

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Σύγχρονες απόψεις για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) περιλαμβάνει το φάσμα της μεταβολικής νόσου του ήπατος που εκτείνεται από την απλή λίπωση και τη στεατοηπατίτιδα (βλάβη του ηπατοκυττάρου, φλεγμονή, περικυτταρική ίνωση – μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ΜΑΣΗ) μέχρι την κρυψιγενή κίρρωση και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, σε άτομα που δεν κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ προσβάλλει μεγάλο τμήμα (20–40%) του πληθυσμού της γης. Η παθογένεια της νόσου συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό stress. Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ θεωρείται ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ποσοστό >85% των περιπτώσεων. Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας του ήπατος εκφράζει με ευαισθησία και ειδικότητα την πρόγνωση της νόσου. Η απλή λίπωση έχει άριστη πρόγνωση, ενώ η στεατοηπατίτιδα παρουσιάζει πιθανότητα προόδου σε ίνωση και κίρρωση. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ με την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου και με το πάχος του μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων. Η λογική προσέγγιση της πρόληψης και της θεραπείας της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ περιλαμβάνει τη διόρθωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, της παχυσαρκίας (ειδικότερα της κεντρικής/σπλαγχνικής), του σακχαρώδους διαβήτη και των διαταραχών των λιπιδίων με την αλλαγή του τρόπου ζωής (αύξηση της σωματικής άσκησης, διόρθωση του τρόπου διατροφής). Η απώλεια σωματικού βάρους και οι βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις βελτιώνουν την ηπατική νόσο. Μεταξύ των θεραπευτικών προσεγγίσεων της ΜΑΣΗ που προτάθηκαν, τα φάρμακα τα οποία βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (θειαζολιδινεδιόνες – ροσιγλιταζόνη και πιογλιταζόνη) είναι τα πλέον ελκυστικά. Επίσης, σε κλινικές μελέτες μελετώνται αντιοξειδωτικά (βιταμίνη Ε, προβουχόλη) και «ηπατοπροστατευτικά» (αρκτοδεοξυχολικό οξύ) φάρμακα. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στις πρόσφατες εξελίξεις αναφορικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.

### 1. ΟΡΙΣΜΟΣ–ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πρωταρχικά, το ήπαρ συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και των λιπιδίων. Η λίπωση (στεάτωση) του ήπατος είναι κλινικο-παθολογοανατομική οντότητα που διαπιστώνεται στα πλαίσια διαφόρων νοσημάτων (πίν. 1). Αποδίδεται σε συσσώρευση λίπους (τριγλυκερίδια, λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης) σε >5% των ηπατοκυττάρων. Όταν ιστολογικά διαπιστώνεται και φλεγμονή, τίθεται η διάγνωση της στεατοηπατίτιδας.

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ, non alcoholic fatty liver disease – NAFLD) και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ, non alcoholic steatohepatitis – NASH) αναγνωρίζονται, με αυξανόμενη συχνότητα, ως

σημαντική αιτία ηπατοπάθειας η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ).<sup>1–4</sup> Πρόκειται για νόσο παρόμοια με την αλκοολική στεάτωση/στεατοηπατίτιδα σε άτομα που απέχουν από τη χρήση αιθυλικής αλκοόλης. Πρόκειται για νόσο, η οποία, ενώ είναι πολύ διαδεδομένη, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ludwig το 1980.<sup>1</sup>

Η ΜΑΣΗ είναι υποσύνολο της ΜΑΛΝΗ. Ο ακριβής επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στο γενικό πληθυσμό των δυτικών χωρών δεν είναι γνωστός, αλλά με απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία) υπολογίζεται σε τουλάχιστον 15% και της ΜΑΣΗ σε 2–3%.<sup>2</sup> Οπωσδήποτε, με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας διεθνώς, τα επόμενα χρόνια αναμένεται περαιτέρω αύξηση και του

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(2):165–179  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(2):165–179

Σ.Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Ιπποκράτειο»  
ΓΠΝ Αθηνών, Αθήνα

Current opinions about non-  
alcoholic fatty liver disease

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Κρυψιγενής κίρρωση  
Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος  
Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Υποβλήθηκε 8.1.2009  
Εγκρίθηκε 28.1.2009

**Πίνακας 1.** Αίτια λίπωσης ήπατος.

---

• Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης
• Μη αλκοολική λιπώδης νόσος
• ΗCV-λοίωση
• Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
• Χειρουργική παράκαμψη του ειλεού
• Ολική παρεντερική διατροφή
• Μεγάλη/ταχεία απώλεια βάρους, καχεξία
• Σύνδρομο επανασίτισης
• Μεταβολικά
Γλυκογονιάσεις
Τυροσιναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων [Αβητα-(υποβητα)-λιποπρωτεΐναιμία, νόσος Andersen]
Νόσος Wilson
• Λιποδυστροφίες, νόσος Weber-Christian
• Λήψη φαρμάκων (αμιωδαρόνη, κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, αντι-HIV, ταμοξιφαίνη κ.λπ.)

---

επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ (στα επίπεδα του 20–40%).<sup>3</sup> Συχνότερα, η νόσος αφορά σε άτομα ηλικίας 40–60 ετών, αν και προσβάλλεται κάθε ηλικία (και παιδιά<sup>4,5</sup>), χωρίς να γίνεται διάκριση σε φύλο (ωστόσο, είναι συχνότερη στους άνδρες). Είναι η συχνότερη νόσος του ήπατος και η συχνότερη αιτία αύξησης των αμινοτρανσφερασών σε αιμοδότες.<sup>6</sup> Είναι συχνότερη σε παχύσαρκους Αμερικανούς ισπανικής καταγωγής σε σχέση με τους αντίστοιχους σε σωματικό βάρος Καυκάσιες ή αφρικανικής καταγωγής (γενετικοί λόγοι). Αποτελεί το συχνότερο αίτιο κρυψιγενούς ηπατικής νόσου, αφού αφορά στο 90% των χρονίων ηπατοπαθειών όταν έχουν αποκλειστεί τα γνωστά και συνήθη αίτια (ιογενή, αυτοάνοσα και μεταβολικά νοσήματα, αιθυλική αλκοόλη).<sup>7-9</sup>

Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ έχουν στο 70–100% παχυσαρκία, στο 35–75% σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ-2) και στο 20–80% δυσλιπιδαιμία.<sup>1-9</sup> Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αποτελεί την ηπατική έκφραση (σε >85% των περιπτώσεων) του μεταβολικού συνδρόμου (παισιότερα σύνδρομο Χ), μέσω της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων.<sup>7,8</sup> Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, για τη διάγνωσή του απαιτούνται τρία ή περισσότερα κριτήρια του πίνακα 2, ενώ συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα λόγω ΣΔ, εμφράγματος, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρκίνου. Μεταξύ όλων των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου, η παχυσαρκία έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με τη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Ποσοστό 30% των παχύσαρκων (δείκτης μάζας σώματος, body

**Πίνακας 2.** Κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου.

---

Κεντρική παχυσαρκία
• Περιφέρεια μέσης >102 cm στους άνδρες
>88 cm στις γυναίκες
Υπερτριγλυκεριδαιμία (>150 mg/dL)
Χαμηλά επίπεδα HDL
<40 mg/dL στους άνδρες
<50 mg/dL στις γυναίκες
Υψηλή αρτηριακή πίεση (>130/85 mmHg)
Υψηλή γλυκόζη νηστείας (>110 mg/dL)

---

mass index – BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) και έως 80% των παθολογικά παχύσαρκων ασθενών (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>) πάσχουν από ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Ανεξάρτητα από τον BMI, ασθενείς με κεντρική παχυσαρκία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Έτσι, η παχυσαρκία συσχετίζεται με σημαντικό αριθμό νοσημάτων (αυξημένη συχνότητα υπέρτασης, ΣΔ-2, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, χολολιθίασης κ.λπ.), στις οποίες πρέπει να προστεθεί η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ με τις κλινικές συνέπειές της (λίπωση, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος, ΗΚΚ). Όμως, η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ μπορεί να αφορά και σε λεπτόσωμα άτομα, που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι ιδιαίτερα έκδηλη στους παχύσαρκους διαβητικούς μέσης ηλικίας, συχνότερα σε γυναίκες. Υπολογίζεται ότι η συχνότητα της κίρρωσης του ήπατος (περίπου 10%) σε διαβητικά άτομα είναι τετραπλάσια από την παρατηρούμενη σε μη διαβητικά. Ασφαλώς, είναι πολύ σημαντικό να διαφοροδιαγνωστεί η δυσανεξία στη γλυκόζη και ο ΣΔ των κίρρωτικών ασθενών (ηπατογενής διαβήτης) από την ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος σε διαβητικό ασθενή με ΜΑΣΗ (πίν. 3). Πολλές από τις μελέτες στο παρελθόν δεν ακολουθούσαν τη διάκριση αυτή. Στις περιπτώσεις ηπατογενούς διαβήτη, η κίρρωση του ήπατος είναι εγκατεστημένη πριν από την εκδήλωση του ΣΔ, αλλά σε κλινικό επίπεδο η συγκεκριμένη διάκριση είναι συχνά δύσκολη, εκτός εάν διαπιστώνονται σημεία χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας ή πυλαίας υπέρτασης (π.χ. αγγειωματώδεις σπίλοι, σπληνομεγαλία, ίκτερος, ασκίτης κ.λπ.).

## 2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια της ηπατικής λίπωσης δεν είναι πλήρως γνωστή, αλλά κύρια χαρακτηριστικά της θεωρούνται η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων.<sup>9,10</sup> Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (free fatty acids, FFA) σε κανονικές συνθήκες εστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια, που απομακρύνονται από τα ηπατοκύτταρα

**Πίνακας 3.** Νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων σε άτομα με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης.

- Ηπατοπάθεια που οφείλεται στο σακχαρώδη διαβήτη
  - Εναπόθεση γλυκογόνου
  - Λίπωση ήπατος–στεατοηπατίτιδα–κίρρωση (ΜΑΛΝΗ/ΜΣΗ)
- Ηπατοπάθεια που συσχετίζεται με το σακχαρώδη διαβήτη
  - Αιμοχρωμάτωση
  - Αυτοάνοση ηπατοπάθεια τύπου I
  - Ιογενείς ηπατοπάθειες
- Ηπατοπάθεια που συσχετίζεται με τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη
  - Φάρμακα
- Δυσανεξία στους υδατάνθρακες των κίρρωτικών ασθενών («ηπατογενής διαβήτης»)
- Υπογλυκαιμία σε ηπατοπάθειες
- Χολολιθίαση

ΜΑΛΝΗ/ΜΣΗ: Μη αλκοολική νόσος του ήπατος/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

ως λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλού μοριακού βάρους (very-low-density lipoproteins, VLDL). Σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, η εναπόθεση των τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα αποδίδεται σε έλλειψη ισορροπίας μεταξύ των ενζυμικών συστημάτων πρόσληψης και παραγωγής FFA και των αντίστοιχων οξειδωσής και απομάκρυνσής τους.<sup>11</sup>

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε λίπωση των ηπατοκυττάρων μέσω αύξησης της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό και την κυκλοφορία αυξημένης ποσότητας FFA και μέσω της υπερινσουλιαιμίας. Η πρόσληψη των FFA από τα ηπατοκύτταρα οδηγεί σε κορεσμό των μιτοχονδριακών ενζυμικών συστημάτων οξειδωσής, οπότε αναλαμβάνεται ο μεταβολισμός τους από μικροσωματικά ενζυμικά συστήματα (κυτόχρωμα P-450 2E1 και 4A), με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου που δρουν τοξικά (οξειδωση) στις κυτταρικές μεμβράνες. Η αυξημένη παραγωγή ριζών οξυγόνου μπορεί να οφείλεται σε δράση της πρωτεΐνης 2, η οποία είναι πρωτεΐνη της μεμβράνης των μιτοχονδρίων.<sup>12,13</sup> Η υπερινσουλιαιμία αυξάνει τη σύνθεση FFA στα ηπατοκύτταρα με αύξηση της γλυκόλυσης, που συνοδεύεται από εναπόθεση των τριγλυκεριδίων στο κυτταρόπλασμα λόγω μειωμένης παραγωγής απολιποπρωτεΐνης Β-100. Οι ρίζες οξυγόνου που παράγονται στα μιτοχόνδρια δρουν τοξικά μέσω τριών μηχανισμών: Οξειδωσής των λιπών, παραγωγής κυτταροκινών και αύξησης της παραγωγής του συνδέτη Fas. Η οξειδωση των λιπών προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο μέσω απελευθέρωσης των malondialdehyde (MDA) και 4-hydroxynonenal (HNE). Επιπλέον, τα MDA και HNE αντιδρούν με πρωτεΐνες οδηγώντας στη δημιουργία υαλίνης (σωμάτια Mallory) και ενεργοποιούν τα αστεροειδή κύτταρα που παράγουν συνδετικό ιστό.

Επιπλέον, η HNE δρα χημειοτακτικά προσελκύοντας τα πολυμορφοπύρρηνα, αυξάνοντας έτσι τη φλεγμονή του ηπατικού ιστού. Επιπλέον, οι ρίζες οξυγόνου προκαλούν την παραγωγή κυτταροκινών (παράγοντας νέκρωσης του όγκου TNF-α, αυξητικός παράγοντας μετατροπής –transforming growth factor– TGF-β και ιντερλευκίνης-8). Οι TNF-α και TGF-β ενεργοποιούν τις κασπάσες και οδηγούν στο θάνατο των ηπατοκυττάρων. Επιπλέον, ο TGF-β ενεργοποιεί την παραγωγή ινώδους από τα αστεροειδή κύτταρα και τις τρανσγλουταμινάσες που δεσμεύουν τις πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, δημιουργώντας υαλίνη (σωμάτια Mallory). Η ιντερλευκίνη-8 δρα έντονα χημειοτακτικώς, προσελκύοντας τα πολυμορφοπύρρηνα. Ο TNF-α δυσχεραίνει την κυκλοφορία ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων. Εξάλλου, οι ρίζες οξυγόνου που παράγονται στα μιτοχόνδρια μειώνουν τις αποθήκες αντιοξειδωτικών στο ήπαρ δημιουργώντας φαύλο κύκλο. Επιπλέον, οι ρίζες οξυγόνου που παράγονται στα μιτοχόνδρια οδηγούν σε έκφραση συνδέτη Fas στα ηπατοκύτταρα, τα οποία φυσιολογικά εκφράζουν τον υποδοχέα Fas στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Έτσι, ο συνδέτης του ενός ηπατοκυττάρου ενώνεται με τον υποδοχέα του γειτονικού, οδηγώντας το στο θάνατο.<sup>14</sup>

Συμπερασματικά, από τους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ, η μειοψηφία θα αναπτύξει ΜΑΣΗ, με βάση γενετικούς και επιδημιολογικούς παράγοντες που θα επηρεάσουν το μέγεθος του οξειδωτικού stress –αυξημένη παραγωγή ριζών οξυγόνου– και της οξειδωσής των λιπών με παραγωγή κυτταροκινών που προκαλούν φλεγμονή στο ηπατικό παρέγχυμα και ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων για παραγωγή ινώδους συνδετικού ιστού.<sup>15</sup>

Από τους παράγοντες του περιβάλλοντος, η διατροφή και η υπερανάπτυξη της εντερικής χλωρίδας είναι πολύ σημαντικοί.<sup>14</sup> Οι πλούσιες σε κορεσμένα λίπη, αναψυκτικά και κρέας και πτωχές σε αντιοξειδωτικά και ψάρια με ω-3 λιπαρά διαίτες συσχετίζονται με ανάπτυξη ΜΑΣΗ.<sup>16,17</sup> Εξάλλου, η παχυσαρκία και η χρήση αιθυλικής αλκοόλης δρουν συνεργικά στην εκδήλωση ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ,<sup>18–20</sup> αν και μικρή χρήση αιθυλικής ενδέχεται να μειώνει την πιθανότητα εκδήλωσής της μέσω της ευνοϊκής επίδρασης στη δράση της ινσουλίνης.<sup>18,19</sup>

Ο πολυμορφισμός μερικών γονιδίων συσχετίστηκε με την εκδήλωση ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.<sup>20,21</sup> Με τη σύγχρονη δυνατότητα ταυτόχρονης μελέτης πολλών γονιδίων είναι βέβαιο ότι το θέμα της γενετικής προδιάθεσης θα φωτιστεί περισσότερο τα επόμενα χρόνια.

Ο σίδηρος στο ήπαρ, η λεπτίνη, η έλλειψη αντιοξειδωτικών και η ενδογενής χλωρίδα του εντέρου έχουν ενοχοποιηθεί ως συμμετέχοντα στην οξειδωτική δράση.

Η λεπτίνη έχει ενοχοποιηθεί για ινογένεση στο ήπαρ σε ζώα-μοντέλα.<sup>20,21,23,24</sup> Η λεπτίνη παράγεται στα λιποκύτταρα και συσχετίζεται με το βαθμό και την κατανομή της λίπωσης.<sup>22</sup> Εκτός από την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας, η λεπτίνη συσχετίζεται με τη δράση της ινσουλίνης<sup>21</sup> και την επούλωση των τραυμάτων.<sup>23</sup> Επίσης, τα αστεροειδή κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς λεπτίνης, ενώ η έκθεση στην πρωτεΐνη αυτή οδηγεί σε παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού TGF-β (transforming growth factor-β) και σε ινογένεση.<sup>24,25</sup> Έτσι, ο TGF-β αυξάνεται σε καλλιέργεια αστεροειδών κυττάρων που έχουν ειδικούς υποδοχείς ινσουλίνης.<sup>26,27</sup>

### 3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς, στα 2/3 των περιπτώσεων, είναι ασυμπτωματικοί. Το ήπαρ, στο 25% των περιπτώσεων, είναι διογκωμένο και συχνά (μέχρι 75%) διαπιστώνεται μελανίζουσα ακάνθωση. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από το βαθμό και την ταχύτητα ανάπτυξης της λίπωσης. Οι ασθενείς μπορεί να παραπονούνται για ακαθόριστα ενοχλήματα, όπως καταβολή και αδυναμία ή για βάρος στο δεξιό υποχόνδριο που επιδεινώνεται με τις κινήσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν κοιλιακή (σπλαγχνική) παχυσαρκία και διόγκωση του τραχήλου.<sup>28</sup> Η ταχεία εναπόθεση λίπους μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερο πόνο και να αποτελέσει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από κωλικό του δεξιού υποχονδρίου λόγω χολολιθίασης, που είναι ιδιαίτερα συχνός στην ίδια ομάδα ασθενών (παχύσαρκοι, συχνά διαβητικοί). Η εκδήλωση κλινικής εικόνας κίρρωσης του ήπατος (σπληνομεγαλία, κίρσοι, ασκίτης) είναι καθυστερημένη. Σε νέες γυναίκες με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ πρέπει να αναζητούνται κλινικά σημεία αύξησης των ανδρογόνων σε έδαφος υποκείμενου συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών.<sup>29</sup> Σε λεπτόσωμα άτομα με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ πρέπει να αναζητούνται κλινικές εκδηλώσεις λιποδυστροφίας.<sup>30</sup>

### 4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Στην καθημερινή κλινική πράξη δεν υπάρχει εργαστηριακός δείκτης της παρουσίας ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Το 80% των ατόμων παρουσιάζουν μικρή (μικρότερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής,  $<2 \times \text{ΑΦΤ}$ ) ή μέτρια ( $2-5 \times \text{ΑΦΤ}$ ) αύξηση των αμινοτρανσφερασών (ALT και AST) και σπανιότερα αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT. Το πηλίκο των αμινοτρανσφερασών (AST/ALT) είναι  $<1$  και γίνεται  $>1$  αλλά πάντοτε  $<2$  σε ασθενείς με ίνωση/κίρρωση. Το ποσοστό των ασθενών με φυσιολογικές τρανσαμινάσες μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερο (μέχρι και το 80%).<sup>31</sup> Η απουσία αύξησης των ηπατικών

ενζύμων δεν αποκλείει την παρουσία φλεγμονής και ίνωσης. Η χολερυθρίνη, οι λευκωματίνες και ο χρόνος προθρομβίνης είναι φυσιολογικές, μέχρι την εκδήλωση του τελικού σταδίου ηπατικής κίρρωσης. Υπερτριγλυκεριδαμία διαπιστώνεται στο 25–40% των περιπτώσεων ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, ενώ συχνά συνοδεύεται από αύξηση της LDL- και μείωση της HDL-χοληστερόλης. Σε ασθενείς με χαμηλές LDL- και HDL-χοληστερόλη συνιστάται έλεγχος για υποβητα-λιποπρωτεϊναιμία (σπάνια γενετική αιτία ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ) με τη μέτρηση της απολιποπρωτεΐνης Β (Apo-B).<sup>32</sup> Ο προσδιορισμός της ινσουλίνης του ορού και η καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη βοηθούν στον καθορισμό της υποκείμενης αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, όπως και με αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η φερίτίνη του ορού μπορεί να είναι αυξημένη, γεγονός που οφείλεται σε απελευθέρωσή της από τα ηπατοκύτταρα λόγω της φλεγμονής,<sup>33</sup> και συσχετίζεται με την ίνωση.<sup>34</sup> Έτσι, σε ασθενείς κυρίως κέλτικης καταγωγής με αυξημένες τιμές φερίτίνης ορού και σιδηροδεμευτικής ικανότητας χρειάζεται διαφορική διάγνωση από την πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση με την αναζήτηση της μεταλλαγής C282T του γονιδίου *HFE*. Η ταχύτητα καθίζησης μπορεί να είναι αυξημένη λόγω της πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας της χρόνιας ηπατικής νόσου. Το ουρικό οξύ του ορού είναι συχνά αυξημένο, αλλά δεν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασυμπτωματικά άτομα (χωρίς ουρική αρθρίτιδα ή νεφρολιθίαση). Οι ορολογικοί δείκτες των ιογενών λοιμώξεων του ήπατος και τα αυτοαντισώματα αποκλείουν συνυπάρχουσες ιογενείς ή αυτοάνοσες ηπατοπάθειες. Αυτοαντισώματα –αντιπυρηνικά και έναντι λείων μυϊκών ινών– διαπιστώνονται συχνά σε χαμηλούς τίτλους ( $<1/160$ ), χωρίς να συνοδεύονται από σημαντική αύξηση των γ-σφαιρινών.<sup>35–39</sup> Εάν διαπιστωθούν μεγαλύτεροι τίτλοι ή υπεργαμμασφαιριναιμία, η ιστολογική εξέταση είναι επιβεβλημένη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης και τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας αυτοάνοσης ηπατοπάθειας.

### 4. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο απεικονιστικός έλεγχος παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ. Το υπερηχογράφημα του ήπατος δείχνει συχνά διάχυτη υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος (όταν η λίπωση αφορά σε  $>1/3$  των ηπατοκυττάρων).<sup>35</sup> Η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από λίπος μειώνει την πυκνότητά του στη μελέτη με αξονική τομογραφία.<sup>36</sup> Στη μελέτη χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, το ήπαρ είναι διογκωμένο και υπόπυκνο σε σχέση με την εικόνα που παρέχουν ο σπλήνας και οι νεφροί. Εξάλλου, οι ενδοηπατικοί κλάδοι της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών παρουσιάζονται εμφανέστεροι απ'

ό,τι στο φυσιολογικό ήπαρ. Εστιακή συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ παρουσιάζεται απεικονιστικά στην αξονική τομογραφία ως υπόπυκνη περιοχή («ψευδο-όγκος») και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με νεόπλασμα του ήπατος (για τη διαφορική διάγνωση χρειάζεται μαγνητική τομογραφία).

## 5. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, στη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης πολλά ηπατοκύτταρα είναι διογκωμένα, με σταγονίδια λίπους στο πρωτόπλασμα και κενοτοπιώδη πυρήνα που παρεκτοπίζεται προς τη μεμβράνη των κυττάρων. Οι αλλοιώσεις είναι περισσότερο έκδηλες γύρω από τα πυλαία διαστήματα (ζώνη 1 του ηπατικού λόβιου). Τα σταγονίδια του λίπους χρωματίζονται με κόκκινο έλαιο Ο σε τομές κρουστάτη. Κατά τη μονιμοποίηση των παρασκευασμάτων σε διάλυμα φορμόλης τα σταγονίδια λίπους διαλύονται κι έτσι παρουσιάζονται ως άδειες περιοχές εντός των ηπατοκυττάρων. Σε ασθενείς με ΜΑΣΗ, εκτός από τη λίπωση, υπάρχουν στοιχεία χρόνιας φλεγμονής, με διήθηση των πυλαίων διαστημάτων από λεμφοκύτταρα, μεγάλα μονοπύρνα ή ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα, ηπατοκυτταρική εκφύλιση (ballooning), διαβρωτική νέκρωση και σωματία Mallory, περικεντρική περικολποειδική ίνωση (στο χώρο του Disse) και λοβιώδη-πυλαία φλεγμονή. Η ίνωση οφείλεται σε παραγωγή συνδετικού ιστού από τα κύτταρα του Ito (αστεροειδή κύτταρα) και μπορεί να ακολουθείται από συσσώρευση υλικού παρόμοιου με τη σύσταση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών, με τελική κατάληξη την κίρρωση του ήπατος (τριχοειδοποίηση των κολλοειδών). Η ίνωση είναι πλέον εμφανής στη ζώνη 3 του ηπατικού λόβιου (γύρω από την κεντρική φλέβα) και αποτελεί την ενδιάμεση βλάβη μεταξύ λίπωσης και κίρρωσης του ήπατος.<sup>37,38</sup> Η περικεντρική, περικολποειδική ίνωση μπορεί να εκτείνεται στα πυλαία διαστήματα ή σε άλλα κεντρικά αγγεία σχηματίζοντας κεντρικές-κεντρικές ή κεντρικές-πυλαίες γέφυρες. Η πυλαίο-πυλαία γεφυροποίηση ίνωση είναι ασυνήθης στη ΜΑΛΝΗ. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΜΑΛΝΗ μπορεί να είναι πανομοιότυπα με αυτά της αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Πραγματοποιείται ιστολογική βαθμοποίηση και σταδιοποίηση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.<sup>39,40</sup> Ο βαθμός υποδηλώνει τη δραστηριότητα της στεατοηπατιτικής αλλοίωσης, ενώ το στάδιο αντανakλά το βαθμό της ίνωσης. Όταν εγκατασταθεί η κίρρωση, τα ιστολογικά ευρήματα της στεατώσης/στεατοηπατίτιδας μπορεί να μη διαπιστώνονται πλέον («κρυψιγενής» κίρρωση).<sup>41</sup>

Δεν υπάρχει συσχέτιση των ιστολογικών αλλοιώσεων με τις τρανσαμινάσες του ορού.<sup>42</sup> Η προγνωστική σημασία της ΜΑΣΗ για την ανάπτυξη της κίρρωσης καθιστά την

ιστολογική εξέταση πολύ χρήσιμη. Εξάλλου, τα ιστολογικά ευρήματα μπορεί να τροποποιούν και τη διάγνωση σε ποσοστό 10–15% των περιπτώσεων. Στις τελευταίες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει κάποιο κλινικο-εργαστηριακό στοιχείο (αυξημένη φεριτίνη μαζί με μεταλλαγή HFE, υψηλός τίτλος αυτοαντισωμάτων, χρήση φαρμάκων κ.λπ. Τα νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων σε ασθενείς με διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης και συχνά ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ ταξινομούνται στον πίνακα 3.<sup>43</sup> Όμως, η ανάγκη για ιστολογική επιβεβαίωση της ΜΑΛΝΗ-ΜΑΣΗ είναι αμφιλεγόμενη, δεδομένου ότι δεν υφίσταται αποδεδειγμένη σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπισή της.<sup>44</sup> Επίσης, σημαντικά στοιχεία εναντίον της βιοψίας είναι η διαφοροποίηση της ιστολογικής εικόνας ανάλογα με τη θέση της βιοψίας και η διαφορετική εκτίμηση της βαρύτητας των βλαβών μεταξύ των παθολογοανατόμων που τη μελετούν (ιδιαίτερα εάν το μέγεθος της βιοψίας είναι μικρό ή το τεμάχιο είναι κατακερματισμένο).<sup>45–47</sup>

Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ μπορεί να πάσχουν από χολολιθίαση και το υπερηχογράφημα να δείξει εκτός από την υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος και χολολιθίαση. Στις περιπτώσεις όπου η χολολιθίαση είναι συμπτωματική (κωλικός δεξιού υποχονδρίου, ίκτερος), συνιστάται χειρουργική αντιμετώπιση. Κατά τη χολοκυστεκτομή (συνήθως λαπαροσκοπική) πρέπει να λαμβάνεται και βιοψία του ηπατικού παρεγχύματος για να καθορισθεί ιστολογικά η φλεγμονή-ίνωση.

Τα τελευταία χρόνια, επιχειρείται η διάγνωση της ίνωσης χωρίς ιστολογική εξέταση.<sup>45,46</sup> Έχουν επινοηθεί (α) οι βιοδείκτες της ίνωσης,<sup>47,48</sup> της οξειδωτικής δραστηριότητας,<sup>49</sup> της φλεγμονής και της απόπτωσης,<sup>40–54</sup> (β) απεικονιστικές εξετάσεις (απλή<sup>50–52</sup> και μαγνητική ελαστογραφία,<sup>50</sup> μαγνητική φασματοσκοπική<sup>51–53</sup>), (γ) δοκιμασίες αναπνοής<sup>51,52</sup> και (δ) μαθηματικά μοντέλα,<sup>53–55</sup> για να πιθανολογηθεί ο βαθμός της ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος.

Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν εύχρηστες μέθοδοι εκτίμησης της πιθανής φλεγμονής και της ίνωσης. Η βαθμολογία HAIR, με βάση την παρουσία  $\geq 2$  παραγόντων (από τους εξής 3: Υπέρταση, ALT  $>40$  U/L, δείκτης ανοχής στην ινσουλίνη  $>5$ ) προβλέπει τη ΜΑΣΗ με ευαισθησία 0,8 και ειδικότητα 0,89. Χρησιμεύει για τη διάκριση των ασθενών που θα επωφεληθούν από τη βιοψία και την εφαρμογή κάποιας θεραπείας.<sup>53</sup> Η βαθμολογία BAAT με βάση την παρουσία  $\leq 1$  παραγόντων (BMI  $>28$  kg/m<sup>2</sup>, ηλικία  $>50$  έτη, ALT  $>2 \times$  ΑΦΤ, τριγλυκερίδια  $>150$  mg/dL) αποκλείει τη διαφραγματική ίνωση ή την κίρρωση.<sup>54</sup>

Τα τελευταία χρόνια, τρία μαθηματικά μοντέλα έχουν μελετηθεί σε σχετικά μεγάλο αριθμό ασθενών και αναμένουν επιβεβαίωση πριν από την ευρεία χρησιμοποίησή

τους στην κλινική πράξη. Η βαθμολογία της ίνωσης της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ (NAFLD fibrosis score) με βάση 6 μεταβλητές (ηλικία, BMI, πηλίκιο AST/ALT, σάκχαρο ορού, αιμοπετάλια και λευκωματίνη) μπορεί να προβλέψει τη σημαντική ίνωση. Ο υπολογισμός γίνεται με την εξίσωση « $-1,675+0,037 \times \text{ηλικία σε χρόνια} + 0,094 \times \text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) + 1,13 \times \text{δυσανεξία στους υδατάνθρακες/σακχαρώδης διαβήτης} (\text{ναι}=1, \text{όχι}=0) + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{αιμοπετάλια} (\times 10^9) - 0,66 \times \text{λευκωματίνη}$ ». Τιμή  $< -1,455$  υποδηλώνει την απουσία σημαντικής ίνωσης και τιμή  $> 0,676$  την παρουσία της. Το ευρωπαϊκό μοντέλο εκτίμησης της ίνωσης χρησιμοποιεί την ηλικία και τρεις βιοδείκτες του μεταβολισμού της θεμέλιας ουσίας του συνδετικού ιστού (ανασταλτής της μεταλλοπρωτεϊνάσης των ιστών, υαλουρονικό οξύ, προκολλαγόνο τύπου III). Η βαθμολογία της ενισχυμένης ηπατικής ίνωσης (enhanced liver fibrosis, ELF score) χρησιμοποιεί τις παραμέτρους του ευρωπαϊκού μοντέλου χωρίς την ηλικία. Το ELF ξεχωρίζει τους 3 βαθμούς ίνωσης (απουσία, μέτρια, προχωρημένη) και συνδυαζόμενο με το NAFLD fibrosis score βελτιώνει τις δυνατότητές του. Το μοντέλο BARD βασίζεται σε τρεις κλινικές μεταβλητές (BMI  $> 28 = 1$  μονάδα, AST/ALT  $> 0,8 = 2$  μονάδες, ΣΔ  $= 1$  μονάδα), με τη βαθμολογία 2–4 να υποδηλώνει σχετικό κίνδυνο 17 για την παρουσία προχωρημένης ηπατικής ίνωσης. Τα παραπάνω μαθηματικά μοντέλα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών πριν από την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη. Το γαλλικό FIBROTEST πιθανολογεί την ίνωση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί στη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, όπου θα απαιτηθούν διαφορετικά όρια. Το ίδιο ισχύει και για την ελαστογραφία. Στο άμεσο μέλλον αναμένεται βελτίωση των μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης.<sup>55,56</sup> Ας σημειωθεί ότι με τα ανωτέρω η διάγνωση της σημαντικής ίνωσης ενδεχομένως είναι ικανοποιητική, αλλά της απλής στεάτωσης και της στεατοηπατίτιδας, χωρίς ίνωση, προβληματική.<sup>57,58</sup> Η κυτταροκερατίνη-18, αποτελώντας παράγωγο της δράσης των κασπασών και εκφράζοντας την απόπτωση των ηπατοκυττάρων, πιθανόν να συσχετίζεται με την παρουσία ΜΑΣΗ ανεξαρτήτως της ίνωσης.<sup>59</sup>

## 6. ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ τίθεται τυχαία ή σε αναζήτηση της αιτίας επίμονης αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Η διάγνωση βασίζεται συνήθως σε απεικονιστική εξέταση (συχνότερα σε υπερηχογράφημα).<sup>60</sup> Όμως, οι τρανσαμινάσες (αμινοτρανσφεράσες) και οι απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία) δεν συσχετίζονται με τις ιστολογικές βλάβες, ενώ οι απεικονιστικές εξετάσεις συνηγορούν για τη διάγνωση της

ΜΑΛΝΗ, αλλά δεν τη διαφοροποιούν από τη ΜΑΣΗ. Προς το παρόν και μέχρι να επιβεβαιωθούν ως προς τη χρησιμότητά τους οι αναίμακτες μέθοδοι εκτίμησης της ίνωσης, η προγνωστική σημασία της ΜΑΣΗ καθιστά την ιστολογική εξέταση πολύ χρήσιμη για την εκτίμηση της φλεγμονής (βαθμοποίηση) και της ίνωσης (σταδιοποίηση).

Στην κλινική πράξη, σε άτομα όπου πιθανολογείται κλινικά η παρουσία κίρρωσης και σε όσους επιθυμούν τον αποκλεισμό σημαντικής ηπατικής ίνωσης, συνιστάται άμεση ιστολογική εξέταση της διά βελόνης βιοψίας του ήπατος. Στους άλλους ασθενείς θα μπορούσε να μεσολαβήσει περίοδος διαιτητικής προσπάθειας και άσκησης και εάν δεν βελτιωθούν τα ηπατικά ένζυμα, να συστηθεί ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος.

Για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ χρειάζεται να αποκλειστούν άλλα αίτια λίπωσης/στεατοηπατίτιδας (κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, φάρμακα –ταμοξιφαίνη, μεθοτρεξάτη, αμιωδαρόνη κ.λπ.– χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλιά με συνοδό υπερανάπτυξη της εντερικής γλωρίδας, ηπατίτιδα C κ.λπ., πίν. 1). Τα φάρμακα με ή χωρίς συνοδό στεατοηπατίτιδα μπορεί να προκαλέσουν μικρο- ή μεγαλοφουσαλιδώδη εναπόθεση λίπους στα ηπατοκύτταρα (πίν. 4). Επίσης, συνιστάται να μελετηθούν οι συννοσηρότητες (ΣΔ-2, κλινικές εκδηλώσεις αρτηριοσκλήρυνσης-στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια κ.λπ.), που μπορεί να απειλούν τη ζωή του ασθενούς περισσότερο από την ηπατική νόσο.

Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι νόσος που ομοιάζει κλινικά, απεικονιστικά και ιστολογικά με την αλκοολική. Συνεπώς, είναι πολύ σημαντικός ο αποκλεισμός της κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης ( $< 20$  g την ημέρα στον άνδρα και  $< 10$  g στη γυναίκα). Η διαφορική διάγνωση από την αλκοολική ηπατοπάθεια παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες, αφού πρέπει να αποκλειστεί η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, που είναι πολύ δύσκολο. Συνήθως, στη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ το πηλίκιο των αμινοτρανσφερασών (AST/ALT) είναι  $< 1$ , ενώ

**Πίνακας 4.** Αίτια φαρμακευτικής λίπωσης του ήπατος.

Μικροφουσαλιδώδης	Μεγαλοφουσαλιδώδης
Αμιωδαρόνη	Ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη)
Ασπιρίνη	Πλατίνα
Κετοπροφαίνη	Κορτικοστεροειδή
Τετρακυκλίνη	Μεθοτρεξάτη
Βαλπροϊκό οξύ	Ταμοξιφαίνη
Διδανοσίνη	Ζιντοβουδίνη
	Διλτιαζέμη
	Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου

το ουρικό οξύ και το μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (μέσος όγκος ερυθρών, MCV) είναι φυσιολογικά. Αντίθετα, στην αλκοολική ηπατοπάθεια το πηλίκο AST/ALT συχνά είναι >2, ενώ παρατηρούνται υπερουριχαιμία και μεγαλοβλαστοειδής εμφάνιση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV >100 fL). Η γ-GT μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση, αφού ανευρίσκεται συχνά (70%) ιδιαίτερα αυξημένη, λόγω ενεργοποίησής της, σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η διάγνωση της κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης συχνά είναι δύσκολη. Στο 1/3 των περιπτώσεων λόγω κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης οι παραπάνω δείκτες είναι φυσιολογικοί. Ένζυμα, όπως η διασυλική τρανσφερίνη και η μιτοχονδριακή AST, έχουν προταθεί ως ειδικοί βιοχημικοί δείκτες για τη διάκριση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ από την αλκοολική στεατοηπατίτιδα, αλλά δεν έχουν τύχει ευρείας αποδοχής. Εξάλλου, τα αυξημένα επίπεδα αλκοόλης σε τυχαίο δείγμα ορού ή ούρων μπορούν να αναζητηθούν μόνο σε κλινικές μελέτες. Έτσι, μέτρια χρήση αιθυλικής αλκοόλης (40–60 g ημερησίως) είναι συχνά δύσκολο να καθοριστεί, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος, ιδίως σε γυναίκες.

Η «κρυψιγενής» ηπατική κίρρωση πολύ συχνά οφείλεται σε ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, όταν αποκλειστεί παλαιότερη και ξεχασμένη κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Η διαφορική διάγνωση από την αιμοχρωμάτωση και τις αυτοάνοσες ηπατοπάθειες αναφέρθηκε παραπάνω (στο κεφάλαιο των εργαστηριακών ευρημάτων).

Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ παρουσιάζουν σημαντικές συννοσηρότητες (ΣΔ-2, δυσλιπιδαιμία, μεταβολικό σύνδρομο, αποφρακτική άπνοια ύπνου,<sup>61–64</sup> υποφυσιακή ανεπάρκεια,<sup>61</sup> υποθυρεοειδισμός,<sup>62</sup> πολυκυστική νόσος των ωοθηκών<sup>43,15</sup>) (πίν. 5). Η παρουσία της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ πρέπει να αναζητείται σε όλους τους ασθενείς με τις παραπάνω

παθήσεις, ανεξάρτητα από το ύψος των ηπατικών ενζύμων. Οι συννοσηρότητες αυτές πρέπει να διερευνώνται και να αντιμετωπίζονται παράλληλα με την ηπατοπάθεια.

Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ παρουσιάζει συσχέτιση με τους παράγοντες κινδύνου για αρτηριοσκληρυνση και συνεπώς με την εκδήλωσή της, όπως αυτή εκφράζεται με την πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων και τις αθηρωματικές πλάκες σε αυτές και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.<sup>64–66</sup> Οι συσχετίσεις με αθηρωματικές πλάκες υπάρχουν και σε παιδιά.<sup>64</sup> Η νοσηρότητα και η θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, που πολύ συχνά συνυπάρχουν, είναι πολύ σημαντική.<sup>65–68</sup> Η ισχαιμική καρδιακή νόσος προκαλεί 25% των θανάτων ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, έναντι 13% που οφείλονται στην ηπατική νόσο.<sup>65,66</sup> Σε ασθενείς με ΣΔ-2, ο επιπολασμός των μακροαγγειακών<sup>67</sup> (στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αρτηριοπάθεια) και των μικροαγγειακών βλαβών,<sup>68</sup> της νεφροπάθειας και της αμφιβληστροειδοπάθειας συσχετίζονται με την παρουσία ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, ανεξάρτητα από τη συσχέτισή τους με τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου. Η παθογένεια της αθηρωματογόνου δράσης της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ δεν είναι σαφής, αλλά αποδίδεται στην απελευθέρωση και τη δράση κυτταροκινών της φλεγμονής και παραγόντων που ευνοούν τη θρόμβωση.<sup>69</sup>

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου, προκαλώντας χρόνια διαλείπουσα υποξαιμία, συσχετίζεται με καρδιαγγειακή νόσο, μεταβολικό σύνδρομο και αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>70</sup> Στη συσχέτιση με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη δεν αποκλείεται παθογενετικά και η συμμετοχή της υποξυγοναιμίας. Η ανοξαιμική ηπατίτιδα (hyoxic hepatitis) αποδίδεται σε πνευμονική νόσο ή σε αποφρακτική άπνοια του ύπνου με υποξυγοναιμία (PaO<sub>2</sub> <50 mmHg), που συνοδεύονται από ηπατική φλεβική συμφόρηση, χωρίς έκδηλη καρδιακή επιβάρυνση.<sup>71–74</sup> Η ανοξαιμική ηπατίτιδα υποχωρεί με την αντιμετώπιση της υποξαιμίας με τη χορήγηση O<sub>2</sub>.<sup>71,72</sup> Η συσχέτιση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου με τη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι ανεξάρτητη από το σωματικό βάρος.<sup>73</sup> Στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ και διαταραχές του ύπνου ή με υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας θα πρέπει να αναζητείται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά η αποφρακτική άπνοια του ύπνου.

Η πολυκυστική νόσος των ωοθηκών συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη. Το 30% των γυναικών έχουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων<sup>74</sup> και το 42% ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.<sup>43</sup> Σε μερικές ασθενείς με πολυκυστική νόσο των ωοθηκών μπορεί να διαπιστωθεί σημαντική ίνωση του ηπατικού παρεγχύματος.<sup>75</sup>

**Πίνακας 5.** Σχετιζόμενες με τη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ καταστάσεις.



ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ: Μη αλκοολική νόσος του ήπατος/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

## 7. ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ – ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η ΜΑΛΝΗ παρουσιάζει διαφορετική φυσική πορεία από τη ΜΑΣΗ.<sup>76</sup> Συχνά, η ΜΑΛΝΗ ακολουθεί καλοήγητη πορεία.<sup>77</sup> Η ΜΑΣΗ μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση, κίρρωση του ήπατος<sup>70,78-81</sup> και ΗΚΚ.<sup>79,80</sup> Στη μακρύτερη παρακολούθηση, διάρκειας 13 ετών<sup>81</sup> αλλά και σε άλλες μελέτες,<sup>82</sup> η πρόγνωση εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα και την έναρξη της παρακολούθησης. Σε ασθενείς με απλή λίπωση, θα αναπτυχθεί ΜΑΣΗ με λίγη ίνωση στο 12–40%, στα 8–13 χρόνια. Σε ασθενείς με ΜΑΣΗ αναπτύσσεται κίρρωση στο 15% και σε εκείνους με ΜΑΣΗ και σημαντική ίνωση στο 25%. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με την επιδείνωση της ίνωσης ήταν η αύξηση του βάρους και η ίνωση στα πυλαία διαστήματα στην ηπατική ιστολογία. Από τους κίρρωτικούς ασθενείς, το 7% θα εκδηλώσει ΗΚΚ στα 10 χρόνια και το 50% θα χρειαστεί μόσχευμα ή θα καταλήξει από ηπατική ανεπάρκεια.<sup>83</sup> Η νοσηρότητα και η θνητότητα της ΜΑΣΗ είναι ίδια με εκείνη της ΗCV-λοίμωξης, οδηγώντας το 30% των κίρρωτικών στο θάνατο ή τη μεταμόσχευση ήπατος σε μέσο διάστημα 7 ετών.<sup>84,85</sup> Έτσι, δικαιολογείται η συσχέτιση του ΗΚΚ με τον αυξημένο BMI και το ΣΔ-2.<sup>86</sup> Το 10–12% των μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ αφορά σε ασθενείς με ΜΑΣΗ και κίρρωση.<sup>87</sup> Η γενική επιβίωση των ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι μικρότερη αυτής του γενικού πληθυσμού, με τον ηπατικό θάνατο να αποτελεί την 3η αιτία έναντι της 13ης στο γενικό πληθυσμό.

Σε κάθε περίπτωση, η φυσική ιστορία της ΜΑΣΗ είναι πολύ καλύτερη από εκείνη της αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Γενικά, υπολογίζεται ότι σε 10–20 χρόνια σε ποσοστό 30–40% των ασθενών αναπτύσσεται ίνωση και στο 10–15% κίρρωση του ήπατος. Η χρόνια διάρκεια που απαιτείται για τη μετάπτωση από το ένα στάδιο στο άλλο παραμένει άγνωστη. Πιο συχνά, ίνωση εμφανίζουν οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οι γυναίκες και τα άτομα με σοβαρή παχυσαρκία ή ΣΔ-2. Σε αυξημένο κίνδυνο βρίσκονται όσοι έχουν διόγκωση των ηπατοκυττάρων, σμάτια Mallory και περικυτταρική ίνωση.<sup>61</sup> Εξάλλου, σημαντική είναι η συσχέτιση της ΜΑΛΝΗ με τη φυσική πορεία (επιδείνωση) άλλης αιτιολογίας ηπατικής νόσου (κυρίως χρόνιας ηπατίτιδας C).

## 8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Θεραπευτικά, η ρύθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη δίαιτα απώλειας βάρους (ολιγοθερμιδική, με περιορισμό των υδατανθράκων και των πολυακόρεστων λιπών) και τη μυϊκή άσκηση παραμένει η βασική προσέγγιση στους παχύσαρκους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ και οδηγεί σε εξαφάνιση του λίπους και της φλεγμονώδους

διήθησης από το ηπατικό λόβιο<sup>88</sup> (τυχαίοποιημένη).<sup>89-94</sup> Παράλληλα, η ηπατομεγαλία υποχωρεί, εργαστηριακά διαπιστώνεται φυσιολογικός βιοχημικός έλεγχος του ήπατος και βελτιώνονται οι παράγοντες του συνυπάρχοντος μεταβολικού συνδρόμου.<sup>89,90</sup> Ωστόσο χρειάζεται προσοχή, αφού η ταχεία απώλεια βάρους αποτελεί αίτιο λίπωσης και φλεγμονής του ήπατος. Ο ιδεώδης ρυθμός απώλειας βάρους είναι 1/2–1 kg/εβδομάδα. Σε άτομα που υποβάλλονται σε δραστηρική απώλεια βάρους συνιστάται προληπτικά η λήψη αρκτο-δεοξυ-χολικού οξέος (Caps Ursfolk® 250 mg, 15 mg/kg, 2–3 φορές την ημέρα) για την πρόληψη δημιουργίας χολολιθίασης. Οι πλούσιες σε κορεσμένα λίπη δίαιτες συσχετίζονται με ΜΑΣΗ, ανεξάρτητα από την επίδραση στο σωματικό βάρος.<sup>91</sup> Έτσι, συνιστώνται χόρτα, φρούτα, λαχανικά και ψάρια με ω-3 λιπαρά.<sup>23,24</sup> Η μικρή χρήση αιθυλικής αλκοόλης δεν βλάπτει και ίσως να βοηθά.<sup>29,30</sup> Η βελτίωση της φλεγμονής αποδίδεται σε μείωση των κυτταροκινών. Η χρήση της ορλιστάτης (Xenical®, ανασταλτής της εντερικής λιπάσης<sup>92-94</sup>), της σιμπουτραμίνης (Reductil®) ή του rimonabant<sup>92</sup> (Acomplia®, πρόσφατα αποσύρθηκε από την κυκλοφορία λόγω πρόκλησης αυτοκτονικού ιδεασμού) μπορεί να βοηθήσει στην προσπάθεια απώλειας βάρους. Ασθενείς με BMI >35 kg/m<sup>2</sup>, που αδυνατούν να χάσουν βάρος παρά τις οδηγίες κλινικών διατροφολόγων, πρέπει να υποβάλλονται σε βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις (με γαστρική παράκαμψη ή περιδεση, αλλά όχι με χολοπαγκρεατική εκτροπή, που μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια).<sup>93-103</sup> Οι επεμβάσεις αυτές αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση (όπως εκτιμάται με τη γαστροσκόπηση και το υπερηχογράφημα Doppler). Όμως, γαστρική παράκαμψη ή περιδεση μπορεί να εφαρμοστούν σε κίρρωτικούς ασθενείς σταδίου Child-Pugh A.

Αναζητούνται θεραπευτικές επιλογές για τη ΜΑΣΗ, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ίνωση.<sup>93</sup> Δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες. Θεραπευτικά, μελετάται η χρήση φαρμάκων που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>94</sup> (διγουανίδια και θειαζολιδινεδιόνες – πιογλιταζόνη και ροσιγλιταζόνη) ή μειώνουν την παραγωγή κυτταροκινών (όπως η βιταμίνη E μόνη<sup>95</sup> ή με βιταμίνη C,<sup>96</sup> η προβουκόλη,<sup>97</sup> η βεταΐνη<sup>98</sup> και οι αφαιμάξεις για την απομάκρυνση του σιδήρου<sup>99</sup>) ή είναι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (πεντοξυφυλλίνη, με βελτίωση βιοχημικά<sup>100</sup> και ιστολογικά<sup>101</sup>) ή δρουν κυτταροπροστατευτικά (αρκτοδεοξυχολικό οξύ<sup>102-104</sup>), με βάση τις γενικές κατευθύνσεις παθογένειας της νόσου.<sup>102</sup>

Η μετφορμίνη, όταν χορηγήθηκε σε ζώα-μοντέλα (ob/ob ποντίκια με συγγενή έλλειψη λεπτίνης) που έπασχαν από ΜΑΣΗ, οδήγησε σε βιοχημική και ιστολογική βελτίωση.<sup>103</sup> Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ σε έδαφος παχυσαρκίας και



αντοχής στην ινσουλίνη, που ελάμβαναν μετφορμίνη σε δόση 500 mg–2 g ημερησίως, παρουσίασαν βιοχημική ανταπόκριση και απεικονιστική υποχώρηση του λίπους, χωρίς όμως σαφή ιστολογική βελτίωση<sup>104–110</sup> (πίν. 6). Οι μελέτες αυτές ήταν ανοικτές και μόνο μία τυχαίοποιημένη σε μικρό αριθμό ασθενών. Οι μεγάλες πολυκεντρικές κλινικές μελέτες PIVENS και TONIC αναμένεται να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για τη δράση της μετφορμίνης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Προς το παρόν, η μετφορμίνη δεν συνιστάται σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Όμως, σε διαβητικά άτομα με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ η μετφορμίνη μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια και πιθανόν ακόμη να βοηθά.

Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες (thiazolidinediones ή glitazones) είναι αγωνιστές (συνδέτες, ligands) του πυρηνικού υποδοχέα PPAR-γ (peroxisome-proliferator activated receptor-γ), που είναι πολύ σημαντικός στο μεταβολισμό των λιπών. Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες ελαττώνουν την περιφερική (στο λιπώδη ιστό) και την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της αύξησης της έκκρισης της λιποκίνης λιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα, η οποία έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιινωτικές δράσεις, και πιθανόν βοηθούν στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.

Η τρογλιταζόνη ήταν η πρώτη χρονικά (1997) διαθέσιμη θειαζολιδινεδιόνη, αλλά αποσύρθηκε 3 χρόνια μετά από την κυκλοφορία της, αφού προηγουμένως χορηγήθηκε σε 1–2 εκατομμύρια ασθενείς, εξαιτίας της αναφοράς περιπτώσεων κεραυνοβόλου ηπατίτιδας.<sup>104,105</sup> Η ηπατοτοξικότητα ήταν ιδιοσυγκρασιακού τύπου και δεν εξαρτάτο από τη δόση ή το χρόνο χορήγησης.<sup>106</sup> Οι θειαζολιδινεδιόνες δεύτερης γενιάς (πιογλιταζόνη, pioglitazone, Actos®, και η ροσιγλιταζόνη, rosiglitazone, Avandia®) έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 από το 1999 στις ΗΠΑ και από το 2000 στην Ευρώπη. Οι θειαζολιδινεδιόνες δεύτερης γενιάς

**Πίνακας 6.** Μελέτες θεραπείας με μετφορμίνη ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.

Συγγραφείς	n	Διάρκεια θεραπείας	Αποτελέσματα	
			ALT/AST	Ιστολογία
Coyle (1999)	2	4–11 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση
Marchesini (2001)	14	4 μήνες	Βελτίωση	Δεν μελετήθηκε
Nair (2004)	25	6 μήνες	Βελτίωση	Δεν μελετήθηκε
Uygun et al (2004)	34	6 μήνες	Βελτίωση	Ασήμαντη
Lavine et al (2004)	10	6 μήνες	Βελτίωση	Άγνωστο
Tikkainen et al (2004)	20	4 μήνες	Βελτίωση	Άγνωστο
Bugianesi et al (2005)	55	12 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση

ΜΑΛΝΗ/ΜΣΗ: Μη αλκοολική νόσος του ήπατος/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

δεν παρουσιάζουν μεγαλύτερη ηπατοτοξικότητα από το εικονικό φάρμακο.<sup>107,108</sup> Μερικές περιπτώσεις οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης αποδιδόμενες στη χρήση ροσιγλιταζόνης που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία<sup>109–111</sup> μπορεί να συσχετίζονταν με άλλους παράγοντες (π.χ. υπόταση ή λήψη και άλλων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων).<sup>109,110</sup> Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιογλιταζόνη έχει αναφερθεί μία περίπτωση οξείας ικτερικής ηπατίτιδας<sup>111</sup> και 2 περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας,<sup>112,113</sup> ενώ μία άλλη περίπτωση<sup>114</sup> αφορούσε σε διασταυρούμενη τοξικότητα με προηγούμενη χορήγηση τρογλιταζόνης.

Οι θειαζολιδινεδιόνες προκάλεσαν μείωση της εναπόθεσης κολλαγόνου στο διάμεσο ιστό του ήπατος και ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων σε ζώα-μοντέλα με ηπατική ίνωση.<sup>115</sup> Σε ζώα-μοντέλα, η ροσιγλιταζόνη βελτίωσε την ηπατική λίπωση με άμεση δράση ανεξάρτητα από τα λιπίδια του αίματος.<sup>116,117</sup> Η τρογλιταζόνη είχε σχετικά ευεργετική επίδραση σε μικρή ομάδα ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.<sup>118</sup> Η χρήση ροσιγλιταζόνης σε δόση 4 mg πρωί και βράδυ<sup>119–121</sup> ή πιογλιταζόνης σε δόση 30–45 mg την ημέρα βελτίωσε βιοχημικά και ιστολογικά τους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ<sup>121–128</sup> (πίν. 7). Η δράση των φαρμάκων

**Πίνακας 7.** Μελέτες θεραπείας με θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες) ασθενών με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.

Συγγραφείς	n	Διάρκεια θεραπείας	Αποτελέσματα	
			ALT/AST	Ιστολογία
<i>Τρογλιταζόνη</i>				
Caldwell (2001)	10	3–6 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση
<i>Πιογλιταζόνη</i>				
Acosta (2001)	8	2–12 μήνες	Βελτίωση	Δεν μελετήθηκε
Sanyal (2002)	21	6 μήνες	Δεν αναφέρεται	Βελτίωση
Azuma (2002)	7	3 μήνες	Βελτίωση	Δεν μελετήθηκε
Shadid et al (2003)	5	4 μήνες	Βελτίωση	Δεν μελετήθηκε
Promrat et al (2004)	18	12 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση
Belfort et al (2006)	45	6 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση
Lutchman (2007)	21	12 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση
Aithal (2008)	74	12 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση
<i>Ροσιγλιταζόνη</i>				
Tikkainen et al (2004)	20	4 μήνες	Άγνωστο	Άγνωστο
Neuschwander-Tetri (2002)	30	12 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση
Ratziu (2008)	63	12 μήνες	Βελτίωση	Βελτίωση

ΜΑΛΝΗ/ΜΣΗ: Μη αλκοολική νόσος του ήπατος/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

αφορά μόνο στο χρονικό διάστημα που χορηγούνται.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των γλιταζονών (ανααιμία, επιδείνωση της παχυσαρκίας, καρδιακή ανεπάρκεια λόγω κατακράτησης υγρών και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας) δεν διαφέρουν, ως προς τη συχνότητά τους, σε ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.<sup>122–124</sup> Προς το παρόν, η χορήγηση φαρμάκων γίνεται μέσα στα πλαίσια κλινικών μελετών, ενώ μπορεί να χορηγούνται σε διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.<sup>122</sup>

Σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση από ΜΑΣΗ συνιστάται μεταμόσχευση ήπατος, εφόσον οι υποκείμενες συνυπάρχουσες παθήσεις το επιτρέπουν. Όμως, η νόσος υποτροπιάζει στο μόσχευμα, αφού το 50% των ασθενών σε 4 χρόνια έχει ΜΑΣΗ με ίνωση ή και κίρρωση.<sup>121,123–127</sup> Με την υποτροπή συσχετίζονται η παρουσία ΣΔ-2, η αυξημένη δόση κορτικοειδών και η αύξηση του σωματικού βάρους μετά από τη μεταμόσχευση.

Η ινσουλίνη έχει ενοχοποιηθεί για επιβάρυνση της λίπωσης και της ίνωσης σε ζώα-μοντέλα.<sup>123</sup> Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συνιστά την αποφυγή χρήσης σουλφονουριδίων και ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔ-2, όταν αυτό είναι δυνατόν. Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση ινσουλίνης μειώνει τις τρανσαμινάσες και τη λίπωση, προφανώς μέσω της ρύθμισης της γλυκαιμίας και της μείωσης της λιπόλυσης.<sup>124</sup>

Επιπλέον, σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ αντιμετωπίζονται οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές (αρτηριακή υπέρταση, υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία).<sup>121</sup> Η ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι ιδιαίτερα έκδηλη στους παχύσαρκους διαβητικούς ή μη με υπερλιποπρωτεϊναιμία. Μάλιστα, η παρουσία ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ υποδηλώνει και αυξημένο

κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκής από το καρδιαγγειακό σύστημα. Παρόλα αυτά, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας συχνά αποφεύγεται λόγω πιθανής ηπατοτοξικότητας των φαρμάκων. Η χρήση των φιμπρατών σε ηπατοπαθείς είναι ασφαλής, αλλά έχει μελετηθεί περιορισμένα.<sup>125</sup>

Ο κίνδυνος εκδήλωσης ηπατοτοξικότητας των υπερλιπιδαιμικών ασθενών με αυξημένες τρανσαμινάσες –οι περισσότεροι πάσχουν από ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ– δεν είναι αυξημένος όταν χρησιμοποιούν στατίνη και δεν διαφέρει από τον παρατηρούμενο με τη λήψη εικονικού φαρμάκου (placebo). Οι ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, χωρίς συνοδό αύξηση της χολερυθρίνης, είναι καλοήθεις, συχνά υποχωρούν κατά τη θεραπεία, ενώ και ο κίνδυνος εκδήλωσης ραβδομύωσης δεν είναι μεγάλος. Αντίθετα, τα ηπατικά ένζυμα συχνά γίνονται φυσιολογικά με τη συνεχιζόμενη χρήση του φαρμάκου, γεγονός που αποδίδεται σε προσαρμογή (adaptation) στο φάρμακο.<sup>126</sup> Έτσι, η χορήγηση στατίνης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ είναι ασφαλής και μπορεί να συσχετιστεί με βελτίωση του βιοχημικού ελέγχου και της ηπατικής ιστολογίας.<sup>127–130</sup> Η άποψη ότι ασθενείς που παρουσιάζουν ενεργό ηπατική νόσο ή απλά αύξηση των τρανσαμινασών δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με στατίνες, παρά την ένδειξη για χορήγησή τους, είναι λανθασμένη και πρέπει να αναθεωρηθεί το ταχύτερο δυνατόν.<sup>127</sup>

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης και τους α-υποδοχείς μπορεί να ανταγωνίζονται την ηπατική λίπωση και την ίνωση σε ζώα-μοντέλα.<sup>128,129</sup> Σε μικρή μελέτη ασθενών βρέθηκε να μειώνουν τους βιοχημικούς δείκτες ίνωσης.<sup>130</sup>

## ABSTRACT

### Current opinions about non-alcoholic fatty liver disease

S.P. DOURAKIS

Second Department of Medicine, Medical School, University of Athens, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(2):165–179

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a spectrum of metabolic liver disease that extends from bland steatosis, through steatohepatitis, with liver cell injury, inflammation, pericellular fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), to some cases of "cryptogenic cirrhosis" and hepatocellular carcinoma, in the absence of excess alcohol intake. NAFLD/NASH affects a large proportion (20–40%) of the world's population. Insulin resistance and oxidative stress play critical roles in the pathogenesis of NAFLD/NASH, which can be regarded as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome in >85% cases. Liver biopsy continues to be the most sensitive and specific means of prognosis. Simple steatosis has an excellent prognosis but steatohepatitis has the potential to progress to fibrosis and cir-

rhosis. Clinical studies have revealed a significant correlation between NAFLD/NASH and cardiovascular disease and increased intima media thickness. The logical approach to prevention or reversal of NAFLD/NASH is to correct insulin resistance, obesity (especially central obesity), diabetes mellitus and lipid disorders by lifestyle modification (i.e., increased physical activity, dietary modification). Weight reduction and bariatric surgery improve liver function abnormalities. Among the recommended drug treatment options for NASH are the agents that improve insulin sensitivity, and particularly the thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone) appear to be the most promising. Antioxidants (vitamin E, probuchol) and “hepatocellular protectants” (ursodeoxycholic acid) have also been used in clinical trials. This review focuses on the recent developments in the diagnosis and treatment of NAFLD/NASH.

**Key words:** Cryptogenic cirrhosis, NAFL, NASH, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis

## Βιβλιογραφία

- LUDWIG J, VIGGIANO TR, MCGILL DB, OH BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980, 55:434–438
- FRASER A, LONGNECKER MP, LAWLOR DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007, 133:1814–1820
- CHITTURI S, FARRELL GC, HASHIMOTO E, SAIBARA T, LAU GK, SOLLANO JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22:778–787
- PATTON HM, SIRLIN C, BEHLING C, MIDDLETON M, SCHWIMMER JB, LAVINE JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, 43:413–427
- PAPANDREOU D, ROUSSO I, MAVROMICHALIS I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007, 26:409–415
- LAZO M, CLARK JM. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease: A global perspective. *Semin Liver Dis* 2008, 28:339–350
- MARCHESINI G, BUGIANESI E, FORLANI G, CERRELLI F, LENZI M, MANINI R ET AL. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003, 37:917–923
- DIEHL AM, GOODMAN Z, ISHAK KG. Alcohol-like disease in non-alcoholics. *Gastroenterology* 1988, 95:1056–1562
- CHEUNG O, SANYAL AR. Abnormalities of lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008, 28:351–359
- MALHI H, GORES GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008, 28:360–369
- ANGULO P. Non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346:1221–1231
- CHAVIN KD, YANG S, LIN HZ, CHATHAM J, CHACKO VP, HOEK JB ET AL. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999, 274: 5962–5700
- ARSENIJEVIC D, ONUMA H, PECQUEUR C, RAIMBAULT S, MANNING BS, MIROUX B ET AL. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet* 2000, 26:435–439
- De ALWIS N, DAY CP. Genetics of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007, 27:44–54
- JOU J, CHOI SS, DIEHL AM. Mechanisms of disease progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008, 28:370–379
- MUSSO G, GAMBINO R, De MICHELI F, CASSADER M, RIZZETTO M, FAGA E ET AL. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003, 37:909–916
- ZELBER-SAGI S, NITZAN-KALUSKI D, GOLDSMITH R, WEBB M, BLENDIS L, HALPERN Z ET AL. Long-term nutritional intake and the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population-based study. *J Hepatol* 2007, 47:711–717
- DUNN W, XU R, SCHWIMMER JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008, 47:1947–1954
- SUZUKI A, ANGULO P, St SAUVER J, MUTO A, OKADA T, LINDOR K. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. *Am J Gastroenterol* 2007, 102:1912–1919
- De ALWIS WNM, DAY CP. Genes and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep* 2008, 8:156–163
- COHEN B, NOVICK D, RUBINSTEIN M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996, 274:1185–1188
- BRABANT G, NAVE H, MAYR B, BEHREND M, VAN HARMELEN V, ARNER P. Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3966–3970
- FRANK S, STALLMEYER B, KAMPFER H, KOLB N, PFEILSCHIFTER J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 2000, 106:501–509
- POTTER JJ, WOMACK L, MEZEY E, ANANIA FA. Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 244:178–182
- MARRA F. Leptin and liver fibrosis: A matter of fat. *Gastroenterology* 2002, 122:1529–1532
- PARADIS VP, BONVOUST G, DANGERE F. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: A potential mechanism involved in progression to fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001, 34:738–744

27. SVEGLIATI-BARONI G, RIDOLFI F, DI SARIO A, CASINI A, MARUCCI L, GAGGIOTTI G ET AL. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: Differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology* 1999, 29:1743–1751
28. CHEUNG P, KAPOOR A, PURI P, SISTRUN S, LUKETIC VA, SARGEANT CC ET AL. The impact of fat distribution on the severity of non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2007, 46:1091–1100
29. CERDA C, PEREZ-AYUSO RM, RIQUELME A, SOZA A, VILLASECA P, SIRPETERMANN T ET AL. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 2007, 47:412–417
30. JAVOR E, GHANY M, COCHRAN E, ORAL E, DePAOLI A, PREMKUMAR A ET AL. Leptin reverses non-alcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 2005, 41:753–760
31. BROWNING JS, SZCZEPANIAK LS, DOBBINS LS, NUREMBERG R, HORTON JD, COHEN JC ET AL. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology* 2004, 40:1387–1395
32. TANOLI T, TUE P, YABLONSKIY D, SCHONFELD G. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinaemia: Roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. *J Lipid Res* 2004, 45:941–947
33. TROMBINI P, PIPERNO A. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: Elective attractions and dangerous liaisons. *J Hepatol* 2007, 46:549–552
34. BUGIANESI E, MANZINI P, D'ANTICO S, VANNI E, LONGO F, LEONE N ET AL. Relative contribution of iron burden, HFE mutations and insulin resistance to fibrosis in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004, 39:179–187
35. SAADEH S, YOUNOSSI ZM, REMER EM, GRAMLICHT, ONG JP, HURLEY M ET AL. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002, 123 :745–750
36. SAADEH S, YOUNOSSI ZM, REMER EM, GRAMLICHT T, ONG JP, HURLEY M ET AL. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002, 123:745–750
37. WANLESS IR, LENTZ JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990, 12:1106–1110
38. SILVERMAN JF, O'BRIEN KF, LONG S, LEGGETT N, KHAZANIE PG, PORIES WJ ET AL. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990, 85:1349–1355
39. BRUNT EM, JANNEY CG, Di BISCEGLIE AM, NEUSCHWANDER-TETRI BA, BACON BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2467–2474
40. KLEINER DE, BRUNT EM, VAN NATTA M, BEHLING C, CONTOS MJ, CUMMINGS OW ET AL. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 41:1313–1321
41. BRUNT EM. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Res* 2005, 33:68–71
42. MOFRAD P, CONTOS MJ, HAQUE M, SARGEANT C, FISHER RA, LUKETIC VA ET AL. Clinical and histologic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003, 37:1286–1292
43. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Σακχαρώδης διαβήτης και παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων. Στο: Τούντας ΧΔ (Συντ) *Σακχαρώδης διαβήτης–θεωρία, πράξη*. Εκδόσεις Επτάλοφος, Αθήνα, 2003:1263–1280
44. ABRAMS GA, KUNDE SS, LAZENBY AJ, CLEMENTS RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2004, 40:475–483
45. ANGULO P, HUI JM, MARCHESINI G, BUGIANESI E, GEORGE J, FARRELL GC ET AL. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007, 45:846–854
46. GUHA N, PARKES J, RODERICK PR, HARRIS S, ROSENBERG WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006, 55:1650–1660
47. ROSENBERG WM, VOELKER M, THIEL R, BECKA M, BURT A, SCHUPPAND ET AL. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004, 127:1704–1713
48. RATZIU V, MASSARD J, CHARLOTTE F, MESSOUS D, IMBERT-BISMUT F, BONYHAY L ET AL. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006, 6:6
49. HOROZ M, BOLUKBAS C, BOLUKBAS FF, SABUNCUT, ASLAN M, SARIFAKIOGULLARI S ET AL. Measurement of the total antioxidant response using a novel automated method in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 2005, 5:35
50. TALWALKAR JA, YIN M, FIDLER JL, SANDERSON SO, KAMATH PS, EHMAN RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: Emerging clinical applications. *Hepatology* 2008, 47:332–342
51. PORTINCASA P, GRATAGLIANO I, LAUTERBURG BH, PALMIERI VO, PALASCIANO G, STELLAARD F. Liver breath tests non-invasively predict higher stages of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Sci (Lond)* 2006, 111:135–143
52. SOLGA SF, ALKHURAISSHE A, COPE K, TABESH A, CLARK JM, TORBENSON M ET AL. Breath biomarkers and non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Biomarkers* 2006, 11:174–183
53. PHILLIPS H, BALART LA. Problems with NASH? HAIR is some help. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:500
54. RATZIU V, GIRAL P, CHARLOTTE F, BRUCKERT E, THIBAUT V, THEODOROU I ET AL. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000, 118:1117–1123
55. BARANOVA A, YOUNOSSI ZM. The future is around the corner: noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008, 47: 373–375
56. YONEDA M, FUJITA K, INAMORI M, NAKAJIMA A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007, 56:1330–1331
57. WIECKPWSKA A, FELDSTEIN AE. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008, 28:386–395
58. WILSON S, CHALASANI N. Noninvasive markers of advanced histology in nonalcoholic fatty liver disease: are we there yet?

- Gastroenterology* 2007, 133:1377–1379
59. WIECKOWSKA A, ZEIN NN, YERIAN LM, LOPEZ AR, McCULLOUGH AJ, FELDSTEIN AE. *In vivo* assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006, 44:27–33
  60. TORRES DM, HARRISON SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008, 134:1682–1698
  61. ADAMS LA, FELDSTEIN A, LINDOR KD, ANGULO P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004, 39:909–914
  62. LIANGPUNSAKUL S, CHALASANI N. Is hypothyroidism a risk factor for non-alcoholic steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003, 37:340–343
  63. GAMBARIN-GELWAN M, KINKHABWALA SV, SCHIANOTD, BODIAN C, YE H, FUTTERWEIT W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5:496–501
  64. SCHWIMMER J, DEUTSCH R, BEHLING C, LAVINE J. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology* 2005, 42:610A
  65. ONG JP, PITTS A, YOUNOSSI ZM. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with higher overall mortality and liver related mortality. *J Hepatol* 2008, 48:55
  66. ADAMS LA, LYMP JF, ST SAUVER J, SANDERSON SO, LINDOR KD, FELDSTEIN A ET AL. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005, 129:113–121
  67. TARGHER G, BERTOLINI L, PADOVANI R, RODELLA S, TESSARI R, ZENARI L ET AL. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007, 30:1212–1218
  68. TARGHER G, BERTOLINI L, RODELLA S, ZOPPINI G, LIPPI G, DAY C ET AL. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008, 51:444–450
  69. TARGHER G, ARCARO G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007, 191:235–240
  70. WOLK R, SOMERS V. Obesity related cardiovascular disease: Implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab* 2005, 8:250–260
  71. CHIN K, NAKAMURA T, TAKAHASHI K, SUMI K, OGAWA Y, MASUZAKI H ET AL. Effects of obstructive sleep apnea on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003, 114:370–376
  72. HENRION J, MINETTE P, COLIN L, SCHAPIRA M, DELANNOY A, HELLER FR. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: A case-controlled, hemodynamic study of 17 consecutive cases. *Hepatology* 1999, 29:427–433
  73. TANNE F, GAGNADOUX F, CHAZOUILLERES O, FLEURY B, WENDUM D, LASNIER E ET AL. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005, 41:1290–1296
  74. SCHWIMMER J, KHORRAM O, CHIU V, SCHWIMMER W. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005, 83:494–497
  75. SETJITL, HOLLAND ND, SANDERS LL, PEREIRA KC, DIEHL AM, BROWN AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:1741–1747
  76. MATTEONI CA, YOUNOSSI ZM, GRAMLICHT, BOPARAI N, LIU YC, McCULLOUGH AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999, 116:1413–1419
  77. RAFIQ N, BAI C, FAND Y, SRISHORD MK, McCULLOUGH AJ, YOUNOSSI ZM. Over twenty five years of follow-up for a non-alcoholic fatty liver disease cohort. *Gastroenterology* 2008, 134:A754
  78. CALDWELL SH, OELSNER DH, IEZZONI JC, HESPENHEIDE EE, BATTLE EH, DRISCOLL CJ. Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999, 29:664–669
  79. BUGIANESI E, LEONE N, VANNI E, MARCHESINI G. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002, 123:134–140
  80. MARRERO JA, FONTANA RJ, SU GL, CONJEEVARAM HS, EMICK DM, LOK AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002, 36:1349–1354
  81. EKSTEDT M, FRANZEN LE, MATHIESEN UL, THORELIUS L, HOLMQVIST M, BODEMAR G ET AL. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006, 44:865–873
  82. DAY CP. Natural history of NAFLD: Remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005, 129:375–378
  83. SANYAL AJ, BANAS C, SARGEANT C, LUKETIC VA, STERLING RK, STRAVITZ RT ET AL. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006, 43:682–689
  84. HUI JM, KENCH JG, CHITTURI S, SUD A, FARRELL GC, BYTH K ET AL. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003, 38:420–427
  85. NAIR S, MASON A, EASON J, LOSS G, PERILLO R. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002, 36:150–155
  86. CALLE E, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, THUN M. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003, 348:1625–1638
  87. McCULLOUGH A. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004, 8:521–533
  88. UENO T, SUGAWARA S, SUJAKU K, HASHIMOTO O, TSUJI R, TAMAKI S ET AL. Therapeutic effects of diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997, 27:103–110
  89. KRASNOFF JB, PAINTER PL, WALLACE JP, BASS NM, MERRIMAN RB. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008, 47:1158–1166
  90. BELLENTANI S, DALLE GRAVE R, SUPPINI A, MARCHESINI G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008, 47:746–754
  91. WESTERBACKA J, LAMMI K, HAKKINEN AAR, SALMINEN I, ARO A,

- YKI-JARVINEN H. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:2804–2809
92. GARY-BOBO M, ELACHOURI G, GALLAS JF, JANIAC P, MARINI P, RAVINET-TRILLOU C ET AL. Rimonabant reduces obesity-associated hepatic steatosis and features of metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa rats. *Hepatology* 2007, 46:122–129
  93. KASHI MR, TORRES DM, HARRISON SA. Current and emerging therapies in non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008, 28:396–406
  94. ANGELICO F, BURATTIN M, ALESSANDRI C, DEL BEN M, LIRUSSI F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 24:CD005166
  95. LAVINE JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatr* 2000, 136:734–738
  96. HARRISON SA, TORGERSON S, HAYASHI P, WARD J, SCHENKER S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2485–2490
  97. MERAT S, MALEKZADEH R, SOHRABI M, SOTOUDEH M, RAKHSHANI N, SOHRABPOUR AA ET AL. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003, 38:414–418
  98. ABDELMALEK MF, ANGULO P, JORGENSEN RA, SYLVESTRE PB, LINDOR KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2711–2717
  99. FACCHINI F, HUA N, STOOHS R. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002, 122:931–939
  100. ADAMS LA, ZEIN CO, ANGULO P, LINDOR KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:2365–2368
  101. SATAPATHY SK, GARG S, CHAUHAN R, SAKHUJA P, MALHOTRA V, SHARMA BC ET AL. Beneficial effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:1946–1952
  102. DAY CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology* 2006, 130:207–210
  103. LIN HZ, YANG SQ, CHUCKAREE C, KUHAJDA F, RONNET G, DIEHL AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin deficient mice. *Nat Med* 2000, 6:998–1003
  104. WATKINS PB, WHITCOMB RW. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998, 338:916–917
  105. KOHLROSER J, MATHAI J, REICHELLED J, BANNER BF, BONKOVSKY HL. Hepatotoxicity due to troglitazone: Report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:272–276
  106. GRAHAM DJ, GREEN L, SENIOR JR, NOURJAH P. Troglitazone-induced liver failure: A case study. *Am J Med* 2003, 114:299–306
  107. SCHEEN AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: An update. *Drug Saf* 2005, 28:601–631
  108. CHALASANI N, TEAL E, HALL SD. Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1317–1321
  109. ISLEY WL, OKI JC. Rosiglitazone and liver failure. *Ann Intern Med* 2000, 133:393–394
  110. FREID J, EVERITT D, BOSCIA J. Rosiglitazone and hepatic failure. *Ann Intern Med* 2000, 132:164
  111. MAY LD, LEFKOWITZ JH, KRAM MT, RUBIN DE. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002, 136:449–452
  112. CHASE MP, YARZE JC. Pioglitazone-associated fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:502–503
  113. MAEDA K. Hepatocellular injury in a patient receiving pioglitazone. *Ann Intern Med* 2001, 135:306
  114. NAGASAKA S, ABET, KAWAKAMIA A, KUSAKA I, NAKAMURAT, ISHIKAWA S ET AL. Pioglitazone-induced hepatic injury in a patient previously receiving troglitazone with success. *Diabet Med* 2002, 19:347–348
  115. GALLI A, CRABB DW, CENI E, SALZANO R, MELLO T, SVEGLIATI-BARONI G ET AL. Antidiabetic thiazolidinedione inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation *in vivo* and *in vitro*. *Gastroenterology* 2002, 122:1924–1940
  116. HOCKINGS PD, CHANGANI KK, SAEED N, REID DG, BIRMINGHAM J, O'BRIEN P ET AL. Rapid reversal of hepatic steatosis, and reduction of muscle triglyceride, by rosiglitazone: MRI/S studies in Zucker fatty rats. *Diabetes Obes Metab* 2003, 5:234–243
  117. BUCKINGHAM RE, O'BRIEN P. Rapid reversal of hepatic steatosis by rosiglitazone. *Diabetologia* 2001, 44(Suppl 1):A200
  118. CALDWELL SH, HESPENHEIDE EE, REDICK JA, IEZZONI JC, BATTLE EH, SHEPPARD BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:519–525
  119. RATZIU V, GIRAL P, JACQUEMINET S, CHARLOTTE F, HARTEMANN-HEURTIER A, SERFATY L ET AL. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: One-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) trial. *Gastroenterology* 2008, 135:100–110
  120. NEUSCHWANDER-TETRI BA, BRUNT EM, WEHMEIER KR, OLIVER D, BACON BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- $\gamma$  ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003, 38:1008–1017
  121. RUBINSTEIN E, LAVINE JE, SCHWIMMER JB. Hepatic cardiovascular and endocrine outcomes of the histological subphenotypes of non-alcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008, 28:380–385
  122. McCULLOUGH AJ. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis – promising but not ready for prime time. *N Engl J Med* 2006, 355:2361–2363
  123. ADACHI M, OSAWA Y, UCHINAMI H, KITAMURA T, ACCILI D, BRENNER D. The forkhead transcription factor FoxO1 regulates proliferation and transdifferentiation of hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2007, 132:1434–1446
  124. JUURINEN L, TIIKKAINEN M, HAKKINEN A, HAKKARAINEN A, YKI-

- JARVINEN H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, 292:E829–E835
125. IP E, FARRELL G, HALL P, ROBERTSON G, LECLERCQ I. Administration of the potent PPAR alpha agonist, Wy-14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2004, 39:1286–1296
126. BROWNING J. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas heart study. *Hepatology* 2006, 44:466–471
127. ΣΟΥΛΤΑΤΗ Α, ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ ΣΠ. Ηπατοτοξικότητα των υπολιπιδαιμικών και αντιδιαβητικών φαρμάκων. *Ιατρική* 2007, 91:371–378
128. HIROSE A, ONO M, SAIBARA T, NOZAKI Y, MASUDA K, YOSHIOKA A ET AL. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007, 45:1375–1381
129. YOKOHAMA S, YONEDA M, HANEDA M, OKAMOTO S, OKADA M, ASO K ET AL. Therapeutic efficacy of an angiotensinogen II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004, 40:1222–1225
130. OBEN J, ROSKAMS T, YANG S, LIN H, SINELLI N, LI Z ET AL. Norepinephrine induces hepatic fibrosis in leptin deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 308:284–292

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr

---