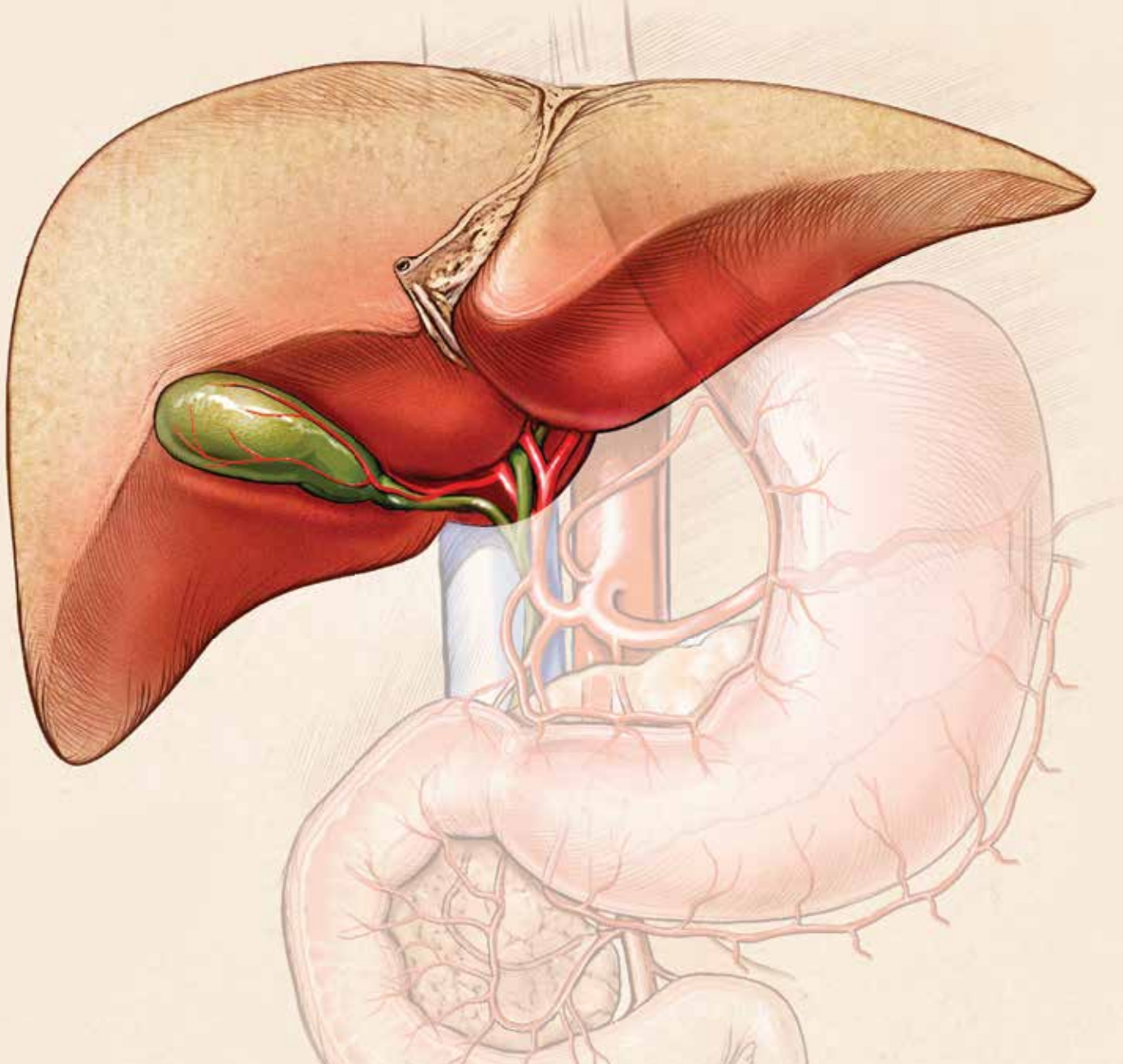


ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 12 Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2018



Όγδοο αφιέρωμα στην Ηπατολογία

ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ
Με ευσένη για τη ζωή.

υγεία ΜΗΤΕΡΑ Αιγτώ

ISSN 1790-4045
Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ και ΛΗΤΩ
του Ομίλου ΥΓΕΙΑ
ISSN 1790-4045

Επιτροπή Σύνταξης

Κωστής Γεωργιλής
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ
Ελπιδοφόρος Δουράτσος
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ
Γεώργιος Καλλιπολίτης
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ
Βασίλειος Πρασόπουλος
Πυρηνικός Ιατρός, Πρόεδρος
Επιστημονική Ένωσης Ιατρών ΥΓΕΙΑ
Ελευθερία Κρικέλη
Παθολόγος, Διευθύντρια
Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ
Μένη Σακλαμάκη - Κοντού
Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας
Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Ιωάννης Αποστολάκης
Παθολόγος,
Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ
(i.apostolakis@hygeia.gr)

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Ιωάννης Πατούλης
Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ
(ipatoulis@hygeia.gr)
Εμμανουήλ Δ. Παπαδάκης
Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ
(e.papadakis@hygeia.gr)

Δημοσιογραφική Επιμέλεια

Μαριλένα Καραμήτρου
Δημοσιογράφος,
Υπεύθυνη Γραφείου Τύπου Ομίλου ΥΓΕΙΑ
(m.karamitrou@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867044)

www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.letto.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργικός

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφιανοπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.
Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232
Τηλ.: 210 6856120 | Fax: 210 6843704

Άρθρα

564

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Ιλιάννα Μάνη
Σπυριδών Π. Ντουράκης

569

Χρόνια ηπατίτιδα C για τον μη ειδικό
Ιωάννης Κοσκίνης

572

Ηπατίτιδα E: ένας νέος τύπος
ιογενούς ηπατίτιδας
ή μία νέα συστηματική νόσος;
Δημήτριος Τσαντούλας

576

Πρωτοπαθής Χολική Χολαγγειίτιδα:
Ένα νέο όνομα για μια παλιά νόσο
Ειρήνη Ι. Ρηγοπούλου

582

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος:
Εισαγωγή
Δημήτριος Τσαντούλας

583

Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος/Ήπατος
(ΜΑΛΝΗ): Κλινικό φάσμα - διάγνωση
Αντώνης Πέπερας

589

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος
(Non-alcoholic fatty liver disease -NAFLD):
Μεταβολικό σύνδρομο και ορμόνες
Ευανθία Διαμάντη-Κανδαράκη

592

Σακχαρώδης διαβήτης και μη αλκοολική
λιπώδης νόσος του ήπατος
Πέτρος Λ. Θωμάκος
Χρήστος Σπ. Ζούπας

596

Μικροβίωμα του εντέρου
και παχυσαρκία
Εμμανουήλ Παπαδάκης

599

Θεραπεία της μη αλκοολικής λιπώδους
νόσου του ήπατος
Δημήτριος Α. Κουντουράς

603

Η θέση της μεταβολικής χειρουργικής
στην αντιμετώπιση της μη-αλκοολικής
λιπώδους νόσου του ήπατος
Χαρίλαος Παππής

605

Η μεταμόσχευση ήπατος σήμερα
Ομιλία Ανδρέα Τζάκη (ΟΥΓΕΙΑ, 2017)
Ελεύθερη απόδοση: Δημήτρης Τσαντούλας

607

Ομίλος ΥΓΕΙΑ - Συνέδρια
Η επιστημονική δραστηριότητα
και οι επόμενες εκδηλώσεις

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματιών. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στο χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: Δ.Θ.Κ.Α.ΥΓΕΙΑ Α.Ε., Ερυθρού Σταυρού 4 & Κηφισός, Τ.Κ.15123, Μαρούσι, Αθήνα - υπόψη κ. Μαριλένας Καραμήτρου

2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο www.hygeia.gr, στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»

3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail m.karamitrou@hygeia.gr

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867044

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: m.karamitrou@hygeia.gr

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

Γράμμα από τη σύνταξη

Είναι η όγδοη συνεχής φορά που ο κ. Δ. Τσαντούλας οργανώνει και πραγματοποιεί την ημερίδα για τις εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος. Πράγματι, από χρόνο σε χρόνο υπάρχουν εξελίξεις οι οποίες αφορούν σε αρκετούς τομείς της ηπατολογίας που αξίζει να είναι γνωστές και σε όσους δεν είναι ηπατολόγοι.

Για τον λόγο αυτό τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» προσφέρουν το ανά χείρας τεύχος τους για την ευρύτερη παρουσίαση των θεμάτων που αναπτύσσονται στην ημερίδα.

Ιωάννης Αποστολάκης

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Ιλιάννα Μάνη

Ειδικευόμενη Παθολόγος, Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο ΓΝΑ
ilianamani@windowslive.com

Σπυρίδων Π. Ντουράκης

Παθολόγος - Ηπατολόγος, Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο ΓΝΑ
spdur@med.uoa.gr

1. Εισαγωγή

Ο όρος οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ - Acute Liver Failure) αναφέρεται στο σύνδρομο της οξείας εκδήλωσης ηπατικής δυσλειτουργίας με εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (ΗΕ) και σημαντικής διαταραχής του ηπατικού μηχανισμού, σε ασθενή χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Η μεμονωμένη διαταραχή της πήξης χωρίς ηπατική εγκεφαλοπάθεια ορίζεται ως οξεία ηπατική βλάβη (ΟΗΒ - Acute Liver Injury).

Για την αξιολόγηση του μηχανισμού της πήξης, χρησιμοποιείται ο Διεθνής Ομαλοποιημένος Λόγος (International Normalized Ratio - INR) ή εναλλακτικά ο χρόνος προθρομβίνης. Για τη διάγνωση ΟΗΑ απαιτείται INR >1,5. Σε νεογνά ή πολύ νεαρά παιδιά, όπου η εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται αργά στην πορεία της νόσου ή απουσιάζει, ΟΗΑ μπορεί να διαγνωσθεί και απουσία ΗΕ αν το INR είναι μεγαλύτερο του 4.

Η διάκριση υποκατηγοριών (μορφών) του συνδρόμου επιτρέπει τον περιορισμό της διαφορικής διάγνωσης, την πρόβλεψη ανάπτυξης επιπλοκών και τον καθορισμό της πρόγνωσης. Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση

έχει ως κριτήριο το μεσοδιάστημα από την εμφάνιση ικτέρου έως την ανάπτυξη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (πίνακας 1). Έτσι, η ΟΗΑ ταξινομείται ως:

1. Υπεροξεία όταν το διάστημα είναι μικρότερο των 7 ημερών,
2. Οξεία για διάστημα 8-28 ημερών, και
3. Υποξεία για μεσοδιάστημα 5-12 εβδομάδων.

Η νόσος με διάρκεια άνω των 28 εβδομάδων θεωρείται χρόνια. Άλλη ταξινόμηση χαρακτηρίζει το σύνδρομο ως κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια για μεσοδιάστημα έως 2 εβδομάδες και υποκεραυνοβόλο για διάστημα 2 εβδομάδες - 3 μήνες.

Για τη διάγνωση ΟΗΑ απαιτείται ο αποκλεισμός χρόνιας ηπατικής βλάβης. Εξαιρέσεις είναι η αυτοάνοση ηπατίτιδα και το σύνδρομο Budd Chiari, με την προϋπόθεση ότι δεν έχουν διαγνωσθεί προηγουμένως και ότι κατά την εκδήλωση ΟΗΑ δεν υπάρχουν κλινικές, εργαστηριακές ή ιστολογικές ενδείξεις κίρρωσης. Επιπλέον εξαίρεση αποτελεί η νόσος Wilson, διαγνωσμένη ή μη, με στοιχεία ή όχι χρόνιας ηπατικής νόσου. Σε αυτήν την περίπτωση, συνήθη εκλυτικά αίτια είναι οι ιογενείς νόσοι ή η μη συμμόρφωση

Πίνακας 1	Ταξινόμηση, κλινικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση στις 3 μορφές οξείας ηπατικής ανεπάρκειας		
	Υπεροξεία	Οξεία	Υποξεία
Χρόνος από ίκτερο ως την εγκεφαλοπάθεια	0-7 ημέρες	1-4 εβδομάδες	5-12 εβδομάδες
Βαρύτητα διαταραχής πήξης	+++	++	+
Βαρύτητα ικτέρου	+	++	+++
Πιθανότητα ενδοκράνιας υπέρτασης	++	++	+/-
Επιβίωση χωρίς ηπατική μεταμόσχευση	Καλή	Ενδιάμεση	Πτωχή
Συνήθη αίτια	Παρακεταμόλη, ηπατίτιδα A & E	Ηπατίτιδα B	Φάρμακα εκτός παρακεταμόλης

στην αγωγή. Ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια σε παρό-
 Ξυνση, όπως χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς ενδείξεις ίνωσης ή
 πυλαίας υπέρτασης, θεωρούνται επίσης ως έχοντες ΟΗΑ.
 Αντιθέτως, κίρρωτικοί ασθενείς που εμφανίζουν οξεία
 ρήξη της αντιρρόπησης με συνοδό ανεπάρκεια οργάνων,
 υπάγονται στο σύνδρομο της οξείας επί χρόνιας ηπατικής
 ανεπάρκειας (Acute on Chronic Liver Failure). Η διάκριση
 μεταξύ των 2 συνδρόμων δεν είναι πάντοτε εύκολη, καθώς
 η κλινική και απεικονιστική εικόνα των ασθενών με ΟΗΑ,
 ιδίως με υποξεία, μπορεί να μιμείται κίρρωση. Χαρακτη-
 ριστικά, συχνά παρατηρούνται απώλεια της ηπατικής μά-
 ζας, αναγεννητικοί όζοι, ασκίτης και ήπια σπληνομεγαλία.
 Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η λήψη λεπτομερούς
 ιστορικού, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης φαρμάκων.

2. Επιδημιολογία

Η ΟΗΑ είναι σύνδρομο με ποικίλες αιτίες και σημαντική
 ετερογένεια ως προς την εκδήλωση, την πορεία της νόσου
 και την τελική έκβαση, καθιστώντας τον υπολογισμό της
 συχνότητάς της δυσχερή. Αναφορές από ανεπτυγμένες
 χώρες υπολογίζουν την επίπτωση σε 1-6 άτομα ανά εκα-
 τομμύριο ανά έτος, με την ΟΗΑ να αποτελεί μόλις το 8%

των ενδείξεων για μεταμόσχευση ήπατος. Στις αναπτυσ-
 σόμενες χώρες, η επίπτωση ενδέχεται να είναι υψηλότερη
 λόγω της έλλειψης μέτρων πρωτογενούς πρόληψης για τη
 μετάδοση των ιογενών ηπατιτίδων.

3. Αιτιολογία

Η αιτιολογία διαφέρει ανά γεωγραφική περιοχή και χρο-
 νική περίοδο μελέτης. Χαρακτηριστικά, στην Ασία και την
 Αφρική οι ιογενείς λοιμώξεις και ιδίως η ηπατίτιδα Ε και Β
 (+/-Δ) και λιγότερο η ηπατίτιδα Α αποτελούν τα συχνότερα
 αναγνωριζόμενα αίτια. Σπανιότερα αίτια ΟΗΑ είναι ο ιός
 του απλού έρπητα 1 και 2, ο ερπητοϊός 6, ο ιός της ανεμο-
 βλογιάς-έρπητα ζωστήρα, ο ιός Epstein-Barr, ο κυτταρο-
 μεγαλοϊός και ο παρβοϊός Β19. Τέλος, αναφέρονται σπα-
 νιότητες περιπτώσεις ΟΗΑ σε έδαφος οξείας ηπατίτιδας C.
 Στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ η φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα
 αποτελεί πλέον τη συνηθέστερη αιτία, με συχνότητα 26%
 και 57% αντιστοίχως. Ο παράγοντας που ενοχοποιείται
 στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι η παρακεταμόλη.
 Αναφορικά με τις υπόλοιπες φαρμακευτικές ουσίες, λιγό-
 τερο από το 10% των ασθενών που παρουσιάζουν φαρμα-
 κευτική ηπατοτοξικότητα θα αναπτύξουν τελικά ΟΗΑ. Ό-

Πίνακας 2	Διαφορική διάγνωση των αιτιών οξείας ηπατικής ανεπάρκειας βάσει κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών
Αιτιολογία	Χαρακτηριστικά
Νεοπλασματική διήθηση	Ιστορικό νεοπλασίας, εκσεσημασμένη ηπατομεγαλία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένοι καρκινικοί δείκτες.
Ισχαιμική ηπατίτιδα	Μεγάλη αύξηση τρανσαμινασών, αύξηση γαλακτικής δεϋδρογενάσης και κρεατινίνης, που εξομαλύνονται σύντομα μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση. Συχνά ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή χρόνιας αναπνευστικής νόσου.
Υπερδοσολογία παρακεταμόλης	Πολύ υψηλές τρανσαμινασές, χαμηλή χολερυθρίνη. Ταχέως εξελισσόμενη νόσος με εμφάνιση οξέωσης και νεφρικής ανεπάρκειας. Τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου ορού αποτελούν δείκτη καλής πρόγνωσης, αλλά κρίζουν αναπλήρωσης.
Φαρμακευτικά αίτια εκτός παρακεταμόλης	Η υποξεία μορφή μπορεί να μιμείται κίρρωση κλινικά και απεικονιστικά.
Οξύ σύνδρομο Budd Chiari	Κοιλιακό άλγος, ασκίτης, ηπατομεγαλία. Απουσία ροής στις ηπατικές φλέβες και αναστροφή ροή στην πυλαία φλέβα στο υπερηχογράφημα.
Νόσος Wilson	Νέοι ασθενείς με Coombs αρνητική αιμολυτική αναιμία, με λόγο αλκαλικής φωσφατάσης προς χολερυθρίνη <4. Δακτύλιοι Kayser-Fleischer, χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος, αυξημένος χαλκός ούρων 24ώρου.
Δηλητηρίαση από μανιτάρια	Γαστρεντερικά συμπτώματα σύντομα μετά τη βρώση. Ταχεία ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης.
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Συνήθως υποξεία. Μπορεί να υπάρχουν αυτοαντισώματα, αυξημένη ανοσοσφαιρίνη G.

μως, το 80% από αυτούς θα καταλήξουν ή θα χρειαστούν μεταμόσχευση ήπατος. Οι υπεύθυνοι παράγοντες διαφέρουν ανά γεωγραφική περιοχή, ακολουθώντας τις τοπικές τάσεις χρήσης φαρμάκων. Τα συχνότερα ενοχοποιούμενα είναι τα αντιφυματικά (ιδίως η ισονιαζίδη), τα αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά (ιδίως νιτροφουραντοΐνη και κετοконаζόλη), τα αντιεπιληπτικά (φαινυτοΐνη και βαλπροϊκό) και τα αντιφλεγμονώδη. Επίσης φυτικά σκευάσματα («βότανα») και συμπληρώματα διατροφής αποτελούν αίτια ΟΗΑ, ιδίως σε χώρες της Ανατολικής Ασίας (αλλά και στη Δύση). Σπανιότερα αίτια ΟΗΑ είναι η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η νεοπλασματική διήθηση του ήπατος, η νόσος Wilson, το σύνδρομο Budd-Chiari, η ισχαιμική ηπατίτιδα, το σύνδρομο αιμόλυσης (Hemolysis) - αυξημένων ηπατικών ενζύμων (Elevated Liver Enzymes) και χαμηλών αιμοπεταλίων (Low Platelets) - HELLP και το οξύ λιπώδες ήπαρ στις εγκυμονού-

σες (πίνακας 2). Στο 17%-38% των περιπτώσεων, η αιτία παραμένει άγνωστη παρά τον ενδελεχή έλεγχο.

4. Αντιμετώπιση

Κατά την εισαγωγή, διενεργείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος ώστε να εκτιμηθεί η βαρύτητα της ηπατικής νόσου και οι συνοδές βλάβες οργάνων και να καθοριστεί η πρόγνωση. Περαιτέρω ιολογικός και ανοσολογικός έλεγχος και η λήψη λεπτομερούς ατομικού ιατρικού και φαρμακευτικού ιστορικού είναι απαραίτητα για την αναζήτηση της υποκείμενης αιτίας.

Ειδική θεραπεία σπάνια είναι διαθέσιμη. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι τα νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα στη βαριά οξεία ηπατίτιδα Β και η Ν-ακετυλοκυστεΐνη στη δηλητηρίαση από υπεροδοσολογία παρακεταμόλης. Ως προς τα γενικά μέτρα νοσηλείας, η αποκατάσταση

Πίνακας 3	Διαγνωστικός έλεγχος, παρακολούθηση και θεραπεία κατά την εισαγωγή ασθενούς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Διαγνωστικός έλεγχος:	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Καλλιέργειες αίματος, ούρων, βρογχικών εκκρίσεων ▶ Ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα ήπατος, αξονική τομογραφία θώρακος/κοιλίας επί ενδείξεων ▶ Ηλεκτροκαρδιογράφημα
Παρακολούθηση:	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Κορεσμός οξυγόνου, αρτηριακή πίεση, σφίξεις, ωριαία αποβολή ούρων ▶ Νευρολογική επανεκτίμηση ανά 2 ώρες
Θεραπεία:	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Χορήγηση διαλύματος γλυκόζης (10%-20%) με στόχο τιμή σακχάρου ± 140 mg/dl ▶ Στόχος νατρίου 135-145 mmol/l ▶ Διόρθωση των παραγόντων πήξης μόνο επί αιμορραγίας ▶ Ν-ακετυλοκυστεΐνη πρώιμα, ακόμα και σε μη επαγόμενη από παρακεταμόλη ηπατική βλάβη
Προληπτικά μέτρα:	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Αποφυγή κατασταλτικών φαρμάκων ▶ Αποφυγή ηπατοτοξικών και νεφροτοξικών ουσιών ▶ Χαμηλή ουδός για έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής επί επιδείνωσης αιμοδυναμικών παραμέτρων ή και επιδείνωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας
Επί ηπατικής εγκεφαλοπάθειας:	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Πρώιμη μεταφορά σε μονάδα αυξημένης φροντίδας ▶ Ήσυχιο περιβάλλον, κλίση κλίνης $>30^\circ$ ▶ Διασωλήνωση επί εγκεφαλοπάθειας 3ου βαθμού ▶ Η χρήση λακτουλόζης και ριφαξιμίνης δεν ενδείκνυται
Επί ενδοκράνιας υπέρτασης:	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Αποφυγή πυρετού, υπερ- και υπογλυκαιμίας, ρύθμιση νατρίου στα 140-145 mmol/L. ▶ Υπέρτονος φυσιολογικός ορός (200ml/2,7% ή 20ml/30%) ή ενδοφλέβια μαννιτόλη σε έγχυση 20 λεπτών. ▶ Επί μη απόκρισης: Υπεραρισμός με στόχο PaCO₂ 25-30 mmHg, ινδομεθακίνη (0,5 mg/kg). Τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν ένδειξη



του ενδαγγειακού όγκου είναι συχνά απαραίτητη. Όμως, απαιτείται προσοχή για την αποφυγή πρόκλησης υπερφόρτωσης όγκου ή ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η πρόσληψη ύδατος και τροφής επιτρέπεται αν ο ασθενής δεν παρουσιάζει σοβαρή διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Επί επιδείνωσής του, η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα ακολουθεί τη διασωλήνωση λόγω του αυξημένου κινδύνου αναγωγής και εισρόφησης. Η προφυλακτική χορήγηση γαστροπροστασίας για τα έλκη από stress ενδείκνυται. Τέλος, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος στις τελευταίες οδηγίες της ενέταξε τη χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης και της μη επαγόμενης από παρακεταμόλη ΟΗΑ.

Η ΟΗΑ, ιδιαίτερα η υπεροξεία, έχει συχνά ταχέως εξελισσόμενη και απρόβλεπτη πορεία. Όλοι οι ασθενείς με INR>1,5 με αυξητική τάση, υπογλυκαιμία, μεταβολική οξέωση και οποιοδήποτε στάδιο ηπατικής εγκεφαλοπά-

θειας πρέπει να μεταφέρονται σε εξειδικευμένα κέντρα με πείρα στη διαχείριση ηπατοπαθών ασθενών. Η ενημέρωση του κέντρου μεταμόσχευσης πρέπει να είναι πρώιμη, ακόμα και όταν ο ασθενής δεν πληροί τα κριτήρια άμεσης μεταφοράς. Στην Ελλάδα, το κέντρο μεταμόσχευσης εδράζεται στη διεύθυνση Av. Τσόχα 5 στην Αθήνα και η επικοινωνία είναι είτε τηλεφωνική (στους αριθμούς +30-213-2027000-1 και 30-213-2027009) είτε μέσω αποστολής ηλεκτρονικού μηνύματος στη διεύθυνση hellenictransplantorg@gmail.com.

Πέραν των γενικών μέτρων, η ΟΗΑ οδηγεί στην εκδήλωση ευρέος φάσματος επιπλοκών όπως η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και η ενδοκράνια υπέρταση, ο υπερκαταβολισμός και οι λοιμώξεις, καθεμία εκ των οποίων χρήζει έγκαιρης αναγνώρισης και εξειδικευμένης αντιμετώπισης (πίνακας 3, εικόνα 1).

5. Πρόγνωση

Η πρόγνωση της ΟΗΑ εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων. Για τον καθορισμό της και τη διάκριση των ασθενών που δεν θα επιβιώσουν χωρίς μεταμόσχευση, έχει αναπτυχθεί σειρά κριτηρίων. Κοινές παράμετροι όλων είναι η αιτιολογία της ΟΗΑ, η ύπαρξη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, η ηλικία του ασθενούς και η βαρύτητα της ηπατικής προσβολής όπως εκτιμάται από τη διαταραχή στην ηπατική λειτουργία ή το βαθμό του ίκτερου. Τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα στην Ευρώπη είναι τα κριτήρια Kings College και Clichy με ευαισθησία 69 και 86% και ειδικότητα 92 και 76% αντιστοίχως (πίνακας 4).

Πίνακας 4	Κριτήρια για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος
King's College criteria	
Οξεία ηπατική ανεπάρκεια από παρακεταμόλη	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ph <7,3 μετά από χορήγηση υγρών και >24 ώρες από τη λήψη παρακεταμόλης ▶ Γαλακτικό οξύ >3 mmol/L, ή ▶ Τα ακόλουθα 3 κριτήρια: 1. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια >3 βαθμού, 2. Κρεατινίνη >300 μmol/L, 3. INR >6,5 	
Οξεία ηπατική ανεπάρκεια από αίτια εκτός παρακεταμόλης	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ INR > 6.5, ή ▶ 3 από τα εξής 5 κριτήρια: 1. Οξεία ηπατική ανεπάρκεια φαρμακευτικής ή άγνωστης αιτιολογίας, 2. Ηλικία <10 έτη ή >40 έτη, 3. Διάστημα από την εμφάνιση ίκτερου έως την ανάπτυξη εγκεφαλοπάθειας >7 ημέρες, 4. Χολερυθρίνη >300 μmol/L, 5. INR > 3.5 	
Beaujon - Paul Brousse criteria (Clichy)	
Σύγχυση ή κώμα (εγκεφαλοπάθεια 3 ή 4)	
Παράγοντας V <20% για ηλικία <30 ετών ή <30% για ηλικία >30 ετών	

Η επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση είναι 40%, με μεγάλη διακύμανση αναλόγως της αιτιολογίας.

Με τη μεταμόσχευση ήπατος η επιβίωση έτους αυξάνεται στο 80%. Συνήθως επιλέγεται η ορθοτοπική μεταμόσχευση από πτωματικό δότη, ενώ λιγότερο συχνές μέθοδοι είναι η μερική-επικουρική και η μεταμόσχευση από ζώντα δότη.

6. Συμπεράσματα

Η ΟΗΑ αποτελεί σπάνιο σύνδρομο με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Οι ασθενείς πρέπει να μεταφέρονται έγκαιρα σε εξειδικευμένα κέντρα, ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη υποστηρικτική ή ειδική αγωγή. Η ενημέρωση του κέντρου μεταμόσχευσης πρέπει να είναι άμεση για ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες.

Abstract

Mani I, Dourakis SP. Acute liver failure. Iatrika Analekta, 2018; 12: 564-568

Acute liver failure (ALF) is the syndrome characterized by acute hepatic dysfunction accompanied with encephalopathy and significant coagulopathy in patients without pre-existing liver damage. Worldwide the majority of cases are attributable to viral hepatitis B (+/-D), A and E. However, in developed countries the incidence of drug induced ALF, especially because of paracetamol overdose, is progressively increasing and in some cases it already predominates. Special treatment is available rarely. Specifically, N-acetylcysteine is used in paracetamol toxicity and nucleos(t)ide analogues in severe hepatitis B. In most cases, supportive care is the only option and is based on the recognition and treatment of ALF complications such as hypovolemia, acute renal injury, intracranial hypertension, infections and catabolism. Prognosis is often uncertain as it depends on a variety of parameters such as etiology, patient age, time from the onset of jaundice to liver encephalopathy and early onset of special or supportive treatment. In order to optimize determination of prognosis and selection of patients requiring urgent liver transplantation, a set of criteria based on the above mentioned parameters has been developed. Patients with adverse prognostic factors should be rapidly transferred to specialized centers as transplantation achieves 80% one year survival.

Βιβλιογραφία

1. Akamatsu N, et al. *Acute liver failure and liver transplantation*. *Intractable Rare Dis Res* 2013; 2: 77-87
2. Arroyo V, et al. *Acute-on-Chronic Liver Failure: Definition, Diagnosis and Clinical Characteristics*. *Semin Liver Dis* 2016; 36:109-116
3. Bernal W, et al. *Acute liver failure*. *N Engl J Med* 2013; 369: 2.525-2.534
4. Bernal W, et al. *Acute liver failure*. *Lancet* 2010; 376: 190-201
5. Bjornsson E, et al. *Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database*. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38
6. Chaudhary D, et al. *Acute Liver Failure from Herpes Simplex Virus in an Immunocompetent Patient Due to Direct Inoculation of the Peritoneum*. *ACG Case Rep J* 2017; 4: e23
7. Flamm SL, et al. *American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure*. *Gastroenterology* 2017; 152: 644-647
8. Germani G, et al. *Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database*. *J Hepatol* 2012; 57: 288-296
9. Lee WM, et al. *American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD position paper: The management of acute liver failure: Update 2011*. *AASLD Guidelines* 2011
10. Lee WM, et al. *Acute liver failure: Summary of a workshop*. *Hepatology* 2008; 47: 1.401-1.415
11. Oketani M, et al. *Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group Of Japan. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009*. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105
12. Wendon J, et al. *EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure*. *J Hepatol* 2017; 66: 1.047-1.081

Χρόνια ηπατίτιδα C για τον μη ειδικό

Ιωάννης Κοσκίνης

Παθολόγος - Ηπατολόγος, Καθηγητής Παθολογίας - Ηπατολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ,
B' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο
koskinasj@yahoo.gr

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας διεθνώς. Η οξεία λοίμωξη (συνήθως ασυμπτωματική) μεταπίπτει σε ποσοστό 80%-90% σε χρόνια. Σε παγκόσμιο επίπεδο η χρόνια φορία του ιού είναι 3% και κυμαίνεται από 0,1% έως 5% στις διάφορες χώρες. Στην Ελλάδα η εκτιμώμενη συχνότητα της χρόνιας HCV λοίμωξης στον γενικό πληθυσμό είναι 1,5%-2% και στους χρήστες τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως περίπου 50%.

Η νόσος διαδράμει χωρίς συμπτώματα, όμως ένα ποσοστό 20%-30% των ασθενών θα αναπτύξει κίρρωση του ήπατος (διαταραχή της αρχιτεκτονικής και της λειτουργίας του οργάνου) σε περίπου 20-30 χρόνια. Σε ασθενείς με κίρρωση η συχνότητα σοβαρής επιδείνωσής της ή ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου υπολογίζεται σε 1%-3% ετησίως. Επιβαρυντικοί παράγοντες γενικώς για την εξέλιξη της νόσου είναι η παρουσία συλλοίμωξης με τον ιό HIV ή τον ιό της ηπατίτιδας B και η κατάχρηση αλκοόλης.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν νέα αντι-ιικά φάρμακα (DAAs) που βασίζονται στο κύκλο ζωής του ιού και χορηγούνται από το στόμα σε διάφορους συνδυασμούς (πίνακας 1). Τα φάρμακα αυτά:

1. Έχουν εξαιρετικά υψηλή αποτελεσματικότητα, δηλαδή μόνιμη κάθαρση του ιού (SVR) σε ποσοστά >95%, α-

νεξαρτήτως από τον τύπο του ιού (γονότυπος) ή το στάδιο της ηπατικής νόσου.

2. Είναι απολύτως ασφαλή και δεν έχουν παρενέργειες (σπάνια αναφέρεται ελαφρά κόπωση ή κεφαλαλγία, που είναι εύκολα διαχειρίσιμες).

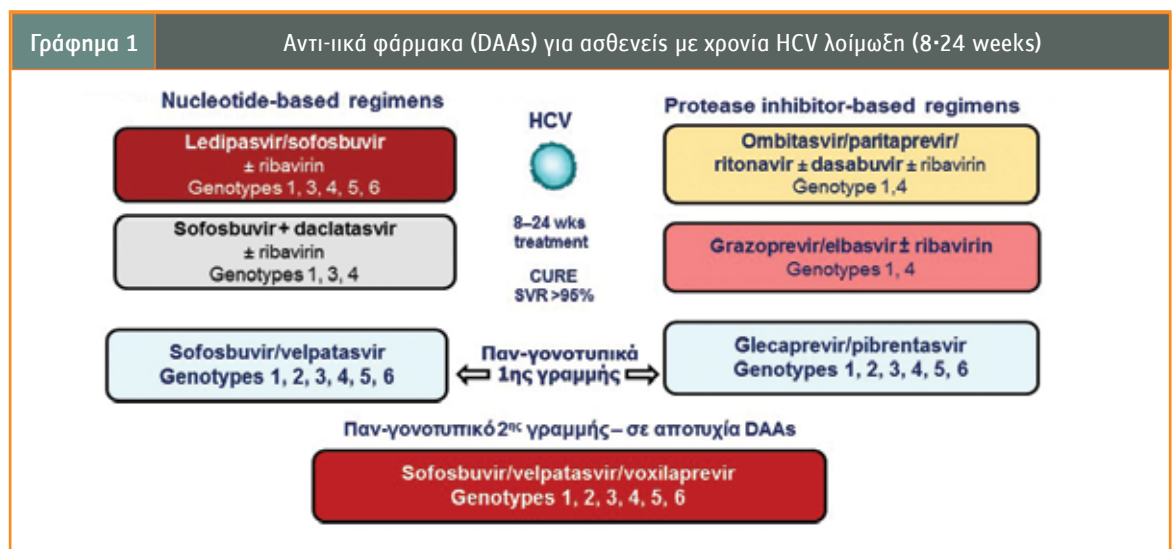
3. Χορηγούνται για χρονικό διάστημα (8-24 εβδομάδες) ανάλογα με την επιλογή του συνδυασμού φαρμάκων, τον γονότυπο του ιού, την παρουσία ή μη κίρρωσης και το ιστορικό προηγηθείσας θεραπειών.

Πολύ πρόσφατα έχουν εγκριθεί νεότερα, πιο απλά στη χορήγηση, αντι-ιικά φάρμακα που καλύπτουν όλους τους τύπους του ιού (παν-γονοτυπικά), έχουν υψηλό γενετικό φραγμό (δηλαδή δεν προκαλούν φαινόμενα αντοχής), δεν απαιτείται η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και χορηγούνται για χρονικό διάστημα (8-12 εβδομάδες) ανάλογα με την επιλογή του συνδυασμού φαρμάκων και την παρουσία ή μη κίρρωσης (γράφημα 1 και πίνακας 1).

Για την έναρξη της αντι-ιικής αγωγής:

1. Είναι απαραίτητο και πρέπει να λαμβάνεται καλό ιστορικό λήψης φαρμάκων από τον ασθενή, και

2. Αναζήτηση για την ανεύρεση πιθανών αλληλεπιδράσεων στον ιστότοπο του Πανεπιστημίου του Λίβερπουλ (link: <https://www.hep-druginteractions.org>). Σε περίπτω-



Πίνακας 1

Σχήματα αντι-ϊικών φαρμάκων για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (ΕΕΜΗ)

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ 1^η ΓΡΑΜΜΗΣ ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΥΣ Η ΕΠΑΝΑΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΛΙΣΘΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C ΚΑΙ ΑΝΤΙΡΡΟΠΩΜΕΝΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΠΟΥ ΑΠΕΤΥΧΑΝ ΣΕ ΣΧΗΜΑ/ΤΑ ΜΕ ΠΙΠΕΡΙΛΙΜΙΝΗ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ-ΑΛΦΑ ΚΑΙ ΡΙΜΠΛΑΒΙΡΙΝΗ (RBV) ΚΑΙ ΕΚΟΥΝ eGFR ≥30 mL/min. Με έντονα γράμματα φαίνονται τα σχήματα που εγκρίνονται σήμερα από τον ΕΟΠΥΥ (ΦΕΚ: 2296/06-07-2017)

	Πρωτοθεραπευόμενοι χωρίς κίρρωση	Επαναθεραπευόμενοι χωρίς κίρρωση	Πρωτοθεραπευόμενοι με κίρρωση	Επαναθεραπευόμενοι με κίρρωση
GT1a	PRV/r/OBV+DSV+RBV x12 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. PRV/r/OBV+DSV+RBV x12 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. PRV/r/OBV+DSV+RBV x12 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.	SOF/LDV +RBV x12 εβδ. PRV/r/OBV+DSV+RBV ³ x12 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.
GT1b	SOF/LDV x8 εβδ. PRV/r/OBV+DSV ³ x8-12 εβδ. GZR/EBR ³ x8-12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. PRV/r/OBV+DSV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. PRV/r/OBV+DSV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.	SOF/LDV +RBV x12 εβδ. PRV/r/OBV+DSV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.
GT2	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.
GT3	SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/VEL +RBV x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.	SOF/VEL +RBV x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.	SOF/VEL +RBV x12 εβδ. GLE/PIB x16 εβδ.
GT4	SOF/LDV x12 εβδ. PRV/r/OBV +RBV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV +RBV x12 εβδ. PRV/r/OBV +RBV x12 εβδ. GZR/EBR ⁴ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x8 εβδ.	SOF/LDV x12 εβδ. PRV/r/OBV +RBV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.	SOF/LDV +RBV x12 εβδ. PRV/r/OBV +RBV x12 εβδ. GZR/EBR ⁴ x12 εβδ. SOF/VEL x12 εβδ. GLE/PIB x12 εβδ.

Τα προτεινόμενα σχήματα από γονότυπο (GT) εμφανίζονται σε σειρά ανάλογη της ημερομηνίας έγκρισής τους από τον ΕΜΑ. SOF: sofosbuvir (Sovaldi[®]), SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni[®]), PRV/r/OBV: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekira[®]), DSV: dasabuvir (Exkivia[®]), GZR/EBR: grazoprevir/eltipasvir (Zepatier[®]), SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa[®]), GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir (Maviret[®]).
³Ότι σε GT1a και κίρρωση και ποσοτούμενη υπέρταση αντιστοίχως. ⁴Ότι σε GT1a και HCV RNA >800.000 IU/mL. ⁵8 εβδ. για F0-F2 και 12 εβδ. για F3. ⁶Ότι σε

ση αντένδειξες συγχορήγησης συνιστάται διακοπή ή αλλαγή φαρμάκου όπου είναι εφικτό. Σπάνια όμως υπάρχει προβληματισμός με τα συνήθη φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς. Επιτρεπτή επίσης είναι η χορήγηση μίας δόσης PPIs (αν είναι απαραίτητο) το πρωί 4 ώρες μετά τη λήψη των αντι-ϊικών φαρμάκων) (γράφημα 2).

Πρόσφατα, έπειτα από απόφαση του Υπουργείου Υγείας (Σεπτέμβριος 2018) εγκρίνονται δωρεάν όλα τα νέα αντι-ϊικά φάρμακα σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανεξαρτήτως βαρύτητας ηπατικής βλάβης (δηλαδή σταδίου ίνωσης) και ανεξαρτήτως κατανάλωσης ή μη αλκοόλης ή χρήσης τοξικών ουσιών ή άλλων νουσοσηροτήτων.

Ο στόχος της επιστημονικής κοινότητας σήμερα (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας - WHO) είναι η εκρίζωση της HCV λοίμωξης και για τον λόγο αυτό:

1. Πρέπει να θεραπεύονται με τα νέα αντι-ϊικά φάρμακα όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανεξαρτήτως του βαθμού της ηπατικής νόσου γιατί έτσι επιτυγχάνεται: α) η αναστολή εξέλιξης σε κίρρωση, η πρόληψη του καρκίνου, η μείωση του κινδύνου ανάπτυξης άλλων νοσημάτων (διαβήτης, λέμφωμα, καρδιαγγειακά συμβάματα), β) η μείωση της μολυσματικότητας (ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου), γ) η αποκατάσταση του αισθήματος ευεξίας και η εξάλειψη της αβεβαιότητας για το μέλλον, και δ) κοινωνικό και οικονομικό όφελος.

Γράφημα 2

Αλληλεπίδραση φαρμάκων

Γράφημα 2. Αλληλεπίδραση φαρμάκων

Drug-Drug Interactions

- πολλές και ενίοτε περίπλοκες με το συνδυασμό των DAAs
- έλεγχος των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής
- αναζήτηση αλληλεπιδράσεων
- Σε αντένδειξη συγχορήγησης, διακοπή ή αλλαγή όπου είναι εφικτό
- Σπάνια προβληματισμός με τα συνήθη φάρμακα – παρακολούθηση ανάλογα

	SM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Anticoagulants	Amiodarone	*	*	*	*
	Digoxin	*	*	*	*
	Flecainide	*	*	*	*
	Verapamil	*	*	*	*
Antidiabetic and anti-obesity agents	Clopidogrel	*	*	*	*
	Dabigatran	*	*	*	*
	Warfarin	*	*	*	*
Beta blockers	Atenolol	*	*	*	*
	Bisoprolol	*	*	*	*
	Propranolol	*	*	*	*
Calcium channel blockers	Amlodipine	*	*	*	*
	Diltiazem	*	*	*	*
	Nifedipine	*	*	*	*
Hypertension and heart failure agents	Atacurin	*	*	*	*
	Candesartan	*	*	*	*
	Doxazosin	*	*	*	*
Enalapril	*	*	*	*	



2. Είναι απαραίτητο να αναπτυχθεί και εφαρμοστεί (είναι σε εξέλιξη) ένα εθνικό πρόγραμμα εξάλειψης του ιού με στόχους: α) τον εντοπισμό όλων των ατόμων με χρόνια HCV λοίμωξη (πίνακας 4) και β) την πρόσβαση όλων ανεξαρτήτως στη θεραπεία με τα νέα αντι-ιικά φάρμακα.

Ο ρόλος του γενικού ιατρού σήμερα είναι σημαντικός και κεντρικός σε αυτήν τη στρατηγική με στόχο: α) την

αναζήτηση και τη διάγνωση της χρόνιας HCV λοίμωξης είτε στον γενικό πληθυσμό είτε σε ειδικές ομάδες (πίνακας 1, διάγραμμα 1) και β) την παραπομπή του ασθενούς σε ειδικό κέντρο για θεραπεία ή ακόμα, όπως και γίνεται σε άλλες χώρες, ακόμα και τη χορήγηση θεραπείας από τον ίδιο σε περιπτώσεις που δεν απαιτείται εξειδικευμένη γνώση λόγω ενδεχόμενα ειδικών συνθηκών του ασθενούς.

Abstract

Koskinas J. Chronic hepatitis C for the non specialist doctor. Iatrika Analekta; 12: 569-571

Chronic hepatitis C is a worldwide health problem with an estimated frequency of 0.5%-2% in the general population. The new pan-genotypic direct acting anti-viral drugs (DAAs) are now available in Greece to cure with no restrictions all patients with HCV in 8-12 weeks with high efficacy (>95% clearance of the virus) and good tolerability profile. Drug-related features need to be considered when selecting the optimal HCV regimen. The WHO and national action plans are to implement and finance healthcare programmes to diagnose and treat all the individuals with chronic HCV infection with a goal to minimize and, over time, eliminate the health burden of viral hepatitis C. In this setting the role of GP is mandatory.

Βιβλιογραφία

1. European Association for the Study of the Liver-EASL. *Recommendations on Treatment on Hepatitis C*. J Hepatol, 2015; 63: 199-236
2. Foster GR, Irving WL, et al. *Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis*. J Hepatol, 2016; 64: 1.224-1.231

Ηπατίτιδα Ε: ένας νέος τύπος ιογενούς ηπατίτιδας ή μία νέα συστηματική νόσος;

Δημήτριος Τσαντούλας

Ηπατολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επ. Διευθυντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

dtsantoulas@hygeia.gr

Η κλασική ιογενής ηπατίτιδα έχει μακρά χρονική διαδρομή. Και ενώ στη δεκαετία του 1960 διακρινόταν σε ηπατίτιδα Α, Β, δ, NANB, σήμερα αναγνωρίζονται οι τύποι Α, Β, δ, C και Ε. Η ηπατίτιδα Ε αναγνωρίστηκε σαν ανεξάρτητη κλινική οντότητα το 1983, οπότε σημειώθηκε η πρώτη άμεση πειραματική απόδειξη παρουσίας ενός νέου ηπατοτρόπου ιού στα κόπρανα ασθενούς, με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Το 1990 αναλύθηκε ένα τμήμα του γονιδιώματος του νέου ιού, που ονομάστηκε ιός ηπατίτιδας Ε (HEV). Ο HEV είναι ένας μικρός, μονής έλικας RNA ιός, 27-34 nm, που ανήκει στην οικογένεια *Heperviridae*, διαθέτει τρία ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (ORF 1-3) που κωδικοποιούν τρεις διαφορετικές πρωτεΐνες και αδρανοποιείται στους 70°C για 2 λεπτά ή με κλωρίωση του ύδατος.

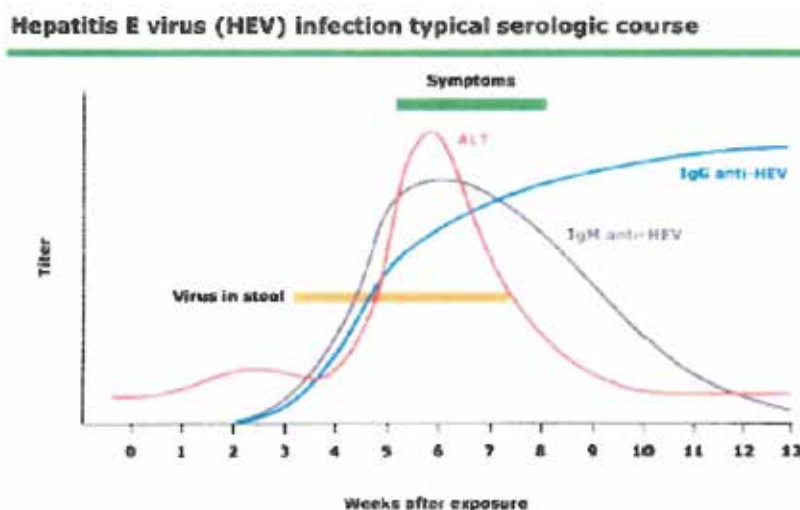
Οξεία ηπατίτιδα Ε

Ο HEV προκαλεί οξεία ηπατίτιδα (γράφημα 1), έπειτα από χρόνο επώασης 15-60 ημερών, που στη μεγάλη πλειονότητά της είναι ασυμπτωματική και αυτοπεριοριζόμενη. Η κλινική της εμφάνιση είναι παρόμοια με των άλλων τύπων ιογενούς ηπατίτιδας (πίνακας 1). Σε αρκετές περιπτώσεις

αναφέρεται χολοστατική εικόνα με ίκτερο συνήθως, που διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες. Σε ποσοστό 0,5%-4% σε εγκύους γυναίκες ή σε άτομα με προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια, η νόσος εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια με υψηλή θνητότητα (20% περίπου στις εγκύους). Διακρίνονται δύο μορφές της οξείας ηπατίτιδας Ε: η επιδημική (που εκφράζεται με συχνά μεγάλες επιδημίες σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής) και η σποραδική. Η εργαστηριακή διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Ε γίνεται με την ανίχνευση των IgM αντι-HEV αντισωμάτων (ELISA), με μεθόδους, όμως, που δεν είναι απόλυτα αξιόπιστες και ευρύτητα διαθέσιμες ακόμη. Τα IgM αντι-HEV αναπτύσσονται 4 εβδομάδες μετά τη μόλυνση και ανιχνεύονται έως 2 περίπου μήνες μετά την έναρξη της νόσου, ενώ στη συνέχεια και για αρκετά χρόνια ανιχνεύονται IgG αντι-HEV. Η άμεση επιβεβαίωση της οξείας ηπατίτιδας Ε γίνεται με την ανίχνευση του HEV RNA με PCR. Τελευταία συζητείται η πιθανότητα ιστολογικής διάγνωσης της ηπατίτιδας Ε με ανοσοϊστοχημική αναγνώριση πρωτεΐνης του HEV, που κωδικοποιείται από το ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης 2, στα μολυσμένα ηπατοκύτταρα.

Γράφημα 1

Τυπική ορολογική πορεία της μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε



Πίνακας 1	Οξεία ηπατίτιδα Ε: η κλινική εμφάνιση
	Ανορεξία (66%-100%)
	Ναυτία, έμετος (30%-100%)
	Πυρετός (25%-97%)
	Πόνος στο δεξιό υποχόνδριο (35%-80%)
	Ίκτερος (συχνά)
	Κνησμός (50%)
	Μυαλγίες, αρθραλγίες
	Ηπατομεγαλία (10%-85%)

Επιδημιολογία

Αν και έχουν περιγραφεί 8 γονότυποι του HEV, μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί 4 παθογόνοι για τον άνθρωπο γονότυποι (1-4). Από αυτούς, οι γονότυποι 1 και 2 είναι παθογόνοι μόνο για τον άνθρωπο, ενώ οι 3 και 4 μολύνουν, εκτός από τον άνθρωπο, και ζώα (χοίρους, πρόβατα, αγελάδες, ελάφια, κουνέλια, δελφίνια, πιθήκους, αρκούδες κ.ά.). Οι γονότυποι 5 και 6 έχουν αναφερθεί μόνο σε αγριόχοιρους, ο γονότυπος 7 έχει βρεθεί σε ασθενή που συχνά κατανάλωνε κρέας και γάλα καμήλας. Σε καμήλες έχει βρεθεί και ο γονότυπος 8. Οι HEV γονότυποι διαφέρουν στη γεωγραφική τους κατανομή και στον τρόπο μετάδοσης της λοίμωξης.

Οι γονότυποι 1 και 2, στους οποίους οφείλονται και οι μεγάλες επιδημίες που αρχικά γνωρίζαμε, ανευρίσκονται κυρίως στην Ασία, την Αφρική και το Μεξικό (ο γονότυπος 2) και προκαλούν μετάδοση μέσω μολυσμένων υδάτων. Ο 3 έχει παγκόσμια κατανομή και είναι κυρίαρχος στην Ευρώπη, ενώ ο 4 ανευρίσκεται κυρίως στην Ευρώπη και την Ασία (πίνακας 2). Οι γονότυποι 3 και 4 είναι ενδημικοί σε πολλά ζώα, κυρίως στους χοίρους, και προκαλούν λοίμωξη από βρώση μολυσμένης τροφής κυρίως. Ενδεικτικά αναφέρεται η ανεύρεση υψηλού ποσοστού HEV RNA σε ήπαρ χοίρων και λουκάνικα, σε έρευνα που έγινε σε παντοπωλεία των ΗΠΑ. Όσα πιστεύαμε για τη HEV λοίμωξη στον δυτικό κόσμο, έχουν υποστεί ουσιαστική αλλαγή την τελευταία δεκαετία. Από το 1970, εθεωρείτο νόσος των ταξιδιωτών στις τροπικές χώρες. Σήμερα, πολλές τελευταίες δημοσιεύσεις δείχνουν ότι η μόλυνση από HEV είναι πάρα πολύ συχνότερη απ' ό,τι πιστεύαμε σε πολλές βιομηχανοποιημένες χώρες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής, όπου επικρατεί ο γονότυπος 3, που κυρίως μεταδίδεται από κατανάλωση

Πίνακας 2	Γονότυποι ιού ηπατίτιδας Ε	
	Ξενιστής	Γεωγραφική κατανομή
1	Άνθρωπος	Ασία, Αφρική
2	Άνθρωπος	Ασία, Αφρική, Μεξικό
3	Άνθρωπος, οικόσιτα, άγρια ζώα	Παγκόσμια, κυρίαρχος στην Ευρώπη
4	Άνθρωπος οικόσιτα, άγρια ζώα	Ευρώπη, Ασία

κρέατος (ιδιαίτερα χοιρινού), ενώ φαίνεται ότι παίζει ρόλο και η μετάδοση από αίμα ή προϊόντα του. Γενικά, η HEV IgG οροθετικότητα είναι αυξημένη σε αναπτυσσόμενες χώρες (10%-70%) με ποσοστό στην Ασία 50%, σε σχέση με αναπτυγμένες χώρες (1%-21%). Στις ΗΠΑ το ποσοστό έχει βρεθεί 21% και στην Κεντρική Αμερική 25%. Στην Ευρώπη η οροθετικότητα κυμαίνεται από 1,8% μέχρι 52,5%, με μεγαλύτερα ποσοστά στη Γαλλία, τη Γερμανία, τη Δανία και την Αυστρία και ιδιαίτερα αυξημένα σε ορισμένες ομάδες (π.χ. κληνοί 80%). Τα ποσοστά αυτά ίσως υποεκτιμώνται λόγω έλλειψης ικανής ευαισθησίας και ειδικότητα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται. Αλλαγή επιδημιολογίας με εμφάνιση γονότυπου 3 και 4 εκεί όπου επικρατούσαν οι 1 και 2 (παράδειγμα η Ανατολική Κίνα). Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι συμβαίνουν τουλάχιστον 2 εκατομμύρια λοιμώξεις κάθε χρόνο στην Ευρώπη. Επιπλέον, η ηπατίτιδα Ε αποτελεί ποσοστό 2%-4% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας σε χώρες της Ευρώπης, ίσως προκαλεί και μικρές επιδημίες, ενώ παρουσιάζει σημαντική αύξηση (δεκαπλάσια) την τελευταία δεκαετία.

Στην Ελλάδα, σε λίγες μελέτες που έχουν γίνει, ο επιπολασμός IgG αντι-HEV αντισωμάτων κυμαίνεται από 0,23% μέχρι 6,4% σε αιμοδότες, ενώ στους μετανάστες βρέθηκε σε 4,85%. Έχουν αναφερθεί και αρκετές περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Ε. Παρουσία hot spots σε νοτιοδυτική Γαλλία, Ολλανδία, Σκωτία, Δυτική Γερμανία, Τσεχία, Ιταλία, Πολωνία. Γενικά, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) υπολογίζει 20 εκατομμύρια νέες μολύνσεις κάθε χρόνο, με περισσότερες από 3 εκατομμύρια περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας και περισσότερους από 55.000 θανάτους. Οι αριθμοί αυτοί σήμερα θεωρούνται ότι υποεκτιμούν το πρόβλημα. Έτσι, γίνεται φανερό ότι η λοίμωξη από τον ιό ηπατίτιδας Ε αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως.

Χρονία ηπατίτιδα Ε

Το 2008 περιγράφηκε η πρώτη περίπτωση χρονίας ηπατίτιδας Ε σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή. Η χρονία ηπατίτιδα Ε ορίζεται από παραμονή του HEV RNA στον ορό ή τα κόπρανα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών -για μερικούς ερευνητές 3 μηνών. Έχει αναφερθεί μόνο από γονότυπους 3 (κυρίως) και 4 και έχει τα ίδια κλινικά εργαστηριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά με τους άλλους τύπους χρονίας ιογενούς ηπατίτιδας, με εξέλιξη προς ίνωση και κίρρωση. Αναπτύσσεται μόνο σε ανοσοκατασταλ-

μένους ασθενείς, σε υψηλό ποσοστό, κυρίως σε μεταμοσχευμένους για συμπαγή όργανα ή μυελό των οστών και πάσχοντες από HIV λοίμωξη.

Εξωηπατικές εκδηλώσεις

Η HEV λοίμωξη δεν φαίνεται να περιορίζεται στο ήπαρ, αλλά αφορά και άλλα όργανα. Αυτό υποστηρίζεται από κλινικές παρατηρήσεις, ορολογικές μελέτες, αλλά και πειράματα σε ζώα. Εκδηλώσεις από άλλα όργανα έχουν περιγραφεί κατά τη διάρκεια ή έπειτα από οξεία ηπατίτιδα Ε ή χρόνια HEV λοίμωξη, χωρίς αυτό να σημαίνει υποχρεωτικά ότι η συσχέτιση είναι αιτιολογική, με την παθοφυσιολογική απόδειξη του τι ακριβώς συμβαίνει ακόμη να εκκρεμεί. Πιθανοί μηχανισμοί είναι κατ' ευθείαν ιστική βλάβη από εξωηπατική εντόπιση και πολλαπλασιασμό του HEV ή ανοσολογική βλάβη μέσω πιθανού μοριακού μιμητισμού. Κριτήρια για πιθανή αιτιολογική σχέση περιλαμβάνουν: ισχυρή συσχέτιση, αναφορά και από άλλους ερευνητές, εμφάνιση κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την HEV λοίμωξη (χρονική συσχέτιση), ανάλογη αναφορά για άλλες ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. ηπατίτιδα C) και πειραματικές μελέτες.

Στις εξωηπατικές εκδηλώσεις που έχουν αναφερθεί, περιλαμβάνονται αρκετά συχνά νευρολογικές διαταραχές που αφορούν κυρίως το περιφερικό νευρικό σύστημα. Το 2000 δημοσιεύθηκε η πρώτη περίπτωση συνδρόμου Guillain-Barre (GBS) σε ασθενή με οξεία ηπατίτιδα Ε, στην Ινδία. Έκτοτε έχουν δημοσιευθεί 2 σοβαρές μελέτες και αρκετές περιπτώσεις, όχι σε σχέση με κάποιον ειδικά γονότυπο. Το υψηλό ποσοστό HEV RNA (5%-11%) και οι αρκετές αναφορές κάνουν πολύ πιθανή την αιτιολογική σχέση, όπως και με την ατροφική νευρίτιδα του βραχιονίου πλέγματος, που συνδέεται με οξεία ηπατίτιδα Ε από γονότυπο 3. Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις περιφερικής παράλυσης του προσωπικού νεύρου σε παρουσία HEV λοίμωξης. Είναι γνωστό ότι η αντι-HEV οροθετικότητα είναι σημαντικά αυξημένη σε νεφροπαθείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, με ποσοστό που φθάνει το 40% σε υποψήφιους για μεταμόσχευση ασθενείς, HEV RNA και HEV αντιγόνα έχουν ανιχνευθεί στα ούρα ασθενών, όπως και ζώων (πίθηκοι, κουνέλια) με χρόνια HEV λοίμωξη. Νεφρική βλάβη από HEV λοίμωξη, υποστηρίζεται κυρίως από μια γαλλική μελέτη 51 ασθενών με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και HEV λοίμωξη, οξεία ή χρόνια από γονότυπο 3. Οι νεφρικές βλάβες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς περιλαμβάνουν: μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονε-

φρίτιδα, νεφροαγγειοσκλήρυνση, IgA νεφροπάθεια. Ο μηχανισμός βλάβης μπορεί να είναι νεφροτοξικός από τον HEV, είτε ανοσολογικός, με σχηματισμό π.χ. ανοσοσυμπλεγμάτων. Έχουν περιγραφεί 10 περιπτώσεις μεικτής κρουσφαιριναιμίας σε σχέση με οξεία ηπατίτιδα Ε από γονότυπο 3. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα έχει η αναζήτηση HEV RNA στο κρουσίζημα. Αυξημένη συχνότητα αντι-HEV IgG έχει βρεθεί σε μελέτες από τη Γερμανία και την Ολλανδία σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα. Αυτό έχει δημιουργήσει κάποια ερωτήματα είτε για το αν η HEV λοίμωξη μπορεί να πυροδοτήσει την ανάπτυξη αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε προδιατεθειμένα άτομα, κάτι που συμβαίνει με την ηπατίτιδα Α, είτε αν η παρουσία HEV λοίμωξης δικαιολογεί κάποιες, ελάχιστες, αποτυχίες της κλασικής θεραπείας της αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας σε σχέση με HEV λοίμωξη, με εμπλοκή του γονότυπου 1, κυρίως στη Νότια Ασία (Ινδία-Νεπάλ). Η τυπική περίπτωση αφορά νεαρό Ινδό που αναπτύσσει ελαφρά ή μέσης βαρύτητας οξεία παγκρεατίτιδα εντός 2 εβδομάδων από την προσβολή οξείας, ικτερικής συνήθως, ηπατίτιδας Ε. Ο αριθμός των περιπτώσεων που αναφέρονται, η χρονική σχέση με την ανάπτυξη οξείας ηπατίτιδας Ε και το γεγονός ότι οξεία παγκρεατίτιδα αναπτύσσεται και σε σχέση με άλλα αίτια ιογενούς ηπατίτιδας (Α, Β, C) υποστηρίζουν πιθανή αιτιολογική σύνδεση. Έτσι, σε ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα Ε που εμφανίζουν σοβαρό κοιλιακό πόνο, πρέπει να τίθεται υποψία οξείας παγκρεατίτιδας. Αιματολογικές διαταραχές που έχουν περιγραφεί σε σχέση με HEV λοίμωξη περιλαμβάνουν θρομβοπενία, μονοκλωνική γαμμαπάθεια, αιμολυτική αναιμία (έλλειψη G6PD) και απλαστική αναιμία, που ως γνωστόν παρατηρείται και στην οξεία ηπατίτιδα Β.

Άλλες εξωηπατικές νόσοι που σπανιότερα παρατηρούνται σε σχέση με την HEV λοίμωξη, είναι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, η μυοσίτιδα και η πορφύρα Henoch-Schonlein. Τελευταία, μελέτη από την Κίνα υποστηρίζει τη συσχέτιση της οξείας ηπατίτιδας Ε με μυσασθένεια. Από τα παραπάνω προκύπτει το μήνυμα ότι οι μεν πατολόγοι πρέπει να είναι ενήμεροι ότι είναι δυνατό ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα Ε να εμφανίσουν εκδηλώσεις από άλλα όργανα, οι δε γιατροί άλλων ειδικοτήτων (νευρολόγοι, νεφρολόγοι, γαστρεντερολόγοι, αιματολόγοι, ρευματολόγοι κ.ά.) να θεωρούν την HEV λοίμωξη σαν πιθανό αίτιο για κάποια από τα νοσήματα της ειδικότητάς τους.

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση της οξείας ηπατίτιδας Ε είναι συνήθως συμπτωματική, καθώς η νόσος σε ανοσοεπαρκή άτομα είναι ήπια και αυτοπεριοριζόμενη. Ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα πρέπει, αν είναι εφικτό, να νοσηλεύονται σε Μονάδα Μεταμόσχευσης Ήπατος. Στη χρόνια ηπατίτιδα Ε, που συμβαίνει, όπως αναφέρθηκε ήδη, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, αρχικά επιχειρείται μείωση της ανοσοκαταστολής, με την οποία αναφέρεται ότι επιτυγχάνεται κάθαρση του ΗΕV σε ποσοστό μέχρι 30%. Χορηγείται, επίσης, ριμπαβιρίνη σε δόση 600-1.000 mg/ημέρα, για 12 ή και 24 εβδομάδες με ικανοποιητικά αποτελέσματα (μόνιμη ανταπόκριση 80%). Σε πρόκληση σοβαρής αναιμίας χορηγείται

ερυθροποιητίνη. Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης πεγκυλιωμένη α-ιντερφερόνη, όπως και από του στόματος δρώντα αντιικά, π.χ. sofosbuvir, με αμφίβολα αποτελέσματα. Σε παρουσία εξωηπατικών εκδηλώσεων χορηγούνται μαζί με τη ριμπαβιρίνη και κορτικοστεροειδή.

Πρόληψη

Σε ενδημικές περιοχές πρέπει να λαμβάνονται τα γενικά μέτρα που προτείνονται για την πρόληψη της διάρροιας των ταξιδιωτών. Επίσης συνιστάται η κατανάλωση καλά ψημένου κρέατος, ιδιαίτερα του χοιρινού. Υπάρχει αποτελεσματικό ανασυνδυασμένο εμβόλιο, που κυκλοφορεί όμως μόνο στην Κίνα.

Abstract

Tsantoulas D. Hepatitis E virus infection. *Iatrika Analekta*, 2018; 12: 572-575

Hepatitis E virus (HEV) is a single stranded RNA virus, causing a self-limited, enterically transmitted acute hepatitis. HEV infection has a global distribution with higher prevalence in developing countries. There are four genotypes infecting humans. Transmission of HEV can occur through contaminated food and water, blood transfusions and from mother to child. Genotypes 1 and 2 typically cause sporadic hepatitis and outbreaks in Asia and Africa. By contrast, zoonotic transmission, from ingestion of undercooked meat or close contact with animals, usually occurs in Europe, North America and Far East Asia, resulting from genotype 3 and less frequently, genotype 4. Up to 60 percent of patients with acute hepatitis E may have prolonged cholestasis, while acute hepatic failure is more likely in pregnant women or those with preexisting liver disease. Chronic hepatitis E has been described almost exclusively in immunocompromised persons (eg, organ transplantation). The diagnosis of acute hepatitis E is made by detection of IgM antibodies to HEV and of chronic by detection of HEV RNA for longer than 6 months. Many extra hepatic manifestations have been described in connection with HEV infection (neurological, nephrological, haematological etc.). The management of acute hepatitis E is usually supportive and of chronic involves a reduction of immunosuppressive therapy and the use of antiviral agents, as ribavirin.

Βιβλιογραφία

Προτείνονται για λεπτομερέστερη μελέτη

1. Dalton HR, Van Eijk JJJ, Cintas P, et al. *Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: a prospective multicenter study*. *J Hepatol*, 2017; 67: 925-932
2. European Association for the study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection*. *J Hepatol*, 2018; 68: 1.256-1.271
3. Emerson SU, Purcell RH. *Hepatitis E virus*. *Rev Med Virol*, 2003; 13: 145-154
4. Kamar N, Abravamel F, Lhomme S, et al. *Hepatitis E virus: Chronic infection, extra-hepatic manifestations and treatment*. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015; 39: 20-27.
5. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. *Hepatitis E*. *Lancet*, 2012; 379: 2.477-2.488
6. Κουτρομυρή Χ, Σεβαστιανός ΒΑ, Βρυώνη Γ, Τσακρής Α. *Ηπατίτιδα Ε, μία αναδυόμενη λοίμωξη στην Ευρώπη*. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2013; 30 (4): 436-448
7. Lenggenhager D, Gouttenoire J, Malehmir M, et al. *Visualization of hepatitis E virus RNA and proteins in the human liver*. *J Hepatol*, 2017; 67: 471-479
8. Pischke S, Harti J, Pas SD. *Hepatitis E virus: Infection beyond the liver?* *J Hepatol*, 2017; 66: 1.082-1.095
9. Sherman KE. *Hepatitis E virus infection*. *Uptodate*, 2017
10. Χολόγκιτας Ε, Σάββας Σ, Μάνεσης Ε, et al. *Οξεία ηπατίτιδα από τον ιό της ηπατίτιδας Ε*. *Ιατρική*, 2007; 91: 170-17
11. Wang L, Gao F, et al. *Association of hepatitis E virus infection and myasthenia gravis: A pilot study*. *J Hepatol*, 2018; 68: 1.318-1.320.

Πρωτοπαθής Χολική Χολαγγειίτιδα: Ένα νέο όνομα για μια παλιά νόσο

Ειρήνη Ι. Ρηγοπούλου

Παθολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

eirigoroulou@med.uth.gr

Η Πρωτοπαθής Χολική Χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ), παλαιότερα γνωστή και ως Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση (ΠΧΚ), είναι ένα χρόνιο χολοστατικό νόσημα αυτοάνοσου αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA) και την προσβολή των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων.

Το 1851 οι Addison και Gull ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν ασθενείς με φαινότυπο που θα μπορούσε να αντιστοιχεί με αυτόν της νόσου. Ο όρος Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1950 από τους Ahrens και συνεργάτες για ασθενείς που είχαν ίκτερο. Η πρώτη σειρά ασθενών με Πρωτοπαθή Χολική Κίρρωση παρουσιάστηκε από τους Sherlock και συνεργάτες το 1959. Στις πρώτες αυτές αναφορές, σημαντικό ποσοστό ασθενών είχε κατά τη διάγνωση ίκτερο και συμπτώματα μη αντιρροπούμενης κίρρωσης και σχεδόν όλοι οι ασθενείς πέθαιναν από κίρρωση και ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια μέσα σε 10 χρόνια από τη διάγνωση.

Μελέτες των τελευταίων δεκαετιών συνέβαλαν ουσιαστικά στο να αλλάξει η θεώρησή μας για την επιδημιολογία και τη φυσική ιστορία της ΠΧΧ και να διατυπωθούν ενστάσεις για την εγκυρότητα του όρου «Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση». Ήδη από το 1959 η Dame Sheila Sherlock είχε προβάλει τους ενδοιασμούς της ως αναφορά το όνομα βάσει παρατηρήσεων ότι αρκετοί ασθενείς δεν ήταν κίρρωτικοί κατά τη διάγνωση, ενώ αρκετοί ασυμπτωματικοί ασθενείς επιβίωναν πέραν της δεκαετίας.

Η αλλαγή του ονόματος της νόσου σε Πρωτοπαθής Χολική Χολαγγειίτιδα, όπως αποδόθηκε ο όρος «Primary Biliary Cholangitis» στα ελληνικά, άλλαξε επίσημα το 2014 έπειτα από ισχυρές πιέσεις από συλλόγους ασθενών και τη συναίνεση των μεγαλύτερων επιστημονικών εταιρειών στην χώρα της Ηπατολογίας, όπως το EASL (European Association for the Study of the Liver) και το AASLD (American Association for the Study of the Liver). Με την αφαίρεση της λέξης «κίρρωση» θεωρείται ότι έχει εκλείψει πλέον το στίγμα που ακολουθούσε τους ασθενείς

αυτούς και ως αποτέλεσμα και οι συνέπειες που απέρρεαν από αυτό. Ο νέος όρος θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει πολύ καλύτερα τη φυσική πορεία της νόσου, μετά τις νέες γνώσεις των τελευταίων ετών, ενώ για αρκετούς ηπατολόγους θεωρείται ότι αποτελεί έναν μη ειδικό όρο για ένα νόσημα για το οποίο ακόμα έχουμε αρκετά ερωτήματα κυρίως ως αναφορά στην αιτιολογία και παθογένειά του.

Στις ακόλουθες παραγράφους θα παρουσιαστούν, συνοπτικά κυρίως, νεότερα δεδομένα που αφορούν στην επιδημιολογία, φυσική ιστορία, παθογένεια και θεραπεία της ΠΧΧ.

Επιδημιολογικά δεδομένα για την ΠΧΧ

Η πρώτη επιδημιολογική μελέτη, χρονολογούμενη το 1974, από τους Hamlyn και Sherlock, ήταν έρευνα βασισμένη σε πιστοποιητικά θανάτων από την περιοχή της Αγγλίας και της Ουαλίας. Αυτήν την περίοδο η νόσος θεωρούνταν σπάνια, με προδιαγεγραμμένη πορεία στον θάνατο, και χωρίς αποτελεσματική θεραπεία που να μπορεί να τροποποιήσει την φυσική πορεία της νόσου.

Η γεωεπιδημιολογία της ΠΧΧ έχει αλλάξει σημαντικά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, βάσει δεδομένων μελετών στις οποίες αναδεικνύεται αξιοσημείωτη αύξηση του επιπολασμού, ενώ η επίπτωση της νόσου αναφέρεται ότι παραμένει είτε σταθερή είτε αυξανόμενη σύμφωνα με κάποιες μελέτες.

Σε παγκόσμιο επίπεδο η νόσος δεν έχει ομοιογενή κατανομή και έχουν καταγραφεί σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε περιοχές. Συγκεκριμένα, τα υψηλότερα ποσοστά έχουν καταγραφεί στη Βόρεια Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, όπου έχουν γίνει οι περισσότερες μελέτες, με επίπτωση και επιπολασμό που κυμαίνονται από 3,3 έως 5,8 ανά εκατομμύριο άτομα ανά έτος και από 19 έως 402 ανά εκατομμύριο αντίστοιχα. Πρόσφατα, μια μελέτη από την Κεντρική Ελλάδα κατέγραψε επιπολασμό >800 ανά εκατομμύριο, θέτοντας υπό αμφισβήτηση το «δόγμα» υψηλότερου επιπολασμού των αυτοάνοσων νοσημάτων στον

Βορρά συγκριτικά με τον Νότο (North-South gradient). Ο χαμηλότερος επιπολασμός έχει μέχρι τώρα καταγραφεί στο Χονγκ Κονγκ και στη Νότια Κορέα (56,4 και 47,5 ανά εκατομμύριο αντίστοιχα).

Η αύξηση αυτή θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων. Η αυξημένη επαγρύπνηση των γιατρών για τη νόσο σε συνδυασμό με τις προόδους στη διάγνωση της νόσου, με τη σημαντικότερη να είναι η ανακάλυψη των AMA, έχουν οδηγήσει στη διάγνωση της ΠΧΧ σε πιο πρώιμα στάδια. Παράλληλα, η χρήση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος (UDCA) ως μόνης εγκεκριμένης θεραπείας από τη δεκαετία του '80 μέχρι πρόσφατα, έχει επίσης συμβάλει στην αύξηση του επιπολασμού της νόσου. Συχνά, όμως, έχει αμφισβητηθεί κατά πόσο οι διαφορές στην επιδημιολογία της νόσου είναι υπαρκτές ή είναι αποτέλεσμα της εξειδίκευσης των γιατρών και της ευκολότερης πρόσβασης των ασθενών στο σύστημα υγείας.

Μελέτες από το Newcastle στα τέλη της δεκαετίας του '90 έχουν συμβάλει κατά πολύ προς αυτήν την κατεύθυνση, δεδομένου ότι έχουν θεσπίσει κάποια κριτήρια για την ευκολότερη ανεύρεση ασθενών με ΠΧΧ.

Αιτιοπαθογένεια της ΠΧΧ

Παρά τις εξελίξεις στον τομέα της επιδημιολογίας, η αιτιολογία της νόσου παραμένει εν ολίγοις άγνωστη. Όπως και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, πληθαίνουν τα δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η παθογένεια της ΠΧΧ είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων οι οποίοι αλληλεπιδρούν. Περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι μπορεί να δράσουν ως εκλυτικό αίτιο (trigger) σε άτομα με «κατάλληλο» γενετικό υπόβαθρο.

Δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης είναι η αυξημένη συχνότητα του νοσήματος σε μονοζυγωτικούς διδύμους, η αυξημένη συχνότητα μέσα σε οικογένειες, και κυρίως σε συγγενείς πρώτου βαθμού και σημαντικές συσχετίσεις με συγκεκριμένους γενετικούς πολυμορφισμούς.

Την τελευταία δεκαετία η χρήση μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies - GWAS) σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΠΧΧ βοήθησε στην κατανόηση του γενετικών συσχετίσεων με το νόσημα. Αρκετές μελέτες, αρχικά από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική και αργότερα από την Ασία (Ιαπωνία και Κίνα), ανέδειξαν συσχετίσεις με HLA και μη-HLA γονίδια και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΠΧΧ. Ενδιαφέρον είναι

ότι αυτοί οι γενετικοί πολυμορφισμοί σχετίζονται με αρκετούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αντιγονοπαρουσίαση, στην ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και τη λειτουργία των Β κυττάρων. Συγκεκριμένα, ως αναφορά στα HLA γονίδια, τα αλληλία HLA DRB1*07, *08 φάνηκε να σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για ανάπτυξη της ΠΧΧ, ενώ τα αλληλία HLA DR*11, *12, *13 και *15 φαίνεται να προσφέρουν προστασία από τη νόσο.

Σε ασθενείς ευρωπαϊκής προέλευσης υπήρξε ισχυρή συσχέτιση με πολυμορφισμούς στο γονίδιο της ιντερλευκίνης (IL)-12A και IL-12RB, ενώ ανάλογες συσχετίσεις δεν φάνηκαν σε Ασιάτες ασθενείς. Άλλες συσχετίσεις με την ΠΧΧ είναι ο ρυθμιστικός παράγοντας 5 της ιντερφερόνης (interferon regulatory factor 5-IRF5), η τρανσπορίνη 3 (TNPO3) και ο μεταγραφικός παράγοντας Spi-B (SPIB). Στο μέλλον θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί κατά πόσο η παρουσία συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών σχετίζεται με υποτύπους της νόσου.

Ενδείξεις υπέρ του ρόλου επιδημιολογικών παραμέτρων στην παθογένεια της ΠΧΧ αποτελούν τα ακόλουθα: η συρροή κρουσμάτων σε περιοχές όπου βρίσκονται χώροι συλλογής επικίνδυνων αποβλήτων, όπως έχει δείξει στις ΗΠΑ, σε περιοχές χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, στις οποίες υπάρχει συσχέτιση με αυξημένη μόλυνση, και έκθεση σε τοξίνες και κάπνισμα (περιοχή Newcastle, Αγγλία). Υπέρ της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες είναι και το γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί συρροή διάγνωσης κρουσμάτων σε ορισμένες περιοχές και ορισμένες εποχές του έτους.

Επίσης, η ΠΧΧ έχει συσχετιστεί με την έκθεση σε ξενοβιοτικά (xenobiotics) και χαρακτηριστικότερα παραδείγματα είναι οι βαφές μαλλιών και νυχιών.

Οι λοιμώξεις, με πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα το *Escherichia coli*, *Mycobacterium gordonae* και το *Novosphingobium aromaticivorans*, έχουν επίσης εμπλακεί στην παθογένεια της ΠΧΧ, κυρίως μέσω του μηχανισμού της μοριακής μίμησης.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες και τα αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της εμπλοκής αρκετών ειδών κυττάρων του ανοσιακού συστήματος στην απώλεια της ανοσιακής ανοχής σε ασθενείς με ΠΧΧ. Παρ' όλα αυτά παραμένει ανεξιχνίαστο γιατί υπάρχει επιλεκτική επίθεση έναντι του E2 συμπλέγματος της πυρουβικής δεϋδρογονάσης (pyruvate dehydrogenase complex, PDC-E2) στο επιθήλιο των ενδο-

ηπατικών χοληφόρων.

Αυτοδραστικά CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα, που ανευρίσκονται στα πυλαία διαστήματα σε ασθενείς με ΠΧΧ στρέφονται ειδικά κατά του PDC-E2. Επίσης, τα κύτταρα φυσικοί φονιάδες (natural killer cells) φαίνεται να δραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου, βάσει δεδομένων που δείχνουν την αυξημένη κυτταροτοξικότητά τους και αυξημένη παραγωγή περφορίνης.

Μια ενδιαφέρουσα υπόθεση για το πώς το PDC-E2 αποτελεί στόχο των CD4+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων, ενώ υπάρχει στο εσωτερικό της επιφάνειας των ενδοηπατικών χολαγγειοκυττάρων, είναι αυτή που προτάθηκε από τους Lleo και συνεργάτες. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι το PDC-E2 εκφράζεται παθολογικά στην επιφάνεια των χολαγγείων που υπόκεινται σε απόπτωση και σχηματίζουν έναν απότοπο (apoptope), ο οποίος μπορεί να γίνει στόχος της ανοσιακής απάντησης. Εκλυτικό αίτιο για την παθολογική αυτή απάντηση αποτελούν διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες, τους οποίους αναφέραμε πιο πάνω.

Διάγνωση της ΠΧΧ

Η διάγνωση της νόσου βασίζεται στην παρουσία τουλάχιστον δύο από τα τρία ακόλουθα κριτήρια: 1) την παρουσία AMA σε τίτλο $>1/40$, 2) αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, και 3) τυπική ή συμβατή ιστολογική εικόνα. Παλαιότερα θεωρούσαμε πιθανή και οριστική τη διάγνωση, όταν πληρούνταν 2 και 3 κριτήρια αντίστοιχα.

Σύμφωνα και με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη μελέτη του Ήπατος (EASL), που δημοσιεύθηκαν το 2017, για τη διάγνωση της ΠΧΧ σε ασθενείς που έχουν χολόσταση και έχουν αποκλειστεί άλλα συστηματικά νοσήματα, απαιτείται η παρουσία των AMA σε τίτλο $>1/40$. Σε ασθενείς που είναι AMA αρνητικοί, η διάγνωση της ΠΧΧ μπορεί να τεθεί και με την ανίχνευση των ειδικών για τη νόσο αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA). Στις ίδιες οδηγίες συνιστάται η διενέργεια βιοψίας ήπατος μόνο όταν δεν ανιχνεύονται AMA και ειδικά για την ΠΧΧ ANA και όταν υπάρχουν ενδείξεις συνύπαρξης άλλων νοσημάτων, όπως η αυτοάνοση ηπατίτιδα (AH), μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) και άλλα νοσήματα.

Η παρουσία των AMA μπορεί να προηγηθεί ακόμα και κατά αρκετές δεκαετίες της εκδήλωσης της νόσου. Μόνο η παρουσία τους, όμως, δεν θέτει τη διάγνωση της ΠΧΧ και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Από την πρώτη τους περιγραφή το 1958 από τους Mackay και συνεργάτες σε ασθενείς με ίκτερο με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού (ΕΑΦ) σε υπόστρωμα ήπατος, νεφρού, στομάχου αραουραίου, τα AMA αποτελούν ακόμα και σήμερα την κλασική μέθοδο για τη διάγνωση της νόσου. Έπειτα από 60 χρόνια ο ΕΑΦ παραμένει η μέθοδος ρουτίνας για την ανίχνευση των AMA και το κλασικό πρότυπο αποτελεί ο κυτταροπλασματικός φθορισμός σε ιστούς πλούσιους σε μιτοχόνδρια, όπως το ήπαρ, ο νεφρός και ο στόμαχος. Χαρακτηριστικά η χρώση αφορά τόσο στο εγγύς όσο και στο άπω νεφρικό σωληνάριο, σε αντιδιαστολή με τα αντισώματα έναντι μικροσωμίων ήπατος και νεφρών (LKM), που η χρώση αφορά μόνο το εγγύς.

Μείζονος σημασίας ήταν η αναγνώριση των αυτοαντιγόνων στόχων των AMA από τους Gershwin και συνεργάτες κατά τη δεκαετία του '90. Τα αυτοαντιγόνα στόχοι των AMA είναι Ε2 υπομονάδες του συμπλέγματος της 2-κετοξικής δεϋδρογονάσης, που περιλαμβάνουν το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής δεϋδρογονάσης, της 2-κετοξικής δεϋδρογονάσης με διακλαδούμενη αλυσίδα και της κετογλουταρικής δεϋδρογονάσης.

Η ανάπτυξη στη συνέχεια εμπορικά διαθέσιμων ανοσοενzymικών μεθόδων, αλλά και μεθόδων ανοσοτύπωσης, για την ανίχνευση των παραπάνω μοριακών στόχων ήταν καθοριστική δεδομένου ότι συνέβαλε στη διάγνωση ασθενών που ήταν AMA αρνητικοί με τη μέθοδο του ΕΑΦ. Μέχρι τώρα, όμως, δεν έχει διευκρινιστεί αν τα AMA έχουν παθογενετικό ρόλο. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ΠΧΧ στους οποίους δεν ανιχνεύονται AMA, δεν φαίνεται να έχουν διαφορετική κλινική πορεία από τους AMA θετικούς. Επίσης, δεν έχει αποσαφηνιστεί πώς αυτοαντισώματα στρεφόμενα έναντι μιτοχονδριακών αντιγόνων, που υπάρχουν σε όλους τους ιστούς, προκαλούν πολύ επιλεκτική βλάβη στα χοληφόρα.

Εξίσου σημαντική ήταν και η αναγνώριση των ειδικών για την ΠΧΧ ANA, που ανιχνεύονται έως και στο 50% των ασθενών. Ο προσδιορισμός τους έχει σημασία, γιατί αφενός μπορεί να θέσει τη διάγνωση της ΠΧΧ σε AMA αρνητικούς ασθενείς, αφετέρου να υποδείξει ομάδα ασθενών με χειρότερη πρόγνωση όπως έχει φανεί σε επιμέρους μελέτες. Αυτά παρουσιάζουν 2 πρότυπα στον ανοσοφθορισμό, το περιπυρηνικό πρότυπο μεμβράνης (perinuclear; rim-like) και αυτό των πολλαπλών πυρηνικών κηλίδων (multiple nuclear dots - MND). Σε περιπυρηνικό πρότυπο αναγνωρίζονται πρωτεΐνες των πυρηνικών πόρων

(nuclear pore complexes), με κυριότερα τις πρωτεΐνες gp210, nucleoporin 62 και τον υποδοχέα της lamin B. Ενώ σε φθορισμό πολλαπλών πυρηνικών κηλίδων υπάρχει αντιδραστικότητα έναντι των πρωτεϊνών sp100 και PML (promyelocytic leukemia). Η αναγνώριση των αντιγονικών στόχων των αυτοαντισωμάτων αυτών αποτέλεσε μεγάλη πρόοδο στη διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών με ΠΧΧ. Επίσης οδήγησε στην ανάπτυξη μεθόδων ELISA για την ανίχνευσή τους, οι οποίες είναι πιο ευαίσθητες και αντικειμενικές ως προς την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών έχουν αναπτυχθεί πολυμετρικές μέθοδοι ανίχνευσης αντισωμάτων με τις οποίες δίνεται η δυνατότητα ταυτόχρονης ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων. Μια τέτοια ανοσοενζυμική μέθοδος έχει αναπτυχθεί και η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν screening για ασθενείς με ΠΧΧ. Με αυτήν μπορούν να ανιχνευτούν ταυτόχρονα IgG και IgA αντισώματα έναντι των 3 ανοσοεπικρατούντων επιτόπων των AMA και τα anti-gp210 και anti-sp-100 αντισώματα (PBC Screen) με ειδικότητα που ανέρχεται στο 95%.

Κλινική εικόνα

Συγκριτικά με τις αρχικές αναφορές της νόσου, όπου οι ασθενείς διαγιγνώσκονταν σε προχωρημένο στάδιο της νόσου με ίκτερο, αυξάνεται συνεχόμενα το ποσοστό των ασθενών στους οποίους η νόσος διαγιγνώσκεται σε ασυμπτωματικό στάδιο. Αυτό έχει αποδοθεί στην αυξανόμενη ενημέρωση και επαγρύπνηση των γιατρών για το νόσημα και τη διαθεσιμότητα πιο ευαίσθητων διαγνωστικών μεθόδων, όπως έχει προαναφερθεί. Σήμερα υπολογίζεται ότι ποσοστό που φτάνει ακόμα και το 60% των ασθενών σε κάποιες μελέτες, είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση.

Τα συχνότερα συμπτώματα μεταξύ των συμπτωματικών ασθενών είναι το αίσθημα κόπωσης και ο κνησμός, τα οποία έχει δειχθεί ότι δεν σχετίζονται με το στάδιο της νόσου, αλλά μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και συχνά μπορεί να μην είναι εύκολη η αντιμετώπισή τους. Σε τελικά στάδια της νόσου, οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα πυλαίας υπέρτασης και ίκτερο. Κατά την κλινική εξέταση χαρακτηριστικά για την ΠΧΧ είναι η μελάγχρωση και η παρουσία Ξανθελασμάτων.

Η συνύπαρξη και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων σε ασθενείς με ΠΧΧ και κυρίως σε γυναίκες είναι γνωστή, αναφέρεται στο 35%-55% των ασθενών και συχνά οδηγούν

τους ασθενείς σε άλλες συναφείς ειδικότητες, με αποτέλεσμα συχνά η διάγνωση της νόσου να διαλάθει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Συχνότερα είναι το σύνδρομο Sjogren, το σύνδρομο Raunaud, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο CREST και οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου.

Με την πάροδο των ετών έχει αναγνωριστεί ότι η ΠΧΧ παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια στην κλινική έκφραση, με ποικιλία στην έκβαση του νοσήματος και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Έτσι υπάρχουν ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στη χορήγηση UDCA και σταθερή πορεία προς τελικού σταδίου νόσημα, ενώ αρκετοί πλέον ασθενείς παρουσιάζουν ύφεση του νοσήματος, σχετιζόμενη με ανταπόκριση στη θεραπεία με UDCA.

Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα μιας μεγάλης αναδρομικής πολυκεντρικής μελέτης που δημοσιεύτηκε το 2018 και συμπεριέλαβε 4.805 ασθενείς από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, που διαγνώστηκαν μεταξύ 1970-2014. Οι συγγραφείς παραθέτουν αδιάσειστα στοιχεία που αποδεικνύουν τη σημαντική αλλαγή στη φυσική ιστορία της ΠΧΧ σε αυτές τις δεκαετίες. Συγκεκριμένα, υπήρξε αύξηση κατά μία δεκαετία στην ηλικία διάγνωσης του νοσήματος, ενώ το νόσημα διαγιγνώσκεται πλέον σε πιο πρώιμα στάδια. Ανάλογα, φάνηκε ότι η ανταπόκριση στο UDCA σύμφωνα με τα κριτήρια του Παρισιού αυξήθηκε σημαντικά (από 51,7% τη δεκαετία του 1970 σε 70,5% στη δεκαετία του '90). Επίσης, υπήρξαν χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης επιπλοκών της κίρρωσης και υψηλότερα ποσοστά 10ετούς επιβίωσης χωρίς μεταμόσχευση.

Φυσική πορεία της ΠΧΧ και προγνωστικά μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ανάλογα με την απόκριση στη θεραπεία με UDCA

Τα προηγούμενα χρόνια αρκετές ερευνητικές ομάδες με ενδιαφέρον στην ΠΧΧ έχουν αναπτύξει διάφορα πρότυπα για να εκτιμήσουν την απόκριση στη θεραπεία με UDCA. Στην κλινική πράξη, αυτά χρησιμοποιούνται για να εκτιμηθεί η απόκριση των ασθενών μετά από 12 μήνες θεραπεία με UDCA και να επιλεγούν για 2ης γραμμής θεραπεία αυτοί που δεν θεωρούνται ότι έχουν αποκριθεί. Υπάρχει γενική παραδοχή ότι η αλκαλική φωσφατάση και η χολερυθρίνη είναι οι πλέον αξιόπιστοι δείκτες για την εκτίμηση της απόκρισης στη θεραπεία και τα περισσότερα πρότυπα βασίζονται σε αυτές τις παραμέτρους.

Τα κριτήρια Paris-I (αλκαλική φωσφατάση ≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό ή AST ≥ 2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό ή ολική χολερυθρίνη $>1\text{mg/dl}$ μετά 12 μήνες αγωγής με UDCA) και-II (αλκαλική φωσφατάση ≥ 1.5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό ή AST $\geq 1,5$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό ή ολική χολερυθρίνη $>1\text{mg/dl}$ μετά 12 μήνες αγωγής με UDCA) είναι απλά, εύκολα στη χρήση και θεωρούνται ότι δεν υστερούν ιδιαίτερα σε σχέση με το GLOBE score και το UK-PBC score. Τα δύο τελευταία θεωρούνται πολύ πιο έγκυρα στο να ταξινομήσουν τους ασθενείς με ΠΧΧ ως υψηλού ή χαμηλού κινδύνου για να εμφανίσουν επιπλοκές από την ηπατική νόσο. Ανάλογα με το πρότυπο που χρησιμοποιείται η απόκριση στη θεραπεία ανέρχεται σε 25%-50%.

Σε συνάρτηση με τα παραπάνω, σε επιμέρους μελέτη σε 3.224 ασθενείς με ΠΧΧ φάνηκε ότι η εκτίμηση της απόκρισης στη θεραπεία είναι καθοριστική για την πρόβλεψη των επερχόμενων επιπλοκών σχετιζόμενων με πυλαία υπέρταση. Παρά τη βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών που λαμβάνουν UDCA, το 15% θα εμφανίσει κάποια από τις επιπλοκές που σχετίζονται με την παρουσία πυλαίας υπέρτασης. Ισχυροί προγνωστικοί δείκτες είναι η μη απόκριση στη θεραπεία, όπως εκτιμάται από βιοχημικούς δείκτες και ένα APRI score $>0,54$ μετά 12 μήνες αγωγής.

Βασιζόμενοι στα υπάρχοντα δεδομένα, το EASL αναγνωρίζει ότι ασθενείς σε πρώιμο στάδιο ΠΧΧ που έχουν τιμές αλκαλικής φωσφατάσης $<1,5$ του ανώτερου φυσιολογικού και φυσιολογικές τιμές χολερυθρίνης μετά από 1 έτος UDCA, έχουν επιβίωση ανάλογη του υγιούς γενικού πληθυσμού.

Επίσης, συνιστάται η χρήση της ελαστογραφίας ήπατος και των risk scores που αναφέραμε παραπάνω, όπως το GLOBE και το UK-PBC score, για να εκτιμηθεί καλύτερα ο εκάστοτε κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών προχωρημένης ηπατικής νόσου στο μέλλον.

Θεραπεία της ΠΧΧ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΠΧΧ πρέπει να εξατομικεύεται. Σύμφωνα με τις τελευταίες συστάσεις του EASL η θεραπεία αφορά σε 3 βασικούς πυλώνες. Συγκεκριμένα, ο πρώτος αφορά στην εκτίμηση του κινδύνου

για εμφάνιση επιπλοκών στο πλαίσιο εξέλιξης του νοσήματος, στην οποία προαναφερθήκαμε και τη θεραπεία της νόσου βάσει αυτού, τη σταδιοποίηση και εφαρμογή μεθόδων παρακολούθησης της νόσου, όπως είναι η ελαστογραφία ήπατος και την ενεργό θεραπεία τους ασθενούς που αφορά στην αντιμετώπιση των επιμέρους συμπτωμάτων και επιπλοκών, όπως είναι ο κνησμός, η κόπωση, η οστεοπόρωση κ.ά.

Τα ουρσοδεοξυχολικό οξύ (ursodeoxycholic acid - UDCA) ήταν η μόνη μέχρι πρόσφατα ενδεδειγμένη θεραπεία για τους ασθενείς με ΠΧΧ. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η χρήση του φαρμάκου έχει συμβάλει καθοριστικά στην αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου. Συνηγορητικό υπέρ αυτού είναι το γεγονός ότι έχει μειωθεί ο αριθμός των ατόμων με ΠΧΧ που χρειάζεται να μεταμοσχευθούν λόγω ηπατικής ανεπάρκειας. Ο τρόπος δράσης του UDCA δεν είναι ιδιαίτερα σαφής, αν και υπάρχουν δεδομένα δείχνουν ότι το φάρμακο δρα πλειοτροπικά. Το UDCA είναι υδρόφιλο και φαίνεται ότι στη δόση των 13-15mg/Kg/ημέρα βοηθά στη μείωση των πρωτογενών χολικών οξέων συμβάλλοντας στην απέκκρισή τους. Παράλληλα, έχει δείξει ότι προστατεύει τα κύτταρα από απόπτωση, ενώ ρυθμίζει κυτταρικούς σηματοδοτικούς μηχανισμούς. Βάσει των κριτηρίων που έχουν θεσπιστεί για την εκτίμηση της απόκρισης στη θεραπεία με UDCA, το 40% των ασθενών δεν θα παρουσιάσει ικανοποιητική απόκριση στο φάρμακο. Αυτοί θα είναι υποψήφιοι για συνδυασμένη αγωγή του UDCA με άλλο φάρμακο ή μονοθεραπεία.

Το ομπετιχολικό οξύ είναι μια τροποποιημένη μορφή του χνποδεοξυχολικού οξέος και δρα κυρίως μέσω της πρόσδεσής του στους φαρνεσοειδείς X υποδοχείς, που βρίσκονται στο ήπαρ και στο έντερο και ρυθμίζουν τη σύνθεση και μεταφορά της χολής. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα μελετών, η χρήση του ομπετιχολικού οξέος έχει εγκριθεί για να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με το UDCA σε αυτούς που δεν έχουν παρουσιάσει ικανοποιητική απόκριση σε αυτό ή ως μονοθεραπεία σε αυτούς που έχουν δυσανεξία σε αυτό.

Στην παρούσα φάση δοκιμάζεται μεγάλος αριθμός φαρμάκων στο πλαίσιο κλινικών μελετών και αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον τα αποτελέσματά τους.

Abstract

Rigopoulou EI. **Primary Biliary Cholangitis: A new name for an old disease.** *Iatrika Analekta*, 2018; 12: 576-581

Primary Biliary Cholangitis (PBC), previously known as Primary Biliary Cirrhosis, is a chronic cholestatic liver disease of autoimmune etiology, which is characterised by the presence of antimitochondrial antibodies (AMA), which are considered disease-specific and progressive destruction of small intrahepatic bile ducts leading to cholestasis and end-stage liver disease in a proportion of patients. Since its first description in 1950, a considerable amount of data has significantly changed our perception of the disease's pathogenesis, epidemiology, natural history and treatment. This progress has lead scientific associations in collaboration with patient's societies to change the name of the disease underlining developments mainly on the disease's natural history. The geoepidemiology of the disease has changed, with prevalence and incidence rates rising over time mainly in developed countries. Still, a significant heterogeneity exists, which is mainly attributed to ethnic differences in study populations, methods applied for diagnosis as well as for case identification. The strong genetic predisposition of PBC has been revealed by genome-wide association studies, while a large number of environmental factors, including xenobiotics and microorganisms has emerged as disease triggers over time. Immune mechanisms in PBC are better understood as well as the role of biliary epithelial cells in stimulation and maintenance of the inflammatory process. Recently, the study of large PBC cohorts has facilitated the identification of prognostic factors. Treatment strategies should be individualized based on patient's stratification risk.

Βιβλιογραφία

1. Sherlock S. *Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice)*. *Gastroenterology*, 1959; 37: 574-586
2. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. *Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'*. *J Hepatol*. 2015; 63(5): 1.285-1.287
3. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. *Primary biliary cirrhosis*. *Lancet*. 2015; 386 (10003): 1.565-1.575
4. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. *Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review*. *J Hepatol*. 2012; 56(5): 1.181-1.188
5. Gatselis NK, Zachou K, Lygoura V, et al. *Geoepidemiology, clinical manifestations and outcome of primary biliary cholangitis in Greece*. *Eur J Intern Med*. 2017; 42: 81-88
6. Rigopoulou EI, Bogdanos DP. *Is primary biliary cirrhosis rare or common? The truth lies somewhere in between*. *Liver Int*. 2014; 34(7): e165-167
7. Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M. *Genetics and epigenetics in the pathogenesis of primary biliary cholangitis*. *Clin J Gastroenterol*. 2018; 11(1): 11-18
8. Hirschfield GM, Gershwin ME. *The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis*. *Annu Rev Pathol*. 2013; 8: 303-330
9. Smyk D, Rigopoulou EI, Baum H, et al. *Autoimmunity and Environment: Am I at risk?* *Clinic Rev Allerg Immunol* 2012; 42: 199-212
10. Smyk DS, Rigopoulou EI, Bogdanos DP. *Potential Roles for Infectious Agents in the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis: What's New?* *Curr Infect Dis Rep*. 2013; 15(1): 14-24
11. EASL Clinical Practice Guidelines: *The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. *J Hepatol*. 2017; 67(1): 145-172
12. Rigopoulou EI, Dalekos GN. *Molecular diagnostics of primary biliary cirrhosis*. *Expert Opin Med Diagn*. 2008; 2(6): 621-634

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος: Εισαγωγή

Δημήτριος Τσαντούλας

Ηπατολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επ. Διευθυντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

dtsantoulas@hygeia.gr

Η αλκοολική ηπατοπάθεια είναι σε όλους γνωστή με κύρια αντιπροσωπευτική νοσολογική οντότητα την αλκοολική στεατοηπατίτιδα και την αλκοολική κίρρωση. Πριν από χρόνια κάποιοι μιλούσαν για λιπώδη ηπατίτιδα, προκαλώντας ακόμα και ειρωνικά σχόλια πολλών ηπατολόγων. Σήμερα ξέρουμε ότι δεν είχαν άδικο.

Οι ηπατικές βλάβες που μοιάζουν με αυτές των πασχόντων από αλκοολική ηπατοπάθεια, συνιστούν μια νέα ομάδα ηπατοπάθειας, τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, που αποτελεί σήμερα τη συχνότερη αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας όχι μόνο στις δυτικές χώρες, αλλά και σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες της Ανατολικής και Νότιας Ασίας, της Μέσης Ανατολής και της Λατινικής Αμερικής. Στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής σχεδόν το 40% του πληθυσμού πάσχει από μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και το 20% από αυτούς είναι

πιθανό να αναπτύξουν προοδευτικά εξελισσόμενη σοβαρή ηπατοπάθεια, δηλαδή στεατοηπατίτιδα, που οδηγεί σε ίνωση και κίρρωση ή και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο, που όλο και συχνότερα αναπτύσσεται και σε μη κίρρωτικό ήπαρ.

Αν και ήδη υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός νέων φαρμάκων για την αντιμετώπιση αυτής της ηπατοπάθειας, κανένα δεν αντιπροσωπεύει απόλυτη ένδειξη και απαιτείται η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων, παράλληλα με την αναγκαία απώλεια βάρους, με κατάλληλη δίαιτα και άσκηση.

Στη συνέχεια θα αναπτυχθούν θέματα με τα οποία θα παρουσιαστούν το κλινικό φάσμα της νόσου και η διαγνωστική μεθοδολογία, οι παθογενετικοί μηχανισμοί και η θεραπευτική στρατηγική, στην προσπάθεια να γίνει περισσότερο κατανοητή αυτή η πολύ ενδιαφέρουσα και συχνή νοσολογική οντότητα.

Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος Ήπατος (ΜΑΛΝΗ): Κλινικό φάσμα - διάγνωση

Αντώνης Πέρπερας

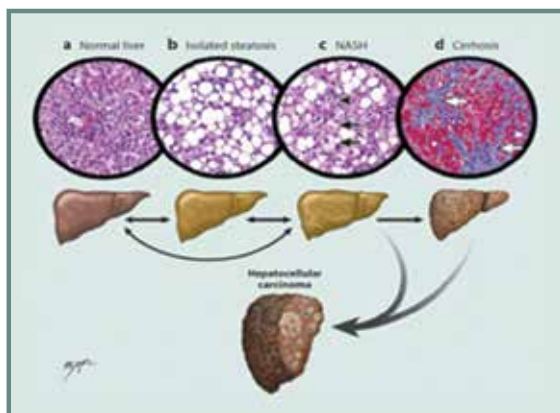
Παθολόγος - Ηπατολόγος, Επίκουρος Καθηγητής, Επιστ. Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ
perperasantony@gmail.com

Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος Ήπατος (ΜΑΛΝΗ) είναι η συχνότερη ηπατοπάθεια, αιτία επηρεασμού ηπατικών ενζύμων και αιτία κρυφίγηνους ηπατικής νόσου. Χαρακτηρίζεται από παρουσία λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα (ΗΚ) σε ποσοστό >5%, προσδιοριζόμενης με κατάλληλες απεικονιστικές μεθόδους ή βιοψία ήπατος.

Το θέμα, η πρωτοπαθής ΜΑΛΝΗ, αφορά μεταβολική ηπατοπάθεια σχετιζόμενη ιδιαίτερα με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη(ΙΡ), μοιράζεται παθογένεια και στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου (Met-S), καταστάσεις που αποτελούν μάλιστα του αιώνα.

Η τεκμηρίωση της μεταβολικής μορφής προϋποθέτει τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς στεάτωσης από παράγοντες όπως κατανάλωση ποσότητας αλκοόλ, συγκεκριμένα φάρμακα, μεταβολικά νοσήματα, ιογενής ηπατίτιδα C, ιδίως γονότυπου 3.

Το κλινικό-ιστολογικό φάσμα των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών της νόσου παρουσιάζεται ευρύ, επεκτεινόμενο από την Ηπατική Στεάτωση (ΗΣ), τη συνύπαρξη φλεγμονής με ή χωρίς ίνωση, κατάσταση ονομαζόμενη Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ), την ανάπτυξη σημαντικού βαθμού ίνωσης, Κίρρωσης Ήπατος (ΚΗ) (εικόνα 1). Μέρος των κίρρωτικών θα αναπτύσσει επίσης Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΗΚΚ), ενώ αναφέρονται περιπτώσεις αναπτύξεως από προκίρρωτικά στάδια.



Εικ. 1. Φυσική πορεία της νόσου.

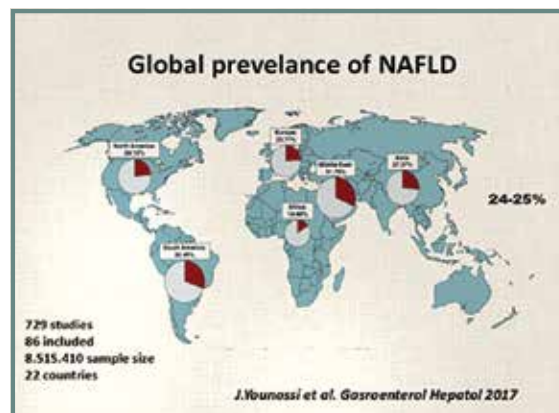
Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι εκτιμήσεις επιπολασμού της νόσου παρουσιάζουν παγκοσμίως σημαντική διαφορά, ως αποτέλεσμα της υποεκτίμησης της νόσου, της ποικιλίας των μεθόδων εκτίμησης κ.ά. Σε πρόσφατη ανασκόπηση που αφορούσε 8.515.431 ασθενείς παγκοσμίως από διάφορες χώρες, ο επιπολασμός ΜΑΛΝΗ υπολογίστηκε στο 25%, με επικράτηση στα κράτη της Ν. Αμερικής, της Ασίας και της Μ. Ανατολής και τα χαμηλότερα ποσοστά σε χώρες της Αφρικής (εικόνα 2).

Η συνύπαρξη της νόσου με στοιχεία Met-S συντελεί ώστε η ΜΑΛΝΗ να επικρατεί σε ποσοστό 78% στους παχύσαρκους, ιδιαίτερα με BMI >33Kg/m², με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) 70%, ενώ η ΜΑΣΗ 15%-55% και 20%-80% αντιστοίχως (εικόνα 3).

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε η ιταλική μελέτη «Dionysos», καθώς και άλλες, ώστε η παχυσαρκία και η ΙΡ να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΜΑΛΝΗ. Το φύλο, η ηλικία, η εθνικότητα αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν τον επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ, που αποτελεί νόσο κάθε ηλικίας.

Το κορύφωση του επιπολασμού στους άνδρες παρατηρείται την 5η-6η δεκαετία, στις γυναίκες αργότερα, την 6η-7η. Η νόσος είναι συχνότερη στους άνδρες σε σχέση με γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση. Μετά την 5η δεκαετία ο επιπολασμός εξισώνεται, επικρατώντας αργότερα



Εικ. 2. Επιπολασμός παγκοσμίως.

στις γυναίκες. Μελέτες συνηγορούν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατικής ίνωσης αυξάνεται στους άνδρες έναντι των γυναικών πριν από την εμμηνόπαυση. Οι σημαντικές αυτές διαφορές δείχνουν ότι η παρουσία των γυναικείων οιστρογόνων πιθανόν να παρέχει προστασία από τυχόν εκδηλώσεις της νόσου.

Η παρατηρούμενη μείωση επιπολασμού μετά την 7η δεκαετία σε αμφότερα τα φύλα πιθανώς συνδέεται με θνητότητα και ανάπτυξη κίρρωσης, που η ΗΣ μειώνεται.

Ως προς την εθνικότητα επικρατούν οι ισπανόφωνοι και, σε μικρότερο βαθμό, οι Καυκάσιοι και οι Αφροαμερικανοί.

Οι εθνολογικές διαφορές, η ετερογένεια, η επίπτωση της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού, οδήγησαν σε γονιδιακές μελέτες με συνέπεια τον προσδιορισμό πληθώρας πολυμορφισμών, κυρίως μονών νουκλεοτιδίων (SNP), που σχετίζονται με φαινοτυπικά γνωρίσματα της νόσου.

Σημαντικότεροι πολυμορφισμοί είναι:

- ▶ Ο rs 738409 (C.444 C>G, p. I148M) του γονιδίου αντιπονουρίνης
- ▶ PNPLA3, πρωτεΐνη - ρυθμιστής ομοιόστασης λιπιδίων. Σχετίζεται με σοβαρή στεάτωση, ίνωση, ΗΚΚ.
 - ▶ Ο rs 58542926 (C. 449 C>T, p. E 167K) του γονιδίου TM6SF2. Οι φορείς του αλληλόμορφου T σχετίζονται με σοβαρότερη ηπατοπάθεια, ενώ του C με εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου.
 - ▶ Οι πολυμορφισμοί rs 641738, C>T, και rs 1260326, επικρατούν στην Ευρώπη και σχετίζονται με σημαντική στεάτωση, φλεγμονή, ίνωση.

Κλινική εικόνα - πορεία της νόσου

Το 70% των περιπτώσεων ΜΑΛΝΗ είναι ασυμπτωματικές, τα συμπτώματα ακαθόριστα, με συνθέστερο τη δεξιά υποχονδραλγία. Συνθέστερα κλινικά ευρήματα είναι η

ηπατομεγαλία, η κεντρική παχυσαρκία, η μελανίζουσα ακάνθωση.

Το 50%-70% των ασθενών παρουσιάζει φυσιολογικές τρανσαμινάσες, ενώ τυχόν αύξηση δεν υπερβαίνει τις 200 U/L, με συμμετοχή ή μη της γ-GT. Η παρουσία φυσιολογικών επιπέδων AST/ALT δεν αποκλείει την παρεγχυματική βλάβη του ήπατος.

Στο 50% των περιπτώσεων παρατηρείται αύξηση της φερριτίνης, σχετιζόμενης ενδεχομένως με δραστηριότητες Met-S. Σπανίως παρατηρούνται αυτοαντισώματα χαμηλών τίτλων, αποτέλεσμα επιφανόμενου.

Παρά τον υψηλό επιπολασμό της νόσου, μικρό ποσοστό ασθενών θα εκδηλώσει σοβαρή πορεία, όπως στεατοηπατίτιδα, σημαντική ίνωση, κίρρωση.

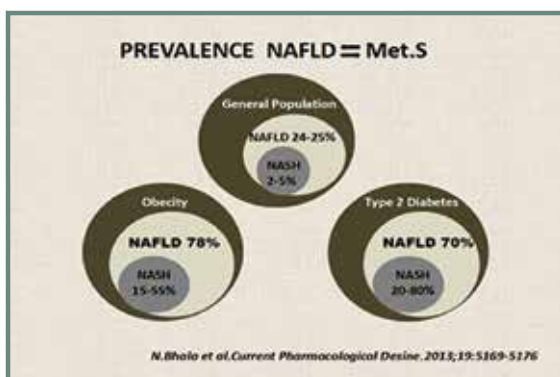
Το σημαντικότερο ποσοστό, 80%-85%, θα παραμείνει στην ΗΣ, περίπου το 15%-20% σε 8-12 χρόνια θα αναπτύξει ΜΑΣΗ, και μέρος τους σε 6-8 χρόνια ΚΗ. Έκτοτε, το 1,5%-2,5% των κίρρωτικών θα εκδηλώνει επίσης ΗΚΚ, ποσοστό υποδεέστερο άλλων ηπατοπαθειών.

Σπανίως, αναπτύσσονται ΗΚΚ χωρίς να έχει προηγηθεί στάδιο κίρρωσης, σπανιότερα ίνωσης.

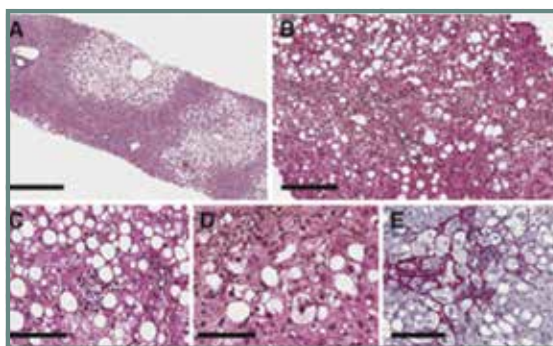
ΜΑΛΝΗ λεπτόσωμων ασθενών (Lean)

Η ΜΑΛΝΗ ατόμων φυσιολογικού BMI είναι ιδιαίτερη μορφή, που αφορά το 5% του πληθυσμού στον δυτικό κόσμο. Αφορά άτομα νεότερων ηλικιών, μη παχύσαρκα, μη δραστήρια, με καθιστική ζωή. Στους περισσότερους έχει αναπτυχθεί IR, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ΗΣ, στοιχεία που χαρακτηρίζουν λιποτοξικότητα.

Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μικρότερο επιπολασμό στοιχείων Met-S έναντι παχυσάρκων, περίπου 2%-48% έναντι 22%-64 % αντιστοίχως. Εν τούτοις, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών εκδηλώσεων (ΚΑΕ) είναι σημαντικός.



Εικ. 3. Επιπολασμός της νόσου σε ασθενείς με ΣΔ και παχυσαρκία.



Εικ. 4. Ιστολογικό φάσμα. Α. Απλή ΗΣ, Β. ΜΑΣΗ, C, D. Λοβιακή φλεγμονή, E. Περικολιπιδική ίνωση

Στην παθοφυσιολογία βασικό ρόλο διαδραματίζουν η δίαιτα υψηλής γλυκόζης και λίπους, η έλλειψη άσκησης, γενετικοί παράγοντες, συγγενείς ανωμαλίες μεταβολισμού. Το σημαντικότερο ποσοστό ασθενών ανήκει στους «μεταβολικά παχύσαρκους, έχοντας φαινότυπο φυσιολογικού σωματικού βάρους».

Σημαντική μερίδα της ιατρικής κοινότητας θεωρεί τη μορφή αυτή καλοηθέστερη, αν και αριθμός μελετών και πρόσφατη ιταλική κατέδειξαν παρόμοια ποσοστά θνητότητας και συν-νοσηρότητας με παχύσαρκους ασθενείς.

Ενώ εικάζεται ότι οι επιθετικότερες μορφές της νόσου μπορεί να σχετίζονται με γενετικούς παράγοντες, μελέτες ασθενών με ΜΑΣΗ ή ΚΗ δεν απέδειξαν σχέση με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς.

Εξωηπατικές εκδηλώσεις

Η πραγματικότητα ότι η ΜΑΛΝΗ συνδέεται με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του Met-S καθιστά τη νόσο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδηλώσεως πλείστων στοιχείων του συνδρόμου, που αποτελούν τον κύριο κορμό των εξωηπατικών εκδηλώσεων.

Συχνότερα επικρατούν, ο ΣΔ-II, τα ΚΑΕ, οι εξωηπατικές νεοπλασίες και, σε μικρότερο βαθμό, οι δυσλιπιδαιμίες, αρτηριακή υπέρταση, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, εκδηλώσεις που δομούν βασικά κριτήρια του Met-S. Αποδείχθηκε ότι ο κίνδυνος ΚΑΕ σχετίζεται με σοβαρότητα ΗΣ και νόσου. Διαπιστώθηκε επίσης σημαντική σχέση μεταξύ βαθμού αθηρωματικής νόσου και σοβαρότητας ΜΑΛΝΗ, επικρατώντας σε συχνότητα η πάχυνση του μέσου χιτώνα των καρωτίδων αρτηριών.

Στην ανάπτυξη εξωηπατικών εκδηλώσεων, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η ηπατική και περιφερική ΙR, η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, που απελευθερούμενες από τον λιπώδη ιστό, πυροδοτούν τη μεταβολική συστηματική φλεγμονή και εξωηπατικές εκδηλώσεις.

Φαίνεται, τελικά, ότι η ΜΑΛΝΗ είναι νόσος πολυσυστηματική, επηρεάζοντας όργανα και συστήματα, της οποίας η πρόγνωση διεκδικείται από ηπατικούς και εξωηπατικούς παράγοντες.

Πρόγνωση

Ασθενείς με απλή ΗΣ παρουσιάζουν παρόμοιο προσδόκιμο επιβίωσης με τον γενικό πληθυσμό. Στους ασθενείς με ΜΑΣΗ χωρίς κίρρωση, το προσδόκιμο αρχίζει να επηρεάζεται, με επικρατέστερα τα καρδιαγγειακά αίτια θνητότητας.

Εξελισσόμενη η νόσος προς κίρρωση, παρατηρείται προοδευτική αύξηση θνητότητας από ηπατικά αίτια, που επικρατούν στα τελικά στάδια νόσου.

Πολυπαραγοντικές μελέτες κατέδειξαν τη σχέση της νόσου με συγκεκριμένες νεοπλασίες, όπως του ΗΚΚ και του παχέος εντέρου, επικρατέστεροι στους άνδρες, και του μαστού στις γυναίκες.

Τελικά, στη συνολική θνητότητα της ΜΑΛΝΗ συμβάλλουν τα καρδιαγγειακά αίτια κατά 31%, τα νεοπλασματικά κατά 28% και τα ηπατικά κατά 13%.

Η εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ θεωρείται αργή και, αν συγκριθεί με τις ιογενείς ηπατίτιδες, παρουσιάζει μικρότερα ποσοστά επιπλοκών, ρήξεως αντιρρόπησης, θνητότητας, ΗΚΚ. Υπολογίστηκε ότι, αν διαγνωστεί η ΜΑΛΝΗ στην ηλικία των 40-50 ετών, ο απαιτούμενος χρόνος ανάπτυξης ΚΗ ή επιπλοκών, υπερβαίνει τον χρόνο προσδόκιμου επιβίωσης.

Αν και οι παρατηρήσεις αυτές αφορούν σε καλοήγη χαρακτήρα νόσου, πρόσφατες διαπιστώσεις προβληματίζουν:

1. Σε μελέτη φάνηκε ότι η αργή εξέλιξη της νόσου δεν παρουσιάζει γραμμικό χαρακτήρα, αλλά αντιθέτως δυναμικό. Έτσι, στην εξέλιξη της ίνωσης στην απλή ΗΣ απαιτούνται 14 περίπου έτη ανά στάδιο ίνωσης, ενώ στο στάδιο στεατοηπατίτιδας μόνο 7. Τελευταίως διαπιστώθηκε ότι η θνητότητα και η συχνότητα επιπλοκών δεν σχετίζονται με το στάδιο στεατοηπατίτιδας, αλλά με τον βαθμό ίνωσης κατά τον οποίο διαπιστώθηκε ο δυναμικός χαρακτήρας εξέλιξης.

2. Σε ανάλυση ιατρικών φακέλων ασθενών ιατρικού κέντρου με ΜΑΛΝΗ διαπιστώθηκε ότι στο 60% των ασθενών δεν ελήφθη υπόψη η παρουσία Met-S για περαιτέρω διερεύνηση, αλλά ο επηρεασμός των ηπατικών ενζύμων, και το 40% των ιατρών αγνοούσε κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης των νόσων.

Τελικά, ο αθόρυβος χαρακτήρας της νόσου, η ετερογένεια και η άγνοια πολλών για τον πραγματικό της χαρακτήρα, συντελούν σε μεγάλο βαθμό στην υποεκτίμηση της νόσου. Οι διαπιστώσεις αυτές, καθώς και η έλλειψη ειδικών θεραπειών, συμβάλλουν στην αύξηση περιπτώσεων τελικού σταδίου, ΗΚΚ, θνητότητας και της θλιβερής πραγματικότητας η νόσος να συναγωνίζεται για τη δεύτερη θέση αιτίας μεταμόσχευσης ήπατος.

Διάγνωση

Η αρχική προσέγγιση της νόσου προσαπαιτεί:

1. Προσδιορισμό ΗΣ και αποκλεισμό δευτεροπαθών

μορφών.

2. Το ενδεχόμενο στεατοπατίτιδας.
3. Τον προσδιορισμό ηπατικής ίνωσης, ΚΗ.

Απλή στεάτωση

Στην πράξη ο προσδιορισμός επισυμβαίνει τυχαία, ενώ το 11% των περιπτώσεων παρουσιάζει σοβαρή ίνωση. Πρόσφατες τοποθετήσεις ειδικών υπό την αιγίδα του AASLD (American Association for the Study for Liver Diseases) συνιστούν να διερευνώνται για ΜΑΛΝΗ ασθενείς με ΗΣ ή ασθενείς που φέρουν μεταβολικούς παράγοντες, ιδιαίτερα ΙΡ, ΣΔ, παχυσαρκία.

Η ΗΣ προσδιορίζεται με απλό υπερηχογράφημα (US), μαγνητική τομογραφία (MRI), μαγνητική φασματογραφία (MRS). Η ευαισθησία όλων περιορίζεται στις περιπτώσεις ηπατικού λίπους <20%.

Το US αποτελεί δοκιμασία πρώτης επιλογής με ευαισθησία 85%, ειδικότητα 90%. Η MRI αποτελεί ευαίσθητη μη ειδική μέθοδο, η MRS προσφέρει ακριβή προσδιορισμό ΗΣ, εφαρμόσιμη σε ερευνητικό επίπεδο.

Στην περίπτωση μη διαθεσιμότητας των μεθόδων, οι Εταιρείες Μελέτης Ήπατος (EASL), ΣΔ (EASD), Παχυσαρκίας (EASO) συνιστούν (ισχύς Β2) την εφαρμογή αξιολογών βιοδεικτών αίματος, FLI, Steato-Test, NAFLD Liver Fat Index.

Διάγνωση στεατοπατίτιδας

Ο προσδιορισμός ΜΑΣΗ θεωρείται σημαντικής προγνωστικής αξίας, σχετιζόμενος με αυξημένο κίνδυνο ίνωσης, ΚΗ. Σημαντικές μελέτες συμφωνούν ότι το σύνολο μη επεμβατικών μεθόδων αδυνατεί στην ακριβή προσέγγιση ΜΑΣΗ. Οι πρόσφατες τοποθετήσεις ειδικών υπό το AASLD και τις EASL, EASD, EASO, συνιστούν (ισχύς Α1), για τον προσδιορισμό στεατοπατίτιδας τη βιοψία ήπατος.

Διαγνωστική προσέγγιση ίνωσης

Αν και η βιοψία ήπατος αποτελεί την ακριβέστερη μέθοδο, τα μειονεκτήματα και το ανέφικτο ευρείας εφαρμογής, οδήγησαν στην επιλογή μη επεμβατικών μεθόδων. Σύμφωνα με τις εισηγήσεις ειδικών οι πλέον αξιόπιστοι μέθοδοι είναι:

- ▶ Διαγνωστικά μοντέλα: NFS, FIB-4, APRI (AST/ALT ratio index).
- ▶ Βιοδείκτες πλάσματος: ELF (Enhanced Liver Fibrosis), Fibrometer, Fibro-test, Hepatoscope.
- ▶ Απεικονιστικές εφαρμογές: NCTE (Fibroscan), MRE (Μαγνητική Ελαστογραφία), ARFI (Acoustic Radiation Force

Impulse Imaging), Shear Wave Elastography.

Οι βιοδείκτες αποτελούν πολύτιμες εφαρμογές για τον προσδιορισμό προχωρημένου βαθμού ίνωσης (F3, γεφυρωποιός ίνωση), εκδηλώνοντας ικανότητα να αποκλείουν παρά να επιβεβαιώνουν σοβαρή ίνωση.

Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι:

- ▶ Τα NFS και FIB-4 Index θεωρούνται ισάξια, εκτιμώντας προχωρημένη ίνωση.
- ▶ Οι VCTE και MRE αποτελούν χρήσιμες εφαρμογές, εκτιμώντας προχωρημένη ίνωση, με την απλή ελαστογραφία να παρουσιάζει ευαισθησία 95%, ειδικότητα 77%, με όριο ευαισθησίας της F3, τα 9,9 Κρ.

Βιοψία ήπατος

Παρά τη σημαντική πρόοδο των μη επεμβατικών μεθόδων διαγνώσεως, η επιλογή βιοψίας αποτελεί ακριβέστερη επιλογή. Οι πρόσφατες τοποθετήσεις ειδικών της AASLD, αναφέρονται σε συγκεκριμένες ενδείξεις εφαρμογής:

1. Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ υψηλού κινδύνου για στεατοπατίτιδα ή σημαντική ίνωση.
2. Ασθενείς με στοιχεία Met-S, κυρίως ΙΡ.
3. Ασθενείς με δυσαρμονία αποτελεσμάτων μη επεμβατικών εξετάσεων ιδίως της ελαστογραφίας (γκρίζα ζώνη).
4. Για αποκλεισμό έτερων ηπατοπαθειών.

Το ιστολογικό φάσμα της νόσου χαρακτηρίζεται από ποικίλες εκδηλώσεις, που ο προσδιορισμός τους παρουσιάζει σημαντική προγνωστική αξία.

Ηπατική στεάτωση

Αφορά τη συκέντρωση τριγλυκεριδίων περικεντρικά της Ζώνης 3, προσδίδοντας εικόνα κυρίως μεγαλοφυσαλιδώδη, σπανιότερα μικρο-μεγαλοφυσαλιδώδη, μικροφυσαλιδώδη κάτω του 10%. Βαθμολογείται βάσει κλίμακας 4 βαθμίδων προσδιορίζοντας φυσαλίδες μεγάλου/μέσου μεγέθους (εικόνα 4α).

Σπανίως διακρίνονται ελάχιστα φλεγμονώδη κύτταρα ή διογκωμένα (ballooned) ΗΚ, στοιχεία που αμφισβητείται αν αποτελούν ελαφρά μορφή ΜΑΣΗ.

Στεατοπατίτιδα

Ιστολογικές εκδηλώσεις της στεατοπατίτιδας (εικόνα 4β):

- ▶ Διόγκωση ΗΚ (Ballooning): Πρόκειται για διογκωμένα ΗΚ, συρρέοντα, περιβαλλόμενα από ίνες κολλαγόνου, ευρισκόμενα πέριξ τελικών ηπατικών φλεβών Ζώνης 3. Πιθανολογείται ότι η διόγκωση είναι αποτέλεσμα βλάβης

ενδοκυττάρων οργανελίων.

Η διάγκωση βαθμολογείται με κλίμακα 0-2 βαθμίδων, βάσει αριθμού διογκωμένων ΗΚ (σύστημα NAS) ή μεγέθους (σύστημα SAF).

Άλλες χαρακτηριστικές αλλοιώσεις αφορούν τα αποπτωτικά σωμάτια, συχνότερα τα σωμάτια Mallory-Denk, που σχετίζονται με σοβαρότητα νόσου.

► **Λοβιακή φλεγμονή:** Χαρακτηριστικό στοιχείο ΜΑΣΗ που αφορά άθροιση λεμφοκυττάρων, Kupffer, μικροκοκκιωμάτων. Η φλεγμονή βαθμολογείται βάσει αριθμού φλεγμονωδών εστιών, εφαρμόζοντας κλίμακα 4 βαθμίδων (0-3) ή 3 βαθμίδων (0-2) βάσει συστήματος SAF.

► **Ίνωση:** Αρχικά παρατηρούνται λεπτές εναποθέσεις κολλαγόνου πέριξ των φλεβωδών κόλπων (ΦΚ) της Ζώνης 3 ή περικυτταρικά, ενώ περικολποειδικά αποτελούν στοιχείο ΜΑΣΗ. Καθώς εξελίσσεται η νόσος, αναπτύσσονται ινώδη διαφραγμάτια, και σε μικρό ποσοστό ασθενών ΚΗ.

Συστήματα Βαθμολόγησης

Εφαρμόζονται για προσδιορισμό της σοβαρότητας της νόσου, ομαδοποιώντας ασθενείς παρόμοιων σταδίων.

► **NFS (Nafld Activity Score):** Εκτιμά νεκροφλεγμονώδεις αλλοιώσεις / στάδιο ίνωσης, κεχωρισμένα. Αποτέλεσμα βιοψίας, με NAS-Score >5 αφορά οριστική διάγνωση ΜΑΣΗ, ενώ <3 την αποκλείει. Δυστυχώς παρατηρούνται σημαντικά μειονεκτήματα όπως στοιχεία της φόρμουλας ενδέχεται να υποστραφούν, τα στοιχεία δεν παρουσιάζουν ίση αξία, η δε σημαντική διάγκωση ΗΚ είναι μειωμένης βαρύτητας.

► **SAF (Steatosis Activity and Fibrosis):** Χρησιμοποιεί τις εκδηλώσεις σε συνδυασμούς ενώ η αξία του δεν έχει αξιολογηθεί. Αδρά, η ιστολογική εκτίμηση καταλήγει στις εξής κατηγορίες:

1. Δεν πρόκειται για ΜΑΛΝΗ: Στεάτωση <5%.
2. Απλή ΗΣ, όχι ΜΑΣΗ: >5% ΗΣ, με/χωρίς λοβιακή ή πυλαία φλεγμονή.
3. Οριακή ΜΑΣΗ: Ζώνης 3 ή με εμφανή κριτήρια ΜΑΣΗ Ζώνης 1.
4. Οριστική ΜΑΣΗ (Definite).
5. Κίρρωση Ήπατος.

* Όλες οι κατηγορίες ενδέχεται να περιέχουν βαθμό ίνωσης.

Abstract

Pepreras A. The Clinical spectrum of Non Alcoholic fatty liver disease. *Iatrika Analekta*, 2018; 12: 583-588

Non Alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease worldwide and will probably emerge as the leading cause of end-stage liver disease, and liver transplantation in the coming decades. The epidemiology and demographics of NAFLD vary worldwide, usually parallel to the obesity prevalence, though a substantial proportion of patients are lean. The broad spectrum of the disease encompasses the simple steatosis, to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which can progress to cirrhosis and in some cases hepatocellular carcinoma. An expanding body of clinical evidence support the existence of a bi-directional relationship between NAFLD and components of metabolic syndrome (Met.S), especially T2DM, obesity, and blood hypertension. So, individuals with NAFLD are in significantly higher risk for cardiovascular disease. Liver biopsy remains the gold standard for a definitive diagnosis especially for NASH, and for determining disease's prognosis. The known liver biopsy limitations has led to the use of non-invasive methods for identifying steatohepatitis and advanced liver fibrosis in patients with NAFLD. Some of these blood biomarkers are reliable, reproducible and easy to perform.

Βιβλιογραφία

1. Mittal S, Sada Yh, Temple S, et al. *Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in US Veterans, in associated with non alcoholic fatty liver disease*. *Clin Gastroenterology Hepatology* 2016; 14: 124-131,e
2. Subichien M, Clanton J, Bohon A, et al. *Liver disease in the morbidly obese: A review of 1,000 consecutive patients undergoing weight loss surgery*. *Obesity Related Diseases* 2015; 11: 137-141
3. Ester C, Razavi H, Loomba R, et al. *Modelling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease demonstrates an exponential increase*

- in burden of disease. Hepatology* 2018; 67: 123-133
4. Lonardo A, Bellentani S, Kourtis K, et al. *Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. Digestive and Liver Disease* 2015; 47: 997-1.006
 5. Eslam M, Luca V, Bellentani S. *Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. J of Hepatology* 2018; 68: 268-279
 6. Bhala N, Ramy I, Kamal J, et al. *Epidemiology and Natural History of Patients with NAFLD. Current Pharmaceutical Design* 2013; 19: 5.169-5.176
 7. Buzzetti E, Pinzani M, Tsohatzis EA. *The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism* 2016; 65: 1.038-1.048
 8. Cusi K. *Nonalcoholic Steatohepatitis in nonobese patients: Not so different after all. Hepatology* 2017; 65: 4-7
 9. Conus F, Rebasa R, Peronnet F. *Characteristics of metabolically obese normal-weight subjects. Physiology Nutrition and Metabolism* 2007; 32: 4-12
 10. Fracanzani A, Valenti L, Bugianessi E, et al. *Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. J of Hepatology* 2011; 54: 1.244-1.249
 11. Targher G, Byrne C, Lonardo A, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. J of Hepatology* 2016; 65: 589-600
 12. Adams L, Anstee Q, Tilg H. *Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease other extrahepatic diseases. Gut* 2017; 66: 1.138-1.153
 13. Kim GA, Choe J, Lee M, et al. *Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. J of Hepatology* 2018; 68: 140-146
 14. Rinela M, Charlton M. *The globalization of non-alcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. Hepatology* 2016; 64: 19-22
 15. Mc Pherson, Hardy T, Burt AD, et al. *Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implication for prognosis and clinical management. J of Hepatology* 2015; 62: 1.148-1.155,e9
 16. Angulo P, Kleiner D, Adams L, et al. *Liver Fibrosis but no other Histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with Non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology* 2015; 149: 389-397,e10
 17. Charlton MR, Burns JM, Petersen RA, et al. *Frequency and outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology* 2011; 141: 1.249-1.253
 18. Chalasani N, Younossi Z, Charlton 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
 19. EASL-EASD-EASO. *Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver diseases. J of Hepatology* 2016; 64: 1.388-1.402
 20. Tiniakos DG. *Non-alcoholic fatty liver disease/Steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. European J Gastroenterology Hepatology* 2010; 22: 643-650
 21. Kleiner DE, Brunt E, Contos M, et al. *Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology* 2005; 41: 1.313-1.321
 22. Brunt EM, Kleiner D, Wilson L. *NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meaning. Hepatology* 2011;53:810-820

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (Non-alcoholic fatty liver disease -NAFLD): Μεταβολικό σύνδρομο και ορμόνες

Ευανθία Διαμάντη-Κανδαράκη

Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών,
Δ/ντρια Τμήματος Ενδοκρινολογίας & Σακχαρώδη Διαβήτη Ομίλου ΥΓΕΙΑ
ediamanti@hygeia.gr, e.diamanti.kandarakis@gmail.com

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) περιλαμβάνει το φάσμα της μεταβολικής νόσου του ήπατος, το οποίο εκτείνεται από την απλή λίπωση και τη στεατοπατίτιδα (βλάβη του ηπατοκυττάρου, φλεγμονή, περικυτταρική ίνωση - μη αλκοολική στεατοπατίτιδα, ΜΑΣΗ) έως την ίνωση και την ανάπτυξη ηπατικής κίρρωσης. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία ηπατικής νόσου, με τον επιπολασμό της να εκτιμάται περίπου στο 1 δισεκατομμύριο ασθενείς παγκοσμίως.

Οι ασθενείς με NAFLD εμφανίζουν συχνά παχυσαρκία (70%-100%), σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ-2) (35%-75%) και δυσλιπιδαιμία (20%-80%), καταδεικνύοντας την παρουσία μίας γενικότερης διαταραχής του σωματικού μεταβολισμού. Έτσι, η NAFLD έχει χαρακτηριστεί ως η ηπατική έκφραση (σε >85% των περιπτώσεων) του μεταβολικού συνδρόμου, μέσω της διαταραχής του μεταβολισμού τόσο των υδατανθράκων όσο και των λιπιδίων. Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα άθροισμα μεταβολικών διαταραχών (κοιλιακή παχυσαρκία, ΣΔ2, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση), με κεντρικό παθοφυσιολογικό άξονα την αντίσταση στην ινσουλίνη, που συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα λόγω ΣΔ, στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρκίνου. Παρότι η πλειονότητα των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζει NAFLD, οι δύο αυτές οντότητες μπορεί να μη συνυπάρχουν πάντα στον ίδιο ασθενή. Αυτό που είναι βέβαιο είναι ότι και οι δύο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός φάσματος παθήσεων, μεταξύ των οποίων η καρδιαγγειακή νόσος και ο ΣΔ.

Παρότι η παθογένεια της NAFLD δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ποικίλοι ορμονικοί παράγοντες φαίνονται πως εμπλέκονται ενεργά σε αυτήν. Πιο συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση πολλαπλών παραγόντων έχει προταθεί βιβλιογραφικά ως ο πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός (multiple-hit hypothesis). Ωστόσο, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η διαταραγμένη αλληλεπίδραση μεταξύ ήπατος και λιπώδους ιστού παραμένουν στον αιτιολογικό

πυρήνα της νόσου. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη καταστέλλει τη λιπόλυση και την παραγωγή γλυκόζης, ενώ προάγει τη λιπογένεση και την πρόσληψη και αποθήκευση της κυκλοφορούσας γλυκόζης από τα όργανα της περιφέρειας (σκελετικοί μύες, λιπώδης ιστός, ήπαρ). Ωστόσο, στην κατάσταση υπερινσουλιναιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη που χαρακτηρίζει τη NAFLD, αυτός ο ομοιοστατικός μηχανισμός διαταράσσεται.

Έτσι, μία από τις πρωταρχικές διαταραχές που παρατηρείται στη NAFLD αφορά τη διαταραχή του ηπατικού μεταβολισμού των λιπαρών οξέων που επάγει την ηπατική στεάτωση, ως επακόλουθο της υπερινσουλιναιμίας και της αυξημένης ποσότητας ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) που φτάνουν στο ήπαρ ως συνέπεια της αυξημένης λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό. Η πρόσληψη των FFA από τα ηπατοκύτταρα οδηγεί σε κορεσμό των μιτοχονδριακών ενζυμικών συστημάτων οξειδωτικής, οπότε αναλαμβάνεται ο μεταβολισμός τους από μικροσωμιακά ενζυμικά συστήματα, με αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου που δρουν τοξικά (οξειδωτική) στις κυτταρικές μεμβράνες. Σαν αποτέλεσμα, προκαλείται ηπατική φλεγμονή, ηπατοκυτταρική νέκρωση και ανάπτυξη ινώδους ιστού, τα οποία σε έδαφος μιας διαταραγμένης επιδιορθωτικής και αναγεννητικής ικανότητας του ήπατος μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη στεατοπατίτιδας ή ακόμη και ηπατικής κίρρωσης.

Πέρα από τον καταλυτικό ρόλο της ινσουλίνης, άλλες ορμονικές παράμετροι που εμπλέκονται ενεργά στην παθογένεια της NAFLD είναι οι ορμόνες του φύλου. Υποδοχείς ανδρογόνων έχουν εντοπιστεί σε διάφορα όργανα, όπως ο λιπώδης ιστός, οι σκελετικοί μύες και τα β-παγκρεατικά κύτταρα, καταδεικνύοντας ότι τα ανδρογόνα έχουν ενεργό ρόλο στην ομοιοστασία του ανθρώπινου μεταβολισμού. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει ένας φυλετικός διμορφισμός όσον αφορά την επίδρασή τους στη μεταβολική λειτουργία και στην ανάπτυξη της NAFLD. Στις γυναίκες, η περίσσεια των ανδρογόνων, όπως καταδεικνύεται σε

αυτές που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής παχυσαρκίας, αντίστασης στην ινσουλίνη και NAFLD. Αντίθετα, στους άνδρες, ο αυξημένος αυτός κίνδυνος εμφανίζεται σε όσους εμφανίζουν υπογοναδισμό και χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Επιπρόσθετα, αυτή η στενή αλληλεπίδραση μεταξύ ανδρογόνων και NAFLD έχει καταδειχθεί και σε επεμβατικές μελέτες, όπου η υποκατάσταση με τεστοστερόνη σε παχύσαρκους, υπογοναδικούς άνδρες οδήγησε σε σημαντική μείωση του ηπατικού λίπους, χωρίς να συνοδεύεται από σημαντική μείωση του βάρους. Τέλος, όσον αφορά τα οιστρογόνα, πειραματικά και κλινικά δεδομένα αναδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο που έχουν απέναντι στην ανάπτυξη της NAFLD. Ωστόσο, οι ακριβείς αιτιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί.

Ο ρόλος των ορμονών

Οι θυρεοειδικές ορμόνες κατέχουν έναν εξίσου σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιοστασία του σώματος και στην παθογένεση της NAFLD. Ειδικότερα, μέσω ειδικών υποδοχέων που υπάρχουν στο ήπαρ, εμπλέκονται ενεργά στη ρύθμιση του ενδοηπατικού μεταβολισμού των λιπιδίων. Συγκεκριμένα, οι θυρεοειδικές ορμόνες επάγουν τη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα αυξημένες ποσότητες FFA να φτάνουν και να εισέρχονται στο ήπαρ, ενώ παράλληλα αυξάνουν και την de novo λιπογένεση στα ηπατοκύτταρα. Αντίστοιχα σε κλινικά δεδομένα, η ανάπτυξη της NAFLD έχει συσχετιστεί ισχυρά με τον υποθυρεοειδισμό, ώστε πλέον να θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση με 44.140 ασθενείς, αναδείχθηκε η ισχυρή συσχέτιση υποθυρεοειδισμού - αυξημένου κινδύνου εμφάνισης NAFLD, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος και την παρουσία άλλων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Ταυτόχρονα, η θεραπευτική αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση τόσο στο λιπιδαιμικό προφίλ όσο και στην ηπατική στεάτωση του ασθενούς.

Πρόσφατα, η αλληλεπίδραση του γαστρεντερικού συστήματος με το ήπαρ ανεδείχθη κριτικής σημασίας στην ανάπτυξη της NAFLD. Εκτός από τον ρόλο του μικροβιώματος που θεωρείται πλέον καταλυτικός, οι ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος μπορούν επίσης να επηρεάσουν σημαντικά την ηπατική ομοιοστασία. Για παράδειγ-

μα, η χορήγηση του προσομοιάζοντος με τη γλυκαγόνη πεπτιδίου 1 (GLP-1) σε πειραματικά μοντέλα οδήγησε σε μείωση του ηπατικού λίπους και της ινσουλινικής αντίστασης, μέσω απευθείας δράσεων στο ήπαρ (μείωση της γονιδιακής έκφρασης γονιδίων που προάγουν τη λιπογένεση και αύξηση της έκφρασης αυτών που προάγουν τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων). Παρότι τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα και οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος συμμετέχουν ενεργά στην παθογένεση τόσο της NAFLD όσο και του μεταβολικού συνδρόμου.

Τέλος, ο ρόλος των ορμονικών παραγόντων στην παθογένεια της NAFLD γίνεται εξίσου φανερός στην περίπτωση των ενδοκρινικών διαταρακτών. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι χημικές ουσίες (φυσικές ή συνθετικές), οι οποίες παρεμβαίνουν στη σύνθεση, την έκκριση, τον μεταβολισμό, τη δεσμευτική ικανότητα ή την απέκκριση των ορμονών του σώματος. Η χρήση των ενδοκρινικών διαταρακτών είναι πολύ διαδεδομένη και οι πηγές έκθεσης πολλαπλές, μεταξύ των οποίων η τροφή, το νερό, ο αέρας και το έδαφος, αλλά και μέσω του πλακούντα και του θηλασμού. Ως ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορούν να δράσουν προϊόντα της χημικής βιομηχανίας (μονωτικά υλικά, επιβραδυντικά ανάφλεξης), οι διοξίνες, τα πλαστικά (bisphenol-A, BPA) (χρησιμοποιούνται σε πλαστικά μπιμπερό, μπουκάλια νερού, κουτιά αναψυκτικών κ.λπ.), οι πλαστικοποιητές (παιδικά παιχνίδια, προϊόντα περιποίησης, συσκευασίες τροφίμων κ.λπ.), τα φυτοφάρμακα, ορισμένα φάρμακα, όπως η diethylstilbestrol, τα φυτοοιστρογόνα και τα βαρέα μέταλλα. Οι ουσίες αυτές, δρώντας κατά τη διάρκεια ευαίσθητων για την ανάπτυξη του ανθρώπου περιόδων, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων το μεταβολικό σύνδρομο και η NAFLD.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά τη NAFLD, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της με πολλαπλούς μηχανισμούς. Αρχικά, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες έχουν την ικανότητα να συνδέονται απευθείας με πυρηνικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων και να διαταράσσουν την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στον ενδοηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων. Παράλληλα, μέσω επιγενετικών μεταλλάξεων που επάγουν, καθιστούν το ήπαρ πιο ευαίσθητο στην ανάπτυξη NAFLD («metabolic reprogramming»), ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν και άλλοι

παράγοντες κινδύνου της NAFLD, όπως η αυξημένη πρόσληψη τροφής, η παχυσαρκία και ο ΣΔ.

Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, γίνεται αντιληπτό ότι η παθογένεια της NAFLD βρίσκεται υπό τον αυστηρό έλεγχο ποικίλων ορμονικών παραγόντων. Η εις βάθος κατανόηση των ορμονικών μηχανισμών που χαρακτηρίζουν την ανάπτυξη της, θα μπορούσε να πυροδο-

τήσει σημαντικές εξελίξεις στη θεραπευτική προσέγγιση της NAFLD μέσω στοχευμένων ορμονικών παρεμβάσεων. Ταυτόχρονα, η ενδοκρινολογική αξιολόγηση των ασθενών με NAFLD θα μπορούσε να συνεισφέρει στην αποκάλυψη υποκείμενων ορμονικών διαταραχών, η αντιμετώπιση των οποίων θα είχε ευεργετική επίδραση στην κλινική πορεία και εξέλιξη της NAFLD.

Abstract

Diamanti-Kandarakis E. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Endocrine Factors. *Iatrika Analekta*, 2018; 12: 589-591

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a spectrum of disease spanning from simple benign steatosis to steatohepatitis with fibrosis and scarring that can eventually lead to cirrhosis. Its prevalence is rising rapidly and it is currently estimated that the global prevalence of NAFLD is as high as one billion. As NAFLD can lead to life-threatening conditions such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, an understanding of the factors that trigger its development and pathological progression is needed. Although its pathogenetic mechanisms have not been fully unraveled yet, multiple hormonal axes have been shown to be actively involved, including insulin signaling, thyroid hormones, sex steroids and gastrointestinal hormones. Furthermore, apart from classical environmental factors that can trigger NAFLD development (eg excess and quality of calorie intake), endocrine disruptors, through disrupting hepatic lipid metabolism and promoting epigenetic alterations, have the potential to influence the initiation and progression of a cascade of pathological conditions associated with hepatic steatosis. Overall, it is obvious that there is a mechanistic link between endocrine perturbations and NAFLD pathogenesis. Further elucidating the hormonal mechanisms that underpin NAFLD could facilitate the development of new prevention and targeted treatment strategies.

Βιβλιογραφία

1. Kim KH, Lee MS. *Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis and Hormone-Based Therapeutic Approaches*. Front Endocrinol (Lausanne), 2018; 9: 485
2. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. *Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2017; 23(47): 8.263-8.276
3. Yki-Järvinen H. *Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(11): 901-910
4. Marino L, Jornayvaz FR. *Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol. 2015; 21(39): 11.053-11.076
5. Schiffer L, Kempegowda P, Arlt W, O'Reilly MW. *Mechanisms in endocrinology: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease*. Eur J Endocrinol. 2017; 177(3): R125-R143
6. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. *Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism*. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14(5): 259-269
7. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, et al. *Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Thyroid. 2018; doi: 10.1089/thy.2018.0257. [Epub ahead of print]
8. Hazlehurst JM, Tomlinson JW. *Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders*. Eur J Endocrinol. 2013; 169(2): R27-37
9. Foulds CE, Treviño LS, York B, Walker CL. *Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease*. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(8): 445-457

Σακχαρώδης διαβήτης και μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Πέτρος Λ. Θωμάκος

Παθολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου ΥΓΕΙΑ
thomakospetros@yahoo.gr

Χρήστος Σπ. Ζούπας

Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Δ/ντής Διαβητολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
x.zoupas@hygeia.gr

Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD) αποτελεί μια χρόνια νόσο του ήπατος, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λίπους (τριγλυκερίδια, χοληστερόλη, λιπαρά οξέα, εστέρες χοληστερόλης, φωσφολιπίδια) εντός των ηπατοκυττάρων (στεάτωση), ή και στεάτωση συνοδευόμενη από φλεγμονή και ίνωση (στεατοηπατίτιδα). Η NAFLD μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος και σπανιότερα σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Η πιο συχνή μορφή NAFLD είναι η απλή ηπατική στεάτωση (≈84%), η οποία έχει περιγραφεί ως συνάθροιση λίπους σε ποσοστό >5% των ηπατοκυττάρων. Η NAFLD προκαλείται όταν ο ρυθμός αποθήκευσης λίπους στο ήπαρ (λόγω της αυξημένης πρόσληψης λιπαρών οξέων και εστεροποίησής τους σε τριγλυκερίδια και της αυξημένης de novo σύνθεσης τριγλυκεριδίων από τον μεταβολισμό πρωτεϊνών και υδατανθράκων), ξεπερνά τον ρυθμό καταβολισμού του (οξειδωση λιπαρών οξέων - έκκριση VLDL). Εκτιμάται ότι οι γενετικοί και φυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη διαδικασία αποθήκευσης του λίπους, οι οποίοι έχουν αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της ανθρώπινης εξέλιξης για την αντιμετώπιση περιόδων ασιτίας, λόγω της διαθεσιμότητας και κατανάλωσης τεράστιων ποσοτήτων τροφίμων, απορρυθμίζονται.

Η νόσος έχει παρόμοια ιστολογική εικόνα με την αλκοολική στεάτωση/στεατοηπατίτιδα, οπότε για τη διάγνωσή της πρέπει να αποκλείεται η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης (έχει οριστεί ως κατανάλωση <20 γρ. την ημέρα για τους άνδρες και αντίστοιχα <10 γρ. για τις γυναίκες). Επίσης, πρέπει να αποκλείεται η παρουσία ιογενούς ή αυτοάνοσης αιτιολογίας νόσος του ήπατος, άλλα νοσήματα που προσβάλλουν το ήπαρ, όπως π.χ. η νόσος του Wilson, και η χρήση ηπατοτοξικών φαρμάκων.

Η διάγνωση της NAFLD γίνεται κυρίως με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων, όπως το απλό υπερηχογράφημα,

η αξονική και η μαγνητική τομογραφία. Για τη διάγνωση της NAFLD ως μέθοδος αναφοράς θεωρείται η βιοψία ήπατος. Με βάση τη βιοψία ήπατος η λιπώδης διήθηση χαρακτηρίζεται:

- ▶ ήπια (S1), όταν η συσσώρευση λίπους δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% των ηπατοκυττάρων
- ▶ μέτριου βαθμού (S2), όταν το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 10%-30%, και
- ▶ σοβαρή (S3), όταν εκτιμάται ότι είναι μεγαλύτερη του 30%.

Για την πληρέστερη εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, πολύ ακριβής ως μέθοδος θεωρείται η απλή και μαγνητική ελαστογραφία (Fibroscan). Πρέπει να τονιστεί ότι η πλειονότητα των ατόμων με NAFLD κατά κανόνα δεν έχουν συμπτώματα. Τα συμπτώματα (π.χ. αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο, δυσκολία στην πέψη), όταν υπάρχουν, είναι άτυπα. Κατά την κλινική εξέταση το ήπαρ μπορεί να βρεθεί διογκωμένο, ενώ σπανιότερα συνυπάρχει μελανίζουσα ακάνθωση. Από τον εργαστηριακό έλεγχο μπορεί να παρατηρηθεί μικρή αύξηση των τρανσαμινασών (ALT, AST), της γ-GT και της αλκαλικής φωσφατάσης. Για τη διάγνωση της νόσου, προκειμένου να περιορίζεται η χρήση επεμβατικών μεθόδων, χρησιμοποιούνται συχνά διάφοροι αλγόριθμοι (π.χ. NAFLD Fibrosis Score, Μοντέλο BARD κ.ά.), οι οποίοι βασίζονται στην αξιολόγηση κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων.

Η συγκέντρωση λίπους στα ηπατοκύτταρα έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στο επίπεδο του ήπατος και με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2). Ο επιπολασμός της NAFLD στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται γύρω στο 15%, ενώ σε παχύσαρκα άτομα και ασθενείς με ΣΔΤ2 είναι πολύ υψηλότερος. Η κλινική σημασία της NAFLD είναι πολύ μεγάλη, καθώς εκτός από τον κίνδυνο εξέλιξής της σε κίρρωση του ήπατος, αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής νόσου και θεωρείται ανεξάρτητος

παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

NAFLD και ΣΔΤ2

Η NAFLD και ο ΣΔΤ2 αποτελούν νοσολογικές οντότητες που συνδέονται πολύ στενά. Όπως είναι γνωστό, η ινσουλίνη, μετά την έκκρισή της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, μεταφέρεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ, όπου πραγματοποιείται η πρώτη φάση κάθαρσής της.

Η παχυσαρκία σε συνδυασμό με τη NAFLD έχουν συσχετιστεί με διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων και εμφάνιση λιποτοξικότητας, η οποία προάγει την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η υπερινσουλιναίμια, που παρατηρείται στην ινσουλινοαντίσταση, σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία στο ΣΔΤ2, αυξάνουν την πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων και τη σύνθεση και εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα (fat overflow).

Στην παθογένεια της NAFLD στον ΣΔ ιδιαίτερα σημαντικός είναι και ο ρόλος της φλεγμονής. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, αλλά και οι αδιποκυτταροκίνες (adipocytokines) ενεργοποιούν μονοπάτια φλεγμονής, στα οποία εμπλέκονται η πρωτεϊνική κινάση C, ο Πυρηνικός Παράγοντας Κάπα Β (NF-κΒ) και η κινάση c-Jun N-terminal 1 (JNK). Παράλληλα, ενισχύουν την έκφραση προ-φλεγμονοδών κυτοκινών, όπως ο TNF, η IL-2, η IL-6, η IL-8 και ο TGF-β. Επίσης, εκτιμάται, ότι η παρουσία χαμηλών επιπέδων αδιπονεκτίνης και αντίστοιχα υψηλών λεπτίνης, που παρατηρείται κυρίως σε παχύσαρκα άτομα με ΣΔΤ2, ευνοούν τη διαδικασία της ίνωσης. Πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει τη NAFLD με συγκεκριμένα γονίδια, όπως το PNPLA3 (Patatin-like phospholipase 3) και το ATGL (Adipose triglyceride lipase), τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα (λιπάσες), που συμμετέχουν στην υδρόλυση των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ. Οι παραπάνω μηχανισμοί είναι μερικοί μόνο από αυτούς, που εμπλέκονται στην εμφάνιση και εξέλιξη της ηπατικής στεάτωσης σε στεατοπατίτιδα και κίρρωση του ήπατος.

Σε μελέτη, στην οποία εκτιμήθηκε η παρουσία NAFLD σε άτομα με ΣΔΤ2 με τη χρήση υπερήχων, βρέθηκε ότι η συχνότητά της προσέγγισε σε ποσοστό το 70%. Με βάση άλλες μελέτες, ο επιπολασμός της NAFLD στο ΣΔΤ2 υπολογίζεται ότι μπορεί να φτάνει το 90%. Η NAFLD σε άτομα με ΣΔΤ2 συσχετίζεται με το μέγεθος της κοιλιακής παχυσαρκίας, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και HDL στον ορό και συχνά με αύξηση της τιμής των δεικτών ηπατικής

λειτουργίας (κυρίως της ALT και της γ-GT). Σε αντίστοιχες μελέτες, όπου πραγματοποιήθηκαν βιοψίες ήπατος, επιβεβαιώθηκε η παρουσία NAFLD τουλάχιστο στο 55% των ατόμων με ΣΔΤ2. Πρέπει να αναφερθεί, ότι η πλειονότητα των ασθενών, που διαγιγνώσκονται με κρυπτιγενή κίρρωση του ήπατος είναι άτομα με ΣΔ (30%-40%). Έχει αποδειχθεί ότι η ανεπαρκής ρύθμιση του ΣΔ μπορεί να επιδεινώσει την ηπατική στεάτωση. Παράλληλα, η παρουσία NAFLD αυξάνει τον κίνδυνο εξέλιξης των μικροαγγειακών επιπλοκών που σχετίζονται με το ΣΔ.

NAFLD και ΣΔ της κύησης

Όπως είναι γνωστό, οι γυναίκες που παρουσιάζουν ΣΔ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2. Σε μελέτη στην οποία εκτιμήθηκαν γυναίκες με ιστορικό ΣΔ της κύησης και φυσιολογική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, 4-5 χρόνια μετά τον τοκετό βρέθηκε αυξημένη επίπτωση λιπώδους διήθησης στο ήπαρ έναντι του υγιούς πληθυσμού. Έχει αποδειχθεί ότι ο βαθμός της λιπώδους διήθησης σε γυναίκες με ιστορικό ΣΔ της κύησης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ΣΔΤ2 στο μέλλον. Σε πρόσφατη μελέτη σε νεογνά (ηλικίας 1-3 εβδομάδων) παχύσαρκων μητέρων με ΣΔ της κύησης, περιγράφηκε αύξηση του ενδοηπατικού λίπους κατά 68% σε σχέση με νεογνά μητέρων με φυσιολογικό βάρος. Η ποσότητα του ενδοηπατικού λίπους στα νεογνά έχει συσχετιστεί με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) των γυναικών πριν από την κύηση.

Διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της NAFLD στον ΣΔΤ2

Η βελτίωση της αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, μέσω της απώλειας βάρους, της αλλαγής στον τρόπο ζωής (δίαιτα, άσκηση, περιορισμός αλκοόλ) και της χρήσης φαρμάκων, αποτελεί τον κύριο στόχο των θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της εξέλιξης της νόσου. Η απώλεια βάρους σε ποσοστό τουλάχιστον κατά 10% έχει βρεθεί ότι μπορεί να καθυστερήσει ή και να αναστείλει την ηπατοκυτταρική βλάβη.

Τα αποτελέσματα μετά από τη χρήση φαρμάκων, που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως η μετφορμίνη και οι θειαζολινεδιόνες, είναι αμφιλεγόμενα. Σε τυχαίοποιημένη σχετική μελέτη, στην οποία συγκρίθηκε η χορήγηση μετφορμίνης, έναντι της απώλειας βάρους μέσω ολιγοθερμιδικής διαίτας και της χορήγησης αντιοξειδωτικών (βιταμίνη Ε), έδειξε ότι η λήψη μετφορμίνης

υπερτερεί των άλλων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Πιο συγκεκριμένα, η χορήγηση μετορμίνης συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση της τιμής των τρανσαμινασών και του ενδοηπατικού λίπους. Παρ' όλα αυτά, όμως, τόσο η συγκεκριμένη μελέτη όσο και μεταγενέστερες, απέτυχαν να αποδείξουν σημαντική επίδραση της μετορμίνης στην ηπατική ιστολογία. Πρέπει να τονιστεί ότι η ελάττωση της τιμής των τρανσαμινασών συσχετίζεται πάντα με μείωση της ηπατικής στεάτωσης και φλεγμονής, ενώ αντίθετα δεν συσχετίζεται με την εξέλιξη της ίνωσης.

Η χρήση θειαζολινεδιόνης (πιογλιταζόνη) μέσω της βελτίωσης της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, τον περιορισμό του ρυθμού της λιπόλυσης και της αύξησης των επιπέδων της αδιπονεκτίνης έχει βρεθεί ότι μπορεί να μειώσει τη στεάτωση και την ηπατοκυτταρική φλεγμονή και ίνωση. Σε μελέτη, όμως, στην οποία έγινε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, δεν μπόρεσε να αποδειχτεί στατιστικά σημαντικό όφελος σε σχέση με την ηπατική ίνωση.

Οι αγωνιστές GLP-1 (glucagon-like peptide-1), μέσω της δράσης τους στους υποδοχείς GLP-1 στο ήπαρ, βελτιώνουν τη NAFLD. Από μελέτες προκύπτει ότι η χορήγηση Λιραγλουτιδίνης σε παχύσαρκους διαβητικούς με μεγάλη αντίσταση στην ινσουλίνη, βελτίωσε σε ποσοστό 39% τη στεατοηπατίτιδα και καθυστέρησε, αλλά σε μικρότερο βαθμό, την εξέλιξή της σε ηπατική ίνωση. Τα αποτελέσματα των μελετών δημιουργούν αισιοδοξία για συνέχιση της μελέτης προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των GLP-1 στη NAFLD.

Σε αντίθεση με τους GLP-1 αγωνιστές, τα αποτελέσματα

από τη χρήση αναστολέων DPP-4, όπως προκύπτει από μελέτες, είναι αντιφατικά. Η χρήση Σιταγλιπτίνης φαίνεται ότι έχει ουδέτερη ή ελαφρά ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων. Η Βιλνταγλιπτίνη, σε άτομα με ΣΔΤ2 και ήπια στεάτωση, μπορεί να προκαλέσει μικρή, αλλά σημαντική βελτίωση στην εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα ηπατικά κύτταρα.

Η χρήση των αναστολέων SGLT-2 εκτιμάται ότι μπορεί να αποδειχτεί σημαντικό θεραπευτικό μέσο για την αντιμετώπιση της NAFLD, μέσω της ήπιας απώλειας σωματικού βάρους και της νορμογλυκαιμίας, αφού έχει αποδειχτεί, ότι η Κανακλιφλοζίνη μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων.

Η υπεργλυκαιμία και η γλυκοτοξικότητα αποτελούν σημαντικούς παράγοντες επιδείνωσης της NAFLD, γι' αυτό σε μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔΤ2, αποδείχθηκε βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης και, με τη χρησιμοποίηση μαγνητικής τομογραφίας, ελάττωση της ηπατικής στεάτωσης.

Τα τελευταία χρόνια, η μεγάλη ευαισθητοποίηση στα θέματα της NAFLD, σε συνδυασμό με την επιδημική έκρηξη του ΣΔΤ2, οδήγησε σε πληθώρα μελετών που δημιούργησαν ένα σημαντικό επιστημονικό πεδίο γνώσεων. Αυτό μας αναγκάζει αξιοποιώντας τη σύγχρονη γενετική, τις νέες απεικονιστικές μεθόδους και καινούργιους βιοδείκτες να δημιουργήσουμε τις καλύτερες προϋποθέσεις για την έγκαιρη διάγνωση και πληρέστερη αντιμετώπιση του προβλήματος, προκειμένου να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ασθενών με ΣΔΤ2.

Abstract

Thomakos P, Zoupas CS. Non-alcoholic fatty liver disease and Type 2 diabetes mellitus. Iatrika Analekta, 2018; 12: 592-594

In patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is reaching epidemic proportions. Obesity, dyslipidemia and insulin resistance seen in T2DM are associated with the pathogenesis of NAFLD. Inflammation and genetics are a potential link between T2DM and the development of NAFLD. Diabetics with NAFLD have an increased risk of liver cirrhosis and cardiovascular disease. Diagnosis of the disease can be made routinely through radiological testing. Changes in life style including diet, exercise, limiting alcohol intake and weight loss are the most important part in limiting NAFLD. Restoring insulin sensitivity is a major goal for the management of NAFLD in patients with T2DM. Furthermore, the Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1) agonists as well as Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors has shown promising results. The timely diagnosis and management of NAFLD is a major challenge. However, in the coming years the use of novel screening, genetics, biomarkers and pharmaceutical agents will enhance the diagnosis and treatment of NAFLD.

Βιβλιογραφία

1. Birkenfeld AL, Shulman GI. *Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes*. Hepatology. 2014; 59: 713-723
2. Bozkurt L, Gøbl CS, Tura A, et al. *Fatty liver index predicts further metabolic deteriorations in women with previous gestational diabetes*. PLoS One. 2012; 7: e32710
3. 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: 1.082-1.090
4. Cusi K. *Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions*. Diabetologia. 2016; 59: 1.112-1.120
5. 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: 1.388-1.402
6. Firneisz G. *Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age?* World J Gastroenterol. 2014; 20: 9.072-9.089
7. Gastaldelli A. *Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD?* Clin Sci (Lond). 2017; 131: 2.701-2.704
8. Jelenik T, Kaul K, Squaris G, et al. *Mechanisms of Insulin Resistance in Primary and Secondary Nonalcoholic Fatty Liver*. Diabetes. 2017; 66: 2.241-2.253
9. Petδjδ EM, Yki-Jδrvinen H. *Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review*. Int J Mol Sci. 2016; 17(5)
10. Prikoszovich T, Winzer C, Schmid AI, et al. *Body and liver fat mass rather than muscle mitochondrial function determine glucose metabolism in women with a history of gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care. 2011; 34: 430-436
11. Rinella ME. *Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review*. JAMA. 2015; 313: 2.263-2.273
12. Tiikkainen M, Hδkkinen AM, Korshennnikova E, et al. *Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes*. Diabetes. 2004; 53: 2.169-2.176.

Μικροβίωμα του εντέρου και παχυσαρκία

Εμμανουήλ Παπαδάκης

Ειδικός παθολόγος, Επιστ. Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ και ΜΗΤΕΡΑ
e.papadakis@hygeia.gr

Η παχυσαρκία είναι γνωστό πως αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, που αφορά περισσότερο από 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικους παγκοσμίως. Αυτό σημαίνει ότι το 39% των ενηλίκων θεωρούνται παχύσαρκοι ή υπέρβαροι.

Τα μικρόβια στο γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου έχουν αποτελέσει αντικείμενο της επιστημονικής έρευνας την τελευταία δεκαετία ως ένας παράγων που άμεσα εμπλέκεται με την κατάσταση της υγείας του ξενιστή. Ειδικότερα, έχει αναζητηθεί σε αυτά η αιτιολογία της παχυσαρκίας ανάλογα με το είδος και τις αναλογίες στον πληθυσμό της μικροβιακής χλωρίδας.

Είναι γνωστό ότι η πλειονότητα των μικροοργανισμών που κατοικούν στο γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου, κατατάσσονται σε 5 φύλα: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, και Verrucomicrobia, με τα Bacteroidetes και Firmicutes να αποτελούν το 90% του συνόλου.

Η αναλογία της βακτηριακής ποικιλότητας φαίνεται να μεταβάλλεται μεταξύ παχύσαρκων και μη ατόμων, με αύξηση των Firmicutes σε σχέση με τους Bacteroidetes σε παχύσαρκους και διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.

Οι πρώτες ενδείξεις για τη σχέση μικροβίων του γαστρεντερικού σωλήνα και παχυσαρκίας προήλθαν από πειράματα σε ζωικά μοντέλα. Σε αυτές ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν πως, όταν σε πειράματα μικροβιακής μεταμόσχευσης σε ανθεκτικά στη παχυσαρκία ποντίκια που είχαν μεγαλώσει σε ελεύθερο μικροβίων περιβάλλον (germ-free mice), μεταφέρονταν μικρόβια από παχύσαρκα ποντίκια, γίνονταν και αυτά παχύσαρκα και αύξαναν τη θερμιδική πρόσληψη και την κατανάλωση ενέργειας από τη τροφή.

Σε μία από τις πρώτες μελέτες που μελέτησαν τη σχέση μικροβίων και παχυσαρκίας παρατηρήθηκε επίσης ότι η βακτηριακή ποικιλότητα ήταν σημαντικά μικρότερη σε παχύσαρκα άτομα.

Εξελιγμένες τεχνικές μοριακής βιολογίας στον προσδιορισμό της αλληλουχίας του DNA (sequencing) έδειξαν

ότι η σύσταση του μικροβιακού πληθυσμού του εντέρου ήταν διαφορετική σε παχύσαρκους και μη και ότι διαφορετικά μικροβιακά είδη συσχετίζονταν με κάθε ομάδα. Δείχτηκε επίσης ότι η Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) ήταν μεγαλύτερη σε παχύσαρκα και υπέρβαρα άτομα (BMI > 25).

Για τους παχύσαρκους υπήρχε ισχυρή συσχέτιση με τα ακόλουθα είδη του φύλου Firmicutes: *Blautia hydrogenotrophica*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii* και *Ruminococcus obeum*.

Από την άλλη πλευρά, σε άτομα με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, η αναλογία ήταν μεγαλύτερη για τα είδη του φύλου Bacteroidetes, *Bacteroides faecichinchillae* και *Bacteroides thetaiotaomicron* και επίσης των Firmicutes *Blautia wexlerae*, *Clostridium bolteae* και *Flavonifractor plautii*.

Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι οι Firmicutes (*L. reuteri*) σχετίζονταν με την παχυσαρκία, ενώ το γένος *Methanobrevibacter smithii* παρουσίαζε ελαττωμένους αριθμούς

Αναζητήθηκαν επίσης διαφορές στη σύσταση του μικροβιακού πληθυσμού του εντέρου σε παχύσαρκα και μη άτομα, ανάλογα με το φύλο του ανθρώπου. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι στους άνδρες η αναλογία F/B μεταβαλλόταν με τον BMI, αλλά μέχρι ένα BMI ≤ 33 αυξανόταν, ενώ για BMI >33 αξιοπερίεργα μειωνόταν. Στις γυναίκες δεν παρατηρήθηκε ανάλογη μεταβολή.

Μελέτες σε διδύμους παρέχουν πληροφορίες για την επίδραση της κληρονομικότητας στη σχέση μικροβίων του γαστρεντερικού και της παχυσαρκίας. Σε μελέτη αναλύθηκαν δείγματα κοπράνων από υγιή ζεύγη μονοζυγωτικών διδύμων (MZ) που διέφεραν στο βάρος με αντίστοιχα ζεύγη που δεν διέφεραν σημαντικά στο BMI.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι καθοριστική για τη σύσταση του μικροβιακού πληθυσμού μεταξύ των ζευγών ήταν η μεταξύ τους σχέση και όχι η παρουσία ή όχι παχυσαρκίας.

Από τα είδη που επηρεάζονται από την κληρονομικότητα την πιο ισχυρή συσχέτιση παρουσιάζει η οικογένεια Christensenellaceae (του φύλου Firmicutes), που συσχετίζεται με χαμηλό BMI. Η οικογένεια Christensenellaceae ήταν σημαντικά αυξημένη σε άτομα με BMI <25 σε σχέση με άτομα με BMI >30.

Η σύσταση του μικροβιακού πληθυσμού του εντέρου παρουσίαζε μεγαλύτερη ομοιότητα για το φύλο Firmicutes και τις οικογένειες Ruminococcaceae και Lachnospiraceae, μεταξύ MZ δίδυμων απ' ό,τι σε δίζυγτικούς (DZ) δίδυμους. Για την οικογένεια Bacteroidaceae δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ MZ και DZ δίδυμων. Επομένως, το φύλο Firmicutes εμφανίζει μεγαλύτερη κληρονομικότητα.

Μια σειρά από μελέτες εξέτασαν και την παχυσαρκία σε παιδιά. Σε μεξικάνικη μελέτη που περιλάμβανε 190 παιδιά ηλικίας έως 11 ετών, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μικροβιακών φύλων. Ωστόσο, αρκετά γένη και οικογένειες από το φύλο Firmicutes, καθώς και μερικά Enterobacteriaceae, παρουσιάστηκαν αυξημένα σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά: το γένος *Faecalibacterium* sp., η οικογένεια Lachnospiraceae και το γένος *Roseburia* sp. Βρέθηκε επίσης μείωση στο γένος *Succinivibrio* sp. και στο γένος *Erwinia* sp. από το φύλο Proteobacteria και το γένος *Oscillospira* sp. από το φύλο Firmicutes.

Τα γένη *Blautia* sp. και *Coprococcus* sp. και η οικογένεια

Enterobacteriaceae του φύλου Firmicutes phylum εμφανίζονταν σαφώς αυξημένα στον υπέρβαρο φαινότυπο.

Σε μια άλλη μελέτη με 30 παχύσαρκα παιδιά ηλικίας 3-11 ετών παρατηρήθηκαν στα κόπρανα αυξημένοι πληθυσμοί μικροοργανισμών της ομάδας του *B. fragilis* και *Lactobacillus* sp. στα παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά σε σχέση με τα παιδιά με φυσιολογικό BMI. Από την άλλη πλευρά, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση του BMI με τα *Bifidobacterium* spp.

Σε άλλη μελέτη που έγινε σε εφήβους από την Κορέα, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στους πληθυσμούς των Bacteroidetes, Firmicutes, και Proteobacteria μεταξύ παχυσάρκων και μη ατόμων. Εντούτοις καταγράφηκε αξιοσημείωτη διαφορά στην αναλογία των γενών *Bacteroides* και *Prevotella* μεταξύ παχυσάρκων και μη. Η τάση αυτή διατηρήθηκε και στο επίπεδο της μικροβιακής οικογένειας.

Συμπερασματικά, με βάση τα πειραματικά δεδομένα και τις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του φαινότυπου της παχυσαρκίας και της σύστασης του μικροβιακού πληθυσμού του γαστρεντερικού σωλήνα. Η σχέση αυτή καθορίζεται από την κληρονομικότητα, τη διατροφή και το περιβάλλον. Είναι πιθανό στο μέλλον να περάσουμε από την καταγραφή της σχέσης αυτής σε θεραπευτική παρέμβαση, τροποποιώντας τον μικροβιακό πληθυσμό και παρεμβαίνοντας στον σωματικό φαινότυπο.

Abstract

Papadakis E. Gut microbiome and obesity. *Iatrika Analekta*, 2018; 12: 596-598

Obesity is known to be a major public health problem. Gut microbiome has been identified in the past decade as an important factor involved in obesity, but the magnitude of its contribution to obesity and its related comorbidities is still uncertain. The article will present some highlights of the current knowledge for the association of obesity and related metabolic disorders with different gut microbiome profiles.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. *Obesity and Overweight*. Fact sheet NA311, Geneva, 2015
2. Qin J, MetaHIT Consortium, Lietai R. *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. *Nature*, 2010; 464(7285): 59-65
3. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh PJ, et al. *Obesity alters gut microbial ecology*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005; 102(31): 11.070-11.075
4. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. *Nature*, 2006; 444(7122): 1.027-1.131
5. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. *Comparison of the gut microbiota composition between obese and nonobese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing*. *BMC*

- Gastroenterology, 2015; 15(1): 100
6. Haro C, Rangel OA, Alcalá-Díaz JF, et al. *Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index*. PLoS One, 2016; 11(5): 0154090
 7. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkoetal T. *A core gut microbiome in obese and lean twins*. Nature, 2009; 457 (7228): 480-484
 8. Murugesan S, Ulloa-Martínez M, Martínez-Rojano H, et al. *Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2015; 34(7): 1.337-1.346
 9. Ignacio M, Fernandes R, Rodrigues VA, et al. *Correlation between body mass index and faecal microbiota from children*. Clinical Microbiology and Infection, 2016; 22(3): 258.e1-258.e8
 10. Hu HJ, Park SG, Jangetal HB. *Obesity alters the microbial community profile in Korean adolescents*. PLoS One, 2015; (10) 7: e0134333

Θεραπεία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος

Δημήτριος Α. Κουντουράς

Παθολόγος-Ηπατολόγος, Διευθυντής Ηπατολογικού Τμήματος Ομίλου ΥΓΕΙΑ

kountourasd@gmail.com

Η λιπώδης διήθηση είναι η πιο συχνή ηπατική νόσος. Στις ΗΠΑ περίπου το 25% των ενηλίκων έχουν λιπώδες ήπαρ χωρίς να υπάρχει υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD ή ΜΑΛΝΗ). Περισσότερο από το ένα τέταρτο των ενηλίκων με ΜΑΛΝΗ έχει μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH ή ΜΑΣΗ) με βάση τα αυξημένα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης στον ορό και στην απουσία άλλων αναγνωρίσιμων αιτιών της ηπατικής βλάβης. Αντίθετα απ' ό,τι στην απλή στεατώση, η NASH είναι πιθανότερο να οδηγήσει σε προοδευτική ίνωση του ήπατος και ενδεχόμενη ασθένεια που σχετίζεται με το ήπαρ και τον θάνατο.

Η διάγνωση της NASH βασίζεται στην ιστολογική μελέτη με απαραίτητα στοιχεία τη συσσώρευση λίπους (στεατώση) στα ηπατοκύτταρα, την ηπατοκυτταρική βλάβη και τον κυτταρικό θάνατο, με συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων.

Στο ήπαρ η υγεία εξαρτάται από ένα ολοκληρωμένο δίκτυο μεταβολικών απαντήσεων, που συντονίζουν την ενεργειακή πρόσληψη και τη ζήτηση. Η NASH είναι η ηπατική παράμετρος του μεταβολικού συνδρόμου, μια συστηματική διαταραχή της ενεργειακής ομοιόστασης που συχνά συνοδεύει τη σπλαχνική λίπωση.

Περισσότερο από το 80% των ασθενών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, το 72% έχει δυσλιπιδαιμία και το 44% έχει λάβει διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Η ίνωση του ήπατος κατά τη διάγνωση προσδιορίζεται ιστολογικά ως στάδιο ίνωσης F2 (METAVIR) ή και υψηλότερο, τουλάχιστον στο ένα τέταρτο των ασθενών. Περίπου το 6% του ενήλικου πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες πάσχει από NASH, η οποία αναμένεται να είναι η συχνότερη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος στην Ενωμένη Ευρώπη, έως το 2020 και τροφοδοτεί επίσης την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του ήπατος σε πολλές χώρες. Στα παιδιά σχετίζεται έντονα με την παχυσαρκία και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην ενήλικη ζωή.

Αναπτύσσεται πάντοτε στο πλαίσιο της ηπατικής στε-

ατώσης. Η βλάβη στα ηπατοκύτταρα προκαλείται από τοξικά πρόδρομα των τριγλυκεριδίων (τα ίδια δεν είναι τοξικά) ή προϊόντα του μεταβολισμού των τριγλυκεριδίων και μπορεί να είναι η κοινή εκδήλωση ποικίλων διεργασιών διαφόρων νόσων. Παράγοντες που προωθούν τη φλεγμονή (π.χ. το σπλαχνικό λίπος, το μεταβολικό σύνδρομο, οι αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα και οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού) αυξάνουν την έκθεση των ηπατοκυττάρων σε κυτοκίνες, σε προϊόντα προερχόμενα από το έντερο και σε άλλους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που είναι ηπατοτοξικοί.

Ένας αριθμός κληρονομούμενων παραγόντων προάγουν την παθογένεση της στεατοηπατίτιδας, όπως οι πολυμορφισμοί της φωσφολιπάσης τύπου πατατίνης που περιέχουν τον τομέα 3 (PNPLA3), καθώς και το μέλος 2 της γονιδιακής υπεροικογένειας 6 διαμεμβρανικών γονιδίων (TM6SF2). 23-26 Ο PNPLA3 κωδικοποιεί την αντιπουνουτρίνη (adiponutrin), μια λιπάση που ρυθμίζει δύο οδούς, των τριγλυκεριδίων και του μεταβολισμού των ρετινοειδών. Το TM6SF2 κωδικοποιεί επίσης μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει την περιεκτικότητα των ηπατοκυττάρων σε λιπίδια. Ένας πολυμορφισμός του TM6SF2 που ενισχύει την έκκριση από τα ηπατοκύτταρα των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) είναι ηπατοπροστατευτικός, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, και ένας άλλος πολυμορφισμός, πάλι του TM6SF2, ο οποίος μειώνει έκκριση των VLDL από τα ηπατοκύτταρα, σχετίζεται με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και τη συναφή ηπατική ίνωση, υποδηλώνοντας ότι η σωστή διακίνηση των λιπιδίων είναι απαραίτητη για την πρόληψη της λιποτοξικότητας.

Διάφορα επιγενετικά γεγονότα λαμβάνουν χώρα στη NASH, δηλαδή προκαλούν κληρονομικές αλλαγές στο γονίδιο χωρίς να μεταβάλλεται άμεσα ο κώδικας DNA του, με αποτέλεσμα π.χ. σε ποντίκια, τόσο η υπερκατανάλωση όσο και η υποτονική πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης να διαταράσσουν τον άξονα ινσουλίνης-αυξητικού παράγοντα κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, αυξάνοντας την ευαισθησία των απογόνων

στην παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο αργότερα στη ζωή. Παρομοίως παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου σε παιδιά των οποίων οι μητέρες ήταν έγκυες κατά τις περιόδους πείνας. Παρόμοιες αλλαγές παρατηρούνται στο κυκλοφορούν DNA, που συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της ίνωσης του ήπατος, σε ασθενείς με NASH.

Τροποποιησιμοί παράγοντες κινδύνου που διαταράσσουν τη συστημική και την ηπατική ομοιόσταση της ενέργειας έχουν συνδεθεί με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της εργασίας σε βάρδιες και των μεταβολών της συνθησιμένης συμβιωτικής μικροχλωρίδας του εντέρου.

Το μη φυσιολογικό μικροβίωμα συνδέεται με ηπατική φλεγμονώδη σηματοδότηση που προκαλεί την αντοχή στην ινσουλίνη, ηπατική στεάτωση και NASH. Ο άξονας μεταξύ του ήπατος και του εντέρου έχει σημαντικές αμφίδρομες δράσεις που επηρεάζουν την υγεία.

Η εργασία σε βάρδιες και τα ταξίδια τροποποιούν τον κανονικό κύκλο διατροφής και ύπνου-αφύπνισης και ευνοούν τη λιπώδη διήθηση, το μεταβολικό σύνδρομο και τη μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, καθώς διαταράσσουν τους κερκαδιανούς ρυθμούς σε πολλαπλά επίπεδα (δηλαδή εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, στο ήπαρ και στο εντερικό μικροβίωμα) και επηρεάζουν ολοκληρωμένους μηχανισμούς, που κανονικά ισορροπούν την προσφορά και τη ζήτηση ενέργειας.

Παρατεταμένη διαταραχή των φυσιολογικών κερκαδιανών ρυθμών σε ποντίκια με λιπώδες ήπαρ προκαλούν την ανάπτυξη NASH με την απορρύθμιση της διασταυρούμενης «συζήτησης» μεταξύ δύο πυρηνικών ορμονικών υποδοχέων, του φαρνεσοειδούς X υποδοχέα (FXR) και του συστατικού υποδοχέα του ανδροστανίου (CAR), που οδηγεί στην καταστολή του FXR, σε ηπατική συσσώρευση χολικών οξέων, επαγόμενη από χολικό οξύ υπερενεργοποίηση του CAR και ενδεχομένως εξαρτώμενη από το ήπαρ ηπατική βλάβη, ίνωση και νεοπλασία.

Οι αποκρίσεις του ήπατος που είναι ευαίσθητες στο CAR, αναστέλλονται με αποκλεισμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων, που είναι διαμεσολαβητές του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και επηρεάζονται από τη διαταραχή της κερκαδιανής ρυθμικότητας.

Τα περισσότερα άτομα με λιπώδες ήπαρ είναι ικανά να αποφύγουν, να περιορίσουν ή να αντισταθμίσουν τους παράγοντες που προκαλούν τη μη αλκοολική στεατο-

ηπατίτιδα ή οδηγούν στην πρόοδό της. Είναι σημαντικό επομένως να διαφοροποιούνται οι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα από εκείνους που εμφανίζουν μεμονωμένη στεάτωση, καθώς μόνο η ομάδα των ασθενών με στεατοηπατίτιδα απαιτεί εντατική και στοχευμένη στο ήπαρ παρέμβαση για την ελάττωση του κινδύνου του σχετιζόμενου με την ηπατική νόσο και τον θάνατο.

Η διάγνωση της διαταραχής και η σοβαρότητα της σχετικής ίνωσης δεν μπορούν να προβλεφθούν απλά και μόνο από τη διαπίστωση της παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη ή της ηπατικής στεάτωσης.

Οι θεραπευτικές αποφάσεις βασίζονται στη σταδιοποίηση της ηπατικής ίνωσης, που είναι πολύ σημαντική, διότι η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα συσχετίζεται ισχυρά με την ηπατική ίνωση και τόσο η γενική θνητότητα όσο και η σχετιζόμενη με το ήπαρ αυξάνονται μόλις η ηπατική ίνωση φτάσει το στάδιο F2.

Ο κίνδυνος θανάτου από ηπατική νόσο αυξάνεται κατά 50 έως 80 φορές για τους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα που έχουν στάδιο ίνωσης F3 ή F4, σε σύγκριση με εκείνους που έχουν NASH με ελάχιστη ή καθόλου ίνωση.

Ωστόσο, η απλή ηπατική στεάτωση δεν είναι μια ασφαλής συνθήκη, διότι στην πραγματικότητα αποτελεί ισχυρή ένδειξη συστηματικού μεταβολικού stress, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου, γεγονός που επιβάλλει προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό και μια αρνητική μη επεμβατική διερεύνηση για άλλες αιτίες ηπατικής νόσου είναι πιθανό να έχουν NASH. Όσοι είναι 45 ετών και άνω και έχουν διαβήτη τύπου 2 είναι ιδιαίτερα πιθανό να έχουν προχωρημένη ίνωση και αυξημένο κίνδυνο ηπατικών επιπλοκών.

Άτομα με ακόμη και ενδεικτικές κλινικές ενδείξεις ηπατικής δυσλειτουργίας ή πυλαίας υπέρτασης, που διατρέχουν κίνδυνο για μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ή ηπατική ίνωση, θα πρέπει να υποβληθούν σε περαιτέρω δοκιμασίες για να επιβεβαιωθεί η κλινική υποψία μη αλκοολικής ηπατικής βλάβης, να βαθμολογηθεί η σοβαρότητά της και να γίνει η σταδιοποίηση της ίνωσης. Η βιοψία του ήπατος είναι σήμερα η πιο ευρέως αποδεκτή προσέγγιση για τη διάγνωση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και τη σταδιοποίηση της ίνωσης του ήπατος. Ωστόσο,

αναπτύσσονται λιγότερο επεμβατικές προσεγγίσεις, που συνδυάζουν πάνελ από βιοδείκτες ορού, νέες δοκιμασίες απεικόνισης που μπορούν να ποσοτικοποιήσουν την ίνωση του ήπατος, και δυναμικές εξετάσεις ελέγχου της λειτουργίας του ήπατος.

Η γονιδιακή διαλογή για πολυμορφισμούς υψηλού κινδύνου για NAFLD, αθηρωμάτωση, ίνωση ή καρκίνο του ήπατος, συμβάλλει στην περαιτέρω βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας.

Ακριβής διάγνωση και σταδιοποίηση της NASH είναι απαραίτητη για τη διαχείρισή της. Η NASH χωρίς ίνωση (F0) ή με αμελητέα ίνωση (F1) έχει εξαιρετική πρόγνωση και συνεπώς εντατική παρακολούθηση και θεραπεία που να στοχεύει στο ήπαρ δεν είναι απαραίτητη. Επί του παρόντος, τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής είναι η κύρια παρέμβαση για μη αλκοολική νόσο χωρίς ίνωση.

Συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να συμπεριλάβει βιταμίνη E ή πιογλιταζόνη (ευαίσθητοποιητής στην ινσουλίνη) με αντιφλεγμονώδη δράση και οι δύο ανώτερες σε κλινική μελέτη από εικονικό φάρμακο για τη θεραπεία της NASH σε μη διαβητικούς ασθενείς με ήπια ηπατική βλάβη, ενώ ήταν και σχετικά ασφαλείς (αν και η πιογλιταζόνη συχνά προκαλούσε αύξηση βάρους που δεν χανόταν εύκολα μετά τη διακοπή της θεραπείας).

Η μελέτη αυτή δεν είχε σκοπό να προσδιορίσει τα αποτελέσματα στην πρόοδο της ίνωσης, ως εκ τούτου η αποτελεσματικότητα αμφοτέρων των παραγόντων για την πρόληψη ή την αναστροφή της ίνωσης του ήπατος είναι άγνωστη. Γενικά, ασθενείς με μη αλκοολική στεατοπατίτιδα και F0 ή ίνωση F1 αξιολογούνται επίσης για πρόοδο της ηπατικής νόσου, μέσω εξετάσεων αίματος και φυσικής εξέτασης. Στοχευμένος έλεγχος για την πρόοδο της ίνωσης (π.χ. με επαναλαμβανόμενη ηπατική βιοψία ή νεότερες τεχνικές ελέγχου της ίνωσης) επαναλαμβάνεται περίπου κάθε 5 χρόνια μετά τη διάγνωση, αλλά η ακριβής συχνότητα αυτού του ελέγχου εξαρτάται από τα εργαστηριακά δεδομένα και τη φυσική εξέταση, εξαιτίας της έντονης διακύμανσης της ίνωσης από άτομο σε άτομο.

Για ασθενείς που έχουν πιο προηγμένη ίνωση (F2 ή υψηλότερη) όταν διαγνωστεί η NASH, η διαχείριση είναι προσαρμοσμένη σύμφωνα με τη σοβαρότητα της ίνωσης. Μόλις η ίνωση γίνει σταδίου F3 ή F4, ο κίνδυνος ηπατικής νόσου και θανάτου αυξάνονται, επιβάλλοντας πολύ

προσεκτικότερη παρακολούθηση για την ανίχνευση και τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών, όπως της πυλαίας υπέρτασης. Οι ίδιες τροποποιήσεις του τρόπου ζωής που συνιστώνται σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοπατίτιδα με F0 ή F1 ίνωση, συνιστώνται επίσης και για ασθενείς με πιο σοβαρή ίνωση. Γίνονται έντονες προσπάθειες για τον προσδιορισμό των αποτελεσματικότερων μεθόδων για τη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου και για την ανίχνευση του καρκίνου, δεδομένου ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο καρκίνος είναι οι κύριες αιτίες θανάτου σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοπατίτιδα και κίρρωση.

Μεγάλες κλινικές δοκιμές για τη μη αλκοολική νόσο και την ίνωση του ήπατος είναι σε εξέλιξη και επικεντρώνονται στη διερεύνηση των τριών γενικών μηχανισμών που οδηγούν στην παθογένεση και την εξέλιξη της μη αλκοολικής στεατοπατίτιδας: το μεταβολικό στρες, τη φλεγμονή και την ίνωση. Ενδεικτικά αναφέρονται φαρμακευτικοί παράγοντες υπό αξιολόγηση: Vitamin E, Pioglitazone (PPAR- γ agonist), Obeticholic acid (FXR agonist), Chemokine receptor 2 and 5 antagonists, PPAR- α and PPAR- δ agonists, Lysyl oxidase-like 2 inhibitor, Galectin 3, Bovine milk colostrum, Stress-activated kinase 1 inhibitor, FGF-21, FGF-19-like agent.

Η ανάγκη για μια συναινετική πρόταση σχετικά με τις γενικές αρχές της θεραπείας για τη NASH είναι κατεπείγουσα. Θεραπείες που θα χαρακτηρίζονταν σχετικά επικίνδυνες και δαπανηρές θα πρέπει να εφαρμόζονται σε ασθενείς με επιβαρυσμένο ήπαρ, αλλά δεν δικαιολογούνται σε ασθενείς με μικρότερο κίνδυνο προόδου της νόσου. Θεραπείες που αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ή καρκίνου δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται, επειδή οι διαταραχές αυτές είναι ούτως ή άλλως οι κύριες αιτίες θανάτου σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοπατίτιδα. Η σοβαρή κοινωνική επιβάρυνση που προκύπτει από την ηπατική βλάβη που σχετίζεται με τη μη αλκοολική στεατοπατίτιδα, αιτιολογεί μέτρα δημόσιας υγείας με στόχο την εξάλειψη της NASH και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο. Αυτός ο σχεδιασμός περιλαμβάνει την ενθάρρυνση της υγιεινής διατροφής, της άσκησης και τη δυνατότητα για περιορισμό της εργασίας με βάρδιες, παράλληλα με την ελαχιστοποίηση της έκθεσης σε περιβαλλοντικές τοξίνες.

Abstract

Kountouras D. Treatment of Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Iatrika Analekta*, 2018; 12: 599-602

Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH) is a liver disease associated with accumulation of visceral fat and the complex pathogenicity of the metabolic syndrome. NASH is increasingly recognized as a cause of cirrhosis and liver cancer and the incidence in the USA is comparable to that of diabetes type II. A number of inherited and environmental factors are responsible for the rising risk for NASH and its severity and outcome. Mechanisms of pathogenicity include metabolic stress, inflammation and fibrosis, also representing key targets for research and pharmacological intervention. Treatment against insulin resistance and life style modifications are necessary, including exercising, loss of 7% of body weight if overweight or obese, limited consumption of fructose-enriched beverages or alcohol and two or more cups of caffeinated coffee daily.

Βιβλιογραφία

1. 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
2. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. *Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality*. Hepatology 2011; 53: 1.874-1.882
3. Hardy T, Oakley F, Anstee QM, Day CP. *Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum*. Annu Rev Pathol 2016; 11: 451-496
4. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. *Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis*. Annu Rev Med 2016; 67: 103-117
5. Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, et al. *Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer*. J Hepatol 2014; 60: 325-330
6. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. *Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: a systematic clinical review*. World J Gastroenterol 2016; 22: 6.742-6.756
7. Kahali B, Halligan B, Speliotes EK. *Insights from genome-wide association analyses of nonalcoholic fatty liver disease*. Semin Liver Dis 2015; 35: 375-391
8. Mann DA. *Epigenetics in liver disease*. Hepatology 2014; 60: 1.418-1.425
9. Hardy T, Zeybel M, Day CP, et al. *Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease*. Gut 2017; 66: 1.321-1.328
10. Li Z, Yang S, Lin H, et al. *Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology 2003; 37: 343-350
11. Fleet T, Stashi E, Zhu B, et al. *Genetic and environmental models of circadian disruption link SRC-2 function to hepatic pathology*. J Biol Rhythms 2016; 31: 443-460
12. Yamamoto Y, Moore R, Goldsworthy TL, et al. *The orphan nuclear receptor constitutive active/androstane receptor is essential for liver tumor promotion by phenobarbital in mice*. Cancer Res 2004; 64: 7.197-7.200
13. Wahlang B, Beier JJ, Clair HB, et al. *Toxicant-associated steatohepatitis*. Toxicol Pathol 2013; 41: 343-360
14. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L. *Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration joint workshop*. Hepatology 2015; 61: 1.392-1.405
15. Noureddin M, Zhang A, Loomba R. *Promising therapies for treatment of nonalcoholic steatohepatitis*. Expert Opin Emerg Drugs 2016; 21: 343-357

Η θέση της μεταβολικής χειρουργικής στην αντιμετώπιση της μη-αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος

Χαρίλαος Παππίς

Χειρουργός, Δ/ντής Γ' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Παχυσαρκίας
h.pappis@hygeia.gr

Ως μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Nonalcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD) ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο ήπαρ χωρίς την παρουσία κατάχρησης αλκοόλ ή οποιασδήποτε άλλης δευτεροπαθούς αιτίας. Στο φάσμα της NAFLD, η οποία θεωρείται η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, περιλαμβάνονται το μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδες ήπαρ (Nonalcoholic Fatty Liver - NAFL) και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Nonalcoholic Steatohepatitis - NASH). Το NAFL χαρακτηρίζεται από ηπατική στεάτωση χωρίς την παρουσία φλεγμονής, ενώ η NASH από φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος, η οποία συχνά δεν διακρίνεται από την αντίστοιχη αλκοολικής αιτιολογίας. Η NAFLD ενδέχεται να επιπλακεί με ανάπτυξη ίνωσης του παρεγχύματος η οποία με τη σειρά της προοδευτικά μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση και ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Η NAFLD αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή του ήπατος στον βιομηχανοποιημένο δυτικό κόσμο, με τη συχνότητά της να φθάνει το 46%, ενώ παγκοσμίως υπολογίζεται στο περίπου 20%. Επί του παρόντος αποτελεί την τρίτη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος, μετά το αλκοόλ και την ηπατίτιδα C, ενώ αναμένεται να αναδειχθεί στο μέλλον ως η κύρια αιτία ηπατικής νόσου τελικού σταδίου και ανάγκης για μεταμόσχευση.

Η NAFLD είναι στενά συνδεδεμένη με την παχυσαρκία, με συνέπεια να είναι σημαντικά συχνότερη (ανεξαρτήτως σταδίου) σε όσους πληρούν τα κριτήρια για βαριατρική χειρουργική. Στους παχύσαρκους και νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς η συχνότητά της αγγίζει το 70% και 85%-95% αντίστοιχα. Οι τέσσερις συνδετικοί κρίκοι μεταξύ παχυσαρκίας και NAFLD είναι: η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων και λίπους, η ινσουλινοαντοχή, η λιποτοξικότητα, η οποία επάγει οξειδωτικό stress, και η χρόνια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία οφείλεται στο ότι ο λιπώδης ιστός είναι πηγή προφλεγμονωδών κυταροκινών (TNF-α, IL-6 και IL-1β).

Η θεραπεία πρώτης εκλογής για τη NAFLD είναι η απώ-

λεια βάρους. Σε υπέρβαρους και ελαφρά παχύσαρκους ασθενείς μπορούν να δοκιμαστούν τα συντηρητικά μέτρα, τα οποία όμως στην καλύτερη των περιπτώσεων έχουν μέτρια και παροδικά αποτελέσματα. Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος απώλειας βάρους είναι η βαριατρική/μεταβολική χειρουργική, η οποία επιπλέον μπορεί αποδεδειγμένα να αναστρέψει πολλές από τις ιστολογικές βλάβες του ήπατος που εμπίπτουν στο φάσμα της NAFLD και να ελαττώσει τη θνητότητα. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία η γαστρική παράκαμψη φαίνεται να υπερέχει της επιμήκουσ γαστρεκτομής αναφορικά με τις ευεργετικές επιδράσεις στο φάσμα της NAFLD. Όσον αφορά την απλή στεάτωση, υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία σχετικά με την υποστροφή της έπειτα από μεταβολική επέμβαση. Για τη NASH οι μελέτες επίσης δείχνουν υποστροφή της φλεγμονής, αν και τα δεδομένα δεν είναι τέτοια ώστε να μπορεί να προταθεί η επέμβαση αποκλειστικά και μόνο για τη NASH. Η μείωση του λιπώδους ιστού μετεγχειρητικά, ο οποίος αποτελεί πηγή προφλεγμονωδών κυταροκινών, αλλά και η ελάττωση της ινσουλινοαντοχής, άρα και του σχετικού οξειδωτικού stress, έχουν σαν αποτέλεσμα την υποστροφή της ίνωσης και τη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας του ήπατος. Πρέπει να σημειωθεί βέβαια ότι σε κάποιες μελέτες αναδείχθηκε πιθανή αύξηση της ηπατικής ίνωσης μετεγχειρητικά, ως αποτέλεσμα του επιπρόσθετου χειρουργικού stress. Εντούτοις η επιδείνωση αυτή αποδείχθηκε κλινικά μη σημαντική σε βάθος χρόνου. Τέλος υπάρχουν ενδείξεις βελτίωσης μετά τη μεταβολική επέμβαση ακόμα και για τις περιπτώσεις αντιρροπούμενης κίρρωσης, η οποία μέχρι σήμερα θεωρείτο μη αναστρέψιμη. Σε αυτούς τους ασθενείς βέβαια η απόφαση λαμβάνεται απόλυτα εξατομικευμένα δεδομένου του αυξημένου σε αποδεκτά επίπεδα εγχειρητικού κινδύνου.

Κατ' αντιστοιχία με την ευεργετική επίδραση της μεταβολικής χειρουργικής στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, κάποιοι από τους μηχανισμούς με τους οποίους επέρχεται η βελτίωση της NAFLD μετεγχειρητικά είναι εξαρτώμενοι

από την απώλεια βάρους, ενώ άλλοι είναι ανεξάρτητοι από αυτήν. Η απώλεια βάρους συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων της adiponectin, η οποία διαθέτει αντιφλεγμονώδεις και αντι-ινωτικές ιδιότητες. Επιπλέον η μεταβολή της ανατομίας του πεπτικού οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ινκρετινών (GLP-1, GLP-2, γρελίνη, γαστρικό ανασταλτικό πεπτιδίο), οι οποίες βελτιώνοντας την ινσουλινοαντοχή προκαλούν μείωση της λιπογένεσης στο ήπαρ και της στεάτωσης. Το GLP-1 επιπρόσθετα αναστέλλει την έκφραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών, μειώνοντας έτσι και την ηπατική φλεγμονή.

Δυστυχώς, επί του παρόντος υπάρχει έλλειψη στη βιβλιογραφία τυχαιοποιημένων μελετών σχετικά με τα αποτελέσματα της μεταβολικής χειρουργικής στην ηπατική νόσο, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να διατυπωθούν απόλυτα τεκμηριωμένα συμπεράσματα και οδηγίες. Βασικός λόγος για την έλλειψη υψηλής ποιότητας δεδομένων

είναι η ανάγκη διενέργειας επανειλημμένων βιοψιών ήπατος, λαμβάνοντας υπόψη ότι η παχυσαρκία αποτελεί σχετική αντένδειξη για τη συγκεκριμένη επέμβαση. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2017, η μεταβολική χειρουργική ενδείκνυται στους παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD/NASH που πληρούν τα κριτήρια βαριατρικής χειρουργικής. Σε υπέρβαρους ή ελαφρά παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD/NASH, θα πρέπει να δοκιμάζονται πρώτα συντηρητικά μέτρα απώλειας βάρους και επί αποτυχίας να εκτιμάται το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης. Τέλος, για τους ασθενείς με κίρρωση η απόφαση λαμβάνεται εξατομικευμένα μόνο εφόσον η κίρρωση είναι αντιρροπούμενη.

Στο μέλλον αναμένονται νέα δεδομένα από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με τα οποία θα εδραιωθεί η θέση της μεταβολικής χειρουργικής στην αντιμετώπιση της NAFLD.

Abstract

Pappis H. Metabolic surgery in nonalcoholic fatty liver disease. Iatrika Analekta, 2018; 12: 603-604

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents the most common liver disease in the western world and it is expected to become the leading cause of end stage liver disease and need for transplantation in the near future. The spectrum of NAFLD includes steatosis, steatohepatitis and fibrosis, with potential development of cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. Bariatric operations have been found to have beneficial effects on NAFLD, inducing histological resolution of liver damage through weight loss dependent and weight loss independent mechanisms of action. Due to lack of randomized controlled trials comparing medical treatment with metabolic surgery, no specific guidelines have been established so far. Yet there is growing evidence from ongoing research that NAFLD will eventually become a formal indication for metabolic surgery.

Βιβλιογραφία

1. Angulo P. *Nonalcoholic fatty liver disease*. N Engl J Med. 2002 Apr 18; 346(16): 1.221-1.231
2. Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Ziarkiewicz-Wroblewska B, et al. *Liver Function in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Randomized to Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial*. Ann Surg. 2017; 266(5): 738-745
3. Schlottmann F, Galvarini MM, Dreifuss NH, et al. *Metabolic Effects of Bariatric Surgery*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018; 28(8): 944-948
4. Alli V, Rogers AM. *Gastric Bypass and Influence on Improvement of NAFLD*. Curr Gastroenterol Rep. 2017; 19(6): 25
5. Caravatto PP, Cohen R. *The Role of Metabolic Surgery in Non-alcoholic Steatohepatitis Improvement*. Curr Atheroscler Rep. 2017; 19(11): 45
6. Nostedt JJ, Switzer NJ, Gill RS, et al. *The Effect of Bariatric Surgery on the Spectrum of Fatty Liver Disease*. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016; 2016: 2059245
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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(1): 328-357
8. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, et al. *The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups*. J Gastroenterol Hepatol. 2018; 33(1): 86-98

Η μεταμόσχευση ήπατος σήμερα

Ομιλία Ανδρέα Τζάκη (ΥΓΕΙΑ, 2017)

Dr, MD, PhD, Mult, Program Director Transplant Center, Cleveland Clinic, Florida, USA

TZAKISA@ccf.org

Ελεύθερη απόδοση: Δημήτρης Τσαντούλας

1. Μεταμόσχευση ήπατος στην εποχή της θεραπείας της ηπατίτιδας C με νεότερα από του στόματος αντι-ϊικά φάρμακα

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, περισσότερα από 4 εκατ. άτομα είναι μολυσμένα με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV), κυρίως τον γονότυπο 1. Παλιές θεραπείες (με ιντερφερόνη) ήταν αποτελεσματικές στο 30% των ασθενών, όμως οι σύγχρονες θεραπείες με τα νέα αντι-ϊικά φάρμακα οδηγούν στην κάθαρση του HCV σχεδόν στο 100% των ασθενών.

Αυτό έχει σημαντική επίδραση στις μεταμοσχεύσεις ήπατος, το 1/3 των οποίων γίνεται για ηπατίτιδα C ή επιπλοκές της. Κάθε χρόνο υπολογίζεται ότι θα μεταμοσχευόνται 5%-10% λιγότεροι ασθενείς με ηπατίτιδα C. Έτσι, θα περισσεύουν μοσχεύματα για άλλους ασθενείς. Επιπλέον, οι υποτροπές θα είναι λιγότερες.

Από τις μέχρι τώρα παρατηρήσεις, φαίνεται ότι λιγότεροι θεραπευμένοι για την ηπατίτιδα C ασθενείς θα αναπτύξουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο, άλλη μια αιτία για μεταμόσχευση.

Τα μοσχεύματα από άτομα με ηπατίτιδα C (κυρίως χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών) δεν χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση ήπατος. Τέτοια μοσχεύματα έχουν χρησιμοποιηθεί, από αρκετά κέντρα, σε ασθενείς με ηπατίτιδα C με την αντι-ϊική θεραπεία να εφαρμόζεται μετά τη μεταμόσχευση, με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αυτό θα οδηγούσε στο να γίνεται η μεταμόσχευση νωρίτερα. Σήμερα, ερευνάται η δυνατότητα να χρησιμοποιούνται όργανα δωτών με ηπατίτιδα C (π.χ. ήπαρ, νεφροί) σε ασθενείς χωρίς ηπατίτιδα C. Αυτό είναι και θέμα κόστους, αλλά οι ασφαλιστικές εταιρείες ίσως δεν έχουν αντίρρηση.

2. Μεταμόσχευση στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Χρυσός κανόνας στη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ), είναι η ηπατεκτομή. Αλλά πολύ συχνά (80%) υπάρχει και κίρρωση και πρέπει να υπολογίζονται και οι ηπατικές εφεδρείες μετά την εκτομή.

Μεταμοσχεύσεις ήπατος στον ΗΚΚ γίνονταν από καιρό,

αλλά με όχι ικανοποιητικά αρχικά αποτελέσματα (5ετής επιβίωση: 40%). Το 1993, ο Bismuth υποστήριξε ότι μεταμόσχευση θα έπρεπε να γίνεται μόνο για μικρούς όγκους και λίγο αργότερα (Meggafarro) θεσπίστηκαν τα κριτήρια του Μιλάνου (μία εστία μικρότερη των 5 εκ. ή 2-3 εστίες με καμία μεγαλύτερη των 3 εκ. ή συνολικά των 8 εκ.).

Τα κριτήρια του Μιλάνου αποτελούν τον κανόνα βάσει του οποίου γίνεται από το 2002 η διανομή των ηπατικών μοσχευμάτων στις ΗΠΑ, με ικανοποιητικά αποτελέσματα (παρόμοια με αυτά χωρίς ΗΚΚ).

Τελευταία, τα κριτήρια έχουν αλλάξει ελαφρά, με τα 5 εκ. να γίνονται 6,5 εκ και τα 3 εκ. να γίνονται 4,5 εκ. (κριτήρια Πανεπιστημίου του Σαν Φρανσίσκο). Γενικά, πάντως, όσο μεγαλύτερους όγκους μεταμοσχεύεις, τόσο περισσότερο και το τίμημα που πληρώνεις σε υποτροπές.

Στη μεταμόσχευση για ΗΚΚ σημαντικό στοιχείο αποτελεί η βιολογία του όγκου, κυρίως η μεταβολή του σε σχέση με τον χρόνο, όπως και η συμπεριφορά του (π.χ. η ολική παθολογική ανταπόκρισή του), εφαρμογή τοπικών θεραπειών (ablation), κατά τη διάρκεια της αναμονής στην λίστα.

Άλλο σημαντικό στοιχείο αποτελούν οι βιολογικοί δείκτες. Η εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP) είναι πολύ καλός προγνωστικός δείκτης, αν είναι μικρότερη από 400 ng/ml (ακόμη καλύτερα <100 ng/ml). Τιμές >1.000 αποτελούν πολύ κακό προγνωστικό παράγοντα και πολλοί πιστεύουν ότι αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να μπαίνουν στη λίστα. Άλλος προγνωστικός παράγοντας που πρόσφατα ερευνάται, είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας (VEGF).

3. Νορμοθερμική διατήρηση μοσχεύματος

Για τη διατήρηση του μοσχεύματος, μέχρι στιγμής χρησιμοποιείται υποθερμία (4°C), με την οποία διατηρείται (ιδίως τα οριακά μοσχεύματα) όχι για πολύ (4-8 ώρες).

Πρόσφατα, πρώτος ο Peter Friend έδειξε ότι το μόσχευμα διατηρείται επί 20 ώρες νορμοθερμικά, με καλή λειτουργία όσον αφορά την παραγωγή καλής ποιότητας χολής και ηπατικών ενζύμων.

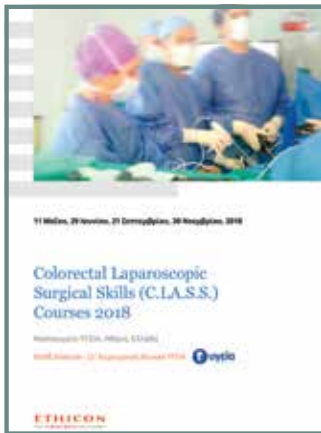
Στο σύστημα σαν υγρό χρησιμοποιείται το αίμα με θερ-

μοκρασία σώματος, ενώ το μόσχευμα χρειάζεται διπλή κυκλοφορία (πυλαία - ηπατική αρτηρία) με χρησιμοποίηση δύο αντλιών. Είναι δυνατό στο σύστημα να χορηγούνται φάρμακα (π.χ. προστακυκλίνη) για βελτίωση οριακών μοσχευμάτων (π.χ. λιπώδες ήπαρ).

Επιπλέον, τα τριχοειδή χοληφόρων, που βλάπτονται από την υποθερμία και στη συνέχεια προκαλούν βλάβη του επιθηλίου των χοληφόρων, γεγονός που ερμηνεύει προ-

βλήματα από τα χοληφόρα στη μεταμόσχευση, προσατεύονται στη νορμοθερμική διατήρηση του μοσχεύματος.

Σήμερα, σε μεταμοσχευτικά κέντρα των ΗΠΑ το μόσχευμα μεταφέρεται γρήγορα στο νοσοκομείο και τοποθετείται εκεί στο μηχανήμα νορμοθερμικής διατήρησης. Τα πρώτα αποτελέσματα είναι πολύ ικανοποιητικά για ηπατικά μόσχευμα είτε από εγκεφαλικά είτε από καρδιακά νεκρούς δότες.



ΥΓΕΙΑ

3ος Κύκλος Σεμιναρίων Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών

21 Σεπτεμβρίου 2018

Η ΣΤ' Χειρουργική Κλινική ΥΓΕΙΑ διοργανώνει κάθε χρόνο Σεμινάρια Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών / CLASS (Colorectal Laparoscopic Surgical Skills) με στόχο, μετά την ολοκλήρωση της κλινικής εκπαίδευσης στις λαπαροσκοπικές κολεκτομές, οι συμμετέχοντες χειρουργοί να είναι σε θέση να γνωρίζουν τις παραμέτρους που μεγιστοποιούν τα αποτελέσματα των επεμβάσεων στο παχύ έντερο και το ορθό, να αξιολογούν τις νέες μεθόδους της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής του παχέος εντέρου, να γνωρίζουν τις νέες εξελίξεις στον ορθοκολικό καρκίνο, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και την οξεία εκκολπωματίτιδα. Επιπρόσθετα, θα έχουν αποκτήσει επαρκή πείρα ώστε να μπορούν να διαπεραιώσουν λαπαροσκοπικές κολεκτομές και να αξιολογήσουν τις αποκτηθείσες ικανότητές τους μέσω των προσομοιωτών. Διενεργούνται

4 κύκλοι των 2 ημερών έκαστος. Την πρώτη ημέρα γίνονται ομιλίες στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, ενώ προβάλλονται live εγχειρήσεις από τα χειρουργεία του ΥΓΕΙΑ. Η πρακτική εκπαίδευση σε ζωικά πρότυπα στο πειραματικό χειρουργείο πραγματοποιείται στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ). Οι συμμετέχοντες έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν τη βασισμένη σε αποδείξεις γνώση για τη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων, που διαρκώς αντιμετωπίζονται στην άσκηση της ορθοκολικής χειρουργικής. Στον τρίτο κύκλο των σεμιναρίων δα θέματα που συζητήθηκαν ήταν ο καρκίνος παχέος εντέρου και η διαπρωκτική εκτομή TEM.



ΜΗΤΕΡΑ

Γυναικολογικό υπερηχογράφημα και πρακτικές οδηγίες

29 Σεπτεμβρίου 2018

Η ημερίδα «Γυναικολογικό υπερηχογράφημα και πρακτικές οδηγίες» διοργανώθηκε από το Τμήμα Γυναικολογικών Υπερήχων του ΜΗΤΕΡΑ, υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία. Οι ομιλητές ήταν όλοι ιατροί και νοσηλευτές από το Τμήμα Υπερήχων, αλλά και από άλλα τμήματα του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ. Ο σκοπός της ημερίδας ήταν να ενημερωθούν οι συνάδελφοι για το γυναικολογικό υπερηχογράφημα και να λάβουν πρακτικές συμβουλές για την καθημερινή χρήση του. Παράλληλα, οι παρευρισκόμενοι είχαν τη δυνατότητα να γνωρίσουν τους ιατρούς του Τμήματος και να απευθύνουν τα ερωτήματά τους. Στην ημερίδα αναδείχθηκαν τα προβλήματα που αντιμετωπίζει ο κάθε γυναικολόγος στην καθημερινή του πράξη και πώς μπορούν αυτά να αντιμετωπιστούν από τους ίδιους ή

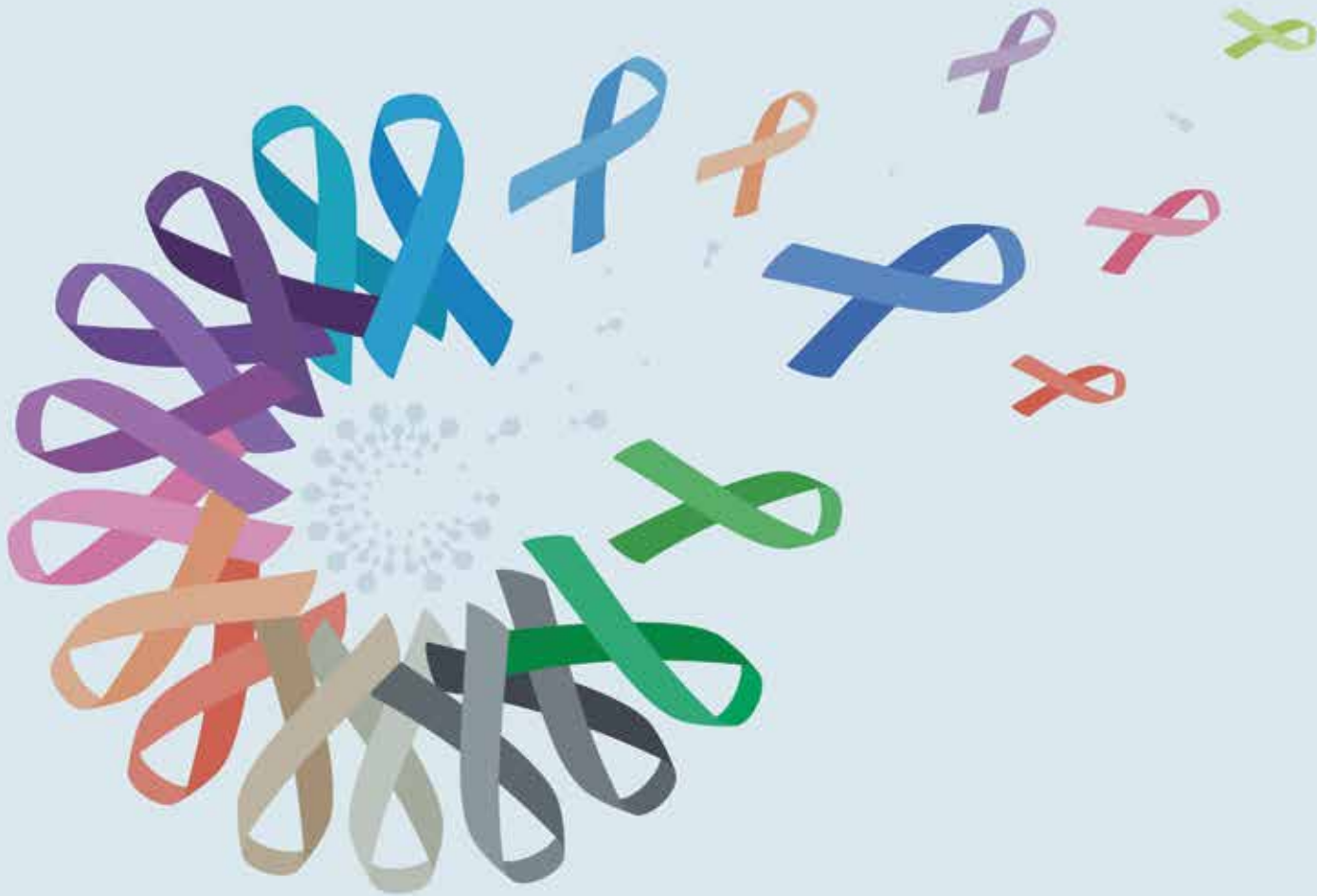
σε συνεργασία με το Τμήμα. Οι ομιλίες ήταν όλες υψηλού επιστημονικού επιπέδου, ενώ έγινε παρουσίαση και της υπερηχοσαλιπιογραφίας, που μόλις πρόσφατα άρχισε να παρέχει το Τμήμα μας.

Τα επόμενα συνέδρια και ημερίδες του Ομίλου ΥΓΕΙΑ για το 2018

Νοσοκομείο	Διοργανωτής	Τίτλος συνεδρίου/ημερίδας	Ημερομηνία διοργάνωσης
ΥΓΕΙΑ	Δημήτρης Τσαντούλας	8η Ημερίδα - Νεότερες Εξελίξεις στα Νοσήματα του Ήπατος	2/11/2018
ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ	Ευανθία Διαμάντη - Κανδαράκη	Οικογένεια και Διαβήτης	28/11/2018
ΥΓΕΙΑ	Κωνσταντίνος Μαυρανόωνης	4ος Κύκλος Σεμιναρίων Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών	30/11/2018
ΜΗΤΕΡΑ	Ελευθερία Κρικέλη	Βέλτιστες πρακτικές στην οργάνωση ενός συστήματος δωρεάς οργάνων	6-7/12/2018

ΕΚΔΗΛΩΣΗ
ALL ABOUT
ONCOLOGY

ΜΕΓΑΡΟ ΜΟΥΣΙΚΗΣ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΙΘΟΥΣΑ ΧΡΗΣΤΟΥ ΛΑΜΠΡΑΚΗ
14 | 11 | 2018 ΩΡΑ ΠΡΟΣΕΛΕΥΣΗΣ 17:30
ΕΙΣΟΔΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗ | ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 210 68 67 722



Η ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ, ΣΥΜΜΑΧΟΣ ΖΩΗΣ.

Γιατί όσο η επιστήμη εξελίσσεται,
ο άνθρωπος γνωρίζει και η ζωή κερδίζει.

Ο Όμιλος ΥΓΕΙΑ, στο πλαίσιο των πρωτοβουλιών του για διαρκή ενημέρωση της κοινωνίας, οργανώνει Εκδήλωση Ογκολογίας με στόχο την πληροφόρηση του κοινού αλλά και της ευρύτερης ιατρικής κοινότητας για θέματα που αφορούν τις εξελίξεις στην επιστήμη και τις προοπτικές για το μέλλον στους τομείς της πρόληψης, της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της εξατομικευμένης θεραπείας.

Είσοδος Ελεύθερη.
Για περισσότερες πληροφορίες: 210 68 67 722