Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 4(2):96–103

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος

Νεότερα δεδομένα

Α.Ν. Μαυρογιαννάκη, Η.Ν. Μυγδάλης

Β΄ Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΝΙΜΤΣ», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) είναι μία συχνή, χρόνια ηπατική νόσος, παρόμοια με την αλκοολική στεάτωση/στεατοηπατίτιδα, σε άτομα που έχει αποκλειστεί η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Περιλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση, τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ), την κίρρωση ήπατος απότοκο ΜΑΣΗ, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος συνδέεται ισχυρά με τον διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακά νοσήματα και δεν θεωρείται πλέον μια καλοήθης κατάσταση. Η παθογένεια της ηπατικής λίπωσης δεν είναι πλήρως γνωστή, αλλά κύριο χαρακτηριστικό της θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων. Με την πρόσφατη πρόοδο της τεχνολογίας, ο απεικονιστικός έλεγχος (απλή και μαγνητική ελαστογραφία, μαγνητική φασματοσκοπία) δίδει σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση. Μεγάλη πρόοδος έχει επιτευχθεί στην έρευνα όσον αφορά σε νέους βιοδείκτες, οι οποίοι υπόσχονται να διευκολύνουν τον έλεγχο για την ανίχνευση της εξέλιξης σε ίνωση και απάντησης στη θεραπεία, ώστε να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για βιοψία ήπατος, οι οποίοι δεν χρησιμοποιούνται ακόμη στην κλινική πράξη. Η ύπαρξη λιπώδους διήθησης του ήπατος πρέπει να αναζητείται ως μέρος της συνήθους εκτίμησης των διαβητικών, γιατί είναι ουσιώδης για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Η δίαιτα, η άσκηση και η απώλεια βάρους παρέχουν σημαντικά κλινικά οφέλη στην αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.

Λέξεις ευρετηρίου: Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, αθηροσκλήρωση.

Αναστασία Ν. Μαυρογιαννάκη
Πραξαγόρου 43, 117 45 Αθήνα
Τηλ: 697 2910 733
e-mail: anastasia_mavrogiannaki@yahoo.com

© 2013 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

Hellenic Journal of Atherosclerosis 4(2):96–103

Non alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease

Newer data

A.N. Mavrogiannaki, I.N. Migdalis

2nd Department of Internal Medicine, Diabetes Center, NIMTS General Hospital of Athens, Athens Greece

ABSTRACT: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common, chronic liver disease, like alcoholic steatosis/steatohepatitis, in people who have no history of alcohol abuse. Within this spectrum, steatosis alone is apparently benign, while nonalcoholic steatohepatitis may progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. NAFLD is strongly associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease and is not considered a benign condition. The pathogenesis of hepatic steatosis is not clearly known but its main characteristic is considered insulin resistance and mitochondrial dysfunction. With recent advances in technology, advanced imaging techniques (sonographic and magnetic elastography, magnetic spectroscopy) provides important information for diagnosis. Significant research effort in developing non invasive monitoring of disease progression to fibrosis and response to therapy with potential novel biomarkers, which are not used in clinical practice. The existence of fatty liver must be sought as part of common diabetic patient assessment, because of essential early diagnosis and management. Diet, exercise training and weight loss provide significant clinical implications in NAFLD/NASH management.

Key words: Non alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, cardiovascular disease, atherosclerosis.

Anastasia N. Mavrogiannaki
43 Praxagorou street, GR-117 45 Athens, Greece
Tel:+30 697 2910 733
e-mail: anastasia_mavrogiannaki@yahoo.com

1. Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) είναι μία χρόνια ηπατική νόσος, παρόμοια με την αλκοολική στεάτωση/στεατοηπατίτιδα, σε άτομα που έχει αποκλειστεί η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης (<20 g/ημέρα στον άνδρα και <10 g/ημέρα στη γυναίκα). Περιλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση, τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) και την κίρρωση του ήπατος απότοκο ΜΑΣΗ, η οποία ενδέχεται να εξελιχθεί σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). Η στεάτωση του ήπατος αποτελεί την πιο συχνή μορφή της ΜΑΛΝΗ, είναι κλινικο-παθολογοανατομική οντότητα που διαπιστώνεται στα πλαίσια διαφόρων νοσημάτων, αποδίδεται σε συσσώρευση λίπους σε >5% των ηπατοκυττάρων και θεωρείται καλοήθης κατάσταση. Όταν αναπτυχθεί, μπορεί να παραμείνει ως στεάτωση ή να εξελιχθεί ως στεατοηπατίτιδα. Όταν ιστολογικά διαπιστώνεται και φλεγμονή, τίθεται η διάγνωση της ΜΑΣΗ, η οποία χαρακτηρίζεται από βιοχημικές ενδείξεις ηπατοκυτταρικής βλάβης (αύξηση τρανσαμινασών), ιστολογικές αλλοιώσεις ήπατος του τύπου της αλκοολικής ηπατίτιδας (στεάτωση, λοβιδιακή φλεγμονή, σωμάτια Mallory, ίνωση) και απουσία άλλου αιτίου ηπατικής βλάβης.

Η ΜΑΛΝΗ είναι η πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως. Ο αναφερόμενος επιπολασμός της ποικίλλει, ανάλογα με τον πληθυσμό της μελέτης και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται. Στον γενικό πληθυσμό υπερβαίνει το 15%, είναι δε πολύ μεγαλύτερος στους παχύσαρκους και στους διαβητικούς τύπου 2, αλλά και στους διαβητικούς τύπου 1.[1–3] Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν μεγάλο επιπολασμό και στα παιδιά.[4] ΜΑΛΝΗ περιγράφεται στο 60% των ατόμων με μικτή υπερλιπιδαιμία και στο 83% αυτών με μικτή υπερλιπιδαιμία και αυξημένη ALT.[5]

Η ΜΑΛΝΗ χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και ηπατική συνάθροιση λίπους.[6] Μάλιστα, παρατηρείται σταδιακή αύξηση της βαρύτητας της αντίστασης στο φάσμα της ΜΑΛΝΗ που ίσως συμβάλλει στην εξέλιξη της ηπατικής βλάβης. Επίσης, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής νόσου σε άτομα που ήδη έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ και τείνει να θεωρείται ανεξάρτητος δείκτης ΚΑΝ.[7] Ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) συνυπάρχουν πιο συχνά σε άτομα με ΜΑΛΝΗ.[8]

Το κόστος υγείας φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερο σε άτομα με ΜΑΣΗ.[9]

2. ΜΑΛΝΗ και ΣΔτ2

Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ φαίνεται, από μελέτες, ότι είναι πολύ υψηλότερος στο ΣΔτ2 απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό, ανεξάρτητα από τη γλυκαιμική ρύθμιση.[10] Οι διαβητικοί τύπου 2 έχουν κατά περίπου 80% περισσότερο λιπώδες ήπαρ συγκριτικά με εξομοιωμένους ως προς ηλικία και φύλο μη διαβητικούς.[11] Σε μελέτη 2589 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη Framingham Heart Study, μετά πολυπαραγοντική ανάλυση, διαπιστώθηκε ότι το λιπώδες ήπαρ συνδέεται στατιστικά σημαντικά με διαβήτη, διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και επίπεδα αδιπονεκτίνης, ανεξάρτητα από το σπλαχγνικό λίπος και άλλες παραμέτρους παχυσαρκίας.[12]

Υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν τον διαβήτη ως δείκτη κινδύνου για εμφάνιση ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Σε μελέτη 458 Ιταλών ασθενών με ιστολογικά τεκμηριωμένη ΜΑΣΗ, ο διαβήτης ήταν ο πιο σημαντικός δείκτης ΜΑΣΗ και ίνωσης και σ' αυτούς με φυσιολογική ALT, η δε ΜΑΣΗ συσχετίσθηκε ισχυρά με την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη (OR=1,97).[13] Σε ανάλυση 827 ασθενών με ΜΑΛΝΗ, η προχωρημένη ίνωση συσχετίσθηκε ισχυρά με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη.[14]

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΜΑΛΝΗ προλέγει την εκδήλωση διαβήτη, ανεξάρτητα από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο, υποδηλώνοντας ότι η ΜΑΛΝΗ θα μπορούσε να έχει μια άμεση αιτιολογική σχέση με την εμφάνιση διαβήτη, ίσως προάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη.[15] Έχει δειχθεί ότι αυξημένα ηπατικά ένζυμα προδικάζουν διαβήτη τύπου 2 ανεξάρτητα από παχυσαρκία.[16] Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι σε άτομα που γίνονται διαβητικά, οι συγκεντρώσεις ALT και τριγλυκεριδίων είναι αυξημένες απουσία αλλαγών στο σωματικό βάρος έως και 18 μήνες πριν την εκδήλωση του διαβήτη.[17]

Ο αρρύθμιστος διαβήτης, επίσης, προάγει ή επιδεινώνει την ηπατική στεάτωση, τροφοδοτώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο που δένει τις δύο καταστάσεις μαζί.

Επομένως, η ηπατική στεάτωση, ο διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο είναι μέρη της ίδιας νοσηρής διεργασίας που τελικά οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ νοσηρότητα και θνησιμότητα.

3. ΜΑΛΝΗ και ΚΑΝ

Αρκετές προοπτικές, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση των ηπατικών ενζύμων και η διαπιστωμένη υπερηχογραφικά ηπατική στεάτωση προδικάζουν την εμφάνιση ΚΑΝ ανεξάρτητα από παραδοσι-

© 2013 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

ακούς παράγοντες κινδύνου.[18,19] Μάλιστα, φαίνεται ότι η ΜΑΛΝΗ και όχι το μεταβολικό σύνδρομο είναι ισχυρός δείκτης ΚΑΝ (odds ratio 4,12, 95% CI 1,58, 10,75, P=0,004) και παίζει κεντρικό ρόλο στον καρδιαγγειακό κίνδυνο του μεταβολικού συνδρόμου.[19] Σε μελέτη ατόμων με αυξημένα επίπεδα ALT διαπιστώθηκε ΜΑΛΝΗ και αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου, όπως εκτιμήθηκε με το Framingham risk score.[20] Σε άλλη μελέτη, η επιβίωση των ατόμων με ΜΑΛΝΗ διαπιστώθηκε ότι είναι μικρότερη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, με υψηλότερη θνησιμότητα στους ασθενείς με ΜΑΣΗ η οποία ήταν κυρίως καρδιαγγειακή παρά σχετιζόμενη με το ήπαρ.[21]

Άτομα με ηπατική στεάτωση συγκρινόμενα με τα άτομα χωρίς στεάτωση έχουν σημαντικά μεγαλύτερη πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία και χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης.[4,22]

Οι συγκεντρώσεις της hs-CRP, του ινωδογόνου και του PAI-1 βρίσκονται σημαντικά χαμηλότερες σε υγιείς εθελοντές, ενδιάμεσες σε υπέρβαρους με στεάτωση και οι υψηλότερες σ' αυτούς με ιστολογικά τεκμηριωμένη ΜΑΣΗ, ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης διαπιστώνονται στους υγιείς εθελοντές και οι χαμηλότερες σ' αυτούς με ΜΑΣΗ, μετά διόρθωση για ηλικία, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), σπλαγχνικό λίπος και αντίσταση στην ινσουλίνη.[23] Φαίνεται, λοιπόν, ότι η ΜΑΣΗ μπορεί να προλέγει μια εικόνα αθηρογόνου κινδύνου κατά τρόπο ανεξάρτητο από τη συμβολή της σπλαγχνικής παχυσαρκίας σε ενήλικες άνδρες. Σε μελέτη που εκτιμήθηκε η αγγειοδιασταλτική απάντηση της βραχιονίου αρτηρίας ως απόκριση στην ισχαιμία όπως και η εικόνα καρδιαγγειακού κινδύνου, διαπιστώθηκε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στα άτομα με ΜΑΛΝΗ συγκριτικά με άτομα ομάδας ελέγχου.[24]

Η συσχέτιση υπέρτασης και ΜΑΛΝΗ έχει επίσης διερευνηθεί. Έχει διαπιστωθεί υψηλότερη επίπτωση ΜΑΛΝΗ σε μη παχύσαρκους μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων συγκριτικά με εξομοιωμένα μη υπερτασικά άτομα.[25]

Επίσης, έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ ηπατικής και καρδιακής συσσώρευσης τριγλυκεριδίων.[26] Ενδιαφέρον δε είναι ότι αγωγή με πιογλιταζόνη μειώνει και την ηπατική και την καρδιακή στεάτωση.[27]

Η ΜΑΛΝΗ συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους διαβητικούς τύπου 2, ανεξάρτητα από κλασικούς παράγοντες κινδύνου, επίπεδα τρανσαμινασών ή παρουσία μεταβολικού συνδρόμου.[28] Η ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ ΜΑΛΝΗ και ΚΑΝ υποστηρίζεται και από μεγάλη μελέτη που παρακολούθησε διαβητικούς τύπου 2 για 6 έτη και έδειξε Σχετικό Κίνδυνο 1,96 για ΚΑΝ μετά διόρθωση για φύλο, ηλικία, κάπνισμα, διάρκεια διαβήτη, HbA1c, LDL-χοληστερόλη και χρήση φαρμάκων.[29]

Έχει διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική αύξηση του επιπολασμού ΚΑΝ σε διαβητικούς τύπου 1 με ΜΑΛΝΗ έναντι διαβητικών τύπου 1 χωρίς ΜΑΛΝΗ, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, διάρκεια διαβήτη, HbA1c, ιστορικό καπνίσματος, συστολική αρτηριακή πίεση, επίπεδα LDL-χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και χρήση φαρμάκων.[3]

4. Παθογένεια

Η παθογένεια της ηπατικής λίπωσης δεν είναι πλήρως γνωστή, αλλά κύριο χαρακτηριστικό της θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων.[30] Εάν η αντίσταση προηγείται της ΜΑΛΝΗ ή το αντίθετο παραμένει αναπάντητο. Η πηγή του αποθηκευμένου στο ήπαρ λίπους προκύπτει από τη διατροφή, την απελευθέρωση λίπους από τα λιποκύτταρα με τη λιπόλυση ή από "*de novo*" λιποσύνθεση στο ήπαρ.[30] Μια έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα στους μηχανισμούς μπορεί να δημιουργηθεί και να τροποποιηθεί ο ρυθμός οξείδωσης των λιπών και εξόδου λίπους από το ήπαρ. Διαταραχές σε πολλά επίπεδα μπορεί να ανατρέψουν τη μεταβολική ισορροπία προς την ηπατική συσσώρευση λίπους: υπερβολικό υπόστρωμα στο ήπαρ (γλυκόζη, λιπαρά οξέα), ενδοηπατική αναντιστοιχία ανάμεσα στη σύνθεση και οξείδωση λιπιδίων, διαταραγμένη απόδοση στους περιφερικούς ιστούς και συνδυασμός των παραπάνω. Πολλές μοριακές διαταραχές στα διαφορετικά αυτά βήματα έχουν περιγραφεί.

4.1. Αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος και ΜΑΛΝΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε λίπωση των ηπατοκυττάρων μέσω διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης και μέσω της πρόσληψης αυξημένης ποσότητας κυκλοφορούντων ελευθέρων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) (αύξηση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό) από τα ηπατοκύτταρα, η οποία οδηγεί σε κορεσμό των μιτοχονδριακών ενζυμικών συστημάτων οξείδωσης, οπότε αναλαμβάνεται ο μεταβολισμός τους από μικροσωμιακά ενζυμικά συστήματα, με αποτέλεσμα την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου.[31] Η υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης ΕΛΟ στα ηπατοκύτταρα και εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο κυτταρόπλασμα (αύξηση της γλυκόλυσης). Οι ρίζες οξυγόνου που

© 2013 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

παράγονται στα μιτοχόνδρια οδηγούν σε έκφραση του συνδέτη Fas στα ηπατοκύτταρα (τα οποία φυσιολογικά εκφράζουν τον υποδοχέα Fas στην κυτταροπλασματική μεμβράνη) και έτσι, ο συνδέτης του ενός ηπατοκυττάρου ενώνεται με τον υποδοχέα του γειτονικού, οδηγώντας το στον θάνατο. Επιπλέον, δρουν τοξικά στις κυτταρικές μεμβράνες και μειώνουν τις αποθήκες αντιοξειδωτικών στο ήπαρ, δημιουργώντας φαύλο κύκλο.[31] Η οξείδωση 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. Επιπρόσθετα, η HNE δρα χημειοτακτικά, προσελκύοντας τα πολυμορφοπύρηνα, αυξάνοντας έτσι τη φλεγμονή του ηπατικού ιστού.

Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα τριακυλγλυκερόλης (τριγλυκεριδίων-triacylglycerol, TAG), διακυλγλυκερόλης (diacylglycerol, DAG) και ελεύθερης χοληστερόλης, ενεργοποίηση του NF-κB σήματος, δυσλειτουργία μιτοχονδρίων και τοξικός ρόλος των ΕΛΟ.[30,32] Περιγράφεται ότι τα λιπαρά οξέα διαταράσσουν τη μεταφορά του σήματος ινσουλίνης και ενεργοποιούν προφλεγμονώδεις κινάσες και την οδό Ικβ/NF-κB, προάγουν τη συνάθροιση των DAG και ενισχύουν την έκφραση κυτταροκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α), ο αυξητικός παράγοντας μετατροπής (TGF-β) και η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β). Ο TNF-α δυσχεραίνει την κυκλοφορία ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων. Οι TNF-α και TGF-β ενεργοποιούν τις κασπάσες και οδηγούν στον 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 χρόνια υπερινσουλιναιμία σε σύνδρομα που συνδέονται με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης προάγει τον εντοπισμό στο κυτταρόπλασμα και την αδρανοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα Foxa2, προάγοντας έτσι τη συνάθροιση τριγλυκεριδίων και την αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος.[33] Σε ινσουλινοαντιστασιακά ή υπερινσουλιναιμικά ποντίκια έχει δειχθεί ότι ο μεταγραφικός παράγοντας Foxa2 είναι αδρανής και βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων.[33] Σ' αυτά τα ποντίκια, η αδενοϊκή έκφραση του Foxa2T156A, ενός πυρηνικού, ενεργού Foxa2 που δεν μπορεί να ανασταλεί από την ινσουλίνη, μειώνει το ηπατικό περιεχόμενο τριγλυκεριδίων, αυξάνει την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνει την παραγωγή γλυκόζης, ομαλοποιεί τη γλυκόζη πλάσματος και μειώνει σημαντικά την ινσουλίνη πλάσματος.

4.2. Αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού και ΜΑΛΝΗ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού συνδέεται με αυξημένη ηπατική παραγωγή λίπους, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία.[15] Σύμφωνα με μελέτες, τα λιποκύτταρα ευθύνονται για το 60–70% των ΕΛΟ που χρησιμοποιούνται για την ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων και την έκκριση των VLDL, στη ΜΑΛΝΗ.

Ο λιπώδης ιστός είναι ενδοκρινές όργανο και αυστηρός ρυθμιστής του ενεργειακού εφοδιασμού. Όταν ο ενεργειακός εφοδιασμός υπερέχει της προσαρμοστικότητας του λιπώδους ιστού, τα λιποκύτταρα υπερτρέφονται και με την παρέμβαση και άλλων παραγόντων ενεργοποιείται μια αλληλεπίδραση μεταξύ λιποκυττάρων και μακροφάγων, με τελικό αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού και χρόνια απελευθέρωση ΕΛΟ, με τοξικές επιδράσεις σε απομακρυσμένους ιστούς (ήπαρ, β-παγκρεατικό κύτταρο, μυϊκό ιστό, καρδιακό, αγγειακό).[15] Η ακριβής αλληλουχία των γεγονότων είναι ατελώς γνωστή. Αν και οι μηχανισμοί με τους οποίους η συνάθροιση ηπατικού λίπους συνδέεται με φλεγμονή του λιπώδους ιστού δεν είναι αποσαφηνισμένοι, η διήθηση με μακροφάγα φαίνεται ότι συμβάλλει στην αντίσταση του λιπώδους ιστού.

Οι μακροχρόνιες αυξήσεις των επιπέδων των ΕΛΟ οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη στον μυϊκό ιστό, απευαισθητοποιούν τα λιποκύτταρα στη λιποσυνθετική δράση της ινσουλίνης, η οποία αυξάνει επιπλέον τον ρυθμό απελευθέρωσής τους στην κυκλοφορία και συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔτ2.[15] Η περίσσεια στο πλάσμα ΕΛΟ είναι για τα ηπατοκύτταρα σημαντική πηγή λιπιδίων, τα οποία μετατρεπόμενα σε TAGs προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος και ηπατική στεάτωση.

4.3. Από την αντίσταση στην ινσουλίνη στη ΜΑΣΗ

Μόνο 10–25% των ατόμων με ΜΑΛΝΗ αναπτύσσουν ΜΑΣΗ.[34] Οι υπεύθυνοι παράγοντες για την εξέλιξη αυτή έχουν γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας, αλλά ακόμη παραμένουν ασαφείς.

Τα τελευταία χρόνια, μια εξαιρετική σειρά μελετών έχουν βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ρυθμίζουν την εξέλιξη

© 2013 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

της ΜΑΛΝΗ σε ΜΑΣΗ και πλέον, προτείνεται ένα πλαίσιο «τεσσάρων βημάτων» για την εξέλιξη από την αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού σε ΜΑΛΝΗ και ΜΑΣΗ.[32] Το «πρώτο βήμα» για να εμφανισθεί ΜΑΣΗ φαίνεται να είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο του λιπώδους ιστού, που προάγει το απαραίτητο λιποτοξικό περιβάλλον, το οποίο εξασφαλίζει άφθονο υπόστρωμα στο ήπαρ και αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, προάγοντας την υπερβολική σύνθεση ηπατικών τριγλυκεριδίων και τον σχηματισμό τοξικών κορεσμένων λιπαρών οξέων. Το «δεύτερο βήμα» είναι η ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης και αφθονίας λιπιδίων. Οι προκύπτοντες από τα λιπίδια μεταβολίτες ενεργοποιούν φλεγμονώδεις διεργασίες. Διατροφικοί και γονιδιακοί παράγοντες ίσως επηρεάζουν τη μεταβολική προσαρμογή του ήπατος σ' αυτό το βλαβερό περιβάλλον. Το «τρίτο βήμα» για την εξέλιξη από την ήπια στεάτωση στην ενεργό νεκροφλεγμονώδη διεργασία εξαρτάται από την ικανότητα του ήπατος να προσαρμοστεί στη μακρά παραμονή σ' αυτό συνάθροισης τριγλυκεριδίων. Η ανεπάρκεια προσαρμογής οδηγεί σε λιποτοξικότητα, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, ενδοπλασματική καταπόνηση, δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου και νεκροφλεγμονή. Η ίνωση είναι το «τέταρτο βήμα», συμμετέχοντας η χρόνια ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων.

Η συσχέτιση μεταξύ ΜΑΛΝΗ, αντίστασης στην ινσουλίνη και ΣΔτ2 φαίνεται ότι είναι ισχυρή και εν μέρει οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο πολυμορφισμός μερικών γονιδίων έχει δειχθεί, τόσο σε μελέτες μοντέλων-ζώων όσο και σε ανθρώπινες, ότι παίζει σημαντικό ρόλο.[35–37] Τα επόμενα χρόνια, είναι βέβαιο ότι το θέμα της γενετικής προδιάθεσης θα φωτισθεί περισσότερο. Οι πλούσιες σε κορεσμένα λίπη, αναψυκτικά, κρέας και η πτωχές σε αντιοξειδωτικά, ψάρια, ω-3 λιπαρά δίαιτες συσχετίζονται με ανάπτυξη ΜΑΛΝΗ.[38,39]

5. Πρόσφατες εξελίξεις στη διάγνωση

Η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ τίθεται τυχαία ή σε αναζήτηση της αιτίας αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και διαγιγνώσκεται συχνότερα με συνδυασμό κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών στοιχείων. Η κλινική διάγνωση και οι ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες έχουν πτωχή προγνωστική αξία και έως το 80% των ατόμων με ΜΑΛΝΗ μπορεί να έχουν φυσιολογικές ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες.[40] Οι τρανσαμινάσες και ο απεικονιστικός έλεγχος παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση αλλά δεν διαφοροποιούν τη ΜΑΛΝΗ από τη ΜΑΣΗ. Η ιστολογική εξέταση της βιοψίας ήπατος είναι η μέθοδος αναφοράς για την πιστοποίηση της διάγνωσης και την εκτίμηση της φλεγμονής και της ίνωσης. Αν και η βιοψία ήπατος είναι σχετικά ασφαλής όταν πραγματοποιείται από έμπειρους ιατρούς, έχει μικρή αποδοχή από τους ασθενείς, δεν είναι ακίνδυνη και είναι δύσκολα επαναλήψιμη. Είναι, λοιπόν, απαραίτητες αξιόπιστες και αναπαραγώγιμες μη επεμβατικές μέθοδοι για την εκτίμηση της συσσώρευσης ηπατοκυτταρικού λίπους όπως και του ποικίλου βαθμού ηπατοκυτταρικής νεκροφλεγμονής και ίνωσης, για τον συχνό έλεγχο της εξέλιξης της νόσου, της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και για την αξιολόγηση της πρόγνωσης.

Τα τελευταία χρόνια, ο απεικονιστικός έλεγχος (απλή και μαγνητική ελαστογραφία, μαγνητική φασματοσκοπία) δίδει σημαντικές πληροφορίες σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ, και συνήθως η διάγνωση βασίζεται σε αυτόν.[41] Αρκετοί ερευνητές προσπαθούν να εντοπίσουν νέους βιοδείκτες βασιζόμενοι στη νέα γνώση παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εξέλιξη της νόσου.[42–44] Πιθανοί στόχοι για την ανάπτυξη βιοδεικτών βασίζονται στον κεντρικό ρόλο των φλεγμονωδών κυττοκινών στην ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ, στα διάφορα προϊόντα οξείδωσης των οδών οξειδωτικής καταπόνησης, σε μεσολαβητές της ίνωσης, σε μεσολαβητές/υποδοχείς που εμπλέκονται στην απόπτωση των ηπατοκυττάρων και στους βιοδείκτες αναπνοής. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί, συμπεριλαμβανομένων της αυξημένης παραγωγής ROS και της μιτοχονδριακής διαπερατότητας, οδηγώντας σε έναν καταρράκτη αντιδράσεων που οδηγούν σε φλεγμονή (TNF-α, αδιπονεκτίνη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6, ρεζιστίνη, βισφατίνη), της ηπατοκυτταρικής απόπτωσης (Fas, κυκλοφορούσα ενεργός κασπάση-3), της ινογένεσης και ίνωσης (TGF-β).[42] Έχει επίσης αξιολογηθεί η χρησιμοποίηση βιοδεικτών αναπνοής στη μελέτη της ΜΑΛΝΗ, όπως η αιθανόλη, το αιθάνιο και η ακετόνη της αναπνοής.[43] Επιπλέον, έχουν επινοηθεί μαθηματικά μοντέλα που βασίζονται σε εύκολα διαθέσιμες βιοχημικές και κλινικές παραμέτρους.[44] Βέβαια, αυτοί οι βιοδείκτες και τα μοντέλα πρόβλεψης έχουν διερευνηθεί σε συγχρονικές μελέτες, τα αποτελέσματά τους πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών πριν από την ευρεία χρησιμοποίησή τους στην κλινική πράξη και η χρησιμότητά τους στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου ή της ανταπόκρισης στη θεραπεία αναμένεται να προσδιοριστεί.[42–44]

Στο άμεσο μέλλον αναμένεται βελτίωση των μη επεμβατικών μεθόδων εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης. Σημειώνεται ότι με τα παραπάνω η διάγνωση της σημα-

© 2013 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

ντικής ίνωσης ενδεχομένως είναι ικανοποιητική, αλλά της απλής στεάτωσης και της ΜΑΣΗ χωρίς ίνωση, προβληματική.

6. Θεραπεία

Όσον αφορά στη διερεύνηση της καταλληλότερης παρέμβασης για την αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες τυχαιοποιημένες, τυφλές, ελεγχόμενες, ισχυρές και επαρκούς διάρκειας.

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης και υποστροφής της ΜΑΛΝΗ.[45] Σε παχύσαρκους με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, η απώλεια βάρους (ολιγοθερμιδική δίαιτα) και η μυϊκή άσκηση οδηγούν σε υποχώρηση της ηπατικής βιοχημείας και ιστολογική βελτίωση.[46] Το περιεχόμενο της δίαιτας απίσχνανσης δεν έχει ιδιαίτερη σημασία (συνιστάται η αποφυγή του οινοπνεύματος), εφόσον οδηγήσει σε απώλεια βάρους. Ωστόσο, είναι σημαντική η βραδεία απώλεια βάρους (ιδεώδης ρυθμός 1–2 kg/εβδομάδα), διότι η ταχεία απώλεια μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η κατανάλωση καφεΐνης συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο για ΜΑΛΝΗ, αλλά βέβαια χρειάζεται να επιβεβαιωθούν σε προοπτικές μελέτες και να αναζητηθούν οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκείται αυτή η ευνοϊκή επίδραση.[47] Όσο για την κατανάλωση αλκοόλ, έως ότου προκύψουν δεδομένα από προοπτικές μελέτες, τα άτομα με ΜΑΛΝΗ δεν πρέπει να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες και δεν μπορεί να υπάρξουν συστάσεις για τη μικρή ή μέτρια κατανάλωση.[45] Η συστηματική άσκηση συνδέεται με σημαντική μείωση του σπλαγχνικού λίπους και βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης, ακόμη και χωρίς απώλεια βάρους.[48]

Πολλές φαρμακευτικές παρεμβάσεις έχουν επιχειρηθεί στη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, με περιορισμένο όφελος συνολικά.[49] Έχουν διενεργηθεί μελέτες με φάρμακα που δρουν κυτταροπροστατευτικά ή αντιοξειδωτικά ή είναι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου ή που μειώνουν την παραγωγή κυτταροκινών, αναστολείς του παράγοντα TGF-β, ημισυνθετικοί αγωνιστές του υποδοχέα Farsenoid X ή παράγοντες απώλειας βάρους με ανεπιτυχή ή μέτρια αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια μελετώνται φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης και τους α-υποδοχείς με μέτρια βιοχημική και ιστολογική ανταπόκριση.[50] Αναζητούνται θεραπευτικές επιλογές για τη ΜΑΣΗ, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ίνωση, αλλά δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες.

Η χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων έχει εξετασθεί σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, αλλά όχι σε μεγάλες ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες και έχει συσχετισθεί με βελτίωση του βιοχημικού ελέγχου και της ηπατικής ιστολογίας, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες. Η χρήση στατινών φαίνεται ότι είναι ασφαλής σε ασθενείς που παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση εζετιμίμπης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ συνδυάσθηκε με βελτίωση όλων των δεικτών που σχετίζονται με ΜΑΛΝΗ και ιστολογική βελτίωση της στεάτωσης.[51] Σε μικρές μη ελεγχόμενες μελέτες έχει αναφερθεί μέτριο ή καθόλου όφελος από τη χρήση φιμπρατών και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων.

Οι κοινές μεταβολικές διαταραχές του ΣΔτ2 και της ΜΑΛΝΗ μπορούν να εξηγήσουν τη μεγαλύτερη επιτυχία στη ΜΑΣΗ των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του διαβήτη, με τις πιο πολλές μελέτες να εστιάζουν στη χρήση φαρμάκων που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ δεν φαίνεται να βοηθά και δεν συνιστάται σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.[40,52] Η χορήγηση πιογλιταζόνης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ συνδέεται με μερική βιοχημική και ιστολογική αποτελεσματικότητα, η δε ανταπόκριση στη θεραπεία είναι μικρής διάρκειας.[40,53] Προς το παρόν, χορηγούνται μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών, ενώ μπορούν να χορηγούνται σε διαβητικούς τύπου 2 με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ. Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία σε διαβητικούς τύπου 2 με ΜΑΛΝΗ φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά την ηπατική στεάτωση.[54] Οι GLP-1 υποδοχείς έχει δειχθεί ότι είναι παρόντες στα ηπατοκύτταρα και η ενεργοποίησή τους παράγει μια άμεση επίδραση στη στεάτωση.[55]

Σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, αντιμετωπίζονται οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές (υπέρταση, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία).

Μεταμόσχευση ήπατος συνιστάται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση απότοκο ΜΑΣΗ, εφόσον οι υποκείμενες συνυπάρχουσες παθήσεις το επιτρέπουν.[40]

7. Φυσική πορεία-Πρόγνωση

Η ΜΑΛΝΗ ακολουθεί συχνά καλοήθη πορεία αλλά μπορεί να οδηγήσει και σε ίνωση, κίρρωση του ήπατος απότοκο ΜΑΣΗ και ΗΚΚ. Σε ασθενείς με απλή λίπωση, θα αναπτυχθεί ΜΑΣΗ με λίγη ίνωση στο 12–40%, στα 8–13 έτη. Η εξέλιξη της ΜΑΣΗ σε ίνωση έχει διαπιστωθεί σε 25–33% των περιπτώσεων.[56] Οι παράγοντες που ευνοούν την εξέλιξη σε κίρρωση είναι η ίνωση, η ηλικία, η παχυσαρκία (κεντρική), ο διαβήτης

© 2013 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

και η υπέρταση.[57] Υπάρχουν επιδημιολογικές ενδείξεις ότι η ΜΑΣΗ και η κίρρωση συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ΗΚΚ.[58] Η ήπια στεάτωση δεν συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.[59] Σε διαβητικούς τύπου 2, η παρουσία ΜΑΛΝΗ συνδυάζεται με αυξημένη συνολική θνησιμότητα, ανεξάρτητα από κλασικούς παράγοντες κινδύνου.[60] Οι διαβητικοί με ΜΑΛΝΗ έχουν διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με τους διαβητικούς χωρίς ΜΑΛΝΗ, με πιο συχνές αιτίες θανάτου την κακοήθεια (33% των θανάτων) και επιπλοκές σχετιζόμενες με το ήπαρ (19% των θανάτων).[60]

8. Συμπεράσματα

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος συνδέεται ισχυρά με τον διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακά νοσήματα και δεν θεωρείται πλέον μια καλοήθης κατάσταση. Η ύπαρξη λιπώδους διήθησης του ήπατος πρέπει να αναζητείται ως μέρος της συνήθους εκτίμησης των διαβητικών τύπου 2, όπως αναζητούνται οι μικροαγγειακές επιπλοκές και η καρδιαγγειακή νόσος, γιατί είναι ουσιώδης για την έγκαιρη διάγνωση και εφαρμογή κατάλληλου τρόπου ζωής και φαρμακευτικής παρέμβασης. Μεγάλη πρόοδος έχει επιτευχθεί όσον αφορά σε νέους βιοδείκτες, οι οποίοι υπόσχονται να διευκολύνουν τη διάγνωση για την ανίχνευση της προχωρημένης ίνωσης ώστε να ελαχιστοποιήσουν την ανάγκη για βιοψία ήπατος. Η δίαιτα, η άσκηση και η απώλεια βάρους παρέχουν σημαντικά κλινικά οφέλη και πρέπει να θεωρούνται πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ.

Βιβλιογραφία

1. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2002, 12:49–51
2. Williams CD, Stengel J, Asike MI et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011, 140:124–131
3. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010, 53:713–718
4. Caserta CA, Pendino GM, Amante A et al. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy. *Am J Epidemiol* 2010, 171:1195–1202
5. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006, 44:466–471
6. Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009, 41:265–278
7. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010, 363:1341–1350
8. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008, 51:1947–1953
9. Baumeister SE, Völzke H, Marschall P et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. *Gastroenterology* 2008, 134:85–94
10. Leite NC, Salles GF, Araujo AL et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009, 29:113–119
11. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008, 31:165–169
12. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010, 51:1979–1987
13. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008, 48:792–798
14. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008, 57:1441–1447
15. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010, 10:306–315
16. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28:27–38
17. Sattar N, McConnachie A, Ford I et al. Serial metabolic measurements and conversion to type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes* 2007, 56:984–991
18. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007, 191:391–396
19. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007, 13:1579–1584
20. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006, 43:1145–1151
21. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006, 44:865–873
22. Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2011, 56:35–45
23. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)* 2008, 16:1394–1399
24. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 42:473–480
25. Donati G, Stagni B, Piscaglia F et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004, 53:1020–1023

© 2013 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης

26. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008, 47:51–58
27. Zib I, Jacob AN, Lingvay I et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J Investig Med* 2007, 55:230–236
28. Targher G, Bertolini L, Poli F et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005, 54:3541–3546
29. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabet Care* 2007, 30:2119–2121
30. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008, 28:360–369
31. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346:1221–1231
32. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009, 16:141–149
33. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E et al. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 2004, 432:1027–1032
34. Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005, 129:375–378
35. Petersen KF, Dufour S, Hariri A et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010, 362:1082–1089
36. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007, 27:44–54
37. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genes and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Diab Rep* 2008, 8:156–163
38. Musso G, Gambino R, De Michieli F et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003, 37:909–916
39. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007, 47:711–717
40. Ντουράκης ΣΠ. Σύγχρονες απόψεις για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. *Αρχ Ελ Ιατρ,* 2009:166–179
41. Taouli B, Ehman RL, Reeder SB. Advanced MRI methods for assessment of chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2009, 193:14–27
42. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007, 46:582–589
43. Solga SF, Alkhuraishe A, Cope K et al. Breath biomarkers and nonalcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Biomarkers* 2006, 11:174–183
44. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007, 45:846–854
45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012, 107:811–826
46. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010, 51:121–129
47. Birerdinc A, Stepanova M, Pawloski L et al. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 35:76–82
48. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009, 50:1105–1112
49. Παπαζαφειροπούλου ΑΚ, Παππάς ΣΙ. Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος: διάγνωση, παθογένεια, θεραπεία, συσχέτιση με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. *Ελλην Διαβητολογ Χρον* 2008, 21:111–122
50. Hirose A, Ono M, Saibara T et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007, 45:1375–1381
51. Park H, Shima T, Yamaguchi K et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011, 46:101–117
52. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011, 305:1659–1668
53. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010, 362:1675–1685
54. Juurinen L, Tiikkainen M, Häkkinen AM et al. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 292:E829–835
55. Gupta NA, Mells J, Dunham RM et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010, 51:1584–1592
56. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004, 40:820–826
57. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001, 121:91–100
58. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer, Based on Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 Oct 4. pii: S1542–3565(12)01153–6. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001 (Epub ahead of print)
59. Söderberg C, Stål P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010, 51:595–602
60. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010, 105:1567–1573

Ημερομηνία Υποβολής 24/11/2012
Ημερομηνία Έγκρισης 20/03/2013

© 2013 Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης