

## Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

**Δ.Θ. Καραμήτσος**  
**Δ. Κολιούσкас**

### Περίληψη

Στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) περιλαμβάνονται δύο οντότητες: η μη αλκοολική ηπατοστεάτωση (ΜΑΗ) και η σοβαρότερη – λόγω πιθανής εξέλιξης σε κίρρωση – μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣ). Ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία είναι οι συχνότερες αιτίες της ΜΑΛΝΗ με κύριο μηχανισμό την αντίσταση στην ινσουλίνη. Προϋπόθεση για τη διάγνωση ΜΑΛΝΗ είναι η μηδαμινή ή ελάχιστη πρόσληψη οινοπνεύματος. Η κρυψιγενής κίρρωση οφείλεται κατά κανόνα σε ΜΑΣ. Η αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας και του ΣΔ τύπου 2 που παρατηρείται παγκοσμίως είναι αιτία που θα οδηγήσει σε αύξηση των περιπτώσεων ΜΑΛΝΗ. Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται επιδημιολογικά και παθολογοανατομικά στοιχεία, συζητείται η παθογένεια, η διάγνωση, η πρόγνωση και οι προτεινόμενες θεραπευτικές επιλογές.

Η συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα περιγραφόταν παλαιότερα ως λιπώδης διήθηση του ήπατος. Αυτός ήταν ένας όρος κλινικός και παθολογοανατομικός. Δεν πρόκειται όμως για διήθηση του ήπατος από αυτοτελή λιποκύτταρα, αλλά για ηπατοκύτταρα που περιέχουν εναποθέσεις λίπους. Η ονομασία λιπώδης διήθηση αντικαταστάθηκε προ 30 ετών περίπου από τον όρο λιπώδες ήπαρ, που είναι ένας γενικός παθολογοανατομικός όρος, αλλά τα τελευταία χρόνια καθιερώθηκε να αναφέρεται – σε αντιδιαστολή προς την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος – ως «**μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος**» (ΜΑΛΝΗ). Η τελευταία περιλαμβάνει κυρίως δύο οντότητες:

- α) την καλοσηθέστερη **μη αλκοολική ηπατοστεάτωση (ΜΑΗ)**
- β) τη σοβαρότερη **μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣ)**.

Φυσικά ήδη από την ονομασία προκύπτει διαφοροποίηση από την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος με την οποία υπάρχουν κοινά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά<sup>1</sup>. Είναι μάλιστα απαραίτητο ο κλινικός γιατρός να είναι σε θέση να γνωρίζει τον βαθμό χρήσης ή μη του οινοπνεύματος από τον ασθενή του για να επιλέξει τη διάγνωση.

### Επιδημιολογία

Πληροφορίες για τον επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ υπάρχουν α) από υπερηχογραφικές μελέτες, β) από βιοχημικές μετρήσεις, γ) από βιοψίες, δ) από νεκροτομές και ε) από μαγνητική φασματοσκοπία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν πραγματικά πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες της ΜΑΗ και της ΜΑΣ. Οι περισσότερες εργα-

**Α' Προπαιδευτική**  
**Παθολογική Κλινική,**  
**Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο**  
**Θεσσαλονίκης,**  
**Π.Γ. Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ**  
**Θεσσαλονίκης**

σίες αφορούν σε μικρούς αριθμούς ατόμων είτε παχυσάρκων είτε διαβητικών. Οι περισσότερες μελέτες έχουν ως κριτήριο απεικονιστικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, με τα οποία δεν γίνεται διάκριση της ηπατοστεάτωσης από τη στεατοηπατίτιδα. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ – που είναι χώρα με μεγάλο ποσοστό παχύσαρκων ατόμων – το 75% των παχύσαρκων ατόμων ή των διαβητικών με ΣΔ τύπου 2 έχει ΜΑΛΝΗ, ενώ 20% των παχυσάρκων έχει ΜΑΣ<sup>1</sup>.

Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν αυτοτελή παράγοντα ΜΑΛΝΗ και, δεδομένου ότι το 80% των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 είναι άτομα παχύσαρκα, εξηγείται έμμεσα και η συσχέτιση με τον διαβήτη. Ο ΣΔ αυτός καθαυτός επίσης σχετίζεται με τη ΜΑΛΝΗ, όμως έχει βρεθεί ισχυρότερη συσχέτιση της ΜΑΛΝΗ με την παχυσαρκία και λιγότερο με τον διαβήτη<sup>2</sup>. Ωστόσο, στα ιδιαίτερος παχύσαρκα άτομα η συνύπαρξη ΣΔ αυξάνει επτά φορές τον κίνδυνο της εμφάνισης ίνωσης στο ήπαρ<sup>3-5</sup>. Η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ των ασθενών με ΣΔ θεωρείται ότι είναι πολύ συχνό φαινόμενο και αφορά κυρίως σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και μόνο σε 15% των ατόμων που έχουν ΣΔ τύπου 1<sup>6</sup>.

Η αύξηση του λίπους στο ήπαρ των διαβητικών φθάνει, από το φυσιολογικό που είναι <5%, σε 30%-40% του βάρους του ήπατος, γεγονός που επιβεβαιώνεται ιστολογικά. Η υπέρβαση του φυσιολογικού ορίου του 5% είναι προϋπόθεση για να τεθεί η γενική διάγνωση της ΜΑΛΝΗ<sup>7</sup>.

Η συχνότητα της ΜΑΛΝΗ σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ τύπου 2 ανέρχεται στο 50%<sup>8,9</sup>. Όταν όμως συνδυάζεται ο ΣΔ με παχυσαρκία σχεδόν όλα τα άτομα έχουν τουλάχιστον ελαφράς μορφής ηπατοστεάτωση, ενώ άνευ παχυσαρκίας το ποσοστό είναι μικρότερο<sup>3</sup>.

Ο όρος **στεατοηπατίτιδα** καθιερώθηκε το 1980 για να περιγράψει μια κλινική οντότητα με παρόμοια ιστολογικά ευρήματα σαν αυτά που υπάρχουν στην αλκοολική ηπατίτιδα σε ασθενείς που δεν κατανάλωναν όμως σημαντική ποσότητα αλκοόλ. Για να θεωρηθεί μια στεατοηπατίτιδα μη αλκοολική πρέπει:

α. να μην υπάρχει άλλη αιτιολογία ηπατοπάθειας και

β. η ποσότητα οιοπνεύματος που καταναλώνεται να μην υπερβαίνει τα 20 g/24ωρο για τους άνδρες και τα 10 g/24ωρο για τις γυναίκες<sup>10</sup>.

Η ΜΑΣ θεωρείται ότι μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση ήπατος, αλλά κάτι τέτοιο συνήθως απαι-

τεί αρκετά χρόνια και ευτυχώς δεν είναι η πιο συχνή εξέλιξη<sup>6,11</sup>. Η ΜΑΛΝΗ είναι η πιο συχνή ηπατική νόσος στους ασθενείς με ΣΔ<sup>12</sup>. Η ΜΑΛΝΗ βελτιώνεται σε σημαντικό βαθμό μετά από απώλεια βάρους, π.χ., μετά από βαριατρικές επεμβάσεις<sup>13</sup>. Από τα άτομα που έχουν ΜΑΛΝΗ και υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος το 31% έχει ΜΑΗ, το 50% έχει στεατοηπατίτιδα και το 19% έχει κίρρωση. Ωστόσο το υλικό αυτό είναι ιδιαίτερα εκλεκτικό και δεν είναι ανάλογο του συνολικού πληθυσμού που έχει ΜΑΛΝΗ σε οποιαδήποτε μορφή<sup>14</sup>.

Δεδομένου ότι η ΜΑΣ είναι μια ηπατοπάθεια που μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση ήπατος<sup>15,16</sup> τα στάδια της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος μπορεί θεωρητικά να είναι κατά σειρά:

ηπατοστεάτωση → στεατοηπατίτιδα → κίρρωση - - -> καρκίνος

Ωστόσο, η μετάπτωση της ΜΑΗ σε ΜΑΣ είναι ακόμη ένα αρκετά αδιευκρίνιστο θέμα δεδομένου ότι, σε αδρές γραμμές, ενώ περίπου 20% του ενήλικου πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών έχει ΜΑΗ, μόνο 3%-5% έχει ΜΑΣ<sup>17</sup>.

**Κλινικές συσχετίσεις.** Η ΜΑΛΝΗ παρατηρείται σε άτομα που είναι παχύσαρκα, που έχουν ΣΔ τύπου ή/και υπερχολερυθραιμία, που έχουν χάσει βάρος με μεγάλη ταχύτητα, για παράδειγμα, ύστερα από βαριατρικές επεμβάσεις για αντιμετώπιση νοσηρής παχυσαρκίας. Επίσης παρατηρείται ύστερα από λήψη διαφόρων φαρμάκων (Πίν. 1). Σε υπερβολικά παχύσαρκα άτομα που χειρουργήθηκαν για αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, 27% είχαν σοβαρή ηπατοστεάτωση με λίπος στο ήπαρ >60% του βάρους του (Εικ. 1)<sup>18</sup>.

Παράγοντες που προδιαθέτουν για ΜΑΣ είναι η κατανάλωση κεκορεσμένων λιπαρών οξέων και πολλών υδατανθράκων. Έτσι, η κατανάλωση κεκορεσμένων λιπαρών οξέων σχετίστηκε με τη μεταγενεματική λιπαιμία σε άτομα που είχαν ΜΑΣ<sup>19</sup> και η κατανάλωση υδατανθράκων σχετίστηκε με τη φλεγμονώδη εξεργασία του ήπατος<sup>20</sup>.

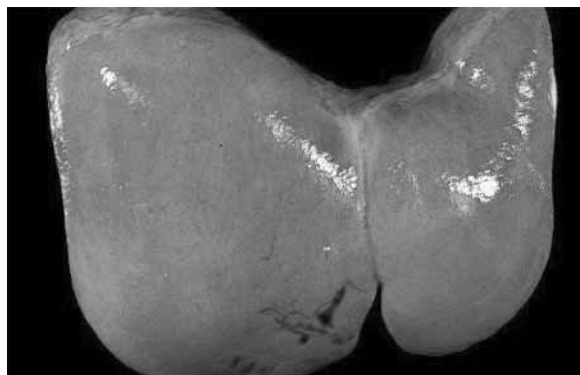
**Παθογένεια.** Η παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Η στεάτωση αποτελεί αντανάκλαση της κατακράτησης λιπιδίων μέσα στα ηπατικά κύτταρα. Η συσσώρευση του λίπους είναι αποτέλεσμα της ανισορροπίας μεταξύ της πρόσληψης και σύνθεσης λιπαρών οξέων έναντι της οξειδωτικής και της εξόδου τους από το ήπαρ. Πιο ειδικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα αδυναμία αντιρρόπησης της λιπόλυσης, με συνέπεια να αυξάνεται η κυκλοφορία των ελεύθερων

**Πίνακας 1.** Αιτίες μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Κατηγορία αιτίων	Αίτια αναλυτικά
Πρωτοπαθής	Παχυσαρκία, ΣΔ τύπου 2, Υπερτριγλυκεριδαμία, Αρτηριακή υπέρταση
Διατροφικά	Υποθρεψία, Ταχεία απώλεια βάρους, Χειρουργικές επεμβάσεις παχυσαρκίας, Παρεντερική διατροφή
Φάρμακα	Κορτικοστεροειδή, Οιστρογόνα, Ταμοξιφένη, Αμιδοαρόνη, Μεθοτρεξάτη, Διλτιαζέμη, Ζιδοβουντίνη, Βαλπροϊκό οξύ, Ασπιρίνη, Τετρακυκλίνη, Κοκκαΐνη
Μεταβολικά	Λιποδυστροφία, Υπο-υποφυσισμός, Δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία, Νόσος Weber-Christian
Τοξίνες	Amanita Phalloides, Δηλητηρίαση με φωσφόρο, Πετροχημικά, Τοξίνη βακίλου Cereus
Λοιμώξεις	Ιός AIDS, Ιός Ηπατίτιδας C, Εκκολπωματώση λεπτού εντέρου με υπερανάπτυξη βακτηρίων

λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό, τα οποία και εισέρχονται στο ήπαρ. Παρόμοιο αποτέλεσμα έχει η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, λόγω αύξησης των εξωγενώς προσφερόμενων στο ήπαρ τριγλυκεριδίων που απορροφώνται από το έντερο<sup>2</sup>.

Εξάλλου, τα αυξημένα ΕΛΟ και τα προϊόντα μεταβολισμού του λίπους στους μυς προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω ενεργοποίησης της PKC Theta και συμβάλλουν στη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και λίπους<sup>21</sup>. Η αύξηση των ΕΛΟ στα μιτοχόνδρια υπερχορτώνει το σύστημα της β-οξειδωσης και τα λιπαρά οξέα συσσωρεύονται στο ήπαρ. Τα αυξημένα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν στο ήπαρ, ειδικά στο κυτόχρωμα P450, τα 4A και 2E1 ισοένζυμα (λιποξυγενάσες) που παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αποσταθεροποιούν τα λυσοσώματα<sup>22,23</sup>. Οι ελεύθερες ρίζες προάγουν την εξέλιξη της νόσου, μέσω της υπεροξειδωσης των λιπιδίων και της ενεργοποίησης κυτταροκινών, όπως MCP-1 και IL-6 αλλά και TNF-α (αυξάνει την απόπτωση κυττάρων) και TGF-β (προάγει την ίνωση), ενώ ελαττώνεται η αδιονοπενκτίνη (κυτταροκίνη που ευαισθητοποιεί τα κύτταρα στην ινσουλίνη και έχει δράση αντίθετη προς τον TNF-α)<sup>24</sup>. Η παραγωγή ορισμένων κυτταροκινών είναι γνωστό ότι προάγει τη διαδικασία της φλεγμο-



**Εικ. 1.** Η συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα αλλάζει την εμφάνιση (πορτοκαλί χρώμα) και το μέγεθος του ήπατος.

νής<sup>25,26</sup>.

Η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών προδιαθέτει για μεγαλύτερο βαθμό στεάτωσης, όταν τα ηπατικά κύτταρα εκτίθενται σε ελεύθερες ρίζες οξυγόνου<sup>27</sup>.

Η υπεροξειδωση των λιπιδίων οδηγεί σε ελευθέρωση μαλονικής διαλδεΰδης και μ-υδροξυνονεάλης. Αυτές οι ουσίες προκαλούν κυτταρικό θάνατο και αλλαγές στη δομή πρωτεϊνών (διασταυρούμενους δεσμούς), με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό υαλίνης του Mallory στα ηπατοκύτταρα<sup>28</sup>.

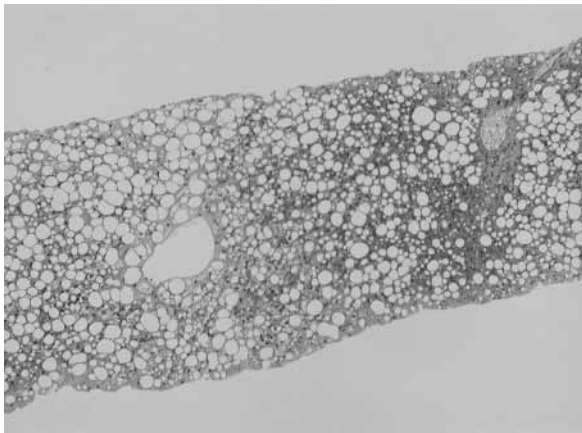
Τελικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη (που πρακτικά είναι συνώνυμος όρος με τη μειονεκτική ινσουλινική δράση) οδηγεί σε αύξηση της γλυκονογένεσης, ανεπαρκή μεταβολισμό των ΕΛΟ και ελάττωση της εξόδου τριγλυκεριδίων από το ήπαρ ως VLDL με αποτέλεσμα την ηπατική στεάτωση. Τα παραπάνω αποτελούν το πρώτο σκέλος της αποκαλούμενης υπόθεσης των δύο χτυπημάτων (“two hit hypothesis”).

Η εξέλιξη της ηπατοστεάτωσης σε στεατοηπατίτιδα πιθανολογείται ότι οφείλεται στους μηχανισμούς της δεύτερης φάσης της «υπόθεσης των δύο χτυπημάτων». Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διαιτητικούς παράγοντες, την αύξηση του TGF-β και άλλων κυτταροκινών και τελικά την ενεργοποίηση του καταρράκτη της δημιουργίας ινώδους ιστού που οδηγεί στην κίρρωση. Γιατί σε ορισμένους ανθρώπους – που έχουν ηπατοστεάτωση – συμβαίνει και η φάση του δεύτερου χτυπήματος με αποτέλεσμα τη στεατοηπατίτιδα, ενώ σε άλλους δεν παρατηρείται, δεν είναι εντελώς εξακριβωμένο. Πρόσφατα περιγράφηκε ότι σε οικογένειες με προδιάθεση για ΜΑΣ υπάρχουν πολυμορφισμοί στο γονίδιο που κωδικοποιεί την αδιονοπενκτίνη.

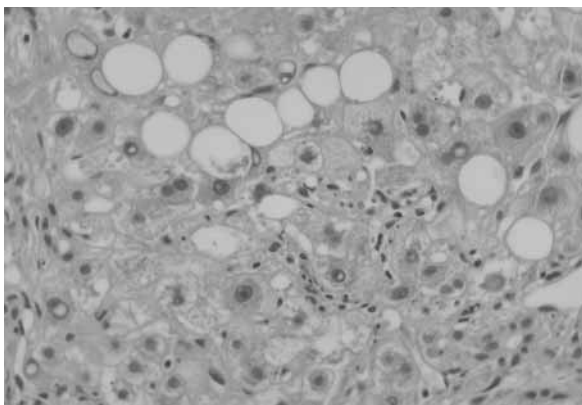
Ίσως αυτά τα άτομα εξαιτίας της γονιδιακής αλλαγής που έχει συμβεί καθίστανται πιο επιρρεπή σε ΜΑΣ<sup>28β</sup>.

**Παθολογοανατομικώς** στην **ηπατοστεατώση** φαίνονται πολλά ηπατικά κύτταρα να είναι διογκωμένα και να περιέχουν σταγονίδια λίπους στο πρωτόπλασμά τους και κενοτοπιώδη πυρήνα που απωθείται περιφερικά (ballooning hepatocyte necrosis). Οι αλλοιώσεις αυτές είναι εμφανέστερες γύρω από τα φλεβίδια και στα πυλαία διαστήματα (Εικ. 2)<sup>29</sup>.

Στην περίπτωση της **στεατοηπατίτιδας** παρουσιάζονται, εκτός από τα παραπάνω στοιχεία ηπατοστεατώσης, επιπροσθέτως και στοιχεία χρόνιας φλεγμονής, νέκρωσης και ίνωσης. Λεμφοκύτταρα και μεγάλα μονοπύρνα διηθούν τα πυλαία διαστήματα. Παρουσιάζεται επίσης διαβρωτική νέκρωση και σπανιότερα η υαλίνη Mallory (Εικ. 3)<sup>30</sup>. Τα σωματίδια Mallory εμφανίζονται ως βιολετί κολλώδη υαλοειδή έγκλειστα που βρίσκονται στην περιπυρηνική περιοχή του κυτταροπλάσματος των



Εικ. 2. Μη αλκοολική ηπατοστεατώση.



Εικ. 3. Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

ηπατοκυττάρων. Αποτελούνται από εκφυλισμένες ενδιάμεσες ίνες (cytokeratin) του κυτταρικού σκελετού των ηπατοκυττάρων και δρουν χημειοτακτικά για τα πολυμορφοπύρνα.

Ιστολογικώς η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα που εξελίσσεται σε κίρρωση χαρακτηρίζεται από ηπατοστεατώση, αλλά και ποικίλο βαθμό φλεγμονής, ηπατοκυτταρικής βλάβης και ίνωσης στα κολπώδη τριχοειδή, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε πυλαία κίρρωση (Εικ. 4)<sup>31,32</sup>. Σε προχωρημένη κίρρωση χάνονται τα στοιχεία της ηπατοστεατώσης, γι' αυτό πολλές περιπτώσεις κρυφίγενους κίρρωσης είναι αποτέλεσμα ΜΑΣ που δεν διαγνώσθηκε νωρίτερα.

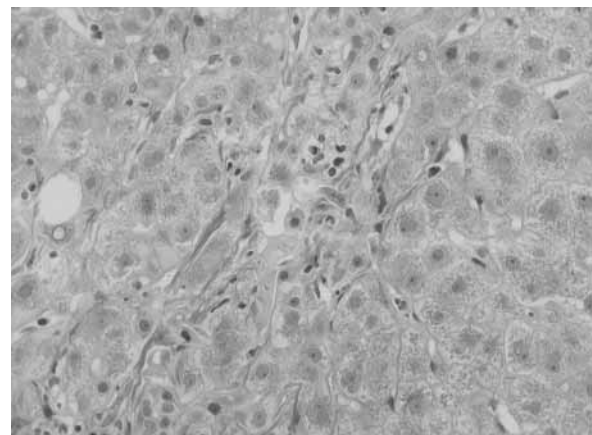
Η σταδιοποίηση της παθολογοανατομικής εικόνας της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας προτάθηκε, αρχικά, να γίνεται σε 4 στάδια<sup>33</sup>. Αργότερα ο Mendler και συν. πρότειναν τρόπο σταδιοποίησης και εκτίμησης της βαρύτητας της ΜΑΣ σε τρία στάδια, λαμβάνοντας υπόψη και βαθμολογώντας την πυλαία ίνωση (από 0-6), τη λοβιακή φλεγμονή και νέκρωση (από 0-3), τα σωματίδια Mallory (από 0-3), τη διόγκωση των κυττάρων (από 0-3), την κολπώδη ίνωση (από 0-3) και τις λιπώδεις μεταβολές (από 1-4). Σκορ δραστηκότητας είναι το σύνολο των επιμέρους βαθμών πλην των λιπωδών μεταβολών. Ο υπολογισμός της βαρύτητας της ΜΑΣ προκύπτει ως εξής:

Στάδιο 1 (πυλαία ίνωση 0-2 και σκορ δραστηκότητας 0-4),

Στάδιο 2 (πυλαία ίνωση 3 και σκορ δραστηκότητας 5-7),

Στάδιο 3 (πυλαία ίνωση 4-6 και σκορ δραστηκότητας 8-12).

Οι συγγραφείς θεωρούν ότι με το σύστημα αυ-



Εικ. 4. Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα με ίνωση. Με μπλε χρώμα φαίνεται ο ινώδης ιστός.

τό οριοθετείται καλύτερα η σταδιοποίηση και η πρόγνωση<sup>34</sup>.

Η επιτροπή του εθνικού ινστιτούτου υγείας των ΗΠΑ για τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα πρότεινε επίσης ένα σύστημα βαθμών αποτελούμενο από 14 ιστολογικά χαρακτηριστικά. Με βάση το σκορ δραστηριότητας μπορεί να γίνει διάκριση σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, σε οριακή κατάσταση και σε αρνητικό αποτέλεσμα για στεατοηπατίτιδα<sup>35</sup>.

Ωστόσο, υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα της εκτίμησης των ιστολογικών ευρημάτων μεταξύ διαφόρων παθολογοανατόμων. Ταύτιση εκτίμησης διαπιστώθηκε μόνο στο 61%<sup>1</sup>.

Το ποσοστό της μετάπτωσης της στεατοηπατίτιδας σε κίρρωση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί χωρίς βιοψία, εκτός αν έχει ήδη δημιουργηθεί κίρρωση με μείωση των εκκριτικών λειτουργιών του ήπατος (παράταση χρόνου προθρομβίνης, μείωση λευκωματίνης). Σε μελέτη βιοψιών 132 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, 21,2% είχαν προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση. Η αύξηση της σχέσης SGOT/SGPT και η εκφύλιση κυττάρων με απώθηση του πυρήνα σχετίζονταν με την περιπυλαία ίνωση<sup>36</sup>.

Τα άτομα με ΜΑΛΝΗ έχουν συχνά αυξημένα επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με τον σίδηρο ή τη φερριτίνη προς την εξέλιξη προς στεατοηπατίτιδα και ίνωση (βλ. και παρακάτω). Σε ποσοστό 71% οι ασθενείς με ΜΑΣ και 50% οι ασθενείς με ΜΑΗ είχαν εναποθέσεις σιδήρου στο ήπαρ<sup>37</sup>.

**Κλινική εικόνα.** Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ συνήθως είναι ασυμπτωματικοί ή μπορεί να αισθάνονται ένα αίσθημα βάρους στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας. Επίσης μπορεί να παραπονούνται για εύκολη κόπωση. Η φυσική εξέταση δείχνει συνήθως παχυσαρκία, ενώ ηπατομεγαλία διαπιστώνεται σε περισσότερο από 50% των ασθενών. Το ήπαρ συνήθως είναι μαλακό ή φυσιολογικής συστάσεως. Η ηπατική στεάτωση ανακαλύπτεται συνήθως από τη διαπίστωση αυξημένων τρανσαμινασών και γ-GT ή από υπερηχογράφημα σε ασθενείς που δεν πίνουν οινοπνευματώδη ποτά. Υψηλού κινδύνου για ηπατική στεάτωση είναι τα διαβητικά, τα παχύσαρκα, τα δυσλιπιδαιμικά και τα υπερτασικά άτομα. Αν υπάρχει στεατοηπατίτιδα με ίνωση, το ήπαρ γίνεται τελικά σκληρότερο και μεγαλύτερο. Οι ασθενείς που έχουν στεατοηπατίτιδα η οποία εξελίχθηκε σε κίρρωση εμφανίζουν και τα κλινικά ευρήματα της κίρρωσεως (κρυ-

ψιγενής κίρρωση).

**Εργαστηριακή διάγνωση.** Στην ηπατοστεάτωση οι εργαστηριακές εξετάσεις του ήπατος μπορεί να είναι φυσιολογικές, ενώ σε μερικές περιπτώσεις είναι ελαφρώς παθολογικές. Μπορεί να υπάρχει μεμονωμένη αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης, της γ-GT ή συνδυασμένη αύξηση αυτών. Όταν είναι αυξημένες οι τρανσαμινάσες, η SGPT υπερέχει της SGOT, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην αλκοολική νόσο του ήπατος και στην προχωρημένη στεατοηπατίτιδα που έχει αρκετή ίνωση. Η χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια μπορεί να είναι αυξημένα. Η φερριτίνη είναι αυξημένη σε τουλάχιστον 50% των περιπτώσεων.

Παρά την αντιληπτή διόγκωση του ήπατος, αύξηση των ηπατικών ενζύμων διαπιστώνεται σε μικρό ποσοστό ασθενών. Σε μελέτη της συχνότητας ανεύρεσης αυξημένων ηπατικών ενζύμων που έγινε σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, βρήκαμε μεταξύ 1.247 ασθενών αυξημένα ένζυμα σε 39 ασθενείς (2,85%). Στους 23 ασθενείς η αιτία των αυξημένων ενζύμων ήταν η ΜΑΛΝΗ. Στους 6 ασθενείς βρέθηκε χολολιθίαση, σε έναν καρκίνος, σε 4 ασθενείς χρόνια ενεργός ηπατίτιδα Β και σε έναν ασθενή ηπατίτιδα C<sup>38</sup>. Βέβαια αν η αναζήτηση ΜΑΛΝΗ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 γίνει με βιοψία, στεάτωση ή και στεατοηπατίτιδα θα διαπιστώνονταν σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό που φτάνει το 50%-80%<sup>10</sup>. Δηλαδή, ενώ μπορεί να υπάρχει παθολογοανατομικώς ΜΑΛΝΗ, δεν υφίστανται πάντοτε παθολογικά βιοχημικά ευρήματα<sup>6</sup>.

Στις ΗΠΑ, που είναι μια χώρα με ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό παχυσάρκων, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα προσβάλλει 2%-5% των κατοίκων. Σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό (15%-20%) υπάρχει απλή ηπατοστεάτωση.

Στην απλή ΜΑΗ οι τρανσαμινάσες μπορεί να είναι φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες, με σχέση SGOT/SGPT <1. Στην προχωρημένη ΜΑΣ οι τρανσαμινάσες είναι αυξημένες σε 90% των ασθενών, με SGOT/SGPT >1. Η αλκαλική φωσφατάση είναι αυξημένη λιγότερο συχνά, ενώ σπανίως είναι αυξημένη η χολερυθρίνη. Αρκετά συχνό εύρημα σε ΜΑΛΝΗ, όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι η αυξημένη φερριτίνη. Η αύξηση της φερριτίνης δεν έχει ειδική συσχέτιση με την εξέλιξη σε στεατοηπατίτιδα. Όμως ιδιαίτερα αυξημένη φερριτίνη φαίνεται αρκετά πιθανό να είναι δείκτης στεατοηπατίτιδας<sup>39</sup>. Επειδή η ίδια περίπου εργαστηριακή εικόνα –βιοχημική και απεικονιστική– υπάρχει στην ηπατοστεάτωση και στη στεατοηπατίτιδα, μόνο η

βιοψία μπορεί να θέσει τη διάγνωση της στεατοηπατίτιδας με τη διαπίστωση των επιπρόσθετων στοιχείων φλεγμονής και ενδεχομένως ίνωσης<sup>10</sup>.

Η γενική διάγνωση της ΜΑΛΝΗ τίθεται με το **υπερηχογράφημα** (λαμπρό, φωτεινό ήπαρ) που έχει ευαισθησία 89% και ειδικότητα 93%. Η αξονική τομογραφία δείχνει επίσης τη συσσώρευση του λίπους, αλλά είναι εξέταση δεύτερης επιλογής. Η πιο ακριβής, αλλά και ακριβή, μη επεμβατική μέθοδος είναι η μαγνητική φασματοσκοπία (MRI spectroscopy) που μπορεί να προσφέρει πληροφορίες και για την ποσοτική επιβεβαίωση της ηπατοστεάτωσης, αλλά χρησιμοποιείται κυρίως σε ερευνητικά πρωτόκολλα<sup>40,41</sup>.

Η ανάγκη βιοψίας ήπατος για τη διάγνωση ΜΑΛΝΗ είναι αντικείμενο αντιρρήσεων. Οι αντιτιθέμενοι υποστηρίζουν ότι η νόσος είναι συνήθως καλοήθης, ότι δεν υπάρχει διαφορετική θεραπεία ΜΑΗ και ΜΑΣ, ενώ με τη βιοψία προστίθεται ο επεμβατικός κίνδυνος και το κόστος της<sup>7</sup>.

Ωστόσο, η βιοψία του ήπατος ενδέχεται να κάνει πιο πειθαρχικό τον ασθενή στο διαιτολόγιο και τη φαρμακευτική θεραπεία που θα δοθεί. Επιπλέον μόνο η βιοψία μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της βαρύτητας της βλάβης και να θέσει την πρόγνωση, αν υπάρχει δηλαδή στεατοηπατίτιδα και ίνωση<sup>10,33,35</sup>.

**Η διάγνωση** της ΜΑΛΝΗ, ως αποτελέσματος διαβητικής ηπατοπάθειας, γίνεται αφού αποκλειστούν άλλες αιτίες λιπώδους ήπατος, όπως είναι ο αλκοολισμός, η βαριά δυσλιπιδαιμία, η υπερβολική παχυσαρκία και η χρόνια δηλητηρίαση από πτητικά πετροχημικά, οι χρόνιες ηπατίτιδες Β και C, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η αιμοχρωμάτωση, η νόσος του Wilson και η έλλειψη α1-αντιθρυψίνης<sup>42</sup>. Στο διάχυτο λιπώδες ήπαρ το υπερηχογράφημα δίνει την εικόνα του λαμπρού-φωτεινού ήπατος, γιατί υπάρχει έντονη ηχογένεια. Στην αξονική τομογραφία η άθροιση του λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα μειώνει την πυκνότητά του και δίδεται σκοτεινότερη εικόνα. Αν το λίπος είναι συγκεντρωμένο κατά περιοχές, δίδεται η εικόνα του ψευδοόγκου. Αυτή η εστιακή άθροιση λίπους μειώνεται με την επίτευξη ευγλυκαιμίας και με δίαιτα αδυνατίσματος<sup>43</sup>.

**Πρόγνωση.** Η πρόγνωση της ΜΑΗ είναι συνήθως καλή και στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν παρατηρείται εξέλιξη σε στεατοηπατίτιδα, ίνωση και κίρρωση ήπατος. Δεν μπορούμε να πούμε όμως το ίδιο και για τη ΜΑΣ, στην οποία εξέλιξη της σε ίνωση και κίρρωση παρατηρείται σε ση-

μαντικό ποσοστό (20%-50%)<sup>44,45</sup>. Σε πολύ μικρό ποσοστό η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε καρκίνωμα του ήπατος. Το ποσοστό της μετάπτωσης της κίρρωσης σε καρκίνο ήπατος είναι σχετικά μικρό και εντάσσεται στο ποσοστό της καρκινικής τροπής της κίρρωσης γενικά.

Από 420 ασθενείς με ΜΑΛΝΗ μόνο δύο άτομα εμφάνισαν ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ποσοστό που είναι μικρότερο από το αναμενόμενο να συμβεί για την ηπατίτιδα Β και C<sup>46</sup>.

Ο Sheth και συν., συνδυάζοντας τα αποτελέσματα τριών μελετών, υπολόγισαν από ένα σύνολο 28 ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ότι σε χρονικό διάστημα 1-7 ετών 3% αυτών βελτιώθηκε, 54% παρέμεινε στην ίδια κατάσταση, ενώ 43% εξελίχθηκε σε βαρύτερη κατάσταση. Σε ποσοστό 8%-17% των ασθενών παρατηρήθηκε εξέλιξη προς κίρρωση, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την αλκοολική ηπατίτιδα είναι 38%-50%. Γενικά μπορεί να λεχθεί ότι ένας στους έξι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα θα καταλήξει σε κίρρωση<sup>47</sup>.

Σε τέσσερις σχετικά πρόσφατες μελέτες εξέλιξης της ΜΑΛΝΗ σε ίνωση, αν υπολογιστούν συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα από 217 ασθενείς, βελτίωση παρουσίασαν ασθενείς σε ποσοστό 22,5%, σταθερή κατάσταση 40,09% και χειροτέρευση 37,32%<sup>48-51</sup>. Σε άλλη ανασκόπηση αναφέρεται ότι, σε σειρά πέντε δημοσιεύσεων με ΜΑΛΝΗ που υποβλήθηκαν σε βιοψίες ήπατος ασθενών με ΜΑΣ και παρακολούθηση 3,5 έως 11 χρόνια (βιοψία σε 54 ασθενείς από 257), 28% εξελίχθηκαν σε ηπατική βλάβη, 59% δεν εξελίχθηκαν και 13% βελτιώθηκαν<sup>52</sup>.

Ο θάνατος των ατόμων που έχουν ΜΑΣ μπορεί να επέλθει ως συνέπεια της κίρρωσης ή άλλων παθολογικών καταστάσεων που συμπαρομαρτούν (νόσος στεφανιαίων αρτηριών, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης).

Ως προς το προσδόκιμο επιβίωσης, υπολογίστηκε ότι επιβίωση 5 και 10 ετών είχε το 67% και 59% αντίστοιχα των ασθενών με ΜΑΣ. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την αλκοολική ηπατίτιδα είναι πολύ χειρότερα ήτοι 38% στα 5 χρόνια και 15% στα 10 χρόνια<sup>53</sup>.

**Θεραπεία.** Η ρύθμιση του διαβήτη δεν ελαττώνει το λίπος από το ήπαρ, ενώ το ελαττώνει η δίαιτα αδυνατίσματος με μείωση του λίπους και των υδατανθράκων της τροφής. Επιπλέον βελτίωση προσφέρουν η μείωση του σωματικού βάρους σε συνδυασμό με αύξηση της σωματικής δραστηριό-

τητας<sup>54-56</sup>. Βέβαια η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας βελτιώνει κυρίως την αντίσταση στην ινσουλίνη στο μυϊκό σύστημα και όχι στο ήπαρ, όμως εμμέσως συμβάλλει στην απώλεια βάρους και τη βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας.

Το αποτέλεσμα της απώλειας βάρους στην ιστολογική εικόνα της στεατοηπατίτιδας ποικίλλει, δεδομένου ότι με πολύ ταχεία απώλεια βάρους παρατηρείται χειρότερηση<sup>57</sup>, ενώ με βραδεία απώλεια βάρους βελτιώση<sup>18</sup>. Περιγράφεται ότι μετά από υγιεινοδιαιτητικά μέτρα που επιφέρουν βραδεία απώλεια βάρους (ίση ή μικρότερη από 1,5 Kg /εβδομάδα) παρατηρείται βελτίωση όχι μόνο της φλεγμονής αλλά και της ίνωσης<sup>58</sup>. Ιστολογική βελτίωση περιγράφηκε και σε 4 από 5 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λίαν υποθερμιδική κετογενή δίαιτα με 20 g υδατάνθρακες ημερησίως. Η διαφορά στην ίνωση έδειξε στατιστική τάση (trend) βελτίωσης ( $p < 0,07$ )<sup>59</sup>Π.

Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στη μεγάλη ταχύτητα απώλειας βάρους, γιατί τα κυκλοφορούντα ΕΛΟ από την αυξημένη λιπόλυση μπορεί να εναποτίθενται στο ήπαρ και να αυξάνουν τη διήθηση με λίπος<sup>59</sup>. Διάφορα φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σε μικρό αριθμό ασθενών και τα αποτελέσματά τους παρατίθενται παρακάτω:

**Βιταμίνη Ε.** Στις χρόνιες παθήσεις του ήπατος παρατηρείται μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης του οξειδωτικού stress. Η βιταμίνη Ε μειώνεται σε όλες τις ηπατικές παθήσεις, γι' αυτό και χορηγήθηκε δοκιμαστικά στη θεραπεία της ΜΑΛΝΗ. Αν και σε κάποιες μελέτες υπήρξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χορήγησή της, δεν θεωρείται ότι υπάρχουν ακόμη πειστικά θετικά αποτελέσματα και γι' αυτό απαιτούνται προς τούτο μεγαλύτερες και καλά ελεγχόμενες πολυκεντρικές μελέτες<sup>60,61</sup>.

**Χολικά οξέα.** Το ουρσοδεσοξυχολικό οξύ έχει χρησιμοποιηθεί και στη θεραπεία της ΜΑΣ, αλλά τα αποτελέσματα της ομάδας στην οποία οι ασθενείς πήραν 13 ή 15 mg/Kg ΒΣ ημερησίως του φαρμάκου δεν διέφεραν μετά από δύο χρόνια από αυτά της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (η μελέτη περιελάμβανε και βιοψίες ήπατος)<sup>62</sup>.

**Φάρμακα-ευαισθητοποιητές στην ινσουλίνη.** Φάρμακα που ευαισθητοποιούν τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση με βιοχημικά κριτήρια, αλλά δεν βρέθηκε πάντοτε διαφορά στην άθροιση του λίπους και στην ίνωση του ήπατος<sup>63</sup>. Σε μία καλά σχεδιασμένη ιταλική μελέτη η μετφορμίνη επέδρασε επωφελώς

μειώνοντας τις τρανσαμινάσες, την άθροιση του λίπους και την ίνωση<sup>64</sup>. Η ροσιγλιταζόνη φάνηκε αποτελεσματική στη μείωση των ηπατικών ενζύμων μέχρι τα φυσιολογικά όρια, στο 1/3 των περιπτώσεων που χορηγήθηκε<sup>65</sup>. Σε άλλη μελέτη με τη ροσιγλιταζόνη βρέθηκε βελτίωση ως προς τη συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα και ιστολογική βελτίωση στα 2/3 των περιπτώσεων –μεταξύ 18 ασθενών– ύστερα από θεραπεία 48 εβδομάδων.<sup>66</sup> Μείωση των αυξημένων επιπέδων της SGPT παρατηρήθηκε και ύστερα από χορήγηση 15 mg πιογλιταζόνης σε 7 μεταξύ 12 ασθενών με ΜΑΣ<sup>67</sup>.

Σε 13 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν επί 48 εβδομάδες ύστερα από τη διακοπή της χορηγούμενης πιογλιταζόνης με βιοψίες φάνηκε αύξηση του λίπους των ηπατοκυττάρων και της SGPT, ενώ ελαττώθηκε η λιπονεκτίνη και αυξήθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>68</sup>.

Ωστόσο, για τις γλιταζόνες δεν πρέπει να λησμονείται ότι αυξάνουν το βάρος των ασθενών και υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για πρόκληση ή επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας και επομένως ενέχουν πρόβλημα μειωμένης ασφάλειας.<sup>69</sup>

**Φάρμακα κατά της παχυσαρξίας και υπολιπιδαιμικά.** Νέες φαρμακευτικές ουσίες, όπως είναι οι εκλεκτικοί αποκλειστές των ενδογενών καναβοειδών (φάρμακα κατά της παχυσαρξίας), είναι επίσης υπό έρευνα. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν στοιχεία όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων, καθώς και ποια είναι η επίδρασή τους στην ιστολογία του λιπώδους ήπατος<sup>70</sup>. Σε μία ανοιχτή μελέτη παρατήρησης θετικά αποτελέσματα έδειξαν χορηγήσεις ω-3 λιπαρών οξέων σε άτομα με αυξημένα τριγλυκερίδια, ατορβαστατίνης σε υπερχοληστερλαιμικά άτομα και ορλιστάτης σε παχύσαρκα άτομα<sup>71</sup>. Σε παρόμοια μελέτη χορήγησης κατά περίπτωση ατορβαστατίνης, φενοφιμπράτης ή συνδυασμού τους σε άτομα με λιπώδες ήπαρ και διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου, παρατηρήθηκε βελτίωση στην υπερηχογραφική εικόνα και τα ηπατικά ένζυμα (67% υπό ατορβαστατίνη, 42% υπό φαινοφιμπράτη και 70% σε συνδυασμένη θεραπεία)<sup>72</sup>.

**Φάρμακα που τροποποιούν την εντερική χλωρίδα.** Προβιοτικά φάρμακα φαίνεται ότι επηρεάζουν την εντερική χλωρίδα κατά τρόπον που ευνοεί την ελάττωση του λίπους των ηπατοκυττάρων και έχουν χορηγηθεί σε πειραματόζωα με θετικά αποτελέσματα<sup>73</sup>.

**Αντιμετώπιση μέσω ελαττώσεως της φερρι-**

**τίνης.** Έχουν δοκιμαστεί και αφαιμάξεις σε άτομα με ΜΑΣ και υψηλή φερριτίνη και φάνηκε βελτίωση της ιστολογικής εικόνας<sup>74</sup>. Πάντως σε πρόσφατη ανασκόπηση του θέματος της θεραπείας της ΜΑΛΝΗ αναφέρεται ότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες με καλή τεκμηρίωση που να δείχνουν βελτίωση με κάποια φαρμακευτική θεραπεία<sup>75</sup>.

**Πειραματικές θεραπείες.** Έχει χορηγηθεί σε ποντίκια μειονεκτικά σε λεπτίνη, καθώς και σε παχύσαρκα σιτιογενώς ποντίκια, ένα ολιγονουκλεοτίδιο εναντίον της πρωτεΐνης διαφοροποίησης σταγονιδίων λίπους στα ηπατοκύτταρα και επιτεύχθηκε μείωση της ηπατικής συσσώρευσης λίπους<sup>76</sup>.

**Συμπερασματικά,** ο ΣΔ και η παχυσαρκία είναι σήμερα οι πιο συχνές αιτίες ηπατοπάθειας στον ανεπτυγμένο κόσμο<sup>77</sup>. Η αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας και του ΣΔ τύπου 2 που παρατηρείται παγκοσμίως είναι αιτία που θα οδηγήσει σε αύξηση των περιπτώσεων ΜΑΛΝΗ. Η εφαρμογή δίαιτας αδυνατίσματος και άσκησης, εφόσον εφαρμοστούν, είναι τα μόνα σίγουρα και αποτελεσματικά μέσα που μπορεί να αποδώσουν στην αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ των παχύσαρκων διαβητικών ατόμων. Το γεγονός ότι η ΜΑΛΝΗ είναι η συχνότερη ηπατική νόσος σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 κάνει επιτακτική την ανάγκη για εξεύρεση μιας αποτελεσματικής θεραπείας —πέραν των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων— που θα αποτρέψει την εξέλιξη της ηπατοστεάτωσης σε στεατοηπατίτιδα ή και της τελευταίας σε κίρρωση.

## Abstract

**Karamitsos D.Th., Kolioukas D. Non-alcoholic fatty liver disease. Hellen Diabetol Chron 2008; 2: 101-110.**

Two entities are included under the term of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD): non alcoholic hepatosteatosis and non alcoholic steatohepatitis. Diabetes mellitus and obesity are the commonest causes of NAFLD under the main pathogenetic factor of insulin resistance. Prerequisite for the diagnosis of non alcoholic fatty liver disease is the relatively absence of use of alcohol. Cryptogenic cirrhosis is an evolution of non alcoholic steatohepatitis. The world wide increase of obesity and type 2 diabetes mellitus is the reason for an increase in NAFLD in near future. In this review epidemiological and pathology items are presented as well as diagnosis, prognosis, and therapeutic suggestions of NAFLD.

## Βιβλιογραφία

1. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006; 43(2 Suppl 1): S99-S112.
2. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999; 107: 450-455.
3. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. *Path Annu*. 1989; 24 Pt 1: 275-302.
4. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1349-1355.
5. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-1517.
6. Goodman JJ. Hepatomegaly and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1953; 39: 1077-1087.
7. AGA Technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1702-1725.
8. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 68-76.
9. Harrison SA, Nenschwander - Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 861-879
10. Farrell GC, George J, dela M Hall P, McCullough AJ (eds). *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005: 1-319.
11. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55: 434-438.
12. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Publ, Oxford, Eleventh Edition, 2002.
13. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 788-793.
14. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-1719.
15. Alder M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979; 67: 811-816.
16. Keefe E, Adesman P, Stenzel P, et al. Steatosis and cirrhosis in an obese diabetic. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 441-445.
17. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-533.
18. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1617-1624.
19. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their rela-



- tions to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 909-916.
20. *Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, et al.* Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1578-1583.
  21. *Kinn JK, Fillmore JJ, Sunshine MJ, et al.* PKC- $\theta$  knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2004; 114: 823-827.
  22. *Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al.* Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- $\alpha$  expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004; 40: 185-194.
  23. *Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C.* Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128-133.
  24. *Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-1761.
  25. *Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H.* Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81-128.
  26. *Lalor PF, Faint J, Aarbodem Y, Hubscher SG, Adams DH.* The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2007; 27: 173-193.
  27. *Reddy JK, Rao MS.* Lipid metabolism and liver inflammation: II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G852-G858.
  28. *Zatloukal K, Bock G, Rainer I, Denk H, Weber K.* High molecular weight components are main constituents of Mallory bodies isolated with a fluorescence activated cell sorter. *Lab Invest* 1991; 64: 200-206.
  - 28β. *Tokushige K, Yatsuji S, Hashimoto E, et al.* Familial aggregation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Intern Med* 2008; 47: 405-410.
  29. *Johnson DG, Alberti KG, Faber OK, Binder C.* Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: Diminished degradation or hypersecretion? *Lancet* 1977; 1: 10-13.
  30. *Itoh S, Matsuo S, Ichinoe A, Yamaba Y, Miyazawa M.* Non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis with Mallory's hyalin with ultrastructural study of one case. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 341-346.
  31. *Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438.
  32. *Lee RG.* Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20: 594-598.
  33. *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.
  34. *Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S.* Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 294-304.
  35. *Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al.* Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.
  36. *Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ, Matteoni CA, Boparai N, Younossi ZM.* Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol.* 2004; 35: 196-199.
  37. *Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, et al.* Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 498-503.
  38. *Πούρου Ε, Σουγιοιυτζόγλου Φ, Πασχαλίδου Ε, Διδάγγελος Τ, Βουγιούγλης Ν, Καραμήτσος Δ.* Τα ηπατικά ένζυμα σε διαβητικούς ασθενείς. Υπό δημοσίευση.
  39. *Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD.* Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 167-172.
  40. *Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, et al.* Measurement of intracellular triglyceride stores by  $^1\text{H}$  spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol* 1999; 276: E977-989.
  41. *Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, et al.* Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 281-285.
  42. *Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA.* Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver* 1999; 19: 299-304.
  43. *Siegelman ES, Rosen MA.* Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 71-80.
  44. *Powel EE, Cooksley WG, Hanson R, et al.* The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
  45. *Mori S, Yamasaki T, Sakaida I, Takami T, Sakaguchi E, Kimura T, Kurokawa F, Maeyama S, Okita K.* Hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2004; 39: 391-396.
  46. *Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
  47. *Sheth SG, Gordon FD, Chopra S.* Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann Int Med* 1997; 126: 137-145.
  48. *Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873.
  49. *Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042-2047.
  50. *Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C.* Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-826.

51. *Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P.* The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-138.
52. *Das K, Kar P.* Non alcoholic steatohepatitis. *JAPI* 2005; 53: 195-199.
53. *Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogell W.* Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. (Letter) *Gastroenterology Jpn* 1992; 27: 521-528.
54. *Stone BG, van Thiel DH.* Diabetes mellitus and the liver. *Sem Liver Dis* 1985; 5: 8-28.
55. *Reaven GM, Bernstein RM.* Effect of obesity on the relationship between very low density lipoprotein production rate and plasma triglyceride concentration in normal and hyper-triglyceridemic subjects. *Metab Clin Exp* 1978; 27: 1047-1054.
56. *Balazs M, Halmos T.* Electron microscopic study of liver fibrosis associated with diabetes mellitus. *Exp Pathol.* 1985; 97: 153-162.
57. *Capron JP, Delamarre J, Dupas JL, Braillon A, Degott C, Quenum C.* Fasting in obesity: another cause of liver injury with alcoholic hyaline? *Dig Dis Sci* 1982; 27: 265-258.
58. *Angulo P.* Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 611-623.
59. *Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, Westman EC.* The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 589-593.
60. *Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S.* Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-2490.
61. *Di Sario A, Candelaresi C, Omenetti A, Benedetti A.* Vitamin E in chronic liver diseases and liver fibrosis. *Vitam Horm* 2007; 76: 551-573.
62. *Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004; 39: 770-778.
63. *Akyuz F, Demir K, Ozdil S, et al.* The Effects of Rosiglitazone, Metformin, and Diet with Exercise in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2359-2367.
64. *Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al.* A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-1090.
65. *Wang CH, Leung CH, Liu SC, Chung CH.* Safety and effectiveness of rosiglitazone in type 2 diabetes patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *J Formos Med Assoc* 2006 ; 105: 743-752.
66. *Singh S, Loke YK, Furberg CD.* Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-1195.
67. *Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al.* A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196.
68. *Yoneda M, Endo H, Nozaki Y, et al.* Life style-related diseases of the digestive system: gene expression in nonalcoholic steatohepatitis patients and treatment strategies. *J Pharmacol Sci* 2007; 105: 151-156.
69. *Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al.* The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 46: 424-429.
70. *Mishra P, Younossi ZM.* Current Treatment Strategies for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Curr Drug Discov Technol* 2007; 4: 133-140.
71. *Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, et al.* Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 131-134.
72. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, et al.* Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 873-883.
73. *Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al.* Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102: 1251-1258.
74. *Siebler J, Galle PR, Weber MM.* The gut-liver-axis: Endotoxemia, inflammation, insulin resistance and NASH. *J Hepatol.* 2008; 48: 1032-1034.
75. *Adams LA, Lindor KD.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Epidemiol* 2007 17: 863-869.
76. *Imai Y, Varela GM, Jackson MB, Graham MJ, Crooke RM, Ahima RS.* Reduction of hepatosteatosis and lipid levels by an adipose differentiation-related protein antisense oligonucleotide. *Gastroenterology* 2007; 132: 1947-1954.
77. *Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH.* Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734-743.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Σακχαρώδης διαβήτης  
 Ηπατοστεάτωση  
 Στεατοηπατίτιδα  
 Κίρρωση ήπατος  
 Αντίσταση στην ινσουλίνη

**Key-words:**

Diabetes mellitus  
 Hepatosteatosis  
 Steatohepatitis  
 Liver cirrhosis  
 Insulin resistance