Μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης νόσος του ήπατος

Ανασκόπηση

Σ. Θ. Καραταπάνης[1], Β. Κ. Παπαστεργίου[2]
[1]Δ/ντής Α'Παθολογικής, Γ.Ν. Ρόδου, [2]Ειδικευόμενος Α'Παθολογική Γ.Ν. Ρόδου

Εισαγωγή-Επιπολασμός

Η πρωτοπαθής μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης νόσος του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD), αποτελεί σήμερα παγκόσμιο πρόβλημα με ολοένα αυξανόμενη συχνότητα και νοσηρότητα. Δεδομένης της στενής συσχέτισης με το μεταβολικό σύνδρομο γίνεται εύκολα κατανοητό γιατί αναδεικνύεται ως η συχνότερη αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας επηρεάζοντας μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού. Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους υπό μορφή μεγάλων φυσαλίδων μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων σε αναλογία πάνω από 5%-10% του βάρους του ήπατος. Η φυσική πορεία της νόσου κυμαίνεται από την απλή μακροφυσαλιδώδη λιπώδη διήθηση (στεάτωση) έως το τελικό στάδιο ηπατικής νόσου (κίρρωση και ηπατοκυτταρικός καρκίνος). Ενδιάμεσο στάδιο αυτής της εξέλιξης αποτελεί η προοδευτική ανάπτυξη φλεγμονής και ίνωσης που χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθής μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non-alcoholic steatohepatitis, NASH). Η διάγνωση της NAFLD απαιτεί την παρουσία λιπώδους διηθήσεως του ήπατος χωρίς να συνυπάρχει μεγάλη κατανάλωση οινοπνεύματος (>20gr/ημέρα στις γυναίκες και 30gr/ημέρα στους άνδρες) καθώς οι ιστολογικές αλλοιώσεις της NAFLD είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με ηπατική νόσο αλκοολικής αιτιολογίας. Εξίσου σημαντικός είναι ο διαχωρισμός από άλλες δευτερογενείς καταστάσεις, οι οποίες οδηγούν σε λιπώδη διήθηση του ήπατος με ή χωρίς συνοδό φλεγμονή, αλλά εμφανίζουν διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς και έχουν άλλη έκβαση (πίνακας 1).

Η NAFLD αποτελεί σήμερα την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας στο δυτικό κόσμο με επιπολασμό πού στις ΗΠΑ ξεπερνά το 30% του γενικού πληθυσμού, ενώ στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και στα παχύσαρκα άτομα προσεγγίζει το 70% με 90%. Στα άτομα με δυσλιπιδαιμία η συχνότητα της NAFLD κυμαίνεται από 20% έως 92%, ενώ μελέτες έδειξαν πως ο επιπολασμός της νόσου σχετίζεται επίσης θετικά με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI>25) και την περίμετρο της μέσης (ενδεικτικά αναφέρεται πως η NAFLD ανευρίσκεται στο 84% με 96% των βιοψιών ήπατος κατά τη διάρκεια βαριατρικού χειρουργείου). Ο επιπολασμός της NASH, στις ΗΠΑ, αναφέρεται στο 3%-9%, ενώ ο ολικός επιπολασμός της κιρρώσεως επί NASH στο 26%. Ανάλογα αυξανόμενη είναι η συχνότητα της νόσου και στις ασιατικές χώρες, όπου σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία φτάνει το 12% με 24% του γενικού πληθυσμού. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί πως όλο και περισσότεροι ερευνητές αναγνωρίζουν την πρωτοπαθή NASH ως τον πιθανότερο προάγγελο κρυψογενούς κιρρώσεως και ότι η κίρρωση επί εδάφους NASH αποτελεί μια ολοένα αυξανόμενη ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος στις ΗΠΑ.

Αιτιοπαθογένεια

Είναι σήμερα ευρέως αποδεκτή η συσχέτιση της NAFLD με το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν, στις περισσότερες των περιπτώσεων, ένα ή περισσότερα από τα χαρακτηριστικά του:

- δυσλιπιδαιμία
- αρτηριακή υπέρταση
- ΣΔτ2
- κεντρικού τύπου παχυσαρκία

Κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία προάγει την λιπώδη διήθηση στο ήπαρ. Θεωρείται ότι το λιπώδες ήπαρ βλάπτεται από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) που προκύπτουν από διαταραχές της μικροσωμιακής υπεροξείδιοσωμιακης λειτουργίας ή και άλλων οξειδωτικών οδών καταβολισμού των λιπών ("lipotoxicity").

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Αναλυτικότερα και σύμφωνα με τη θεωρία των "πολλαπλών προσβολών", στην αιτιοπαθογένεση της NAFLD αναγνωρίζονται δύο "βήματα". Στο "πρώτο βήμα" ("first hit") έχουμε την συσσώρευση αυξημένης ποσότητας λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα.

Πρώτιστη σημασία σε αυτό το στάδιο έχει η αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία δρα ως προς αυτή την κατεύθυνση:

1) αυξάνοντας τη λιπόλυση, με αποτέλεσμα την υπερπροσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fat acids,FFAs) στο ήπαρ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ενδοκοιλιακός λιπώδης ιστός συμμετέχει περισσότερο στην υπερπροσφορά FFAs στο ήπαρ σε σχέση με τον περιφερικό λιπώδη ιστό, με μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την απευθείας προσφορά FFAs στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας και της μειωμένης έκκρισης λεπτίνης και
2) οδηγώντας σε υπερινσουλιναιμία υπό τις συνθήκες της οποίας συμβαίνουν τα εξής:
   - αύξηση της παραγωγής FFAs και τριγλυκεριδίων
   - αύξηση της γλυκόλυσης και της σύνθεσης λιπών
   - αναστολή της οξείδωσης
   - μείωση της απελευθέρωσης τριγλυκεριδίων με τη μορφή των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεινων(Very Low Density Lipoproteins, VLDLs).

Η NAFLD αποτελεί σήμερα την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας στο δυτικό κόσμο με επιπολασμό πού στις ΗΠΑ ξεπερνά το 30% του γενικού πληθυσμού, ενώ στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και στα παχύσαρκα άτομα προσεγγίζει το 70% με 90%.

Σημειώνεται πως η έκκριση της απολιποπρωτείνης Β, απαραίτητης για τον σχηματισμό των VLDLs, είναι μειωμένη στους ασθενείς με NAFLD. Ως αποτέλεσμα, η μετατροπή των τριγλυκεριδίων σε VLDLs, δηλαδή ο κυριότερος μηχανισμός προστασίας του ήπατος από την τοξικότητα των FFAs, παρεμποδίζεται.

Οξειδωτικό stress

Το "δεύτερο βήμα", χαρακτηρίζεται από το οξειδωτικό stress που προκύπτει από την είσοδο των FFAs στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων και τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων στο ήπαρ. Η σύνθεση ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, η επαγωγή των μικροσωμιακών ενζύμων CYPE1 και CYPE4 και η απελευθέρωση H_2O_2 από τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων στα περοξυσώματα οδηγεί σε υπεροξείδωση των λιπιδίων της μεμβράνης με αποτέλεσμα την επαγωγή κυτταροκινών (TNF-a, TGF-β, IL-8), την ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων (stellate cells), την ανάπτυξη ινώδους ιστού αφενός και την απόπτωση των ηπατοκυττάρων αφετέρου.

TNF-a

Κατέχει βασικό ρόλο στην παθογένεση της NAFLD. Η αύξηση της παραγωγής του από τα ηπατοκύτταρα και τα κύτταρα Kupffer αυξάνει τα επίπεδα των FFAs, την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου, καθώς και την απόπτωση των ηπατοκυττάρων.

Υπερφόρτωση σιδήρου

Ο δυσμεταβολισμός του σιδήρου και η εναπόθεση του στο ήπαρ κατέχει σημαντικό ρόλο στην οξειδωτική διεργασία που προάγει την εξέλιξη της φλεγμονής και της ίνωσης. Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευθείσα έρευνα η υπερφόρτωση με σίδηρο του κιρρωτικού επί εδάφους NASH-ηπατικού παρεγχύματος, φαίνεται να συνδέεται με αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Είναι γνωστή η σημασία της υπερδραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην προαγωγή του οξειδωτικού stress και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στον ασθενή με μεταβολικό σύνδρομο. Η χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε πειραματόζωα με λιπώδες ήπαρ και σοβαρή ηπατοκυτταρική μιτοχονδριακή δυσλειτουργία οδηγεί τόσο σε μείωση της στεάτωσης όσο και σε αύξηση του αριθμού και της λειτουργικότητας των μιτοχονδρίων στα ηπατοκύτταρα.

Γενετικοί παράγοντες

Μελέτες έχουν δείξει ότι και γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη της NAFLD. Πρόκειται για γονίδια που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία,

Κλινικές εκδηλώσεις-εργαστηριακός έλεγχος

Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με NAFLD είναι ελεύθερο συμπτωμάτων ηπατικής νόσου (77% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί). Σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις οι ασθενείς αναφέρουν συμπτώματα εύκολης κόπωσης, καταβολής και επιγαστρικής δυσφορίας. Από την αντικειμενική εξέταση, η παρουσία παχυσαρκίας, ήπιας ευαισθησίας στο δεξί υποχόνδριο και ηπατομεγαλίας αποτελούν τα κυριότερα ευρήματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ασθενείς απευθύνονται στον ηπατολόγο λόγω αυξημένων επιπέδων ηπατικών ενζύμων. Σε αντίθεση με την αλκοολική ηπατοπάθεια η ALT είναι συνήθως υψηλότερη της AST, εκτός των περιπτώσεων προχωρημένης ίνωσης και κίρρωσης όπου η σχέση αυτή αναστρέφεται. Στο 50% περίπου των ασθενών παρουσιάζεται επίσης ήπια αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT, ενώ σε ανάλογο ποσοστό ασθενών παρουσιάζονται αυξημένα τα επίπεδα της φερριτίνης ορού. Τα επίπεδα χολερυθρίνης και λευκωμάτων είναι συνήθως φυσιολογικά ενώ τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ουρικού οξέος είναι συχνά αυξημένα. Σημειώνεται πώς στο 70% των ατόμων με NAFLD τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων ανευρίσκονται φυσιολογικά και κατά συνέπεια δε συμβάλλουν στη διάγνωση.

Φυσική πορεία και εξέλιξη

Περίπου 10% των ασθενών με NAFLD θα αναπτύξει NASH σε διάστημα 10 ετών, 5%-25% των ασθενών με NASH θα αναπτύξει κίρρωση και 30%-50% των ασθενών αυτών θα φτάσει σε θάνατο σχετικό με την ηπατική νόσο. Η κίρρωση σε έδαφος NASH μπορεί επίσης να προχωρήσει σε τελικού

σταδίου ηπατική ανεπάρκεια, να εξελιχθεί σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή να υποτροπιάσει έπειτα από μεταμόσχευση ήπατος. Τα άτομα πού έχουν ιστολογικά μόνο στεάτωση έχουν καλύτερη πρόγνωση, αφού κίρρωση αναπτύσσεται μόνο στο 1%-3% των ασθενών αυτών. Παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη σε κίρρωση είναι η παχυσαρκία, ο ΣΔτ2 και ο λόγος AST/ALT>1. Τα άτομα αυτά πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά. Συνοψίζοντας, η παρουσία NAFLD σχετίζεται με μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Πίνακας 1. Δευτερογενείς καταστάσεις λιπώδους διήθησης του ήπατος

1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ	Υποθρεψία Ταχεία απώλεια βάρους Παρεντερική θρέψη Χειρουργική εντερική παράκαμψη λόγω παχυσαρκίας
2. ΦΑΡΜΑΚΑ	Αμιοδαρώνη Κορτικοστεροειδή Συνθετικά οιστρογόνα Βαλπροικό οξύ Ταμοξιφαίνη Κοκαΐνη
3. ΤΟΞΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	Οργανικοί διαλύτες Πετροχημικά Φωσφόρος Τοξικά μανιτάρια
4. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	Λιποδυστροφία Νόσος Weber-Christian Νόσος του Wolman
5. ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ	Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου AIDS Εκκωλπωμάτωση παχέους εντέρου με βακτηριδιακή υπερανάπτυξη

NAFLD και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Είναι ευρέως πλέον αποδεκτή η συσχέτιση μεταξύ NAFLD και των κλασσικών αλλά και νεότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Αναλυτικότερα, πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν πως τα άτομα με NAFLD:

1) έχουν υψηλότερες τιμές πάχους του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών (Intima-Media Thickness, IMT) που αποτελεί αξιόπιστο δείκτη παρουσίας αθηρωματικής νόσου
2) παρουσιάζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που αποτελεί έναν από τους νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
3) έχουν μειωμένα επίπεδα λιπονεκτίνης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (η λιπονεκτίνη είναι μια κυτταροκίνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και διαθέτει αντιαθηρογόνες ιδιότητες)
4) παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά μακροαγγειακής νόσου σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου χωρίς NAFLD
5) εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας έναντι του γενικού πληθυσμού, με την καρδιαγγειακή νόσο να αποτελεί τη δεύτερη, μετά τον καρκίνο, πιο συχνή αιτία θανάτου

Σε μελέτη διάρκειας 10 ετών βρέθηκε ότι άτομα με αυξημένα επίπεδα ALT, τα περισσότερα των οποίων παρουσίαζαν NAFLD, είχαν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων, ανεξάρτητα από την ύπαρξη κλασσικών παραγόντων κινδύνου.

Εν κατακλείδι, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν πως η NAFLD δεν αποτελεί απλά μια ηπατική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Συνεπώς, οι ασθενείς με NAFLD θα πρέπει να θεωρούνται άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση θα πρέπει να στοχεύει, εκτός από την υποκείμενη ηπατική νόσο και στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Διάγνωση της NAFLD

Βιοψία ήπατος

Η βιοψία ήπατος αποτελεί μέχρι και σήμερα την αναντικατάστατη μέθοδο εκλογής ("gold standard") για τη διάγνωση και την ποσοτική αξιολόγηση της NAFLD και της NASH. Είναι η μοναδική μέθοδος που μπορεί να οδηγήσει σε διάκριση μεταξύ απλής στεάτωσης και στεατοηπατίτιδας, να ελέγξει την εξέλιξη τους και να αποκλείσει άλλες αιτίες ηπατικής στεάτωσης παρέχοντας την δυνατότητα για μια ορθή διάγνωση. Η παρουσία παχυσαρκίας ή ΣΔτ2, αρτηριακής υπέρτασης, υψηλών επιπέδων ALT (τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερα από την ανώτερη φυσιολογική τιμή), τριγλυκεριδίων πλάσματος και λόγου AST/ALT>1, δικαιολογούν τη βιοψία ήπατος, καθώς σε αυτές τις ομάδες των ασθενών έχουν υψηλή προγνωστική αξία. Δεδομένου, όμως, του επεμβατικού χαρακτήρα της και του υψηλού κόστους της, είναι φανεροί οι περιορισμοί στη χρήση της, ιδιαίτερα δε, εάν λάβουμε υπ' όψη τους μεγάλους αριθμούς πληθυσμού που επηρεάζονται από αυτή τη νόσο. Σε αυτό το πλαίσιο αξίζει να σημειωθεί πως το ενδιαφέρον των ερευνητών συνεχίζει να επικεντρώνεται στην εύρεση πρωτοκόλλων μη επεμβατικής αξιολόγησης-διαλογής των ασθενών με NAFLD.

Μη επεμβατικές μέθοδοι

Απεικονιστικός έλεγχος

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος του ήπατος, κατά τον οποίο παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της ηπατικής ηχογένειας ("bright liver"), συμβάλλει στη διάγνωση της NAFLD. Παρουσιάζει ωστόσο μικρή ευαισθησία και ειδικότητα (περίπου 90%), ιδίως όταν το ποσοστό της λιπώδους διήθησης είναι μικρότερο από 33%.

Τόσο το υπερηχογράφημα όσο και οι άλλες απεικονιστικές τεχνικές (αξονική και μαγνητική τομογραφία) δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ακριβή καθορισμό του ιστολογικού τύπου, την σταδιοποίηση της NAFLD και την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης.

Δοκιμασία αναπνοής της 13c-μεθειονίνης

Είναι γνωστός ο κεντρικός ρόλος της ηπατοκυτταρικής μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στην παθογένεση της NAFLD. Η δοκιμασία αναπνοής της 13c-μεθειονίνης αποτελεί έγκυρο δείκτη της ηπατικής (μιτοχονδριακής) λειτουργίας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μη επεμβατικό μέσο, υποστηρικτικό στη βιοψία ήπατος, για την καταγραφή της προόδου της νόσου και της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

Μέτρηση των επιπέδων πλάσματος των κλασμάτων της κυτοκερατίνης 18(CK-18)

Η ηπατοκυτταρική απόπτωση χαρακτηρίζει τη NASH και στα προχωρημένα στάδια της νόσου οι ενεργοποιημένες κασπάσες διασπούν την CK-18, την κύρια ενδιάμεση νηματώδη πρωτεΐνη του ήπατος. Σε διάφορες μελέτες, η αύξηση των επιπέδων πλάσματος των κλασμάτων της κασπάσης-3 παραγόμενης CK-18 αναδεικνύεται ως έγκυρος βιοχημικός δείκτης διαχωρισμού της στεατοηπατίτιδας από την απλή στεάτωση. Σημειώνεται πως τα επίπεδα της CK-18 ασθενών με NASH ελαττώνονται έπειτα από θεραπεία με πιογλιταζόνη και μετφορμίνη συσχετίζοντας ικανοποιητικά με το βαθμό ιστολογικής βελτίωσης στην βιοψία ήπατος.

Συστήματα βαθμονόμησης (scoring systems)

Διάφορα συστήματα βαθμονόμησης βασισμένα στη χρήση ποικίλων κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων έχουν δοκιμασθεί για την μη επεμβατική ανίχνευση της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD. Ενδεικτικά αναφέρονται:

- HAIR index (Hypertension,ALT>40u/l, Insulin Resistance)
- BAAT index (BMI>28,Age>50,ALTx2 ΑΦΤ, increased Triglycerides)
- NAFLD fibrosis score (Age, Hyperglycemia, BMI, Platelet count, Albumin, ALT/AST ratio)

Σε πρόσφατη μελέτη εξετάστηκε η εγκυρότητα 3 μη επεμβατικών μοντέλων HepaScore (Quest Diagnostics, Madison, New Jersey) FibroTest (Biopredictive, Paris, France) και APRI (AST-to-platelet ratio index) στην πρόβλεψη της ίνωσης σε 119 ασθενείς με NAFLD: 42% είχαν σημαντική ίνωση, 24% είχαν προχωρημένου βαθμού ίνωση και 8% είχαν κίρρωση.

Και τα 3 μη επεμβατικά μοντέλα αποδείχθηκαν έγκυρα στην ανίχνευση της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD και κατά συνέπεια μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη μη επεμβατική αξιολόγηση-διαλογή των ασθενών αυτών.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD

Ο κυριότερος στόχος στη θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD είναι η πρόληψη της εξέλιξης σε κίρρωση και τελικού σταδίου ηπατική νόσο. Δεν είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα θεραπευτικές παρεμβάσεις που να στοχεύουν αποκλειστικά στη NAFLD, κυρίως λόγω ένδειας δεδομένων από μελέτες παρέμβασης (λίγες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και μικρή διάρκεια παρακολούθησης) Η θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD περιλαμβάνει την θεραπεία των επιμέρους παραγόντων κινδύνου, κυρίως της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και του ΣΔτ2 τα οποία συγχρόνως ευθύνονται για την εμφάνιση και την εξέλιξη της.

Αναλυτικότερα, προτείνονται:

- Συνδυασμός δίαιτας και σωματικής άσκησης. Συνίσταται απώλεια βάρους (10% του αρχικού) με ολιγοθερμιδική δίαιτα που να περιλαμβάνει φυτικές ίνες, βιταμίνη C και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η απότομη απώλεια βάρους και οι μακρές περίοδοι νηστείας θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς αυξάνουν τα επίπεδα των FFAs. Η μείωση του σωματικού βάρους θα πρέπει να είναι σταδιακή και να συνοδεύεται από αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Οι τρέχουσες συστάσεις απαιτούν 30 τουλάχιστον λεπτά άσκησης του τύπου της βάδισης για 5 ημέρες την εβδομάδα.
- Φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας. Η ορλιστάτη, αναστολέας της παγκρεατικής και γαστρικής λιπάσης που χρησιμοποιείται για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, βρέθηκε πρόσφατα να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με NAFLD, βελτιώνοντας τα επίπεδα των τρανσαμινασών και μειώνοντας τη στεάτωση και τη φλεγμονή. Ανάλογα ευεργετικά αποτελέσματα στην βιοχημική και υπερηχογραφική εικόνα της νόσου έχουν τεκμηριωθεί και με τη χρήση σιμπουτραμίνης.
- Αποφυγή αλκοόλ, ιδίως σε άτομα πού έχουν αναπτύξει ίνωση.
- Αποφυγή ηπατοτοξικών φαρμάκων (αμιοδαρόνη, ταμοξιφαίνη κα).
- Σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκια (BMI>35-40) οι χειρουργικές επεμβάσεις αντιμετώπισης της παχυσαρκίας (bariatric surgery) συσχετίζονται με σαφή βελτίωση των ιστολογικών παραμέτρων της νόσου.
- Επίτευξη ευγλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔτ2, είτε με αντιδιαβητικά δισκία είτε με ινσουλίνη.
- Αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας με συνδυασμό δίαιτας και υπολιπιδικαιμικών δισκίων. Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ωστόσο αντικρουόμενα. Μελέτη διάρκειας 1 έτους με χρήση 2gr κλοφιμπράτης/ημέρα δεν έδειξε ιστολογική βελτίωση της NAFLD. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη βρέθηκε πώς η χορήγηση 600gr βενζαφιμπράτης/ημέρα είχε ευνοϊκά αποτελέσματα, τόσο στις βιοχημικές παραμέτρους όσο και στην εμφάνιση στεάτωσης.
- Φαρμακευτική αντιμετώπιση της αντίστασης στην ινσουλίνη Δεδομένου του κεντρικού ρόλου της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παθογένεση της NAFLD, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της νόσου.

1) Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη δρα μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και εκτρέποντας το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων από τη σύνθεση τριγλυκεριδίων στη β-οξείδωση τους στα μιτοχόνδρια. Επίσης, μειώνει την υπερινσουλιναιμία και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη χωρίς τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Η χορήγηση μετφορμίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD έχει δοκιμασθεί έως σήμερα σε διάφορες μελέτες, οι περισσότερες των οποίων έδειξαν σαφή βελτίωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (κυρίως μείωση της ALT). Μόνο σε μία όμως από αυτές καταγράφτηκε ουσιαστική βελτίωση των ιστολογικών παραμέτρων της στεάτωσης, της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας και της ίνωσης. Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε επιμύες ob/ob με έλλειψη λεπτίνης και με αντίσταση στην ινσουλίνη, η χορήγηση μετφορμίνης προκάλεσε μείωση της έκφρασης του TNF-a που ως γνωστόν εμπλέκεται στην παθογένεση της NAFLD. Σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, η χορήγηση 2,5-3gr/ημέρα μετφορμίνης σε 49 ασθενείς με NAFLD για διάστημα 6 μηνών δεν πλεονέκτησε έναντι του placebo στη βελτίωση των ιστολογικών παραμέτρων του ήπατος αν και το μεταβολικό προφίλ των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά.

2) Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι αγωνιστές του peroxisome proliferator- activated receptor-γ (PPAR-γ) και βελτιώνουν σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ διαθέτουν επίσης αντιφλεγμονώδη και αντιινωτική δραστηριότητα. Οι δεύτερης γενεάς θειαζολιδινεδιόνες, δηλαδή η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη, έχουν δοκιμασθεί σε ασθενείς με NAFLD με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η πιογλιταζίνη χορηγούμενη σε δόση 30mg ημερησίως για 48 εβδομάδες πέτυχε σημαντική μείωση των τρανσαμινασών με επίτευξη φυσιολογικών τιμών στο 72% των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, ενώ η ιστολογική εξέταση του ήπατος έδειξε σημαντική μείωση της στεάτωσης της φλεγμονής και της ίνωσης. Ομοίως, η χορήγηση ροσιγλιταζόνης σε δόση 4mg, 2 φορές την ημέρα πέτυχε μείωση στη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και στα επίπεδα της ALT, πετυχαίνοντας σημαντική βελτίωση των ιστολογικών παραμέτρων της νόσου. Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα παραμένουν ωστόσο αντικρουόμενα. Σε μελέτη παρακολούθησης 53 ασθενών με NAFLD σε θεραπεία με ροσιγλιταζόνη (8mg/ημέρα) για 2 έτη, διαπιστώθηκε πως η αντιστεατογενής δράση του φαρμάκου περιοριζόταν στο πρώτο έτος της θεραπείας πέραν του οποίου δεν παρατηρήθηκε επιπλέον βελτίωση των ιστολογικών παραμέτρων της ηπατικής φλεγμονής και της ίνωσης.

Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

➪

Έχει αναφερθεί η σημασία του οξειδωτικού stress στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD. Σε μελέτη διάρκειας 5 ετών σε 54 ασθενείς με NASH, η χορήγηση βιταμίνης Ε (600mg/ημέρα) και βιταμίνης C (600mg/ημέρα), πέτυχε μείωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και σαφή βελτίωση της στεάτωσης και της ίνωσης. Σε πρόσφατη μελέτη, εξίσου ενθαρρυντική, αποδείχθηκε και η χορήγηση προβουκόλης (500mg/ημέρα για 48 εβδομάδες), ενός υπολιπιδαιμικού παράγοντα με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι ωστόσο αρκετά για την καθιέρωση των αντιοξειδοτικών παραγόντων στη θεραπεία της NAFLD.

Ηπατοπροστατευτικά (Ουρσοδεοξυχολικό οξύ, UDCA)

Δοκιμάσθηκε σε πειραματικά ζωικά μοντέλα και σε ασθενείς με NAFLD. Σε δύο μελέτες, (RCTs) με 27 και 166 άτομα αντίστοιχα, δε διαπιστώθηκε βιοχημική ή ιστολογική βελτίωση. Σε μεταγενέστερη μελέτη, όταν το UDCA χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βιταμίνη Ε, προκάλεσε βελτίωση των εργαστηριακών και ιστολογικών αλλοιώσεων της NAFLD.

Ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης (AT1 receptor antagonists)

Αποτελούν νεότερο πεδίο ερευνών στη θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD. Σε πρόσφατη μελέτη, δοκιμάσθηκε η χορήγηση βαλσαρτάνης (80mg/ημέρα) και τελμισαρτάνης (20mg/ημέρα) σε 54 υπερτασικούς (με NASH) ασθενείς, για διάστημα 20 μηνών. Και τα δύο φάρμακα βελτίωσαν, τόσο την αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και το βιοχημικό και ιστολογικό προφίλ της NASH. Η βελτίωση ήταν σημαντικότερη με τη χρήση τελμισαρτάνης, πιθανώς λόγω της δράσης μερικού αγωνιστή του φαρμάκου στον peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ). Περαιτέρω μελέτες είναι ωστόσο αναγκαίες για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμάκων στην αντιμετώπιση της NAFLD.

Βιβλιογραφία

1. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. Gastroenterology 1990; 99:1408-1411.
2. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. J Hepatol 1997; 27:103-107.
3. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, non–alcoholic steatohepatitis patients. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:623-628.
4. Silverman EM, Sapala JA, Appleman ED. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. Am J Pathol 1995; 104:23-31.
5. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006; 355:2297-2307.
6. Laurin J, Lindor KD, Cipprin J et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcoholic-induced steatohepatitis: a pilot study. Hepatology 1996; 23:1464-1467.
7. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatr 2000; 136:734-738.
8. Williams CD, Stengel J, Asike ML et al. A prospective prevalence Study of NAFLD and NASH utilizing ultrasound and liver biopsy in a primary care setting. Hepatology 2008; 48 (4 Suppl 1):812A [1133].
9. Mohanty SR, Lee Y, Mishra P et al. Impact of metabolic syndrome on the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Hepatology 2008; 48 (4 Suppl 1):824A [1158].
10. Treeprasertuk S, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F et al. Association of adiposity, measures of metabolic dysregulation, and nonalcoholic fatty liver disease in subjects with normal body mass index. Hepatology 2008; 48 (4 Suppl 1):809A [1125].
11. Newton JL, Day CP, Gibson GJ et al. Recurrent nocturnal hypoxemia is associated with progressive non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Hepatology 2008; 48 (Suppl 1):808A [1124].
12. Vos M, Mcclain CJ, Jones D. Fructose is associated with increased oxidative stress and elevated plasma triglycerides in children with nonalcoholic fatty liver disease.Hepatology 2008; 48 (Suppl 1):820A[1150].
13. Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, Garcia V, Inge T. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease morbidly obese adolescents. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:226-232.
14. Sima HR, Desman GT, Azarian A et al. Thickened abdominal subcutaneous adipose tissue and splenomegaly can differentiate steatohepatitis from steatosis: an autopsy study. Hepatology 2008; 48 (4 Suppl 1):814A-81.
15. Adams LA, Gorge J, Rossi E et al. Non invasive prediction of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 20 (suppl 1):520A.[477]
16. Lazo M, Solga SF, Horska A et al. The effect of one year of intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis. Hepatology 2008; 48 (4 Suppl 1):812A[1132].
17. Rector RS, Thyfault JP, Uptergrove G et al. Effects of daily physical activity on the natural history of nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. Hepatology 2008; 48 (4 Suppl 1)844A [203].
18. Lemoine M, Ratziu V, Prot M et al. A molecular analysis of the hepatoprotective effects of rosiglitazone in human NASH: results from the FLIRT trial. Hepatology 2008; 48(4 Suppl 1):806A.
19. Shimada M, Yoshida S, Kitamura Y et al. The efficacy of the long-term vitamins E and C treatment for NASH. Hepatology 2008; 48 (4 suppl 1):525A-526A[489].
20. Tokumo H, Asamoto Y, Yokomichi H et al. Procuboi, alipid-lowering agent with strong antioxidant properties, improves both clinical and histological findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2008; 48 (4 Suppl 1):525A [488].
21. Banasch M, Ellrichmann, M, Schmidt WE et al. The non –invasive 13C-methionine breath tests differentiates histopathological stages in patients with non alcoholic steatohepatitis. Hepatology 2008; 48 (4 Suppl 1):521A [479].
22. Mouralidarane A, Taylor PD, Samuelsson A et al. Development programming in the pathogenesis of NAFLD. Hepatology 2008; 48(4 Suppl 1):808A [1124].
23. SubramanianV, Byurne JJ, Kaye P et al. Serum metabolomics reveals novel metabolomic markers of non alcoholic fatty liver disease. Hepatology 2008; 48(4 suppl 1):811A [1130].
24. Wei Y, Thyfault JP, Ridenhour S et al. Angiotensin receptor blockage is effective in treating nonalcoholic fatty liver disease in rats artificially selected for low aerobic capacity.Hepatology 2008; 48(4 suppl 1):834A [1180].
25. Tabesh A, Duan Z, Kleiner DE et al. Serum caspase-3 generated cytocheratine 18 fragments(CK-18) as a marker for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and response to therapy. Hepatology 2008; 48(4 Suppl 1):803A-804A [1114].