

Η κλινική σημασία της μη- αλκοολικής στεατοηπατίτιδας

Καθηγητής Σ. Π. Ντουράκης
Ιπποκράτειο Αθηνών

ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ -ΜΑΛΝΗ

- **Λίπος >5%** του βάρους του ήπατος σε άτομα που απέχουν από τη χρήση αιθυλικής αλκοόλης (**10 γρ/ημ για γυναίκες, 20 γρ/ημ για άνδρες**)
- **Πρωτοπαθής = μεταβολικό σύνδρομο**
- **Δευτεροπαθής (φάρμακα, ιοί, ΙΦΝΕ κλπ)**

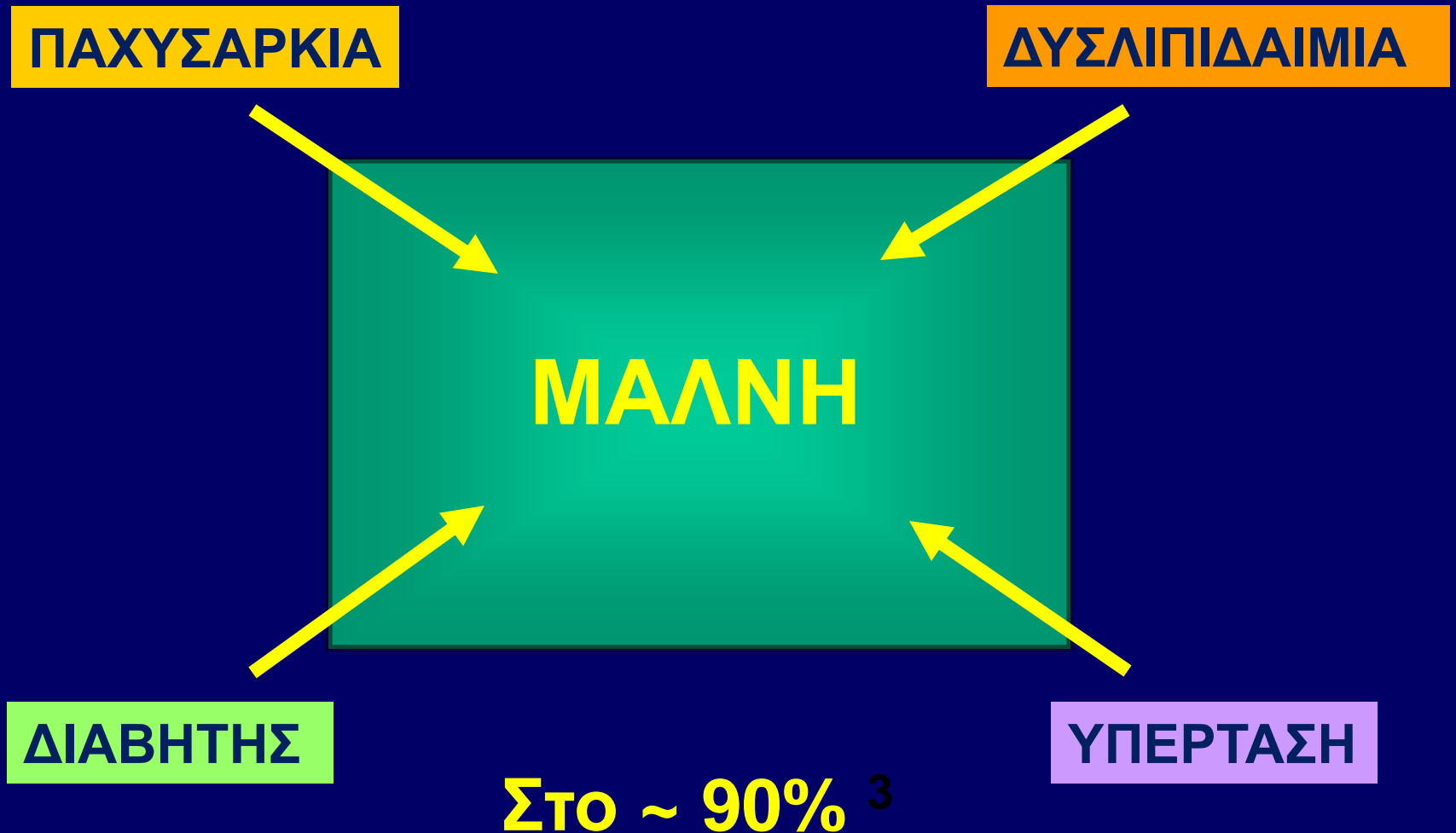
ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ -ΜΑΛΝΗ

- Πρόκειται για νόσο παρόμοια με την αλκοολική στεάτωση/στεατοηπατίτιδα σε μη-πότες
- Ενώ είναι πολύ διαδεδομένη, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ludwig το 1980

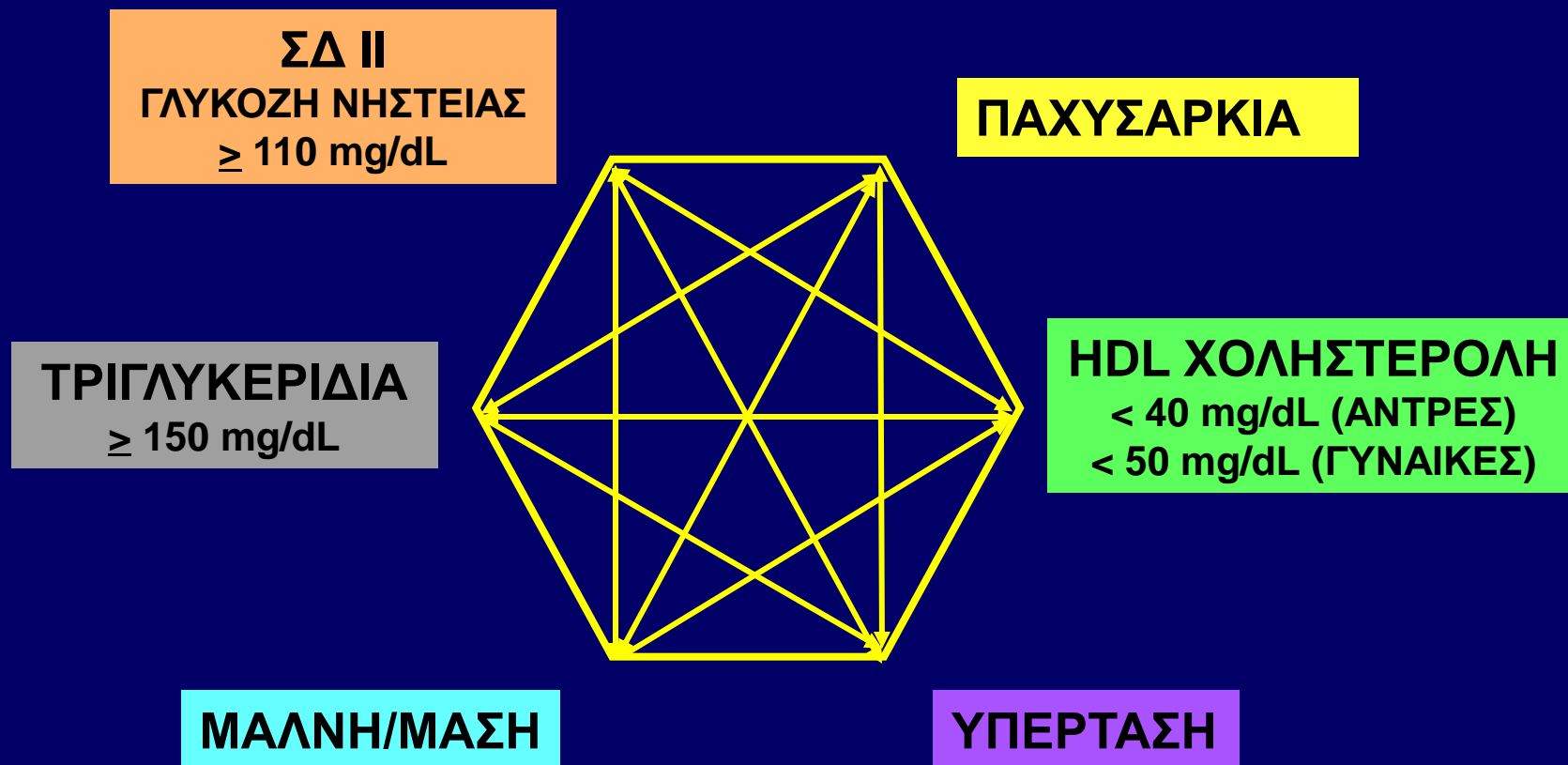
ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

- **Η συχνότερη ηπατοπάθεια** η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος και ΗΚΚ
- Στο γενικό πληθυσμό των Δυτικών χωρών υπολογίζεται σε **20-25%**
- Ο επιπολασμός της μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (**ΜΑΣΗ**) σε **2-7%** (**10-25%** της **ΜΑΛΝΗ**)
- Το **90%** όταν έχουν αποκλεισθεί τα γνωστά αίτια
- Κάθε ηλικία (και παιδιά)
- Χωρίς διάκριση σε φύλο

Η ΜΑΛΝΗ ΩΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΩΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

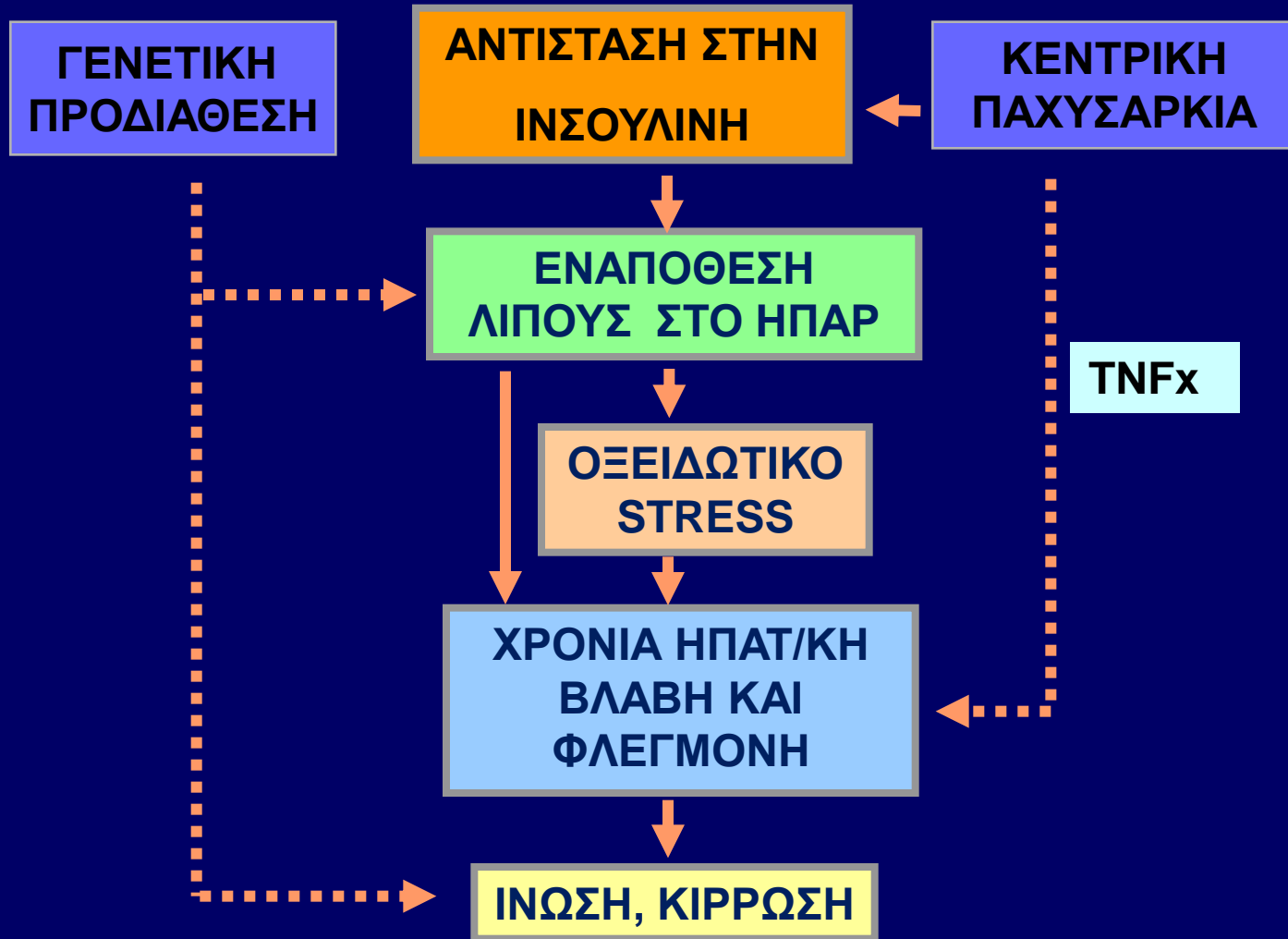


GENETIC VARIANTS INFLUENCE DEVELOPMENTAL SUSCEPTIBILITY TO NAFLD AND NASH

- Analysis of genetic background may identify susceptible children
- Discoveries of pathogenetic mechanisms may lead to therapeutic improvements

Gene	Function	SNP
PNPLA3	Lipid remodeling, lipogenesis	rs738409 C>G
GCKR	Glucose reuptake, lipogenesis	rs738409 C>T
SOD2	Antioxidant response	rs4880 C>T
ENPP1	Insulin signaling	rs1044498 A>C
IRS1	Insulin signaling	rs1801278 G>C
KLF6	Fibrogenesis, glucose metabolism, and lipogenesis	rs3750861 G>A
LPIN1	Lipogenesis, adipogenesis	rs13412852 C>T

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΑΛΝΗ

κλινικοεργαστηριακά ευρήματα



απεικονιστικός έλεγχος



ιστολογική επιβεβαίωση

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΑΛΝΗ

- **Ασυμπτωματικοί 80%**
- **Σε συμπτωματικούς**
 - Αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο
 - Καταβολή
- **Κλινική εξέταση**
 - Κεντρική παχυσαρκία
 - Ηπατομεγαλία
 - Ελαφρά ευαισθησία (ΔΔ από χολοκυστίτιδα)
 - Μελανίζουσα ακάνθωση

ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ

- **Αύξηση ALT, AST στο 50% συνήθως <200 U/L**
- **AST/ALT<1**
- **AST/ALT>1 πιθανή κίρρωση**
- **ALP, γ-GT =2-3ΑΦΤ στο 50%**
- **Χολερυθρίνη και λευκωματίνεςκφ**
- **Αύξηση φερριτίνης στο 50%, χωρίς αιμοσιδήρωση**
- **Μπορεί αυτοαντισώματα χαμηλού τίτλου**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- **Φυσιολογικά επίπεδα ALT δεν αποκλείουν το ενδεχόμενο προχωρημένης στεατοηπατίτιδας ή ίνωσης**

Υπερηχογράφημα σε ΜΑΛΝΗ

- διάχυτη υπερηχογένεια ηπατικού παρεγχύματος
- ευαισθησία 85%
- ειδικότητα > 90%
- φθηνό, μη επεμβατικό
- μικρότερη ευαισθησία στην εστιακή λίπωση

Lonardo, A, Bellini, M, Tondelli, E, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": Should a recently expanded clinical entity be further expanded? Am J Gastroenterol 1995; 90:2072.

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΣΕ ΜΑΛΝΗ (να αποφεύγεται)



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΗΠΑΡ
Ήπαρ = Σπλήνας



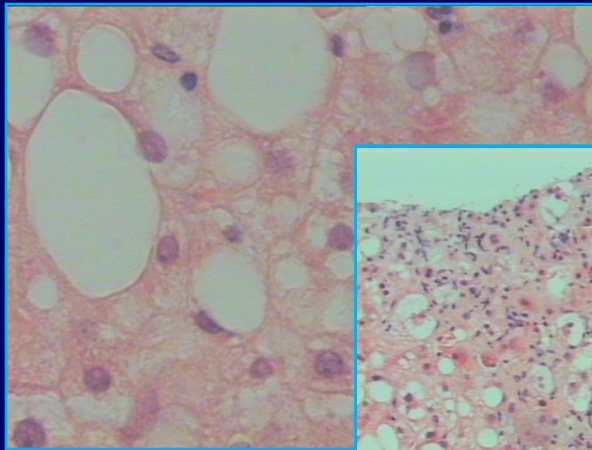
ΜΑΛΝΗ
Ήπαρ < Σπλήνας

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

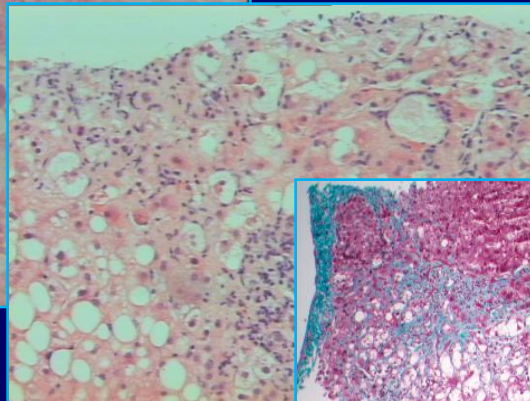
- Συμβάλλουν στη διάγνωση
- Όλες χαμηλή ευαισθησία σε λίπωση <25%
- Αδυναμία διάκρισης από άλλα αίτια στεάτωσης στεατοηπατίτιδας
- Δεν μπορούν να διακρίνουν ΜΑΛΝΗ από ΜΑΣΗ
- Δεν μπορούν να αποκλείσουν παρουσία ίνωσης

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος

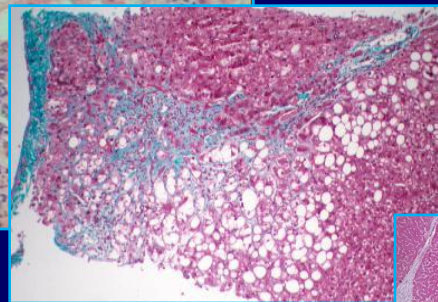
- Ευρύ ιστολογικό φάσμα στο ήπαρ



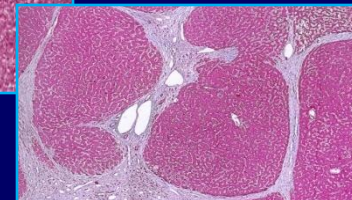
Στεάτωση (λίπωση)



Στεατοηπατίτιδα (SHD)-20%



Προοδευτική ίνωση



Κίρρωση
3-5%

Ekstedt, Hepatology 2006
Starley, Hepatology 2010

- **Ανάπτυξη ΗΚΚ** NASH/κρυψιγενής κίρρωση 4-12.5%

Ascha, Hepatology 2010

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΜΑΛΝΗ

Ιστολογική Βαθμοποίηση – Σταδιοποίηση

- **βαθμός (*grade*)** : δραστηριότητα στεατοηπατιδικής αλλοίωσης
- **στάδιο (*stage*)**: βαθμός ίνωσης

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Σε κίρρωση μπορεί να μην υπάρχει στεάτωση
- Η κρυψιγενής κίρρωση οφείλεται στην αλκοολική και μη-αλκοολική λιπώδη νόσο

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΤΗ ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ

Υπέρ

- Αποκλεισμός άλλης νόσου
- Λίπωση από στεατοηπατίτιδα
- Ίνωση-πρόγνωση

Εναντίον

- Έλλειψη αιτιολογικής θεραπείας(;)
- Κίνδυνοι βιοψίας

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΣΗΣ ΧΩΡΙΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

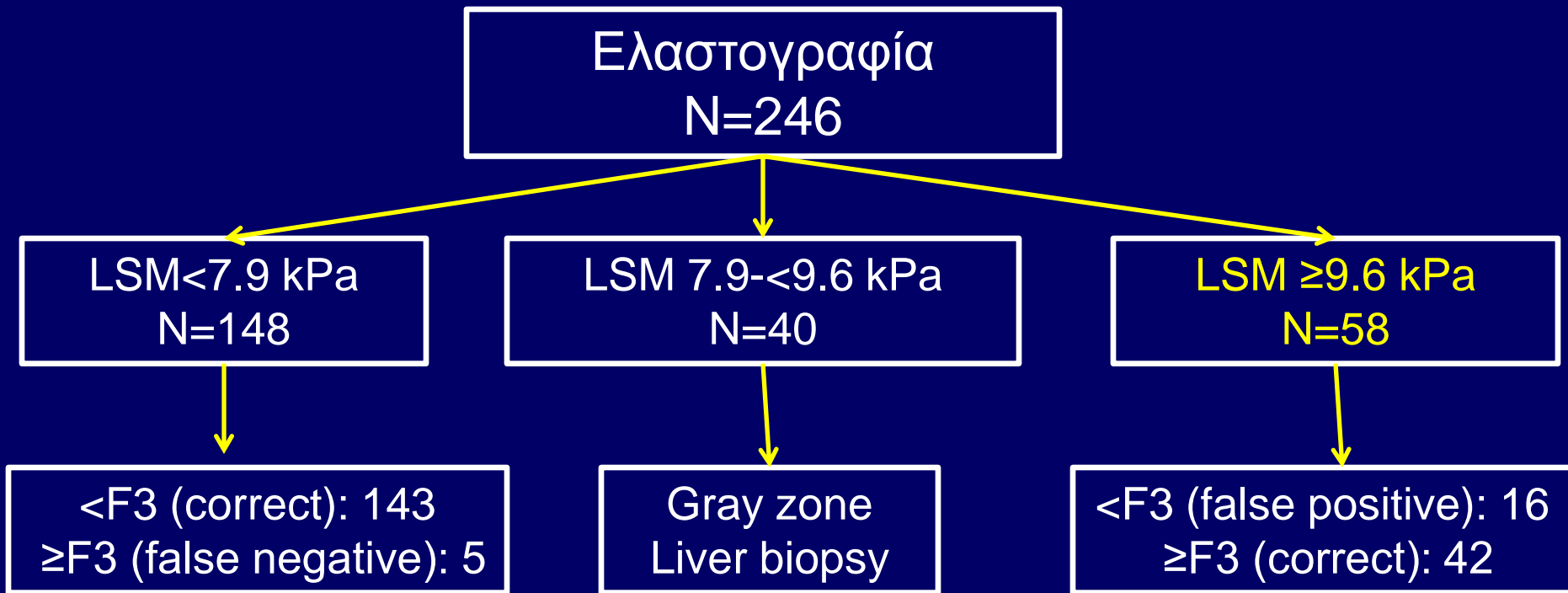
- α) βιοδείκτες
 - της ίνωσης
 - της οξειδωτικής δραστηριότητας
 - της φλεγμονής και της απόπτωσης
- β) απεικονιστικές εξετάσεις
 - απλή ελαστογραφία
 - μαγνητική ελαστογραφία
 - μαγνητική φασματοσκόπηση
- γ) δοκιμασίες αναπνοής
- δ) μαθηματικά μοντέλα

Ultrasound Transient Elastography (FibroScan™)



Η ΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗ ΜΑΛΛΗΗ

Εκτίμηση της Ύψωσης



- Ανεπιτυχής → 25.5% αν ο BMI ≥ 30 και 2.6% αν ο BMI < 30
- Υψηλή αρνητική προγνωστική αξία
- Μέτρια θετική προγνωστική αξία

ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΒΑΡΕΙΑΣ ΙΝΩΣΗΣ (F3/F4 ΚΑΤΑ ΚLEINER/BRUNT) (Επιλογή για βιοψία)

BAAT score	NAFLD Fibrosisscore	BARD Score
<ul style="list-style-type: none">• BMI > 28 Kg/m²• Age ≥ 50 years• ALT ≥ 2 x normal• Triglycerids ≥ 1.7 mmol/L	<ul style="list-style-type: none">• BMI• Age• Hyperglycemia• AST/ALT ratio• Platelets; albumin	<ul style="list-style-type: none">• BMI > 28• AST/ALT > 0.8• DM• Female gender
<i>Ratziu et al, Gastro, 2000</i>	<i>733 NAFLD US, Europe, Aysralia Angio et al, Hepatol, 2007</i>	<i>827 NAFLD Harrison et al, GUT 2008</i>

ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΛΙΠΩΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ (ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ)

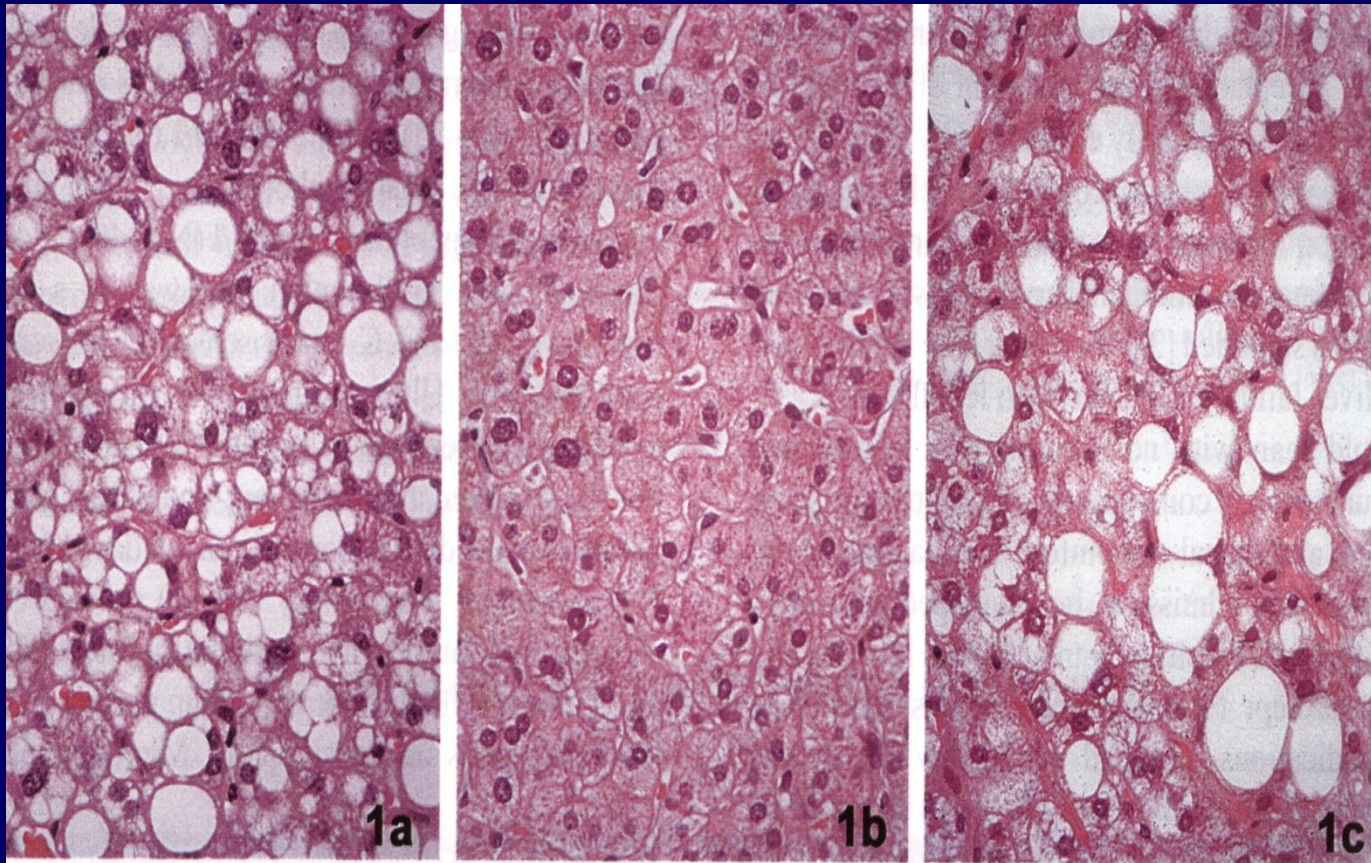
- Διαταραχές της θρέψης
 - Πείνα
 - Ολική παρεντερική διατροφή
 - Ταχεία απώλεια βάρους
- **Μεταβολικά**
 - Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης
 - Λιποδυστροφία
 - Νόσος Weber Christian
- Άλλα (HCV, HIV, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΛΙΠΩΣΗ

Αμιωδαρόνη
Ασπιρίνη
Κετοπροφαίνη
Τετρακυκλίνη
Βαλπροϊκό οξύ
Διδανοσίνη

Ακεταμινοφαίνη
Πλατίνα
Κορτικοστεροειδή
Μεθοτρεξάτη
Ταμοξιφαίνη
Ζιντοβουντίνη
Διλτιαζέμη

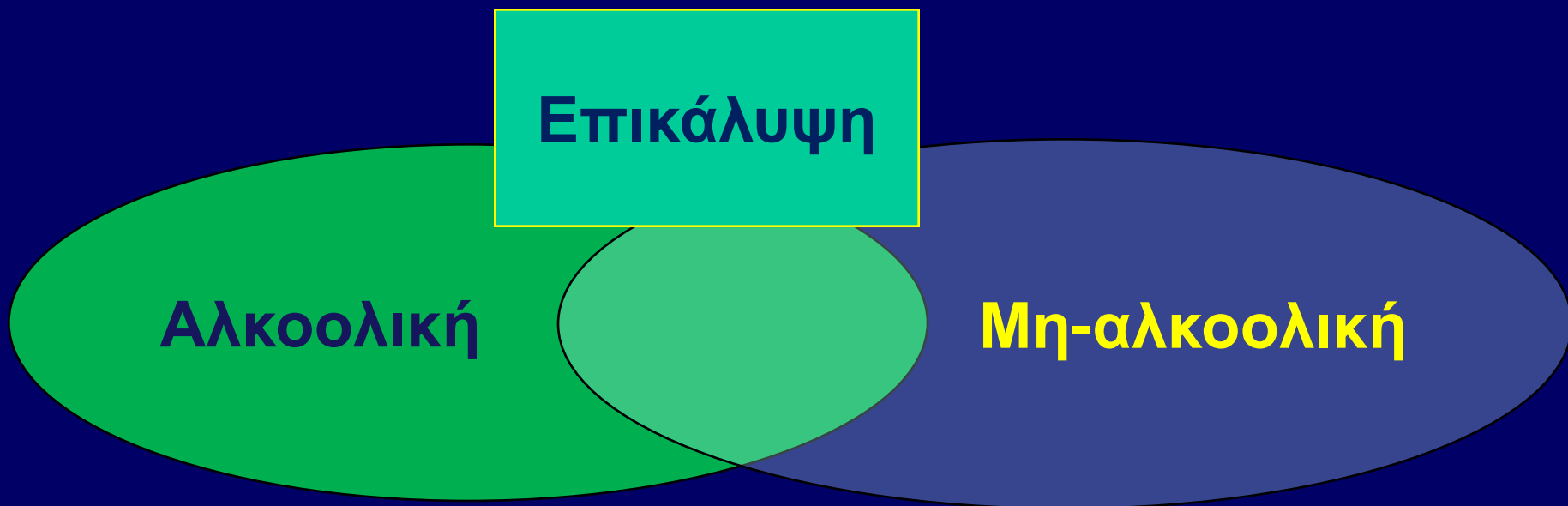
ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΛΙΠΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΓΟΝΟΤΥΠΟΥ 3. ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ



ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΗ-ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΣΤΕΑΤΩΣΗΣ-ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- **Αδύνατη. Επικάλυψη**
- Αποκλεισμός κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης
(10 γρ για γυναίκες, 20 γρ για άνδρες)
- Συχνά είναι δύσκολη

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΗ-ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΣΤΕΑΤΩΣΗΣ-ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ



ΗΧΟ με λίπος

Αποκλεισμός δευτεροπαθούς αιτίας
(HIV, HCV, ΙΦΝΕ, φάρμακα κλπ)

Υπολογισμός χρήσης
αιθυλικής αλκοόλης

$\leq 10-20$ g/day

ΜΑΛΝΗ

Αντίσταση
στην
ινσουλίνη
(μεταβολικό
σύνδρομο)

$>10-20$ g/day

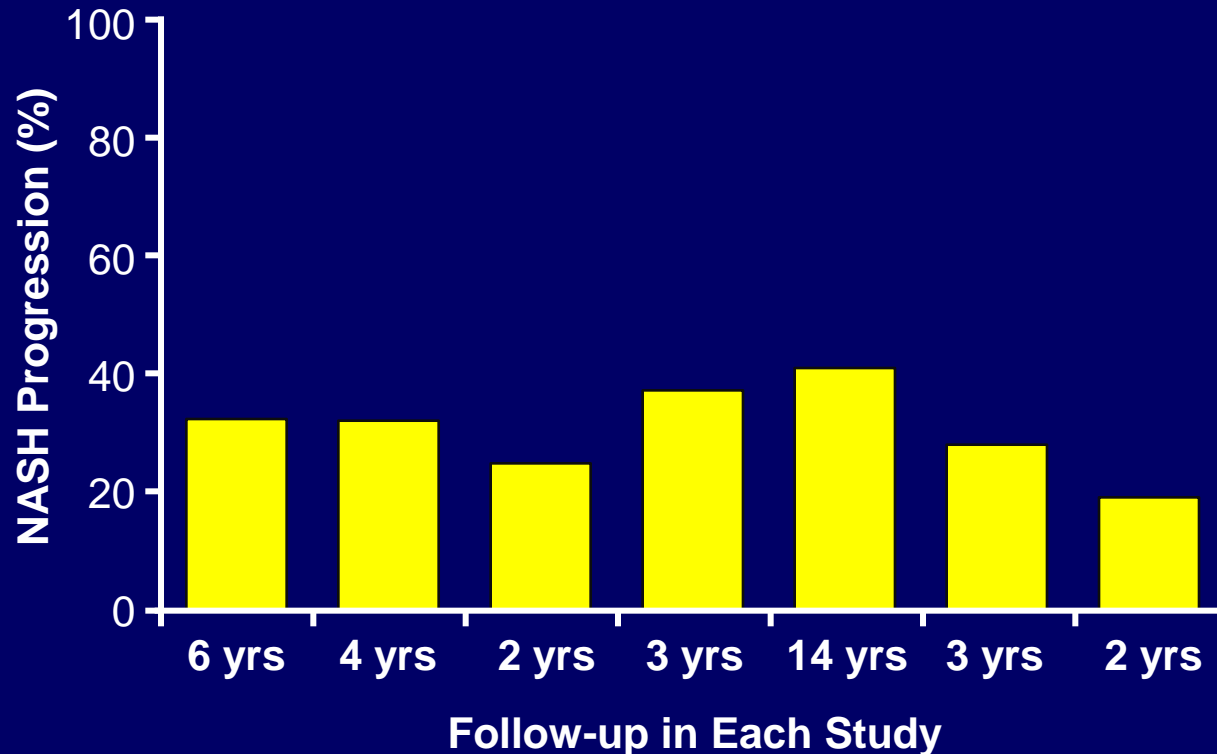
ΑΛΝΗ

ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

- Ασθενείς με ιστολογικό εύρημα μόνον στεάτωσης του ήπατος έχουν καλή πρόγνωση
- Σε 10-20 χρόνια, στο 30-40% των ασθενών με ΜΑΣΗ αναπτύσσεται ίνωση και στο 10-15% κίρρωση του ήπατος.
 - Η χρονική διάρκεια που απαιτείται για τη μετάπτωση από το ένα στάδιο στο άλλο παραμένει άγνωστη.
 - Η γενική επιβίωση των ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι μικρότερη του γενικού πληθυσμού με τον ηπατικό θάνατο να αποτελεί την 3η αιτία, έναντι της 13ης στο γενικό πληθυσμό

PROGRESSION OF NASH IN ADULTS

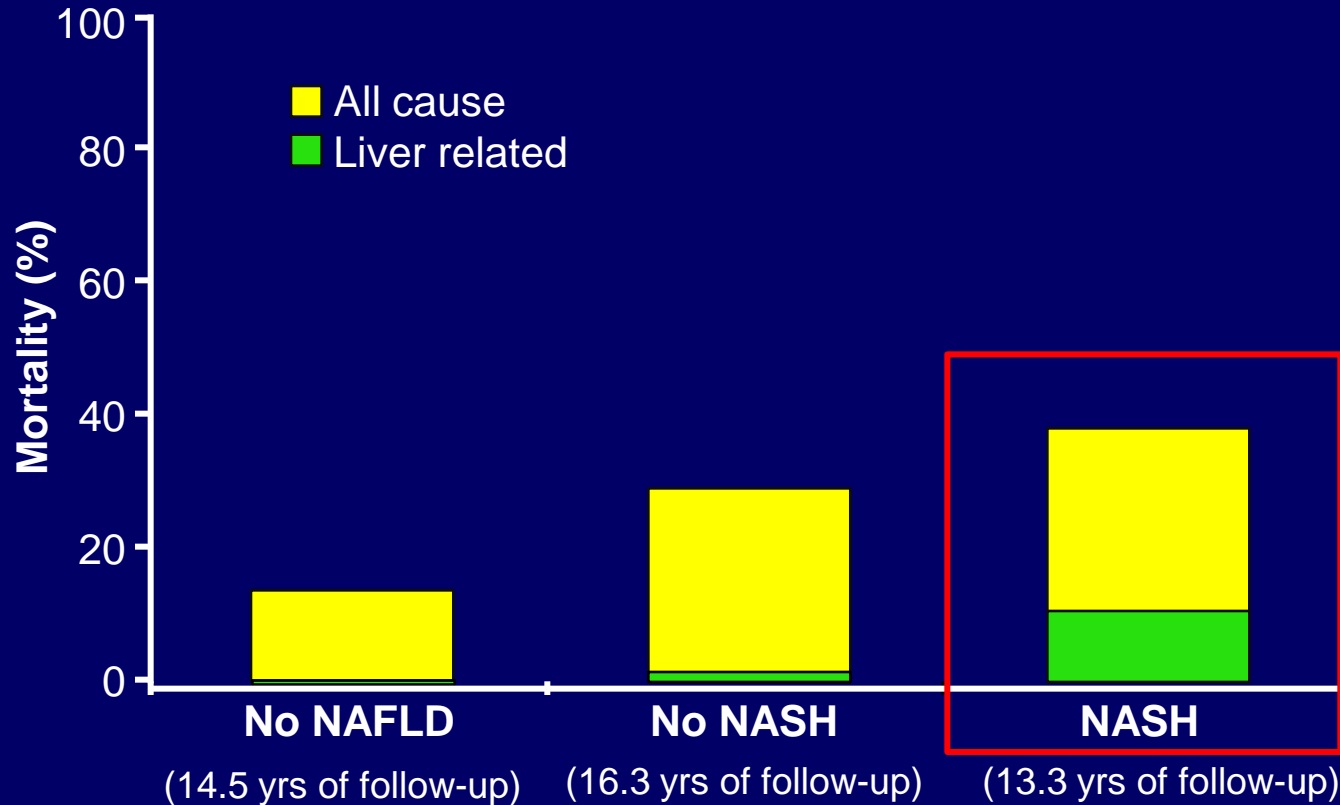
- Separate studies examining histopathological progression of fibrosis in paired liver biopsies from adults with NAFLD



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΠΡΟΣ ΚΙΡΡΩΣΗ

- παχυσαρκία
 - ηλικία
 - ΣΔ τύπου 2
 - **Συνύπαρξη άλλων νοσημάτων** (πχ ΗCV, ΗBV λοίμωξη, κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, αιμοχρωμάτωση)
 - Η πρόγνωση εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα στην έναρξη της παρακολούθησης
- Αποτελούν και την ομάδα που πρέπει να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά**

MORTALITY IN OBESE ADULTS



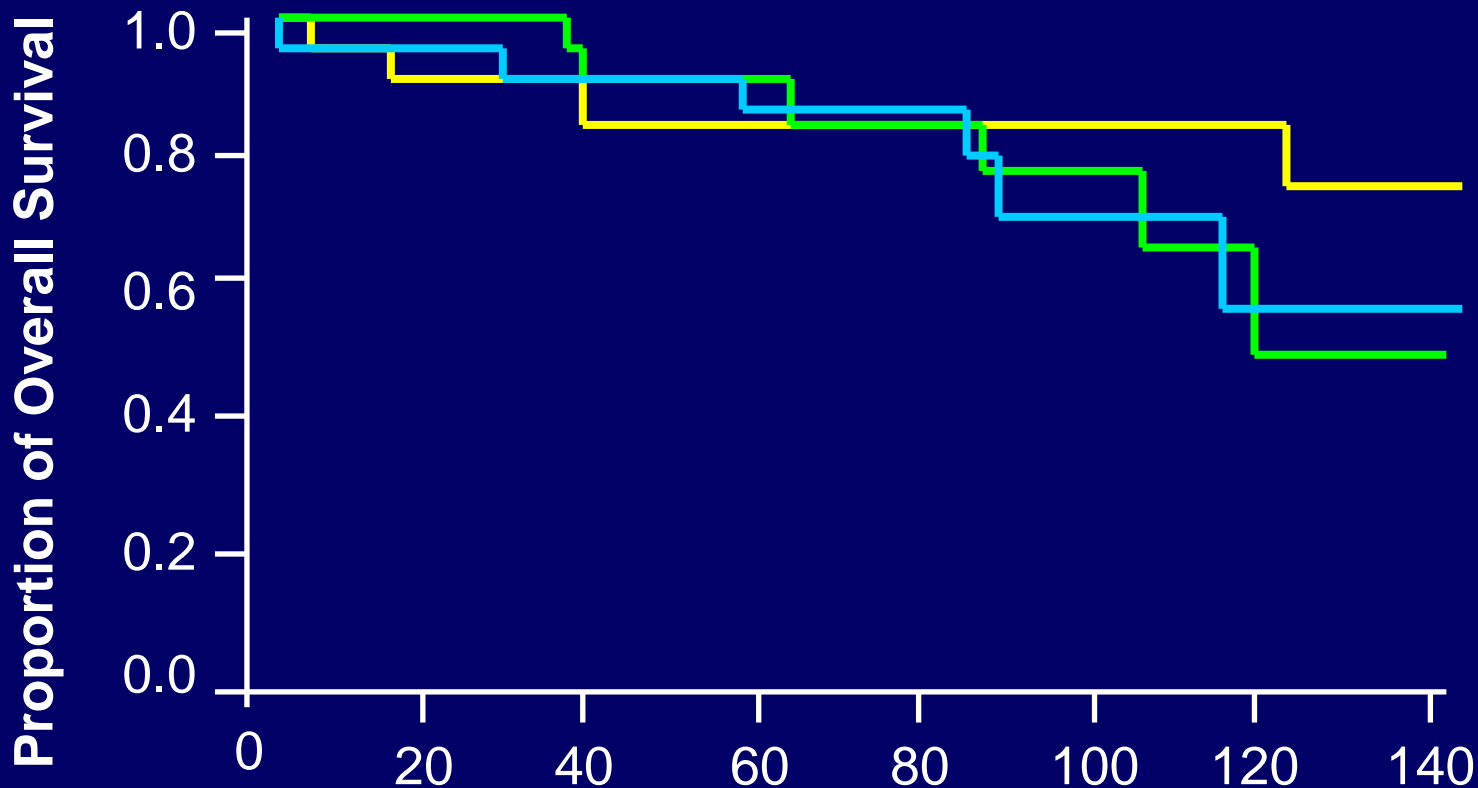
ΑΙΤΙΑ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ 7.148 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2

The Verona Study

ΑΙΤΙΑ	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	ΟΛΟΙ*
ΚΑΘΕ	1.40 (1.31 – 1.51)	1.44 (1.34 – 1.54)	1.42 (1.35 – 1.50)
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ	1.08 (0.93 – 1.24)	1.02 (0.85 – 1.21)	1.05 (0.94 – 1.17)
ΣΔ	4.76 (3.80 – 5.90)	4.31 (3.63 – 5.09)	4.47 (3.91 – 5.10)
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ	1.35 (1.19 – 1.52)	1.33 (1.19 – 1.47)	1.34 (1.23 – 1.44)
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΑ	2.17 (1.67 – 2.78)	1.49 (1.08 – 2.00)	1.83 (1.50 – 2.21)
ΚΙΡΡΩΣΗ	2.82 (2.08 – 3.76)	2.04 (1.26 – 3.12)	2.52 (1.96 – 3.20)
ΑΛΛΑ	1.13 (0.66 – 1.93)	1.21 (0.81 – 1.82)	1.18 (0.85 – 1.63)

- Data are Standardized Mortality Ratios (95% CI).
- Ratio \square 2.00.

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΜΑΣΗ & HCV

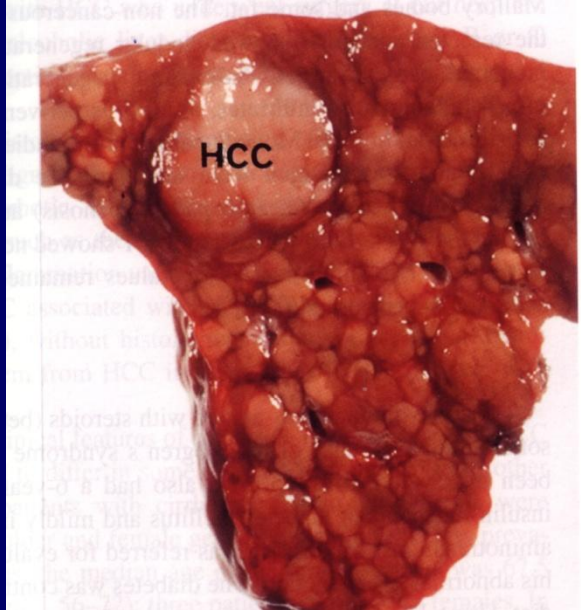


Patients at risk

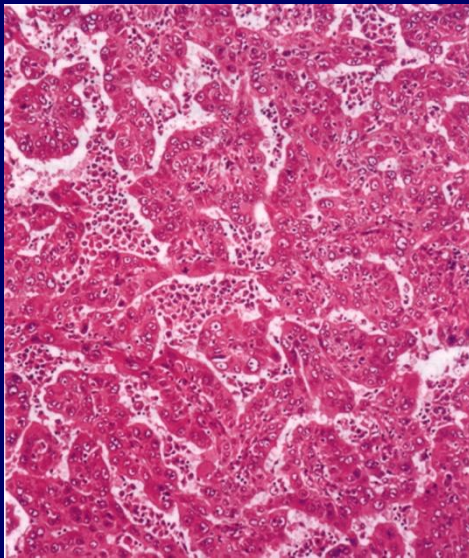
Months

NASH	23	18	13	11	11	9	9	8
Untreated HCV	23	21	18	16	12	8	4	3
Non-responder HCV	23	22	19	15	12	8	5	2

ΗΚΚ ΣΕ ΜΑΣΗ-ΚΙΡΡΩΣΗ



- Η αντοχή στην ινσουλίνη ευνοεί την καρκινογένεση



ΗΚΚ ΣΕ ΜΑΣΗ

Οι ασθενείς αναπτύσσουν ΗΚΚ

ακόμη και χωρίς κίρρωση

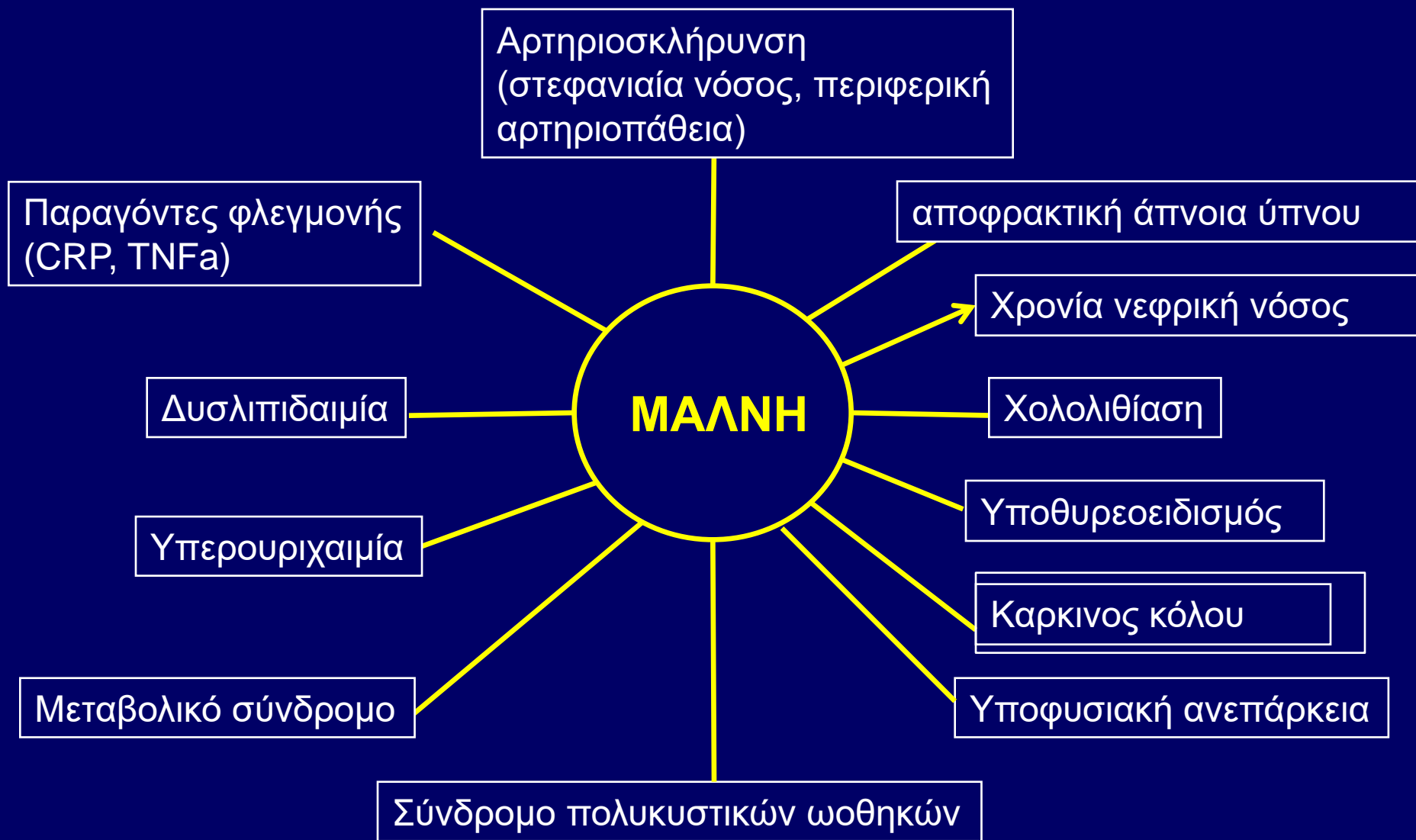
(162 ασθενείς με ΗΚΚ Φεβ 2007-Μάρ 2008,

41,7% των ασθενών με NAFLD/NASH/HCC δεν

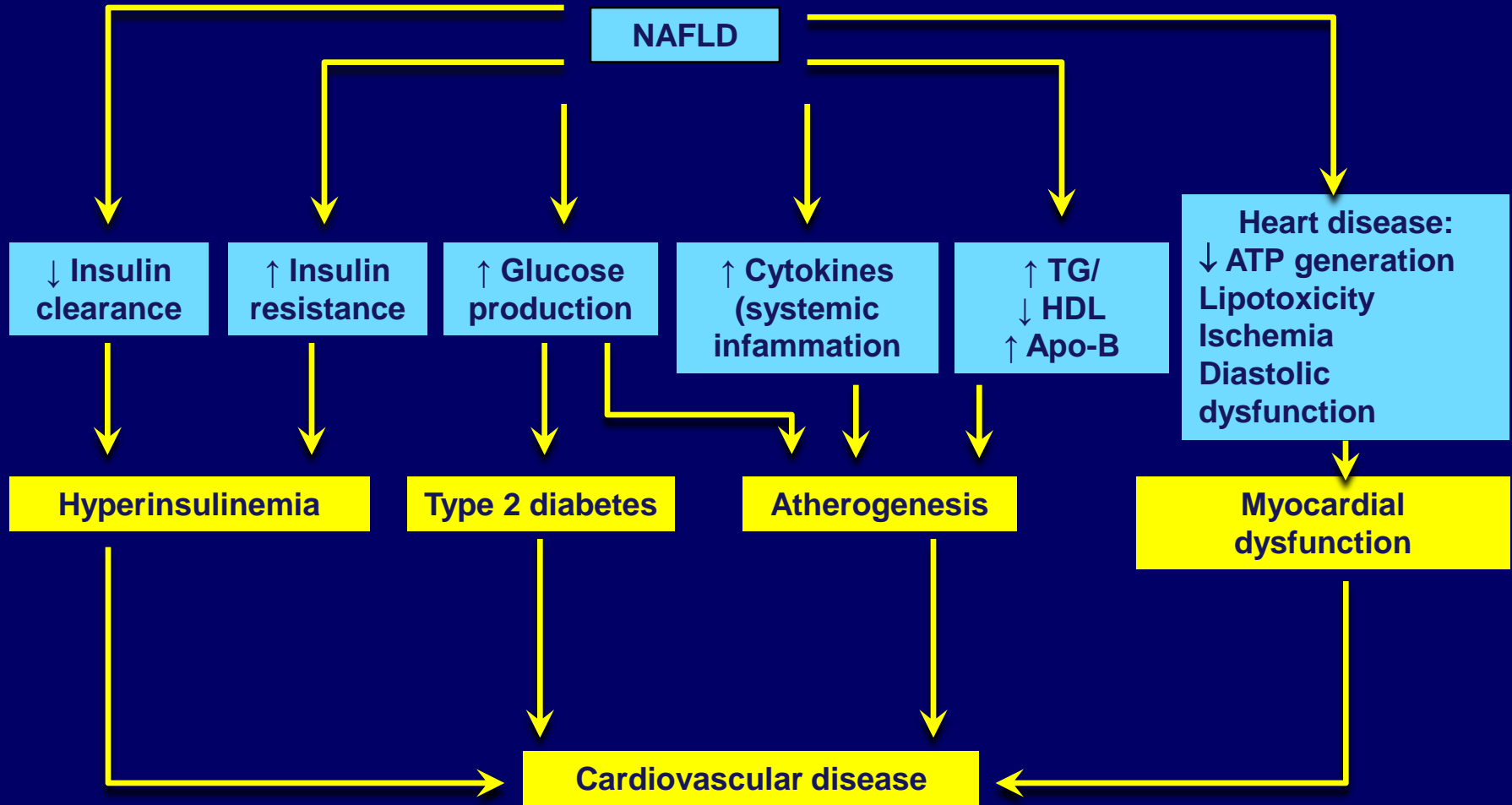
παρουσίαζε κίρρωση)

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΜΑΛΝΗ

Μπορεί να απειλούν περισσότερο από την ηπατική



METABOLIC CONSEQUENCES OF NAFLD



ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΑΛΗΝΗ

Τα αίτια θανάτου

- Καρδιοαγγειακά 31%
- Κακοήθειες 28%
- Ηπατικά 13%

J Hepatol 2008; 48: S5-S5 Gastroenterology 2005; 129: 113-121

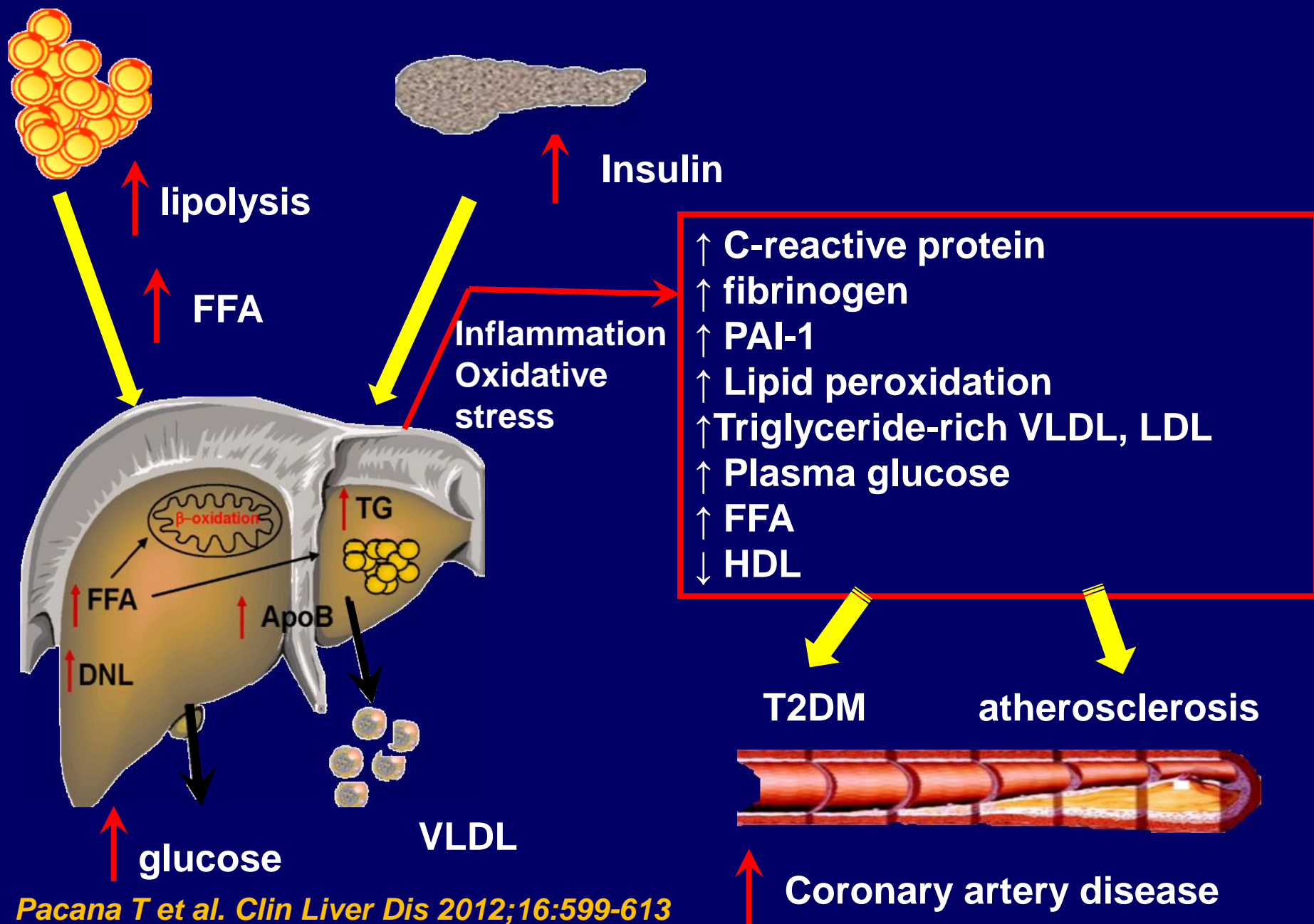
- Σε 15 χρόνια, 7Χ
να πεθάνουν από καρδιακά αίτια σε σχέση με ηπατικά

Hepatology 2011; 54: 145-152

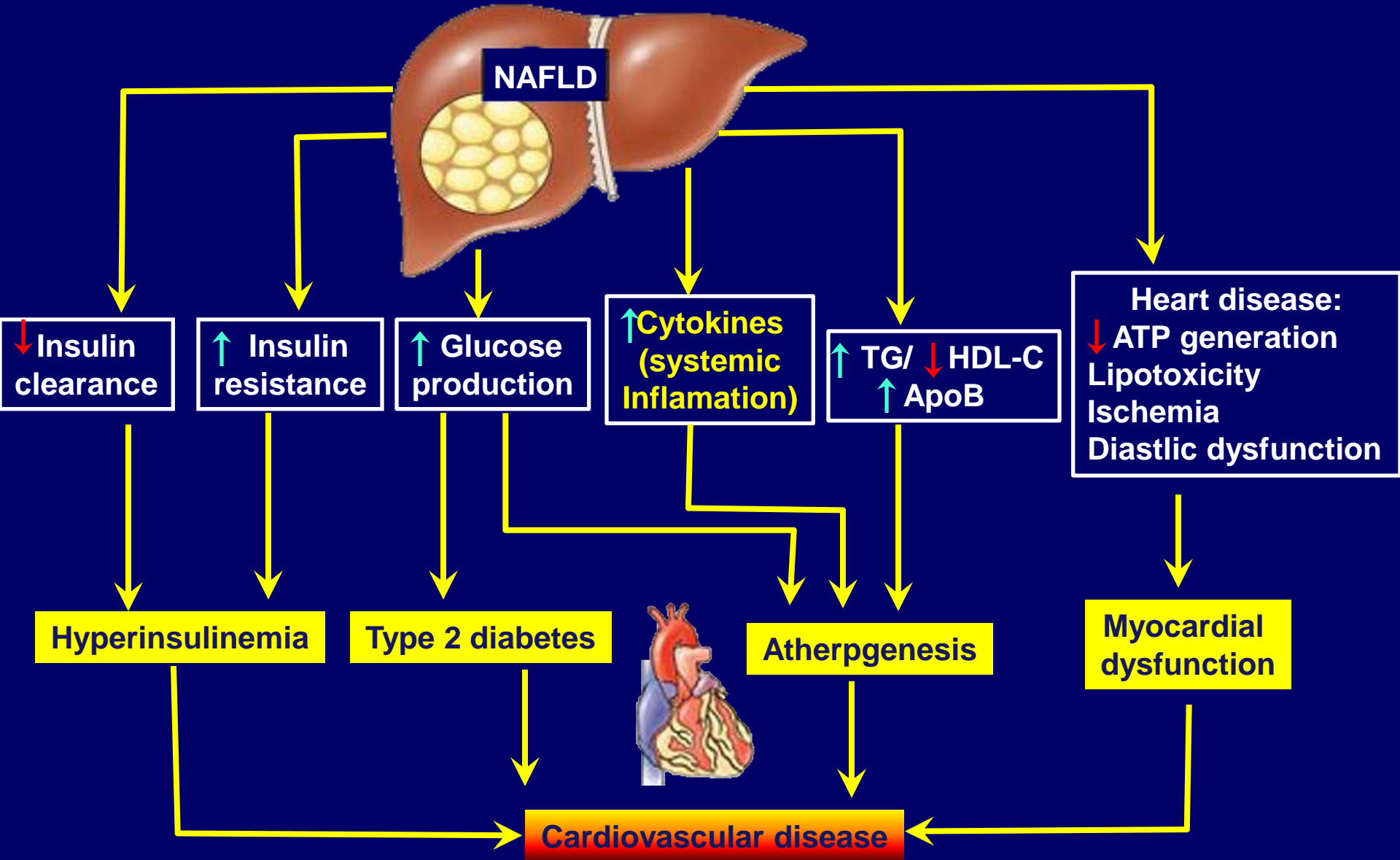
**Μόνο σε κίρρωτικούς ασθενείς συχνότερα από
ηπατικά αίτια**

Hui et al, Hepatology 2003, Ratzliff et al, Hepatology 2003

ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

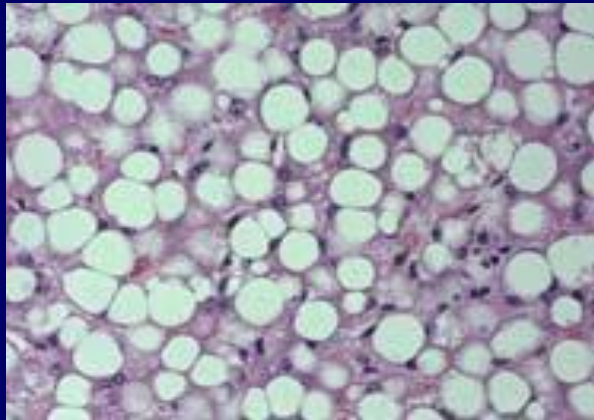


NAFLD ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ



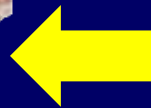
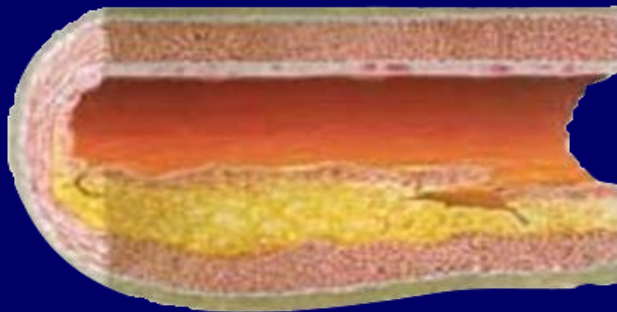
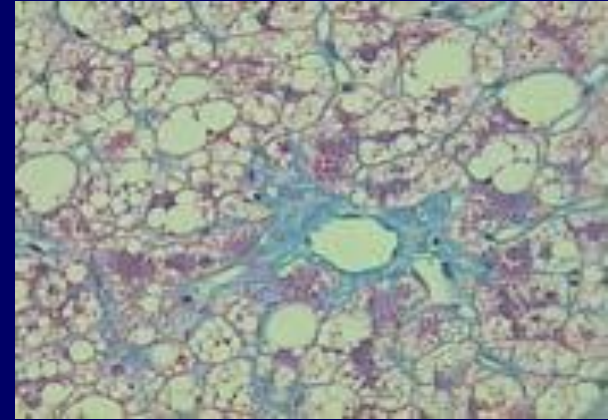
NAFLD ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Στεάτωση



Οξειδωτικό stress
Φλεγμονή
Λιπτοτοξικότητα

NASH



- ↑ CRP
- ↑ Ινωδογόνο
- ↑ Οξειδωτικό stress
- ↑ Διαταραχή γλυκόζης
- ↑ Αντίσταση ινσουλίνης
- ↑ Δυσλειτουργία ενδοθηλίου

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΑΛΝΗ ΜΕ ΣΔ-2

- Ανεξάρτητος παράγων:
 - διάγνωσης
 - εκδήλωσης
 - αρτηριοσκλήρυνσης
 - επιπλοκών

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΟΥΣ ΓΙΑΤΡΟΥΣ

- Οι καρδιολόγοι, διαβητολόγοι και γενικότερα όλοι μας πρέπει να γίνουμε και λίγο “Ηπατολόγοι”
- Οι “Ηπατολόγοι” να βλέπουν τους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ συνολικά (καρδιο-μεταβολικές επιπλοκές, καρκίνοι κλπ)

ΜΑΛΛΗ/ΜΑΣΗ: ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



ΒΑΣΙΚΟΙ ΑΞΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΑΛΝΗ

- Σταδιακή απώλεια βάρους
- Σωματική άσκηση
- Αντιμετώπιση παραγόντων καρδιομεταβολικού κινδύνου (υπερλιπιδαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη-υπεργλυκαιμία, υπέρτασης)

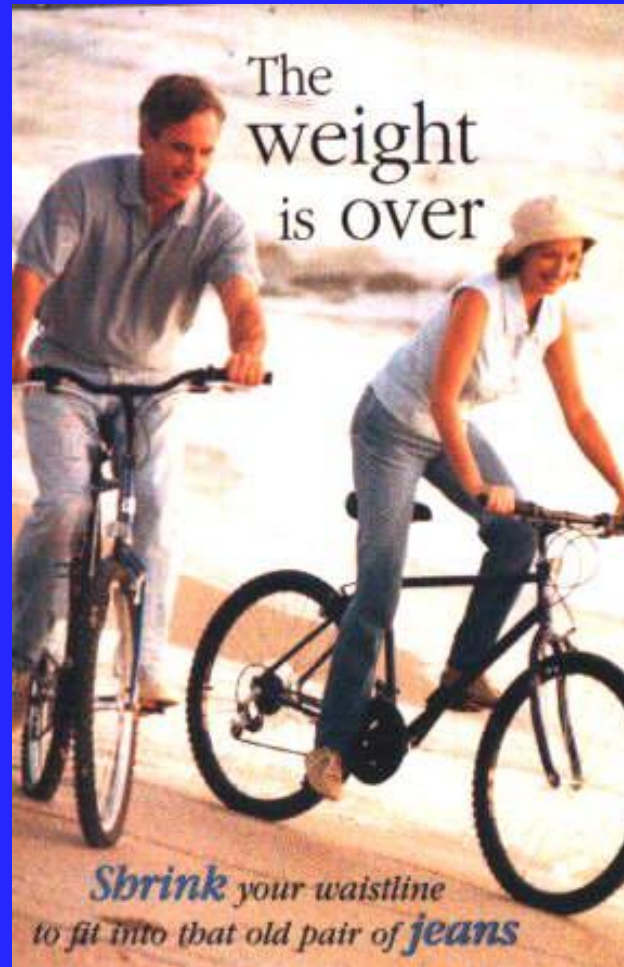
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΣΤΗ ΜΑΛΝΗ

- Προοδευτική ($\frac{1}{2}$ κιλού την εβδομάδα)
- Γρήγορη απώλεια μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο (μαζική κινητοποίηση των λιπαρών οξέων από τις σπλαγχνικές λιπαποθήκες και την εναπόθεση στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας)
- Εκπαίδευση σε αλλαγή διατροφικών συνηθειών
- Μεσογειακή διατροφή
- Τα ανορεξιογόνα αποσύρθηκαν

ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΣΤΗ ΜΑΛΝΗ

- Απώλεια βάρους 10% για μείωση της φλεγμονής και της ίνωσης σε πρικιρρωτικό στάδιο
- Προσοχή μήπως στην απώλεια βάρους περιλαμβάνεται μυική μάζα κι όχι λιπώδης ιστός.

Έμφαση στη σωματική άσκηση



(>150 λεπτά/εβδομ, ανεξάρτητα από απώλεια βάρους)

ΚΑΦΕΣ ΚΑΙ ΗΠΑΡ

- **Αντιοξειδωτικός** μέσω ↑ γλυκουρονίδωσης (Katthoff 2010)
- Χαμηλότερος κίνδυνος ↑ ALT (Ruhl 2005)
- Λιγότερη ίνωση σε NAFLD (Molloy 2011)
- Λιγότερη ίνωση και ↑ SVR σε ΧΗC (Freedman 2011)
- Χαμηλότερος κίνδυνος ΗΚΚ (Larsson 2007)
- **Όχι espresso.** J Hepatol 12;57:1090
- Απαιτούνται **τουλάχιστον 3** την ημέρα

ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ NASH

Logistic regression model for advanced liver fibrosis in a cohort of patient with NAFLD *

	OR (95% CI)	P- value
History of ≥ 10 vs. < 10 pack-years of smoking	1.63 (1.19-2.24)	0.003
Age, years	1.06 (1.04-1.07)	< 0.0001
DM, yes vs. no	2.44 (1.83-3.26)	< 0.0001
Alcohol use, not lifetime abstinent versus lifetime abstinent	0.62 (0.46-0.82)	0.0008

*Whole Model Test < 0.0001

* N = 1072

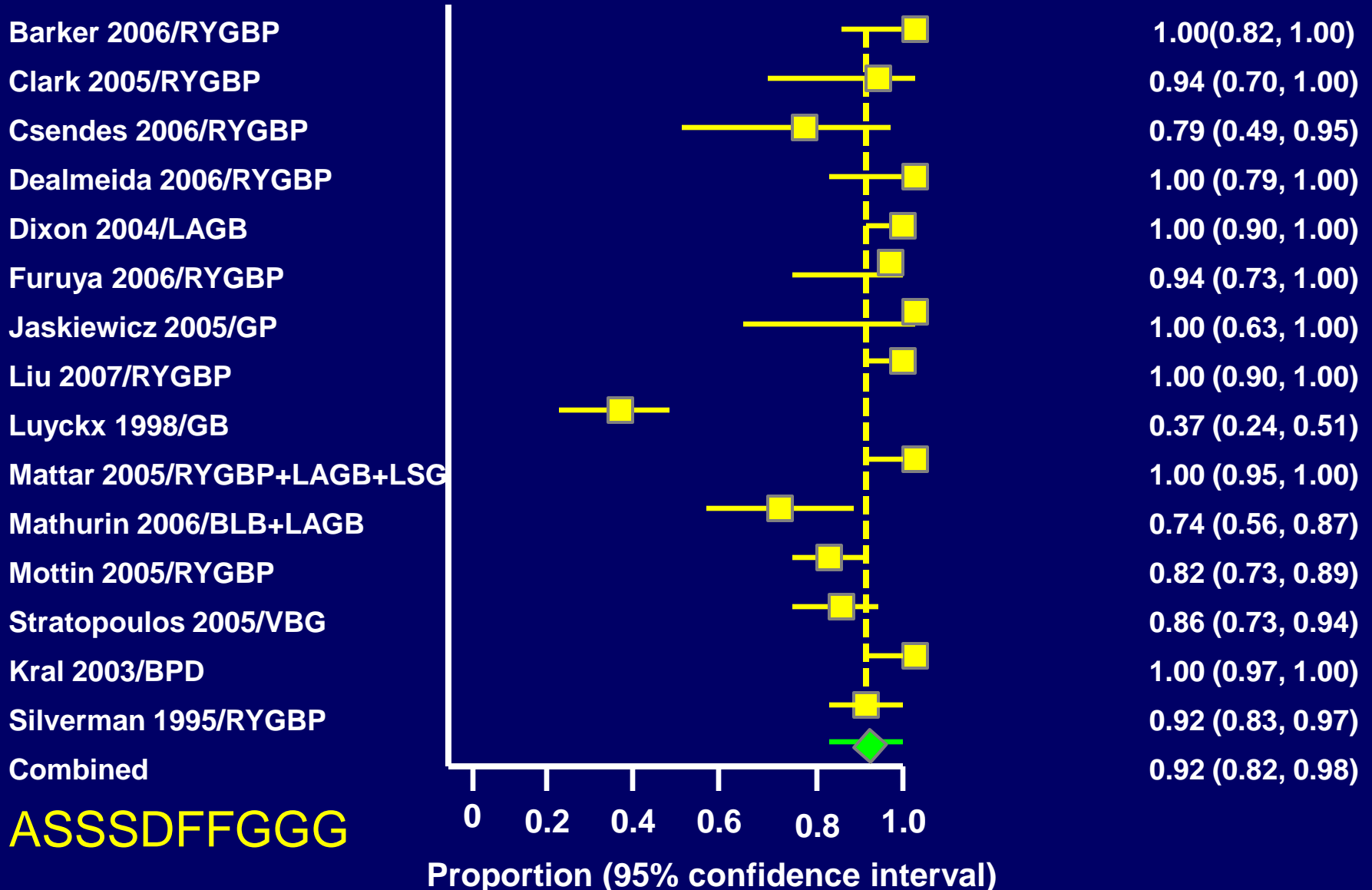
Καπνιστές αυξημένη θνητότητα-θνησιμότητα μετά OLTx

Ο ΡΟΛΟΣ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

- **ΜεΒΜΙ >40 ή >35 με συνοσηρότητες**
- **Χωρίς πυλαία υπέρταση**
- **Υπόσχεται πολλά**
- Ποιά είναι η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παρέμβασης;

ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ (ΧΩΡΙΣ ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ): ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΑΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

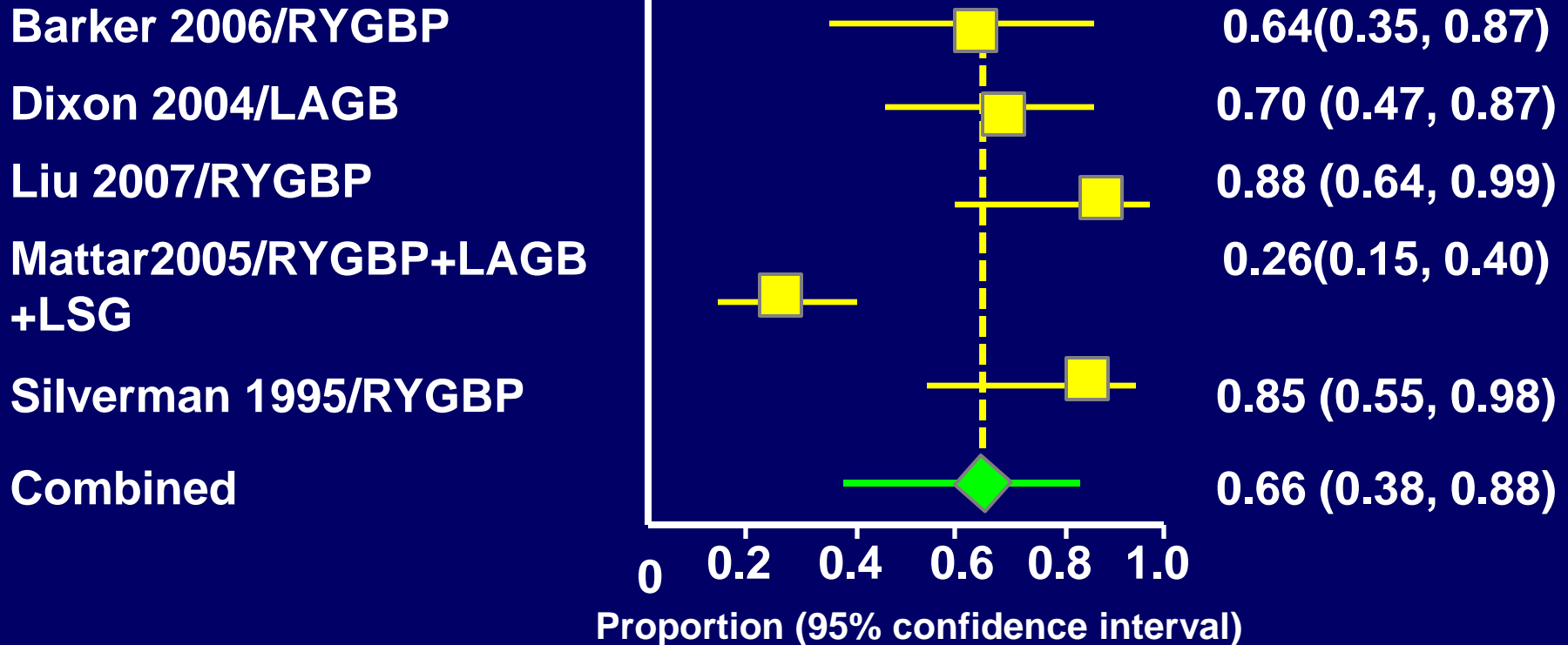
Proportion meta-analysis plot [random effects]



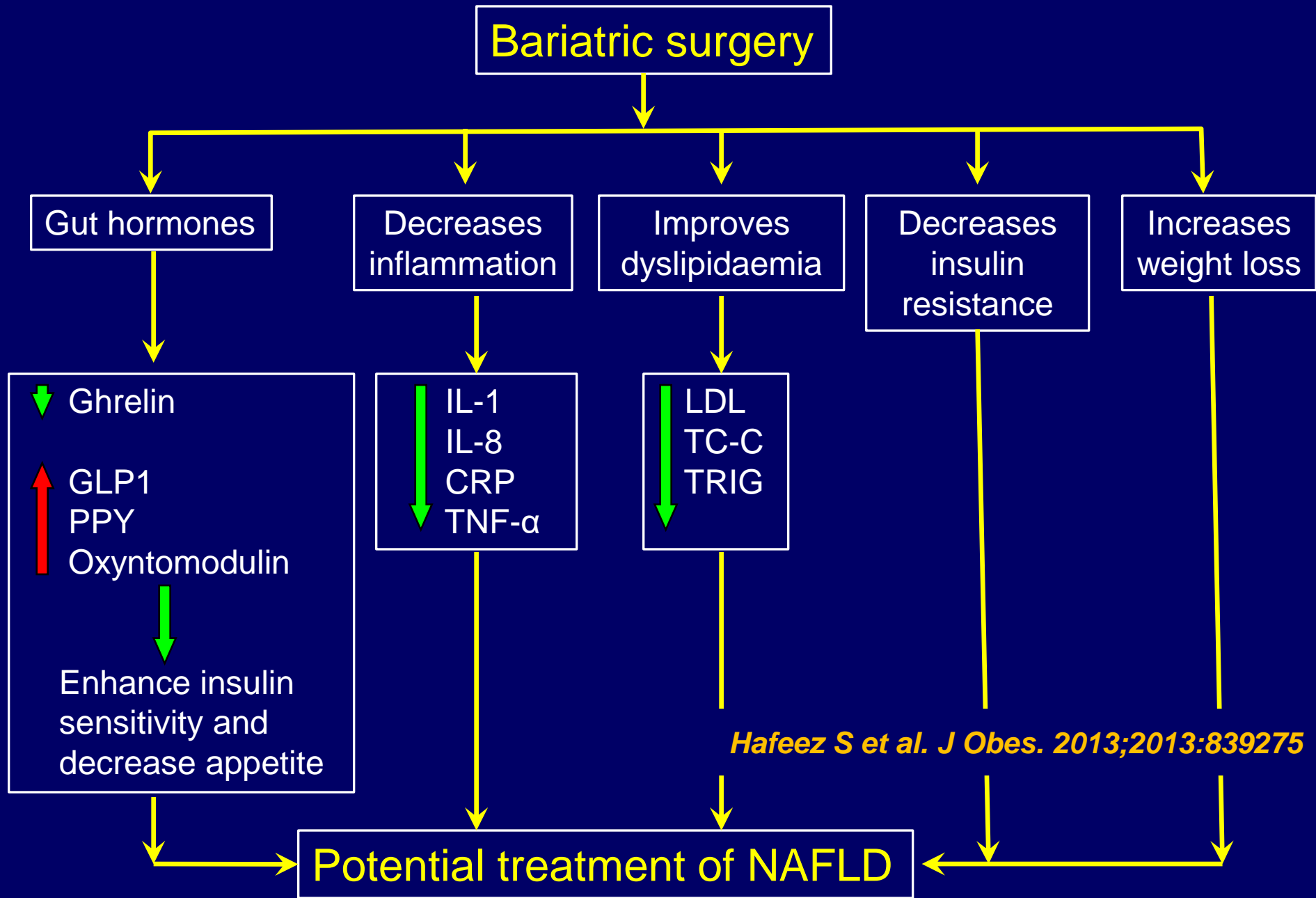
ASSSDFFGGG

ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ: ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

Proportion meta-analysis plot
[random effects]



COMPLEX POTENTIAL FACTORS THAT ASSOCIATED WITH BARIATRIC SURGERY THAT MAY HAVE THE POTENTIAL ROLE IN THE TREATMENT OF NAFLD

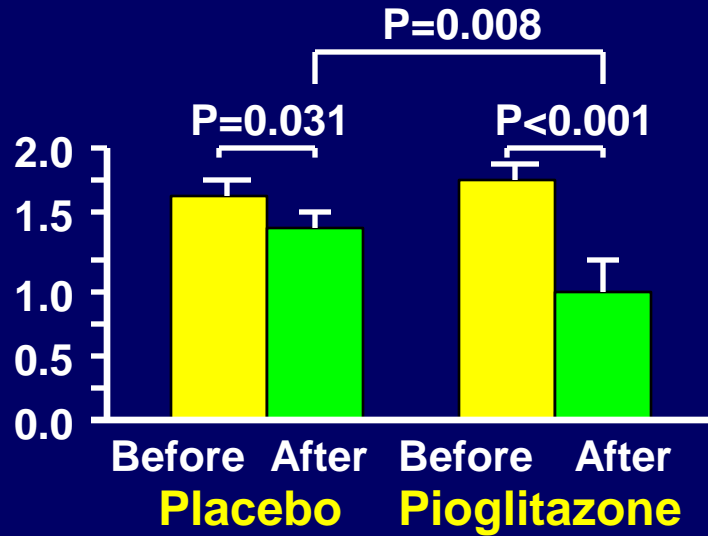


Ο ΡΟΛΟΣ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

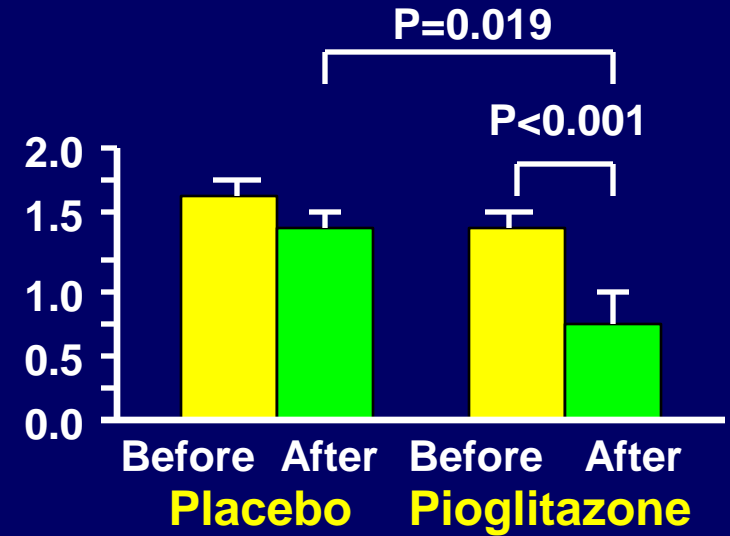
- Υπόσχεται πολλά
- Ποιά είναι η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της παρέμβασης;

H PIOGLITAZONE ΣΤΗ ΜΑΛΝΗ – 6 MONTHS – 45 mg/day – 55 pts

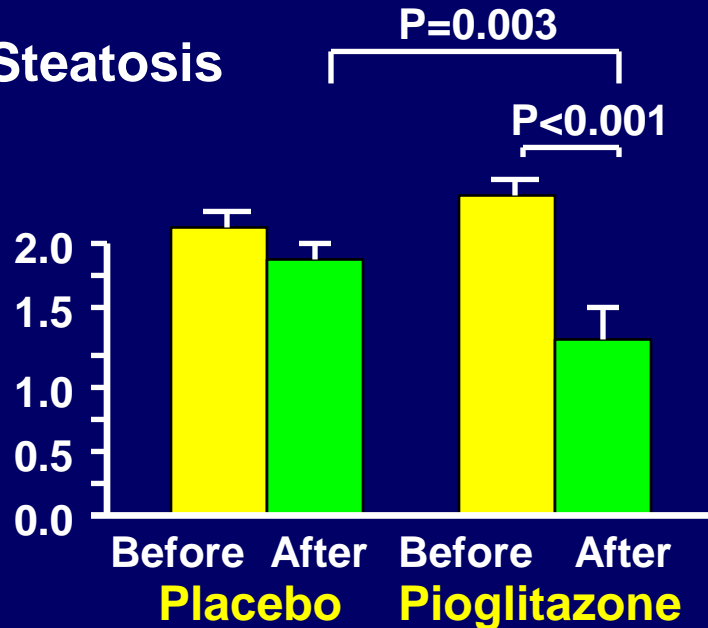
A. Inflammation



B. Ballooning Necrosis

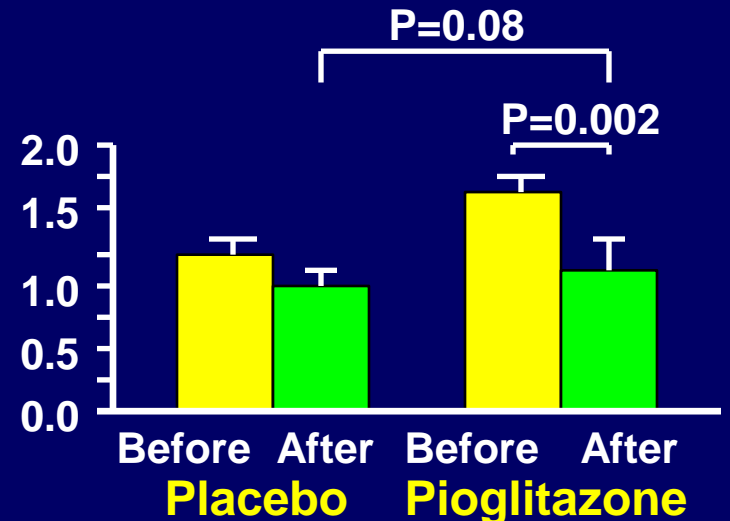


C. Steatosis

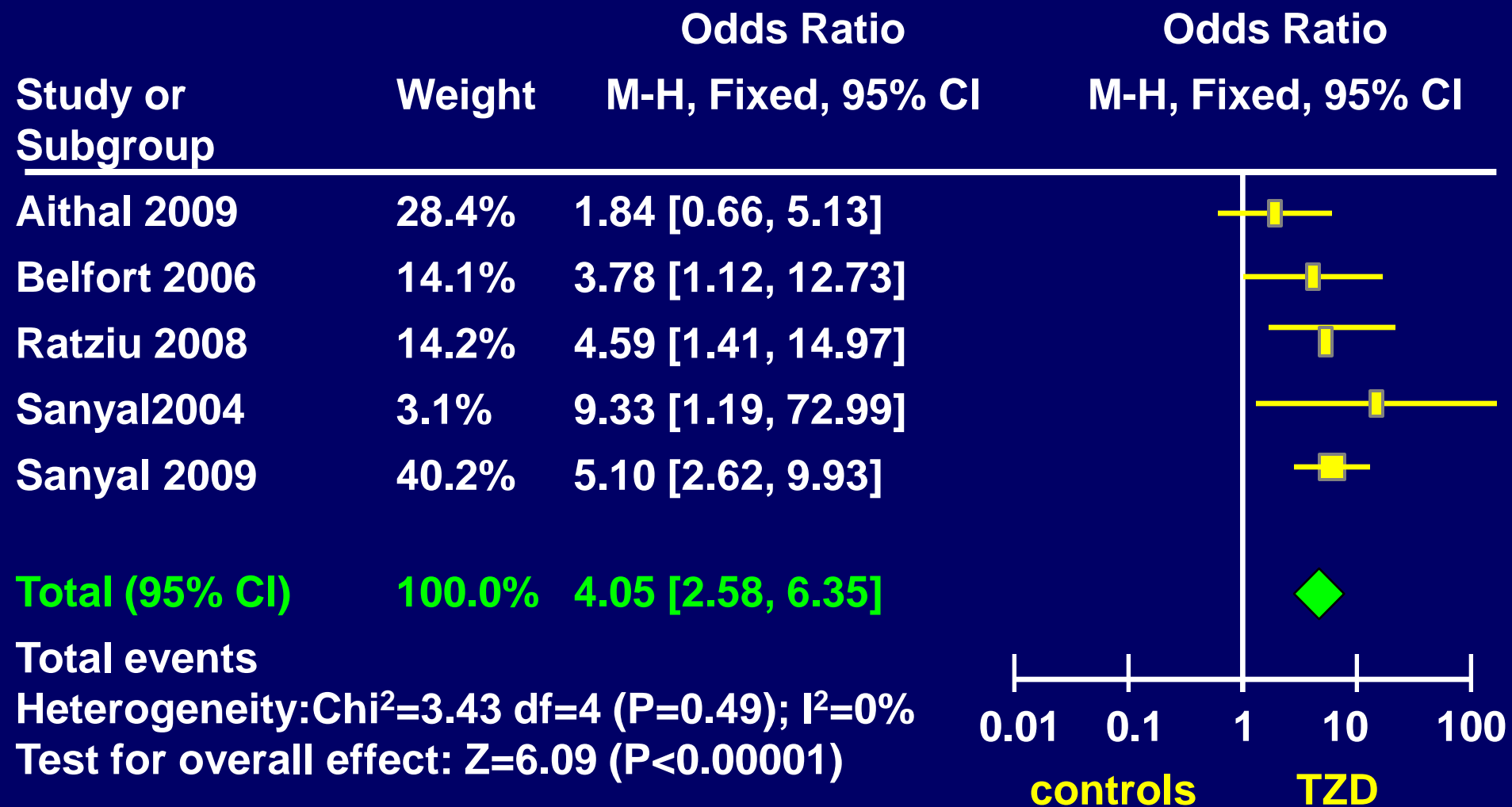


D. Fibrosis

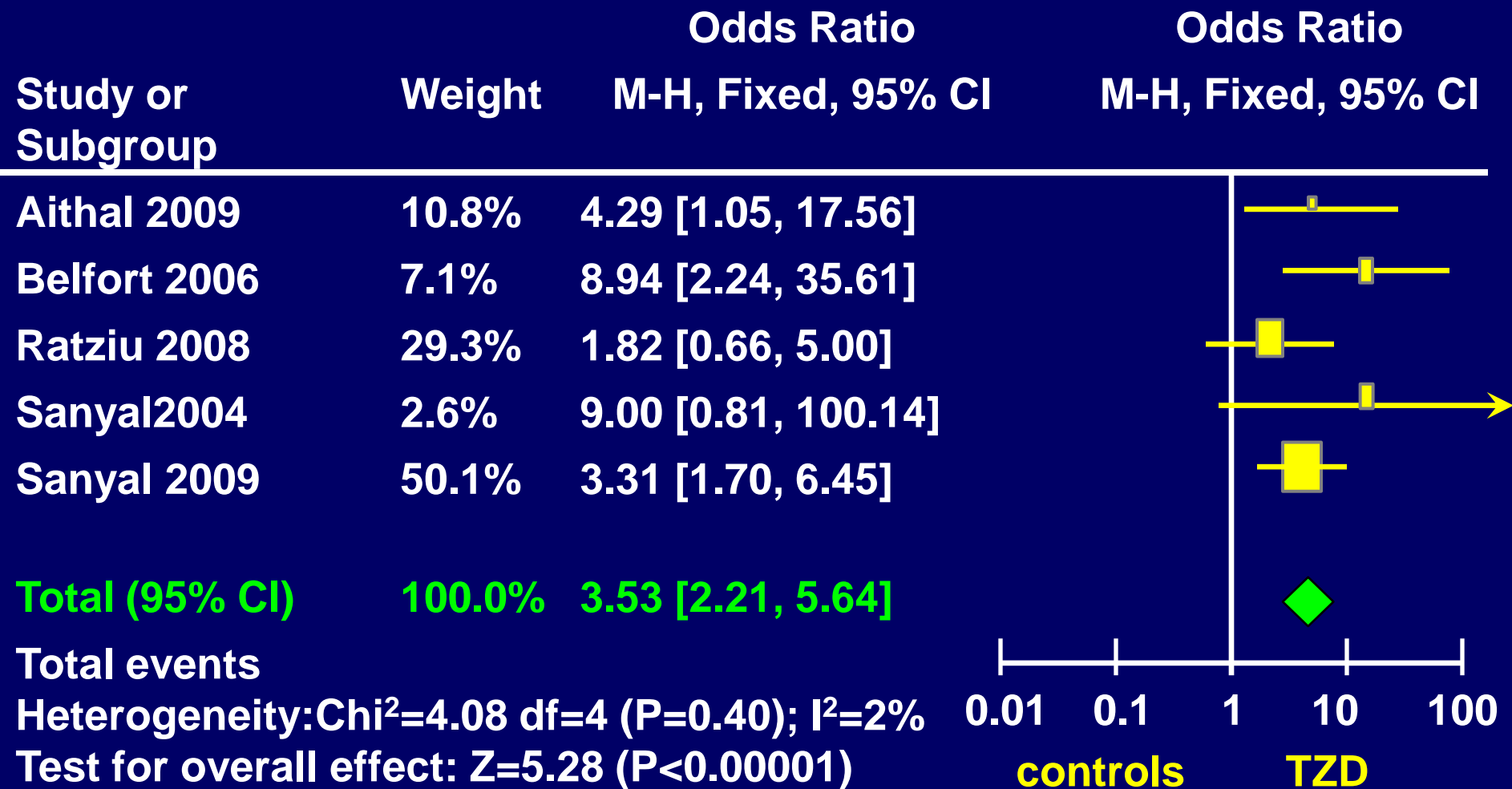
Belfort, NEJM, 2006



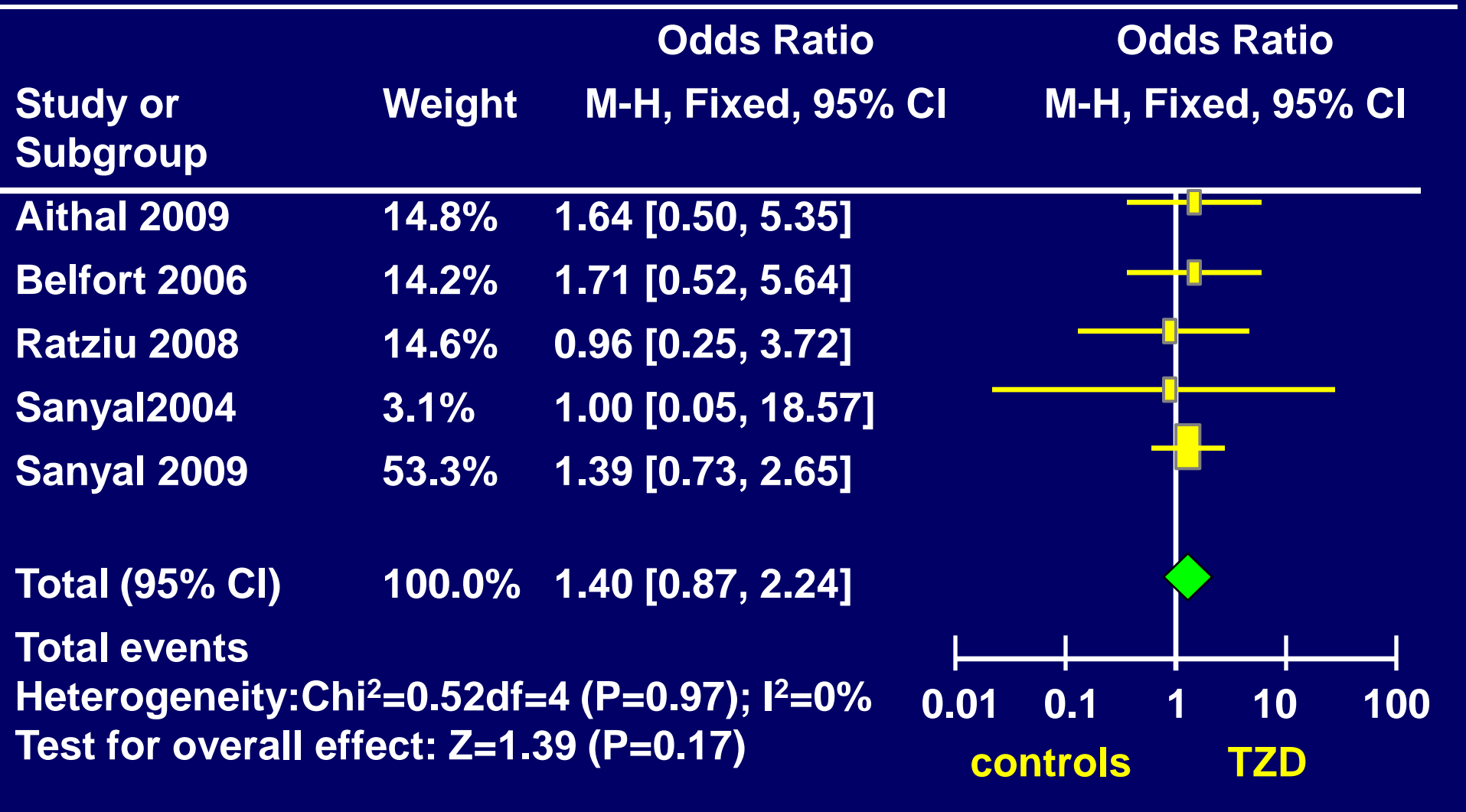
ΠΙΟΓΛΥΤΑΖΟΝΗ ΣΕ NASH ΕΠΙΔΡΑΣΗΣΤΗ ΣΤΕΑΤΩΣΗ



ΠΙΟΓΛΥΤΑΖΟΝΗ ΣΕ ΜΑΛΛΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ



ΠΙΟΓΛΥΤΑΖΟΝΗ ΣΕ ΜΑΛΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΩΣΗ



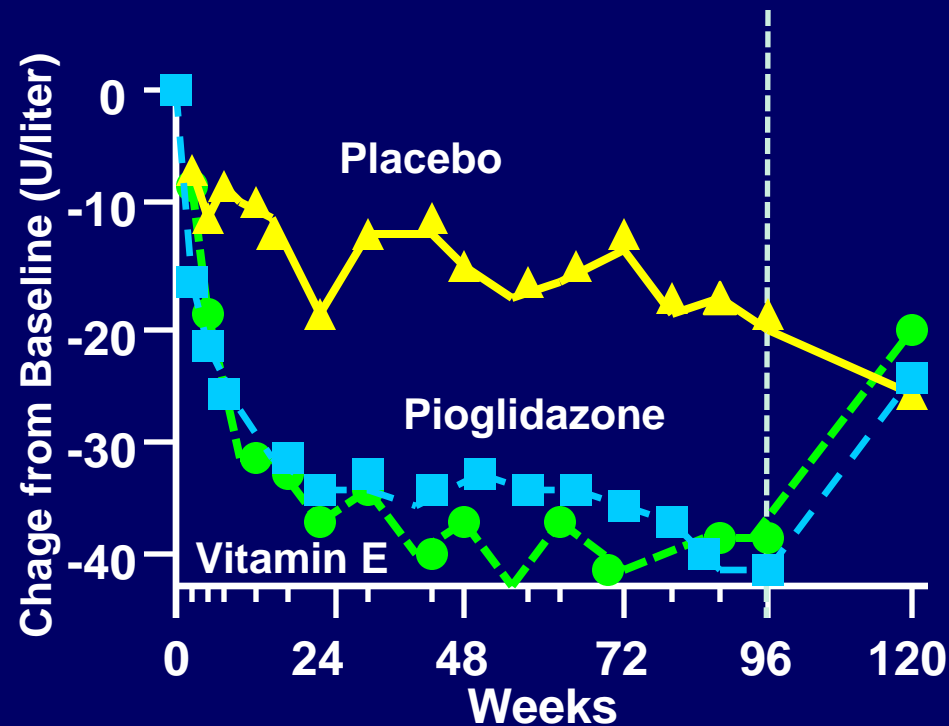
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες** (αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, οιδήματα, αύξηση βάρους, καρκίνος ουροδόχου, κατάγματα σε γυναίκες)
- **Ισως σε ΜΑΛΝΗ με ΣΔ-2 αν και δοκιμάσθηκε σε μη-ΣΔ**

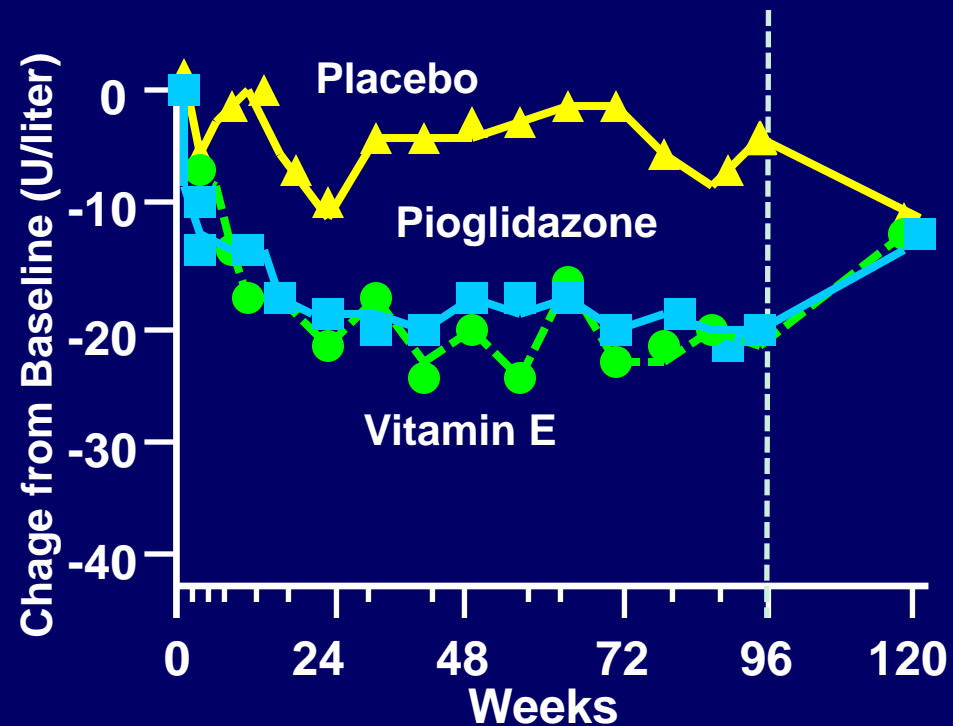
ΜΕΛΕΤΗ ΡΙΒΕΝΣ: ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ, ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε (800 ΙΥ/ΗΜ) Η PLACEBO

287μη-διαβητικοί ασθενείς, για 2 χρόνια

ALT



AST



ΜΟΝΟ Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΙΝΩΣΗΣ

Primary Outcome and Changes in Histologic Features of the Liver after 96 Weeks of Treatment.

Variable	Placebo	Vitamin E	Pioglitazone	<i>P Value</i>	
				Vitamin E Vs. Placebo	Pioglitazone Vs. Placebo
Primary outcome					
No. of subjects randomly assigned	83	84	80		
Subjects with improvement (%)	19	43	34	0.001	0.04

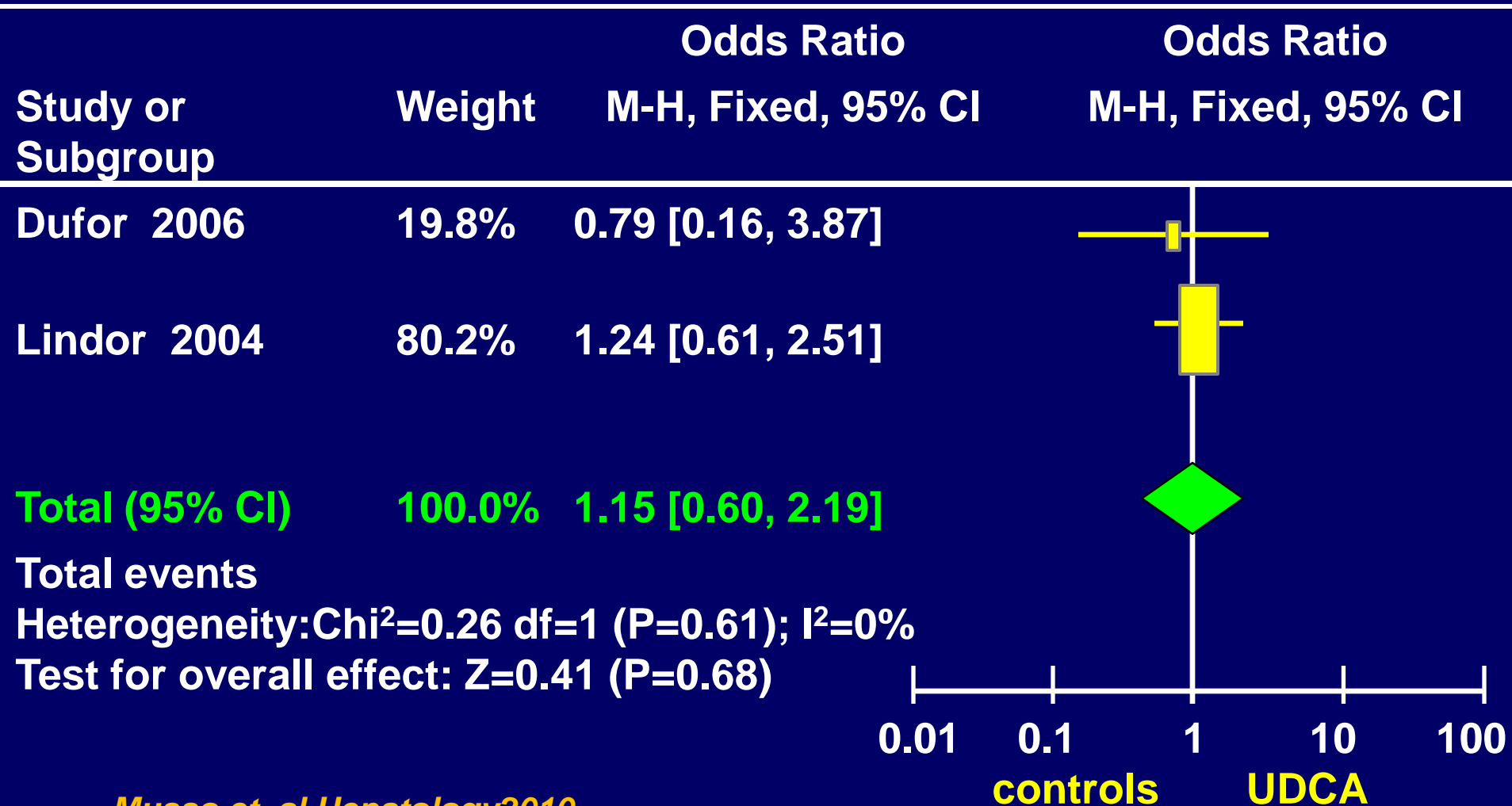
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε ΣΕΜΑΛΝΗ

- **Επιφυλάξεις** από τη μακροχρόνια χορήγηση μεγάλης δόσης βιταμίνης Ε (αύξηση θνητότητας, αιμοραγικά ΑΕΕ, καρκίνος προστάτη)

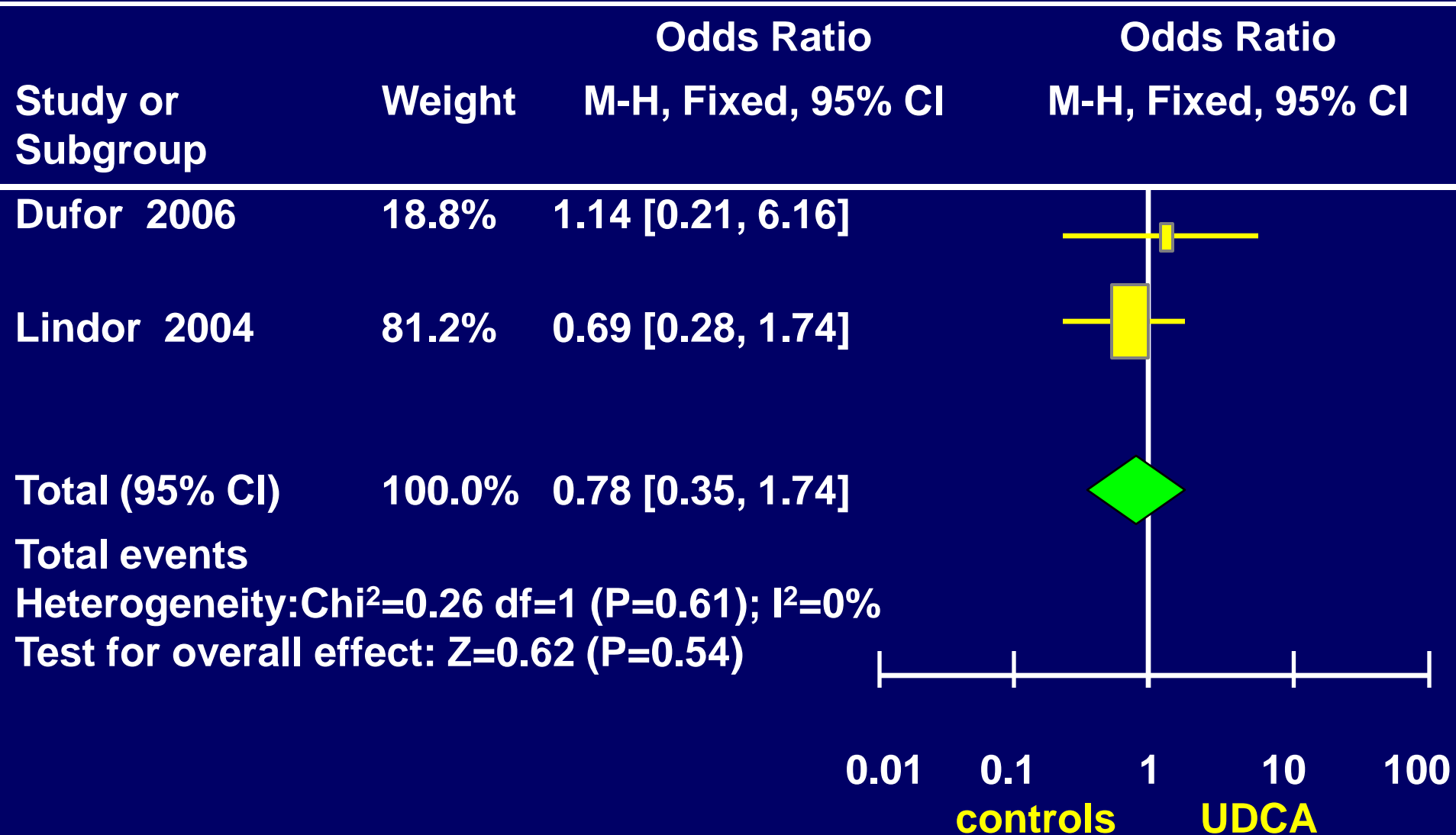
Miller Er et al, Ann Int Med 2005)

Θα απαιτηθεί μακρά χορήγηση

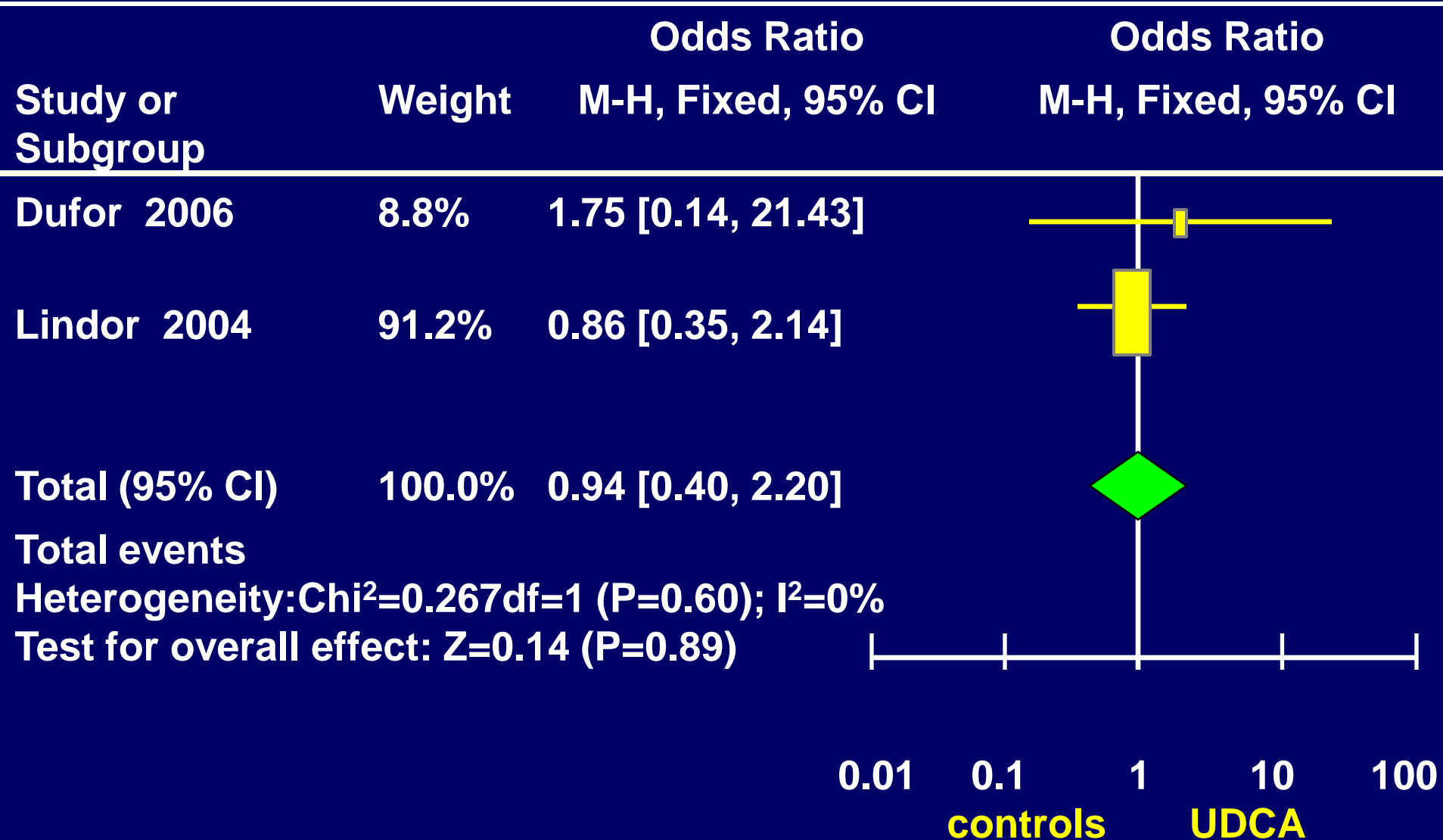
ΑΡΚΤΟΔΕΟΞΥΧΟΛΙΚΟ ΟΞΥ ΣΕ ΜΑΛΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΣΤΕΑΤΩΣΗ



ΑΡΚΤΟΔΕΟΞΥΧΟΛΙΚΟ ΟΞΥ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ



ΑΡΚΤΟΔΕΟΞΥΧΟΛΙΚΟ ΟΞΥ ΣΕ ΜΑΛΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΩΣΗ



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΑΝΤΙΡΡΟΠΟΥΜΕΝΗΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΛΟΓΩ ΜΑΛΝΗ

- Η μεταμόσχευση ήπατος **10-12% των μεταμοσχεύσεων**
- ❖ Πολλοί ασθενείς με NASH κίρρωση ακατάλληλοι λόγω μεταβολικών συννοσηροτήτων
- Η ΜΑΛΝΗ μπορεί να **υποτροπιάσει** στο μόσχευμα

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **Υπολιπιδαιμικά, αντιδιαβητικά**
- Παρουσιάζουν θεωρητικώς κάποιο βαθμό ηπατοτοξικότητας
- Συχνά **η χρήση τους αποφεύγεται** λόγω της συνυπάρχουσας αύξησης των ηπατικών ενζύμων (**ΜΑΛΝΗ/ΝΑΣΗ**) με αποτέλεσμα την ανεμπόδιστη **εκδήλωση των επιπλοκών** του μεταβολικού συνδρόμου (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κλπ).

ΜΕΛΕΤΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΑΛΗΗ/ΜΑΣΗ

- Βελτίωση τρανσαμινασών. Ιστολογίας ;

Metabolism 2008; 57: 1711-8

J Hepatol 2007; 47: 135-141

Lancet 2010; 376; 1916-22

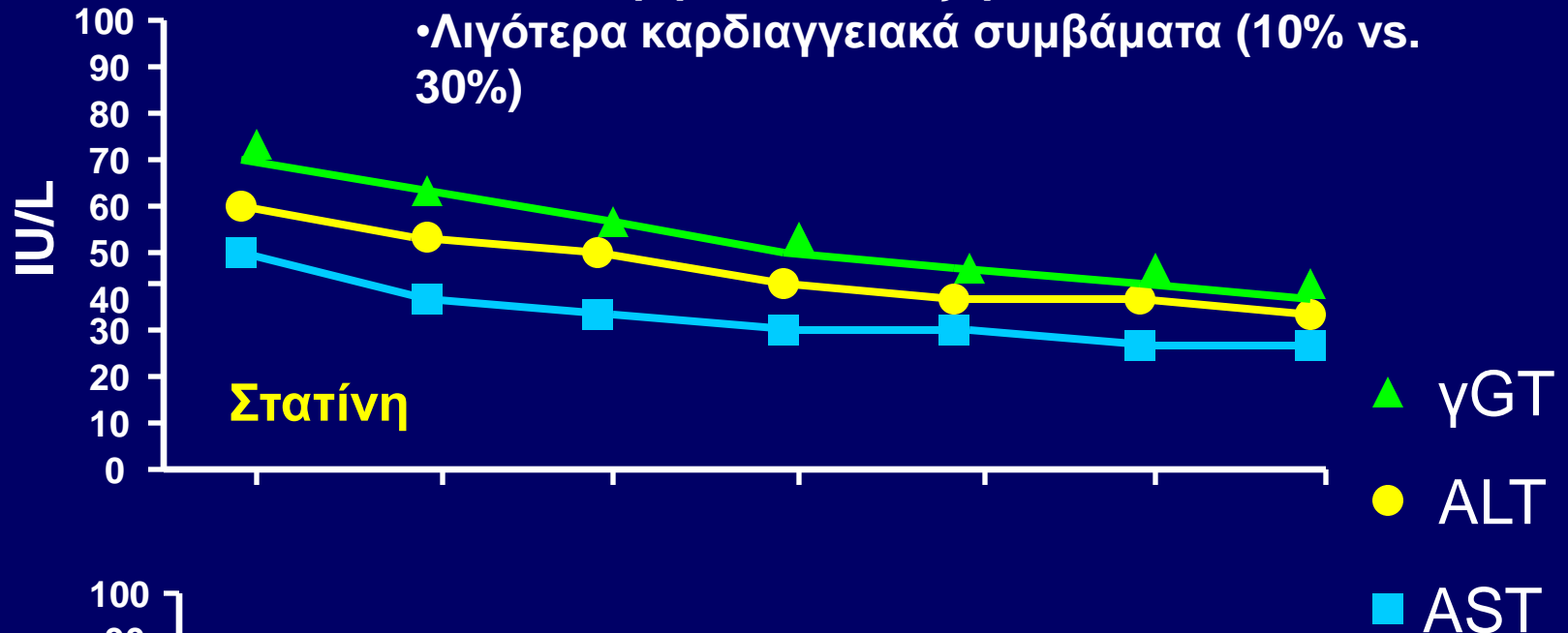
- Μετημεγαλύτερη βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (50%) σε όσους αυξημένες τρανσαμινάσες

Athyros et al. Lancet 2010; 376; 1916-22

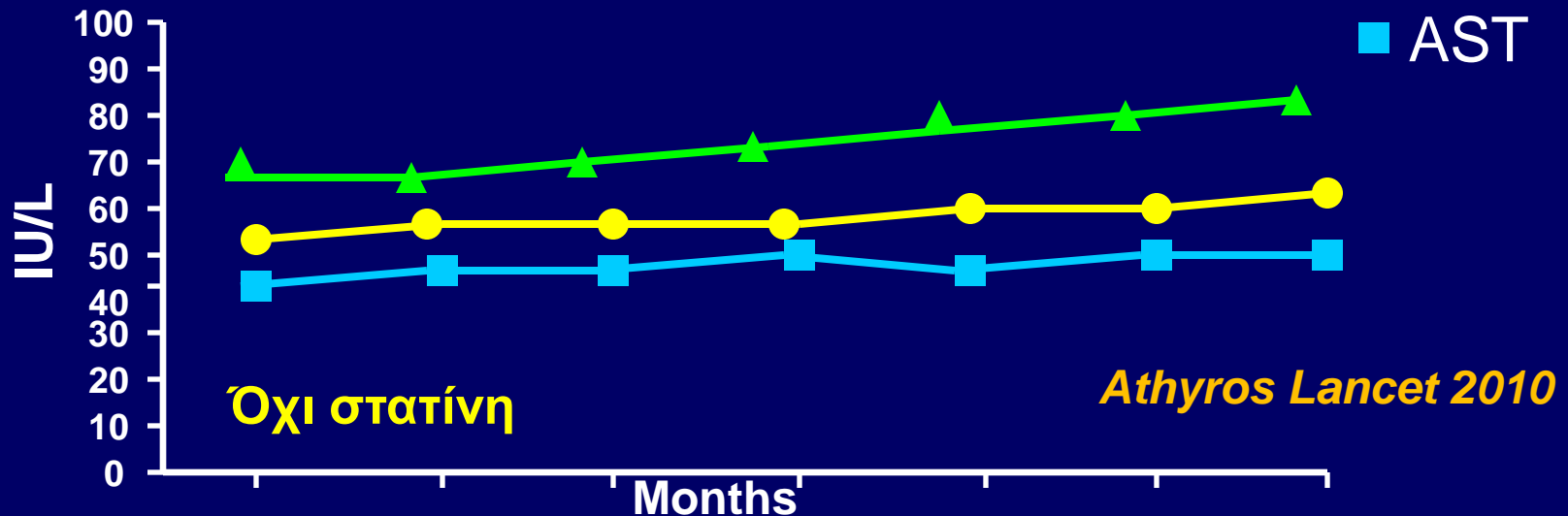
ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- 437 ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- Βελτίωση ηπατικών ενζύμων
- Λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα (10% vs. 30%)

A



B



ΟΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΕΛΑΤΤΩΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΗΚΚ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ

- 1300 ασθενείς με ΗΚΚ and 5200 μάρτυρες (όλοι διαβητικοί)

Duration of Statin Prescription Filling	All Patients, Unadjusted (Cases = 1303) (Controls = 5212)	All Patients, Adjusted *(Cases = 1303) (Controls = 5212)
Any duration	0.46 (0.40, 0.52)	0.74 (0.64, 0.87)

- No significant associations between HCC and non statin cholesterol or triglyceride lowering medications.

ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

- Στη Σουηδία, 73 περιπτώσεις, 1988-2010
J Hepatol 2012; 56: 374-80
- Στατίνες >5ΧΑΦΤ: 1,2/100.000 άτομα
- Το 30% ίκτερο, 2 κατέληξαν από κεραυνοβόλο, 1 μεταμοσχεύθηκε
- Συχνά σε επανέκθεση
- Σε 3-4 μήνες λήψης
- Ιδιοσυγκρασικακή, υπερευαισθησία, αυτοάνοση
- Υποχωρεί σε 2-3 μήνες (εντός 10 εβδομάδων)
- Συχνότερα ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη λόγω χρήσης
- Χωρίς διασταυρούμενη αντίδραση

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

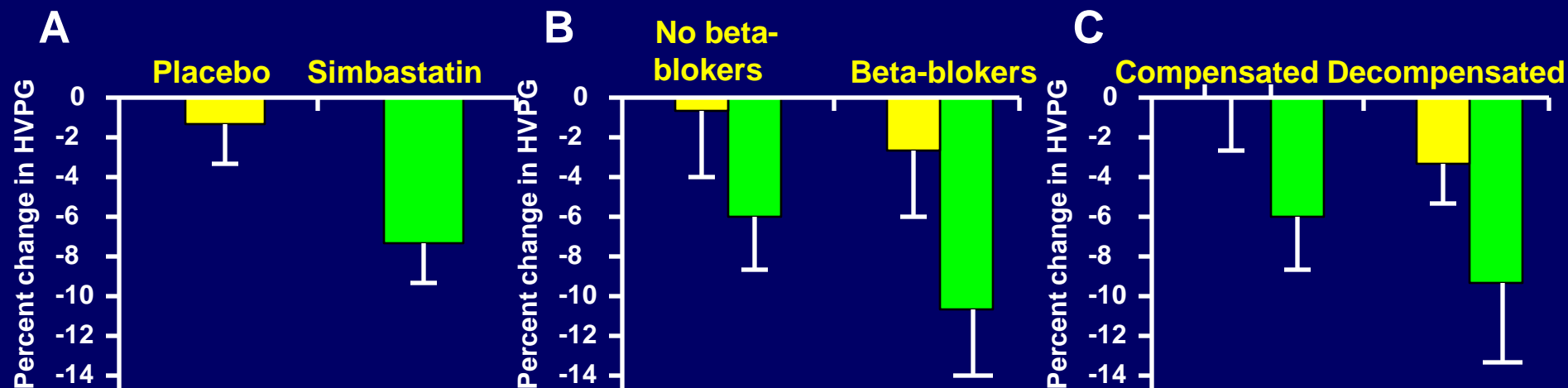
National Lipid Association's Safety Task Force:

- Η παρακολούθηση σε ασυμπτωματικά άτομα δεν είναι απαραίτητη
- Να μην ελέγχουν τις τρανσαμινάσες τακτικώς πριν και μετά την έναρξη θεραπείας παρά μόνο εάν παρουσιάσουν υπέρχρωση ούρων ή ίκτερο
- Η θεραπεία να μη διακόπτεται από ασυμπτωματικές αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών

ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

- Υπάρχει διάχυτη υποψία και αποφυγή συνταγογράφησής τους, τουλάχιστον σε άτομα με αυξημένες τρανσαμινάσες
- Το 10-30% λαμβάνουν από αυτούς που χρειάζονται στατίνη (ΗΠΑ)

SIMVASTATIN ΚΑΙ ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ



Ελάττωση HVPG επιπρόσθετη αυτής από β-αναστολείς
Simvastatin 20 mg/d then 40 mg/d from d15-d30
In 59 patients with HVPG ≥ 12 mmHg

Η ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΕΛΑΤΤΩΝΕΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΗΚΚ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ

Case control study, Taiwan

97,430 ΗΚΚ, 194,860 controls

7% ελάττωση κινδύνου ΗΚΚ/έτος χρήσης μετφορμίνης

In vitro αναστολή κυτταρικού κύκλου σε G0/G1

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ