

## Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος: διάγνωση, παθογένεια, θεραπεία, συσχέτιση με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

**Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου**  
**Σ.Ι. Παππάς**

### Περίληψη

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) προσβάλλει περίπου το ένα τρίτο του γενικού πληθυσμού και κυρίως άτομα με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και άλλες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ). Η διάγνωση της NAFLD απαιτεί την παρουσία λιπώδους διηθήσεως του ήπατος χωρίς να συνυπάρχει σημαντική κατανάλωση αλκοόλ. Η επιβεβαίωσή της συνήθως γίνεται με απεικονιστικές τεχνικές, αν και αρκετές φορές απαιτείται η βιοψία του ήπατος. Στα άτομα με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, η κλινική εξέταση σε συνδυασμό με τα εργαστηριακά ευρήματα επιτρέπουν τη διαφορική διάγνωση από άλλες χρόνιες παθήσεις του ήπατος. Η ηπατική βιοψία είναι αναγκαία για την επιβεβαίωση της ίνωσης και τη διάκριση μεταξύ μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και στεάτωσης. Ένας μικρός αριθμός ασθενών με NAFLD τελικά θα καταλήξει σε ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η αντίσταση στην ινσουλίνη κατέχει κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση στεάτωσης. Η εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα, το οξειδωτικό stress, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων -α και η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων συμβάλλουν στην εξέλιξη της NAFLD με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) ή και κίρρωσης του ήπατος. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ NAFLD και των κλασικών αλλά και νεότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της σοβαρότητας της ηπατικής βλάβης με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (intima-media thickness, IMT) και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (που αποτελούν δείκτες αθηροσκλήρυνσης) ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Τέλος, βρέθηκε ότι η NAFLD σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη εκδήλωσης μελλοντικού καρδιαγγειακού συμβάματος, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων του ΜΣ. Ο συνδυασμός άσκησης και σταδιακής απώλειας βάρους αποτελεί τη βασική αρχή της θεραπευτικής αντιμετώπισης της NAFLD. Θεραπευτικές στρατηγικές που στόχο έχουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και τη δράση των φλεγμονωδών κυτταροκινών έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

Γ' Παθολογικό Τμήμα &  
Διαβητολογικό Κέντρο  
Γ.Ν. Νίκαιας – Πειραιά  
«Άγιος Παντελεήμων»

## Εισαγωγή – Επιπολασμός

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος [Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)] ή απλή στεατώση ή λιπώδες ήπαρ αποτελεί τη συχνότερη αιτία διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας επηρεάζοντας μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού<sup>1</sup>. Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους υπό μορφή μεγάλων φυσαλίδων μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων, σε αναλογία πάνω από το 5%-10% του βάρους του ήπατος<sup>1</sup>. Πρόκειται για ένα σύνδρομο με ευρύ φάσμα κλινικών και ιστολογικών εκδηλώσεων που παρουσιάζεται σε άτομα με παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) [κεντρική παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), υπερχοληστερόλαια και αρτηριακή υπέρταση]<sup>1</sup>. Στα αρχικά στάδια της NAFLD, στα οποία και αρχίζει η συσσώρευση λιπώδους ιστού στο ήπαρ, δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα και ιστολογικά έχουμε την απλή μακροφουσαλιδώδη ηπατική στεατώση. Στα προχωρημένα όμως στάδια, κυριαρχεί ιστολογικά η παρουσία της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας [nonalcoholic steatohepatitis (NASH)], της ίνωσης και της κίρρωσης<sup>1</sup>.

Η NAFLD αποτελεί την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας στις ΗΠΑ<sup>2,3</sup>, με δεύτερη την HCV λοίμωξη<sup>1,3</sup>. Στον γενικό πληθυσμό η συχνότητα της NAFLD είναι της τάξης του 15%-25%, ενώ στα άτομα με ΣΔτ2 και στα παχύσαρκα άτομα προσεγγίζει το 70%-90%<sup>4,6</sup>. Στα άτομα με δυσλιπιδαιμία η συχνότητα της NAFLD κυμαίνεται από 20% έως 92%<sup>7,8</sup>. Η NAFLD αποτελεί την κυριότερη αιτία ηπατικής διαταραχής στα παιδιά, γεγονός που συμβαδίζει με την παρατηρούμενη αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας στον πληθυσμό αυτό<sup>9</sup>.

Από παλαιά έχει αναγνωρισθεί ότι η παχυσαρκία, και κυρίως η κεντρικού τύπου, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση NAFLD και NASH<sup>9,10</sup>. Μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της NAFLD σχετίζεται θετικά με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>) και την περιμέτρο της μέσης<sup>9,10</sup>. Η NAFLD, εκτός από την κοιλιακή παχυσαρκία, συνδέεται με την παρουσία δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔτ2, που στο σύνολό τους αποτελούν συνιστώσες του ΜΣ. Με βάση τα παραπάνω η NAFLD θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η ηπατική συνιστώσα του ΜΣ<sup>9,10</sup>.

## Διάγνωση της NAFLD

### Κλινικά ευρήματα και εργαστηριακός έλεγχος

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με NAFLD δεν παρουσιάζει συμπτώματα ηπατικής νόσου (77% των ασθενών με NAFLD είναι ασυμπτωματικοί)<sup>4,5</sup>. Ορισμένοι ασθενείς αναφέρουν συμπτώματα εύκολης κόπωσης, καταβολής και επιγαστρικής δυσφορίας. Από την αντικειμενική εξέταση η παρουσία κυρίως παχυσαρκίας, ήπιας ευαισθησίας στο δεξιό υποχόνδριο και ηπατομεγαλίας αποτελούν τα κυριότερα ευρήματα<sup>4,5</sup> (Πίν. 1).

Η αύξηση των ηπατικών ενζύμων αποτελεί την πιο κοινή και συχνά μοναδική εργαστηριακή διαταραχή, χωρίς να αποκλείονται και άλλες εργαστηριακές διαταραχές σε προχωρημένες μορφές NAFLD<sup>4,5</sup>. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς απευθύνονται στον ηπατολόγο λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών ενζύμων σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο (τα επίπεδα των AST και ALT στο 50% των ατόμων με NAFLD είναι συνήθως <200 U/L). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων ανευρίσκονται στο 70% των ατόμων με NAFLD και κατά συνέπεια δεν συνεισφέρουν στη διάγνωσή της. Τα επίπεδα πλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης είναι συνήθως 2-3 φορές υψηλότερα από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια στο 50% των ατόμων με NAFLD<sup>4,5</sup>. Από τον υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο τα επίπεδα χολερυθρίνης και λευκωμάτων πλάσματος συνήθως είναι φυσιολογικά, ενώ τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ουρικού οξέος πλάσματος είναι συχνά αυξημένα.

### Πίνακας 1. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα ασθενών με NAFLD/NASH

1. Ηλικία: Συνήθως 41-60 ετών (ενίοτε 11-20 ετών)
2. Φύλο: Γυναίκες συχνότερα
3. Σχετιζόμενες συνήθειες καταστάσεις
  - Παχυσαρκία (69%-100%)
  - ΣΔτ2 (36%-75%)
  - Υπερχοληστερόλαια (20%-81%)
4. Συμπτώματα: Κανένα (48%-100%)  
(Κοιλιακή ασαφής δυσφορία, Άλγος, Δ. υποχονδρίου, καταβολή)
5. Σημεία: Ηπατομεγαλία (ασυμπτωματική). Σπάνια σημεία χρόνιας ηπατικής νόσου ή πυλαίας υπέρτασης
6. Εργαστηριακά:
  - 2-3πλάσια δ AST, ALT
  - κ.φ. ή φ αλκαλική φωσφατάση
  - κ.φ. αλβουμίνη, χρόνος προθρομβίνης, χολερυθρίνη
  - Πιθανή δ φερριτίνης πλάσματος
  - Απεικονιστικά: Λιπώδες ήπαρ

Αύξηση παρουσιάζει, επίσης, η φερριτίνη στο 50% των ατόμων με NAFLD<sup>4,5</sup>. Ιδιαίτερα δύσκολη, λόγω επικάλυψης, είναι η διαφορική διάγνωση από την αλκοολική λιπώδη νόσο<sup>4,5</sup>.

### Απεικονιστικός έλεγχος

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η διάγνωση της NAFLD απαιτεί την παρουσία λιπώδους διηθήσεως του ήπατος χωρίς να συνυπάρχει μεγάλη κατανόωση οινοπνεύματος (>20 g/ημέρα στις γυναίκες και >40 g/ημέρα στους άνδρες), καθώς οι ιστολογικές αλλοιώσεις της NAFLD είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με ηπατική νόσο αλκοολικής αιτιολογίας<sup>4,5</sup>.

Στη διάγνωση της NAFLD συμβάλλει ο υπερηχογραφικός έλεγχος του ήπατος, κατά τον οποίο παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της ηπατικής ηχογένειας (“bright liver”). Ωστόσο, το υπερηχογράφημα του ήπατος παρουσιάζει μικρή ευαισθησία και ειδικότητα (περίπου 90%), ιδίως όταν το ποσοστό της λιπώδους διήθησης είναι μικρότερο από 33%<sup>4,5</sup>. Επιπλέον, τόσο το υπερηχογράφημα όσο και οι άλλες απεικονιστικές τεχνικές (αξονική και μαγνητική τομογραφία) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ακριβή καθορισμό του ιστολογικού τύπου, τη σταδιοποίηση της NAFLD και την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης<sup>4,5</sup>.

Η διάγνωση της NASH και ο καθορισμός της βαρύτητάς της (στεάτωση, στεατοηπατιτίδα, κίρρωση) απαιτούν τη βιοψία του ήπατος<sup>4,5</sup>. Η παρουσία παχυσαρκίας ή ΣΔτ2, αρτηριακής υπέρτασης, υψηλών επιπέδων ALT (τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερα από την ανώτερη φυσιολογική τιμή), τριγλυκεριδίων πλάσματος και λόγος AST/ALT >1 δικαιολογούν την πραγματοποίηση βιοψίας ήπατος, καθώς στις ομάδες αυτές των ασθενών έχουν υψηλή προγνωστική σημασία<sup>11,12</sup>. Ιστολογικά, σε αυτές τις ομάδες ασθενών, διαπιστώνεται ίνωση στο 66% και κίρρωση στο 25% των ατόμων (σημειώνεται ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος αποτελεί αιτία κρυπτιγνοσύνου κίρρωσης)<sup>11,12</sup>. Η βιοψία του ήπατος πλεονεκτεί έναντι των απεικονιστικών μεθόδων, καθώς διαθέτει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, με μοναδικό μειονέκτημα ότι είναι επεμβατική μέθοδος<sup>11,12</sup>.

### Παθογενετικοί μηχανισμοί της NAFLD/NASH

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της NAFLD περιλαμβάνουν δύο στάδια<sup>13,14</sup>. Το πρώτο στάδιο πε-

ριλαμβάνει την εμφάνιση στεάτωσης και είναι το αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη, λόγω της οποίας αυξάνεται η μεταφορά λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό στο ήπαρ. Το δεύτερο στάδιο είναι το αποτέλεσμα της δράσης των κυτταροκινών (κυρίως του παράγοντα νέκρωσης όγκων, TNF-α) και του οξειδωτικού stress, που έχει ως κατάληξη την εκφύλιση του ηπατοκυττάρου και την ίνωση.

### Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η στεάτωση είναι το αποτέλεσμα του συνδυασμού γενετικών και επίκτητων παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση της λιπόλυσης και την υπερπροσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ (free fatty acids, FFAs)<sup>15,16</sup>. Η αντίσταση στην ινσουλίνη κατέχει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD, οδηγεί σε υπερινσουλιναιμία και συνδέεται με την παχυσαρκία, τον ΣΔτ2 και το ΜΣ<sup>15,16</sup>. Μελέτες έδειξαν ότι η βαρύτητα της αντίστασης στην ινσουλίνη σχετίζεται με τη βαρύτητα της NAFLD και σε άτομα με ΣΔτ2 οδηγεί συχνότερα σε NASH ή και κίρρωση<sup>17</sup>.

Είναι γνωστό ότι η δίαιτα κατέχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση στεάτωσης και οξειδωτικού stress σε διάφορες παθήσεις του ήπατος<sup>18</sup>. Έχει βρεθεί ότι άτομα με NAFLD ακολουθούν συνήθως δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ακόρεστα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη και φτωχή σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, και βιταμίνες E και C σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα των ακόρεστων λιπαρών οξέων σχετίστηκαν με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, με υψηλές μεταγευματικές τιμές τριγλυκεριδίων πλάσματος, καθώς και με άλλους παράγοντες του ΜΣ στα άτομα με NAFLD<sup>19</sup>.

Η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού μετατροπής των τριγλυκεριδίων σε FFAs στον λιπώδη ιστό, τα οποία απελευθερώνονται στην κυκλοφορία<sup>20</sup>. Το παραπάνω φαινόμενο παρατηρείται, επίσης, σε παχύσαρκα άτομα που υποβάλλονται σε δίαιτες γρήγορης απώλειας βάρους. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ενδοκοιλιακός λιπώδης ιστός συμμετέχει περισσότερο στην απελευθέρωση των FFAs και στη στεάτωση του ήπατος σε σχέση με τον περιφερικό λιπώδη ιστό<sup>21</sup>, με μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την απευθείας προσφορά FFAs στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας, καθώς και τη μειωμένη έκκριση λεπτίνης<sup>22</sup>. Η λεπτίνη είναι ορμόνη που παράγεται στο ήπαρ και συμμετέχει στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Εμποδίζει τη συσσώρευση λίπους στα όρ-

γανα, αναστέλλοντας τη λιπογένεση και αυξάνοντας τη λιπόλυση μετά την πρόσληψη περίσσειας θερμίδων<sup>23,24</sup>. Απουσία ή μειωμένη ευαισθησία στη δράση της λεπτίνης παρατηρείται σε γενετικές παθήσεις όπως είναι οι λιποδυστροφίες<sup>23</sup>. Στους ασθενείς αυτούς δεν αναπτύσσεται ο λιπώδης ιστός και το λίπος συσσωρεύεται σε όργανα όπως είναι το ήπαρ, προκαλώντας αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ωστόσο, τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη συμμετοχή της λεπτίνης στη NAFLD είναι αντικρουόμενα.

Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων FFAs έχει δυσμενείς συνέπειες για την ηπατική βιολογία μέσω των παρακάτω μηχανισμών<sup>1</sup>:

- την *de novo* σύνθεση τριγλυκεριδίων,
- την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της ενδοκυττάριας φωσφορυλίωσης,
- την υπεροξειδωση των λιπιδίων.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το ήπαρ προστατεύεται από την τοξικότητα των FFAs μέσω της μετατροπής των τριγλυκεριδίων σε VLDLs (Very low density Lipoproteines). Σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αυτή κατέχουν οι πυρηνικοί υποδοχείς PPAR- $\alpha$  (Nuclear peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- $\alpha$ )<sup>26</sup>. Ωστόσο, σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας συμβαίνουν τα εξής:

- αύξηση της παραγωγής FFAs και τριγλυκεριδίων,
- αύξηση της γλυκόλυσης και της σύνθεσης λιπαρών οξέων,
- αναστολή της οξειδωσης<sup>27</sup> και
- μείωση της απελευθέρωσης τριγλυκεριδίων με τη μορφή των VLDLs<sup>28</sup>.

Η έκκριση της απολιποπρωτεΐνης B, που είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό των VLDLs, είναι μειωμένη στα άτομα με NAFLD<sup>29</sup>. Επιπλέον, τα άτομα με NAFLD παρουσιάζουν υπερτριγλυκεριδαμία τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά, με αποτέλεσμα την αύξηση της προσφοράς λίπους στο ήπαρ<sup>29,30</sup>. Οι παραπάνω διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων συμβάλλουν στην εμφάνιση στεάτωσης.

Αν και στα περισσότερα άτομα με NAFLD δεν παρατηρείται εξέλιξη της νόσου, σε μικρό ποσοστό αυτών θα παρουσιασθεί το δεύτερο στάδιο, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία φλεγμονής και τη διαταραχή της ηπατικής αρχιτεκτονικής. Η στεάτωση κάνει τα ηπατοκύτταρα ευαίσθητα σε εξωτερικά ερεθίσματα, οδηγώντας τα σε κυτταρικό θάνατο μέσω της απόπτωσης<sup>31</sup>. Και στο στάδιο αυτό ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της αντί-

στασης στην ινσουλίνη, του οξειδωτικού stress και των κυτταροκινών<sup>32</sup>.

#### Οξειδωτικό stress

Η αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο FFAs στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, την υπεροξειδωση των λιπιδίων και το οξειδωτικό stress<sup>33</sup>. Το οξειδωτικό stress προκαλεί βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες και στο μιτοχονδριακό DNA<sup>34</sup>. Η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων προκαλεί διαταραχή στη μεταφορά ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα αυξάνοντας την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση του ηπατοκυττάρου<sup>35</sup>.

#### TNF- $\alpha$

Ο TNF- $\alpha$  κατέχει βασικό ρόλο στη παθογένεια της NAFLD. Η αύξηση της παραγωγής του TNF- $\alpha$  από τα ηπατοκύτταρα και τα κύτταρα Kupffer προκαλείται από το οξειδωτικό stress<sup>36</sup> και τις τοξίνες (λιποπολυσακχαρίτες) που απελευθερώνονται από βακτηρίδια του πεπτικού συστήματος<sup>37</sup>. Ο TNF- $\alpha$  επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνει τα επίπεδα των FFAs, τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, καθώς και την απόπτωση και νέκρωση των ηπατοκυττάρων<sup>38</sup>.

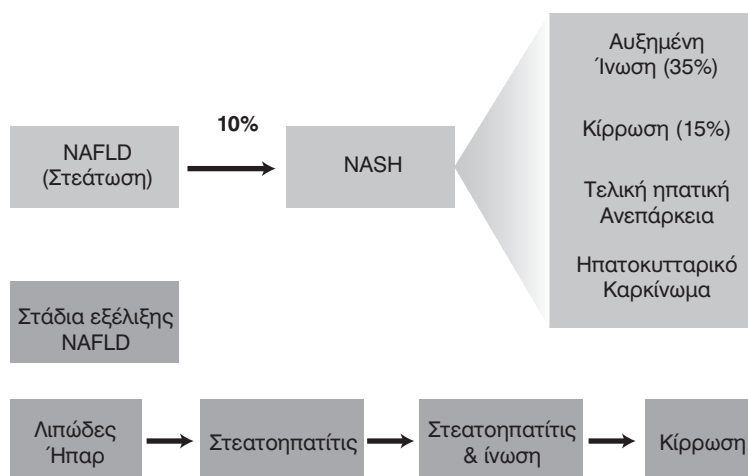
#### Γενετικοί παράγοντες

Μελέτες έχουν δείξει ότι και γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη NAFLD. Πρόκειται για γονίδια που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>39</sup>, τον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων<sup>40</sup>, την παχυσαρκία<sup>41</sup>, το οξειδωτικό stress και τη σύνθεση κυτταροκινών<sup>42,43</sup>.

### Φυσική πορεία – εξέλιξη της NAFLD

Το 10% των περιπτώσεων στεάτωσης εξελίσσεται σε NASH και το 35% των περιπτώσεων NASH εξελίσσεται σε ίνωση. Εξ αυτών το 15% αναπτύσσει κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και τελικά ηπατοκυτταρικό καρκίνο<sup>1-6</sup>. Η ανάπτυξη κίρρωσης επί εδάφους NASH έχει δυσμενή πρόγνωση με υψηλά ποσοστά θνητότητας (περίπου 30% των ασθενών) σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα<sup>1-6</sup> (Εικ. 1).

Σε μελέτη παρακολούθησης, διάρκειας 9 ετών, το 50% των ατόμων με NAFLD δεν παρουσίασε εξέλιξη της ηπατικής βλάβης, το 4% παρουσίασε βελτίωση και το 27% ανέπτυξε ίνωση, από το οποίο το 19% κατέληξε σε κίρρωση<sup>1-6</sup>. Τα άτομα που έχουν ιστολογικά μόνο στεάτωση, έχουν καλύτερη πρόγνωση. Παράγοντες κινδύνου εξέλιξης προς



**Εικ. 1.** Εξέλιξη της NAFLD.

κίρρωση είναι η παχυσαρκία, ο ΣΔτ2 και ο λόγος AST/ALT >1. Τα άτομα αυτά πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά<sup>1-6</sup>. Συνοψίζοντας, τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η παρουσία NAFLD σχετίζεται με μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>1-6</sup>.

### Συσχέτιση της NAFLD με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Η συσχέτιση της NAFLD με τους παράγοντες του ΜΣ έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες. Η κοιλιακή παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία (υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος και χαμηλές συγκεντρώσεις HDL-χοληστερόλης) και ο ΣΔτ2 συχνά συνδέονται με τη NAFLD<sup>1-6</sup>. Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς με NAFLD παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας. Είναι γνωστό ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί παράγοντα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και συμβάλλει στη δυσμενή εξέλιξη της NAFLD<sup>1-6</sup>.

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ NAFLD και νεότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η λιπονεκτίνη<sup>44-46</sup>. Ως γνωστόν η λιπονεκτίνη είναι μια κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, διαθέτει αντιαθηρογόνες ιδιότητες και είναι μειωμένη στα άτομα με NAFLD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Η μειωμένη σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης Β συμβάλλει στην ανάπτυξη και εξέλιξη της NAFLD μέσω των διαταραχών των επιπέδων της VLDL, αυξάνοντας τη συγκέντρωση

των αθηρογόνων τριγλυκεριδίων<sup>44-46</sup>.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα με NAFLD έχουν υψηλότερες τιμές πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (intima-media thickness, IMT), που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη παρουσίας αθηρωματικής νόσου<sup>47</sup>. Το παραπάνω εύρημα επιβεβαιώθηκε από πληθυσμιακή μελέτη που έδειξε μεγαλύτερη συχνότητα αθηρωματικών αλλοιώσεων στις καρωτίδες ατόμων με NAFLD<sup>48</sup>. Μειονέκτημα των παραπάνω μελετών είναι το γεγονός ότι η διάγνωση της NAFLD βασίστηκε αποκλειστικά στον υπερηχογραφικό έλεγχο και δεν επιβεβαιώθηκε από βιοψία ήπατος<sup>1-6</sup>. Πειραματική μελέτη έδειξε ότι η αύξηση του IMT σχετιζόταν με τη βαρύτητα της εξέλιξης της NAFLD ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>49</sup>. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε πρόσφατα και σε μια μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με NAFLD<sup>50</sup>.

Αποτελέσματα πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι οι ασθενείς με NAFLD παρουσιάζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που αποτελεί έναν από τους νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>51,52</sup>. Η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία (flow-mediated vasodilation, FMD) βρέθηκε μειωμένη στα μη διαβητικά άτομα με NAFLD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και η μείωσή της σχετιζόταν με την ιστολογική σοβαρότητα της NAFLD ανεξάρτητα της ηλικίας, του φύλου, της αντίστασης στην ινσουλίνη και άλλων παραγόντων του ΜΣ<sup>51</sup>. Ο δεκαετής κίνδυνος στεφανιαίων συμβαμάτων, που υπολογίστηκε από την εξίσωση Framingham, ήταν αυξημένος στους ασθενείς αυτούς<sup>51</sup>. Όμοια, σε άτομα

με ΣΔτ2 και καλό γλυκαιμικό έλεγχο η παρουσία υψηλών επιπέδων ηπατικών ενζύμων συσχετίστηκε με αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μείωση της FMD<sup>52</sup>.

Άτομα με ΣΔτ2 και υπερηχογραφικά διαγνωσμένη NAFLD παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά μακροαγγειακής νόσου σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς NAFLD. Η σχέση μεταξύ NAFLD και καρδιαγγειακής νόσου ήταν ανεξάρτητη από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, τον γλυκαιμικό έλεγχο και τη χρήση των φαρμάκων και συσχετιζόταν μόνο με την παρουσία ΜΣ<sup>53</sup>.

Πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι οι ασθενείς με NAFLD εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας έναντι του γενικού πληθυσμού<sup>54,55</sup>. Ειδικότερα, μελέτη έδειξε ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη δεύτερη, μετά τον καρκίνο, πιο συχνή αιτία θανάτου σε 132 ασθενείς με NAFLD που παρακολούθηθηκαν για  $\approx$ 18 έτη, με ποσοστά παρόμοια με τις υπόλοιπες ηπατοπάθειες<sup>54</sup>. Όμοια, σε ομάδα 420 ασθενών με NAFLD με μέση διάρκεια παρακολούθησης 7,6 έτη βρέθηκε ότι η συνολική θνησιμότητα αυξήθηκε στους ασθενείς με NAFLD σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, με κυριότερες αιτίες θανάτου την καρδιαγγειακή νόσο και τον καρκίνο<sup>55</sup>. Η ηλικία και η παρουσία διαβήτη και κίρρωσης αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς<sup>55</sup>. Σε άλλη μελέτη, με διάρκεια παρακολούθησης 10 ετών, βρέθηκε ότι άτομα με υψηλά επίπεδα ALT, από τα οποία το μεγαλύτερο ποσοστό παρουσίαζε NAFLD, είχαν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου<sup>56</sup>.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η NAFLD συμβάλλει στο υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν είναι κατανοητοί πλήρως. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και η δυσλιπιδαιμία που συνοδεύουν τη NAFLD<sup>57,58</sup>. Η παραπάνω υπόθεση ενισχύεται από αποτελέσματα πρόσφατων μελετών που έδειξαν ότι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης ΜΣ. Ένας άλλος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει τη NAFLD με την αθηροσκλήρυνση περιλαμβάνει την παρουσία φλεγμονής και το οξειδωτικό stress<sup>57,58</sup>. Τέλος, η NAFLD ενδεχομένως να συμβάλλει στην εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης μέσω των μειωμένων επιπέδων λιπιδίων πλάσματος και τη μεταγευματική λι-

παιμία<sup>57,58</sup>.

Μέχρι σήμερα δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένα τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της NAFLD στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Εντούτοις, υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ότι διατροφικές παρεμβάσεις με στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους<sup>59</sup> και η χορήγηση παραγόντων που ευαισθητοποιούν τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης, όπως είναι η μετφορμίνη και οι γλιταζόνες<sup>60</sup>, έχουν θετικά αποτελέσματα στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με NAFLD.

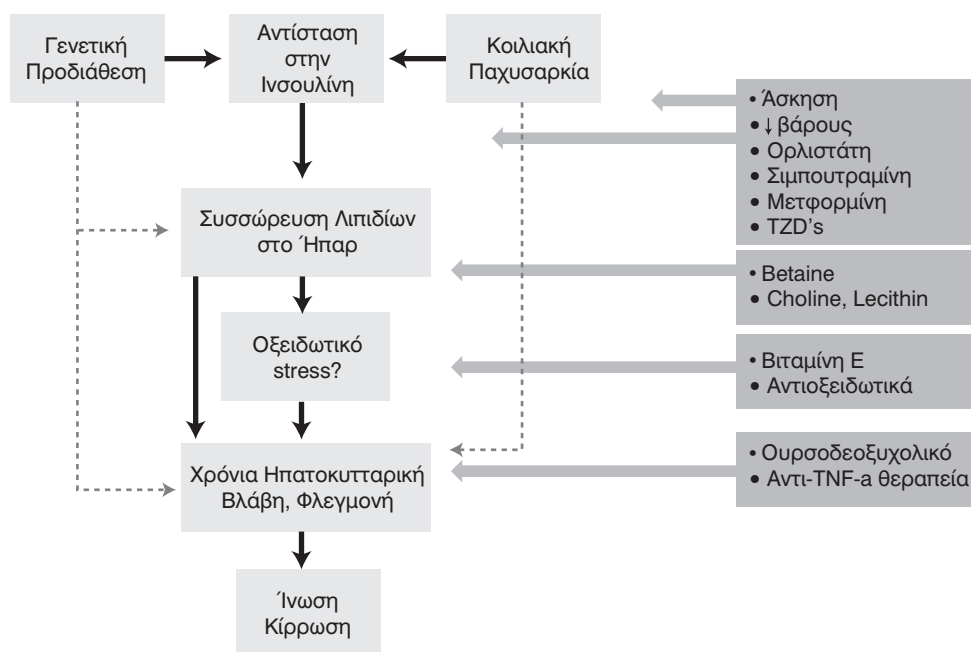
### Θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία που να στοχεύει αποκλειστικά στη NAFLD, λόγω έλλειψης αποδεικτικών δεδομένων από μελέτες παρέμβασης (λίγες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, χωρίς ιστολογικά δεδομένα και με μικρή διάρκεια παρακολούθησης). Η θεραπευτική της αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη θεραπεία των επιμέρους παραγόντων κινδύνου, κυρίως του ΣΔτ2 και της υπερλιπιδαιμίας, που ευθύνονται για την εμφάνιση και εξέλιξη της (Εικ. 2). Η αντιμετώπιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, με πρόγραμμα απώλειας βάρους και άσκησης, αποτελεί βασική θεραπευτική αντιμετώπιση σε όλους τους ασθενείς με NAFLD. Συγκεκριμένα προτείνεται:

- Απώλεια βάρους (10% του αρχικού) με ολιγοθερμιδική διαίτα, που να περιέχει φυτικές ίνες, βιταμίνη C και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>61</sup>. Θα πρέπει να αποφεύγεται η απότομη απώλεια βάρους και οι μακρές περιόδους νηστείας, καθώς αυξάνουν τα επίπεδα των FFAs. Η σταδιακή απώλεια βάρους έχει συσχετισθεί με βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας<sup>62</sup>.

- Από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την παχυσαρκία, η ορλιστάτη, ένας αναστολέας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, βρέθηκε πρόσφατα ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με NAFLD, βελτιώνοντας τα επίπεδα των τρανσ-αμινασών και μειώνοντας τη στεάτωση και τη φλεγμονή<sup>63</sup>. Και η σιμπουτραμίνη έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και τις υπερηχογραφικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με NAFLD<sup>64</sup>.

- Άσκηση (30 min 3-5 φορές/εβδομάδα) όπως περπάτημα και jogging. Μελέτες έδειξαν ότι η άσκηση βελτιώνει τις βιοχημικές και ιστολογικές αλλοιώσεις του ήπατος<sup>65</sup>.



Εικ. 2. Στόχοι θεραπείας ανάλογα με την παθογένεια της NAFLD/NASH.

• Αποφυγή αλκοόλ, ιδίως σε άτομα που έχουν αναπτύξει ίνωση.

• Αποφυγή χορήγησης ηπατοτοξικών φαρμάκων (αμιδοαρόνη, ταμοξιφένη κ.ά.).

• Σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία (BMI > 35-40%) και NAFLD οι χειρουργικές επεμβάσεις θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια θεραπευτική λύση, χωρίς ωστόσο να υπάρχει τεκμηρίωση από μεγάλες κλινικές μελέτες<sup>66</sup>.

• Επίτευξη ευγλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔτ2 είτε με αντιδιαβητικά δισκία είτε με ινσουλίνη.

• Αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας, είτε με δίαιτα είτε με υπολιπιδαιμικά δισκία. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του μέτρου αυτού είναι υπό αμφισβήτηση, καθώς μελέτη, διάρκειας 1 έτους, με τη χρήση κλοφιμπράτης (2 g/ημέρα) δεν έδειξε ιστολογική βελτίωση της NAFLD<sup>67</sup>. Σε άλλη, όμως, μελέτη βρέθηκε ότι θεραπεία με βενζαφιμπράτη (600 mg/ημέρα) είχε ευνοϊκά αποτελέσματα τόσο στις βιοχημικές παραμέτρους όσο και στην εμφάνιση στεάτωσης<sup>68</sup>. Ευνοϊκά αποτελέσματα στη NAFLD με υπερλιπιδαιμία βρέθηκε να έχει και η χορήγηση ατορβαστατίνης<sup>69</sup>.

• **Μείωση της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.** Είναι γνωστό ότι η μετφορμίνη και οι γλιταζόνες βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και αποτελούν λογική θεραπευτική προσέγγιση της NAFLD, αφού η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι σχεδόν πάντα παρούσα στα άτομα

με NAFLD. Μελέτη έδειξε ότι η τρογλιταζόνη προκάλεσε μείωση των επιπέδων των τρανσαμινασών σε παχύσαρκες γυναίκες με NAFLD, αν και δεν παρατηρήθηκε απώλεια βάρους<sup>70</sup>. Ωστόσο, η τρογλιταζόνη αποσύρθηκε, καθώς παρατηρήθηκαν περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας. Η ροσιγλιταζόνη, μια νεότερης γενιάς γλιταζόνη, βρέθηκε να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και την ηπατική ιστολογία<sup>71</sup>. Μελέτη σε 22 άτομα με NAFLD έδειξε ότι η χορήγηση ροσιγλιταζόνης 4 mg δύο φορές την ημέρα για 48 εβδομάδες μείωσε τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, προκάλεσε μείωση των επιπέδων της ALT (από 86 σε 37 U/l) παράλληλα με τη βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη. Επιπλέον, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση των ιστολογικών δεδομένων (στεάτωση, φλεγμονή και ίνωση)<sup>72</sup>. Όμοια, η χορήγηση πιογλιταζόνης 30 mg για 48 εβδομάδες σε 18 μη διαβητικές γυναίκες με NAFLD προκάλεσε επάνοδο των επιπέδων της ALT στα φυσιολογικά επίπεδα στο 72% των ατόμων<sup>73</sup>. Επίσης, παρατηρήθηκαν μείωση της συσσώρευσης λίπους στο ήπαρ, βελτίωση των ιστολογικών αλλοιώσεων της στεάτωσης και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Σχετικά με την πιογλιταζόνη σημαντική είναι η διπλή τυφλή με placebo, τυχαioποιημένη μελέτη σε 55 άτομα με NAFLD, 6μηνης διάρκειας, στην οποία διαπιστώθηκε μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, μείωση των επιπέδων

των AST και ALT, αύξηση των επιπέδων λιπονεκτίνης, μείωση του TNF- $\alpha$ , μείωση του ηπατικού λίπους και βελτίωση των ιστολογικών αλλοιώσεων<sup>74</sup>.

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD έχει χρησιμοποιηθεί και η μετρορμίνη. Η μετρορμίνη έχει δοκιμασθεί σε 6 μελέτες, με μικρό αριθμό ασθενών (<30) και με μικρή διάρκεια παρακολούθησης – οι πιο πολλές όχι τυχαιοποιημένες – και μόνο μία έδειξε βελτίωση των ιστολογικών ευρημάτων, αν και σε όλες παρατηρήθηκε βελτίωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (μείωση κυρίως της ALT)<sup>75</sup>. Μελέτες σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο έδειξαν ότι η μετρορμίνη εκτός από τη βελτίωση της υπερινσουλιναϊμίας και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, προκαλεί μείωση των επιπέδων του TNF- $\alpha$ , που όπως έχει ήδη αναφερθεί συμμετέχει στην παθογένεια της NAFLD<sup>76</sup>. Σε επίμυες *ob/ob* με έλλειψη λεπτίνης και με αντίσταση στην ινσουλίνη η χορήγηση μετρορμίνης προκάλεσε μείωση της έκφρασης του TNF- $\alpha$ <sup>75</sup>. Η χορήγηση 500 mg μετρορμίνης σε 14 ασθενείς με NAFLD για 4 μήνες βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη, προκάλεσε επάνοδο των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στα φυσιολογικά επίπεδα και μείωσε τον όγκο του ήπατος στο 50% των ασθενών<sup>77</sup>. Σε πρόσφατη κλινική μελέτη, σε 17 ασθενείς με NAFLD, συγκρίθηκε η χορήγηση 850 mg μετρορμίνης με ολιγοθερμιδική δίαιτα. Βρέθηκε ότι η μετρορμίνη βελτίωσε τον λόγο ALT/AST, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και προκάλεσε μείωση της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου<sup>78</sup>. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης ως προς τη φλεγμονώδη δραστηριότητα και την ίνωση. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η χορήγηση exendin-4, ενός αναλόγου GLP-1, αναστρέφει την ηπατική στεάτωση σε επίμυες *ob/ob*<sup>79</sup>.

Εκτός από τα παραπάνω για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD έχουν δοκιμασθεί:

- **Αντιβιοτικά.** Έχει ήδη αναφερθεί ότι οι λιποπρωτεΐνες που παράγονται από βακτηρίδια του πεπτικού συστήματος ενέχονται στην ανάπτυξη της NAFLD. Η χορήγηση από του στόματος μετρονιζαδόλης (0,75-2 g/ημέρα για 3 μήνες) έχει βρεθεί ότι υποστρέφει τη στεάτωση<sup>80</sup>.

- **Προβιοτικά.** Έχει βρεθεί ότι τα προβιοτικά μειώνουν τις κυτταροκίνες, όπως είναι ο TNF- $\alpha$ , και μεταβάλλουν τη χλωρίδα του πεπτικού σωλήνα με ευνοϊκά αποτελέσματα στη NAFLD<sup>81</sup>.

- **Αντιοξειδωτικοί παράγοντες** (βιταμίνη E και C,  $\beta$ -καροτένιο,  $\alpha$ -τοκοφερόλη). Έχει αναφερθεί η σημασία του οξειδωτικού stress στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD. Ωστόσο, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν είναι αρκετά για την καθιέρωση των αντιοξειδωτικών παραγόντων στη θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD<sup>82</sup>.

- **Μείωση της εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ.** Καθώς η εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη και επιδείνωση της NAFLD μέσω του οξειδωτικού stress, η μείωσή της ενδέχεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα<sup>83</sup>. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση της παραπάνω υπόθεσης.

- **Μεταμόσχευση ήπατος.** Έχει θεραπευτικό ρόλο μόνο σε ασθενείς σε προχωρημένα στάδια κίρρωσης<sup>84</sup>.

- **Ηπατοπροστατευτικά** (ουρσοδεοξυχολικό οξύ, UDCA). Δοκιμάστηκε σε πειραματικά ζωικά μοντέλα και σε ασθενείς με NAFLD. Η θεραπεία με UDCA στηρίχθηκε στην παρουσία χολοστατικής συνδρομής στα ζωικά μοντέλα. Σε δύο μελέτες (RCTs) με 27 και 166 αντίστοιχα άτομα με NAFLD δεν διαπιστώθηκε βελτίωση βιοχημική ή ιστολογική. Σε πρόσφατη μελέτη, όταν το UDCA δόθηκε σε συνδυασμό με τη βιταμίνη E, προκάλεσε βελτίωση των ιστολογικών και βιοχημικών αλλοιώσεων της NASH<sup>85,86</sup>.

## Συμπεράσματα

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η NAFLD δεν αποτελεί απλώς δείκτη, αλλά παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Συνεπώς, οι ασθενείς με NAFLD θα πρέπει να θεωρούνται άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση θα πρέπει να περιλαμβάνει εκτός από την υποκείμενη ηπατική νόσο και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μέχρι να υπάρξουν μεγάλες κλινικές μελέτες παρέμβασης, η αποδεκτή σύγχρονη θεραπεία πρώτης γραμμής για όλα τα άτομα με NAFLD είναι η απώλεια βάρους και η άσκηση. Η αλλαγή τρόπου ζωής, λόγω της επιδημικής αύξησης της παχυσαρκίας, του ΣΔτ2 και του ΜΣ, αποτελεί γενικότερη, αλλά και επείγουσα πλέον επιταγή –δημόσιας παρέμβασης υγείας– για τον γενικό πληθυσμό και κυρίως για τα παιδιά και τους εφήβους.

## Abstract

**Papazafirovoulou AK, Pappas SI. Non-alcoholic fatty liver disease: diagnosis, pathogenesis, treat-**



**ment, relationship with cardiovascular risk factors.** *Hellen Diabetol Chron* 2008; 2: 111-122.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is present in up to one-third of the general population and in the majority of patients with cardio-metabolic risk factors such as abdominal obesity, type 2 diabetes and other components of the metabolic syndrome (MS). The diagnosis of NAFLD requires evidence of fatty infiltration of the liver in the absence of significant alcohol ingestion. Confirmation of hepatic steatosis can usually be done by imaging studies, although occasionally liver biopsy is required. Among suspected NAFLD patients with chronically elevated aminotransaminases, clinical evaluation and serological testing should be performed to exclude other causes of chronic liver disease. Liver biopsy is required to stage fibrosis and distinguish between nonalcoholic steatohepatitis and steatosis. A small number of patients with NAFLD eventually ends up with end-stage liver disease and even hepatocellular carcinoma. Insulin resistance plays a central role in the development of a steatotic liver. Excessive hepatocyte triglyceride accumulation, oxidant stress, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and mitochondrial dysfunction lead to disease progression and to the establishment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH), or/and liver cirrhosis. Recent studies have reported the association of NAFLD with multiple classical and non-classical risk factors for cardiovascular disease. There is a strong association between the severity of liver histopathology in NAFLD patients and greater carotid artery intima-media thickness, and lower endothelial flow-mediated vasodilation (as markers of subclinical atherosclerosis) independent of other cardiovascular risk factors. Finally, it has been demonstrated that NAFLD is associated with an increased risk of all-cause death and predicts future cardiovascular events independently of other prognostic factors, including MS components. Increased physical activity, gradual weight reductions remain the mainstay of NAFLD therapy. Therapeutic strategies aimed at modulating insulin resistance, normalizing lipoprotein metabolism, and downregulating inflammatory mediators with probiotics have promising potential, but available data are still insufficient to make specific recommendations.

### Βιβλιογραφία

1. *Neuschwander-Tetri BA, Caldwell S.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
2. *Clark JM, Brancati F, Diehl A.* The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960-967.
3. *Clark JM, Brancati F, Diehl A.* Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-1657.
4. *McCullough AJ.* The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-533.
5. *Adams LA, Angulo P.* Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005; 22: 1129-1133.
6. *Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E.* Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-427.
7. *Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo W, Contos M, Sterling R, Luketic V, Shiffman M, Clore J.* Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192.
8. *Dixon JB, Bhathal P, O'Brien P.* Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
9. *Lavine JE, Schwimmer JB.* Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 549-558.
10. *Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M.* Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-923.
11. *Alba LM, Lindor K.* Non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 977-986.
12. *Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K.* Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
13. *Day CP.* Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? *Gut* 2002; 50: 585-588.
14. *Day CP, James O.* Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
15. *Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzetto M.* Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-372.
16. *Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G, Holmes-Walker J, Hui J, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J.* NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-379.
17. *Matteoni CA, Younossi Z, Gramlich T, Boparai N, Liu Y, McCullough A.* Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
18. *Mezey E.* Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 901-905.
19. *Musso G, Gambino R, Michieli FD, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G.* Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 909-916.

20. *Jensen MD, Haymond M, Rizza R, Cryer P, Miles J.* Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989; 83: 1168-1173.
21. *Wanless IR, Lentz J.* Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
22. *Arner P.* Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351: 1301-1302.
23. *Powell EE, Searle J, Mortimer R.* Steatohepatitis associated with limb lipodystrophy. *Gastroenterology* 1989; 97: 1022-1024.
24. *Friedman JM, Halaas J.* Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
25. *Lee Y, Wang M, Kakuma T, Wang Z, Babcock E, McCorkle K, Higa M, Zhou Y, Unger R.* Liporegulation in diet-induced obesity: the antisteatotic role of hyperleptinemia. *J Biol Chem* 2001; 276: 5629-5635.
26. *Galli A, Pinaire J, Fischer M, Dorris R, Crabb D.* The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism: a novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 68-75.
27. *Berson A, Beco VD, Letteron P, Robin M, Moreau C, Kahwaji JE, Verthier N, Feldmann G, Fromenty B, Pessayre D.* Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998; 114: 764-774.
28. *Kaplan LM.* Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 997-1001.
29. *Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair K.* Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 898-904.
30. *Cassader M, Gambino R, Musso G, Depetris N, Mecca F, Cavallo-Perin P, Pacini G, Rizzetto M, Pagano G.* Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 2001; 36: 1117-1124.
31. *Rashid A, Wu T, Huang C, Chen C, Lin H, Yang S, Lee F, Diehl A.* Mitochondrial proteins that regulate apoptosis and necrosis are induced in mouse fatty liver. *Hepatology* 1999; 29: 1131-1138.
32. *Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, Massarenti P, Piga A, Marchesini G, Rizzetto M.* Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39: 179-187.
33. *Reddy JK.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. III. Peroxisomal beta-oxidation, PPAR alpha, and steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1333-G1339.
34. *Hruszkewycz AM.* Evidence for mitochondrial DNA damage by lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 191-197.
35. *Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B.* Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G193-G199.
36. *Kern PA, Saghizadeh M, Ong J, Bosch R, Deem R, Simsolo R.* The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-2119.
37. *Solga SF, Diehl A.* Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003; 38: 681-687.
38. *Tilg H, Diehl A.* Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-1476.
39. *Shepherd PR, Kahn B.* Glucose transporters and insulin action: implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.
40. *Bernard S, Touzet S, Personne I, Lapras V, Bondon P, Berthezene F, Moulin P.* Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 995-999.
41. *Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton N, Mullins J, Seckl J, Flier J.* A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166-2170.
42. *Barsh GS, Farooqi I, O'Rahilly S.* Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-651.
43. *Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht R, Banner B.* Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 421-429.
44. *Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J.* Beyond insulin resistance in NASH: TNF- $\alpha$  or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
45. *Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G, Sechi LA, Vettor R.* Plasma adiponectin is decreased in non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 113-118.
46. *Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Fagà E, Pacini G, De Michieli F, Rabbione L, Premoli A, Cassader M, Pagano G.* Adipokines in NASH. postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 1175-1183.
47. *O'Leary DH, Polak JF.* Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18-21.
48. *Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hofmann W, Ludemann J, Schminke U, Kessler C, John U.* Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1848-1853.
49. *Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zoppini G, Zenari L, Falezza G.* Associations between liver histology and carotid intima-media thickness in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2687-2688.
50. *Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Cigolini M, Falezza G, Arcaro G.* Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 1325-1330.
51. *Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G.* Endothelial dy-

- sfunction and cardiovascular risk profile in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473-478.
52. *Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ, van Dijk RA, Scheffer PG, Teerlink T, Kostense PJ, Heine RJ.* Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 369-374.
  53. *Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G.* Increased prevalence of cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2006; 23: 403-409.
  54. *Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu LC, McCullough AJ.* Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
  55. *Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P.* The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
  56. *Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, Diamant M.* Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 391-396.
  57. *Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, Posadas R, Williams K, Haffner SM, Stern MP, Ferrannini E.* Mexico City diabetes study. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 1757-1762.
  58. *Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Haffner SM.* Liver markers and development of the metabolic syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2005; 54: 3140-3147.
  59. *Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI.* Reversal of non-alcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603-608.
  60. *Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasetti S, Zoli M, Melchionda N.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894.
  61. *Drenick EJ, Simmons F, Murphy J.* Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass. *N Engl J Med* 1970; 282: 829-834.
  62. *Neuschwander-Tetri BA, Bacon E.* Non-alcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1147-1166.
  63. *Harrison SA, Ramrakhiari S, Brunt E, Anbari M, Cortese C, Bacon B.* Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 926-930.
  64. *Sabuncu T, Nazligil Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB.* The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 189-92.
  65. *Kugelmas M, Hill D, Vivian B, Marsano L, McClain C.* Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38: 413-419.
  66. *Helling TS, Gurram K.* Nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and bariatric surgery: a review. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 213-220.
  67. *Laurin J, Lindor K, Crippin J, Gossard A, Gores G, Ludwig J, Rakela J, McGill D.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.
  68. *Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A.* A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
  69. *Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R.* A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643-1647.
  70. *Caldwell SH, Hespeneide E, Redick J, Iezzoni J, Battle E, Sheppard B.* A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519-525.
  71. *Neuschwander-Tetri BA, Brunt E, Wehmeier K, Oliver D, Bacon B.* Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017.
  72. *Neuschwander-Tetri BA, Brunt E, Wehmeier K, Sponseller C, Hampton K, Bacon B.* Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 434-440.
  73. *Promrat K, Lutchman G, Uwaifo G, Freedman R, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang T, Janovski J, Kleiner D, Hoofnagle J.* A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196.
  74. *Lutchman G, Promrat K, Kleiner DE, Heller T, Ghany MG, Yanovski JA, Liang TJ, Hoofnagle JH.* Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis: relationship to histological improvement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1048-1052
  75. *Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers J.* Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.
  76. *Lin HZ, Yang S, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl A.* Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998-1003.
  77. *Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomasetti S, Zoli M, Melchionda N.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894.
  78. *Uygun A, Kadayifci A, Isik A, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K.* Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-544.
  79. *Young AA, Gedulin BR, Bhavsar S, Bodkin N, Jodka C, Hansen B, Denaro M.* Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese dia-

- betic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Diabetes* 1999; 48: 1026-34.
80. *Sheth SG, Gordon F, Chopra S*. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137-145.
81. *Loguercio C, Simone TD, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Chicco MD, Carteni M*. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2144-2146.
82. *Grove J, Daly A, Bassendine M, Day C*. Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 143-146.
83. *George DK, Goldwurm S, MacDonald G, Cowley L, Walker N, Ward P, Jazwinska E, Powell L*. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311-318.
84. *D'Souza-Gburek SM, Batts K, Nikias G, Wiesner R, Krom R*. Liver transplantation for jejunoileal bypass-associated cirrhosis: allograft histology in the setting of an intact bypassed limb. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 23-27.
85. *Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, Zala JF, Helbling B, Steuerwald M, Zimmermann A*. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-1543.
86. *Lindor KD, Kowdley K, Heathcote E, Harrison M, Jorgensen R, Angulo P, Lymp J, Burgart L, Colin P*. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος  
NAFLD  
Μεταβολικό σύνδρομο  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Παχυσαρκία  
Αντίσταση στην ινσουλίνη  
Ύψωση ήπατος  
Θεραπεία NAFLD

**Key-words:**

Non-alcoholic fatty liver disease  
NAFLD  
Metabolic syndrome  
Diabetes mellitus  
Obesity  
Insulin resistance  
Liver fibrosis  
NAFLD treatment