

Μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (NAFLD) & μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) στο Δυσμεταβολικό Σύνδρομο



Ευθ. Καπάνταης
Νοσοκομείο Metropolitan
Τμήμα Διαβήτη - Παχυσαρκίας - Μεταβολισμού



Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της NAFLD & της NASH

- Η επικράτηση (prevalence) της NAFLD & NASH: ???
- Συχνότητα της NASH σε βιοψίες ήπατος: 1.2% - 9%
- Γυναίκες: 65% - 83% των ασθενών με NAFLD
- Ηλικία: Συνήθως 5η και 6η δεκαετία της ζωής



Ο επικράτηση της NAFLD & η επίπτωση των ιστολογικών εικόνων της στον πληθυσμό των ΗΠΑ

- u Επικράτηση NAFLD: ~ 20-23%
- u Επικράτηση NASH: 2-3%

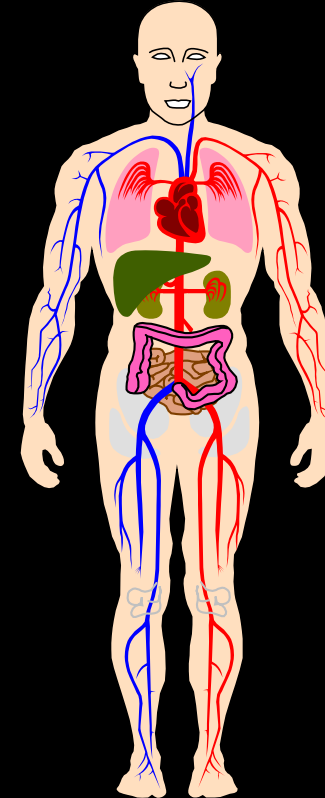
Η πλέον συχνή πάθηση του ήπατος

	<u>Στεάτωση</u>	<u>Στεατοηπατίτις</u>	<u>Κίρρωση</u>
Επίπτωση	67%	19%	5-10% ?
ΔΜΣ > 40	100%	36%	>10%
Διαβήτης T-2	100%	50%	19%



Συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις με το Μη Αλκοολικό Λιπώδες Ήπαρ

- Παχυσαρκία
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- Υπερλιπιδαιμία
- Ταχεία απώλεια βάρους
- Ολική παρεντερική διατροφή
- Εκτεταμένη εκτομή λεπτού εντέρου
- Χολοπαγκρεατική παροχέτευση
- Σύνδρομο τυφλής έλικας
- Αβηταλιποπρωτεϊναιμία
- Μερική λιποδυστροφία
- Νόσος Weber-Christian
- Φάρμακα



Συχνότερα συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις με το Μη Αλκοολικό Λιπώδες Ήπαρ

➤ Παχυσαρκία:

- ◆ 69% έως και 100% των ασθενών με NAFLD
- ◆ Συνήθως: 10% έως 40% >ιδανικό σωματικό βάρος
- ◆ Συχνότητα & ιστολογικά στάδια της NASH, ανάλογα του βαθμού και της διάρκειας της παχυσαρκίας
- ◆ Συσχέτιση: βαθμός στεάτωσης του ήπατος και κεντρική κατανομή του σωματικού λίπους

➤ Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2:

- ◆ 34% έως 75% των ασθενών με NAFLD

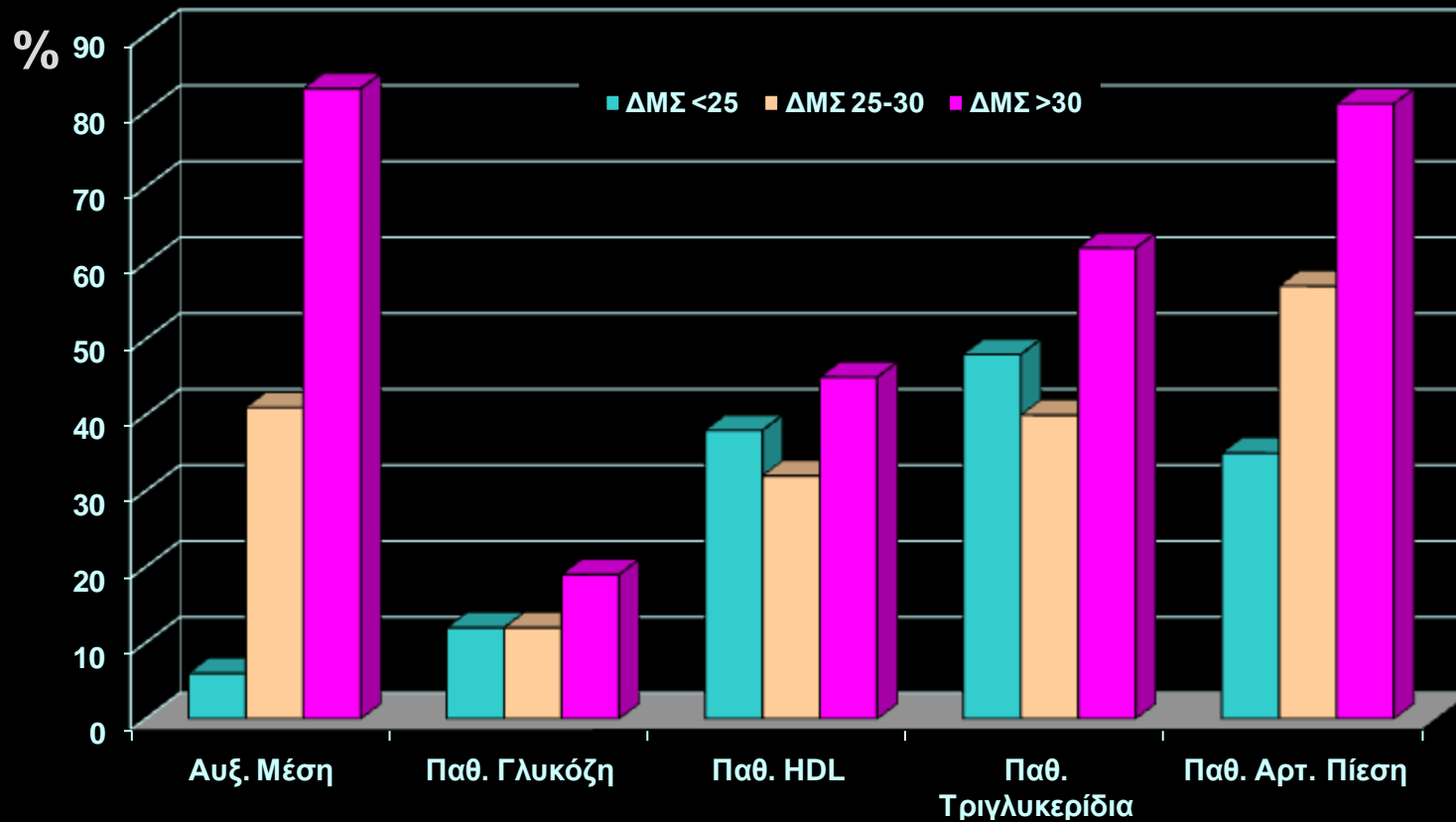
➤ Υπερλιπιδαιμία:

- ◆ 20% έως 81% των ασθενών με NAFLD



Η επικράτηση των επιμέρους στοιχείων του Μεταβολικού Συνδρόμου σε ασθενείς με NAFLD, ανάλογα με το ΔΜΣ

Hepatology 2003; 37: 917-923

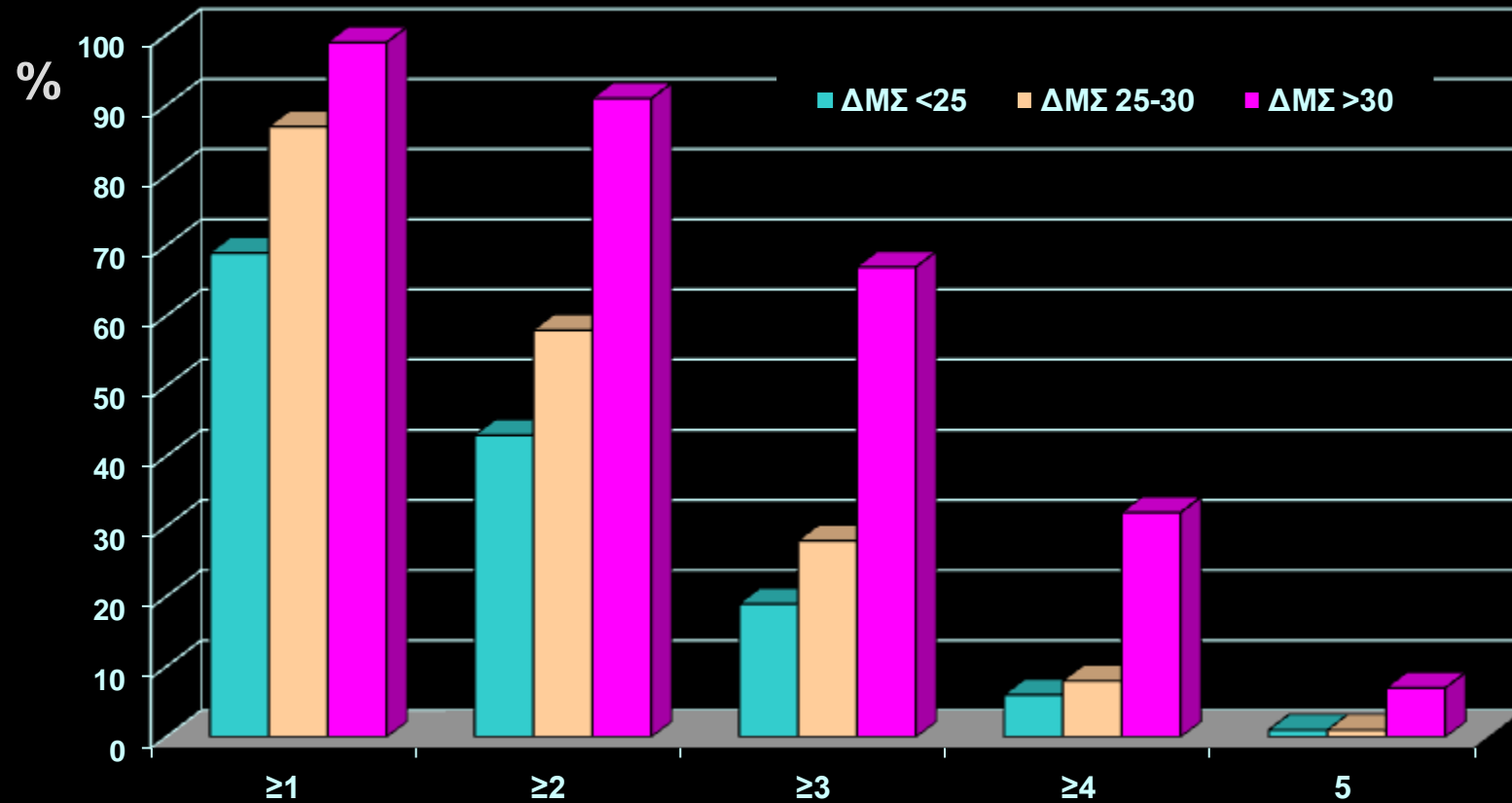


Καπάντας Ε.



Η επικράτηση του αριθμού των στοιχείων του Μεταβολικού Συνδρόμου σε ασθενείς με NAFLD, ανάλογα με το ΔΜΣ

Hepatology 2003; 37: 917-923



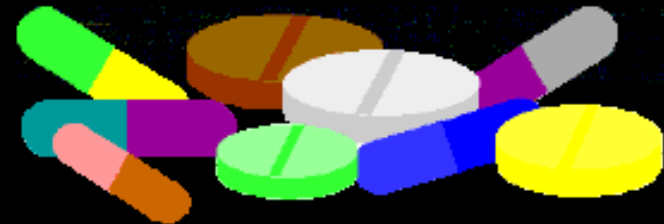
Καπάντης Ε.



Φάρμακα σχετιζόμενα με την εμφάνιση NAFLD και NASH

☑ Αποδεδειγμένη συσχέτιση:

- ◆ Αμιοδαρόνη
- ◆ Κορτικοειδή
- ◆ Οιστρογόνα (συνθετικά)
- ◆ Ταμοξιφαίνη



✓ Μη αποδεδειγμένη συσχέτιση

- ◆ Τετρακυκλίνη
- ◆ Διγοξίνη, δινιτρικός ισοσορβίτης, μεθυλντόπα
- ◆ Φουροσεμίδη, θειαζίδες
- ◆ Αντιδιαβητικά
- ◆ Οξαζεπάμη, λοραζεπάμη, τεμαζεπάμη
- ◆ Αλλοπουρινόλη
- ◆ Αζαθειοπρίνη ...



Συχνότητα υπερτρανσαμινασαιμίας σε 2450 εφήβους 12-18 ετών, σε σχέση με το σωματικό τους βάρος. (NHANES III)

J Pediatr 2000; 136(6): 727-733

- Παχύσαρκοι ή υπέρβαροι: 60% των εφήβων με ↑ ALT
- ↑ ALT: 6% των υπέρβαρων εφήβων (odds ratio: 3.4)
- ↑ ALT: 10% των παχύσαρκων εφήβων (odds ratio: 6.7)
- ↑ ALT: 50% των παχύσαρκων εφήβων με χρήση αλκοόλ ≥4 φορές/μήνα (odds ratio: 10.8)
- Άλλοι παράγοντες σχετιζόμενοι με ↑ ALT:
 - ↑ ηλικία, ↑ HbA1c, ↑ τριγλυκερίδια
 - ↘ β-καρωτένη, ↘ βιταμίνη E.



Καπάντας Ε.



Συσχετίσεις μεταξύ Στεάτωσης & Πολυμεταβολικού Συνδρόμου σε 540 μη κίρρωτικούς παχύσαρκους

J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1513-1517

Παράγοντες	Στεάτωση	Στατ. σημαντικ.
Ηλικία	0.08	$p < 0.05$
ΔΜΣ	0.15	$p < 0.0001$
WHR	0.30	$p < 0.0001$
Σακχ. Διαβήτης 2	0.15	$p < 0.0001$
Γλυκόζη	0.27	$p < 0.0001$
Τριγλυκερίδια	0.30	$p < 0.0001$
Συστ. Αρτ. πίεση	0.16	$p < 0.001$

ΔΜΣ: Βάρος/Ύψος²

WHR: περίμετρος
Μέσης/Ισχίων



Καπάντας Ε.



Βαθμός Στεάτωσης & παράγοντες Πολυμεταβολικού Συνδρόμου σε 371 παχύσαρκες γυναίκες

J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1513-1517

Αριθμός παραγόντων	Βαθμός Στεάτωσης	Στατιστική Σημαντικότητα
0	1.10 ± 0.90	p < 0.001
1	1.39 ± 0.97	p < 0.001
2	1.72 ± 0.95	p < 0.001
3	2.19 ± 0.95	p < 0.001

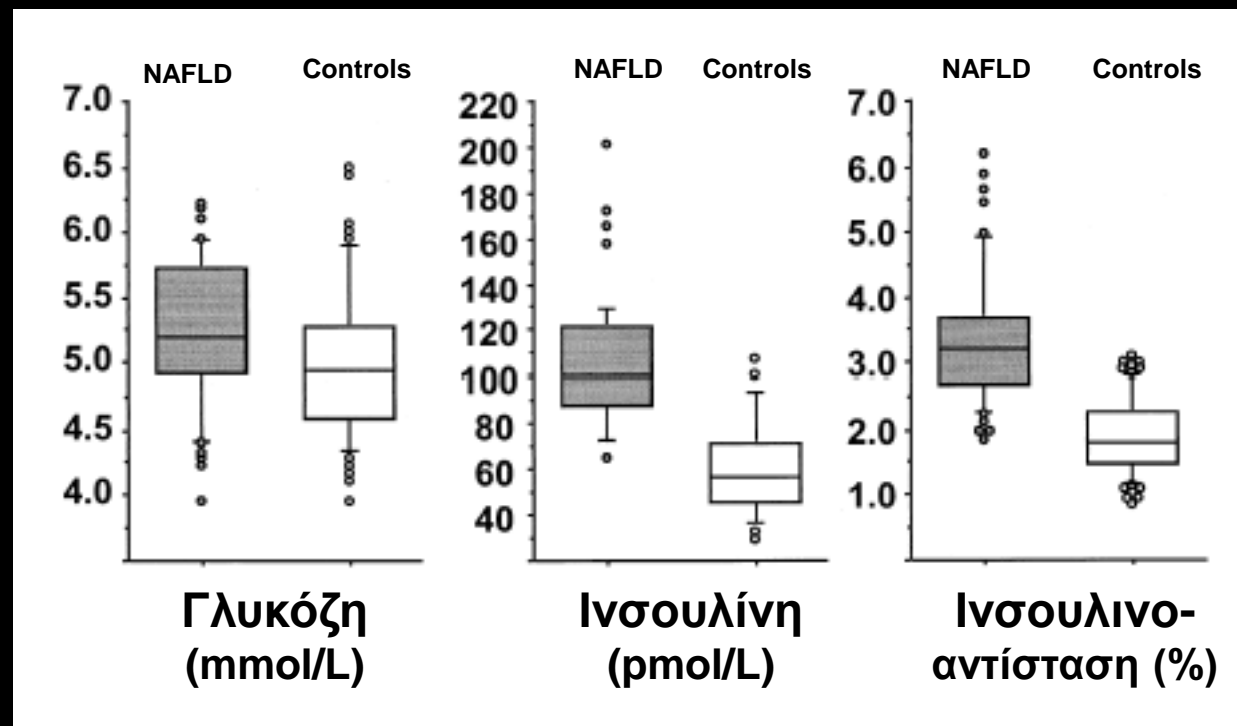
Παράγοντες Πολυμεταβολικού Συνδρόμου: Παχυσαρκία
Σακχ. Διαβήτης τύπου 2
Υπερλιπιδαιμία
Υπέρταση

Καπάντας Ε.



Η υπερινσουλιναίμια & η ισουλινοαντίσταση είναι παρούσες σε άτομα με NAFLD

Am J Med 1999; 107: 450-455



Η πιθανή αιτιοπαθογένεια του λιπώδους ήπατος μη αλκοολικής αιτιολογίας

Γενετικοί
παράγοντες

Περιβαλλοντικοί
παράγοντες

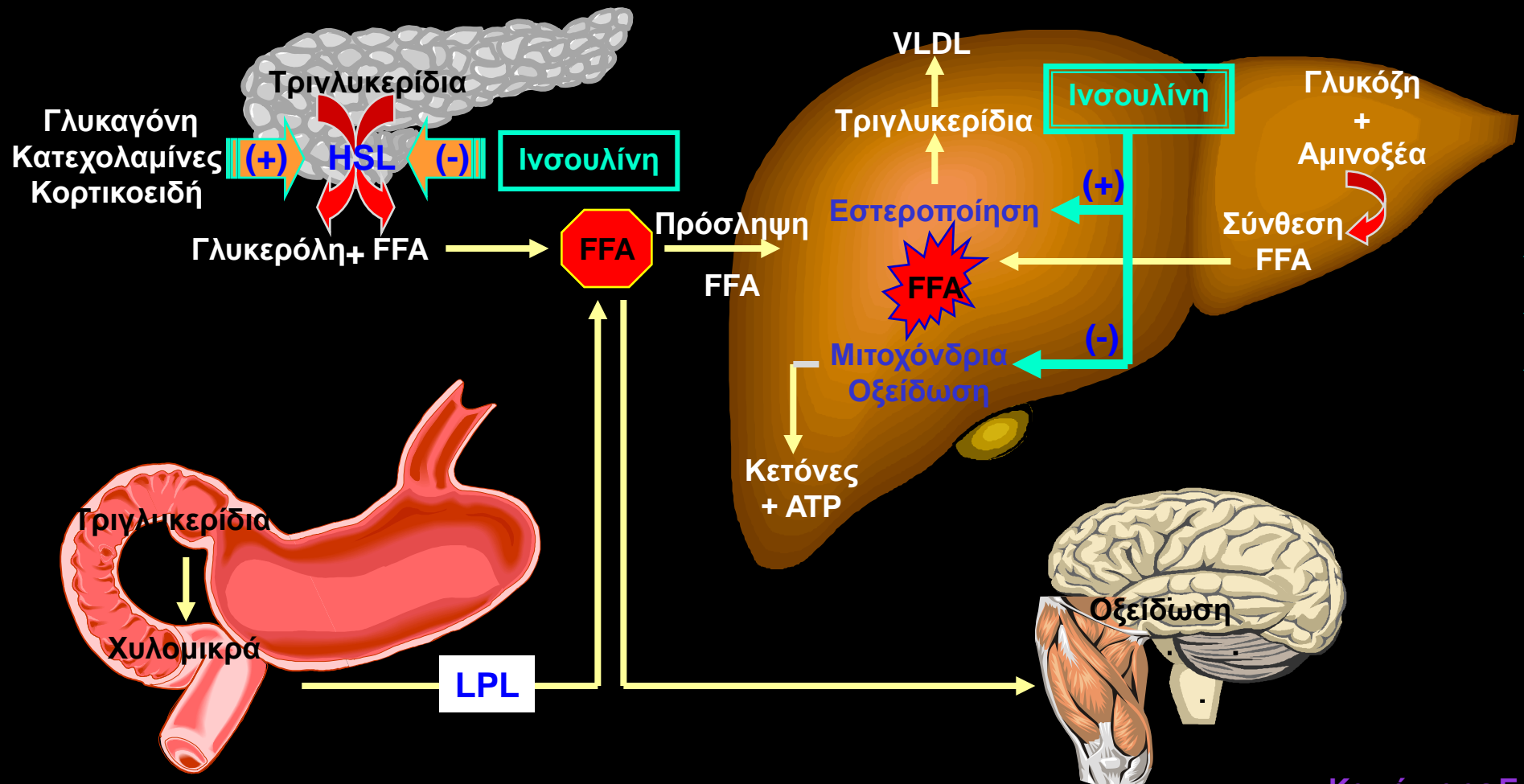
Ινσουλινοαντίσταση
&
Υπερινσουλιναίμια

Λιπώδες ήπαρ
μη αλκοολικής αιτιολογίας



Ο κεντρικός ρόλος της ινσουλίνης στο μεταβολικό κύκλο των FFA & στην παθογένεια της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας

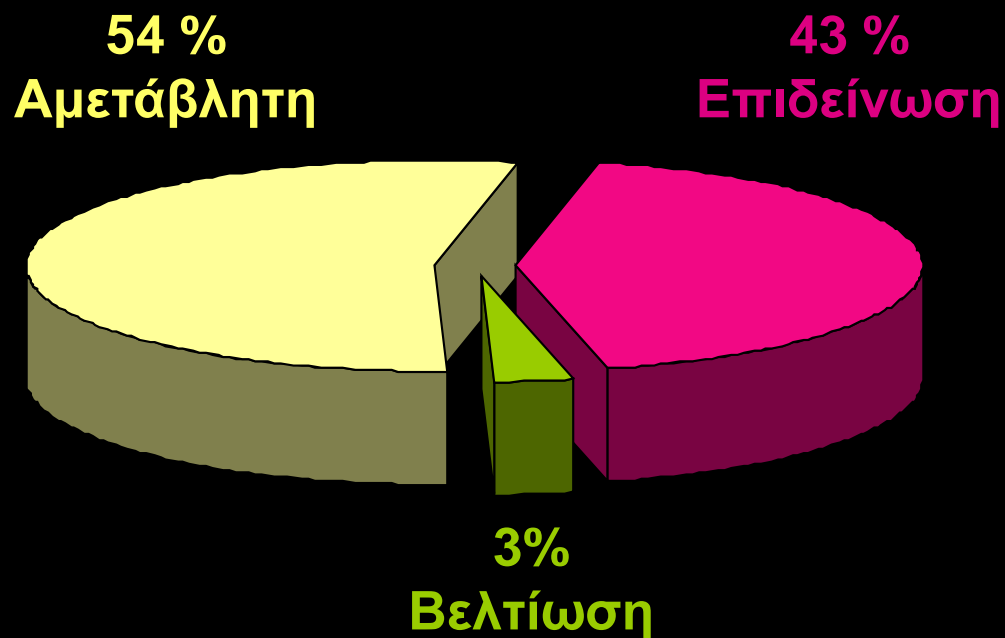
Int J Obesity 1995; 19(Suppl 3): S27-S36



Καπάντας Ε.

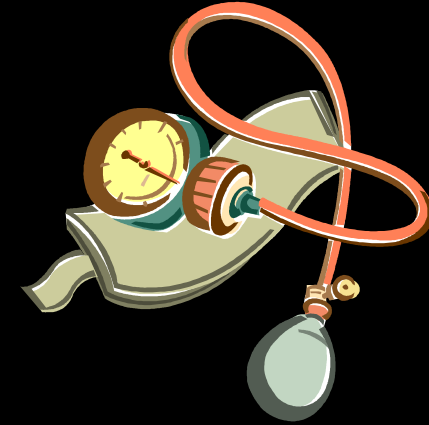


Η εξέλιξη του Λιπώδους Ήπατος Μη Αλκοολικής αιτιολογίας (σύνθεση αποτελεσμάτων)



Η παθογενετική πορεία εξέλιξης της NAFLD σε NASH

Gastroenterology 1998; 114: 842-845



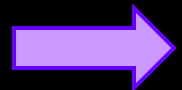
Παχυσαρκία



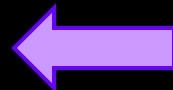
Ινσουλινοαντίσταση



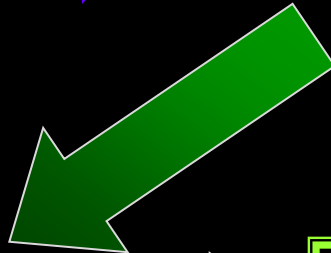
2^η "Επίδραση"



Λιπώδες Ήπαρ



Γενετική προδιάθεση



Φλεγμονή



Ίνωση



Κίρρωση



Παράγοντες που συμμετέχουν στην εμφάνιση Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας

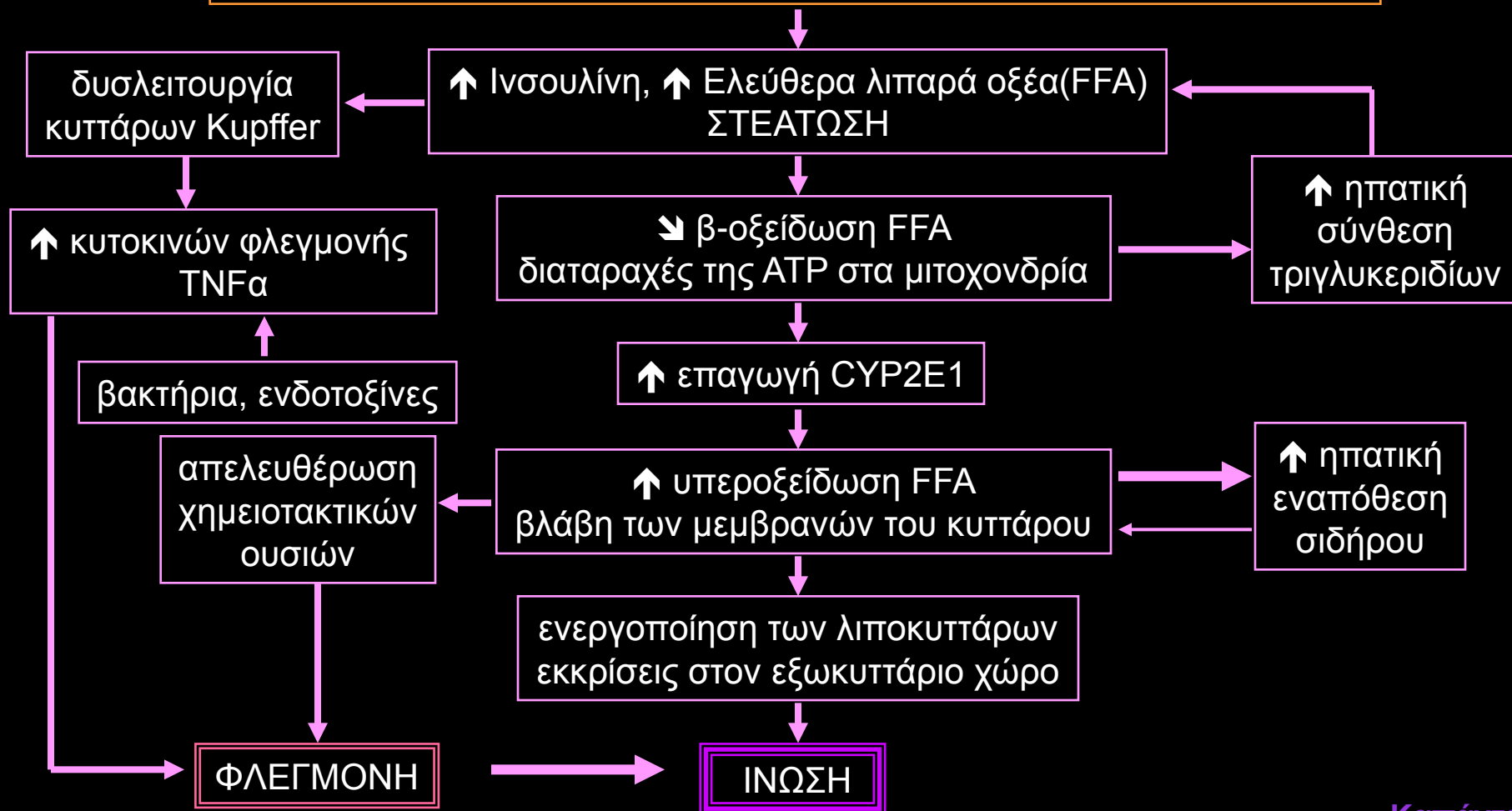
- 💣 Τοξική δράση των αυξημένων ποσοτήτων FFA
- 💣 Επαγωγή του κυτοχρώματος P450 2E1
- 💣 Αυξημένη συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ
- 💣 Αυξημένα επίπεδα TNFα
- 💣 Μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών παραγόντων
- 💣 Οξειδωτικό stress



Παθογένεια της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας

Gastroenterology 2001; 121: 710-723

Παχυσαρκία, Διαβήτης τύπου 2, Υπερτριγλυκεριδαιμία, φάρμακα/τοξίνες

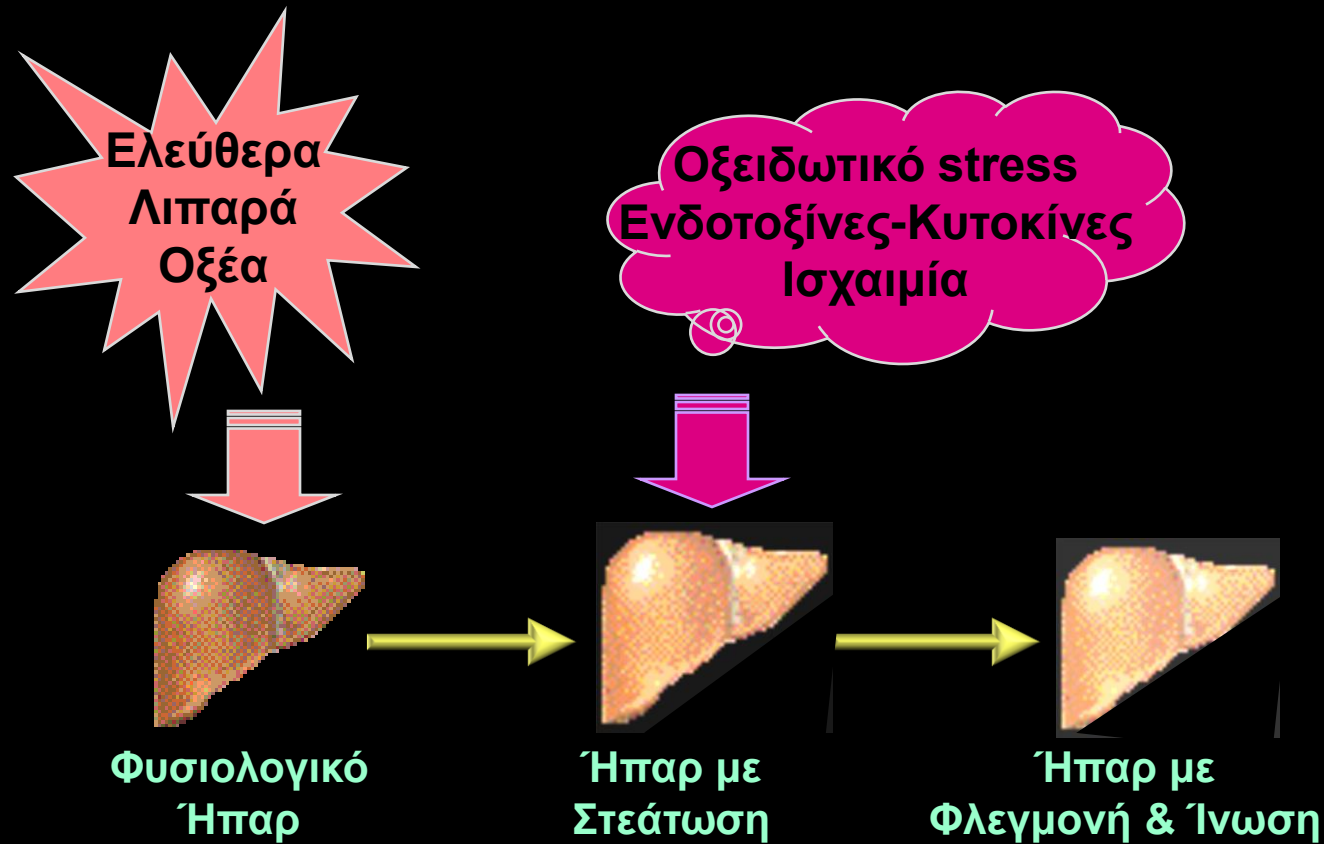


Καπάντας Ε.



Παθογένεια της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας. Η υπόθεση των δύο επιδράσεων

Gastroenterology 1998; 114: 842-845



Καπάντας Ε.



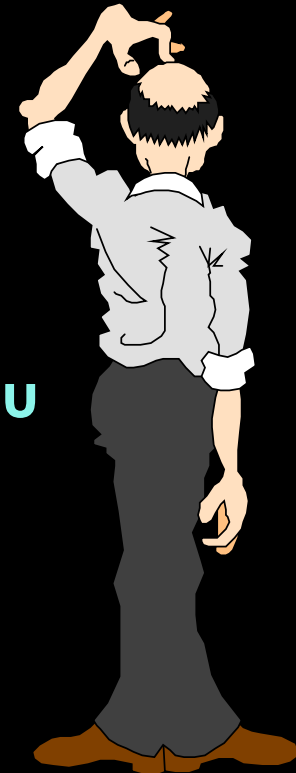
Κλινική συμπτωματολογία της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας

✘ Συνήθως:

- ουδεμία (48%-100%)
- ηπατομεγαλία
- άλγος ή δυσφορία δεξιού υποχονδρίου

✘ Σπανιότερα:

- αίσθημα κόπωσης
- αίσθημα κακουχίας



Κλινικά ευρήματα της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας

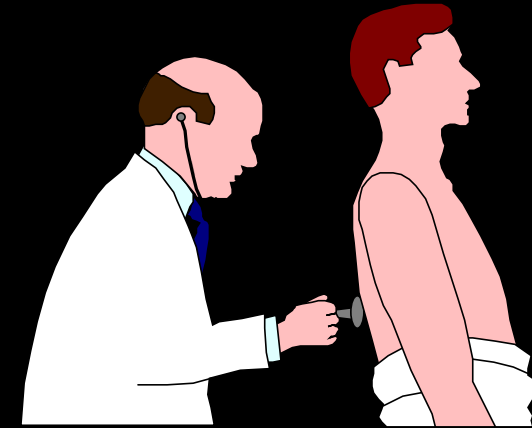
➤ **Συνήθως:**

❁ ηπατομεγαλία

➤ **Σπάνια:**

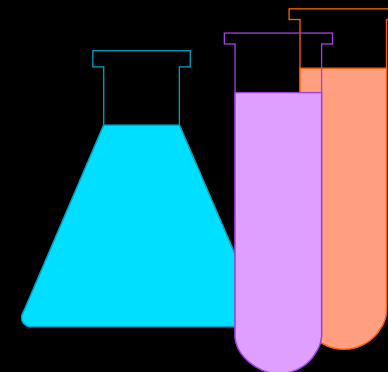
❁ στίγματα χρόνιας ηπατοπάθειας

❁ τα της πυλαίας υπέρτασης



Εργαστηριακά ευρήματα της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας

- ❖ συνήθως: ↑ ALT (SGPT) & AST (SGOT)
- ❖ σπανιότερα: ⇔ ή ↑ γGT & ALP
- ❖ συνήθως: ⇔ χολερυθρίνη, αλβουμίνη & χρόνος Quick, σπανιότερα: ↑
- ❖ συνήθως: ⇔ ή ↑ φερριτίνη
- ❖ υπερηχογράφημα & αξονική τομογραφία: (±) ή (+)
- ❖ ΠΑΝΤΟΤΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ:
 - ⊕ αντισώματα έναντι ιών
 - ⊕ αντιμιτοχονδριακά και αντιπυρηνικά αντισώματα
 - ⊕ σερουλοπλασμίνη
 - ⊕ α1-αντιθρυψίνη
 - ⊕ μελέτη του σιδήρου



Διάγνωση: βιοψία ήπατος & λήψη αιθανόλης <40 g/εβδομάδα



Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα: συσχέτιση με παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία & διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Π. Γιολδάσης, Ε. Καπάντασης et al, 4^ο Πανελ. Ηπατολογικό Συνέδριο, Τόμος Περιλήψεων, 1995, σελίς:50

**ΚΛΙΝΙΚΟ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ:**

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ:	96.6 %
↑ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ:	80 %
↑ γGT:	30 %
↑ SAP:	10 %
U/S (+):	82.6 %
CT (+):	76.5 %



ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΙ ΜΕ ΜΑΣΗ:

- | | |
|--|-------------|
| 1) ΔΑΓ: | 21 % |
| 2) Δυσλιπιδαιμία: | 21 % |
| 3) ΔΑΓ &
Δυσλιπιδαιμία: | 38 % |

Καπάντασης Ε.

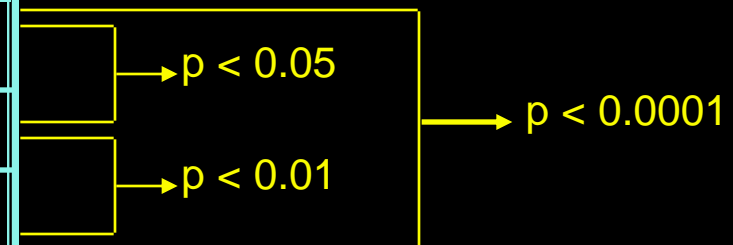


Ο λόγος AST/ALT (SGOT/SGPT) στη διαφορική διάγνωση της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας από την Αλκοολική & η σχέση του με την Ιστολογική εικόνα

Am J Gastroenterol 1999; 94(4): 1018-1022

	Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτις	Αλκοολική Στεατοηπατίτις	Στατιστική Σημαντικότητα
AST (U/L)	66 ± 5	152 ± 21	p < 0.001
ALT (U/L)	91 ± 7	70 ± 10	p < 0.05
AST/ALT	0.9 ± 0.1	2.6 ± 0.2	p < 0.000001

Ιστολογική εικόνα	AST/ALT
Χωρίς Ίνωση	0.7 ± 0.1
Ήπια Ίνωση	0.9 ± 0.1
Κίρρωση	1.4 ± 0.2



Καπάντας Ε.



Ιστοπαθολογία της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας

J Hepatology 1998; 29: 495-501

Στάδιο	Χαρακτηριστικά	Score
Λιπώδης διήθηση	Μεγαλοφουσαλλιδώδης	1. < 33% ηπατοκυττάρων
	Μικροφουσαλλιδώδης	2. 33%- 66% περιέχουν
	Μικτού τύπου	3. > 66% λίπος
Στεατοηπατίτις	Ενδολοβιώδης φλεγμονή	Δυνατόν: 0 - 3
	Balloning ηπατοκύτταρα	Δυνατόν: 0 - 3
	σωμάτια Mallory	Δυνατόν: 0 - 3
	νέκρωση ηπατοκυττάρων	Δυνατόν: 0 - 3
Ύνωσις	Περικυτταρική	Δυνατόν: 0 - 3
	Περιπυλαία	Δυνατόν: 0 - 3
	Κίρρωση	

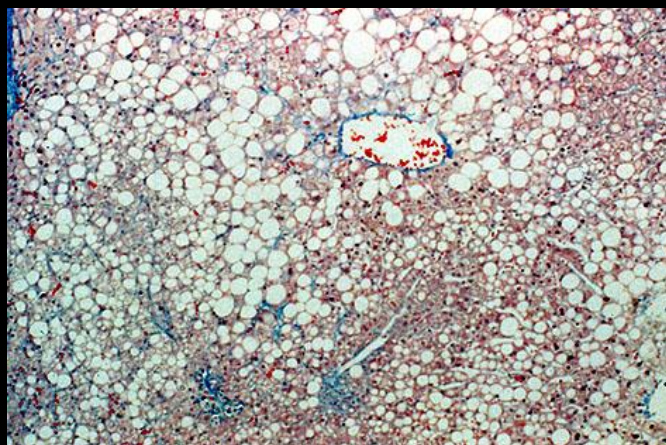
Καπάντας Ε.



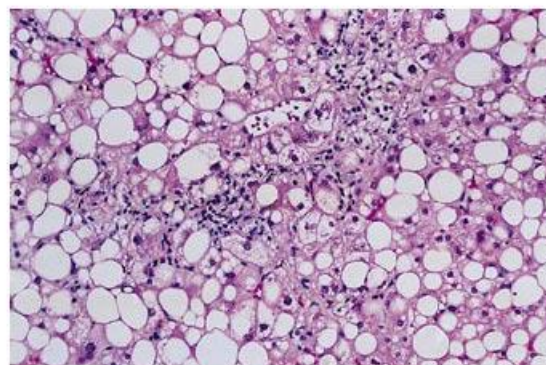
Ιστολογικές εικόνες της NAFLD

N Engl J Med 2002; 346: 1221-1230

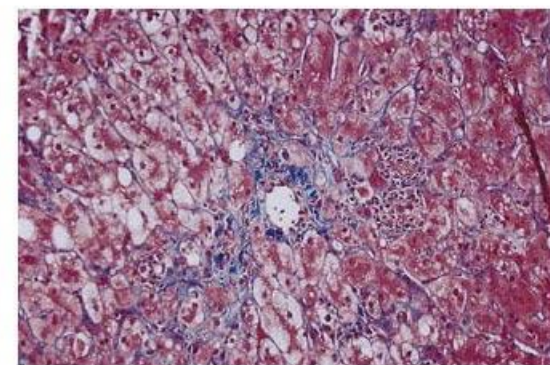
Λιπώδες ήπαρ



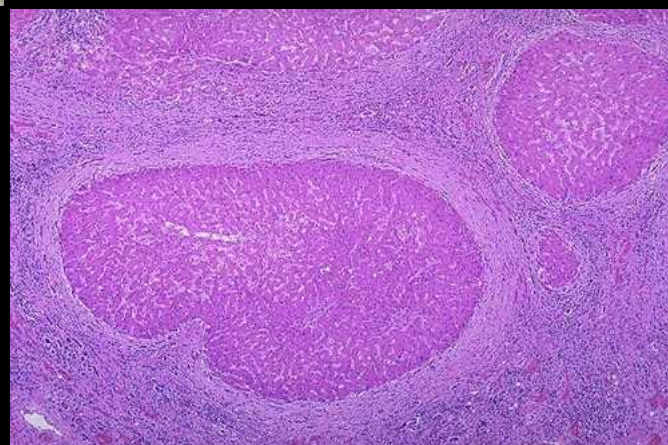
Στεατοηπατίτις



Ίνωση με
αρχόμενη κίρρωση



Κίρρωση



Καπάντας Ε.



Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα: συσχέτιση με παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία & διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη. Ιστολογικά Ευρήματα:

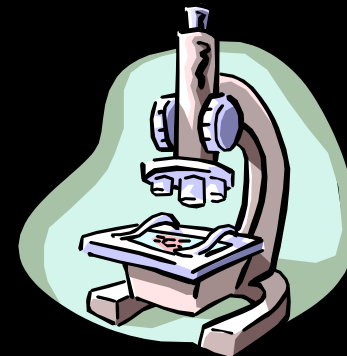
Π. Γιολλάσης, Ε. Καπάντας et al, 4^ο Πανελ. Ηπατολογικό Συνέδριο, Τόμος Περιλήψεων, 1995, σελίς:50

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ:

ΛΙΠΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ:	100 %
ΜΕΓΑΛΟΦΥΣΣΑΛΙΔΩΔΟΥΣ ΤΥΠΟΥ:	70 %
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ:	93.3 %
ΠΥΛΑΙΑ:	70 %
ΛΟΒΙΑΚΗ:	63 %
ΛΙΠΟΦΑΓΟΚΟΚΚΙΩΜΑΤΑ:	30 %
ΙΝΩΣΗ:	67 %

Η ΜΑΣΗ εμφανίζεται πάντα:
σε παχύσαρκους,
που πάσχουν πολύ συχνά
από δυσλιπιδαιμία & ΔΑΓ.

Το ήπαρ παρουσιάζει:
Πάντα λιπώδη διήθηση,
σχεδόν πάντα φλεγμονή &
αρκετά συχνά ίνωση

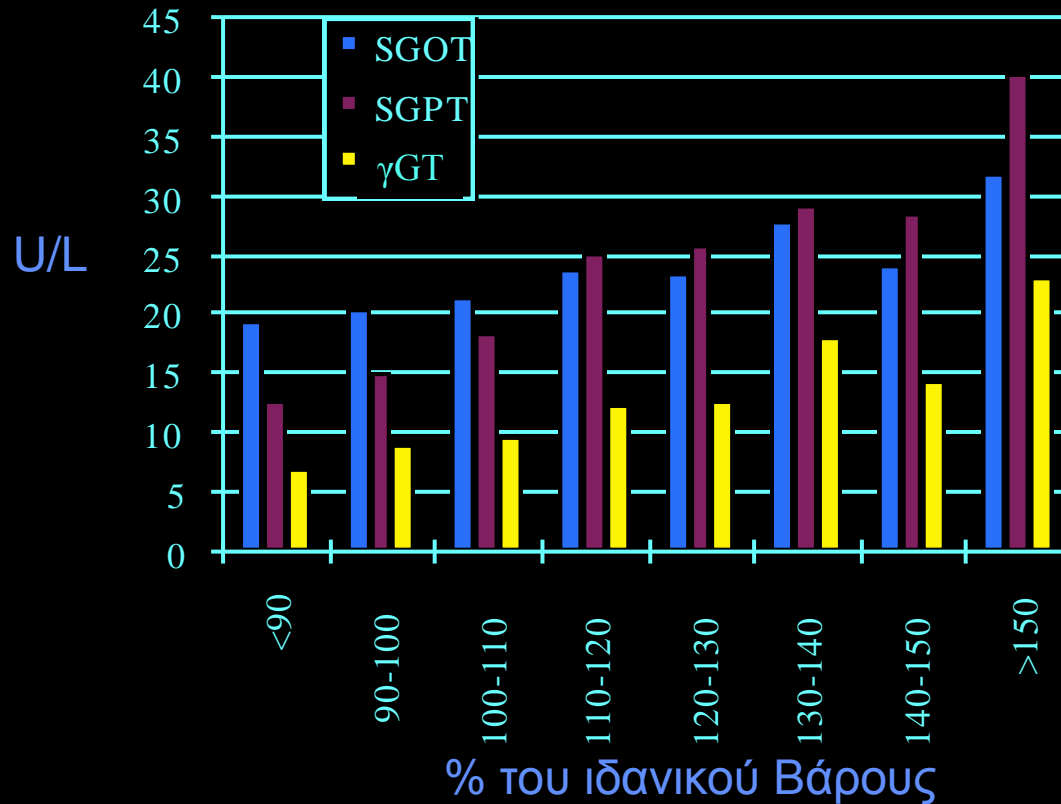


Καπάντας Ε.



Τρανσαμινάσες & γGT σε 2042 μη πότες σε σχέση με το βαθμό Παχυσαρκίας

Int J Obesity 1986; 10: 349-354



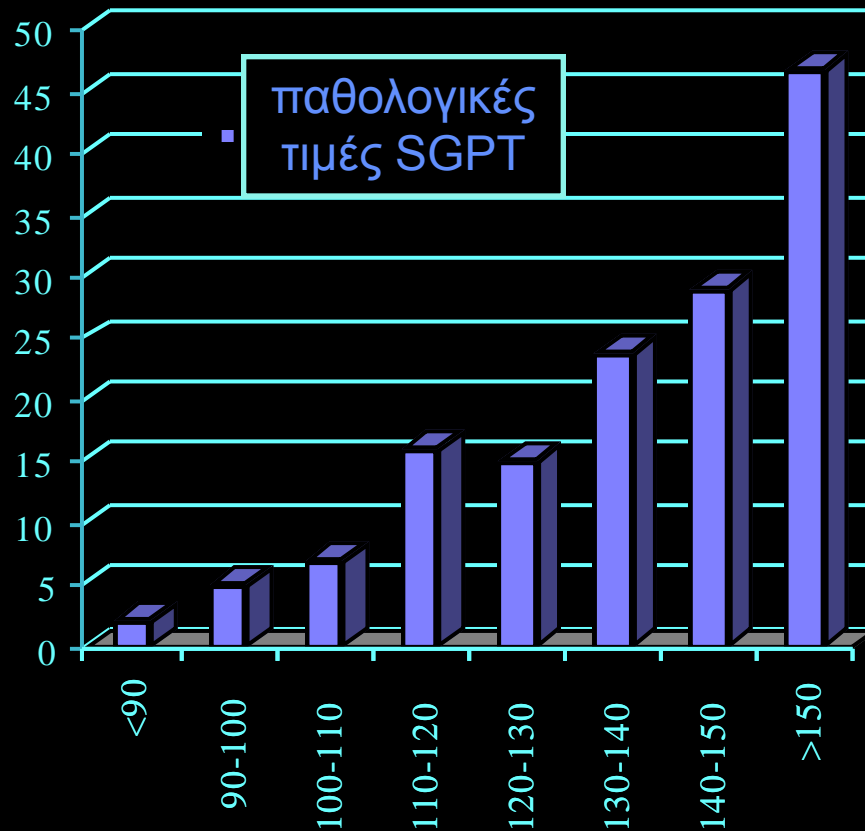
Καπάντας Ε.



Ποσοστό αυξημένων τιμών SGPT σε άνδρες ανάλογα το βαθμό Παχυσαρκίας

Int J Obesity 1986; 10: 349-354

% των ανδρών



% του ιδανικού Βάρους

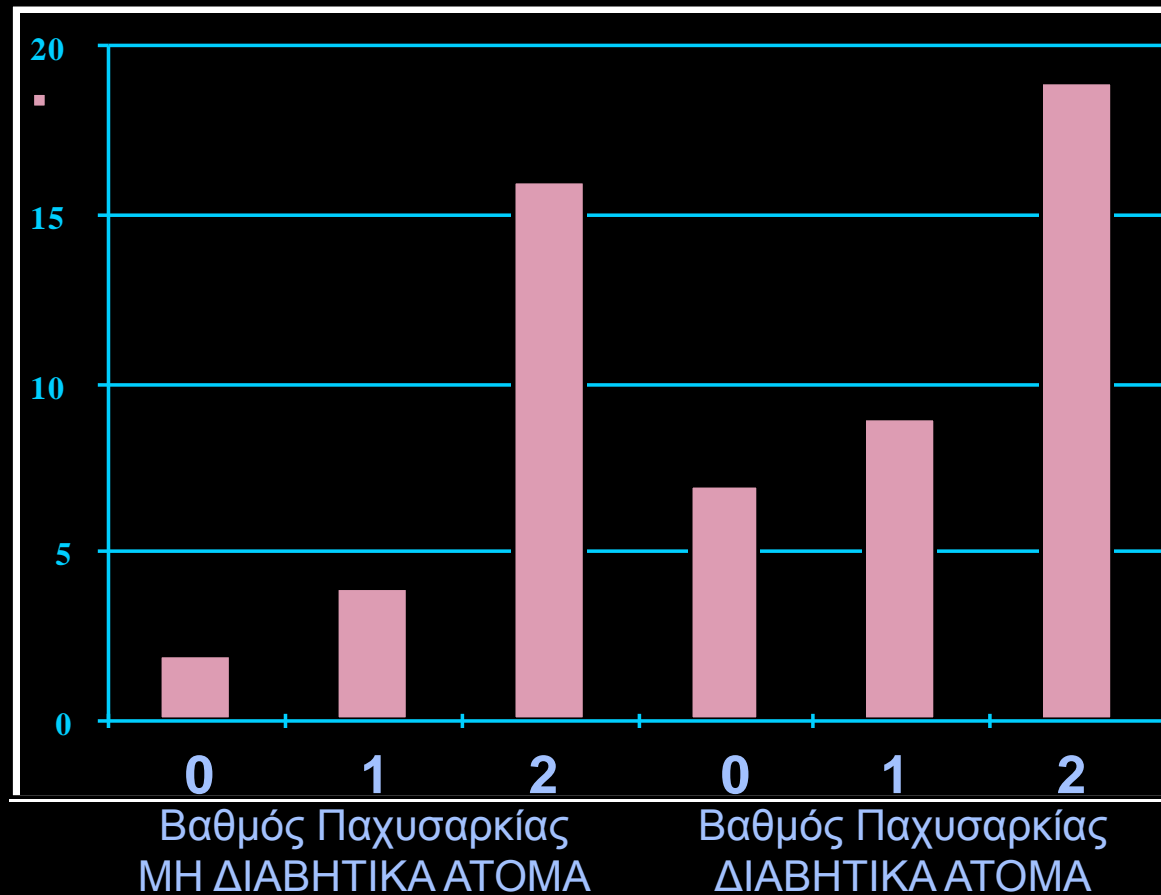
Καπάντας Ε.



Συχνότητα NAFLD ανάλογα το βαθμό Παχυσαρκίας σε Διαβητικά & μη Διαβητικά άτομα

Hepatology 1990; 12: 1111-1117

% συχνότης



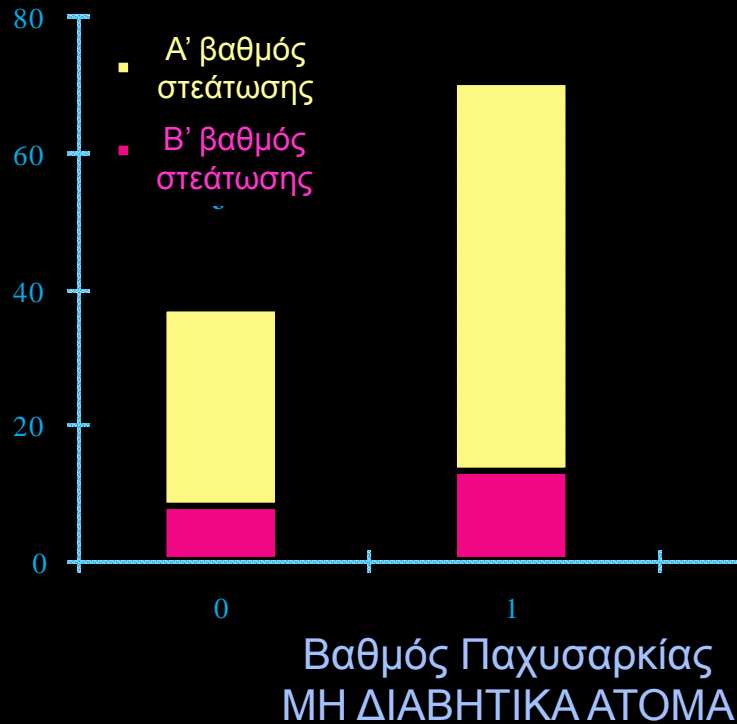
Καπάντας Ε.



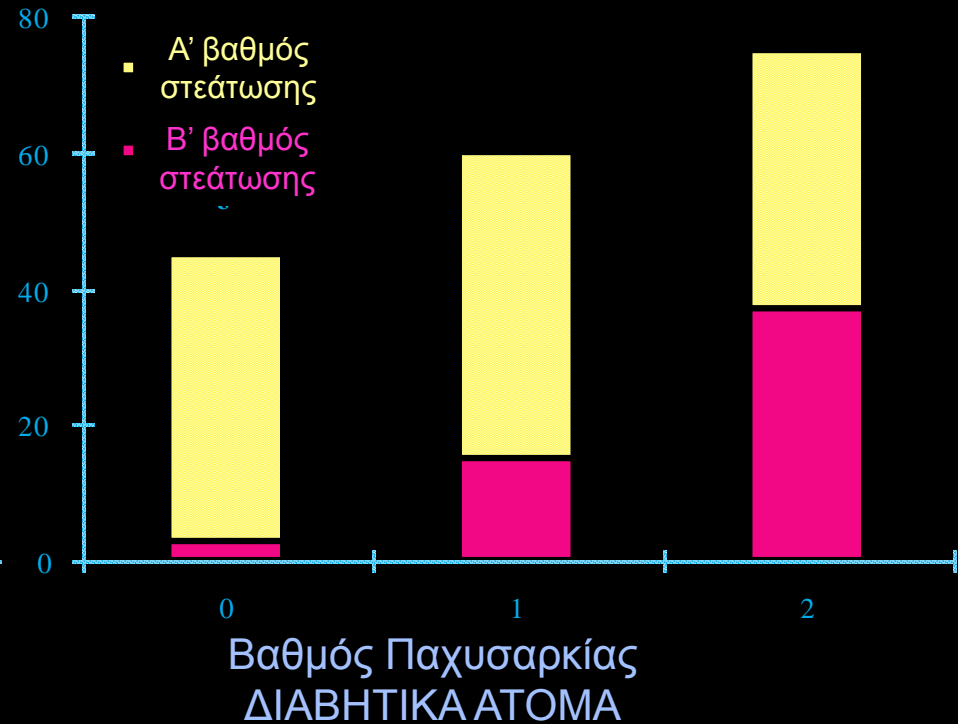
Επίδραση της Παχυσαρκίας & του Σακχ. Διαβήτη τύπου 2 στη Στεάτωση του Ήπατος

Hepatology 1990; 12: 1111-1117

% με Στεάτωση



% με Στεάτωση



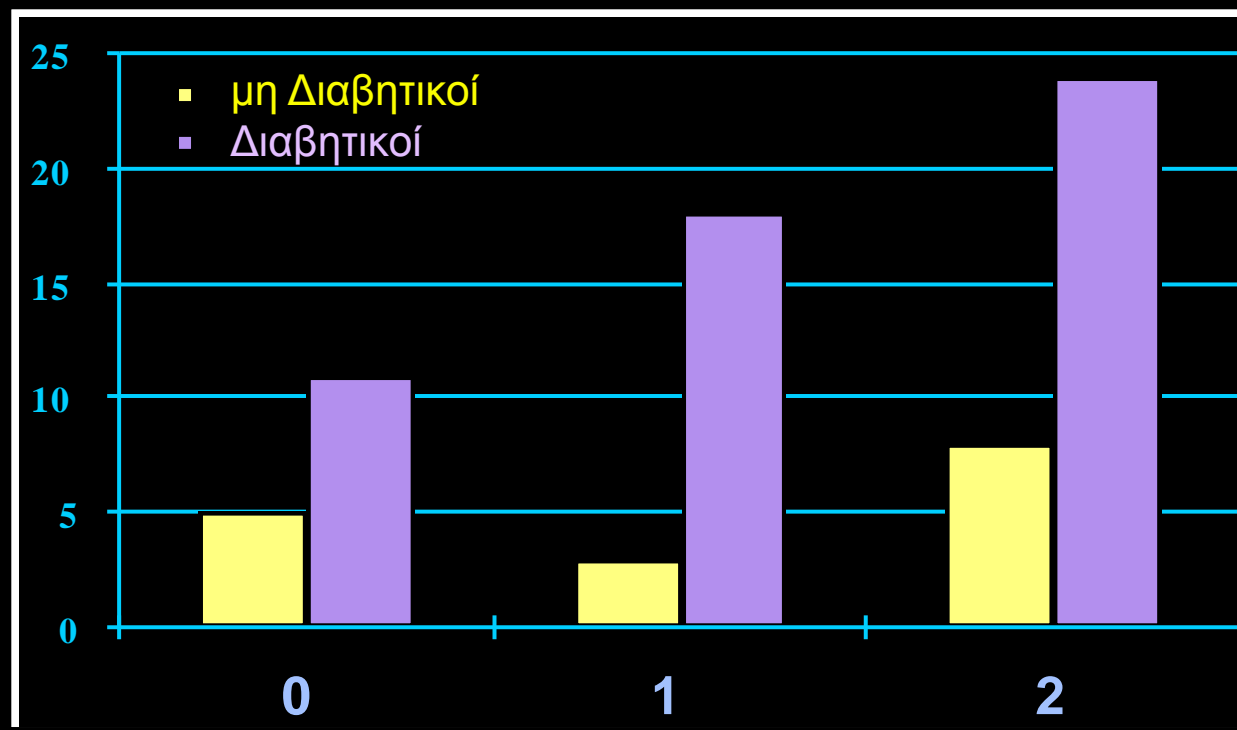
Καπάντης Ε.



Συχνότητα Ίνωσης ανάλογα με το βαθμό Παχυσαρκίας σε Διαβητικά & μη Διαβητικά άτομα

Hepatology 1990; 12: 1111-1117

% συχνότης
Ίνωσης



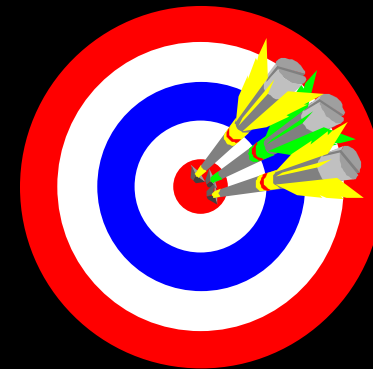
Βαθμός Παχυσαρκίας

Καπάντας Ε.



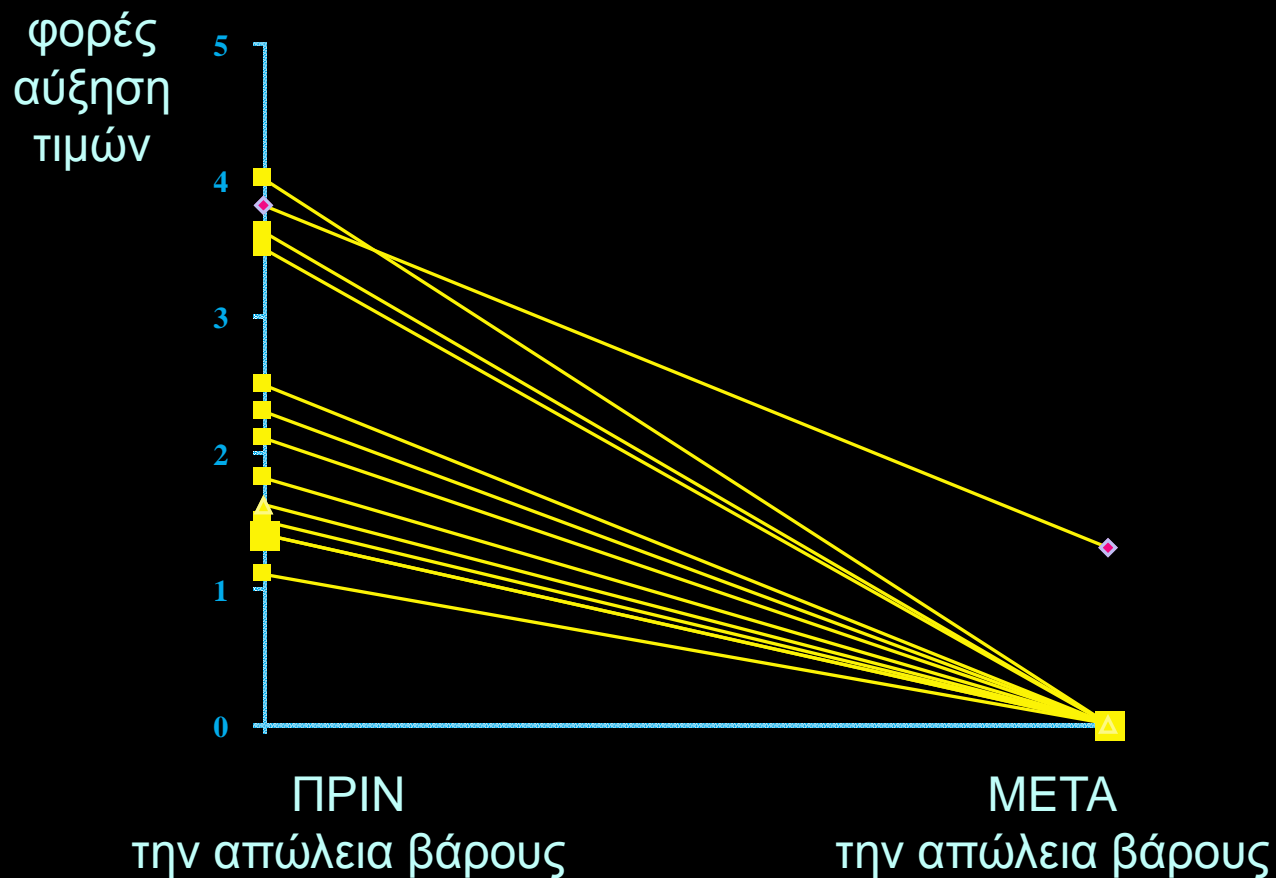
Θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD και της NASH

- Απώλεια βάρους με σωστό ρυθμό
- Ρύθμιση καλύτερη του σακχαρώδη διαβήτη
- Βελτίωση της υπερλιπιδαιμίας
- Αποφυγή αλκοόλ
- Ουρσοδεοξυχολικό οξύ
- Γκεμφιπροζίλη
- Αντιοξειδωτικές ουσίες
- Φάρμακα που μειώνουν την ινσουλινοαντοχή
- Άσκηση ?



Μεταβολή ALT (SGPT) μετά απώλεια βάρους >10% του αρχικού, σε άτομα με αρχικά αυξημένα επίπεδα ALT

Gastroenterology 1990; 99: 1408-1413

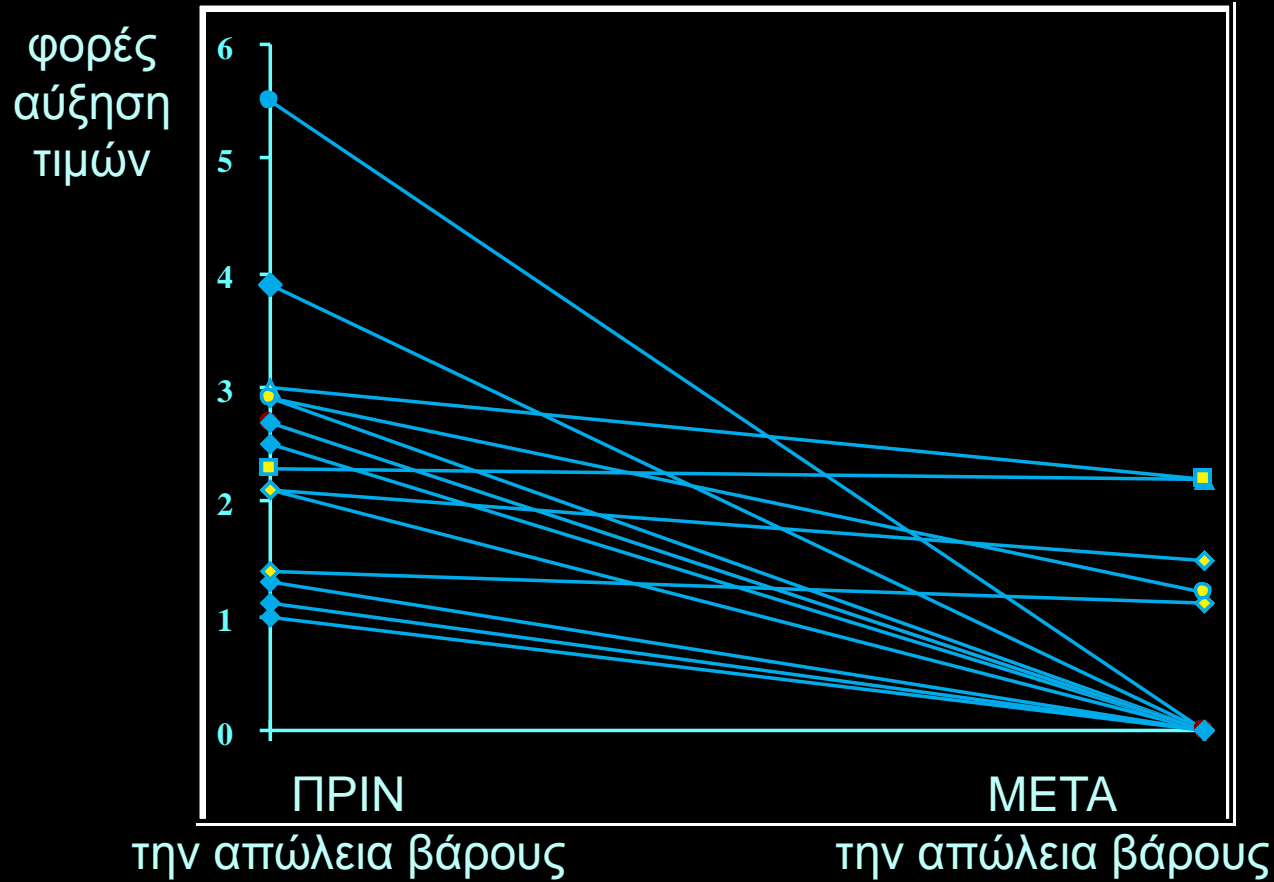


Καπάντας Ε.



Μεταβολή ALT (SGPT) μετά απώλεια βάρους <10% του αρχικού, σε άτομα με αρχικά αυξημένα επίπεδα ALT

Gastroenterology 1990; 99: 1408-1413

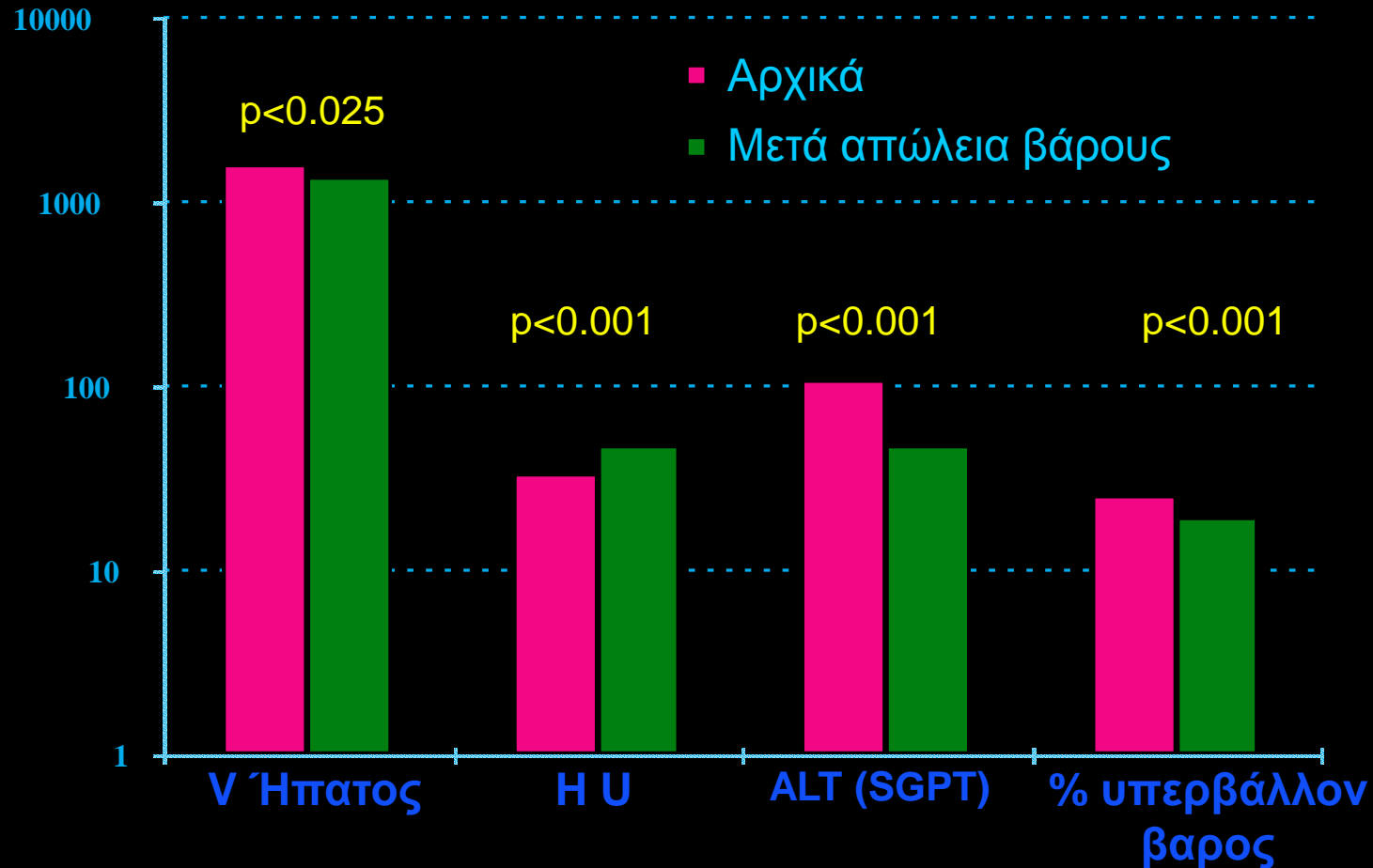


Καπάντας Ε.



Μεταβολές: Όγκου του Ήπατος, μονάδων Hounsfield, ALT (SGPT) & υπερβάλλοντος βάρους, μετά 3 μήνες δίαιτα απώλειας βάρους

Radiology 1987; 162: 845-847



Καπάντας Ε.



Ουρσοδεοξυχολικό οξύ & Κλοφιμπράτη στη θεραπεία της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας

Hepatology 1996; 23: 1464-1467

ουρσοδεοξυχολικό οξύ

➔ ALP, ALT (SGPT), γGT,
βαθμός στεάτωσης

↔ Σωματικό Βάρος, AST
(SGOT), χολερυθρίνη,
βαθμός φλεγμονής,
βαθμός ίνωσης.

* Συσχέτιση ALT & απώλεια βάρους:
 $r=0.49$, $p=0.03$

κλοφιμπράτη

➔ ALP

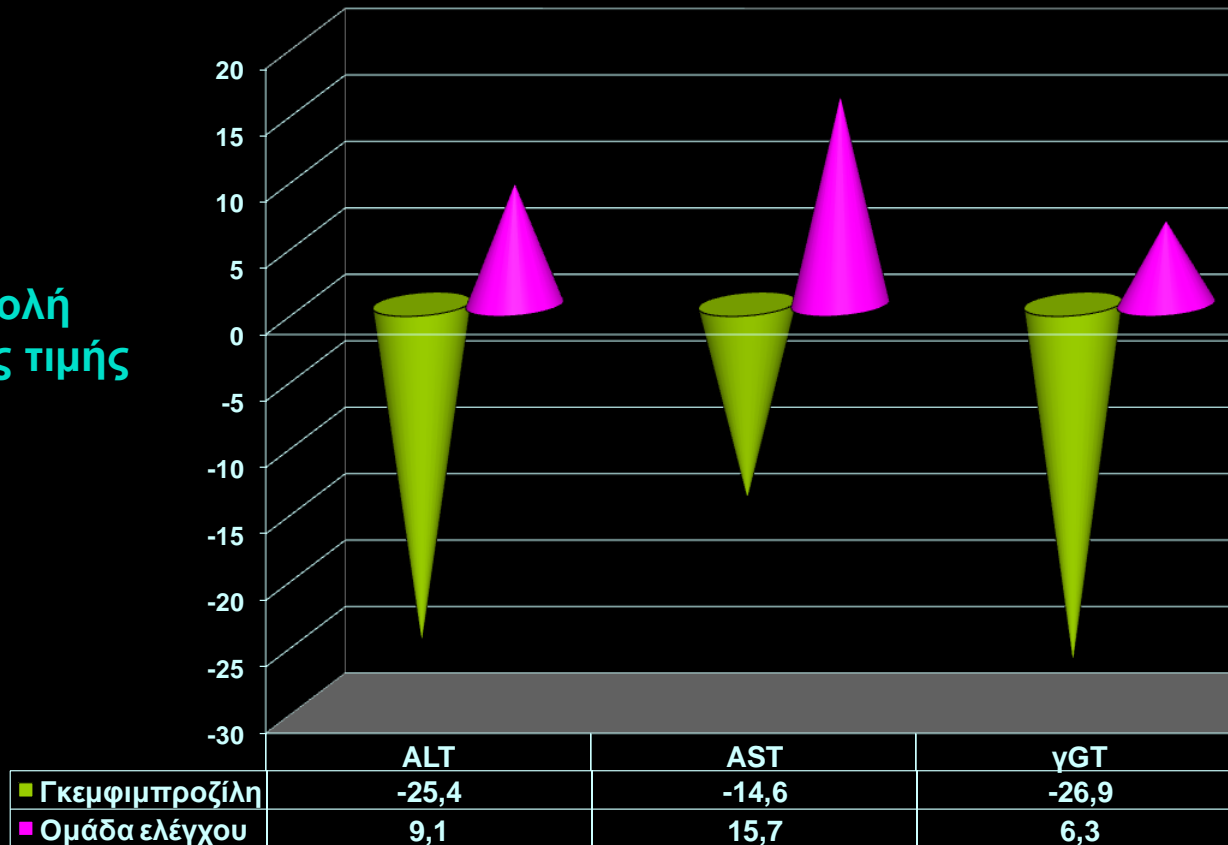
↔ Σωματικό Βάρος,
ALT (SGPT), AST (SGOT),
γGT, χολερυθρίνη,
βαθμός στεάτωσης,
βαθμός φλεγμονής,
βαθμός ίνωσης.



Θεραπεία της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας με 600 mg/ημέρα Γκεμφιπροζίλης για 4 εβδομάδες

J Hepatol 1999; 31: 384

% μεταβολή της αρχικής τιμής



P<0.01

P<0.05

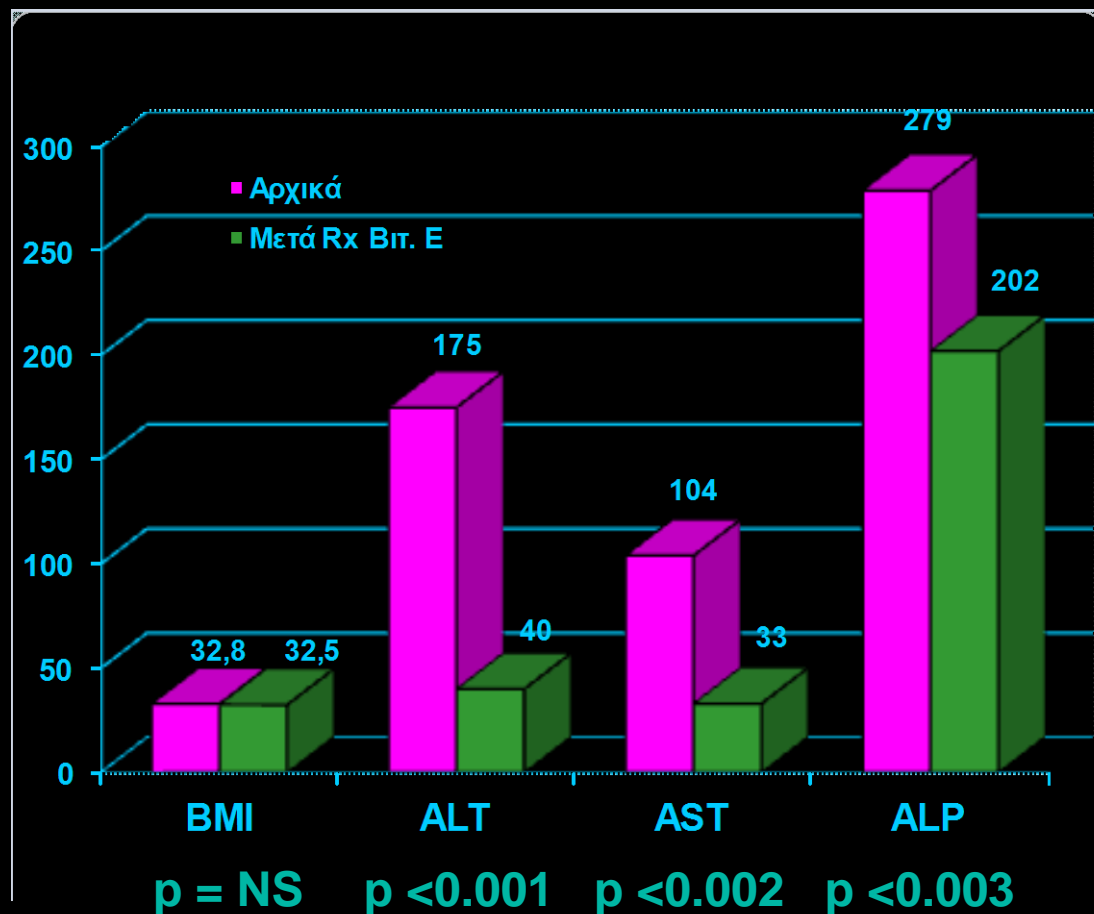
P<0.001

Καπάντας Ε.



Θεραπεία του Λιπώδους Ήπατος Μη Αλκοολικής αιτιολογίας με Βιταμίνη Ε, σε παιδιά & εφήβους <16 ετών

J Pediatr 2000; 136 (6): 734-738

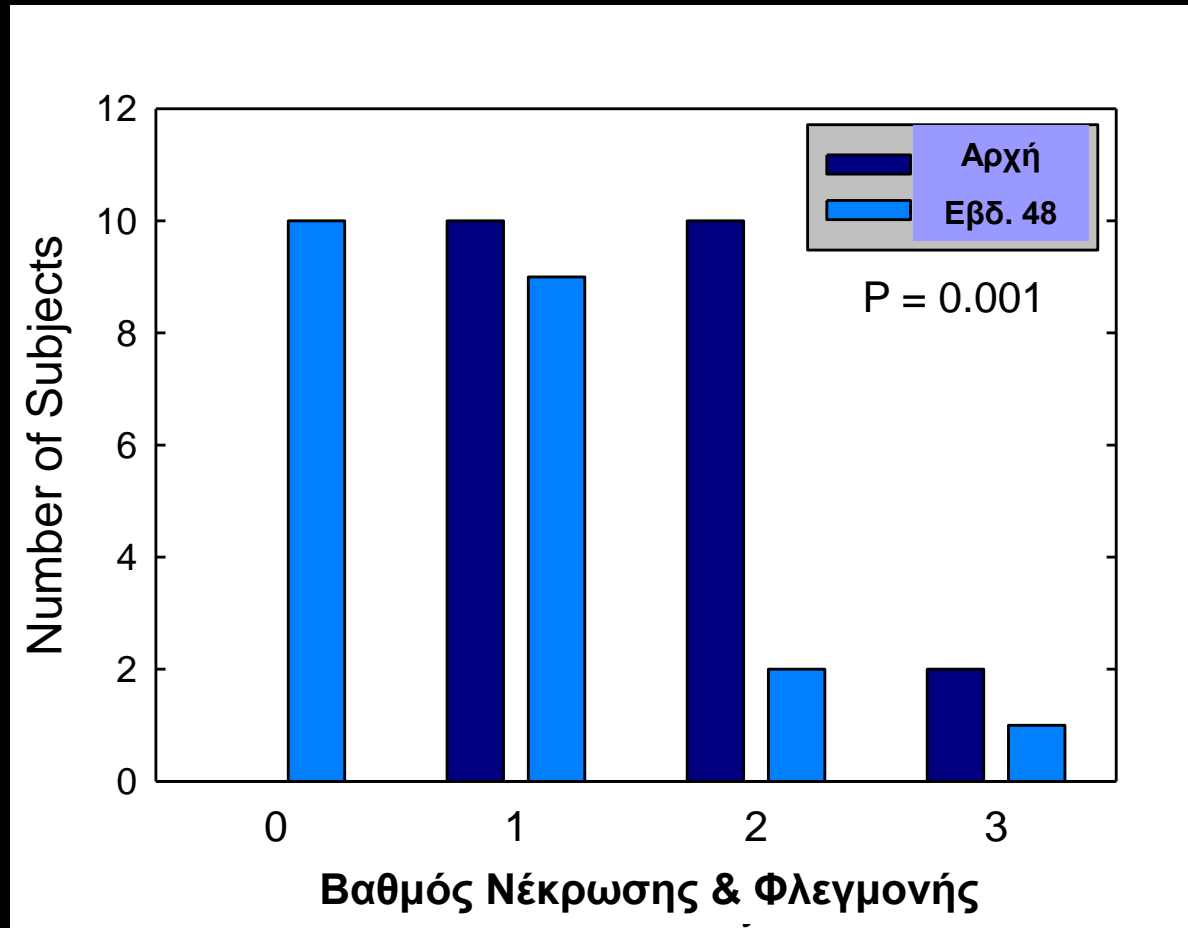


Καπάντας Ε.



Βελτίωση της Ιστολογικής εικόνας της NASH μετά 48 εβδομάδες χορήγησης Rosiglitazone

Hepatology 2003 ; 38: 434-440

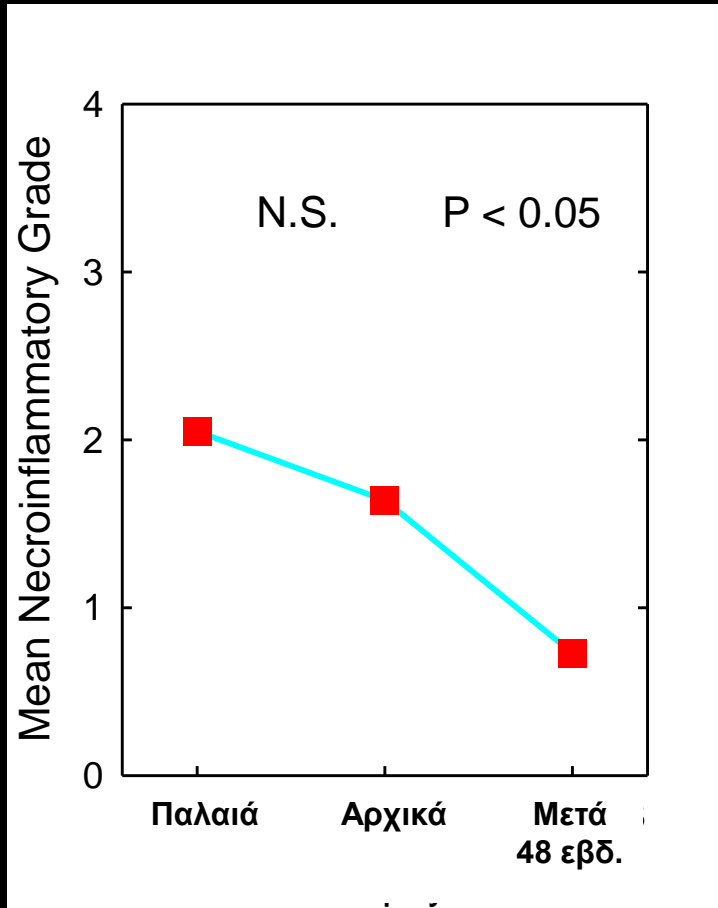


Καπάντας Ε.



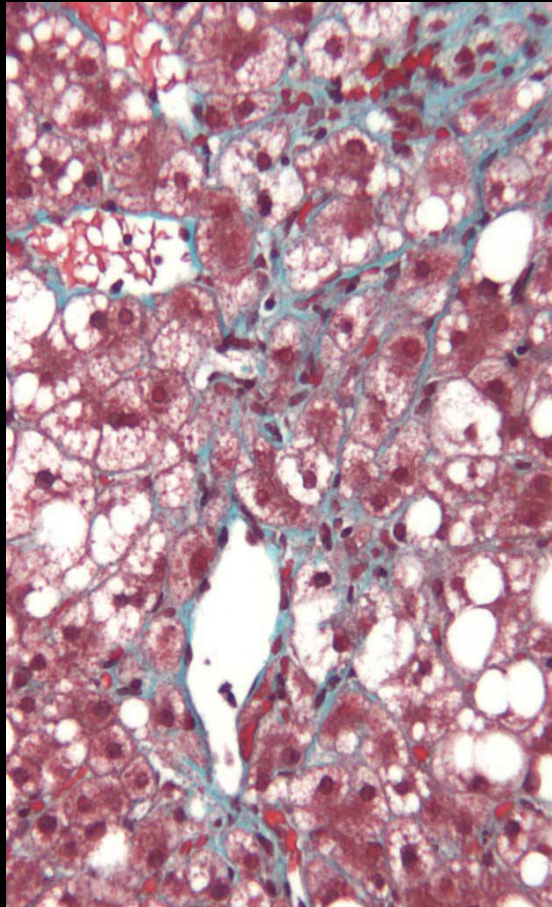
Βελτίωση του βαθμού βαρύτητας της NASH μετά 48 εβδομάδες χορήγησης Rosiglitazone

Hepatology 2003 ; 38: 434-440

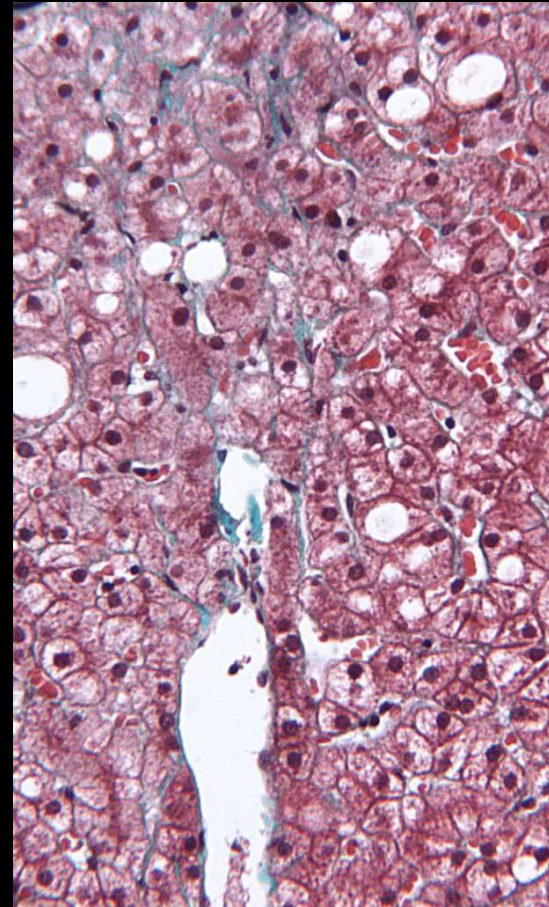


Βελτίωση της Ιστολογικής εικόνας της NASH μετά 48 εβδομάδες χορήγησης Rosiglitazone

Hepatology 2003 ; 38: 434-440



Αρχικά



Μετά 48 εβδομάδες

Καπάντας Ε.





"Nurse, get on the internet, go to SURGERY.COM, scroll down and click on the 'Are you totally lost?' icon."

