

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ  
ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ  
ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**

**Γεώργιος Β. Παπαθεοδωρίδης<sup>1</sup>, Ευάγγελος Χολόγκιτας<sup>2</sup>, Νικόλαος  
Γατσέλης<sup>3</sup>, Ντίνα Γ. Τηνιακού<sup>4,5</sup>, Λεωνίδα Λαναράς<sup>6</sup>, Γεώργιος  
Δημητριάδης<sup>7</sup>, Εμμανουήλ Τσόχατζης<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

<sup>2</sup>Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»

<sup>3</sup>Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

<sup>4</sup>Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διευθύντρια Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα

<sup>5</sup>Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

<sup>6</sup>Παθολόγος- Διαβητολόγος, Συντονιστής Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος Γ.Ν. Λαμίας, Γενικός Γραμματέας Ελληνικής Ιατρικής Εταιρείας Παχυσαρκίας.

<sup>7</sup>Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Μεταβολικών Παθήσεων, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας

<sup>8</sup>Professor, UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and UCL, London, UK.

**Κριτές:** Ιωάννης Βλαχογιαννάκος, Γεώργιος Γερμανίδης, Γεώργιος Νταλέκος, Μέλανι Ντόιτς

## 1. Ορισμοί

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (**non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD**) χαρακτηρίζεται από την υπερβολική άθροιση λίπους στο ήπαρ (ηπατική στεάτωση). Ειδικότερα, η NAFLD ορίζεται είτε ιστολογικά από παρουσία στεάτωσης σε ποσοστό >5% των ηπατοκυττάρων είτε απεικονιστικά από πυκνότητα πρωτονίων κλάσματος λίπους >5.6% υπολογιζόμενο μέσω φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων (<sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS) ή μέσω μαγνητικής τομογραφίας ποσοτικοποίησης λίπους/ύδατος (quantitative fat/water selective magnetic resonance imaging, MRI). Σημειώνεται ότι δεν πρόκειται για διήθηση του ήπατος από αυτοτελή λιποκύτταρα, αλλά για ηπατοκύτταρα τα οποία περιέχουν εναποθέσεις λίπους (τριγλυκερίδια, λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης).<sup>1</sup>

Η NAFLD περιλαμβάνει δύο διακριτές ιστολογικά οντότητες, οι οποίες έχουν και διαφορετική πρόγνωση: το μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (non-alcoholic fatty liver, NAFL) και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) (Πίνακας 1).

### Πίνακας 1. Κλινικό φάσμα της NAFLD

---

<b>NAFL</b>	• Ηπατική στεάτωση
-------------	--------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Στεάτωση και ήπια λοβιακή φλεγμονή</li> </ul>
<b>NASH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρουσία καθόλου ή ήπιας ίνωσης (F0-F1)</li> <li>• Παρουσία σημαντικής (<math>\geq F2</math>) ή προχωρημένης ίνωσης (<math>\geq F3</math>)</li> <li>• NASH με κίρρωση</li> </ul>

---

### Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

---

Η διάγνωση του NAFL τίθεται σε παρουσία στεάτωσης σε ποσοστό  $\geq 5\%$  των ηπατοκυττάρων χωρίς να υπάρχει ένδειξη ηπατοκυτταρικής βλάβης με τη μορφή κενοτοπιώδους εκφύλισης (ballooning). Η διάγνωση NASH απαιτεί πάντοτε τη διενέργεια βιοψίας ήπατος και τίθεται σε παρουσία στεάτωσης σε ποσοστό  $\geq 5\%$  των ηπατοκυττάρων αλλά και φλεγμονή με ηπατοκυτταρική βλάβη (π.χ. ballooning), με ή χωρίς ίνωση. Ως «προχωρημένη» ίνωση ορίζονται τα στάδια 3 ή 4, δηλαδή η γεφυροποιός ίνωση ή η κίρρωση.<sup>1</sup>

Όπως θα αναφερθεί και στη συνέχεια, η διάγνωση της NAFLD απαιτεί τον αποκλεισμό άλλων δευτεροπαθών αιτιών άθροισης λίπους στο ήπαρ, όπως η σημαντική κατανάλωση αλκοόλ ( $\geq 30$  g την ημέρα ή  $\geq 210$  g την εβδομάδα για τους άνδρες και  $\geq 20$  g την ημέρα ή  $\geq 140$  g την εβδομάδα για τις γυναίκες), η μακροχρόνια λήψη φαρμάκων που προκαλούν στεάτωση και οι μονογονιδιακές κληρονομικές μεταβολικές διαταραχές.<sup>2-4</sup> Απαραίτητος επίσης κρίνεται ο αποκλεισμός άλλων ηπατοπαθειών, π.χ. χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, αυτοάνοση ηπατίτιδα (Πίνακας 2). Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι NAFLD μπορεί να συνυπάρχει με κάποιο άλλο χρόνια ηπατικό νόσημα.

### Πίνακας 2. Νοσήματα που πρέπει να αποκλειστούν πριν τη διάγνωση NAFLD

Αλκοολική ηπατική νόσος

Λιπώδες ήπαρ φαρμακευτικής αιτιολογίας (κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, ταμοξifaίνη, αμιοδαρόνη, μεθοτρεξάτη, ζιδοβουντίνη, τετρακυκλίνη, μπλεομυκίνη)

Λιπώδες ήπαρ λόγω χρόνιας ηπατίτιδας C (γονότυπος 3)

Νόσος Wilson

α- ή υπο-βηταλιποπρωτεϊναιμία  
Λιποδυστροφία / Λιποατροφία  
Ασιτία, παρεντερική διατροφή, γαστρικό by-pass  
Νόσος Wolman – έλλειψη λυσοσωματικής όξινης λιπάσης  
Νόσος Weber-Christian  
Γλυκογονοπάθειες  
Υποϋποφυσισμός, υποθυρεοειδισμός  
Κοιλιοκάκη  
Αιμοχρωμάτωση  
Ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης  
Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες  
Αυτοάνοση ηπατίτιδα

---

Δεδομένου ότι ο αποκλεισμός κατάχρησης αλκοόλ και χρήσης φαρμάκων/βοτάνων/συμπληρωμάτων διατροφής στηρίζεται αποκλειστικά στο ιστορικό, είναι πολύ σημαντική η ανάπτυξη σχέσης εμπιστοσύνης μεταξύ γιατρού και ασθενούς καθώς και η ενδελεχής λήψη ιστορικού τόσο από τον ασθενή όσο και πιθανόν από τους οικείους του.

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) χαρακτηρίζεται από την αυξημένη συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ (>5% των ηπατοκυττάρων) που τεκμηριώνεται είτε απεικονιστικά είτε ιστολογικά
- Η διάγνωση της NAFLD προϋποθέτει τον προσεκτικό αποκλεισμό άλλων αιτίων ηπατικής βλάβης και ειδικά της χρήσης αλκοόλ
- Η NAFLD περιλαμβάνει το μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (non-alcoholic fatty liver, NAFL) και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)
- Η ακριβής διάγνωση της NASH απαιτεί πάντα τη διενέργεια βιοψίας

## ήπατος

### 2. Επιδημιολογία

Η NAFLD αποτελεί σήμερα την πιο συχνή ηπατική νόσο παγκοσμίως, επηρεάζοντας το 17-46% των ενηλίκων, με διαφορές στον επιπολασμό ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα αλλά και τη διαγνωστική μέθοδο.<sup>3,5</sup> Η νόσος βαίνει αυξανόμενη με την ηλικία, αν και μπορεί να προσβληθούν και οι νεότεροι συμπεριλαμβανομένων των παιδιών,<sup>6</sup> χωρίς να γίνεται διάκριση στα δύο φύλα, αν και φαίνεται να είναι συχνότερη στους άνδρες.<sup>1,5</sup>

Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί πραγματικές πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες και οι πληροφορίες για τον επιπολασμό της NAFLD προκύπτουν από υπερηχογραφικές μελέτες, βιοχημικές μετρήσεις, βιοψίες, νεκροτομές και μαγνητική φασματοσκοπία σε ομάδες του πληθυσμού. Οι περισσότερες μελέτες έχουν ως κριτήρια απεικονιστικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, με τα οποία δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ NAFL και NASH.

Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση, ο παγκόσμιος επιπολασμός της NAFLD υπολογίσθηκε στο 25%, με διακυμάνσεις ανάλογα με την περιοχή (Μέση Ανατολή 32%, Ν. Αμερική 30%, Ασία 27%, Β. Αμερική 24%, Ευρώπη 24%, Αφρική 14%).<sup>3</sup> Επιπλέον, ο επιπολασμός της NASH στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται μεταξύ 1.5% και 6.5%.<sup>3</sup> Στην Ελλάδα, υπάρχουν επιδημιολογικά στοιχεία για τη NAFLD από μία νεκροτομική μελέτη με επιπολασμό 31%,<sup>7</sup> καθώς και έμμεσα στοιχεία από την παρουσία αυξημένων ηπατικών ενζύμων σε ποσοστό 18% των αιμοδοτών.<sup>8</sup>

Δεδομένου ότι η NAFLD θεωρείται η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, οι παράγοντες κινδύνου για τη NAFLD είναι όμοιοι με τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου [αυξημένη περίμετρος μέσης/παχυσαρκία κεντρικού τύπου, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην

ινσουλίνη/σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), υπέρταση] (Πίνακας 3).<sup>1,9</sup> Ο αυξημένος επιπολασμός NAFLD και NASH βαίνει παράλληλα με την παγκόσμια επιδημία του ΣΔτ2 και της παχυσαρκίας και λαμβάνοντας υπόψη τη συνεχιζόμενη αύξησή τους, το μελλοντικό φορτίο της NAFLD υπολογίζεται να αυξηθεί σημαντικά.<sup>9,10</sup> Ο συνολικός επιπολασμός της NAFLD σε ασθενείς με ΣΔτ2 είναι περίπου 60%,<sup>11</sup> ενώ ο επιπολασμός της NASH σε ασθενείς με ΣΔτ2 και NAFLD που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος ήταν 64% και της σοβαρής ίνωσης ( $\geq$  F3) 10%.<sup>12</sup> Παρά τη στενή συσχέτιση της NAFLD με την παχυσαρκία, υπάρχει μία υποομάδα ασθενών (5-20%) που έχει φυσιολογικό σωματικό βάρος.<sup>13,14</sup> Στοιχεία από την Ελλάδα δείχνουν ότι περίπου 1/8 των ασθενών με NAFLD έχουν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI).<sup>15</sup>

**Πίνακας 3.** Κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου.<sup>16</sup> Διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου τίθεται σε παρουσία 3 από τα παρακάτω 5 κριτήρια.

• Αυξημένη περίμετρος μέσης	$\geq 102/88$ cm για άνδρες/γυναίκες
• Αυξημένα τριγλυκερίδια	$\geq 150$ mg/dL
• Χαμηλή HDL χοληστερίνη	$< 40/50$ mg/dL για άνδρες/γυναίκες
• Αυξημένη αρτηριακή πίεση	$\geq 130/85$ mmHg (συστολική/διαστολική)
• Αυξημένη γλυκόζη νηστείας	$\geq 110$ mg/dL

Η ανάγκη προσυμπτωματικού ελέγχου του γενικού πληθυσμού (screening) για την παρουσία NAFLD είναι υπό αμφισβήτηση, λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό άμεσο και έμμεσο κόστος ελέγχου, τη χαμηλή προγνωστική αξία των μη επεμβατικών δεικτών, τους κινδύνους και τις δυσκολίες της ηπατικής βιοψίας και την έλλειψη αποτελεσματικών θεραπειών.<sup>1,9</sup> Παρά ταύτα, η εξελισσόμενη μορφή της νόσου δηλαδή η NASH, ειδικά εάν σχετίζεται με προχωρημένη ίνωση, πρέπει να διερευνάται και να διαγιγνώσκεται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως άτομα  $> 50$  ετών, με ΣΔτ2 και/ή μεταβολικό

σύνδρομο.<sup>1,9</sup> Επίσης, παρά το γεγονός ότι μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη οικογενειακή επίπτωση, έλεγχος οικογενειών γενικώς δεν ενδείκνυται.<sup>1,9</sup>

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

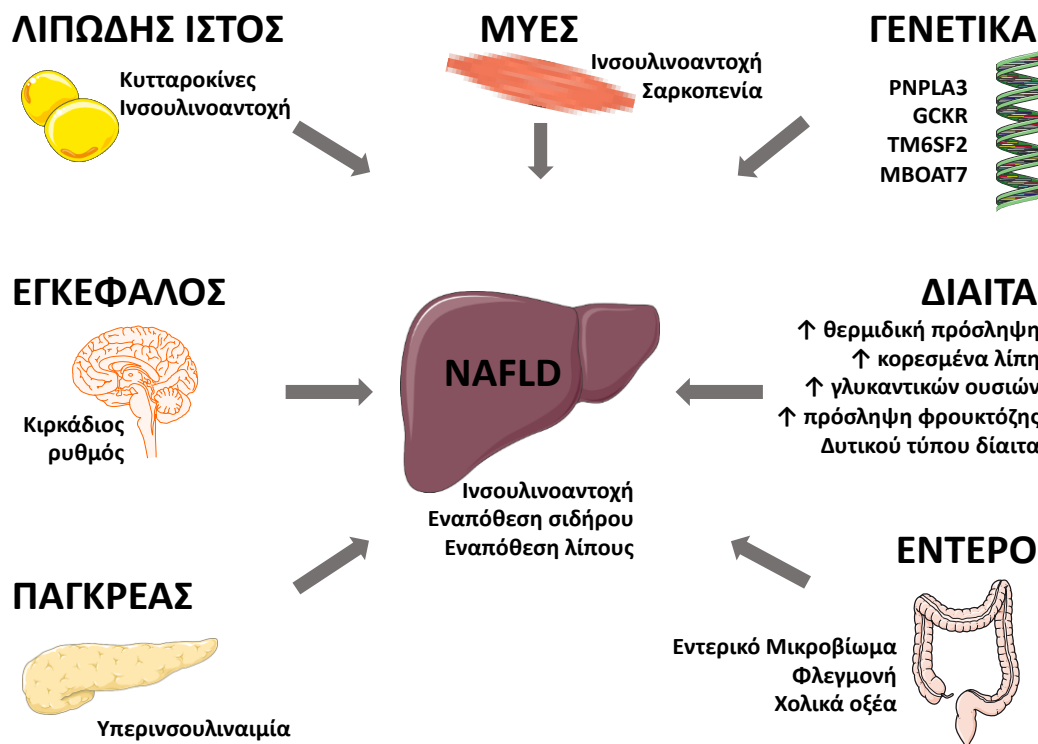
- Η NAFLD αποτελεί σήμερα την πιο συχνή ηπατική νόσο παγκοσμίως
- Ο παγκόσμιος επιπολασμός της NAFLD εκτιμάται περίπου στο 25%
- Ο επιπολασμός της NAFLD αυξάνει με την ηλικία
- Παράγοντες κινδύνου για NAFLD είναι οι παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή αυξημένη περίμετρος μέσης/παχυσαρκία κεντρικού τύπου, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη/ΣΔτ2, υπέρταση

### **3. Παθογένεια**

Η παθογένεια της NAFLD είναι πολυπαραγοντική και βασίζεται στη θεωρία των «πολλαπλών χτυπημάτων», σύμφωνα με την οποία γενετικοί, μεταβολικοί, περιβαλλοντικοί και μικροβιολογικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με τελικό αποτέλεσμα την άθροιση λίπους στα ηπατοκύτταρα, την προαγωγή της ηπατικής φλεγμονής και την εξέλιξη σε ίνωση (Σχήμα 1).<sup>17, 18</sup>

Η υψηλή θερμιδική πρόσληψη, η κατανάλωση υπερβολικής ποσότητας κορεσμένων λιπών, η κατανάλωση ποτών με γλυκαντικές ουσίες, η αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης και η δυτικού τύπου δίαιτα (π.χ. φαγητό fast food) έχουν συσχετιστεί με πρόσληψη βάρους και παχυσαρκία και πιο πρόσφατα με NAFLD.<sup>19-22</sup>

**Σχήμα 1.** Σχηματική παρουσίαση της θεωρίας «πολλαπλών χτυπημάτων» στην παθογένεια της NAFLD.



Τον κύριο ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD παίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια η υπερινσουλιναίμια, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην άθροιση κυτταροτοξικών λιπών, όπως είναι η ελεύθερη χοληστερόλη, τα κεραμίδια, το παλμιτικό οξύ, η λυσοφωσφατιδυλχολίνη και τα άλλα ελεύθερα κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, στο ήπαρ.<sup>1,9</sup> Η άθροιση αυτή ενεργοποιεί φλεγμονώδεις μηχανισμούς, προκαλώντας αρχικά μιτοχονδριακή και τελικά ηπατοκυτταρική βλάβη, διαδικασία που ονομάζεται λιποτοξικότητα. Μόρια που απελευθερώνονται από τα κατεστραμμένα ηπατοκύτταρα ενεργοποιούν την εγγενή (innate) ανοσία μέσω Toll-like υποδοχέων (TLR) και του φλεγμονοσώματος NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3).<sup>23</sup> Διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs), όπως SNPs PNPLA3 rs738409, GCKR rs1260326, TM6SF2 rs58542926, MBOAT7 rs626283 και rs641738, έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο ή/και τη βαρύτητα της NAFLD τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.<sup>24, 25</sup> Οι πιο



καλά χαρακτηρισμένοι και μελετημένοι πολυμορφισμοί είναι αυτοί του γονιδίου PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 ή adiponutrin), που φαίνονται ότι σχετίζονται με τη βαρύτητα και την εξέλιξη της NAFLD, ενώ πιο πρόσφατα οι πολυμορφισμοί του γονιδίου TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily 2) βρέθηκαν να σχετίζονται με τον κίνδυνο θνητότητας από ηπατικά και καρδιαγγειακά αίτια.<sup>24,25</sup> Εντούτοις, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί η χρησιμότητα των παραπάνω πολυμορφισμών στην κλινική πράξη και ειδικότερα στη διαχείριση και αντιμετώπιση των ασθενών με NAFLD. Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η NAFLD σχετίζεται με απορρύθμιση διαφόρων ηπατικών micro-RNA (miRNA), τα οποία τροποποιούν την έκφραση πολλαπλών ομάδων γονιδίων και μονοπατιών,<sup>25</sup> όπως επίσης με διαταραχές στο μηχανισμό της αυτοφαγίας.<sup>26</sup>

Πρόσφατα, έχει τονιστεί η σημασία του εντερικού μικροβιώματος στην εξέλιξη της NAFLD.<sup>27,28</sup> Η εντερική δυσβίωση παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της εντερικής διαπερατότητας με αποτέλεσμα τη δίοδο βακτηριακών προϊόντων (λιποπολυσακχαρίτες, πεπτιδογλυκάνες, λιποτειχοϊκό οξύ, βακτηριακό DNA) εντός της πυλαίας κυκλοφορίας. Οι ουσίες αυτές επάγουν την ηπατική έκφραση TLR4, ενεργοποιούν την ανοσολογική απάντηση και προδιαθέτουν για ηπατική φλεγμονή και πρόοδο της ηπατικής βλάβης.<sup>28</sup> Επιπλέον, το εντερικό μικροβίωμα ρυθμίζει τη σύνθεση των χολικών οξέων, τα οποία είναι αναγκαία για την απορρόφηση του λίπους, τη διατήρηση του εντερικού φραγμού, την παρεμπόδιση της βακτηριακής διαμετάθεσης και τη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπών.<sup>29</sup> Τέλος, τα μικρόβια του εντέρου είναι υπεύθυνα για την αύξηση της ενδογενούς παραγωγής τριμεθυλαμίνης, ακεταλδεϋδης και αιθανόλης σε ασθενείς με NAFLD.<sup>30</sup>

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- **Η παθογένεια της NAFLD είναι πολυπαραγοντική και βασίζεται στην αλληλεπίδραση γενετικών, μεταβολικών, περιβαλλοντικών και μικροβιολογικών παραγόντων**

- Η υψηλή θερμιδική πρόσληψη, η κατανάλωση υπερβολικής ποσότητας κορεσμένων λιπών, η κατανάλωση ποτών με γλυκαντικές ουσίες, η αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης και η δυτικού τύπου δίαιτα (fast food) αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης NAFLD
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια η υπερινσουλιναιμία έχει κύριο ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD
- Γενετικοί πολυμορφισμοί και το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη και κυρίως στην εξέλιξη της NAFLD

#### ΣΥΣΤΑΣΗ

- Έλεγχος γενετικών πολυμορφισμών, όπως του γονιδίου PNPLA3, δεν συνιστάται στη συνήθη κλινική πράξη για ασθενείς με NAFLD

## 4. Συνήθεις μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με NAFLD

### 4.1. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η NAFLD σχετίζεται στενά με την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, που παρατηρείται στο ήπαρ, στους μυς και το λιπώδη ιστό, ενώ θεωρείται η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου.<sup>1,9</sup> Η εναπόθεση τριγλυκεριδίων στον ηπατικό ιστό συνοδεύεται από παθολογικό μεταβολισμό και ελαττωμένη καταστολή της παραγωγής γλυκόζης από την ινσουλίνη και της παραγωγής των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL).<sup>1,9</sup> Έτσι, συχνά παρατηρείται υπεργλυκαιμία, υπετριγλυκεριδαιμία και υπερινσουλιναιμία. Σε άτομα χωρίς ΣΔ, ένας καλός δείκτης για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι ο δείκτης HOMA-IR που ισούται με το γινόμενο της γλυκόζης νηστείας σε mmol/L επί την ινσουλίνη σε mU/ml διαιρεμένο δια 22.5. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο δείκτης HOMA-IR έχει βρεθεί να έχει προγνωστική αξία στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου, αλλά συχνά παρουσιάζονται δυσκολίες στην εκτίμησή του λόγω των διακυμάνσεων στις μεθόδους εκτίμησης των επιπέδων ινσουλίνης.<sup>1,9</sup>

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- Η αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν τις βασικές μεταβολικές διαταραχές σε ασθενείς με NAFLD, που συχνά έχουν υπεργλυκαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία
- Ο δείκτης HOMA-IR, παρά τα κάποια μειονεκτήματά του, φαίνεται να αποτελεί τον πιο πρακτικό δείκτη εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη σε άτομα χωρίς ΣΔ
- Ο προσδιορισμός του HOMA-IR έχει μικρή σημασία για την παρουσία NAFLD σε άτομα με παράγοντες μεταβολικού συνδρόμου

#### **ΣΥΣΤΑΣΗ**

- Ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και/ή παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία NAFLD

#### **4.2. Παχυσαρκία**

Η NAFLD συνδέεται ισχυρά με την παχυσαρκία, μέσω της ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη. Παχυσαρκία ορίζεται η παθολογικά αυξημένη εναπόθεση λίπους στο ανθρώπινο σώμα. Παχύσαρκο θεωρείται κάθε ενήλικο άτομο με BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Ο αυξημένος BMI και η αυξημένη περιφέρεια μέσης (ένας δείκτης σπλαχνικής παχυσαρκίας) σχετίζονται θετικά με την παρουσία NAFLD και αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες προόδου της νόσου, ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα.<sup>1,9</sup> Η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων, η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων και τρανς λιπαρών, η κατανάλωση φαγητού σε ταχυφαγεία και σακχαρούχων αναψυκτικών και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης παχυσαρκίας και επομένως και NAFLD.<sup>1,9,31</sup> Η ανάπτυξη της παιδικής

παχυσαρκίας σχετίζεται επίσης με έκτοπη εναπόθεση λίπους και ανάπτυξη NAFLD.<sup>31</sup>

Οι παχύσαρκοι ασθενείς με NAFLD έχουν συχνότερα παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με μη παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD, οι οποίοι όμως έχουν συχνά αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλες μεταβολικές διαταραχές (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, διαβήτη) σε σχέση με υγιή άτομα.<sup>14</sup>

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- Η παχυσαρκία ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) είναι η κύρια φαινοτυπική και προδιαθεσική κατάσταση της NAFLD
- Τα περισσότερα μη παχύσαρκα άτομα ( $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ) με NAFLD παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, αν και έχουν σπανιότερα μεταβολικές διαταραχές σε σχέση με παχύσαρκους με NAFLD, αλλά συχνότερα απ' ό,τι τα υγιή άτομα

#### **ΣΥΣΤΑΣΗ**

- Όλα τα παχύσαρκα άτομα ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) πρέπει να ελέγχονται και να παρακολουθούνται συστηματικά για πιθανή ανάπτυξη NAFLD

### **4.3. Σακχαρώδης διαβήτης**

Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔτ2 και NAFLD είναι κοινοί και, μαζί με το στρες, την κακή διατροφή και την καθιστική ζωή, είναι τροποποιήσιμοι (Πίνακας 4).<sup>32</sup> Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την τεράστια σημασία της προληπτικής διαχείρισης αυτών των παραγόντων κινδύνου στην πρόληψη της εμφάνισης ΣΔτ2 και NAFLD. Η NAFLD εμφανίζεται σπανιότερα στο ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1) και φαίνεται ότι αυτό συμβαίνει όταν αναπτύσσεται παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη, καταστάσεις οι οποίες μπορεί να εκδηλωθούν και κατά τη μακρόχρονη πορεία του ΣΔτ1.<sup>33</sup>

**Πίνακας 4.** Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

---

Ηλικία >45 ετών (αν και εμφανίζεται πλέον και σε νεαρότερες ηλικίες)

Γενετική προδιάθεση (συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με ΣΔτ2)

Βάρος σώματος >120% του επιθυμητού βάρους

Καθιστική ζωή (έλλειψη σωματικής δραστηριότητας)

Προηγούμενα περιστασιακή ανάπτυξη διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη

Ιστορικό ΣΔ κύησης

Γέννηση παιδιών με σωματικό βάρος >4kg

Υπέρταση (ΑΠ >140/90) ή δυσλιπιδαιμία (επίπεδα HDL χοληστερόλης < 40 mg/dL ή τριγλυκεριδίων >150 mg/dL)

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος

Κατάθλιψη

Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή – αντιψυχωσικά φάρμακα

---

Σύμφωνα με τις διεθνείς Ηπατολογικές και Διαβητολογικές Εταιρείες, η NAFLD φαίνεται να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη ΣΔτ2, ενώ η παρουσία NAFLD σε ασθενείς με ΣΔτ2 δυσκολεύει σημαντικά τη μεταβολική ρύθμιση και σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, χρόνιας νεφρικής νόσου, αμφιβληστροειδοπάθειας και νευροπάθειας.<sup>1,9,34</sup> Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο, εκτός από ανεξάρτητος παράγοντας ανάπτυξης NAFLD, αποτελεί και βασικό παράγοντα στη σχέση που συνδέει τη NAFLD με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.<sup>35,36</sup>

Η διάγνωση ΣΔτ2 ή προδιαβήτη (αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΔτ2) σε άτομα με NAFLD ακολουθεί τις κλασσικές οδηγίες της Ελληνικής

Διαβητολογικής Εταιρείας (Πίνακας 5).<sup>32</sup> Η μέτρηση της γλυκόζης νηστείας πρέπει να γίνεται το πρωί μετά την έγερση και μη λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες. Η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test- OGTT) γίνεται με 75 gr άνυδρης γλυκόζης διαλυμένα σε νερό. Ως κριτήριο διάγνωσης, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία προτείνει επιπλέον και τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης  $\geq 6.5\%$  (η μέτρηση πρέπει να γίνεται με μέθοδο τυποποιημένη σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια και να μην υπάρχουν καταστάσεις που την καθιστούν αναξιόπιστη, όπως αιμοσφαιρινοπάθειες, αιμολυτική αναιμία, νεφρική ανεπάρκεια). Σε άτομα με κίνδυνο για ΣΔτ2 στα οποία οι εξετάσεις για διάγνωση διαβήτη ή προδιαβήτη είναι φυσιολογικές, ο έλεγχος (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, καμπύλη γλυκόζης) πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά 3ετία.

#### **Πίνακας 5.** Κριτήρια διάγνωσης σακχαρώδη διαβήτη ή προδιαβήτη

---

##### **Κριτήρια διάγνωσης ΣΔ**

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $\geq 126$  mg/dL
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dL σε άτομο με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, ανεξήγητη απώλεια βάρους)
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών  $\geq 200$  mg/dL κατά τη δοκιμασία φόρτισης γλυκόζης (OGTT)

---

##### **Κριτήρια διάγνωσης αυξημένου κινδύνου για ΣΔτ2 (προδιαβήτης)**

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας 100-125 mg/dL
  - Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών 140-199 mg/dL κατά τη δοκιμασία φόρτισης γλυκόζης (OGTT)
- 

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔτ2 και NAFLD είναι κοινοί και συχνά τροποποιήσιμοι

- Η παρουσία NAFLD σε ασθενείς με ΣΔτ2 δυσκολεύει σημαντικά τη μεταβολική ρύθμιση και σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών

#### ΣΥΣΤΑΣΗ

- Άτομα με ΣΔτ2 πρέπει να ελέγχονται για παρουσία NAFLD

### 5. Κλινική εικόνα – Εργαστηριακά ευρήματα

Η NAFLD είναι ύπουλη νόσος, καθώς οι ασθενείς με NAFLD είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικοί.<sup>37</sup> Εντούτοις, σε διάφορες μελέτες σε ασθενείς με NAFLD φαίνεται ότι η ποιότητα ζωής τους είναι επηρεασμένη και συχνά αναφέρουν μη ειδικά συμπτώματα, όπως κόπωση.<sup>38</sup> Ειδικά συμπτώματα (όπως ασκίτης, κισσορραγία, εγκεφαλοπάθεια, ίκτερος) μπορεί να εμφανισθούν σε προχωρημένα στάδια ηπατικής βλάβης, όπως μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Η φυσική εξέταση ασθενών με NAFLD συνήθως δεν αναδεικνύει κάποιο παθολογικό εύρημα ή μπορεί να αποκαλύψει ηπατομεγαλία.<sup>37</sup> Αντικειμενικά ευρήματα συμβατά με πυλαία υπέρταση (σπληνομεγαλία, ηπατικές παλάμες, αγγειωματώδεις σπίλοι κλπ) μπορεί να υπάρχουν σε ασθενείς με NASH κίρρωση.

Οι ασθενείς με NAFLD έχουν συνήθως αυξημένα επίπεδα ALT/AST και/ή γGT, αν και NAFLD μπορεί να υπάρχει και με φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων. Οι αυξήσεις των ALT/AST συνήθως είναι ήπιες ή μέτριες και σπάνια ξεπερνούν το 5πλάσιο και σχεδόν ποτέ το 10πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (Α.Φ.Τ.). Ο λόγος AST/ALT είναι συνήθως <1, αλλά μπορεί να είναι 1-2 σε ασθενείς με κίρρωση (σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα και/ή κίρρωση ο λόγος AST/ALT είναι συνήθως >2).<sup>1, 9, 37</sup>

Οι ασθενείς με NAFLD συχνά έχουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και/ή χοληστερίνης ορού. Σε ασθενείς με NAFLD μπορεί παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ορού με χαμηλό κορεσμό τρανσφερίνης (συνήθως ως

δείκτης ύπαρξης σημαντικής ίνωσης), αλλά και θετικά αυτοαντισώματα συνήθως σε χαμηλούς τίτλους, οπότε η βιοψία ήπατος μπορεί να είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό αυτοάνοσης ηπατίτιδας.<sup>1,9</sup>

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- **Οι ασθενείς με NAFLD είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικοί**
- **Η φυσική εξέταση ασθενών με NAFLD συνήθως δεν αναδεικνύει κάποιο παθολογικό εύρημα ή αποκαλύπτει ηπατομεγαλία**
- **Οι ασθενείς με NAFLD έχουν συνήθως αυξημένα επίπεδα ALT/AST και/ή γGT, αν και NAFLD μπορεί να υπάρχει και με φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων**

#### **6. Φυσική ιστορία/έκβαση/επιπλοκές.**

Η φυσική ιστορία της NAFLD δεν έχει αποσαφηνισθεί, παρότι υπάρχουν αρκετές μελέτες που όμως συχνά παρουσιάζουν μειονεκτήματα. Γενικώς, υπάρχει ποικιλομορφία και ετερογένεια στην εξέλιξη της νόσου. Η ταχύτητα εξέλιξης ποικίλει σε σημαντικό βαθμό μεταξύ των ασθενών και οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι διαφορετικές. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται από τις ποικίλες αλλά συγκλίνουσες επιδράσεις του περιβάλλοντος, του μικροβιώματος, του μεταβολισμού, γενετικών παραγόντων κινδύνου, αλλά και των συννοσηροτήτων των ασθενών.<sup>1,9</sup>

Η πλειοψηφία των ασθενών με NAFLD έχει NAFL. Σε αντιπροσωπευτικές μελέτες με εθελοντές με NAFLD που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος ανεξαρτήτως των χαρακτηριστικών της ηπατικής τους νόσου, ο επιπολασμός NAFL κυμαινόταν μεταξύ 70% και 93% και της NASH μεταξύ 7% και 30%.<sup>3</sup> Οι ασθενείς με NAFL έχουν συνήθως σταθερή πορεία χωρίς εξέλιξη της ηπατικής τους νόσου, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί εάν και σε ποιο ποσοστό κατ' έτος οι ασθενείς με NAFL μπορεί να αναπτύξουν NASH. Αντίθετα, είναι σαφές ότι οι ασθενείς με NASH παρουσιάζουν προοδευτικά επιδείνωση της



σοβαρότητας της ηπατικής τους ίνωσης και η πιθανότητα ανάπτυξης σοβαρής ίνωσης είναι περίπου 7%-10% κατ'έτος.<sup>3,39</sup> NAFLD μπορεί να συνυπάρχει με άλλα αίτια χρόνιας ηπατικής βλάβης συμπεριλαμβανομένης της αλκοολικής ηπατοπάθειας, οπότε η εξέλιξη της ηπατικής βλάβης προς σοβαρότερα στάδια ίνωσης και κίρρωση μπορεί να είναι ταχύτερη.<sup>1,9</sup>

Οι ασθενείς με NAFLD δεν φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) στο σύνολό τους. Εντούτοις, ο κίνδυνος ΗΚΚ είναι αυξημένος σε ασθενείς με NASH ακόμη και χωρίς εγκαταστημένη κίρρωση.<sup>3</sup> Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, ο κίνδυνος ΗΚΚ σε ασθενείς με NAFLD ήταν <0.05% κατ'έτος αλλά ανέβαινε σε περίπου 0.5% κατ'έτος σε παρουσία NASH.<sup>3</sup> Ο κίνδυνος ΗΚΚ αυξάνει ιδιαίτερα σε ασθενείς με κίρρωση, στους οποίους υπολογίζεται ότι είναι >2.5% κατ'έτος.<sup>40</sup> Συνεπώς, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με NAFLD αλλά και με NASH χωρίς κίρρωση είναι αρκετά χαμηλότερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β, αλλά καθώς ο απόλυτος αριθμός των ασθενών με NAFLD/NASH είναι ήδη μεγάλος με συνεχή αυξανόμενη τάση, αναμένεται ότι θα αυξηθεί μελλοντικά και ο αντίστοιχος αριθμός των ΗΚΚ καθιστώντας το φορτίο της NAFLD/NASH και των επιπλοκών της σημαντικό πρόβλημα για τα συστήματα υγείας.<sup>3</sup>

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- Οι ασθενείς με NAFL δεν παρουσιάζουν συνήθως εξέλιξη της ηπατικής τους βλάβης
- Δεν έχει διευκρινισθεί εάν και σε ποιο ποσοστό κατ'έτος οι ασθενείς με NAFL μπορεί να αναπτύξουν NASH
- Οι ασθενείς με NASH παρουσιάζουν προοδευτικά επιδείνωση της σοβαρότητας της ηπατικής τους ίνωσης
- Ο κίνδυνος ΗΚΚ είναι αυξημένος σε ασθενείς με NASH ακόμη και χωρίς εγκαταστημένη κίρρωση (0.5% ετησίως) και αυξάνει περισσότερο σε ασθενείς με NASH και κίρρωση (>2.5% κατ'έτος)

## ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Όλοι οι ασθενείς με NASH κίρρωση πρέπει να παραμένουν σε επιτήρηση για ανάπτυξη ΗΚΚ με υπερηχογράφημα κάθε 6 μήνες, με ή χωρίς προσδιορισμό α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης
- Η συνύπαρξη άλλων αιτίων ηπατικής βλάβης πρέπει να ελέγχεται σε όλους τους ασθενείς με NAFLD, γιατί επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου

## 7. Διαγνωστική προσέγγιση

### 7.1. Αρχική εκτίμηση ασθενών με υποψία NAFLD

Η διάγνωση της NAFLD βασίζεται στην παρουσία στεάτωσης στο ήπαρ εφόσον αποκλειστούν άλλα αίτια ηπατικής βλάβης και στεάτωσης (Πίνακας 2). Λαμβάνοντας υπόψιν ότι περίπου 25% του γενικού πληθυσμού έχει NAFLD, η συνύπαρξη NAFLD με άλλο ηπατικό νόσημα είναι συχνή. Δεδομένου ότι η διάγνωση της NAFLD στηρίζεται όχι σε έναν ειδικό απλό εργαστηριακό δείκτη αλλά σε αποκλεισμό άλλων αιτίων ηπατικής βλάβης, η ακριβής διάγνωσή της και ειδικότερα ο αποκλεισμός άλλων ηπατικών νόσων που επίσης δεν έχουν πάντα ειδικούς εργαστηριακούς δείκτες διάγνωσης, όπως πχ η αυτοάνοση ηπατίτιδα και η νόσος Wilson, μπορεί να είναι σε ορισμένες περιπτώσεις δύσχερης.<sup>41</sup>

Όλοι οι ασθενείς με αυξημένες αμινοτρανσφεράσες και/ή γGT θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία NAFLD, καθώς είναι το συχνότερο αίτιο διαταραχών της ηπατικής βιοχημείας στις ανεπτυγμένες χώρες. Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση NAFLD πρέπει να εκτιμώνται για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου και παραγόντων αυτού αλλά και άλλων νοσημάτων, όπως υποθυρεοειδισμό, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και σύνδρομο άπνοιας-ύπνου.<sup>1, 9, 42, 43</sup>

Το υπερηχογράφημα ήπατος αποτελεί την εξέταση πρώτης επιλογής για τη διάγνωση της NAFLD με ευαισθησία 60-94% και ειδικότητα 66-97%.

Εναλλακτικές απεικονιστικές και ορολογικές εξετάσεις θα αναφερθούν στη συνέχεια.

#### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

- Ο αρχικός έλεγχος για NAFLD βασίζεται στη διενέργεια υπερηχογραφήματος και τον έλεγχο των ηπατικών ενζύμων
- Όλα τα άτομα με στεάτωση στο ήπαρ και/ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT/AST, γGT) πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία NAFLD
- Η διάγνωση της NAFLD προϋποθέτει τον προσεκτικό αποκλεισμό άλλων αιτιών βλάβης και στεάτωσης του ήπατος (Πίνακας 2)
- Η παρουσία NAFLD θα πρέπει να ελέγχεται σε όλους τους ασθενείς με παχυσαρκία ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), μεταβολικό σύνδρομο ή ΣΔτ2
- Οι ασθενείς με NAFLD πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου, και να εκτιμώνται για τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και την ύπαρξη άλλων σχετιζόμενων συνοσηροτήτων

#### **7.2. Μη επεμβατικοί δείκτες**

Αν και η βιοψία ήπατος αποτελεί την καλύτερη μέθοδο διάγνωσης και σταδιοποίησης της NAFLD, πρακτικά είναι αδύνατον να εφαρμοστεί ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη επειδή είναι επεμβατική μέθοδος και αφορά πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών.<sup>44,45</sup> Εντούτοις, η βιοψία ήπατος παραμένει έως σήμερα η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της NASH. Για το λόγο αυτό σειρά μη επεμβατικών δεικτών και μεθόδων έχουν αναπτυχθεί με σκοπό να υπερκεράσουν την ανάγκη βιοψίας ήπατος και να απαντήσουν σε καθημερινά κλινικά διλήμματα. Υπάρχουν δύο βασικές κατηγορίες μη επεμβατικών δεικτών: ορολογικοί και απεικονιστικοί. Κάποιοι από τους δείκτες αυτούς έχουν αναπτυχθεί σε άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες (π.χ. APRI, FIB-4 για τις ιογενείς ηπατίτιδες) και άλλοι ειδικά για τη NAFLD (π.χ. NAFLD fibrosis

score). Οι περισσότεροι (αλλά όχι όλοι) ορολογικοί δείκτες περιέχουν ευρέως διαθέσιμες παραμέτρους και είναι ελεύθερα προσβάσιμοι. Γενικώς, οι μη επεμβατικοί δείκτες διακρίνονται σε αυτούς που χρησιμοποιούνται για: α) διάγνωση και/ή βαθμολόγηση της λίπωσης (στεάτωσης) στο ήπαρ, β) διάγνωση της NASH και γ) αξιολόγηση της βαρύτητας της ίνωσης.<sup>44, 45</sup>

### *7.2.1. Διάγνωση και ποσοτικός προσδιορισμός της στεάτωσης του ήπατος*

Για τη διάγνωση της ύπαρξης ή/και τον ποσοτικό προσδιορισμό της στεάτωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν απεικονιστικές και ορολογικές εξετάσεις. Στην καθημερινή κλινική πράξη συστήνεται η διενέργεια υπερηχογραφήματος ήπατος. Εναλλακτικά, συνήθως στα πλαίσια μεγάλων επιδημιολογικών μελετών, έχουν χρησιμοποιηθεί ορολογικοί δείκτες, όπως το Fatty Liver Index (FLI), το Steato Test και το NAFLD liver fat score.<sup>45</sup>

#### *Υπερηχογράφημα*

Αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο για τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης. Είναι απλή, εύκολα διαθέσιμη, καλά μελετημένη, χαμηλού κόστους και χωρίς παρενέργειες εξέταση. Στο υπερηχογράφημα, η στεάτωση στο ήπαρ απεικονίζεται ως περισσότερο υπερηχογενές (πιο «φωτεινή») σε σχέση με το δεξιό νεφρό. Το υπερηχογράφημα επιτρέπει και την αδρή εκτίμηση του βαθμού της στεάτωσης (ήπια, μέτρια και σοβαρή). Η ευαισθησία και ειδικότητα του υπερηχογραφήματος να διαχωρίσει την μέτρια/σοβαρή στεάτωση από την απουσία στεάτωσης (λαμβάνοντας τη βιοψία ήπατος ως εξέταση αναφοράς) ανέρχεται στο 85% και 93%, αντιστοίχως.<sup>45, 46</sup> Μειονεκτήματα του υπερηχογραφήματος: α) η αδυναμία αναγνώρισης της ήπιας στεάτωσης (στεάτωση σε <20% των ηπατοκυττάρων), β) η αδυναμία διάγνωσης της παρουσίας NASH και ίνωσης, γ) η υποκειμενικότητα της εξέτασης ανάλογα με τον εξεταστή και δ) η δυσκολία εκτίμησης της στεάτωσης σε ασθενείς με BMI >40kg/m<sup>2</sup>.<sup>1, 9, 45, 46</sup>

### *Controlled Attenuation Parameter (CAP)*

Το CAP με τη χρήση ελαστογραφίας (βλέπε παρακάτω) μπορεί να ποσοτικοποιήσει τη στεάτωση στο ήπαρ, αλλά προς το παρόν χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων. Το CAP φαίνεται να έχει υψηλή διακριτική ικανότητα για την ποσοτική αξιολόγηση της στεάτωσης, αφού προσφέρει AUROC (area under the receiver operating characteristic) 0,82, 0,86 και 0,88 για διάγνωση βαθμού στεάτωσης >11%, >33% και >66%, αντίστοιχα. Επίσης, τα cut-off 248, 268 και 280 dB/m των μετρήσεων CAP έχουν ευαισθησία 69%, 77% και 88% και ειδικότητα 82%, 81% και 78% για διάγνωση βαθμού στεάτωσης >11%, >33% και >66%, αντίστοιχα. Τα ίδια cut-offs μπορούν να χρησιμοποιηθούν και με το XL probe σε ασθενείς με BMI>28kg/m<sup>2</sup>. Σε σύγκριση με το απλό υπερηχογράφημα, το CAP φαίνεται να πλεονεκτεί στην ανίχνευση και βαθμολόγηση της λίπωσης, αλλά να υπολείπεται έναντι της Magnetic Resonance Imaging Proton-Density Fat Traction (MRI-PDFF). Βέβαια, σε κλινικό επίπεδο, η ίνωση και όχι ο βαθμός της στεάτωσης έχουν συσχετισθεί με την έκβαση των ασθενών με NAFLD. Συνεπώς, το CAP αν και υποσχόμενο διαγνωστικό εργαλείο για τον ποσοτικό προσδιορισμό της στεάτωσης, θα χρειασθεί να αξιολογηθεί σε περισσότερες μελέτες για την κλινική χρησιμότητά του σε σχέση με το απλό υπερηχογράφημα.<sup>44</sup>

### *Απεικόνιση βασισμένη στη μαγνητική τομογραφία*

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της στεάτωσης με βάση τη MRI-PDFF έχει εκτιμηθεί σε αρκετές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες. Η αξιοπιστία της δεν επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά του μαγνητικού τομογράφου, του ασθενούς (ηλικία, φύλο, BMI) ή συνοδά ηπατικά νοσήματα. Εξαιρετική διακριτική ικανότητα (AUROC: 0.99) έχει αναφερθεί για την ανίχνευση στεάτωσης με MRI-PDFF (χρησιμοποιώντας τη βιοψία ήπατος ως σύγκριση), ευρήματα που επιβεβαιώθηκαν σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση.<sup>47</sup> Η MRI-

PDFF προτείνεται ως η ακριβέστερη μη επεμβατική μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της στεάτωσης, αλλά και των μεταβολών αυτής μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις.<sup>45,47</sup> Εντούτοις, σε πρόσφατη μελέτη, η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική (PPV) και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) του υπερηχογραφήματος σε σχέση με MR-PDFF ήταν 97%, 75%, 65%, και 98%, αντίστοιχα, ενισχύοντας την αξία του υπερηχογραφήματος ως βασικού εργαλείου αρχικού ελέγχου για NAFLD, τουλάχιστον εφόσον διενεργείται από έμπειρους ακτινολόγους.<sup>1,9,45</sup> Σε κάθε περίπτωση, Παρά τα πλεονεκτήματά της, η MRI-PDFF δεν χρησιμοποιείται προς το παρόν στην κλινική πράξη λόγω του υψηλού κόστους αλλά και της πολύ περιορισμένης διαθεσιμότητά της.

#### *Ορολογικοί δείκτες*

Διάφοροι ορολογικοί δείκτες (SteatoTest, FLI, Hepatic Steatosis Index, Index of NASH και NAFLD Liver Fat) έχουν προταθεί για τη διάγνωση, αλλά κανένας δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης. Ορισμένοι δείκτες βασίζονται σε λιγότερο ευρέως διαθέσιμες παραμέτρους και γι' αυτό δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη. Οι δείκτες που βασίζονται σε απλές και εύκολα διαθέσιμες παραμέτρους, όπως ο FLI, είναι πιο χρήσιμοι σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, ενώ φαίνεται ότι σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ΣΔ. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν φαίνεται κάποιος ορολογικός δείκτης να υπερτερεί σημαντικά στη διαγνωστική ακρίβεια έναντι του άλλου. Από τους προτεινόμενους δείκτες, ο FLI, που περιλαμβάνει το BMI, την περίμετρο μέσης, τη γGT και τα τριγλυκερίδια, είναι ο ευρύτερα αποδεκτός και τιμή FLI >60 φαίνεται ότι σχετίζεται σημαντικά με την ύπαρξη ηπατικής στεάτωσης.<sup>1,9,45</sup>

#### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

- Το υπερηχογράφημα αποτελεί την πρώτη επιλογή για τη διάγνωση

**και αδρή εκτίμηση του βαθμού της ηπατικής στεάτωσης**

- Όταν το υπερηχογράφημα δεν είναι διαθέσιμο, ορολογικοί δείκτες για τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης, όπως ο FLI>60, μπορούν να χρησιμοποιηθούν
- Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ηπατικής στεάτωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί το CAP ή η MRI-PDFF, που όμως δεν είναι ευρέως διαθέσιμα στην καθημερινή κλινική πράξη

*7.2.2. Διάγνωση NASH σε ασθενείς με NAFLD*

Η βιοψία ήπατος αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο για τη διάγνωση της NASH. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι τα κλάσματα της κυτταροκερατίνης 18 (CK-18), που παράγονται κατά τον κυτταρικό ή αποπτωτικό θάνατο, έχουν υψηλή διακριτική ικανότητα (AUROC 0,82) για τη διάγνωση της NASH με ευαισθησία 66%-78% και ειδικότητα 82%–87%.<sup>45, 48, 49</sup> Όμως, η εκτίμηση της CK-18 δεν έχει εφαρμοσθεί στην καθημερινή κλινική πράξη, αφού δεν έχουν βρεθεί κοινά αποδεκτά cut-offs, ενώ δεν φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των αμινοτρανσφερασών για τον έλεγχο της ιστολογικής ανταπόκρισης μετά από θεραπευτική παρέμβαση.<sup>1, 9, 45</sup>

Άλλοι δείκτες και μοντέλα που έχουν προταθεί για τη διάγνωση της NASH αποτελούν το HAIR (hypertension, increased ALT, and insulin resistance), το Palekar score (age, sex, AST, BMI, AST/ALT ratio, and hyaluronic acid), το Gholam score (AST and diabetes mellitus), το oxNASH (13-hydroxyloctadecadienoicacid/linoleicacid ratio, age, BMI, and AST), το NAFIC score (ferritin, insulin and type IV collagen 7s) και το Nash Test. Όλα αυτά τα μοντέλα έχουν προταθεί από μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, αλλά δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε άλλους πληθυσμούς. Η αξία γενετικών βιοδεικτών

(π.χ. το NASH Score και το NASH Clin Lip Met Score) δεν έχει επιβεβαιωθεί με αποτέλεσμα να μην έχουν κλινική εφαρμογή μέχρι τώρα.<sup>1,9,45</sup>

Από τις απεικονιστικές εξετάσεις για την διάκριση της απλής στεάτωσης από τη NASH έχουν δοκιμαστεί η ελαστογραφία που στηρίζεται σε χρήση υπερήχων (US-based) ή μαγνητικής τομογραφίας (MRI-based). Η μαγνητική ελαστογραφία ίσως είναι η περισσότερο υποσχόμενη απεικονιστική εξέταση, αλλά περισσότερες μελέτες χρειάζονται για την αξιολόγησή της στην εκτίμηση της NASH.<sup>1,9,45</sup> Ταυτόχρονα, το κόστος της μαγνητικής ελαστογραφίας είναι υψηλό και η πρόσβαση σε αυτή την εξέταση προς το παρόν περιορισμένη. Γι' αυτό η μαγνητική ελαστογραφία δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη στη χώρα μας.

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

- **Δεν υπάρχει αξιόπιστος μη επεμβατικός δείκτης για τη διάγνωση της παρουσίας NASH σε ασθενείς με NAFLD**

#### *7.2.3. Εκτίμηση ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD*

Αν και η βιοψία ήπατος παραμένει η πιο αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, αρκετοί μη επεμβατικοί δείκτες επιτρέπουν με υψηλή ακρίβεια τον αποκλεισμό και/ή τη διάγνωση προχωρημένης ίνωσης ( $\geq F3$ ) και κίρρωσης (F4) σε ασθενείς με NAFLD. Οι χρησιμοποιούμενοι μη επεμβατικοί δείκτες εκτίμησης της ίνωσης είναι ορολογικοί ή απεικονιστικοί.<sup>1,9,45,50</sup>

#### *Ορολογικοί δείκτες*

Οι ορολογικοί μη επεμβατικοί δείκτες έχουν ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια (AUROC $>0,80$ ) για τη διάγνωση/αποκλεισμό της σοβαρής ίνωσης ή κίρρωσης. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι και ελεύθερα διαθέσιμοι δείκτες είναι το NFS [NAFLD Fibrosis score:  $-1.675 + 0.037 \times \text{ηλικία (έτη)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{παθολογική ανοχή στην ινσουλίνη ή ΣΔτ2 (ναι=1, όχι=0)}$



+ 0.99 x AST/ALT - 0.013 x αιμοπετάλια ( $\times 10^9/L$ ) - 0.66 x αλβουμίνη (g/dL)] και το FIB-4 score [ηλικία (έτη) x AST (IU/L) / αιμοπετάλια ( $\times 10^9/L$ ) x  $\sqrt{ALT}$  (IU/L)].<sup>50</sup> Τα NFS και FIB-4 σκορ έχουν αξιολογηθεί σε πολλούς και διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με NAFLD επιβεβαιώνοντας τη διαγνωστική τους ακρίβεια στην εκτίμηση της ίνωσης, ενώ σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2, τη συνολική θνητότητα και τη θνητότητα από καρδιαγγειακά και ηπατικά συμβάματα. Τιμή NFS  $\leq -1,455$  έχει 90% ευαισθησία και 60% ειδικότητα για αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης ( $\geq F3$ ), ενώ τιμή  $>0,675$  έχει 67% ευαισθησία και 97% ειδικότητα για ύπαρξη προχωρημένης ίνωσης ( $\geq F3$ ). Με βάση το FIB-4, τιμές  $<1,45$  και  $>3,25$  συνεπάγονται πολύ μικρή και πολύ υψηλή πιθανότητα ύπαρξης προχωρημένης ίνωσης. Η χρήση των FIB-4 και NFS σκορ θεωρείται ότι έχει πολύ υψηλή αρνητική προγνωστική αξία ( $>90\%$ ) για αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης, και συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και στην πρωτοβάθμια περίθαλψη προκειμένου να εντοπισθούν οι ασθενείς χωρίς προχωρημένη ίνωση που δεν χρειάζονται παραπομπή για περαιτέρω έλεγχο.<sup>1, 9, 45, 50</sup>

Από τους ορολογικούς δείκτες της ίνωσης που δεν είναι ελεύθερα διαθέσιμοι, το Fibrometer<sup>®</sup> (ηλικία, βάρος, γλυκόζη νηστείας, ALT, AST, φερριτίνη, αιμοπετάλια) δείχθηκε να υπερτερεί έναντι των NFS και FIB-4 με βάση τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης, που όμως χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση.<sup>50, 51</sup> Τέλος, και άλλοι μη ελεύθερα προσβάσιμοι δείκτες, όπως ο ELF (Enhanced Liver Fibrosis), έχει φανεί ότι υπερτερούν έναντι των APRI, FIB-4 και NFS για την ανίχνευση προχωρημένης ίνωσης, αλλά το γεγονός ότι δεν είναι ελεύθερα διαθέσιμοι, αποτελεί σημαντικό περιορισμό για χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη.<sup>1, 9, 45, 50</sup>

Μειονέκτημα των ορολογικών δεικτών αποτελεί το γεγονός ότι έχουν αναπτυχθεί κυρίως σε πληθυσμούς ασθενών από εξειδικευμένα κέντρα, όπου ο επιπολασμός της σημαντικής ίνωσης λόγω NAFLD είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ με βάση τους δείκτες αυτούς περίπου 30%

των ασθενών εμπíπτουν στο ενδιάμεσο στάδιο βαρύτητας της ίνωσης, με αποτέλεσμα να χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.<sup>1, 9, 45, 50</sup>

### *Απεικονιστικοί δείκτες*

Απεικονιστικά, υπάρχουν δύο τρόποι εκτίμησης της σκληρότητας του ήπατος (που κυρίως αντανακλά το βαθμό ίνωσης) που βασίζονται στο υπερηχογράφημα (US-based) ή στη μαγνητική τομογραφία (MRI-based). Η μέτρηση της σκληρότητας του ήπατος εκφράζεται σε kilo pascals (kPa). Οι US-based μέθοδοι βασίζονται στη μετάδοση του κύματος μέσα από το ηπατικό παρέγχυμα με τη χρήση ελαστογραφίας, ενώ οι MRI-based μέθοδοι, που είναι λιγότερο διαδεδομένοι στην κλινική πράξη, αντιπροσωπεύονται από τη μαγνητική ελαστογραφία (MRE). Και οι δύο τρόποι παρέχουν ταυτόχρονα τη δυνατότητα ποσοτικής εκτίμησης της στεάτωσης μέσω CAP ή MRI-PDFF, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω. Οι US-based μέθοδοι περιλαμβάνουν την transient elastography (TE) με κλασσικό M probe ή με XL probe για παχύσαρκους ασθενείς, την point Shear Wave Elastography (p-SWE) και την 2-Dimensional Shear Wave elastography (2-DSWE).<sup>1, 9, 44</sup> Η σκληρότητα του ήπατος εκτιμώμενη με διαφορετικές μεθόδους ελαστογραφίας φαίνεται να έχει καλή συσχέτιση, αλλά όχι απόλυτη ταύτιση.<sup>44</sup>

Η TE διενεργείται με το Fibroscan<sup>®</sup> και προσφέρει για διάγνωση προχωρημένης ίνωσης 95% ευαισθησία και 77% ειδικότητα με cut-off 9,9 kPa και 94%–100% NPV με cut-off 8,0 kPa.<sup>44</sup> Γενικά, η TE χαρακτηρίζεται από υψηλότερη NPV παρά PPV. Η χρήση του XL probe αυξάνει τη λήψη αξιόπιστων αποτελεσμάτων σε ασθενείς με υψηλό BMI και/ή σημαντικό υποδόριο λίπος στη περιοχή του θωρακικού κλωβού χωρίς όμως διαφορά ως προς τη διακριτική τους ικανότητα (AUROC 0,86 ή 0,87 για προχωρημένη ίνωση και 0,94 ή 0,92 για κίρρωση).<sup>44, 52</sup> Όπως και με τους ορολογικούς δείκτες, η TE έχει αξιολογηθεί κυρίως σε πληθυσμούς ασθενών από εξειδικευμένα κέντρα, όπου ο επιπολασμός της σημαντικής ίνωσης λόγω NAFLD είναι μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.<sup>1, 9, 44</sup>

Η ρSWE (ARFI ήταν η πρώτη μέθοδος με την τεχνική αυτή) εφαρμόζεται σε μηχάνημα υπερήχων εκπέμποντας βραχεία ηχητικά κύματα (~262 μsec). Η μέθοδος αυτή παρέχει τη δυνατότητα επιλογής της περιοχής εκτίμησης με αποτέλεσμα μικρότερο ποσοστό αποτυχίας σε σύγκριση με TE με κλασικό M probe, ειδικά σε ασθενείς με παχυσαρκία ή ασκίτη.<sup>52, 53</sup> Σχετικά λίγες μελέτες έχουν εκτιμήσει την ρSWE σε ασθενείς με NAFLD, όπου φαίνεται να προσφέρει διαγνωστική ακρίβεια 84%-98% για προχωρημένη ίνωση αλλά χωρίς σαφή δεδομένα ευαισθησίας και ειδικότητας. Γι' αυτό, η ρSWE δεν έχει συμπεριληφθεί στις τρέχουσες οδηγίες.<sup>1, 9, 44</sup>

Η λειτουργία της 2D-SWE (ή Real Time SWE) επίσης προσαρμόζεται σε μηχάνημα υπερήχων και έχει χαμηλότερο ποσοστό αποτυχίας σε σύγκριση με την TE με κλασικό M probe. Σε αντίθεση με την ρSWE έχει μεγάλο εύρος τιμών (2-150 kPa), ενώ τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από την παρουσία ασκίτη.<sup>44, 52</sup> Η διαγνωστική ακρίβεια της 2D-SWE φαίνεται να είναι υψηλή στην προχωρημένη ίνωση (AUROC: 0,93, cut-off: 9,2 kPa) και κίρρωση (AUROC: 0,92, cut-off: 13,5 kPa). Σε πρόσφατη σύγκριση με την TE, είχε καλύτερη ακρίβεια για διάγνωση προχωρημένης ίνωσης, ενώ καταγράφηκε ευαισθησία >90% σε cut-off 8,3 και 10,5 kPa για προχωρημένη ίνωση και κίρρωση, αντίστοιχα.<sup>54, 55</sup> Παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η 2D-SWE δεν έχει ακόμη συμπεριληφθεί στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, αν και χρησιμοποιείται σχετικά συχνά στην κλινική πράξη.<sup>1, 9, 44</sup>

Η MRE, σε σχέση με τις US-based μεθόδους, φαίνεται ότι έχει την ίδια ακρίβεια για προχωρημένη ίνωση, αλλά πλεονεκτεί στη διάγνωση της σημαντικής ίνωσης ( $\geq F2$ ).<sup>56, 57</sup> Η διακριτική ικανότητα (AUROC) υπολογίστηκε σε 0,84, 0,92 και 0,89 για ανίχνευση οποιασδήποτε ίνωσης, προχωρημένης ίνωσης και κίρρωσης, αντίστοιχα, με βέλτιστο cut-off για προχωρημένη ίνωση τα 3,64 kPa.<sup>44, 56</sup> Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η διακριτική ικανότητα για προχωρημένη ίνωση ήταν 0,96, η οποία φαίνεται προς το παρόν να εξαρτάται από τα τεχνικά χαρακτηριστικά του μαγνητικού τομογράφου.<sup>44</sup> Παρά τα

πλεονεκτήματά της, η MRE δεν συμπεριλαμβάνεται προς το παρόν στις κατευθυντήριες οδηγίες για την εκτίμηση των ασθενών με NAFLD λόγω του υψηλού κόστους αλλά και της πολύ περιορισμένης διαθεσιμότητά της και συνεπώς της αδυναμίας πρόσβασης των ασθενών σε αυτή την εξέταση.

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

- Οι μη επεμβατικοί δείκτες χαρακτηρίζονται από υψηλή NPV για αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης ή κίρρωσης

#### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

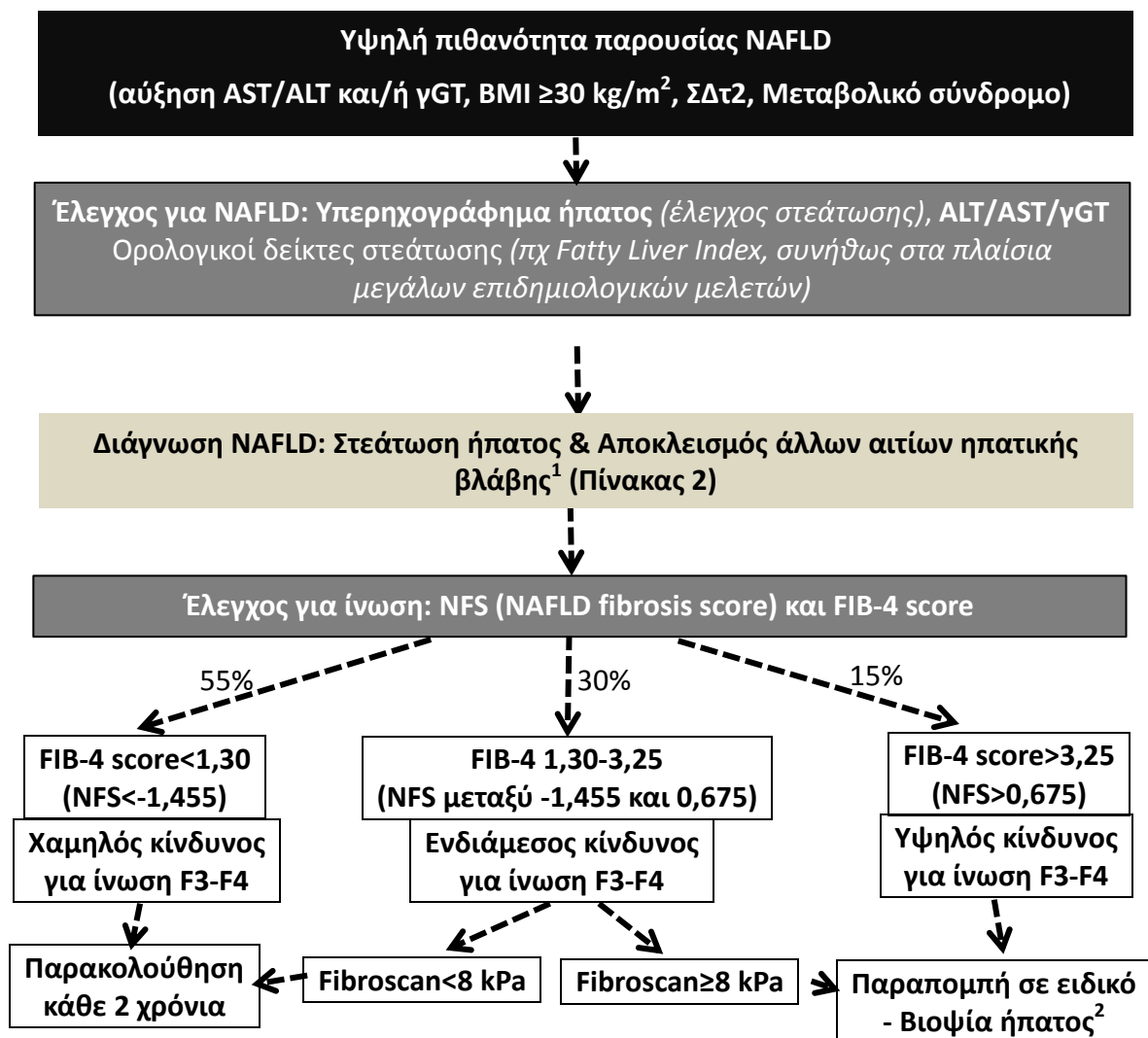
- Από τους ορολογικούς δείκτες, FIB-4<1.30 και NFS<-1.455 είναι χρήσιμα για τον αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης ή κίρρωσης
- Από τους απεικονιστικούς δείκτες, η ελαστογραφία με Fibrosan<sup>®</sup> (ηπατική ακαμψία <8 κPa) είναι η πιο χρήσιμη μέθοδος στην κλινική πράξη για τον αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης ή κίρρωσης
- Η χρήση του XL probe σε Fibrosan ή της 2D-SWE φαίνεται να πλεονεκτεί ως προς την δυνατότητα εκτίμησης της ίνωσης σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD

### **7.3. Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με πιθανή NAFLD**

Δεν υπάρχει συναίνεση ως προς το βέλτιστο διαγνωστικό αλγόριθμο που χρειάζεται να ακολουθηθεί για την αποφυγή διενέργειας βιοψίας ήπατος και τον ασφαλέστερο προσδιορισμό της βαρύτητας των ιστολογικών βλαβών με βάση τους μη επεμβατικούς δείκτες. Σε πρακτικό επίπεδο, σε κάθε ασθενή με πιθανή NAFLD (π.χ. παρουσία λίπωσης στο υπερηχογράφημα και/ή διαταραχών ηπατικής βιοχημείας, παρουσία ΣΔτ2, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία) επιβεβαιώνεται η διάγνωση κυρίως με αποκλεισμό άλλων αιτιών χρόνιας ηπατοπάθειας και/ή λίπωσης. Στη συνέχεια, οι μη επεμβατικοί δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της ίνωσης και συνεπώς του κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας. Όλοι οι μη επεμβατικοί δείκτες

μπορούν να αποκλείσουν παρά να επιβεβαιώσουν την παρουσία προχωρημένης ίνωσης. Ο συνδυασμός μη επεμβατικών ορολογικών και απεικονιστικών μεθόδων φαίνεται να αποτελεί την καλύτερη προσέγγιση, σε σχέση με τη χρήση ενός μόνο μη επεμβατικού δείκτη (Σχήμα 2).<sup>1,9,45</sup>

**Σχήμα 2.** Αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης ασθενών με πιθανή NAFLD.



<sup>1</sup>NAFLD μπορεί να συνυπάρχει με άλλα αίτια χρόνιας ηπατοπάθειας – επί σχετικής υποψίας συστήνεται εκτίμηση από ειδικό ιατρό και πιθανή βιοψία ήπατος. Εάν δεν τεκμηριωθεί στεάτωση ήπατος σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα NAFLD (παχυσαρκία, ΣΔτ2, μεταβολικό σύνδρομο), συστήνεται παρακολούθηση κάθε 3-5 έτη με υπερηχογράφημα ήπατος και

ηπατικά ένζυμα (ALT/AST, γGT) καθώς και ενδεδειγμένος έλεγχος προς αποκλεισμό άλλης ηπατοπάθειας ή κοιλιοκάκης.

<sup>2</sup>Παχυσαρκία, ΣΔτ2, ηλικία >50 ετών και σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (>3-5xΑ.Φ.Τ.) ενισχύουν την ένδειξη για βιοψία ήπατος.

Ασθενείς που έχουν χαμηλές τιμές δύο ορολογικών δεικτών (FIB-4 <1,3 και NFS<-1,455), που αποτελούν την πλειοψηφία των ασθενών με NAFLD, δεν έχουν προχωρημένη ίνωση και δεν χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση όσον αφορά στο ηπατικό νόσημα. Ασθενείς με τιμές ορολογικών δεικτών ενδιάμεσου κινδύνου (FIB-4 1,3-3,25 και/ή NFS μεταξύ -1,455 και 0,675), που αποτελούν το 30% των ασθενών με NAFLD, και οι ασθενείς με τιμές ορολογικών δεικτών υψηλού κινδύνου για προχωρημένη ίνωση (FIB-4 >3,25 και NFS>0,675), που αποτελούν το 12%-15% των ασθενών με NAFLD, θα χρειαστεί να παραπεμφθούν σε εξειδικευμένο κέντρο προς περαιτέρω αξιολόγηση της ηπατικής νόσου.

Η διενέργεια ελαστογραφίας ήπατος ειδικά στους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου με βάση τους παραπάνω ορολογικούς δείκτες, μπορεί να βοηθήσει στην περαιτέρω αξιολόγηση. Σε ασθενείς με χαμηλές τιμές ελαστογραφίας (<8 kPa – τα όρια αυτά έχουν αξιολογηθεί ευρέως με βάση την TE με Fibroscan<sup>®</sup>) μπορεί να συσταθεί αλλαγή τρόπου ζωής και επανεκτίμηση σε εύλογο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, σε τιμές ελαστογραφίας ≥8 kPa ή τεχνικά ανέφικτη εκτίμηση (η χρήση XL probe σε Fibroscan<sup>®</sup> ή 2D-SWE μειώνει την πιθανότητα τεχνικά ανέφικτης εκτίμησης) θα πρέπει να συζητηθεί η ανάγκη διενέργειας βιοψίας ήπατος. Παρουσία παχυσαρκίας και/ή ΣΔτ2, ηλικία >50 ετών και σημαντικές διαταραχές των ηπατικών ενζύμων (ALT >3-5xΑ.Φ.Τ.) θα πρέπει να ενισχύουν την ένδειξη παραπομπής και/ή διενέργειας βιοψίας ήπατος.<sup>1, 9, 45</sup>

#### ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Ασθενείς με NAFLD και χαμηλές τιμές ορολογικών δεικτών ίνωσης

- (FIB-4 <1,3 ή NFS <-1,455) δεν έχουν προχωρημένη ίνωση και δεν χρειάζονται άμεση περαιτέρω αξιολόγηση όσον αφορά το ηπατικό νόσημα, αλλά επανεκτίμηση σε 2 χρόνια
- Ασθενείς με NAFLD και ενδιάμεσες ή υψηλές τιμές ορολογικών δεικτών ίνωσης (FIB-4  $\geq 1,3$  ή NFS  $\geq -1,455$ ) χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση της ηπατικής νόσου
  - Σε ασθενείς με NAFLD και ενδιάμεσες τιμές ορολογικών δεικτών ίνωσης (FIB-4 1,3-3,25 ή NFS μεταξύ -1,455 και 0,675) και τιμή ελαστογραφίας <8 kPa μπορεί να συσταθεί αλλαγή τρόπου ζωής και επανεκτίμηση κάθε 2 χρόνια
  - Ασθενείς με NAFLD έχουν αυξημένο κίνδυνο προχωρημένης ίνωσης ή κίρρωσης και συνεπώς πιθανή ένδειξη για βιοψία ήπατος εφόσον έχουν α) αυξημένο κίνδυνο για προχωρημένη ίνωση (FIB-4 >3,25 και NFS >0,675) ή β) ενδιάμεσο κίνδυνο για προχωρημένη ίνωση (FIB-4 1,3-3,25 και/ή NFS μεταξύ -1,455 και 0,675) και τιμή ελαστογραφίας  $\geq 8$  kPa, ειδικά εφόσον έχουν παχυσαρκία, ΣΔτ2 ή ηλικία >50 ετών

## 8. Βιοψία ήπατος

Η διάγνωση της NAFLD είναι κλινικοπαθολογοανατομική. Η ηπατοκυτταρική στεάτωση (λίπωση), δηλαδή η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα, αποτελεί το χαρακτηριστικό γνώρισμα της NAFLD και το ελάχιστο ιστολογικό κριτήριο είναι η παρουσία λιποσταγονιδίων σε ποσοστό >5% των ηπατοκυττάρων.<sup>58,59</sup> Η στεάτωση είναι συνήθως μεγαλοφουσαλιδώδης ή σπανιότερα μικτή με παρουσία ομάδων ηπατοκυττάρων με μικροφουσαλιδώδη λιπώδη αλλαγή. Η στεάτωση, η διόγκωση των ηπατοκυττάρων (hepatocyte ballooning) και η παρεγχυματική φλεγμονή αποτελούν σε συνδυασμό τα ελάχιστα κριτήρια για την ιστολογική διάγνωση της NASH και, τυπικά στους ενήλικες, αναγνωρίζονται στις περιφερειακές περιοχές του ηπατικού παρεγχύματος (ζώνη 3

αδενοκυψέλης/κεντρολοβιακή περιοχή).<sup>58,59</sup> Το χαρακτηριστικό πρότυπο ίνωσης στη NASH ενηλίκων είναι η κολποειδική/περικυτταρική ίνωση στη ζώνη 3, ενώ κατά την εξέλιξη της νόσου αναπτύσσεται επιπλέον πυλαία/περιπυλαία ίνωση με βραχέα ινώδη διαφραγμάτια, γεφυροποιός ίνωση και, τέλος, κίρρωση. Η παρουσία ίνωσης, αν και αποτελεί τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη σοβαρής ηπατικής νόσου και τη θνησιμότητα, δεν απαιτείται για τη διάγνωση της NASH.<sup>58-62</sup> Άλλες ιστολογικές αλλοιώσεις που μπορεί να παρατηρηθούν στη NASH είναι: σωματία Mallory-Denk, πυλαία φλεγμονή, αποπτωτικά σωματία, μεγαμιτοχόνδρια, γλυκογόνο στους πυρήνες (κενοτοπιώδεις πυρήνες) των ηπατοκυττάρων της ζώνης 1 (περιπυλαία) και ποικίλου βαθμού εναπόθεση αιμοσιδηρίνης.<sup>58,59</sup> Η εκτίμηση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας της NAFLD γίνεται ημιποσοτικά με συστήματα ιστολογικής βαθμολόγησης, όπως το NAS (NAFLD Activity Score) του NASH Clinical Research Network και το SAF Activity score.<sup>63,64</sup> Τα αθροιστικά ιστολογικά σκορ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά εργαλεία. Όμως, είναι χρήσιμα για την εκτίμηση της ιστολογικής βαρύτητας της NAFLD/NASH μετά τον καθορισμό της διάγνωσης από τον παθολογοανατόμο και χρησιμοποιούνται κυρίως σε θεραπευτικές δοκιμές και σε μελέτες φυσικής ιστορίας της νόσου. Για τη σταδιοποίηση της ίνωσης χρησιμοποιείται σύστημα πέντε σταδίων (0-4) κατά Kleiner et al.<sup>65</sup>

Οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις της NAFLD, κυρίως η φλεγμονή και σε μικρότερο βαθμό η ίνωση, δεν εμφανίζουν ομοιόμορφη κατανομή στο ήπαρ. Το σχετιζόμενο με τη δειγματοληψία σφάλμα μπορεί να περιοριστεί με τη χρήση βελόνων μεγαλύτερης διαμέτρου (16 gauge) και τη λήψη μεγαλύτερων (μήκους >16 mm) βιοψιών ή με τη λήψη περισσότερων του ενός ιστικών κυλίνδρων, όπου αυτό είναι δυνατό.<sup>58,59</sup>

#### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

- **Η βιοψία ήπατος, παρά τους εγγενείς περιορισμούς της, είναι**



### **απαραίτητη για τη διάκριση μεταξύ NAFL και NASH**

- **Το ελάχιστο απαραίτητο κριτήριο για την ιστολογική διάγνωση της NASH σε ενήλικες ασθενείς με NAFLD είναι ο συνδυασμός στεάτωσης, λοβιακής φλεγμονής και ηπατοκυτταρικής διόγκωσης με χαρακτηριστική επίταση των αλλοιώσεων στη ζώνη 3 (κεντρολοβιακά)**

## **9. Πρόγνωση**

Το στάδιο ίνωσης είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη σοβαρής ηπατικής νόσου και τη θνησιμότητα ασθενών με NAFLD.<sup>60-62</sup> Η προγνωστική αξία της βαρύτητας της πυλαίας φλεγμονής και της ηπατοκυτταρικής διόγκωσης είναι μικρότερη από αυτήν της ίνωσης, αλλά και τα δύο σχετίζονται με αυξημένη βαρύτητα της νόσου.<sup>61</sup> Τα αποτελέσματα πολλών μελετών έχουν δείξει ότι η NAFL ακολουθεί γενικά καλοήγη πορεία με μικρή πιθανότητα εξέλιξης σε NASH με ή χωρίς ίνωση. Σε σπάνιες μόνο περιπτώσεις η NAFL και η NAFL με φλεγμονή είναι δυνατόν να εξελιχθούν σε NASH με κλινικά σημαντική ίνωση, όπως έδειξαν μελέτες σε ζεύγη ηπατικών βιοψιών των ίδιων ασθενών με χρονική διαφορά μεταξύ τους.<sup>66</sup> Αντίθετα, η ιστολογική παρουσία NASH εξελίσσεται σε βαρύτερη νόσο με ίνωση σε 20-25% των περιπτώσεων, όπως έδειξε η σημαντική εργασία των Matteoni et al,<sup>67</sup> η προγνωστική σημασία της οποίας έχει επιβεβαιωθεί. Αντίστοιχα, οι ασθενείς με NASH, σε σχέση με ασθενείς με NAFL, πολύ συχνά εμφανίζουν ηπατική ίνωση και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Μελέτες σε ζεύγη βιοψιών έχουν επιβεβαιώσει την προ-ινωτική δράση της NASH, λόγω της οποίας με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται αύξηση του σταδίου ίνωσης σε 30-50% των ασθενών.<sup>67, 68</sup> Αυτοί οι ασθενείς κινδυνεύουν να αναπτύξουν κίρρωση. Η NASH θεωρείται ότι αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες κρυψιγενούς κίρρωσης. Η κρυψιγενής κίρρωση και η κίρρωση σε έδαφος NASH θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΗΚΚ.<sup>1,9</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Το ιστολογικό στάδιο της ηπατικής ίνωσης είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας για την εξέλιξη ασθενών με NAFLD

## 10. Θεραπεία

Ο στόχος των θεραπευτικών χειρισμών σε ασθενείς με NAFLD είναι η πρόληψη της ανάπτυξης κίρρωσης και ΗΚΚ και η ελάττωση της θνητότητας οφειλόμενης σε ηπατική νόσο (χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της θνησιμότητας από άλλα αίτια). Καθώς η φυσική ιστορία της νόσου είναι μακρά, η βελτίωση της ίνωσης χωρίς επιδείνωση της NASH ή η εξαφάνιση της NASH χωρίς επιδείνωση της ίνωσης είναι αποδεκτά καταληκτικά σημεία σε κλινικές μελέτες φάσης III.<sup>69</sup> Το κύριο αίτιο θνησιμότητας σε ασθενείς με NAFLD είναι οι επιπλοκές της καρδιαγγειακής νόσου, ακολουθούμενο από την ανάπτυξη νεοπλασιών (εξαιρουμένου του ΗΚΚ), ενώ οι επιπλοκές της ηπατικής νόσου είναι το τρίτο σε συχνότητα αίτιο.<sup>62</sup> Οι παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου πρέπει να αντιμετωπίζονται αυστηρά σε ασθενείς με NAFLD. Οι θεραπευτικοί χειρισμοί διακρίνονται σε απώλεια βάρους/αλλαγή τρόπου ζωής με δίαιτα/άσκηση και σε φαρμακευτική θεραπεία. Ασθενείς με NAFL ή NASH με μέχρι ήπια ίνωση (F0-F1) χρειάζονται αλλαγή τρόπου ζωής και απώλεια βάρους εφόσον έχουν BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, καθώς και αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ φαρμακευτική θεραπεία για τη NASH συστήνεται σε ασθενείς με τουλάχιστον σημαντική ίνωση (≥F2).<sup>1</sup>

## ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Στόχος της θεραπείας σε ασθενείς με NAFLD είναι η πρόληψη της ανάπτυξης κίρρωσης και ΗΚΚ και η ελάττωση της θνητότητας οφειλόμενης σε ηπατική νόσο (χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της θνησιμότητας από άλλα αίτια)

- Ασθενείς με NAFL ή NASH με μέχρι ήπια ίνωση (F0-F1) χρήζουν απώλειας βάρους και αντιμετώπισης του καρδιαγγειακού κινδύνου
- Ασθενείς με NASH και τουλάχιστον σημαντική ίνωση ( $\geq$ F2) είναι υποψήφιοι για επιπλέον φαρμακευτική θεραπεία για την ηπατική τους νόσο

### 10.1. Διατροφή, άσκηση και απώλεια βάρους

Οι διατροφικές συνήθειες συσχετίζονται με την εμφάνιση και πιθανώς την πρόοδο της NAFLD. Ιδιαίτερα επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται οι επεξεργασμένες τροφές και η βιομηχανική φρουκτόζη που περιέχεται σε αναψυκτικά και φρουτοποτά (με τους όρους: νέκταρ ή φρουτοποτό αναφερόμαστε σε "χυμούς" που περιέχουν ζάχαρη και βιομηχανική φρουκτόζη η οποία αυξάνει τη θερμιδική αξία, ενώ μειώνει τη διατροφική του χυμού).<sup>70-72</sup> Τα στοιχεία για τη χρήση αλκοόλ εντός επιτρεπτών ορίων σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με NAFLD είναι αντικρουόμενα, χωρίς αυτή τη στιγμή να είναι σαφές εάν πρέπει να συνιστάται πλήρης αποχή από το αλκοόλ.<sup>1</sup> Η Μεσογειακή διατροφή βελτιώνει την ηπατική στεάτωση σε σύγκριση με δίαιτα φτωχή σε λιπαρά και υδατάνθρακες και θα πρέπει να προτιμάται σε Μεσογειακές χώρες όπως η Ελλάδα.<sup>20, 73</sup> Η κατανάλωση καφέ (>3 φλυτζάνια καφέ φίλτρου την ημέρα) συσχετίζεται με χαμηλότερο επιπολασμό NASH, αλλά δεν υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα.<sup>74</sup>

Πολλαπλές μη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια βάρους σε ασθενείς με NAFLD συσχετίζεται με βελτίωση των ηπατικών ενζύμων και της ηπατικής στεάτωσης εκτιμώμενης με απεικονιστικές μεθόδους.<sup>9, 75</sup> Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 31 παχύσαρκων ασθενών με NASH, ο συνδυασμός εντατικοποιημένων αλλαγών στον τρόπο ζωής (συνδυασμός δίαιτας, τροποποίηση συμπεριφοράς και σωματικής άσκησης) είχε σαν αποτέλεσμα 9.3% συνολική απώλεια βάρους έναντι 0.2% στην ομάδα που έλαβε μόνο διαιτητική συμβουλή.<sup>76</sup> Απώλεια βάρους 7% συσχετίστηκε με βελτίωση των

ιστολογικών ευρημάτων NASH.<sup>76</sup> Μια μεγάλη μελέτη 261 ασθενών με βιοψία πριν και μετά από αυστηρή διαιτητική παρέμβαση 52 εβδομάδων, έδειξε ότι η απώλεια βάρους  $\geq 7\%$  συσχετίσθηκε με εξαφάνιση της NASH, ενώ αντίστοιχη απώλεια βάρους  $\geq 10\%$  συσχετίσθηκε με βελτίωση της ηπατικής ίνωσης κατά ένα στάδιο.<sup>77</sup> Σωματική άσκηση 30-60 λεπτών 2-3 φορές την εβδομάδα οδηγεί σε ελάττωση του ποσοστού ηπατικού λίπους ακόμη και αν δεν υπάρξει απώλεια βάρους.<sup>78-80</sup> Η βαριατρική χειρουργική σε επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$  ή  $> 35 \text{ kg/m}^2$  σε ασθενείς με τουλάχιστον 2 καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου) οδηγεί σε βελτίωση της NASH και της ίνωσης σε ποσοστά 85% και 34% αντίστοιχα ένα χρόνο μετά την επέμβαση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης από τη Γαλλία με 109 ασθενείς.<sup>81</sup> Η παρουσία κίρρωσης με πυλαία υπέρταση είναι αντένδειξη βαριατρικού χειρουργείου. Μακρά νησιδοειδική παράκαμψη μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της NASH και πρέπει να αποφεύγεται.<sup>82</sup>

#### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

- Σε ασθενείς με NAFLD πρέπει να προσφέρεται ενημέρωση με έμφαση στην ανάγκη ισορροπημένης διαίτας/διατροφής και σωματικής άσκησης
- Η διαιτητική συμβουλή πρέπει να περιλαμβάνει τον περιορισμό/αποφυγή επεξεργασμένων τροφών και αναψυκτικών/τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε βιομηχανική φρουκτόζη και την υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας
- Η χρήση αλκοόλ σε μικρές ποσότητες σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με NAFLD μπορεί να είναι επιτρεπτή
- Σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD πρέπει να συστήνεται απώλεια βάρους  $\geq 7\%$ , που σχετίζεται με βελτίωση των ιστολογικών αλλοιώσεων
- Ιδανικά, η απώλεια βάρους θα πρέπει να περιλαμβάνει το συνδυασμό διαίτας και σωματικής άσκησης

- **Η βαριατρική χειρουργική μπορεί να ωφελήσει επιλεγμένους ασθενείς με NAFLD και σοβαρή παχυσαρκία**

## 10.2. Φαρμακευτική θεραπεία

Δεν υπάρχει προς το παρόν εγκεκριμένη φαρμακευτική θεραπεία για τη θεραπεία της NASH.

Οι **στατίνες** δεν συσχετίζονται με αυξημένη ηπατοτοξικότητα σε ασθενείς με NAFLD.<sup>89</sup> Σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με βελτίωση των ηπατικών ενζύμων και λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάντα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν στατίνες.<sup>90</sup> Επομένως, στατίνες πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με NAFLD που έχουν ένδειξη με βάση τον καρδιαγγειακό τους κίνδυνο.

Η **βιταμίνη Ε** σε υψηλές δόσεις (800 IU ημερησίως) βελτιώνει τη NASH αλλά όχι την ίνωση σε μη διαβητικούς ασθενείς με NASH, σύμφωνα με τα αποτελέσματα τυχαίοποιημένης μελέτης που συμπεριέλαβε 247 ασθενείς που έλαβαν βιταμίνη Ε, πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο.<sup>84</sup> Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι χορήγηση βιταμίνης Ε σε δόση >400 IU ημερησίως έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα. Επίσης, μακροχρόνια χορήγησή της έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη και αιμορραγικών αγγειακών (αλλά ελάττωση ισχαιμικών αγγειακών) επεισοδίων. Λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και της ασαφούς αποτελεσματικότητας εξαιτίας του σχετικά μικρού μεγέθους της μελέτης, οι αποφάσεις για τη χρήση βιταμίνης Ε πρέπει να εξατομικεύονται. Η βιταμίνη Ε δεν έχει θέση σε διαβητικούς ασθενείς λόγω απουσίας στοιχείων αποτελεσματικότητας.

Η **πιογλιταζόνη** είναι αγωνιστής του PPAR-γ και αποτελεί εγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή για ΣΔτ2. Σχετικά μικρές τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με NASH, κυρίως μη διαβητικούς, έδειξαν βελτίωση της NASH αλλά

όχι της ίνωσης.<sup>84-87</sup> Η πιογλιταζόνη συσχετίζεται με αύξηση σωματικού βάρους (λόγω περιφερικών οιδημάτων), αυξημένο κίνδυνο οστικών καταγμάτων σε γυναίκες και μικρό κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Το φάρμακο δεν συστήνεται σε μη διαβητικούς ασθενείς με NASH.

Η **λιραγλουτίδη** είναι αντιδιαβητικό φάρμακο με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα GLP-1. Οδηγεί σε απώλεια βάρους και βελτίωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Σε μια πιλοτική τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II, η χρήση λιραγλουτίδης βελτίωσε τη NASH και την ίνωση.<sup>88</sup> Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η παρουσία γαστρεντερικών διαταραχών. Σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ και NASH, η χορήγηση λιραγλουτίδης για θεραπεία του ΣΔτ2 είναι προτιμητέα από άλλα αντιδιαβητικά.

Το **obeticholic acid** είναι αγωνιστής του πυρηνικού υποδοχέα FXR, που έχει φαίνεται να έχει κάποια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με NASH. Ειδικότερα, έχει βρεθεί να βελτιώνει σημαντικά την ίνωση χωρίς επιδείνωση της NASH στην ενδιάμεση αξιολόγηση στους 18 μήνες σε κλινική μελέτη φάσης III (23% στη δόση 25 mg έναντι 12% στο εικονικό φάρμακο).<sup>83</sup> Το obeticholic acid ενδέχεται να λάβει προσωρινή έγκριση σε αναμονή των τελικών αποτελεσμάτων της μελέτης που θα διαρκέσει συνολικά 5 χρόνια.

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν πολλές υπό εξέλιξη κλινικές μελέτες φάσης II και III που στοχεύουν να εκτιμήσουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα πολλών ακόμη φαρμάκων για την αντιμετώπιση των ασθενών με NASH.

#### **ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

- Οι ασθενείς με NAFLD χρειάζονται αυστηρή και επιθετική αντιμετώπιση και ρύθμιση όλων των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου (ΣΔτ2, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία)
- Οι στατίνες δεν αποτελούν αντένδειξη σε ασθενείς με NAFLD και πρέπει να χορηγούνται με βάση τον καρδιαγγειακό τους κίνδυνο
- Η βιταμίνη E αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε μη διαβητικούς ασθενείς με NASH χωρίς κίρρωση, χωρίς όμως ισχυρή τεκμηρίωση

**της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητάς της**

- **Η πιογλιταζόνη και η λιραγλουτίδη αποτελούν θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με NASH και ΣΔτ2, χωρίς όμως ισχυρή τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους στην αντιμετώπιση της NASH**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
2. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-384.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
4. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;71:306-333.
5. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285.
6. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007;26:409-415.
7. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M et al. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. *World J Gastroenterol* 2010;16:3944-3949.
8. Papatheodoridis GV, Goulis J, Christodoulou D, Manolakopoulos S, Raptopoulou M, Andrioti E et al. High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:281-287.



9. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
10. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20.
11. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58:593-608.
12. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005;15:310-315.
13. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:319-327.
14. Younes R, Bugianesi E. NASH in lean individuals. *Semin Liver Dis* 2019;39:86-95.
15. Margariti E, Deutsch M, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV. Non-alcoholic fatty liver disease may develop in individuals with normal body mass index. *Ann Gastroenterol* 2012;25:45-51.
16. Expert Panel on Detection EaToHBCiA. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
17. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010;52:1836-1846.

18. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol* 2018;24:2974-2983.
19. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91-112.
20. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, Deutsch M, Alexopoulou A, Papadopoulos N et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2018;120:164-175.
21. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;68:1063-1075.
22. Kechagias S, Ernerson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindstrom T, Nystrom FH. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008;57:649-654.
23. Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2016;64:955-965.
24. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol* 2018;11:97-102.
25. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol* 2018;68:268-279.
26. Fukuo Y, Yamashina S, Sonoue H, Arakawa A, Nakadera E, Aoyama T et al. Abnormality of autophagic function and cathepsin expression in the liver from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2014;44:1026-1036.

27. Leung DH, Yimlamai D. The intestinal microbiome and paediatric liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:446-455.
28. Bibbo S, Ianiro G, Dore MP, Simonelli C, Newton EE, Cammarota G. Gut Microbiota as a Driver of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Mediators Inflamm* 2018;2018:9321643.
29. Mouzaki M, Wang AY, Bandsma R, Comelli EM, Arendt BM, Zhang L et al. Bile acids and dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2016;11:e0151829.
30. Guercio NS, Di SM, Pierri L, Troisi J, Poeta M, Bisogno A et al. Multiple gut-liver axis abnormalities in children with obesity with and without hepatic involvement. *Pediatr Obes* 2017;12:446-452.
31. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377-3389.
32. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. [www.ede.gr](http://www.ede.gr) 2019.
33. Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* 2015;64:1629-1639.
34. Xia MF, Bian H, Gao X. NAFLD and diabetes: two sides of the same coin? Rationale for gene-based personalized NAFLD treatment. *Front Pharmacol* 2019;10:877.
35. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2006;23:403-409.
36. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-119.

37. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
38. Kennedy-Martin T, Bae JP, Paczkowski R, Freeman E. Health-related quality of life burden of nonalcoholic steatohepatitis: a robust pragmatic literature review. *J Patient Rep Outcomes* 2017;2:28.
39. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun* 2018;2:199-210.
40. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978.
41. Dalekos GN, Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK. NAFLD and autoimmune hepatitis: Do not judge a book by its cover. *Eur J Intern Med* 2020;75:1-9.
42. Corey KE, Misdrabi J, Gelrud L, King LY, Zheng H, Malhotra A et al. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Liver Histology. *Dig Dis Sci* 2015;60:2523-2528.
43. Polyzos SA, Goulis DG, Kountouras J, Mintziori G, Chatzis P, Papadakis E et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: assessment of non-invasive indices predicting hepatic steatosis and fibrosis. *Hormones (Athens)* 2014;13:519-531.
44. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264-1281.
45. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): current concepts. *Curr Pharm Des* 2018;24:4574-4586.

46. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009;51:433-445.
47. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol* 2016;65:1006-1016.
48. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Cassader M. Noninvasive assessment of liver disease severity with liver fat score and CK-18 in NAFLD: Prognostic value of liver fat equation goes beyond hepatic fat estimation. *Hepatology* 2010;51:715-717.
49. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
50. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:525-540.
51. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007-1019.
52. Kennedy P, Wagner M, Castera L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB et al. Quantitative elastography methods in liver disease: current evidence and future directions. *Radiology* 2018;286:738-763.
53. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:666-672.
54. Poynard T, Pham T, Perazzo H, Munteanu M, Luckina E, Elaribi D et al. Real-Time Shear Wave versus Transient Elastography for

- Predicting Fibrosis: Applicability, and Impact of Inflammation and Steatosis. A Non-Invasive Comparison. PLoS One 2016;11:e0163276.
55. Herrmann E, de L, V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. Hepatology 2018;67:260-272.
  56. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. Eur Radiol 2016;26:1431-1440.
  57. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, Hooker J, Andre MP et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. Hepatology 2016;63:453-461.
  58. Burt AD, Lackner C, Tiniakos DG. Diagnosis and assessment of NAFLD: definitions and histopathological classification. Semin Liver Dis 2015;35:207-220.
  59. Bedossa P. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Why liver biopsy is essential. Liver Int 2018;38 Suppl 1:64-66.
  60. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, Hultcrantz R et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. J Hepatol 2017;67:1265-1273.
  61. Loomba R, Chalasani N. The hierarchical model of NAFLD: prognostic significance of histologic features in NASH. Gastroenterology 2015;149:278-281.

62. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-1554.
63. 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.
64. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012;56:1751-1759.
65. Kleiner DE, Brunt EM, Van NM, 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.
66. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-1155.
67. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.
68. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Sanyal AJ, Neuschwander-Tetri BA. Improvements in histologic features and diagnosis associated with improvement in fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: results from the nonalcoholic steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. *Hepatology* 2019;70:522-531.
69. Sanyal AJ, Miller V. Regulatory science and drug approval for alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016;150:1723-1727.

70. Nouredin M, Zelber-Sagi S, Wilkens LR, Porcel J, Boushey CJ, Le ML et al. Diet associations with nonalcoholic fatty liver disease in an ethnically diverse population: the multiethnic cohort. *Hepatology* 2019.
71. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961-1971.
72. Ishimoto T, Lanaspas MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, Orlicky DJ, Cicerchi C et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology* 2013;58:1632-1643.
73. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138-143.
74. Saab S, Mallam D, Cox GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014;34:495-504.
75. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017;67:829-846.
76. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129.
77. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.
78. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-1112.



79. van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:384-390.
80. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:96-102.
81. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-388.
82. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007340.
83. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-2196.
84. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
85. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
86. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.

87. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-315.
88. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
89. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705-712.
90. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-1922.