttavia, apportare un intervento che cambi lo stile di vita del paziente prescrivendo sia una dieta sia un programma di esercizio fisico ha sicuramente effetti benefici ancora più significativi.

Lo studio (Abdelbasset et al., 2020) ha come soggetti 47 pazienti adulti (tra i 40-60 anni) diagnosticati con NAFLD, diabete mellito di tipo II e obesità ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). In questo studio vengono indagati gli effetti del HIIT e del MIC sui pazienti per un periodo di 8 settimane. Si hanno 3 gruppi: gruppo E1 (HIIT high interval intensity training: esercizio aerobico ad alta intensità per 8 settimane, 3 volte alla settimana, con ogni sessione di esercizio della durata di circa 40 minuti al mattino così strutturata: riscaldamento di 5 minuti che prevede esercizi sul cicloergometro senza resistenza seguito da 3 serie di sessioni sul cicloergometro di 4 minuti al 80% - 85% del $VO_2\text{max}$ con intervalli di 2 minuti al 50% del $VO_2\text{max}$ tra le serie, la sessione si conclude con 5 minuti di esercizio di defaticamento), gruppo E2 (MIC moderate intensity continuous: esercizio aerobico a intensità moderata, 3 volte alla settimana per 8 settimane, la durata dell'allenamento era di circa 40-50 minuti così strutturata: riscaldamento di 5 minuti seguito da ciclismo sul cicloergometro con intensità continua al 60% - 70% della frequenza cardiaca massima (max HR) e conclusione del programma di esercizi con defaticamento di 5 minuti) e gruppo C (gruppo controllo, a cui è stato detto semplicemente di fare delle attività base a casa quali camminare o fare stretching). Dopo il periodo dell'intervento di 8 settimane si è visto che i due programmi di studio (gruppi E1 e E2) hanno mostrato una significativa diminuzione del BMI, del grasso intraepatico, dei lipidi viscerali, dell'ALT, dell'HbA1c e del profilo lipidico, mentre il gruppo di controllo ha mostrato cambiamenti non significativi. Non sono

state osservate differenze tra gli effetti di entrambi i programmi di esercizio su pazienti affetti da obesità, diabete e NAFLD. Questo studio dimostra come l'esecuzione di un programma di esercizio fisico ben strutturato giochi un ruolo fondamentale nel migliorare la condizione della malattia epatica e la qualità di vita di questi pazienti.

Lo studio (Zhang et al., 2016) indaga l'effetto dell'esercizio fisico di intensità moderata e intensa su una popolazione costituita da 220 soggetti Asiatici (149 donne e 71 uomini) di età compresa tra i 40 e i 65 anni e affetti da obesità centrale (circonferenza vita ≥ 90 cm negli uomini e ≥ 85 cm nelle donne) e NAFLD. Sono stati creati due gruppi di intervento: gruppo E1 (gruppo di esercizi moderati-vigorous; il soggetto appartenente a questo gruppo è stato istruito a partecipare a un programma di esercizi vigorosi di 6 mesi: 5 volte a settimana i partecipanti devono correre su un tapis roulant e aumentare gradualmente l'intensità dell'esercizio in modo che la loro frequenza cardiaca arrivi ad essere tra il 65% e l'80% della loro frequenza cardiaca massima prevista, per 30 minuti; conclusi i 6 mesi di esercizio vigoroso i soggetti iniziano un programma di esercizi di intensità moderata di 6 mesi: 5 volte a settimana camminata con frequenza cardiaca tra il 45% e il 55% della loro frequenza cardiaca massima prevista per 30 minuti per sessione), gruppo E2 (gruppo del programma di esercizio moderato; è stato istruito a partecipare a un programma di esercizio moderato di 12 mesi) e gruppo C (gruppo di controllo; a questi soggetti è stato detto di non modificare le proprie abitudini di vita). A tutti i partecipanti dello studio è stato chiesto di non modificare la propria dieta. Questo studio ha indicato che programmi di esercizio moderato e vigoroso hanno effetti simili sulla riduzione del grasso nel fegato tra i pazienti affetti da obesità e NAFLD. Rispetto al gruppo di controllo, il contenuto di IHTG è stato ridotto del 4,2% alla valutazione di 6 mesi e del 3,5% alla valutazione di 12 mesi nell'intervento E2. Allo stesso modo, il contenuto di IHTG è stato ridotto del 5,0% a 6 mesi dopo l'esercizio vigoroso e del 3,8% a 12 mesi dopo l'esercizio moderato nell'intervento E1 rispetto al gruppo di controllo. Durante l'intervento di 6 mesi, l'esercizio vigoroso E1 ha ridotto in modo

significativo il peso, la circonferenza vita, la massa grassa corporea e la percentuale di grasso corporeo rispetto al gruppo controllo e all'esercizio moderato E2; durante l'intervento di 12 mesi, sia l'esercizio moderato sia quello vigoroso-moderato hanno ridotto in modo significativo il peso e la circonferenza vita.

Lo studio (Zhang et al., 2017) è interessante perché si tratta di un follow-up dello studio presentato in precedenza: i ricercatori sono andati a vedere come si è evoluta la situazione dei soggetti 1 anno dopo che è finito l'intervento con l'esercizio moderato e intenso-moderato di 12 mesi dello studio precedente. I risultati ottenuti sono che la riduzione del contenuto di IHTG osservata durante il periodo attivo di intervento di 12 mesi è rimasta anche dopo 1 anno nei pazienti con NAFLD; sia gli interventi di esercizio vigoroso che moderato hanno visto un miglioramento sostenuto dell'obesità addominale e della pressione sanguigna per oltre 1 anno dopo l'intervento attivo, con un certo attenuarsi di questi benefici. Questi risultati evidenziano gli effetti benefici a lungo termine di un intervento di esercizio ben controllato sul contenuto di grasso epatico e sul rischio metabolico.

DISCUSSIONE

In tutti gli studi presi in considerazione si è riscontrato che il programma di esercizio fisico ha effetti benefici sul grado di patologia epatica; infatti, dopo il periodo di intervento, l'IHTG è sempre diminuito, indicando un miglioramento dello stato di steatosi epatica. È importante sottolineare che negli studi in cui è stato confrontato il solo esercizio fisico con l'esercizio fisico associato a una dieta, i risultati sono stati più significativi nel secondo caso. Infatti, un programma di esercizio fisico combinato con una dieta ha dimostrato portare maggiori benefici nel miglioramento delle condizioni di patologia epatica, come si può osservare dai risultati dello studio (Ezpeleta et al., 2023) in cui il gruppo che aveva solo l'esercizio fisico ha avuto miglioramenti nella condizione di steatosi epatica, ma minori in confronto al gruppo dieta associata a esercizio fisico. Lo stesso

risultato viene confermato nell'articolo (Kenneally et al., 2017) dove viene sottolineato come in pazienti affetti da NAFLD i migliori risultati riguardo alla condizione patologica epatica si hanno con una combinazione di moderata restrizione dietetica e 30-60 minuti di esercizio di intensità moderata per 3-5 giorni alla settimana.

Nello studio (Sullivan et al., 2012) si è potuto notare come l'esercizio fisico abbia avuto un effetto benefico sulla patologia epatica senza portare a una diminuzione del peso corporeo; questo aspetto è stato studiato anche nell'articolo (Babu et al., 2021) nel quale viene sottolineato come l'esercizio fisico nel complesso abbia un effetto benefico sulla patologia NAFLD senza portare ad una significativa perdita di peso. Questo dato è molto importante perché permette ai medici di spiegare ai pazienti affetti da obesità e NAFLD/MAFLD che nonostante la bilancia non dia il risultato sperato in termini di perdita di peso, i cambiamenti nello stile di vita hanno comunque effetti benefici a livello epatico.

In tutti gli studi eccetto in (Sullivan et al., 2012) si è riscontrata una diminuzione del peso corporeo/del BMI indicando che l'esercizio fisico ha un ruolo fondamentale nel combattere la patologia obesità; inoltre, come è sottolineato nell'articolo (You et al., 2013), l'esercizio fisico, portando a una perdita di peso, ha anche un importante effetto antinfiammatorio sistemico nei pazienti affetti da obesità. Anche in questo caso bisogna però sottolineare come i soggetti sottoposti ad un programma di esercizio fisico associato ad una dieta abbiano avuto dei risultati migliori in termini di perdita di massa grassa; questo medesimo risultato è stato ottenuto nell'articolo (Fock & Khoo, 2013) in cui è descritto come in pazienti sovrappeso o obesi per far calare il peso corporeo l'approccio migliore sia quello di dieta ed esercizio fisico combinati. È necessario sottolineare che nello studio (Sullivan et al., 2012) la mancata perdita di peso può essere dovuta al fatto che l'intervento è stato di solo di 16 settimane e con un programma di esercizio aerobico di intensità moderata composto da 150-300 minuti/settimana; probabilmente se l'intervento fosse stato di una durata maggiore o con un'intensità maggiore negli esercizi si sarebbero

visti effetti benefici sulla perdita di massa grassa. Se si prende in considerazione lo studio di (Kamal Abdelbasset et al., 2019) si può osservare come in un periodo di sole 8 settimane con un programma di esercizio HIIT (high interval intensity training) con un totale di 120minuti/settimana i soggetti hanno avuto una riduzione del BMI. Questo fa capire come nella creazione di un programma di allenamento sia fondamentale andare a definire l'intensità degli allenamenti: bisogna tenere presente che maggiore sarà l'intensità e tendenzialmente migliori saranno i risultati in termini di perdita di peso, ma allo stesso tempo molto probabilmente minore sarà la compliance dei pazienti poiché questi dovranno fare più fatica. Inoltre il programma di esercizio fisico per essere oltre che efficace anche sicuro deve essere costruito specificamente per ogni individuo in modo compatibile con le sue condizioni di salute: per esempio non si potrà mai prescrivere un programma di esercizio fisico ad alta intensità ad un cardiopatico, perché ciò ovviamente porterebbe più rischi che benefici.

Lo studio (Khoo et al., 2019) mette a confronto una popolazione messa a dieta e sottoposta a un programma di esercizio fisico (gruppo DE) con una popolazione che assume 3mg/die di liraglutide (agonista del recettore del GLP-1 (glucagon-like peptide-1); gruppo LI). Questo studio in particolare mostra un dato che si ritiene importante sottolineare: gli effetti benefici sul fegato e sulla riduzione di peso sono stati osservati alla fine dell'intervento (settimana n.26) sia nel gruppo DE sia nel gruppo LI; ma 26 settimane dopo l'intervento (alla settimana n.52), il gruppo LI ha significativamente ripreso peso ($1,8 \pm 2,1$ kg) e grasso intraepatico ($4,0 \pm 5,3\%$) e sono aumentati i livelli di cCK-18 (72 ± 126 U/L; marcatore per l'apoptosi degli epatociti e la progressione alla fibrosi), mentre questi parametri sono rimasti invariati nel gruppo DE. Questo dato dimostra come approcciare le patologie NAFLD/MAFLD e obesità da un punto di vista del cambio dello stile di vita introducendo un programma di esercizio fisico e una dieta adeguata dia risultati più duraturi nel tempo rispetto ad un approccio farmacologico con la liraglutide. In questo studio la popolazione è composta da soggetti

Asiatici adulti (età media $40,7 \pm 9,1$ anni; 90% uomini) affetti da obesità (BMI $33,2 \pm 3,6$ kg/m²) e da NAFLD e steatoepatite diagnosticata con MRI in assenza di altre cause di steatosi epatica e di malattia epatica cronica. Il gruppo DE è sottoposto per 26 settimane a una dieta (piano di restrizione energetica progettato per ridurre i requisiti energetici di 400 kcal/giorno) associata ad esercizio fisico (esercizio aerobico a intensità moderata 55%-70% della HRmax con aumento della durata e frequenza degli esercizi fino al raggiungimento del volume di almeno 200 minuti/settimana). Il gruppo LI ha iniziato ad assumere liraglutide a 0,6 mg al giorno e aumentato di 0,6 mg settimanalmente fino a raggiungere 3 mg alla fine di 4 settimane e mantenuto per le successive 22 settimane. Finito il programma di intervento (settimana n.26) entrambi i gruppi hanno mostrato risultati simili in termini di riduzione del peso e miglioramento dei parametri epatici, ma nel controllo della settimana n.52 si è visto che la maggioranza dei soggetti nel gruppo DE ha mantenuto il peso e mantenuto o diminuito i livelli di grasso epatico e cCK-18; in contrasto, il gruppo LI ha mostrato un significativo aumento di peso e aumento di grasso epatico e cCK-18.

CONCLUSIONI

Questa revisione sistematica della letteratura ha dimostrato l'efficacia degli interventi di allenamento fisico senza modifiche dietetiche nella riduzione del contenuto di grasso intraparenchimale epatico negli adulti affetti da obesità e MAFLD. Oltre al miglioramento della condizione epatica, l'esercizio fisico ha portato in generale anche ad una diminuzione del BMI.

L'inclusione dell'attività fisica come parte integrante del trattamento per i pazienti affetti da obesità e MAFLD può portare a miglioramenti significativi nella salute epatica e nel benessere generale. È essenziale che i medici promuovano e supportino l'adozione di uno stile di vita attivo e sano per

favorire il recupero e la gestione ottimale di queste condizioni cliniche complesse.

BIBLIOGRAFIA

- Abbate, M., Mascaró, C. M., Montemayor, S., Barbería-Latasa, M., Casares, M., Gómez, C., Angullo-Martinez, E., Tejada, S., Abete, I., Zulet, M. A., Sureda, A., Martínez, J. A., & Tur, J. A. (2021). Energy Expenditure Improved Risk Factors Associated with Renal Function Loss in NAFLD and MetS Patients. *Nutrients*, *13*(2), 1–24.
<https://doi.org/10.3390/NU13020629>
- Abdelbasset, W. K., Tantawy, S. A., Kamel, D. M., Alqahtani, B. A., Elnegamy, T. E., Soliman, G. S., & Ibrahim, A. A. (2020). Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: A comparative randomized controlled trial. *Medicine (United States)*, *99*(10), E19471.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019471>
- Agno W, P. E. D. F. S. L. M. V. S. A. M. C. V. A. (2003). Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.*, *89*(9), 305–309.
- Ameer, M. A., Foris, L. A., Mandiga, P., & Haseeb, M. (2023). Spontaneous Bacterial Peritonitis. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448208/>
- Babu, A. F., Csader, S., Lok, J., Gómez-Gallego, C., Hanhineva, K., El-Nezami, H., & Schwab, U. (2021). Positive effects of exercise intervention without weight loss and dietary changes in nafld-related clinical parameters: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, *13*(9).
<https://doi.org/10.3390/NU13093135/S1>
- Bays, H. E., Kirkpatrick, C., Maki, K. C., Toth, P. P., Morgan, R. T., Tondt, J., Christensen, S. M., Dixon, D., & Jacobson, T. A. (2024). Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *Obesity Pillars*, *10*, 100108.
<https://doi.org/10.1016/J.OBPILL.2024.100108>
- Booth, H. P., Prevost, A. T., & Gulliford, M. C. (2014). Impact of body mass index on prevalence of multimorbidity in primary care: cohort study. *Family Practice*, *31*(1), 38–43. <https://doi.org/10.1093/FAMPRA/CMT061>
- Caballero, B. (2007). The Global Epidemic of Obesity: An Overview. *Epidemiologic Reviews*, *29*(1), 1–5.
<https://doi.org/10.1093/EPIREV/MXM012>
- Capone, F., Vettor, R., & Schiattarella, G. G. (2023). Cardiometabolic HFpEF: NASH of the Heart. *Circulation*, *147*(6), 451–453.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062874>

- Chiejina, M., Kudravalli, P., & Samant, H. (2023). Ascites. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470482/>
- Complicanze della cirrosi e trattamenti*. (n.d.). Retrieved May 24, 2024, from
<https://www.cirrosi.com/come-curarsi/complicanze-cirrosi-trattamenti>
- Dalla Nora, E., Testoni, L., Vigna, G. B., Di Vece, F., & Passaro, A. (2023). Tessuto adiposo e infiammazione sistemica. *GIORNALE ITALIANO DELL'ARTERIOSCLEROSI*, 3(2), 72–83.
<https://sfera.unife.it/handle/11392/2156612>
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202–209.
<https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2020.03.039>
- Ezpeleta, M., Gabel, K., Cienfuegos, S., Kalam, F., Lin, S., Pavlou, V., Song, Z., Haus, J. M., Koppe, S., Alexandria, S. J., Tussing-Humphreys, L., & Varady, K. A. (2023). Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell Metabolism*, 35(1), 56-70.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.12.001>
- Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I., & Donato, F. (2004). Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127(5), S35–S50. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2004.09.014>
- Fock, K. M., & Khoo, J. (2013). Diet and exercise in management of obesity and overweight. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 28(S4), 59–63. <https://doi.org/10.1111/JGH.12407>
- Ginès, P., Krag, A., Abraldes, J. G., Solà, E., Fabrellas, N., & Kamath, P. S. (2021). Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*, 398(10308), 1359–1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
- Ginès, P., & Schrier, R. W. (2009). Renal Failure in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 361(13), 1279–1290.
<https://doi.org/10.1056/NEJMRA0809139>
- Hari, A. (2021). Ultrasound Elastography-Cornerstone of Non-Invasive Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Assessment. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(6), 516.
<https://doi.org/10.3390/MEDICINA57060516>

- Intensità dell'attività fisica: i MET.* (n.d.). Retrieved May 29, 2024, from <https://articoli.nonsolofitness.it/item/2965-intensita-dell-attivita-fisica-i-met.html>
- Kamal Abdelbasset, W., Tantawy, S. A., Kamel, D. M., Alqahtani, B. A., & Soliman, G. S. (2019). A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine*, *98*(12), e14918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014918>
- Kawaratani, H., Fukui, H., & Yoshiji, H. (2017). Treatment for cirrhotic ascites. *Hepatology Research : The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, *47*(2), 166–177. <https://doi.org/10.1111/HEPR.12769>
- Kenneally, S., Sier, J. H., & Moore, J. B. (2017). Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterology*, *4*(1), e000139. <https://doi.org/10.1136/BMJGAST-2017-000139>
- Khoo, J., Hsiang, J. C., Taneja, R., Koo, S. H., Soon, G. H., Kam, C. J., Law, N. M., & Ang, T. L. (2019). Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, *39*(5), 941–949. <https://doi.org/10.1111/LIV.14065>
- Laine, L. (2019). Interventions for Primary Prevention of Esophageal Variceal Bleeding. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *69*(4), 1382–1384. <https://doi.org/10.1002/HEP.30463>
- Lam, B. C. C., Lim, A. Y. L., Chan, S. L., Yum, M. P. S., Koh, N. S. Y., & Finkelstein, E. A. (2023). The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Medical Journal*, *64*(3), 171. <https://doi.org/10.4103/SINGAPOREMEDJ.SMJ-2022-232>
- Nasr, P., Ignatova, S., Kechagias, S., & Ekstedt, M. (2018). Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatology Communications*, *2*(2), 199–210. <https://doi.org/10.1002/HEP4.1134/FULL>
- Niemiro, G. M., Rewane, A., & Algotar, A. M. (2023). Exercise and Fitness Effect on Obesity. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539893/>
- Organizzazione Mondiale della Sanità: nuove linee guida per stare attivi e in salute - Sport e Salute S.p.A.* (n.d.). Retrieved May 29, 2024, from <https://www.sportesalute.eu/primo-piano/2345-organizzazione-mondiale-della-sanita-nuove-linee-guida-per-stare-attivi-e-in-salute.html>

- Panuganti, K. K., Nguyen, M., & Kshirsagar, R. K. (2023). Obesity. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459357/>
- Popovic, V., & Duntas, L. H. (2005). Brain somatic cross-talk: Ghrelin, leptin and ultimate challengers of obesity. *Nutritional Neuroscience*, 8(1), 1–5. <https://doi.org/10.1080/10284150400027107>
- Ranasinghe, I. R., Sharma, B., & Bashir, K. (2023). Hepatorenal Syndrome. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430856/>
- Sampert, C., & Jensen, K. (2023). Esophageal Varices. *Pediatric Gastroenterology: A Color Handbook*, 77–82. <https://doi.org/10.1201/b16722>
- Schnurr, T. M., Jakupović, H., Carrasquilla, G. D., Ängquist, L., Grarup, N., Sørensen, T. I. A., Tjønneland, A., Overvad, K., Pedersen, O., Hansen, T., & Kilpeläinen, T. O. (2020). Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*, 63(7), 1324–1332. <https://doi.org/10.1007/S00125-020-05140-5/TABLES/2>
- Singh, N., Gayowski, T., Yu, V. L., & Wagener, M. M. (1995). Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 122(8), 595–598. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00007>
- Sullivan, S., Kirk, E. P., Mittendorfer, B., Patterson, B. W., & Klein, S. (2012). Randomized Trial of Exercise Effect on Intrahepatic Triglyceride Content and Lipid Kinetics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *HEPATOLOGY*, 55(6), 1738–1745. <https://doi.org/10.1002/hep.25548>
- Vilstrup, H., Amodio, P., Bajaj, J., Cordoba, J., Ferenci, P., Mullen, K. D., Weissenborn, K., & Wong, P. (2014). Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 60(2), 715–735. <https://doi.org/10.1002/HEP.27210>
- Wang, L., Mascher, H., Psilander, N., Blomstrand, E., & Sahlin, K. (2011). Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 111(5), 1335–1344. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00086.2011>
- Warburton, D. E. R., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. D. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal*, 174(6), 809. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.051351>
- Yoon, N.-H., & Kwon, S. (2014). The effects of community environmental factors on obesity among Korean adults: a multilevel analysis.

Epidemiology and Health, 36, e2014036.
<https://doi.org/10.4178/EPIH/E2014036>

- You, T., Arsenis, N. C., Disanzo, B. L., & Lamonte, M. J. (2013). Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 43(4), 243–256. <https://doi.org/10.1007/S40279-013-0023-3>
- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., & Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(4), 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
- Zhang, H. J., He, J., Pan, L. L., Ma, Z. M., Han, C. K., Chen, C. S., Chen, Z., Han, H. W., Chen, S., Sun, Q., Zhang, J. F., Li, Z. Bin, Yang, S. Y., Li, X. J., & Li, X. Y. (2016). Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 176(8), 1074–1082. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2016.3202>
- Zhang, H. J., Pan, L. L., Ma, Z. M., Chen, Z., Huang, Z. F., Sun, Q., Lu, Y., Han, C. K., Lin, M. Z., Li, X. J., Yang, S. Y., & Li, X. Y. (2017). Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(2), 284–289. <https://doi.org/10.1111/DOM.12809>