

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Β' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ 2016-2017

**ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ
ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ ΜΕΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΡΓΙΩΤΗΣ M.D. Ph.D.
ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**8/3/17
ΑΜΦΙΘΕΑΤΡΟ Π. ΜΕΤΑΞΑΣ
Γ.Ν.Θ. ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ**

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Β' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΡΓΙΩΤΗΣ
ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΑΘΥΡΟΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΟΛΓΑ ΓΙΟΥΛΕΜΕ ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ (> 5%)

(+) Echo



(-) Alcohol

(-) CH

(-) Άλλες ηπατοπάθειες, Φ/Α

ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

(+) AST

(+) ALT

(+) γGT



(+) Μικρο-μακροφουσσαλιδώδης εξαλλαγή

(+) Διόγκωση (Balooning)

(+) Λοβιακή φλεγμονή (Necro-inflammation)

ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑ



ΙΝΩΣΗ

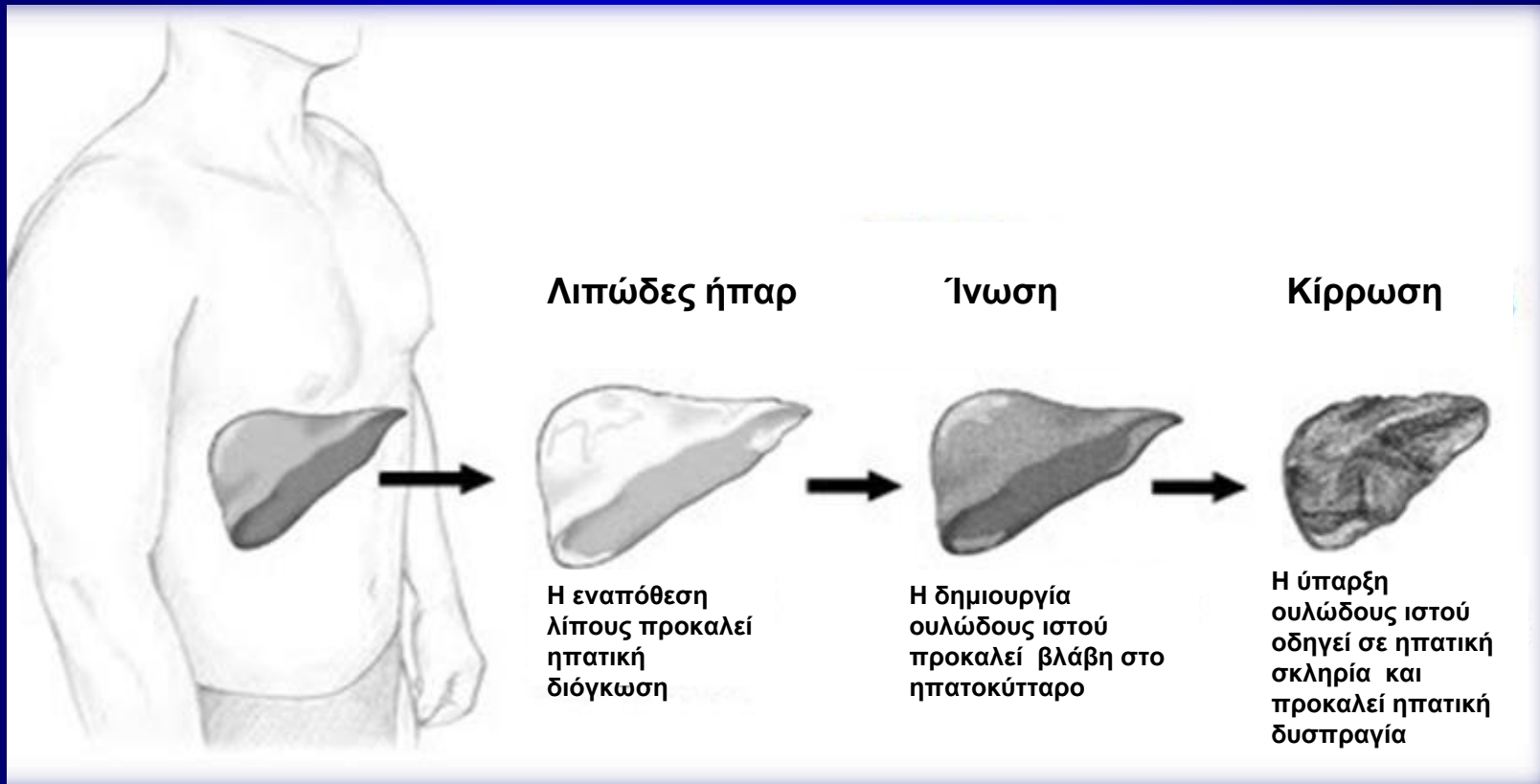


ΚΙΡΡΩΣΗ



ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ CA

ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



Φυσική πορεία της NAFLD από την απλή στεάτωση μέχρι την κίρρωση.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

<u>Required criteria</u>	<u>Any 3 or more of:</u>
Fasting glucose	≥ 100 mg/dL
HDL-C	< 40 mg/dL (men), < 50 mg/dL(women)
Triglycerides	≥ 150 mg/dL
Obesity	Waist circumference ≥ 94 cm (men), ≥ 80 cm (women) for Mediterranean population
Hypertension	≥ 130/≥ 85 mm Hg

• MetS : New Consensus Definition (Alberti KG et al. Diabet Med 2006; 23: 469-80)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ NAFLD – NASH ???

- Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.
- Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης (μετφορμίνη, πιογλιταζόνη).
- Αντιοξειδωτικά, κυτταροπροστατευτικά και υπολιπιδαιμικά φάρμακα (άτορβα-πράβα-, ρόσουβα-, πίταβα-, νιασίνη, πεντοξυφυλλίνη, αρκτοδ/χολικό οξύ, καντεσαρτάνη, ινφλιξιμάβη, τοσιλιζουμάβη).
- Χειρουργική αντιμετώπιση (μεταμόσχευση ήπατος, μεταβολική χειρουργική).


ΑΣΘΕΝΕΙΣ NAFLD – NASH → ↑↑ CVD Risk

ΣΤΑΤΙΝΕΣ → ↓↓ CVD Risk (NAFLD – NASH)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- **ΑΝΔΡΕΣ, ΓΥΝΑΙΚΕΣ : 18 – 70 yrs**
- **(+) MetS ➡ (-) ΣΔ / ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΑΥ Φ/Α**
- **(+) NAFLD - NASH (Echo - B/X) ➡ ΒΙΟΨΙΑ**
- **(-) CVD, (-) CHF, (-) CKD**
- **(-) AID**
- **(-) CHB, (-) CHC, (-) AIH, (-) ALCOHOL, (-) ΗΠΑΤ/ΘΕΙΕΣ**
- **(-) Φ/Α**

ΜΕΛΕΤΗ

- ΑΝΟΙΚΤΗ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ
- ΑΣΘΕΝΕΙΣ (n=20)  Follow up : 1 yrs
- ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ (NCEP)
- Rosuvastatin (5 mg - 10 mg)

ΜΕΛΕΤΗ

Παράμετρος	Βασική μέτρηση	1ος μήνας	3ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
Βιοψία ήπατος	✓					✓
Εργαστηριακός έλεγχος	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Υπέρηχο ήπατος	✓					✓

ΣΚΟΠΟΣ

- **ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ :**
 - **ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ NASH**

- **ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ :**
 - **ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ & ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ**
 - **ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- $n = 20$
- ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ (visits : 6/1 yrs)
- Rosuvastatin (dose = 10 mg)
- 19/20 pts : ΠΛΗΡΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ
- 1/20 pts : ΣΤΑΘΕΡΟΣ

{	(-) ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ
	(+) ΥΠΕΡΤΑΣΗ
	(+) Alcohol

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παράμετρος	Βασική μέτρηση	1 ^{ος} μήνας	3 ^{ος} μήνας	6 ^{ος} μήνας	9 ^{ος} μήνας	12 ^{ος} μήνας	P ANOVA
Ηλικία (έτη)	40.5 ± 5.6	-	-	-	-	-	-
Φύλο (άνδρες)	16	-	-	-	-	-	-
Κάπνισμα	13	13	13	12	12	11	NS
BMI Kg/m ²	31.5 ± 1.1	31.3 ± 1.0	31.4 ± 1.0	31.6 ± 1.1	31.6 ± 1.2	31.5 ± 1.2	NS
WC (cm)	110.5 ± 6.2	110.4 ± 6.0	109.9 ± 6.1	110.6 ± 6.3	110.7 ± 6.2	110.4 ± 6.2	NS

m ± SD, BMI = δείκτης μάζας σώματος, WC: περίμετρος μέσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παράμετρος	Βασική μέτρηση	1ος μήνας	3ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας	P ANOVA
Ολική χοληστερόλη (mg / dL)	251 ± 22	226 ± 17	192 ± 16	185 ± 12	181 ± 8	179 ± 9	< 0.001
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	187 ± 19	161 ± 20	143 ± 26	123 ± 11	121 ± 22	117 ± 18	< 0.001
HDL-C (mg/dL)	38 ± 5	40 ± 5	42 ± 7	42 ± 4	43 ± 3	44 ± 5	< 0.001
LDL- C (mg/ dL)	180 ± 23	152 ± 15	121 ± 17	118 ± 14	114 ± 9	110 ± 11	< 0.001

m±SD. HDL = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παράμετρος	Βασική μέτρηση	1ος μήνας	3ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας	P ANOVA
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	102 ± 8	101 ± 8	96 ± 6	93 ± 7	89 ± 5	87 ± 5	< 0.001
HbA _{1c} (%)	5.3 ± 0.4	-	5.1 ± 0.4	5.0 ± 0.5	4.9 ± 0.3	4.8 ± 0.3	< 0.001
Μεταβολικό σύνδρομο (n)	20	20	18	9	0	0	< 0.001
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5.5 ± 1.1	5.4 ± 1.0	5.2 ± 0.9	5.0 ± 0.7	4.9 ± 0.8	4.8 ± 0.9	= 0.016
Κρεατινίνη ορού (mg /dL)	0.93 ± 0.2	0.92 ± 0.2	0.94 ± 0.2	0.92 ± 0.2	0.91 ± 0.2	0.90 ± 0.2	NS

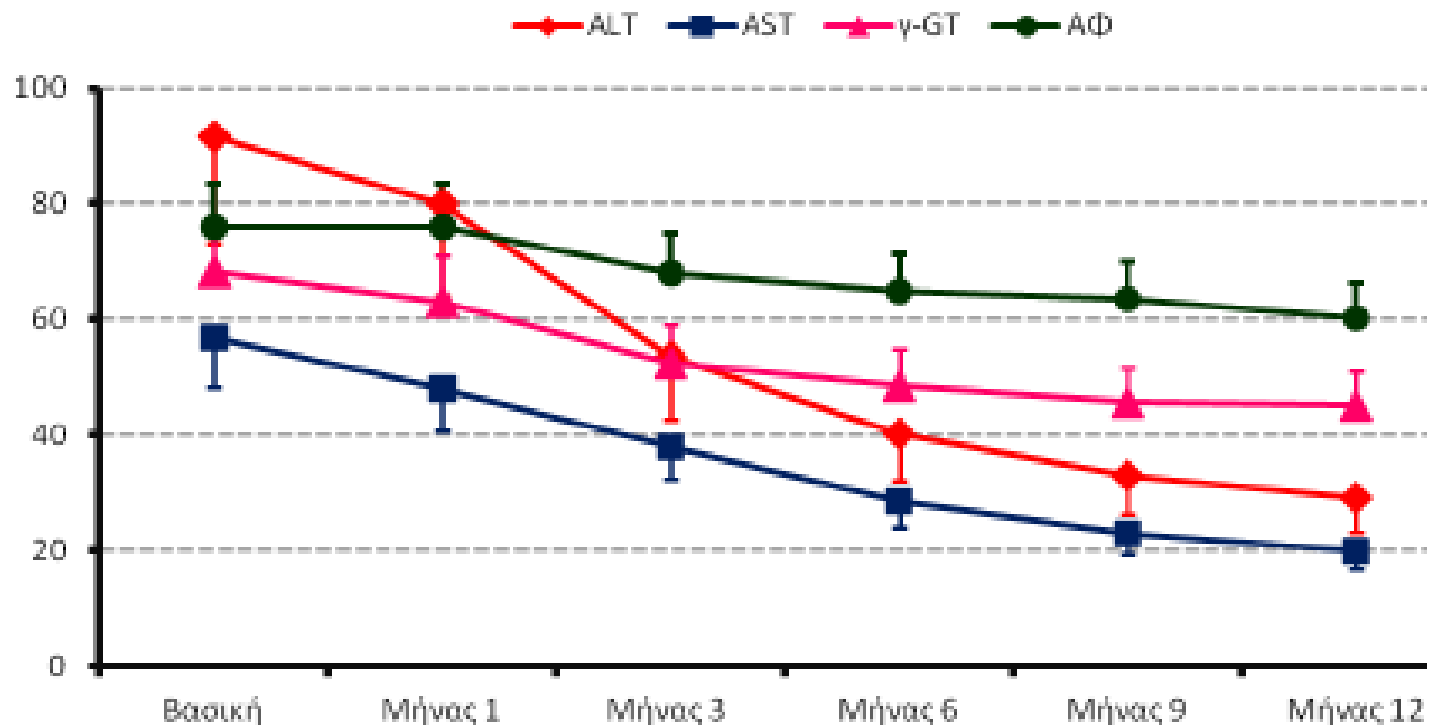
m±SD, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παράμετρος	Βασική μέτρηση	1ος μήνας	3ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας	P ANOVA
ALT (SGPT) IU/L	92 ± 39	80 ± 36	54 ± 22	40 ± 11	33 ± 9	29 ± 8	<0.001
AST (SGOT) IU/L	57 ± 18	48 ± 15	38 ± 12	28 ± 9	23 ± 8	20 ± 6	<0.001
γ-γλουταμυλο τρανσφεράση IU/L	68 ± 20	63 ± 15	52 ± 12	49 ± 9	46 ± 14	45 ± 18	<0.001
Αλκαλική φωσφατάση IU/L	76 ± 16	76 ± 20	71 ± 17	68 ± 16	65 ± 15	64 ± 12	= 0,01

m±SD, ALT (SGPT) = αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST (SGOT) = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Αλλαγές των ηπατικών ενζύμων κατά τη διάρκεια των 12 μηνών θεραπείας με ροσουβαστατίνη 10 mg/ημέρα. ALT =αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST=ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γ-GT =γ - γλουταμυλοτρανσφεράση, ΑΦ =αλκαλική φωσφατάση, όλες οι τιμές είναι σε IU/L.

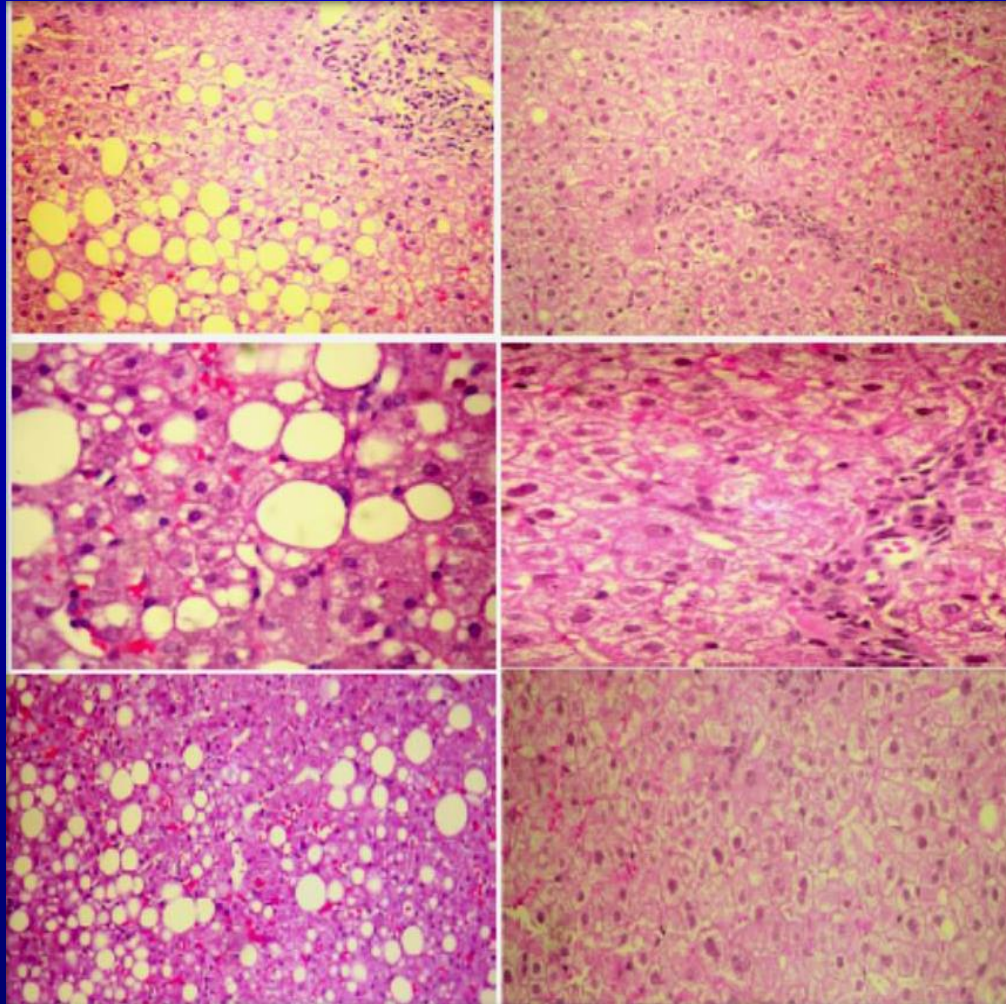
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στεάτωση.

Αεροσφαιροειδής
εκφύλιση των
ηπατοκυττάρων
(ballooning).

Διάχυτη λοβιακή
φλεγμονή.

Περιφλεβικές και
περισηραγγώδεις
διηθήσεις με
κολλαγόνο.



Έναρξη

12 Μήνες

Πλήρης
υποστροφή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Table 1 Grading activity and staging fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis

	Steatosis (1: \leq 33%, 2: 33%-66%, 3: \geq 66%)	Balloonning (zonal location and severity recorded)	Inflammation ¹	
			L-Lobular [(0-3): 0: absent, 1: < 2, 2: 2-4, 3: > 4 foci]	P-Portal [(0-3): 0: absent, 1: mild, 2: moderate, 3: severe]
Grade 1 (mild)	1-2	Minimal, zone 3	L = 1-2	P = 0-1
Grade 2 (moderate)	2-3	Present, zone 3	L = 1-2	P = 1-2
Grade 3 (severe)	2-3	Marked, predominantly zone 3	L = 3	P = 1-2

¹Counted in 20 × fields. Stage of fibrosis: 1: Zone 3 perisinusoidal fibrosis, focal or extensive; 2: As above with focal or extensive periportal fibrosis; 3: Bridging fibrosis; 4: Cirrhosis, probable or definite.

Table 2 Nonalcoholic steatohepatitis Clinical Research Network system for scoring activity and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease

Steatosis grade (S)	Lobular inflammation ¹ (L)	Hepatocyte ballooning (B)
0: < 5%	0: None	0: None
1: 5%-33%	1: < 2	1: Few ballooned cells
2: 34%-66%	2: 2-4	2: Many ballooned cells
3: > 66%	3: > 4	

Brunt ME et al. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2467 – 74.
Kleiner DE et al. Hepatology 2005; 41: 1313 – 21.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Υποστροφή της NASH.
 - Ιστολογική ανταπόκριση.
 - Ομαλοποίηση ηπατικής βιοχημείας.
 - Βελτίωση υπερηχογραφικών ευρημάτων.
2. Υποχώρηση του MetS.
 - Ομαλοποίηση λιπιδαιμικού προφίλ.
3. Ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας.
4. Μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. **Kargiotis K et al. World J Gastroenterol 2015; 21:7860-8.**
- Effect of rosuvastatin on non-alcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolaemia: a preliminary report. **Kargiotis K et al. Curr Vasc Pharmacol 2014; 12: 505-11.**
- Αδιποκίνες και μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος: Από την παθογένεια στη θεραπεία. **Καργιώτης Κ και συν. Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 2011; 2: 188-95.**

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[☆]

European Association for the Study of the Liver (EASL)*, European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO)

Journal of Hepatology 2016 vol. xxx | xxx-xxx

- Pharmacotherapy should be reserved for patients with NASH, particularly for those with significant fibrosis (stage F2 and higher). Patients with less severe

- Liver transplantation is an accepted procedure in NASH patients with end-stage liver disease, with comparable overall survival to other indications, despite a higher cardiovascular mortality. NASH patients with liver failure and/or HCC are candidates for liver transplantation (A1)

- Statins may be confidently used to reduce LDL cholesterol and prevent cardiovascular risk, with no benefits or harm on liver disease. Similarly *n*-3 polyunsaturated fatty acids reduce both plasma and liver lipids, but there are no data to support their use specifically for NASH (B1)



Πινακοθήκη με τους χάρτες, Δυτική πλευρά της αυλής Belvedere, Βατικανό.
Φιλοτεχνήθηκε από τους: Ignazio Danti, Cesare Nebia, Girolamo Muziano κατόπιν ανάθεσης από τον Πάπα Γρηγόριο ΙΓ΄
το έτος 1850.