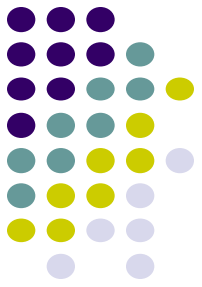


ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

«Διερεύνηση ασθενούς με Τρανσαμινασαιμία και Σακχαρώδη Διαβήτη»

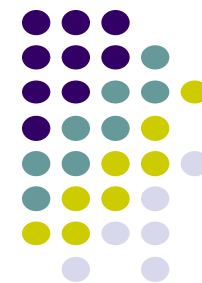
24^ο Συνέδριο ΔΕΒΕ, 25-27 Νοεμβρίου 2010, Θεσσαλονίκη



Καθηγητής Γεώργιος Ν. Νταλέκος
Δ/ντής Παθολογικής Κλινικής
και Ερευνητικού Εργαστηρίου
Παθολογικής Κλινικής Π.Θ.
Ιατρική Σχολή
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας



Διερεύνηση ασθενούς με Τρανσαμινασαιμία και Σακχαρώδη Διαβήτη



**ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ
ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (Κ.Ε.Ε.Λ.)**
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ &
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



**ΕΘΝΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΙΟΓΕΝΟΥΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ**

http://www.keelpno.gr/images/stories/keelpno/Grafeio_lpatitidwn/antimetopisi.pdf

**«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ»**

Γ.Ν. Νταλέκος, Χ. Λιάσκος, Κ. Ζάχου, Ε. Μακρή, και Μ. Βενιζέλος*

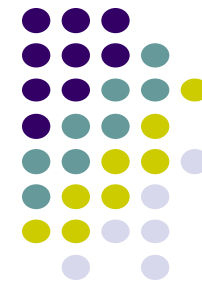
ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ AST - ALT



ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ
ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (Κ.Ε.Ε.Λ.)
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ &
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



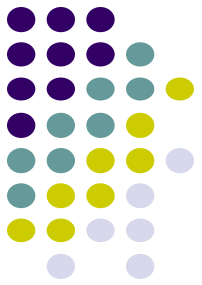
ΕΘΝΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΙΟΓΕΝΟΥΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ



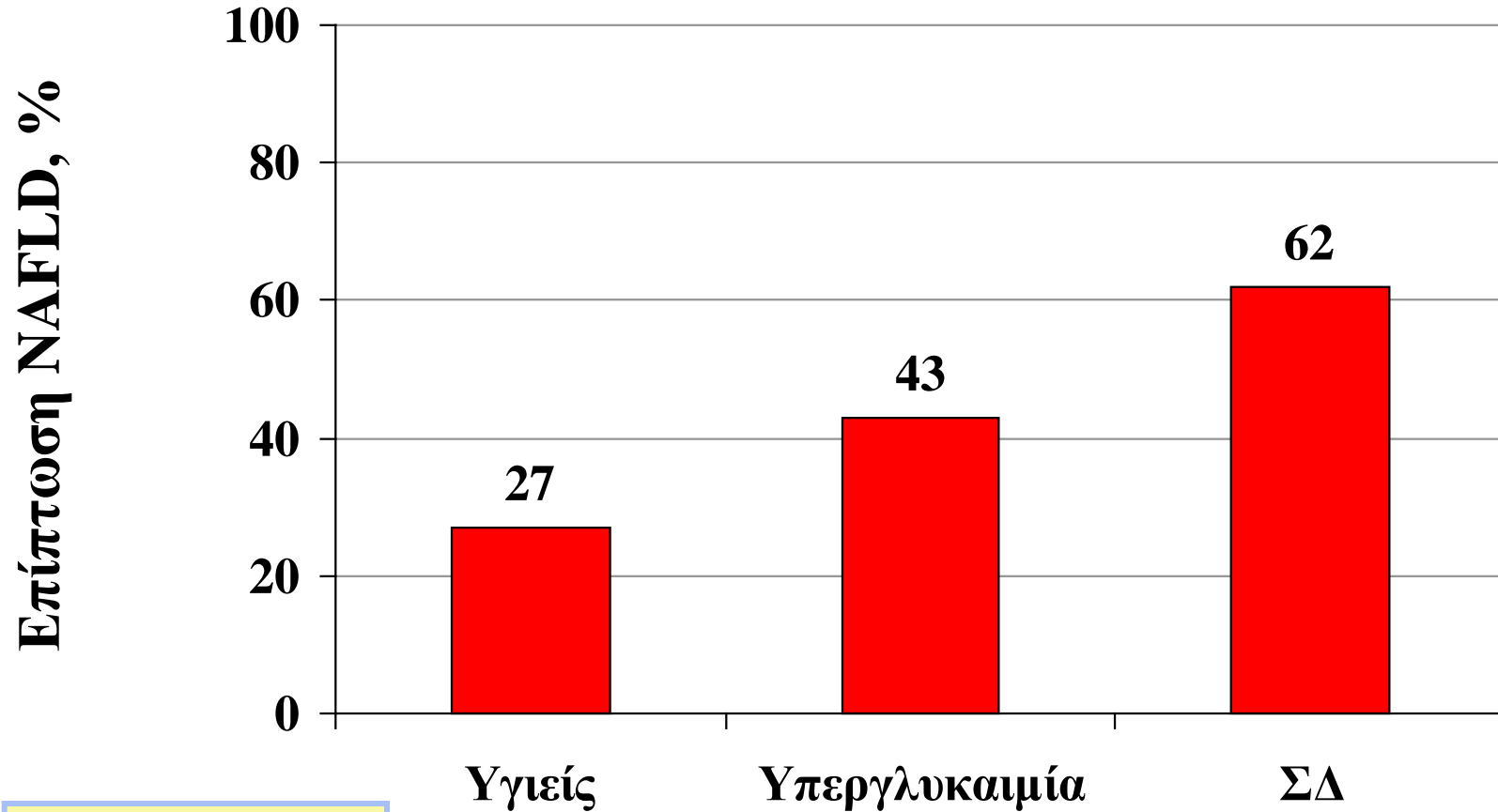
Νταλέκος και συν ΚΕΕΛΠΝΟ 2001

http://www.keelpno.gr/images/stories/keelpno/Grafeio_Ipatitidwn/antimetopisi.pdf

- Χρήση οينوπνεύματος
- Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες
- **Λιπώδης διήθηση και/ή στεατοηπατίτιδα μη αλκοολικής αιτιολογίας**
- Φάρμακα - τοξικές ουσίες - «υγιεινά» συμπληρώματα διατροφής



ΣΔ και NAFLD



1950 ασθενείς
566 NAFLD (U/S)

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ NAFLD

40-80% μη-αλκοολικής, μη-ιογενούς αύξησης LFTs

Selected population

- Prevalence of NAFLD/NASH is higher in:
 - Obese subjects (36-78%)
 - Pts. with hyperglycemia or diabetes (43-62%)
 - Pts. with hyperlipemia (Assy N et al., Dig.Dis.Sci. 2000)
 - Pts. with hypertension (Donati G et al., Gut 2004)
 - Pts. with metabolic syndrome: the risk of progression vs more severe stages of chronic liver disease is significantly increased (Marchesini G, Hepatology 2003)
 - Pts. with HCV infection (55%) (Leandro et al., Gastroenterol., 2006)
- NAFLD is associated to insulin-resistance and is now considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome

Risk Factors for NAFLD/NASH

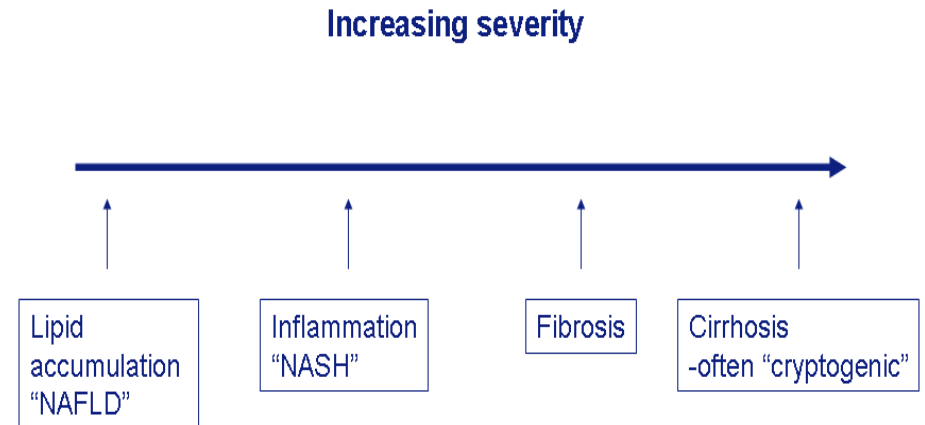
Risk factor for NAFLD/NASH are similar in all countries:

- ◆ The most documented one is **obesity** (BUT 30% of obese have not NAFLD) especially **visceral obesity (WC)**
- ◆ Age > 45 (risk factors increase with age)
- ◆ Hypertension
- ◆ Insulin resistance
- ◆ Hyperlipidaemia
- ◆ Diabetes type 2
- ◆ Metabolic syndrome
- ◆ Grade of inflammation at initial biopsy

Κλινικό φάσμα NAFLD



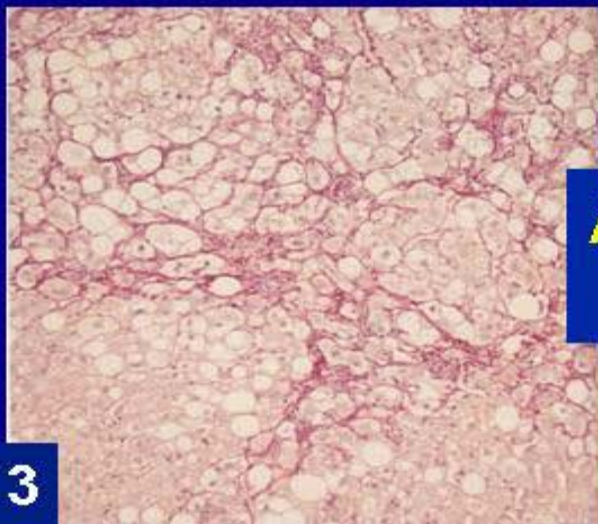
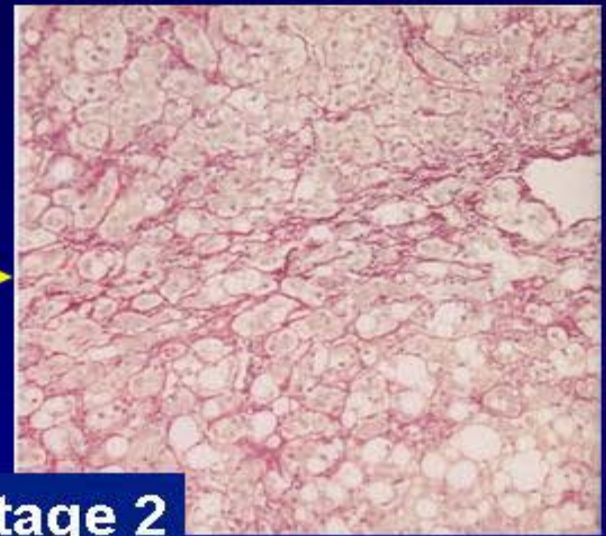
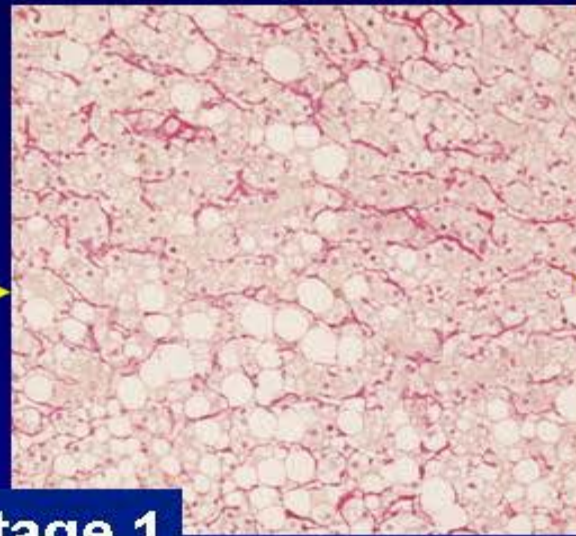
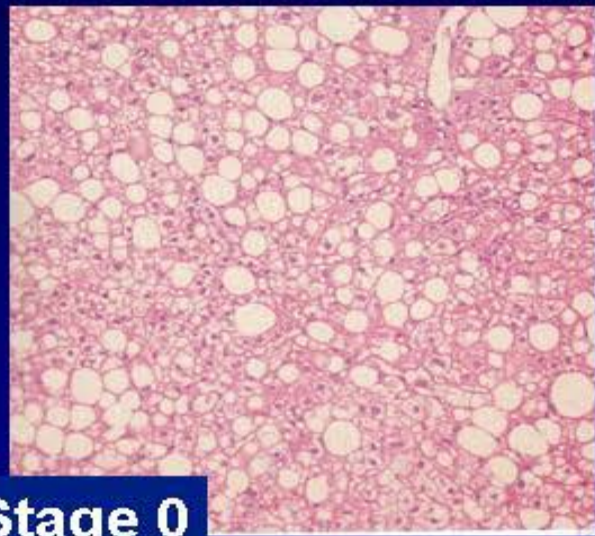
NAFLD - the spectrum



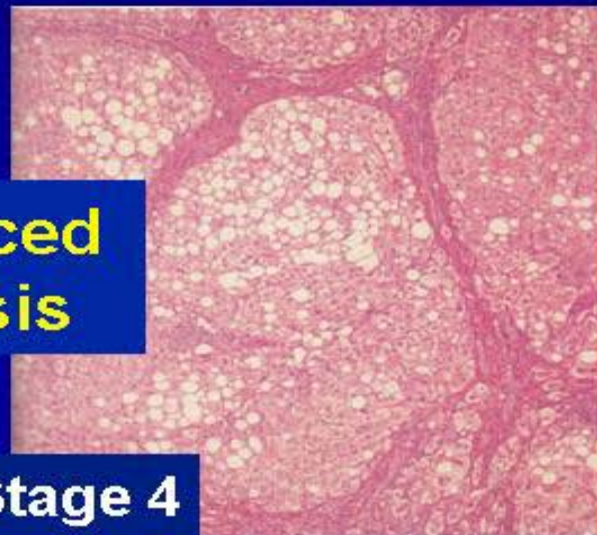
Schindhelm et al, Diabetes Metab Res Rev 06

Fibrosis progression

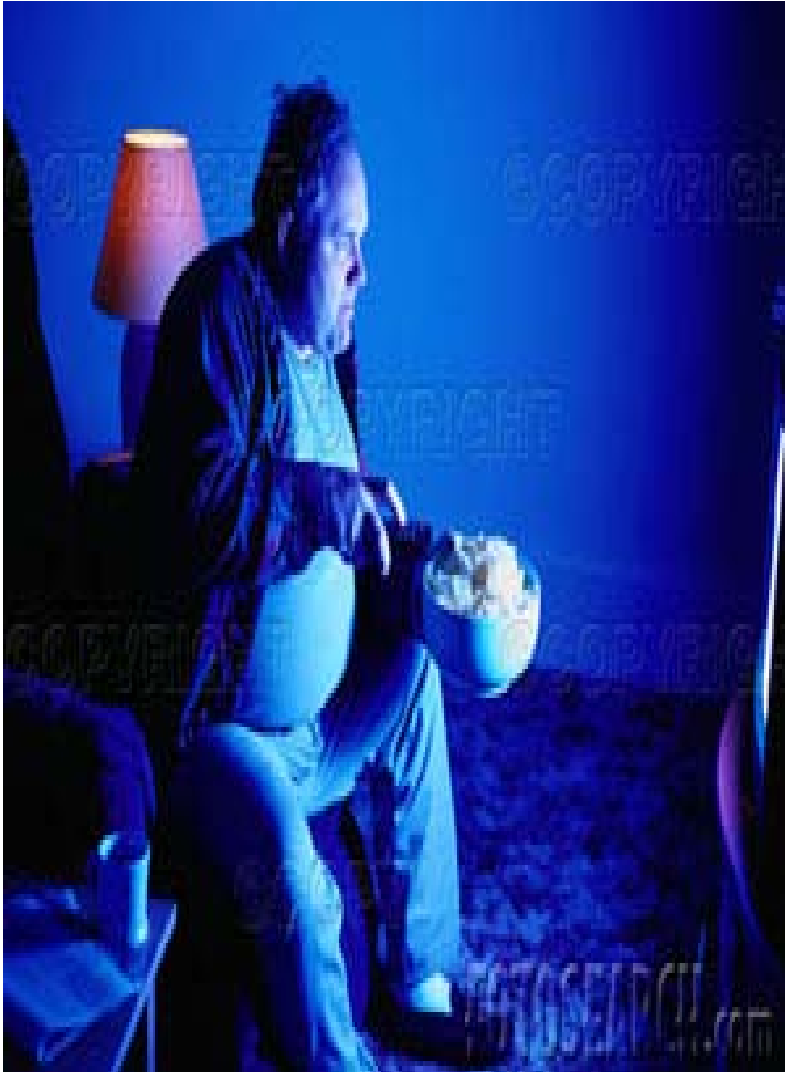
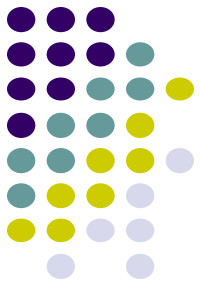
Sequential biopsy studies (Kleiner /Brunt)



**Advanced
fibrosis**

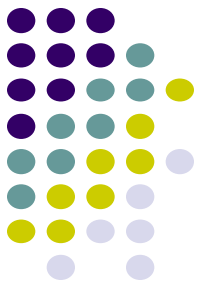


Δεκαετία 2000: NAFLD/NASH



Γιατί τα άτομα με ΣΔ έχουν εξ' ορισμού **μόνο** NAFLD/NASH ?
Υπάρχει **«Ιατρικός Νόμος»** που αποκλείει να πάσχουν συγχρόνως από άλλες ηπατοπάθειες ή να πάσχουν μόνο από άλλη ηπατοπάθεια ????

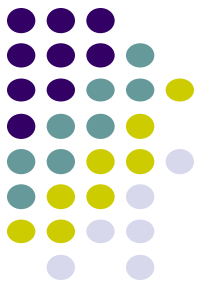
Διερεύνηση ασθενούς με Τρανσαμινασαιμία και Σακχαρώδη Διαβήτη



Cone CJ, et al. Hepatotoxicity associated with metformin therapy in treatment of type-2 DM. Ann Pharmacother 2010; 44:1655-9.

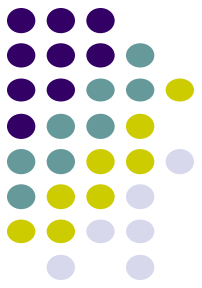
DISCUSSION: Since **numerous medications and disease states** can cause abnormalities in liver enzymes, it is important for providers to **be able to distinguish the cause(s) and take appropriate actions.** This can take a great deal of time and effort in patients with **multiple medications and co-morbidities.** In this patient's case, viral hepatitis, worsening NAFLD, and the concomitant drugs were highly suspected.

Διερεύνηση ασθενούς με Τρανσαμινασαιμία και Σακχαρώδη Διαβήτη



- Πολύ συχνό πρόβλημα στην Α', Β' & ακόμα στη Γ'-βάθμια περίθαλψη
- Γενικές εξετάσεις ελέγχου πολύ συχνές

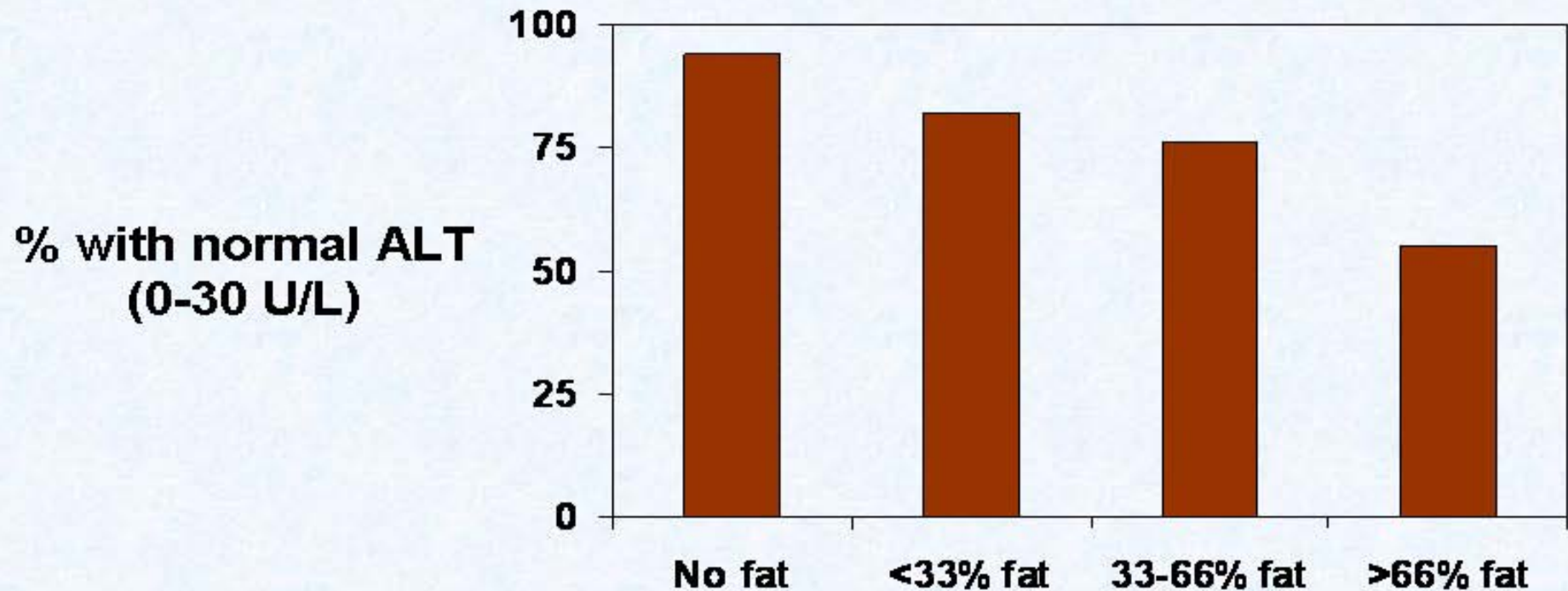
Διερεύνηση ασθενούς με Τρανσαμινασαιμία και Σακχαρώδη Διαβήτη



- Ευαίσθητοι δείκτες ηπατοκυτταρικής βλάβης
- Συνήθως υποδηλώνουν νέκρωση
- AST: ήπαρ, καρδιά, μύς, λευκά & ερυθρά πάγκρεας, πνεύμονες, νεφρούς, εγκέφαλο
- ALT: **κυρίως στο ήπαρ**
- **ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ AST/ALT ΚΑΙ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ**

Poor sensitivity of ALT for NAFLD

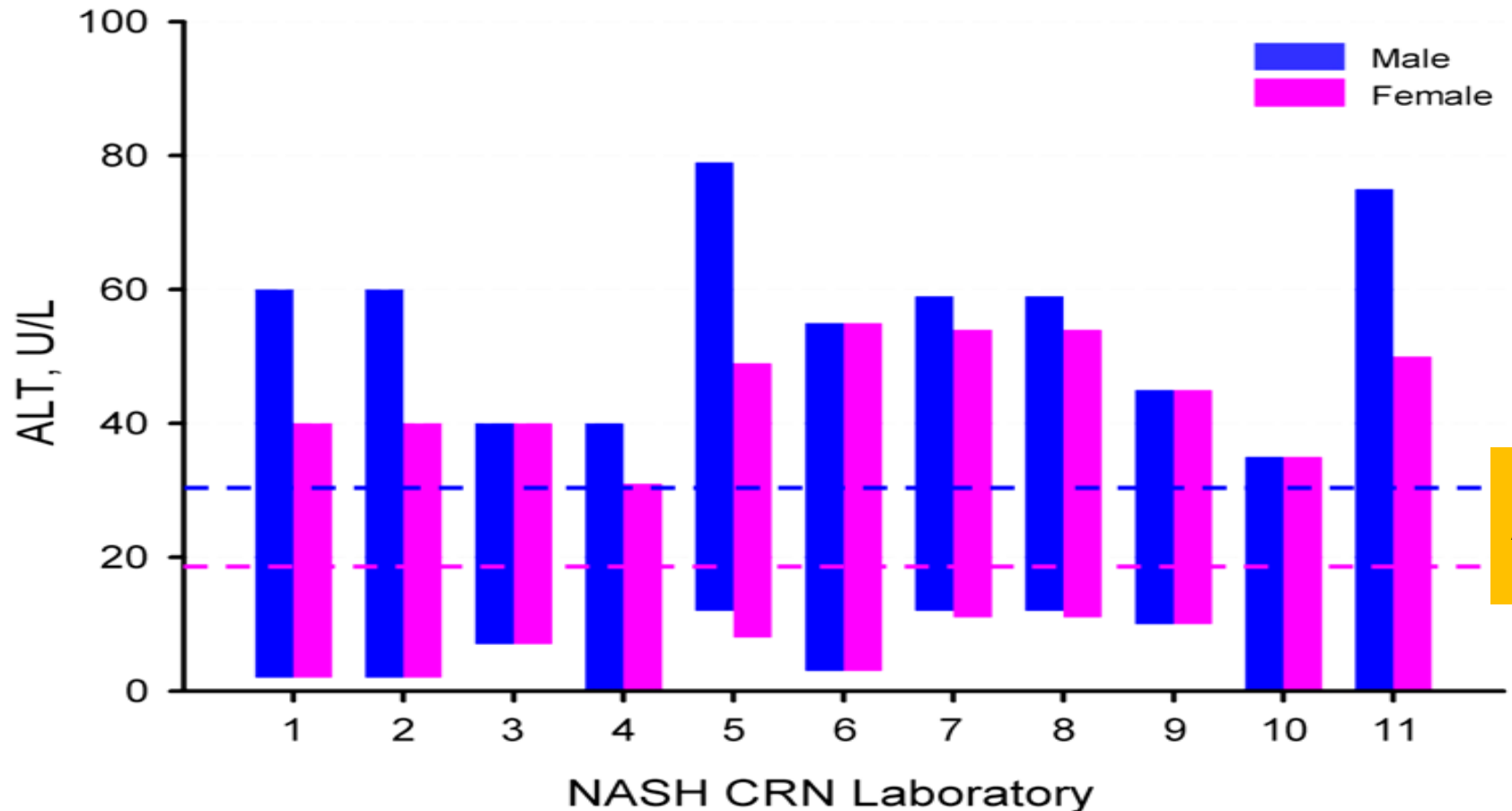
- 528 bariatric surgery patients (Belgium)



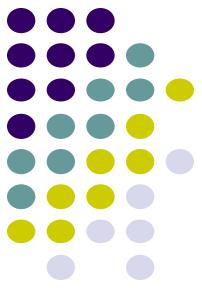
Τι θεωρούμε αυξημένες τρανσαμινάσες??



Influence of Local Reference Populations on Upper Limits of Normal for Serum Alanine Aminotransferase Levels



Τι θεωρούμε αυξημένες τρανσαμινάσες??

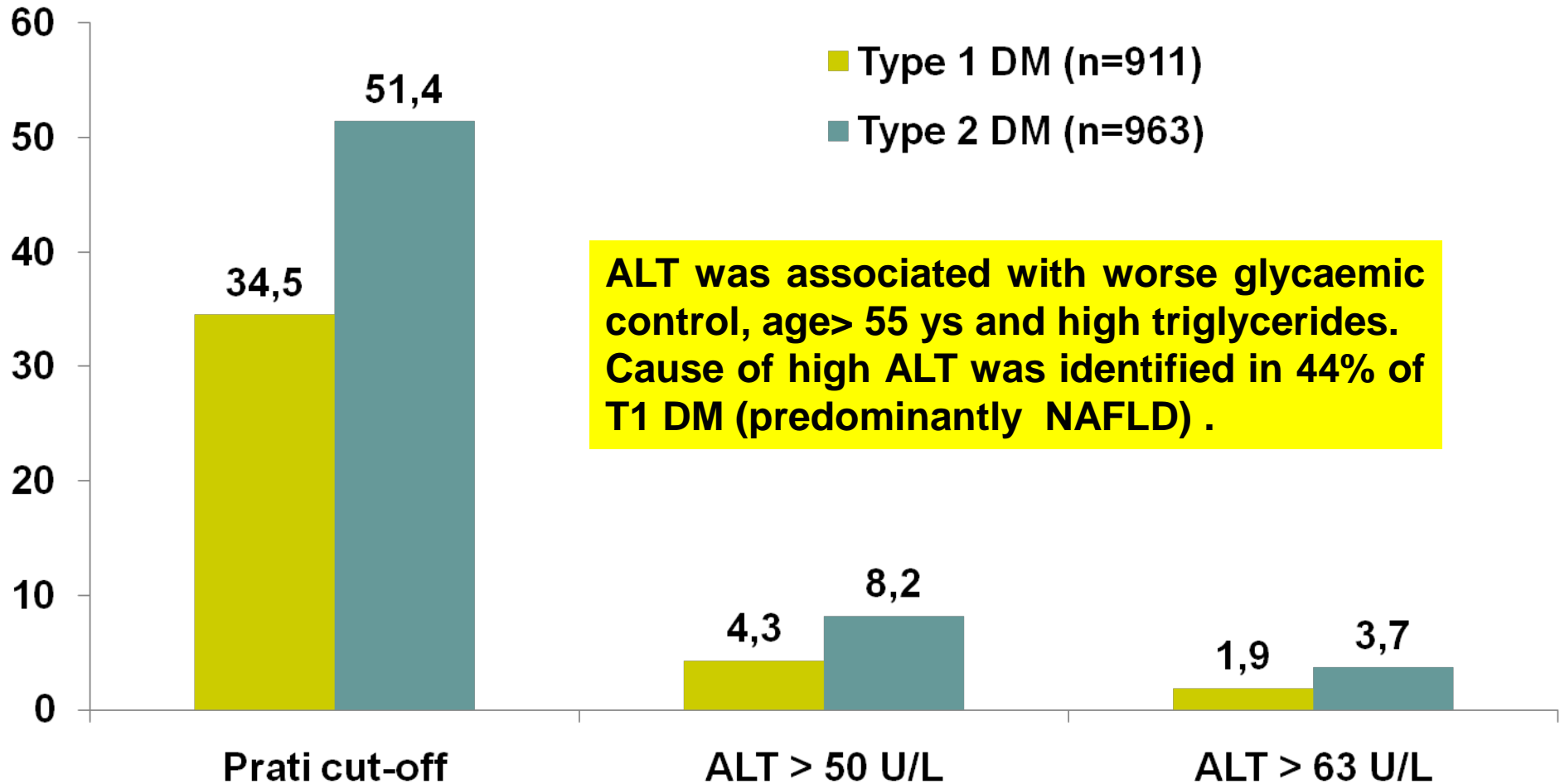
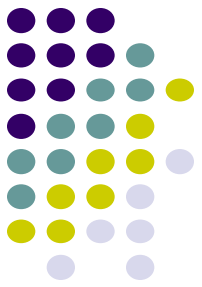


Take home messages

- Χρησιμοποιείτε μια τιμή ως UNL
 - 40 IU/L (κλασσική τιμή)
 - 19 IU/L (γυναίκες) & 30 IU/L (άνδρες)*
 - **μη βασίζεστε στα UNL των εργαστηρίων**
- Μη χρησιμοποιείτε X UNL ως κριτήρια για λήψη αποφάσεων
- **Εργαστήρια: Κριτήρια επιλογής πληθυσμού αναφοράς ???**

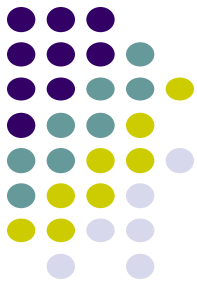
Διαταραχές ηπατικών ενζύμων (%) σε T1DM

Leeds et al, Diabet Med 2009



Διαταραχές ηπατικών ενζύμων σε T1DM

Schindhelm et al, Diabetes Metab Res Rev 06



Νταλέκος και συν ΚΕΕΛΠΝΟ 2001

Zachou et al J Autoim Dis 2004

ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ

- Χρήση οινοπνεύματος
- Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες

NAFLD/NASH

- Φάρμακα - τοξικές ουσίες
- «υγιεινά» συμπληρώματα
- Διατροφής

ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΣΠΑΝΙΟΤΕΡΑ ΑΙΤΙΑ...

- Αυτοάνοσα νοσήματα ήπατος
- Ιδιαίτερα AIH (προσοχή IgG ??)

Table 6: Differential Diagnosis of Autoimmune Hepatitis.

Other autoimmune liver diseases

- Overlap syndromes

- Primary biliary cirrhosis

- Primary sclerosing cholangitis

- Cholelithiasis

- Chronic hepatitis with or without hepatitis delta

- Chronic hepatitis non A to G

- Vasculopathy due to human immunodeficiency virus infection

- Alcoholic liver disease

- Drug-induced hepatitis

- Non-alcoholic steatohepatitis

- Granulomatous hepatitis

- Hemochromatosis

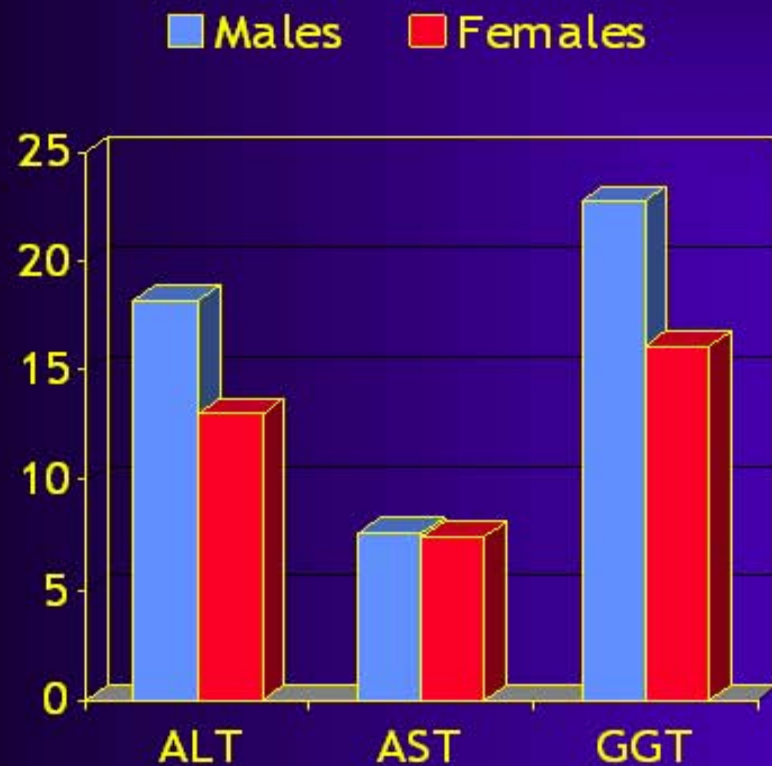
- α_1 -antitrypsin deficiency

- Wilson's disease

- Systemic lupus erythematosus

Don't forget also occult or full-blown celiac disease
Dalekos et al Liver Intern 2008

Elevated Liver Enzyme Levels in T2DM

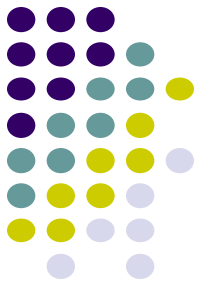


- 9,632 consecutive T2DM patients in 8 Italian centers
- 21% normalweight, 41% overweight, 38% obese; median age, 53yrs
- Prevalence of high ALT higher in OB (19.7%), vs. 14.4% (NW) and 13.3% (OW) ($P < 0.0001$).
- The prevalence of high ALT is associated with poor metabolic control and obesity grade
- The presence of the MS highly predictive of raised ALT, even after exclusion of hepatitis B and C

HBV/HCV testing in only 2/8 centers decreased by 4% the above frequencies !!!

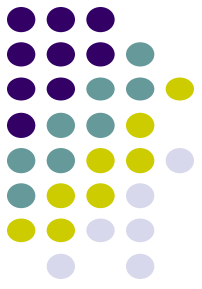
ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ AST/ALT

Χρήση οينوπνεύματος



- Δεν είναι πάντα εύκολη από το ιστορικό. Κλινική εξέταση
- **AST/ALT > 2:1 (90%)**
- AST < 8x & ALT < 5x ή κ.φ.
- **γ-GT/MCV:** βοηθούν αλλά όχι ειδικοί δείκτες
- **U/S (ναι), CT ή MRI (όχι)**
- Βιοψία ΔΕΝ απαιτείται

ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ AST/ALT



Χρήση οينوπνεύματος: Κλινικό Παράδειγμα 1



Νηπιαγωγός 28ys με T1DM ασκίτη
πυλαίας υπέρτασης (υπό τάση)

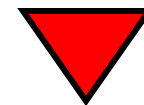
HBV & HCV: (-), **AST/ALT = 1:1**

Ιστορικό: φάρμακα, **αλκοόλ (-)**

Έλεγχος ΑΗ & αγγειακά αίτια (-)

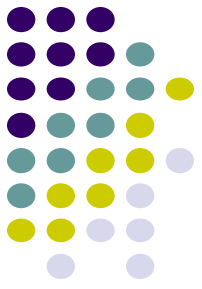
α_1 -AT, Wilson, αιμοχρωμάτωση (-)

Σπάνια συστηματικά νοσήματα (-)



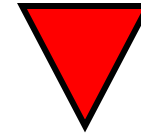
ΑΔΙΕΞΟΔΟ.....

ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ AST/ALT



Χρήση οينوπνεύματος: Κλινικό Παράδειγμα 1

ΑΔΙΕΞΟΔΟ.....



- Δεν θα υπήρχε αν το ιστορικό ΔΕΝ ήταν επιπόλαιο σχετικά με **αλκοόλ**
- **Ερώτηση:** Πίνετε;
- **Απάντηση:** Όποτε βγαίνω έξω...
- **Ερώτηση που ΔΕΝ έγινε:** κάθε πότε βγαίνετε;
- **Απάντηση που θα δινόταν:** σχεδόν καθημερινά !!!!



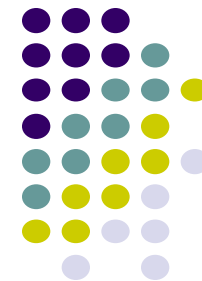
ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ AST - ALT



ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ
ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (Κ.Ε.Ε.Λ.)
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ &
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



ΕΘΝΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΙΟΓΕΝΟΥΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ



Νταλέκος και συν ΚΕΕΛΠΝΟ 2001

http://www.keelpno.gr/images/stories/keelpno/Grafeio_Ipatitidwn/antimetopisi.pdf

- Χρήση οινόπνεύματος
- **Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες**
- Λιπώδης διήθηση και/ή στεατοηπατίτιδα μη αλκοολικής αιτιολογίας
- Φάρμακα - τοξικές ουσίες - «υγιεινά» συμπληρώματα διατροφής

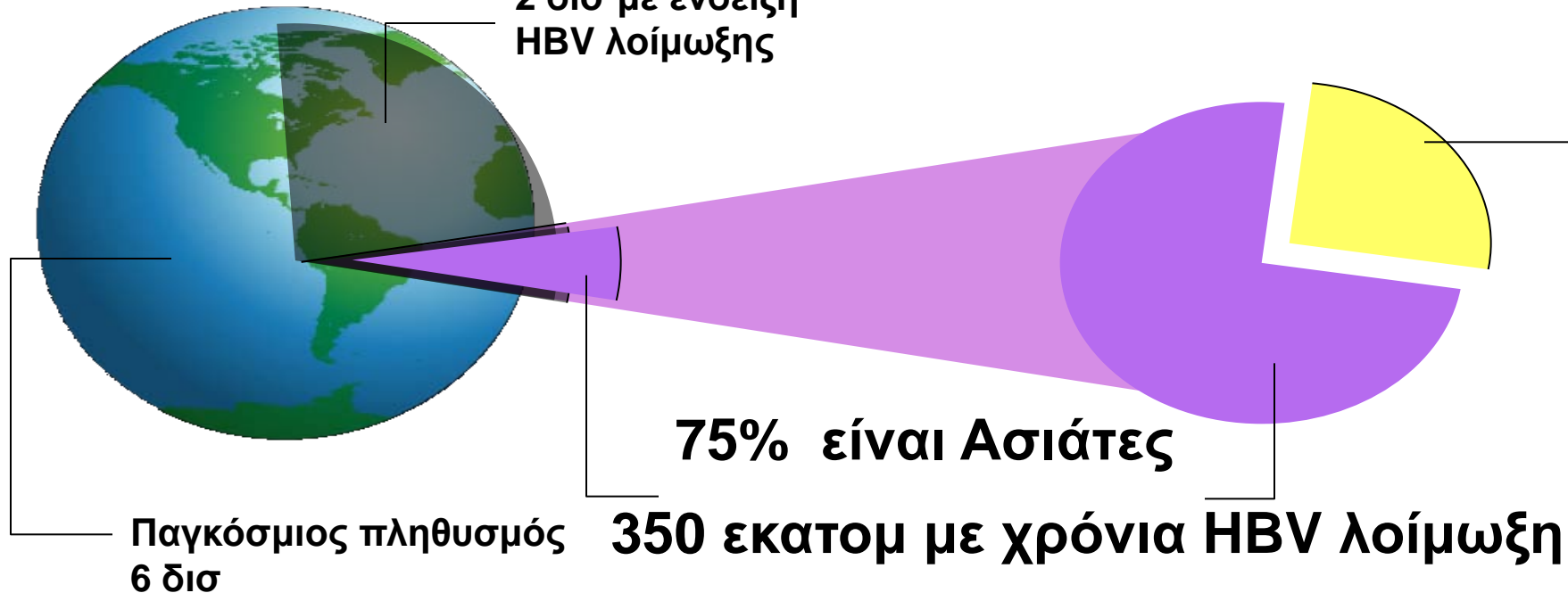
HBV: Παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας



Σχεδόν το μισό του παγκόσμιου πληθυσμού ζει σε περιοχές υψηλής ενδημικότητας HBV λοίμωξης

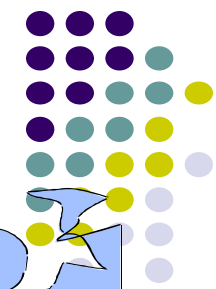
2 δισ με ένδειξη HBV λοίμωξης


15–25% πεθαίνουν από κίρρωση ή ΗΚΚ



500,000 -1,200,000 θάνατοι ετησίως λόγω επιπλοκών HBV λοίμωξης


Συχνότητα ΗΒsAg στην Ευρώπη



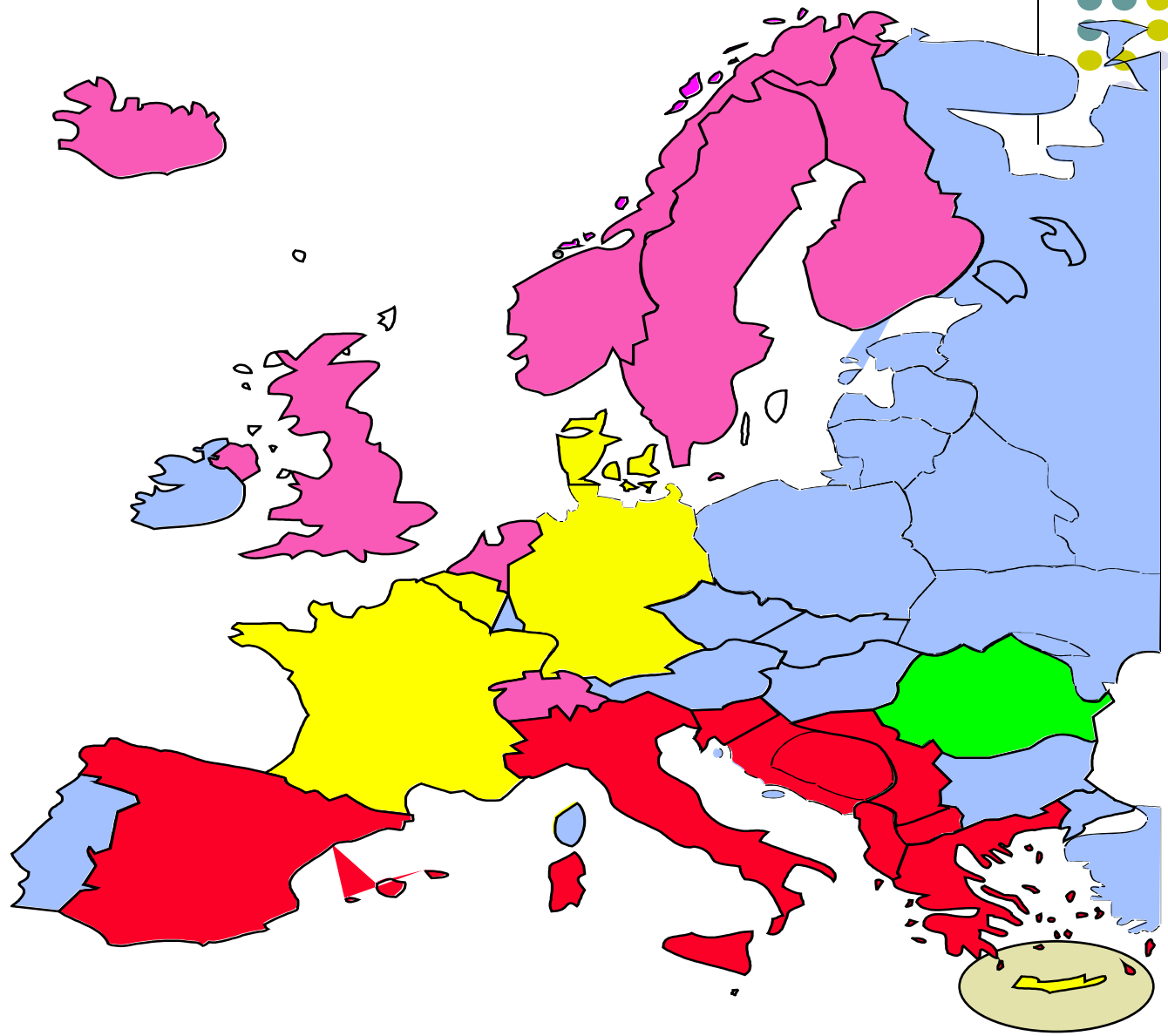
 ≤ 0.2%
Πολύ χαμηλή

 0.3-1.0%
Χαμηλή

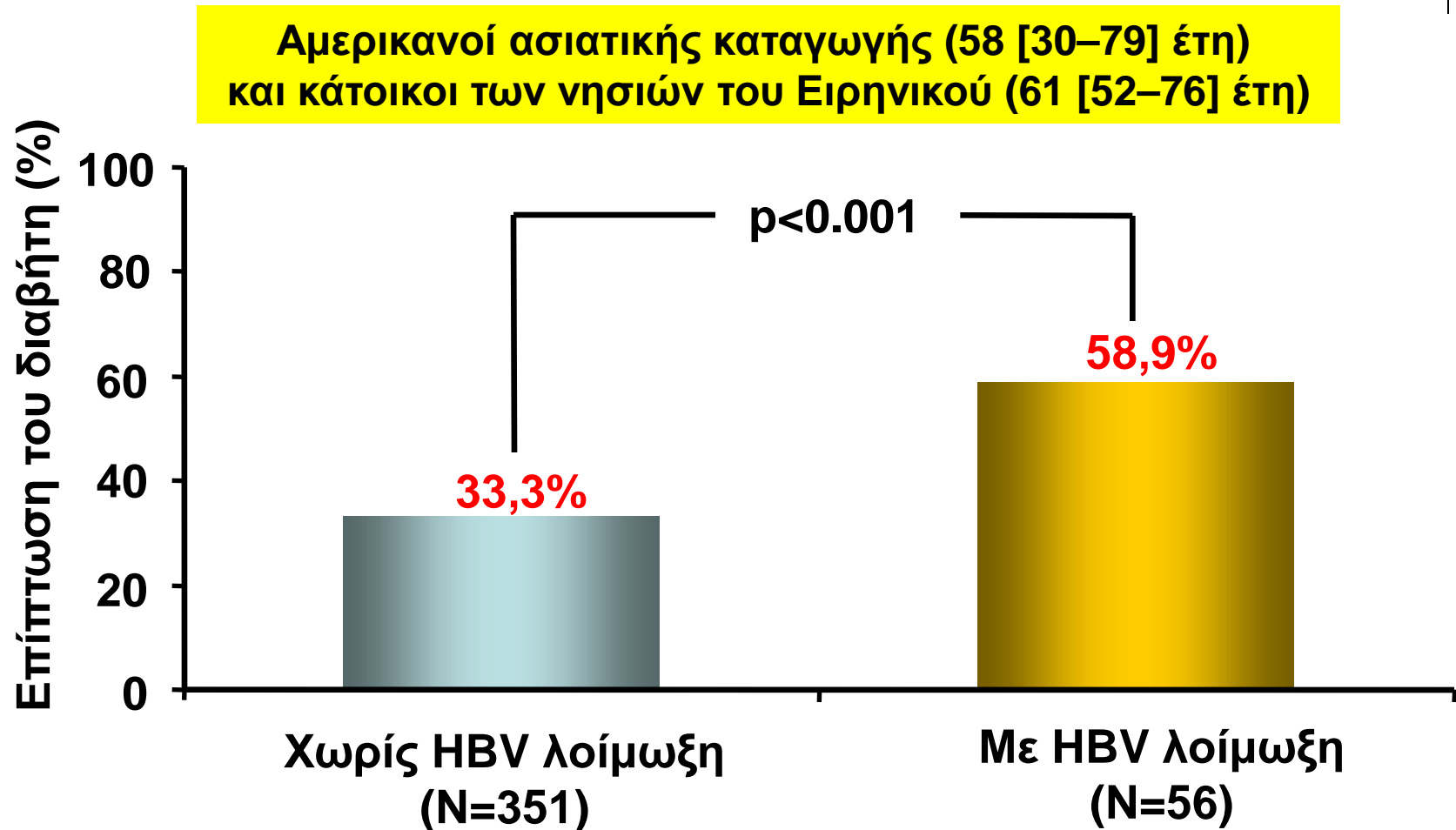
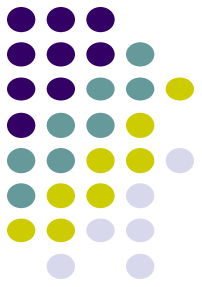
 1.1 - 5.0%
Ενδιάμεση

 >5.0%
Υψηλή

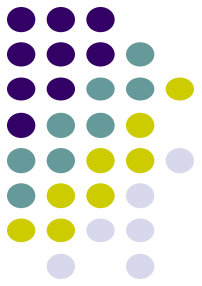
 No data



Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη είναι πολύ υψηλότερη στους ασθενείς με HBV λοίμωξη

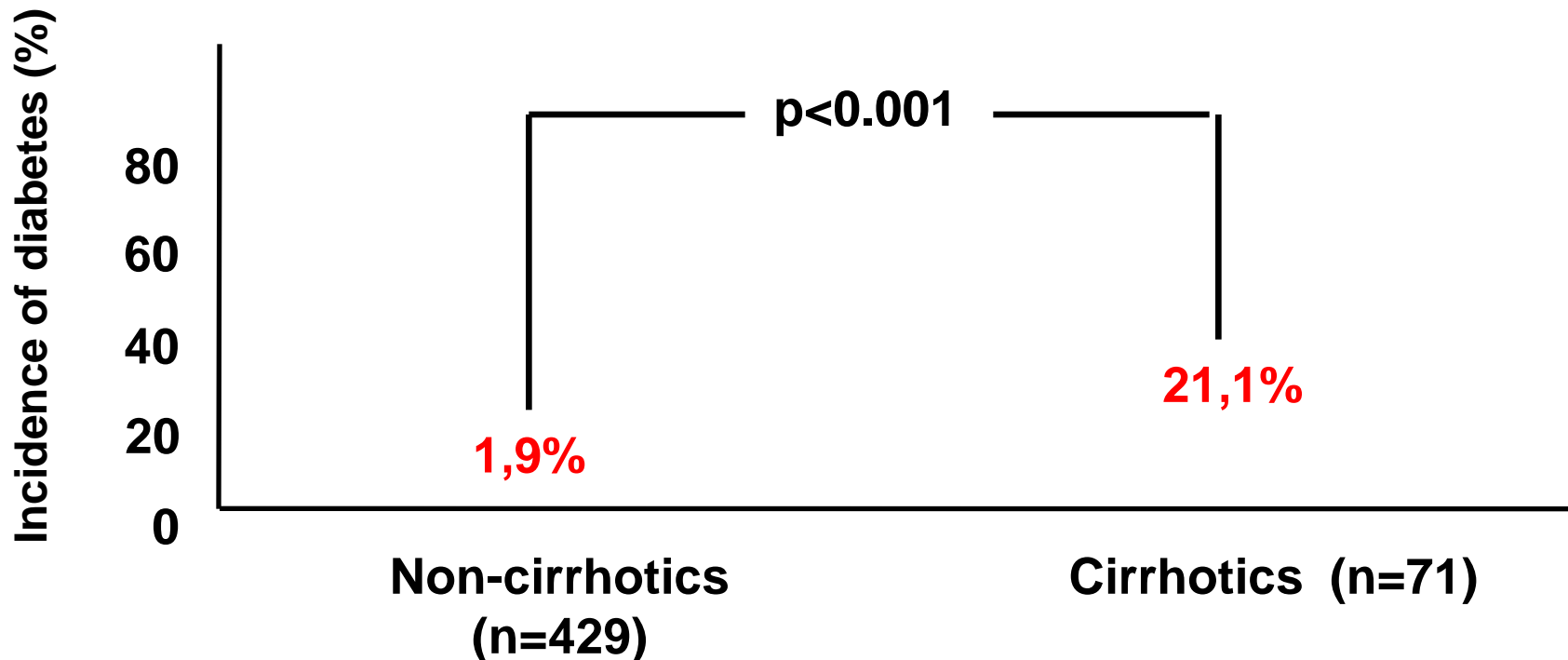


Ο διαβήτης ως παράγοντας κινδύνου για κίρρωση ήπατος σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β

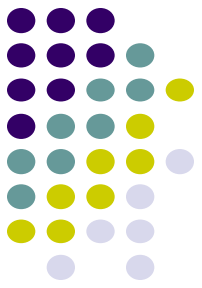


500 HBsAg carriers (398 men) were followed longitudinally (5.8 ± 3.3 ys)

71 patients developed cirrhosis



Η επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη



174 consecutive patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B were studied



DM was present in 14% of patients with chronic hepatitis B

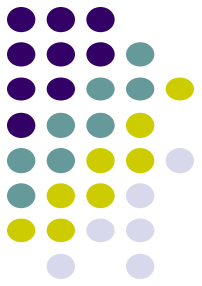


DM was observed significantly less frequently in patients with fibrosis 0-2 (7.7%) than 3-4 (10.4%) or 5-6 (29.2%; $P < 0.001$)



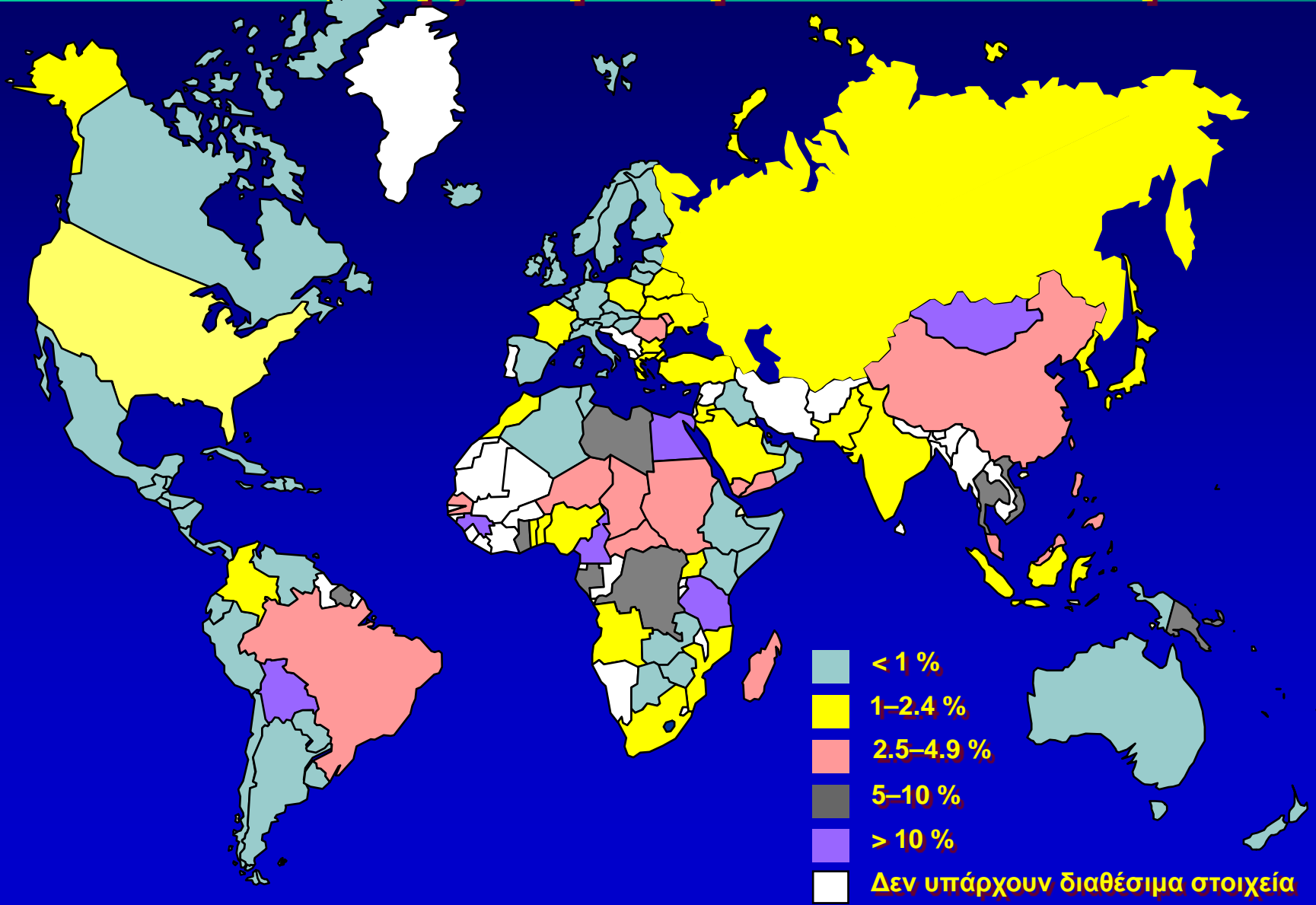
The presence of DM is strongly associated with more severe liver fibrosis, but this may be related to the high prevalence of DM in cirrhotics

Δεκαετία 90: ΗCV



Ηπατίτιδα C: Ένα Παγκόσμιο Πρόβλημα Δημόσιας Υγείας

HCV: Χάρτης παγκόσμιου επιπολασμού



1998-2009:

**Pooling published data on HCV-STEATOSIS:
32 studies including: 8,400 HCV-patients**

**HCV-STEATOSIS
MEAN
PREVALENCE**

55.0%

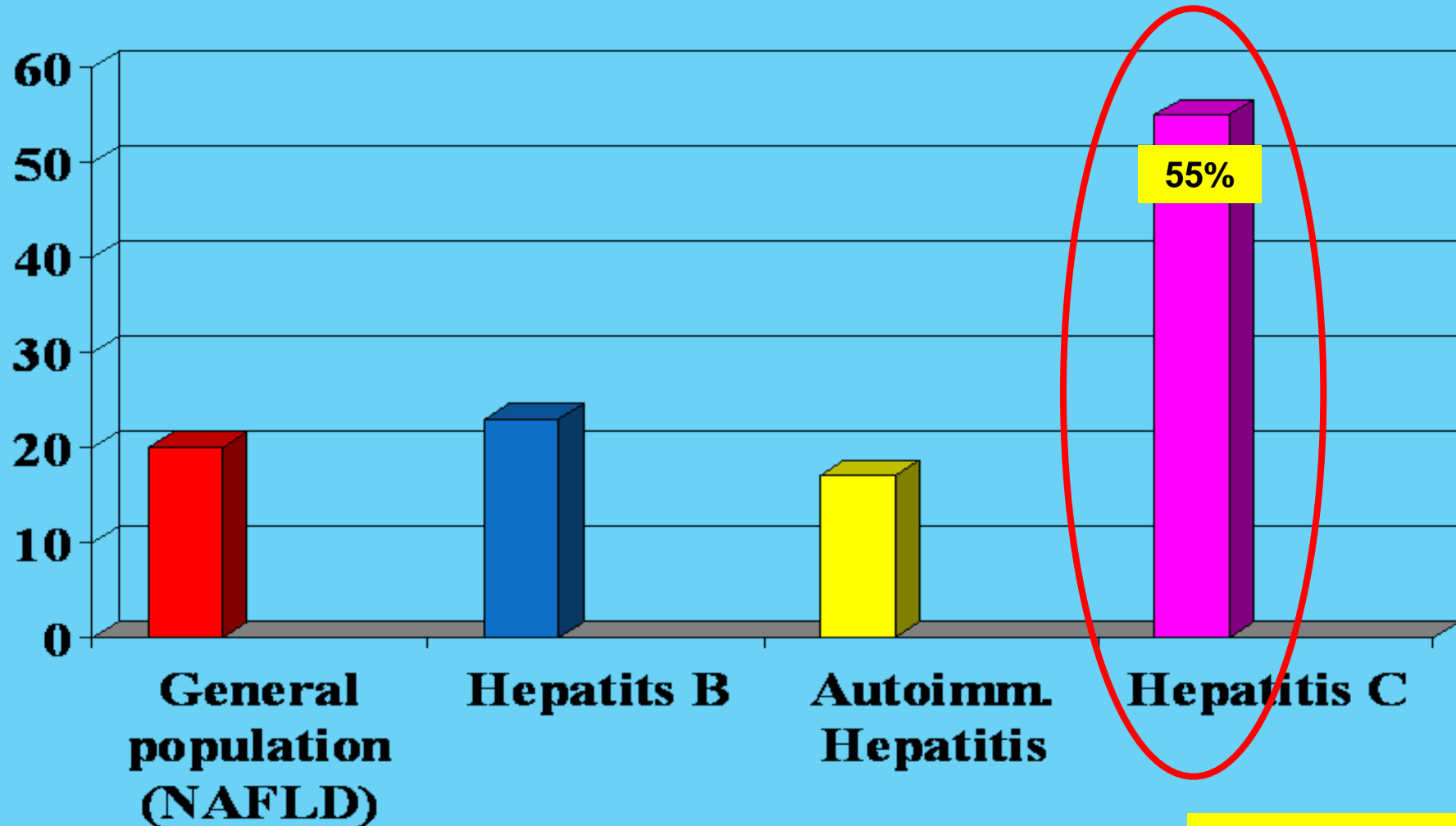
54.9%

**Range:
38% - 80%**

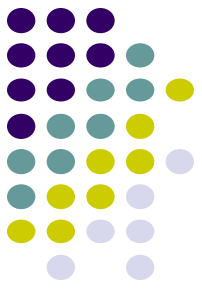
**META-ANALYSIS:HCV-STEATOSIS
3,068 HCV PATIENTS
10 CENTRES: EUROPE - USA - AUSTRALIA
LEANDRO, ADINOLFI et al. Gastroenterology 2006**

MEAN PREVALENCE OF STEATOSIS

(Lonardo A, Adinolfi LE et al. Gastroenterology 2004;126:586)

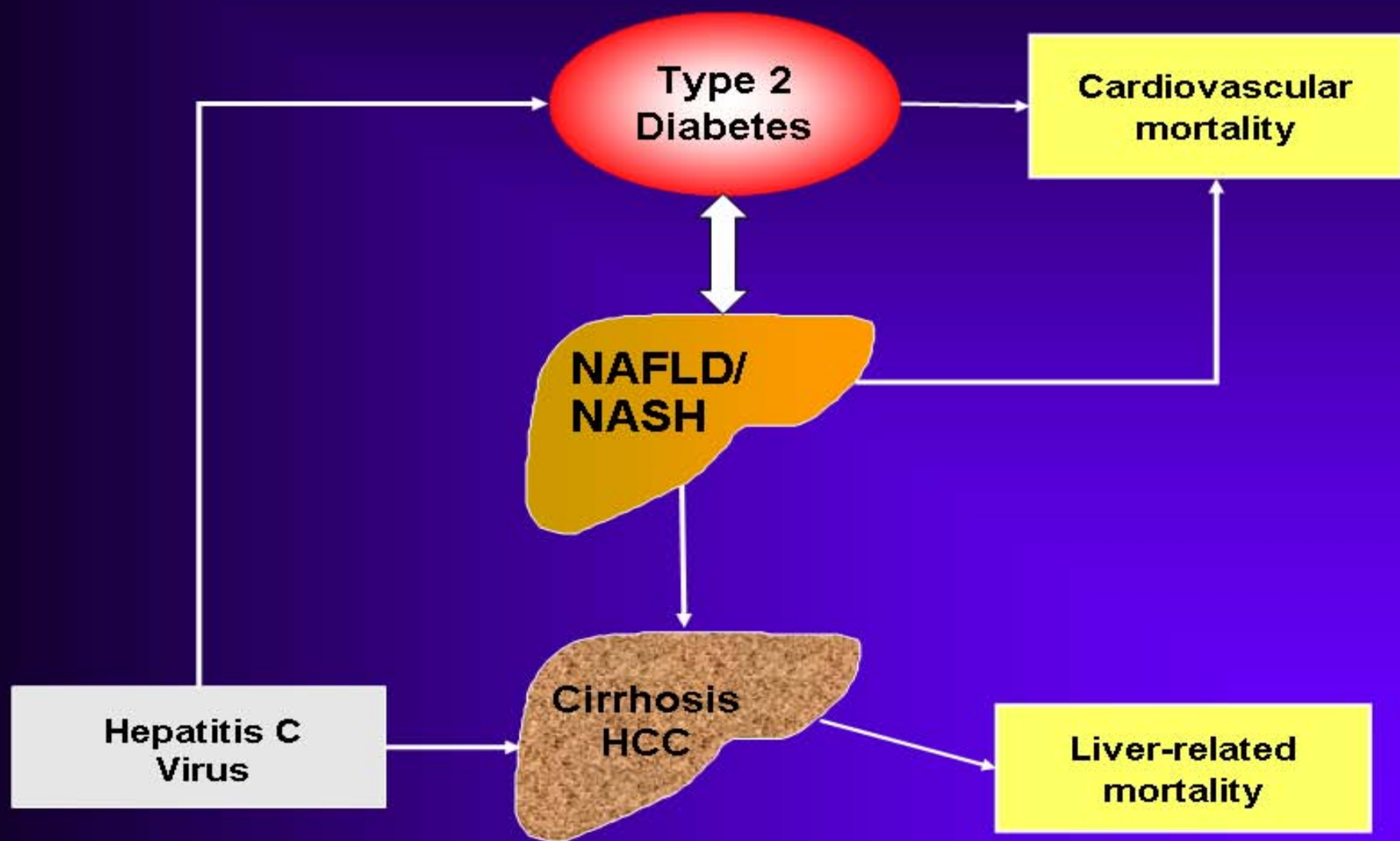


Στεάτωση και Χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) / η σημασία του γονότυπου



- Η στεάτωση αποτελεί συχνό ιστολογικό εύρημα σε ΧΗC (32-81%)
- Διαφορετική αιτιοπαθογένεια ανάλογα με το γονότυπο
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη ευθύνεται για τη στεάτωση στους γονοτύπους 1 και 4 (αντίθετα με 3)
- Δυσμενής προγνωστικός δείκτης ανταπόκρισης σε αντιϊκή θεραπεία

Liver Disease in T2DM



HCV-STEATOSIS AND TYPE 2 DIABETES

- HCV patients have an increased risk of 12 times to develop T2DM. (Mehta Ann Int Med 2000)
- T2DM patients have an increased risk of 5-10 times to have HCV. (Masson Hepatology 1999; Simo Diabetes Care 1996)
- 75% of HCV patients with T2DM have steatosis (Hadziyiannis J Vir Hepatol 1997;4:9)
- HCV-steatosis is associated with IR (Hickman - Gut 2002; Adinolfi Dig Hep Dis 2002 and J Hepatol 2005)

Prevalence of Chronic Hepatitis C in patients with Type 2 Diabetes

| Author | Study population | % HCV infection | | |
|--------|--------------------------------------|-----------------|------|----------|
| | | Sample size | T2DM | Controls |
| Mason | diabetic patients vs thyroid disease | 594 | 4.2 | 1.6 |
| Simo | diabetic patients vs blood donors | 176 | 11.5 | 2.5 |
| Gray | diabetic patients | 200 | 8 | ND |
| Arao | Diabetic patients | 459 | 10.5 | ND |

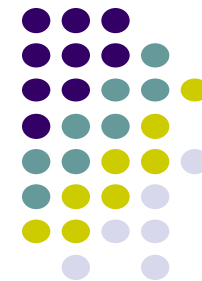
ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ AST - ALT



ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ
ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (Κ.Ε.Ε.Λ.)
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ &
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



ΕΘΝΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΙΟΓΕΝΟΥΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ



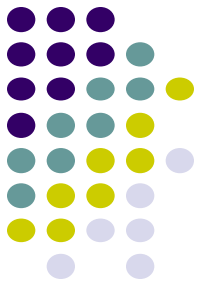
Νταλέκος και συν ΚΕΕΛΠΝΟ 2001

http://www.keelpno.gr/images/stories/keelpno/Grafeio_Ipatitidwn/antimetopisi.pdf

- Χρήση οينوπνεύματος
- Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες
- Λιπώδης διήθηση και/ή στεατοηπατίτιδα μη αλκοολικής αιτιολογίας
- Φάρμακα - τοξικές ουσίες - «υγιεινά» συμπληρώματα διατροφής

ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ AST - ALT

Φάρμακα –τοξικοί παράγοντες



- Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
- Αντιβιοτικά
- Αντιεπιληπτικά
- Υπολιπιδαιμικά
- Αναβολικά
- Ομοιοπαθητικά φάρμακα και «υγιεινά» συμπληρώματα διατροφής

ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ ΣΥΝΗΘΩΣ ΔΕΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

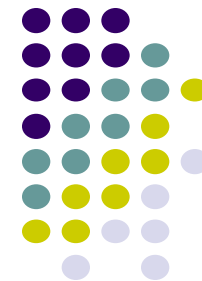
ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ LFTs



ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ
ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (Κ.Ε.Ε.Λ.)
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ &
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



ΕΘΝΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΙΟΓΕΝΟΥΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ



Νταλέκος και συν ΚΕΕΛΠΝΟ 2001

http://www.keelpno.gr/images/stories/keelpno/Grafeo_Ipatitidwn/antimetopisi.pdf

- Χρήση οينوπνεύματος
- Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες
- NAFLD/NASH
- Φάρμακα - τοξικές ουσίες - «υγιεινά» συμπληρώματα διατροφής
- Σπανιότερα αίτια (π.χ. ALD)

Κλινικό παράδειγμα 2



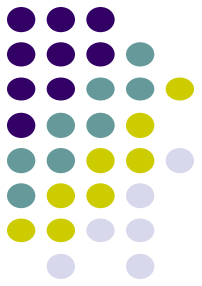
- Άνδρας 58 ετών, ασυμπτωματικός, BMI: 32 kg/m²
- Παραπομπή για ↑AST, ALT, γ-GT, ALP (από 6μήνου)
- Αρνητικοί δείκτες για ιογενείς ηπατίτιδες
- Ιστορικό **ΣΔ** υπό γλικλαζίδη 160 mg από 4μήνου
- Όχι ιστορικό χρήσης άλλων σκευασμάτων ή αλκοόλ

■ Εργαστηριακά:

| | |
|--------------------|------------------------------|
| AST 59 U/L | Chol 256 mg/dl |
| ALT 118 U/L | HbA1 _c 7.5 |
| ALP 110 U/L | IgG 1673 mg/dl |
| γGT 291 U/L | IgM 105 mg/dl |

- **U/S άνω κοιλίας: αυξημένη ηχογένεια ήπατος (NAFLD)**

Κλινικό παράδειγμα 3

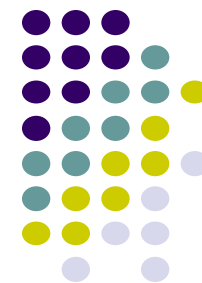


- Γυναίκα 52 ετών, ασυμπτωματική, BMI: 27 kg/m²
- Προσέρχεται για ↑γ-GT, ALP, ALT (από έτους), δείκτες ιογενών ηπατιτίδων (-)
- Ιστορικό **ΣΔ** από 20ετίας υπό ινσουλίνη, **αρτηριακής υπέρτασης** υπό αγωγή, **δυσλιπιδαιμίας** και υστερεκτομής.
- Όχι ιστορικό χρήσης αλκοόλ

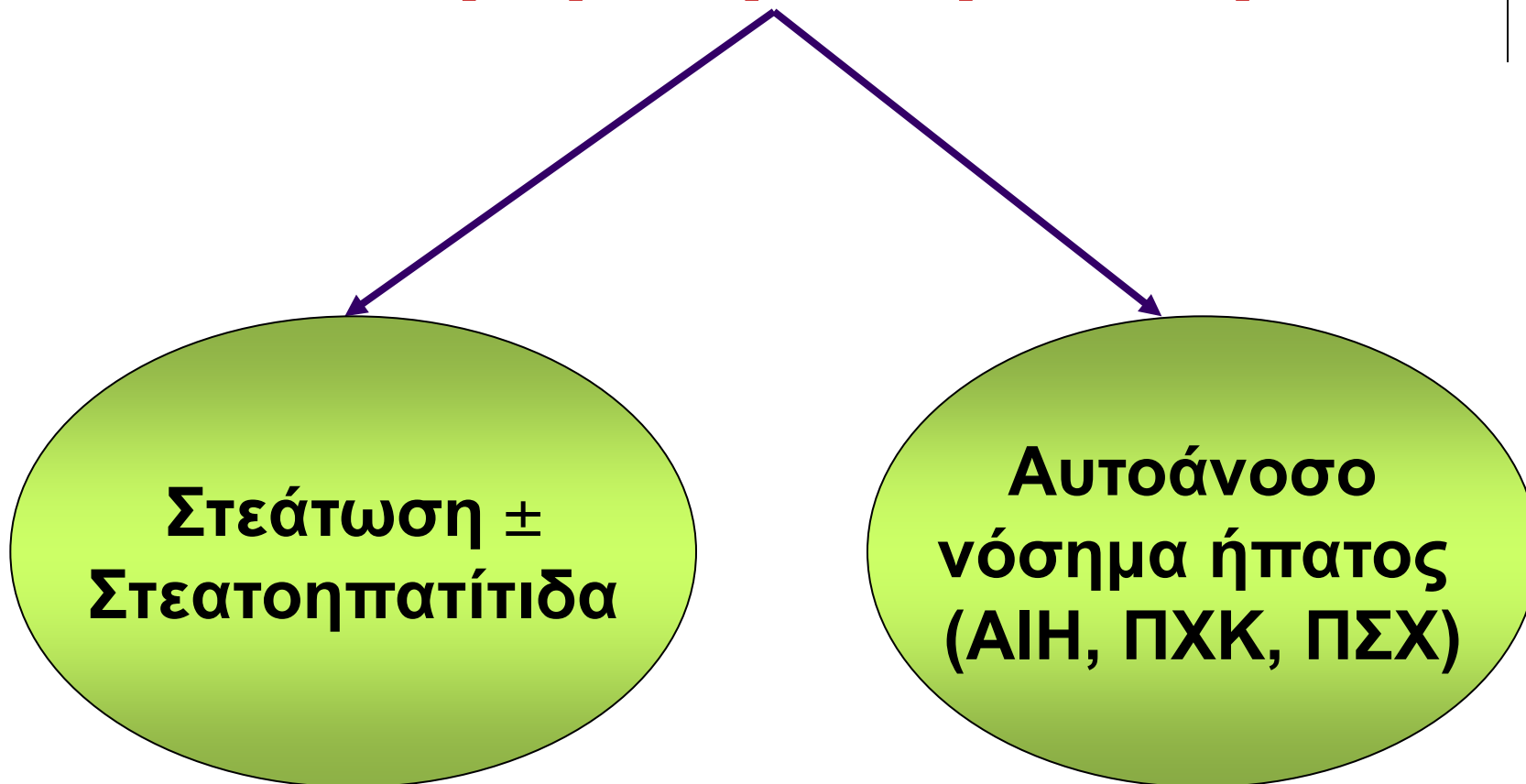
- Εργαστηριακά:

| | |
|--------------------|----------------------------|
| AST 29 U/L | Chol 344 |
| ALT 74 U/L | HbA _{1c} 8 |
| ALP 116 U/L | IgG 694 mg/dl |
| γGT 302 U/L | IgM 92 mg/dl |

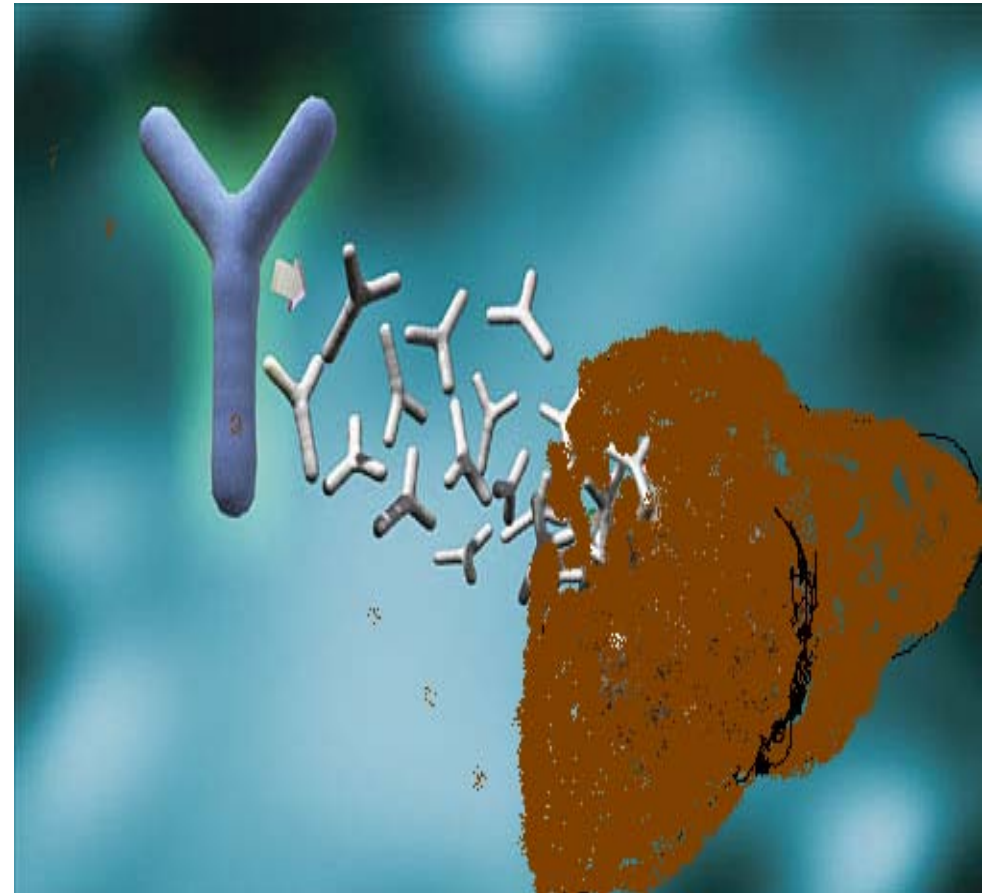
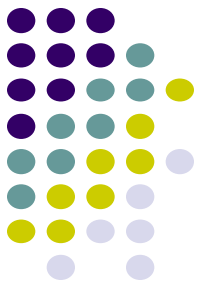
- **U/S άνω κοιλίας: αυξημένη ηχογένεια ήπατος (NAFLD)**



Διαφορική διάγνωση



Είναι σημαντική η διαφορική διάγνωση NAFLD–Αυτοανόσων νοσημάτων ήπατος?



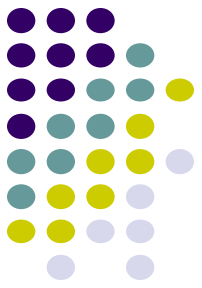
**Είναι σημαντική η διαφορική διάγνωση
NAFLD–Αυτοανόσων νοσημάτων ήπατος?**

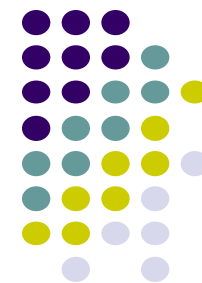


**Η NAFLD/NASH έχει τελείως διαφορετική
πρόγνωση σε σχέση με αυτή των
αυτοανόσων νοσημάτων ήπατος**

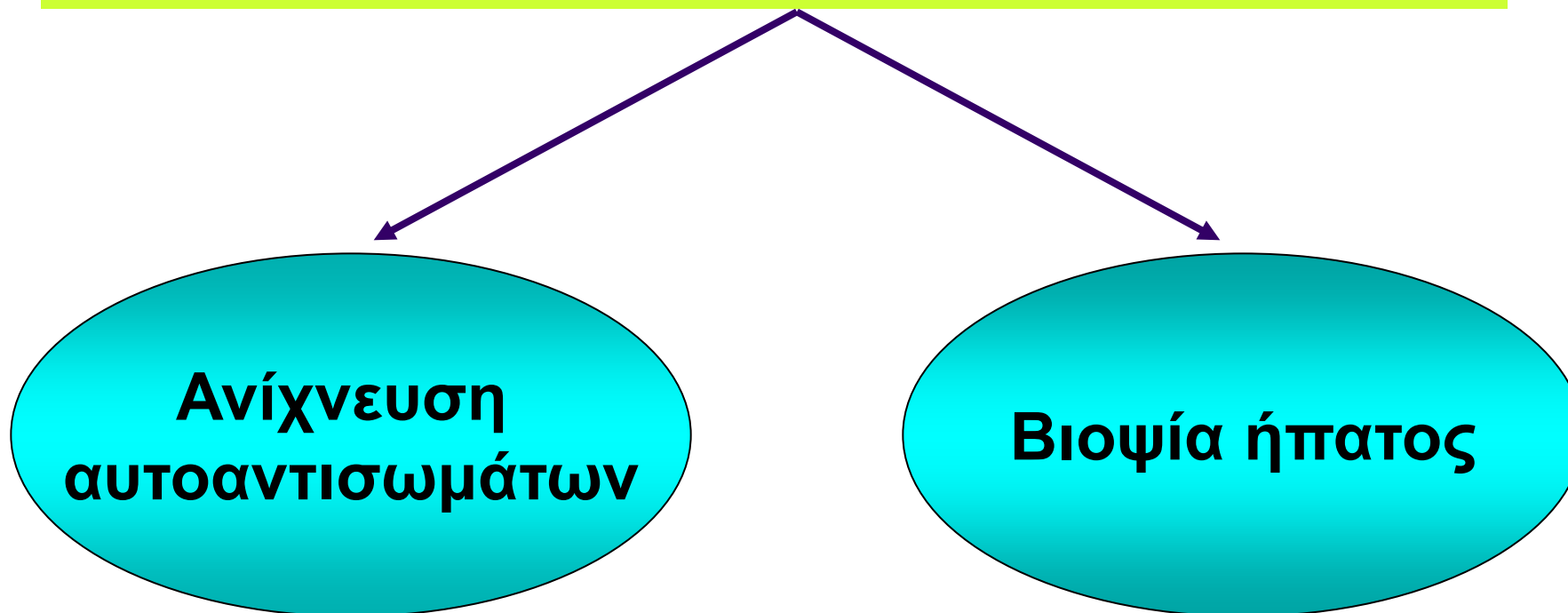


**Η θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD
διαφέρει σημαντικά από αυτή των
αυτοανόσων νόσων του ήπατος**





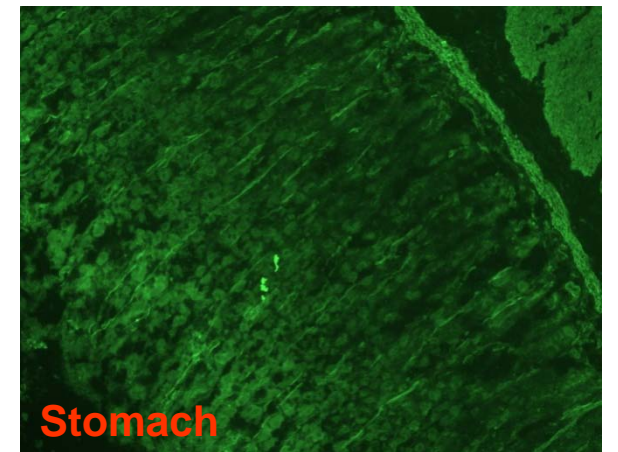
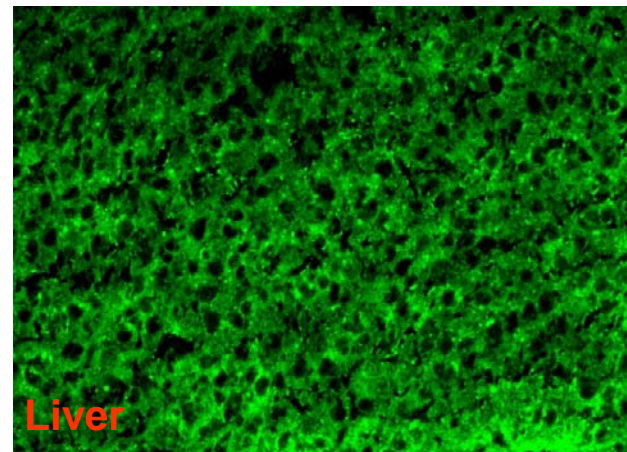
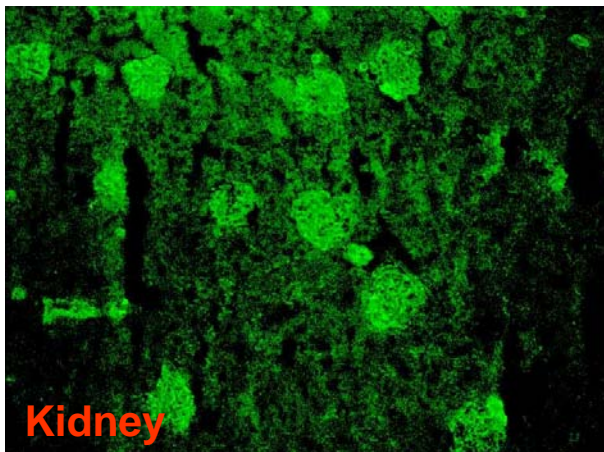
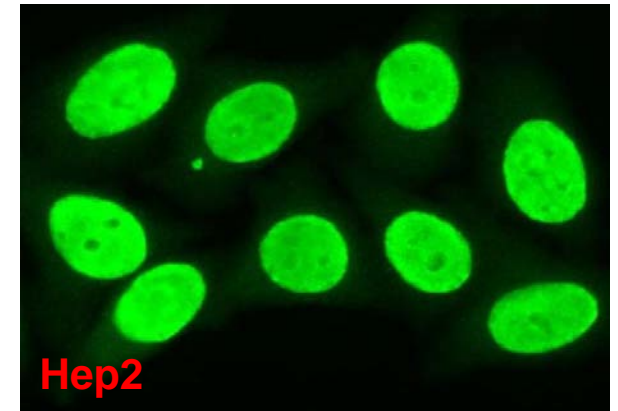
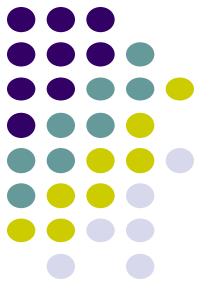
**Πώς θα γίνει η διαφορική διάγνωση
NAFLD/NASH – Αυτοανόσων
νοσημάτων ήπατος ?**



Αυτοαντισώματα

Κλινικό παράδειγμα 2

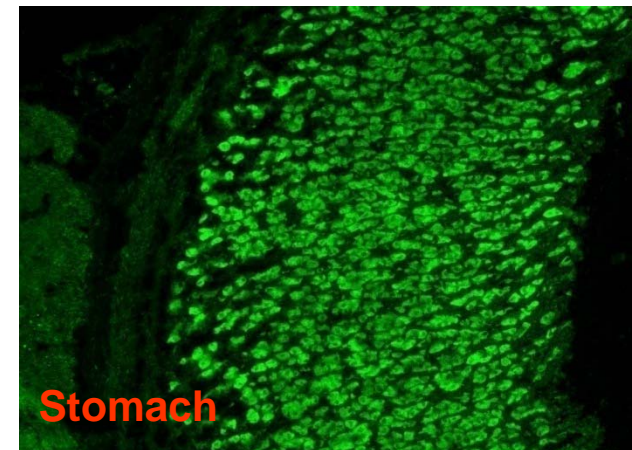
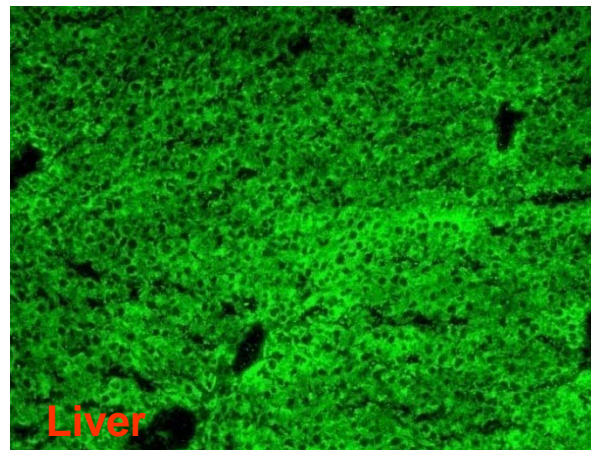
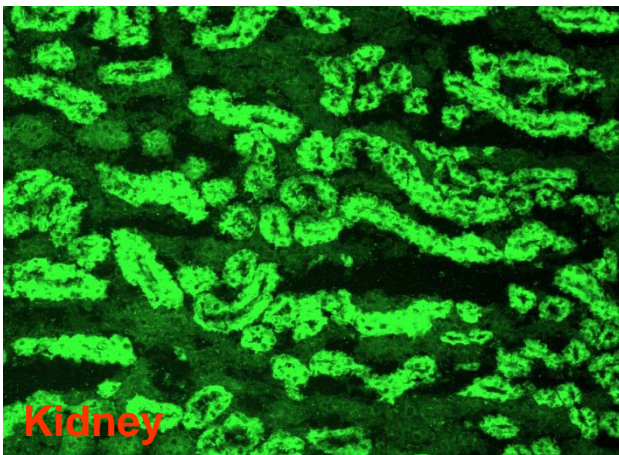
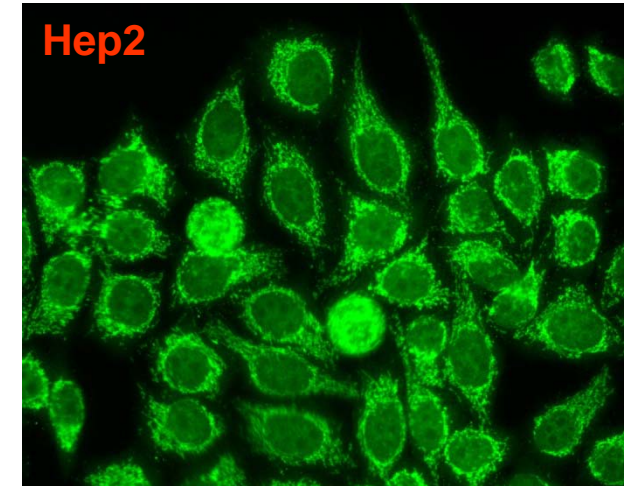
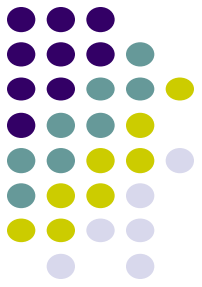
- IIF Hep2 cells: **ANA coarse speckled 1/640**
- IIF rat sections: **SMA VGT 1/160**
- F-actin & α-actinin Abs: **positive**
- SLA/LP: **positive**



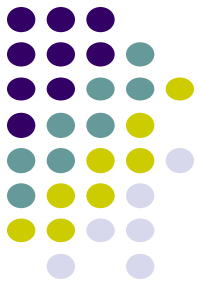
Αυτοαντισώματα

Κλινικό παράδειγμα 3

- IIF Hep2 cells: **AMA 1/160**
- IIF rat sections: **AMA 1/320**
- M2 EP IgG & IgA: **positive**
- WB rat mitochondrial extracts: **positive**
- SLA/LP: **negative**

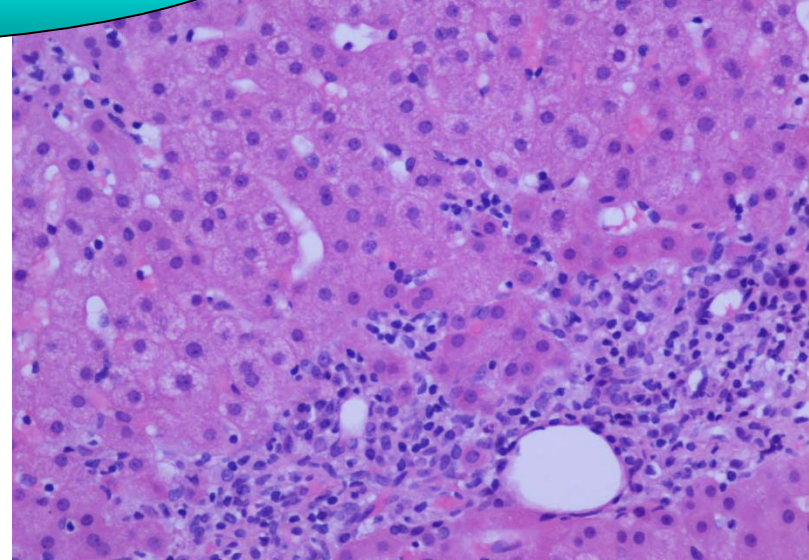


Βιοψία ήπατος



Κλινικό παράδειγμα 2

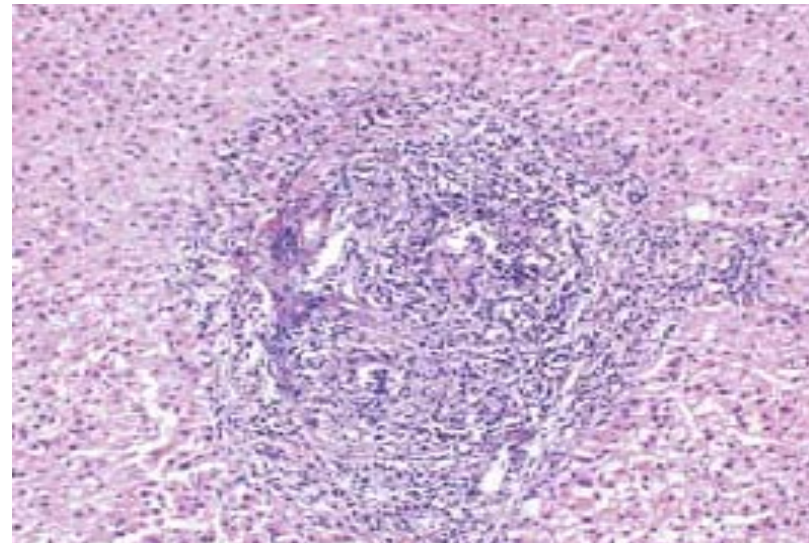
- Στεάτωση w/o στεατοηπατίτιδα
- Πυλαία διαστήματα διευρυσμένα, διήθηση με λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, ορισμένα με περιπυλαία ηπατίτιδα



ΑΙΗ

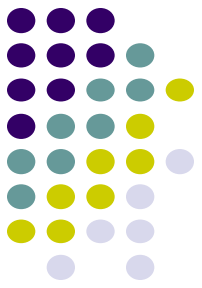
Κλινικό παράδειγμα 3

- Στεάτωση
- Επιθηλιοειδή κοκκιώματα
- Διήθηση χοληφόρων πόρων από μονοκύτταρα



ΠΧΚ

Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος και ΣΔ



Take home messages

Fact 1: NAFLD/NASH είναι μία από τις συχνότερες αιτίες διαταραχών LFTs στο ΣΔ



Fact 2: Ο αποκλεισμός της συνύπαρξής της με αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος με τα οποία μπορεί να υπάρχει τόσο κλινική όσο και εργαστηριακή αλληλεπικάλυψη είναι ζωτικής σημασίας



Fact 3: Η διαφορική τους διάγνωση απαιτεί κλινική υποψία & ανίχνευση Abs **σε διαπιστευμένα εργαστήρια** καθώς και βιοψία ήπατος

Diagnostic Imaging

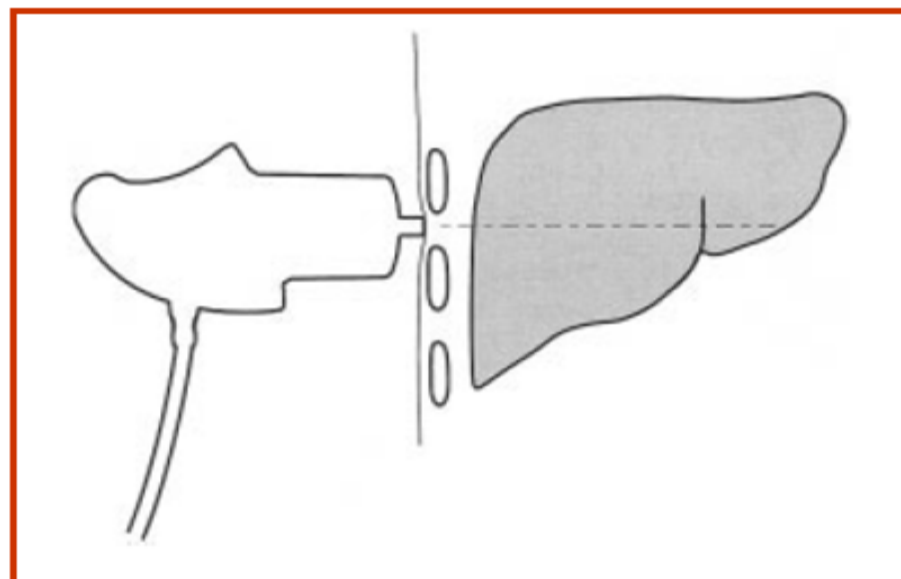
- Currently, there is no non-invasive method to confirm the diagnosis of NAFLD. **Histology** is the 'gold standard'.
- **Ultrasound** is the most commonly used modality for the imaging a fatty liver.
- Ultrasound evidence of NAFLD include increased echogenicity of the liver parenchyma and blurring of the vascular margins.



| | Ultrasound | CT scan | MRI |
|-------------|------------|---------|------|
| Sensitivity | ++ | ++ | +++ |
| Specificity | + | +++ | ++++ |
| Cost | + | +++ | ++++ |

Hepatic Transient Elastography

- Increased hepatic rigidity is a marker of progressive fibrosis
- Transient elastography is a quick, noninvasive technique for measuring stiffness of hepatic tissue
- *FibroScan*TM



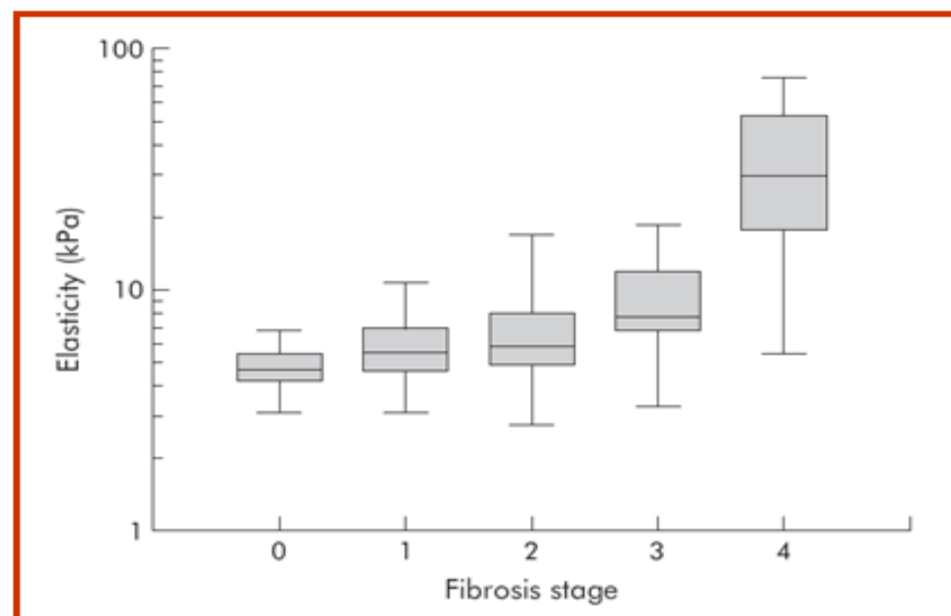
- Probe with an ultrasonic transducer transmits low-frequency vibrations into the liver
- Elastic shear wave is generated
- Velocity of wave is directly related to liver stiffness
- Measures stiffness of 1 x 2 cm cylindrical section
- 100 times larger than biopsy sample

Ultrasound Transient Elastography (FibroScan™)



Transient Elastography Measurement Correlates with Histology

- Prospective study in 711 patients with chronic liver disease
- Stiffness significantly correlated with METAVIR fibrosis stage ($r = 0.73$; $P < 0.0001$)



| | Fibrosis Stage | | |
|-----------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Liver stiffness | Moderate ($F \geq 2$) | Severe ($F \geq 3$) | Cirrhosis ($F = 4$) |
| Cut-off values | 7.2 | 12.5 | 17.6 |
| AUROC values | 0.80 | 0.90 | 0.96 |

Transient Elastography

Advantages

- **Noninvasive and painless**
- **Quick and inexpensive**
- **Produces consistent results**
- **Evaluation of larger area reduces sampling errors**
- **Best at identifying significant fibrosis**
- **Combination with serum markers may increase accuracy**

Limitations

- **Poor discrimination in mild to moderate fibrosis**
- **Cannot be used in patients with ascites**
- **Inaccurate in obese patients**

A fatty liver may make the liver less stiff and therefore, the reference range may be different

Who should have a biopsy?

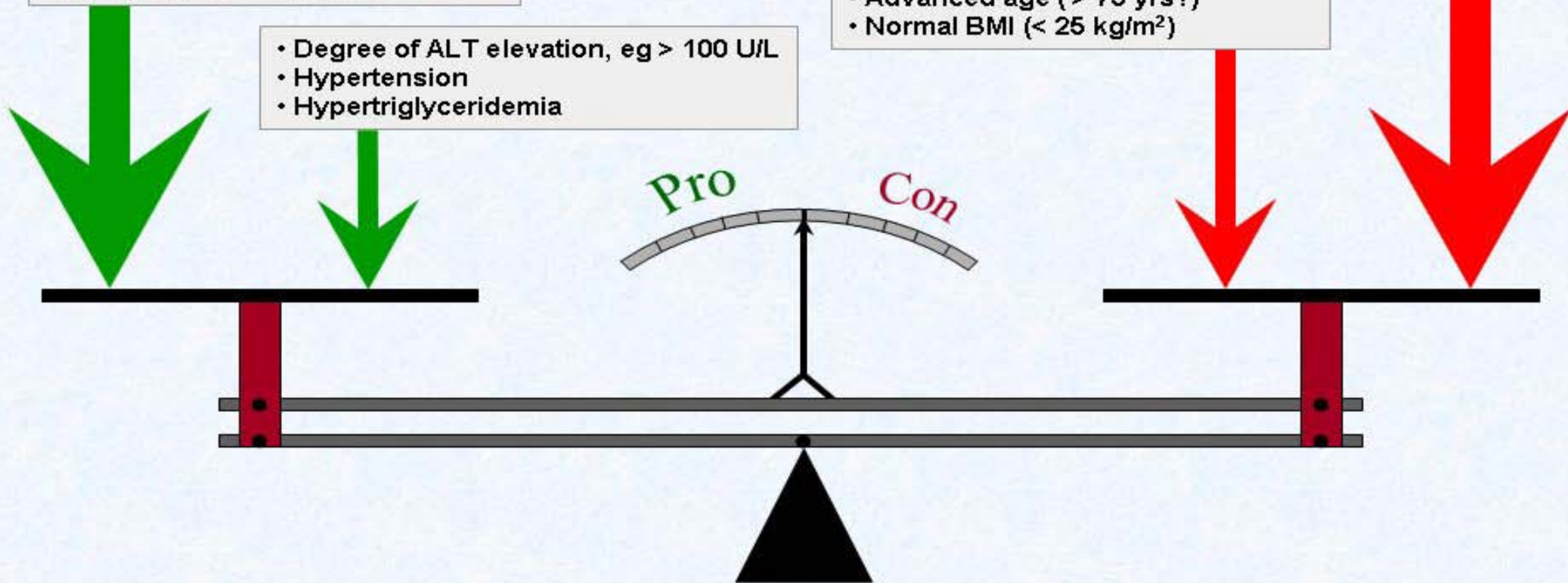
- Highly motivated patient
- ALT > 40 U/L
- NAFLD on imaging
- Type 2 diabetes
- Obesity, esp centripetal
- AST > ALT
- Thrombocytopenia (eg, < 140,000)
- IR (HOMA > 2)
- Suspected cirrhosis
- No biopsy for > 4-5 years

- Gender
- Young age

- Disinterested patient
- Substantial comorbidities
- Usual contraindications

- Degree of ALT elevation, eg > 100 U/L
- Hypertension
- Hypertriglyceridemia

- ALT < 30 U/L ♂ / 19 U/L ♀
- Recent rise with reversible wt gain
- Advanced age (> 75 yrs?)
- Normal BMI (< 25 kg/m²)



NAFLD : a spectrum of histologic patterns

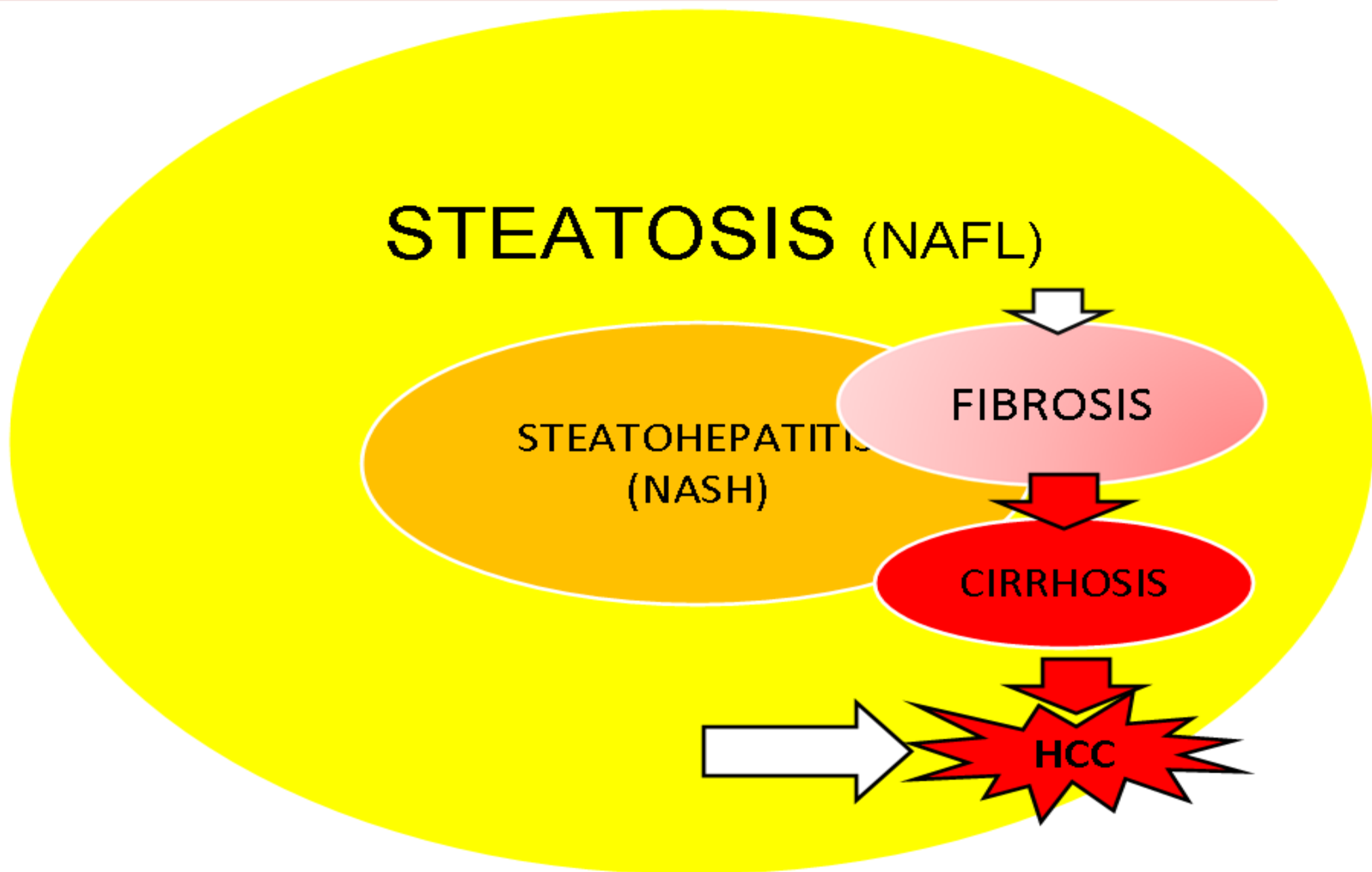
STEATOSIS (NAFL)

STEATOHEPATITIS (NASH)

FIBROSIS

CIRRHOSIS

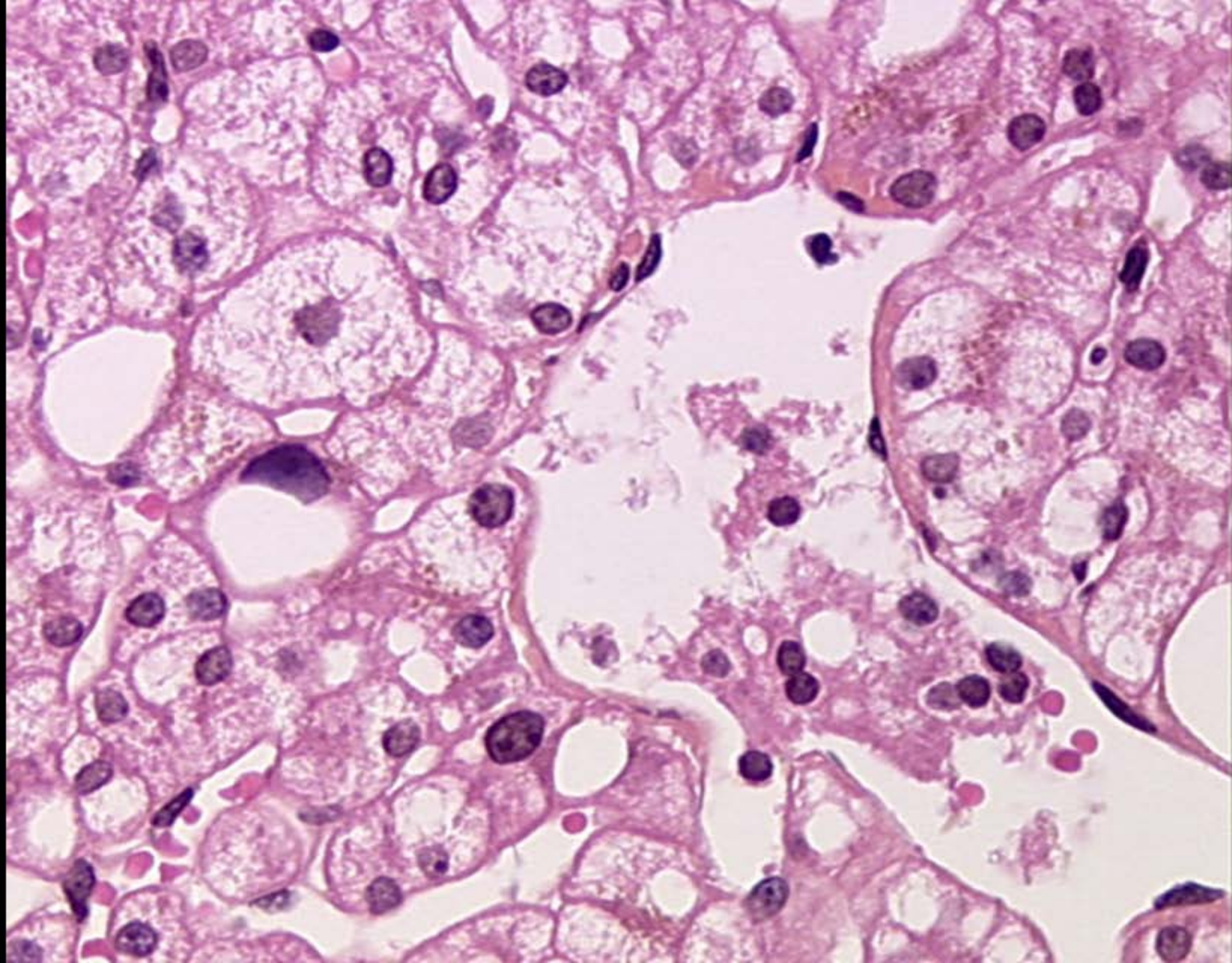
HCC



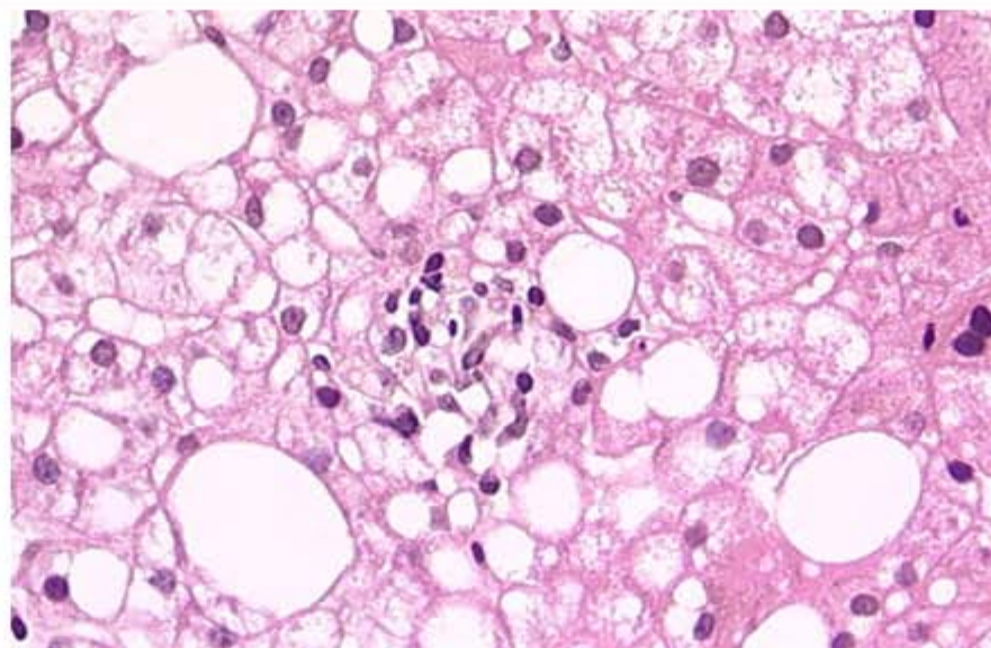


STEATOHEPATITIS

- Defined by association of several lesions prominent in zone 3 (pericentral) :
 1. Steatosis
 2. Hepatocellular ballooning
 3. Lobular Inflammation
- Feature not included : Fibrosis
- Other common features : portal inflammation, apoptotic body, Mallory-Denk hyaline body, glycogenated nuclei, lipogranuloma, iron.....



Inflammation

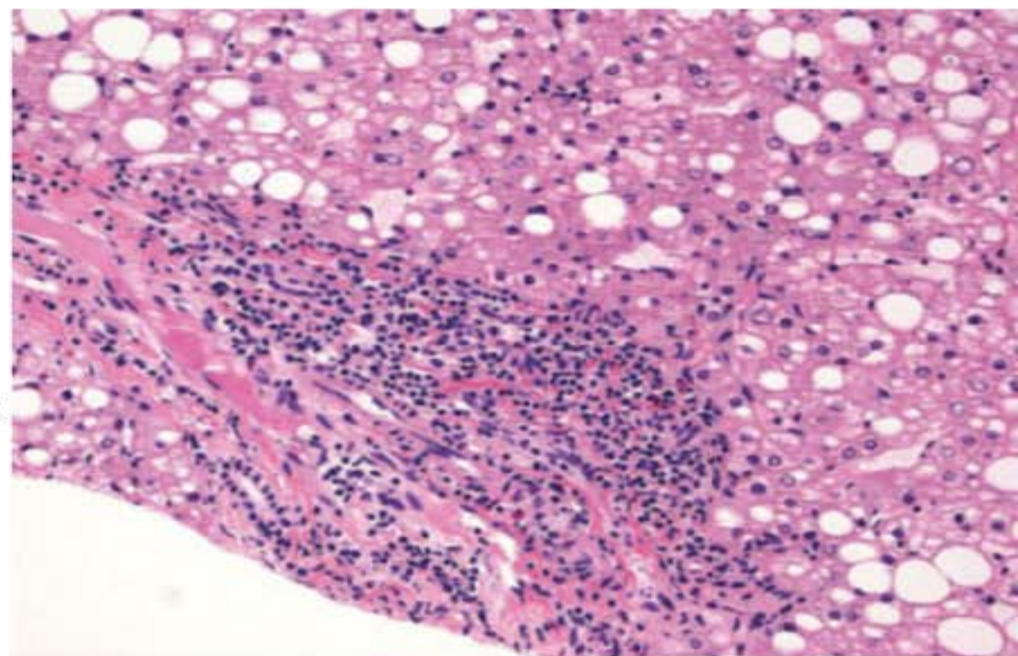


Lobular inflammation :

- usually mild
- Mixed inflammatory cell types
- microgranulomas

Portal inflammation :

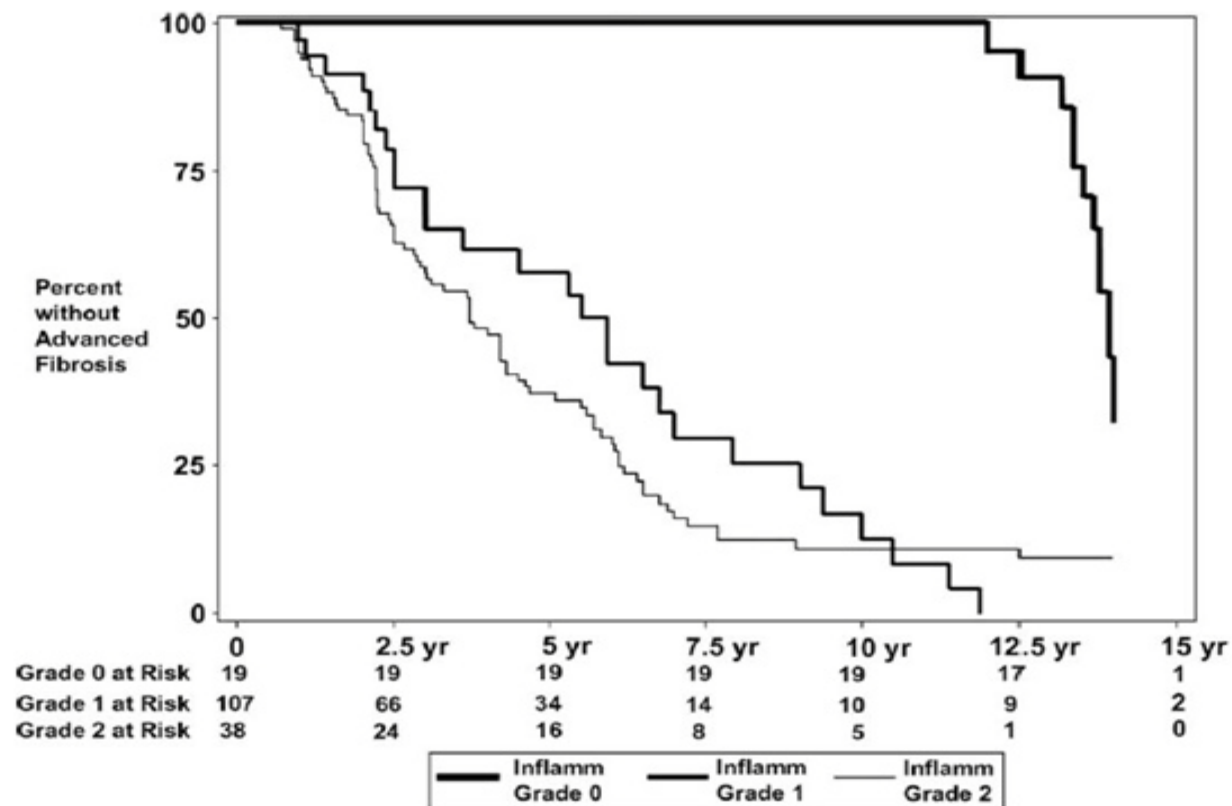
- not so rare
- in children and adults
- mild inflammation

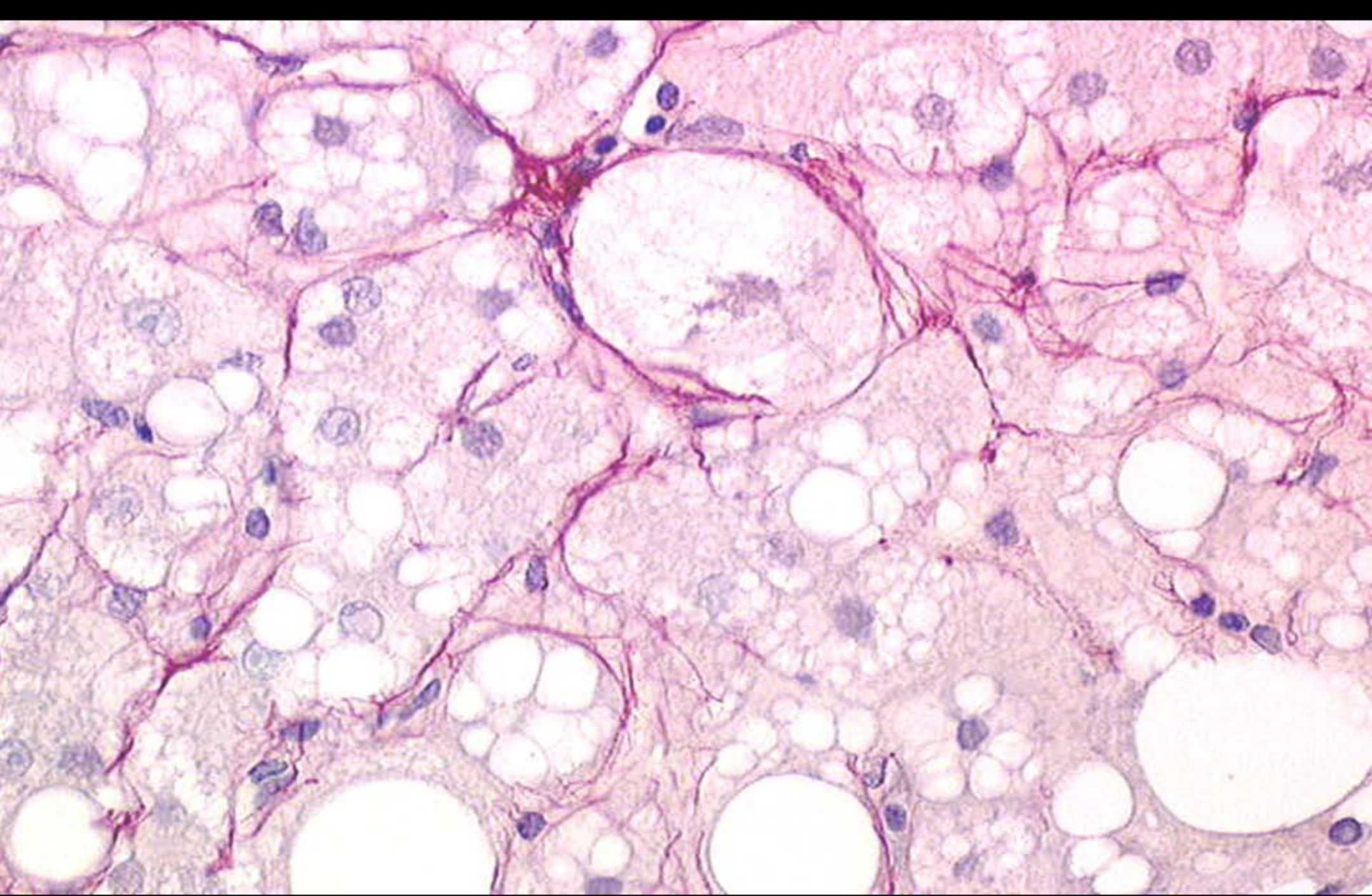


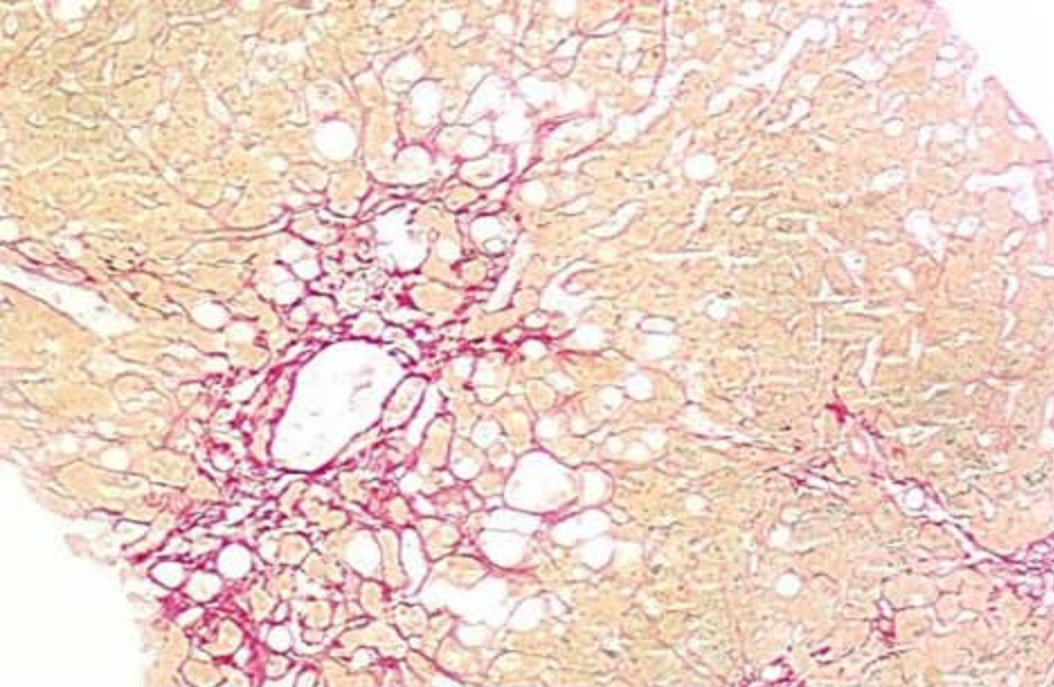
- Portal inflammation is a marker of advanced NAFLD (Brunt et al. Hepatology 2009)

Inflammation (any type) is an independent predictor of progression to advanced fibrosis (Argo VK et al. J Hepatol 2009)

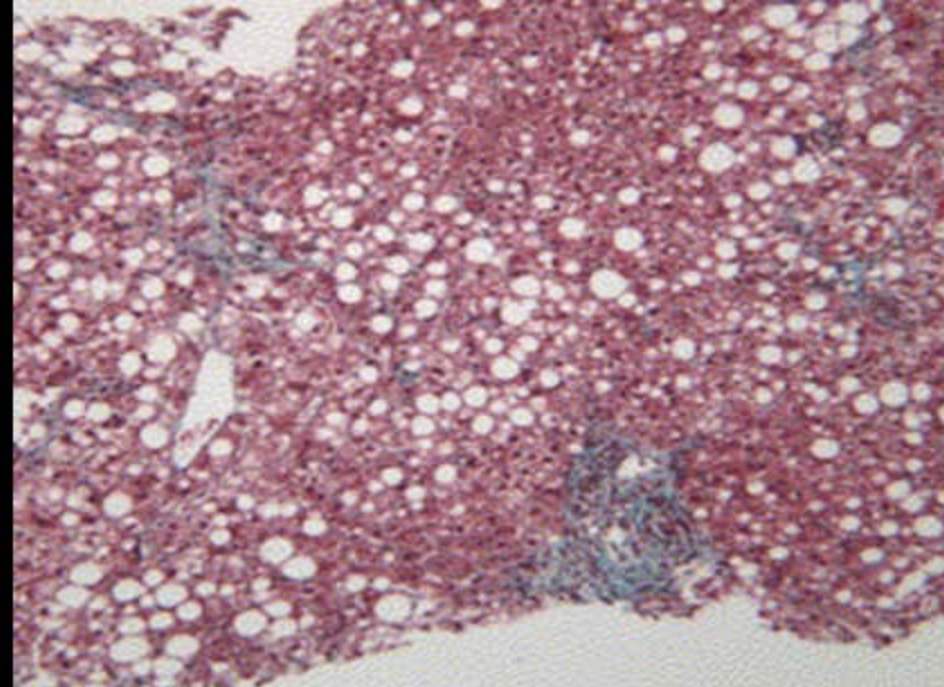
C.K. Argo et al. / Journal of Hepatology 51 (2009) 371–379



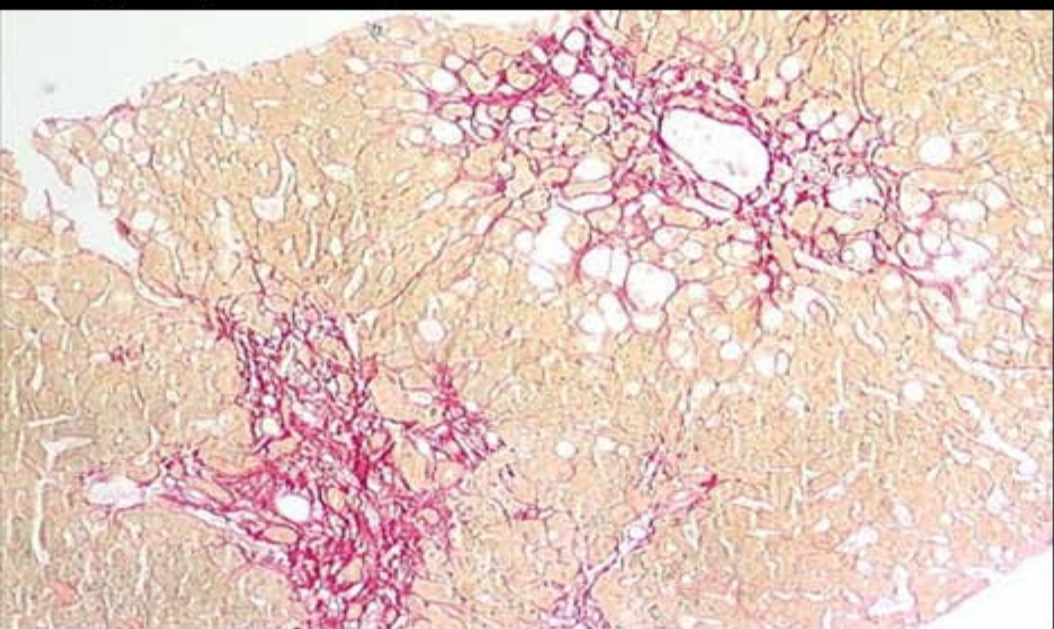




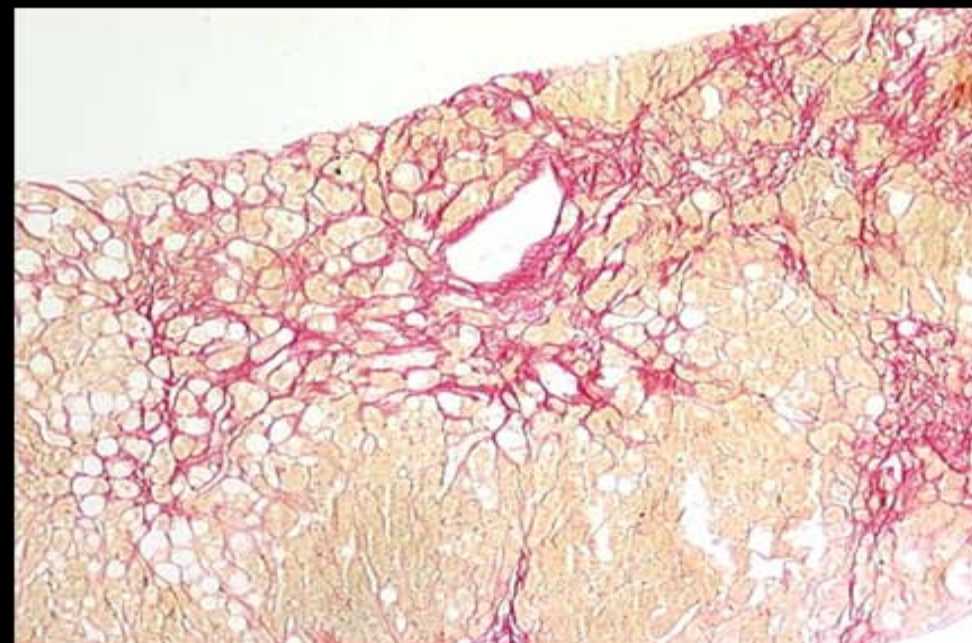
Stage 1 (a and b) Centrilobular fibrosis



Stage 1c : Periportal fibrosis



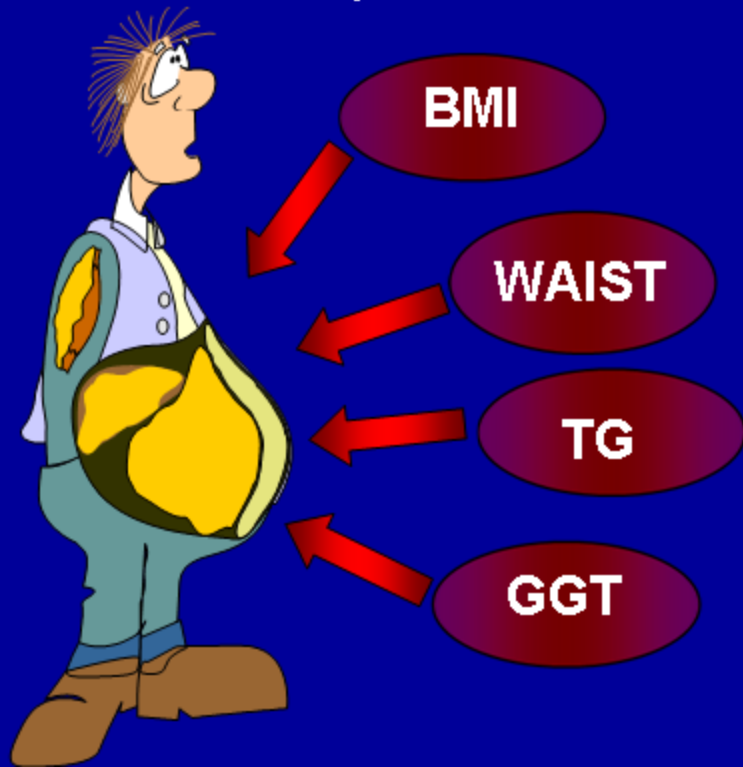
Stage 2 : pericentral and periportal



Stage 3 : Septal fibrosis

Fatty Liver Index

- The fatty liver index was recently developed and validated in a large group of subjects of the Dionysos Study with (n=280) and without (n=216) fatty liver.
- The index uses an algorithm based on BMI, waist circumference, triglycerides, and GGT with an accuracy of 0.84 (95%CI 0.81-0.87) in detecting fatty liver.



FLI > 60 → probability to have FL > 78%,

FLI < 20 → probability not to have FL > 91%.

RISC study and fatty liver

Subjects were categorized using the fatty liver index, in 3 groups:

- $FLI < 20 \rightarrow$ no FL (probability not to have FL $> 91\%$)
- $FLI: 20-60 \rightarrow$ intermediate group
- $FLI > 60 \rightarrow$ FL (probability to have FL $> 78\%$)

CONCLUSION

Subjects with values of $FLI > 60$ have not only a high probability to have fatty liver ($> 78\%$) but they carry an increased risk for insulin resistance, CVD and atherosclerosis.

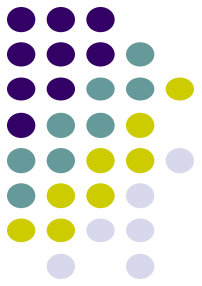
Is NAFLD a real problem in T2DM?

1. NAFLD patients are generally asymptomatic
2. Disease progression is slow
3. Absence of a specific serum marker
Surrogate markers:
 1. LFTs (mainly AST, ALT), but progressive liver disease may also be present in subjects with normal enzymes
 2. ultrasonography is not sensitive enough to detect all cases with excess liver fat,
4. Need for liver biopsy to make diagnosis of NASH, but doubtful risk/benefit ratio
5. Final prognosis can be more severely regulated by metabolic, micro and macro-vascular complications than by liver disease.
6. Doubtful benefit on the liver of available therapy

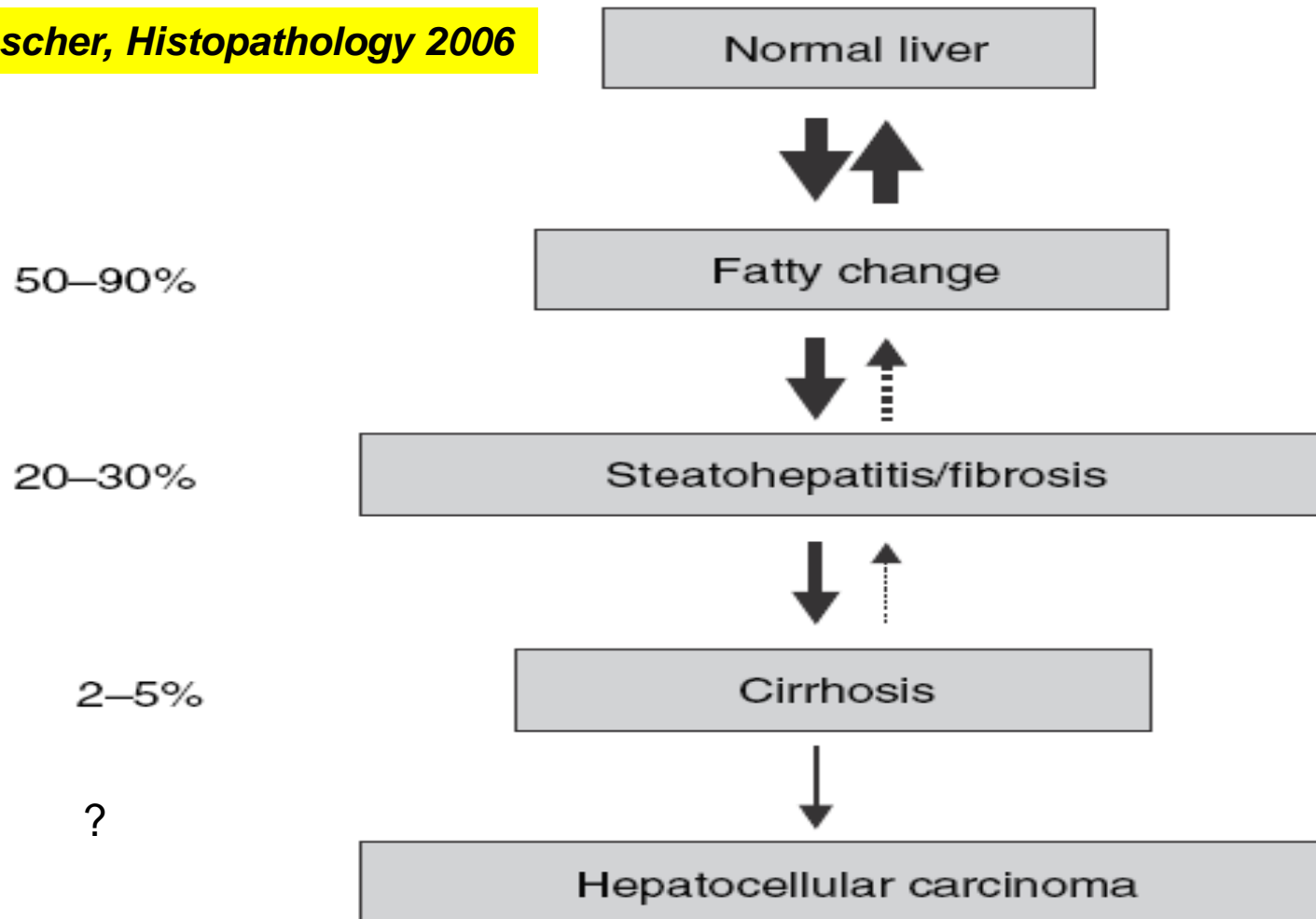
Clinical relevance of NAFLD/NASH

- **Risk of progression to cirrhosis and liver cancer**
- Impact on the development of metabolic complications

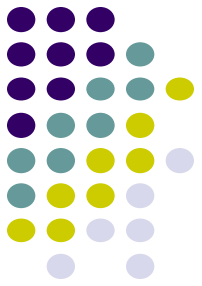
Η NAFLD είναι 'σχετικά καλοήθης' νόσος



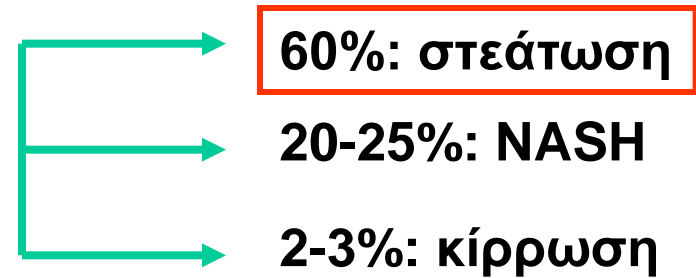
S G Hubscher, Histopathology 2006



Η NAFLD είναι 'σχετικά καλοήθης' νόσος

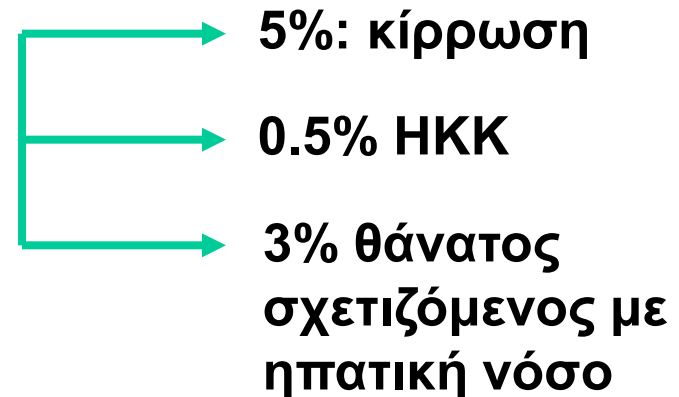


- Ασθενείς με παχυσαρκία και NAFLD



Neuschwander-Tetri B, Hepatology 2003

- 420 ασθενείς κοινότητας με NAFLD (διάγνωση 1980-2000) και παρακολούθηση 7.6 ± 4 έτη



Adams LA, Gastroenterology 2005

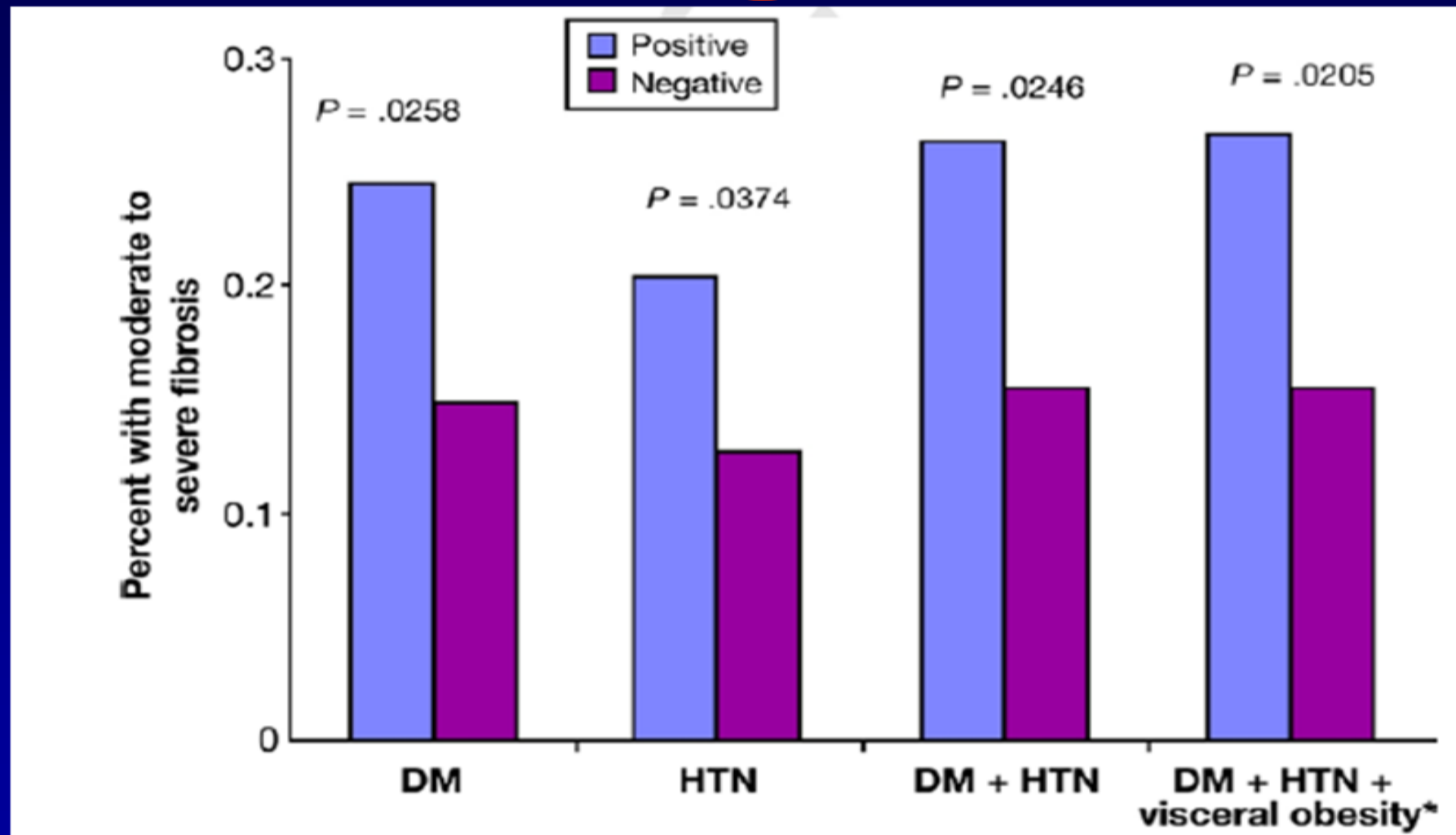
Independent predictors of severe fibrosis

| Variables | All Patients (n = 458) |
|---------------------------------|------------------------|
| Gender | 0.01 |
| Age (years) | 0.001 |
| BMI (kg/m ²) | 0.02 |
| ALT (U/L) | 0.01 |
| Serum ferritin (ng/mL) | 0.001 |
| Fasting glucose (mg/dL) | 0.002 |
| Fasting insulin (μ U/mL) | NS |
| Diabetes or glucose intolerance | 0.04 |
| HOMA-IR (%) | 0.04 |

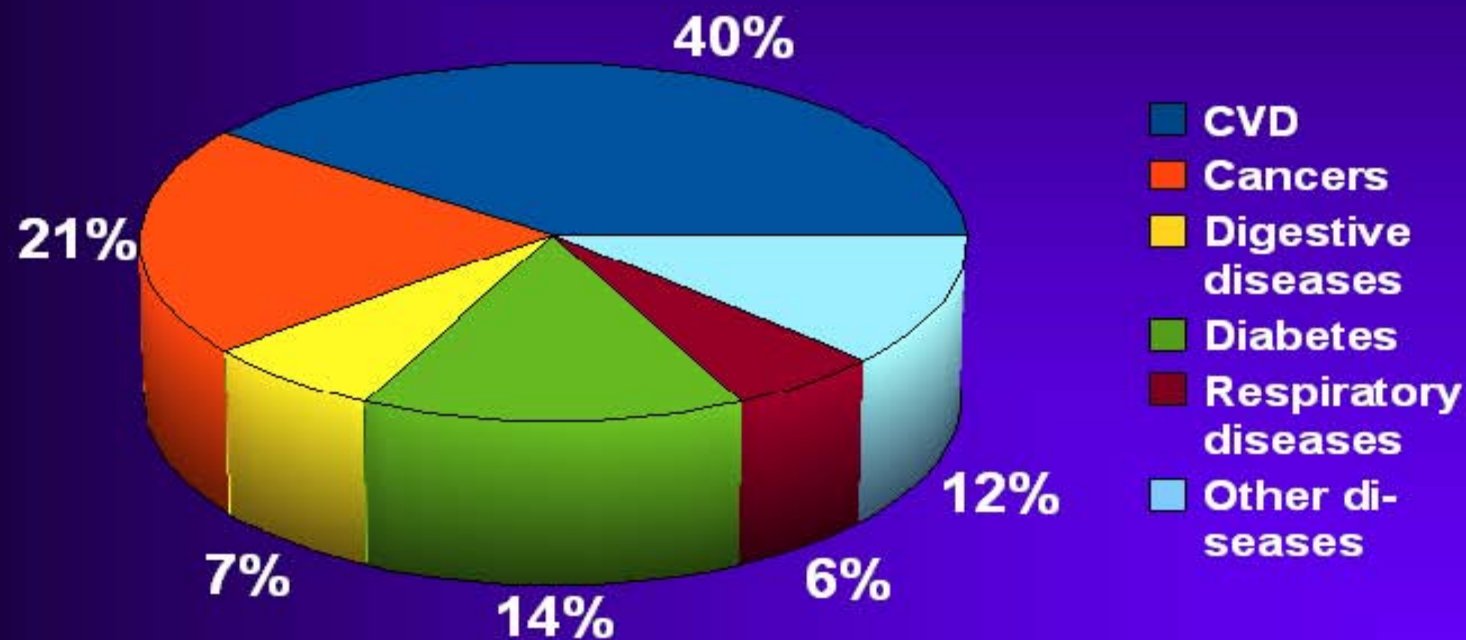
- ALT
- Ferritin
- Diabetes

Predictors of advanced fibrosis

Male, caucasian, **diabetes**, and elevated aminotransferases



Specific causes of death in the Verona diabetes study



7148 patients with T2DM → after 5 yrs f.u. 21.7% deaths

Standardized Mortality Ratios in T2DM (VERONA Study)

Total cases (n = 7148)

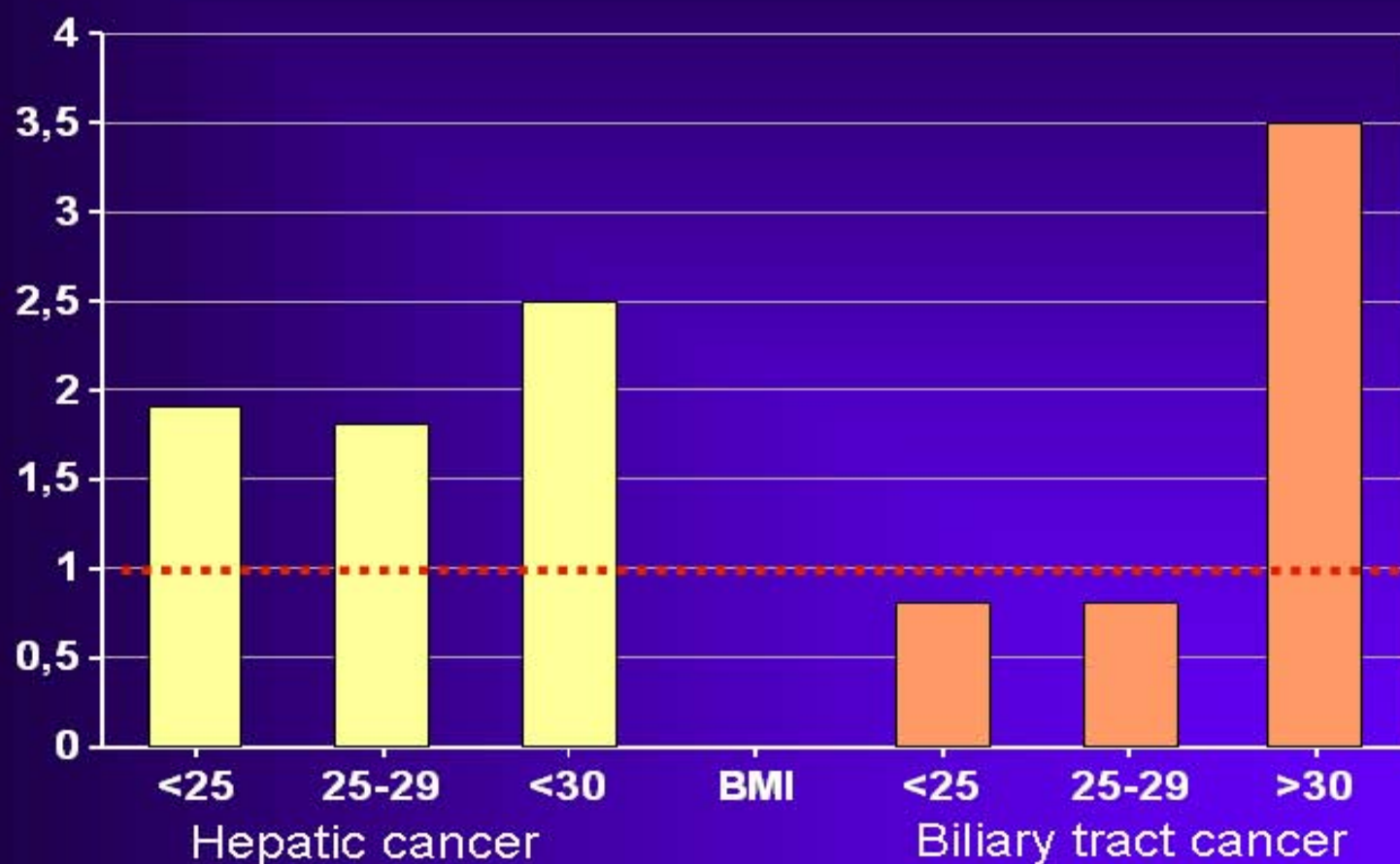
Obs/Exp (95% CI)

| | | |
|--|-------------|----------------------|
| Diabetes | 4.47 | (3.91 – 5.10) |
| Gastrointestinal | 1.83 | (1.50 – 2.21) |
| Chronic liver disease + cirrhosis | 2.52 | (1.96 - 3.20) |
| Pancreas | 2.61 | (0.52 – 7.62) |
| Other GI Causes | 1.18 | (0.65 – 1.63) |
| Cardiovascular | 1.34 | (1.23 – 1.44) |
| Ischemic | 1.41 | (1.24 – 1.62) |
| Coronary | 1.40 | (1.25 – 1.57) |

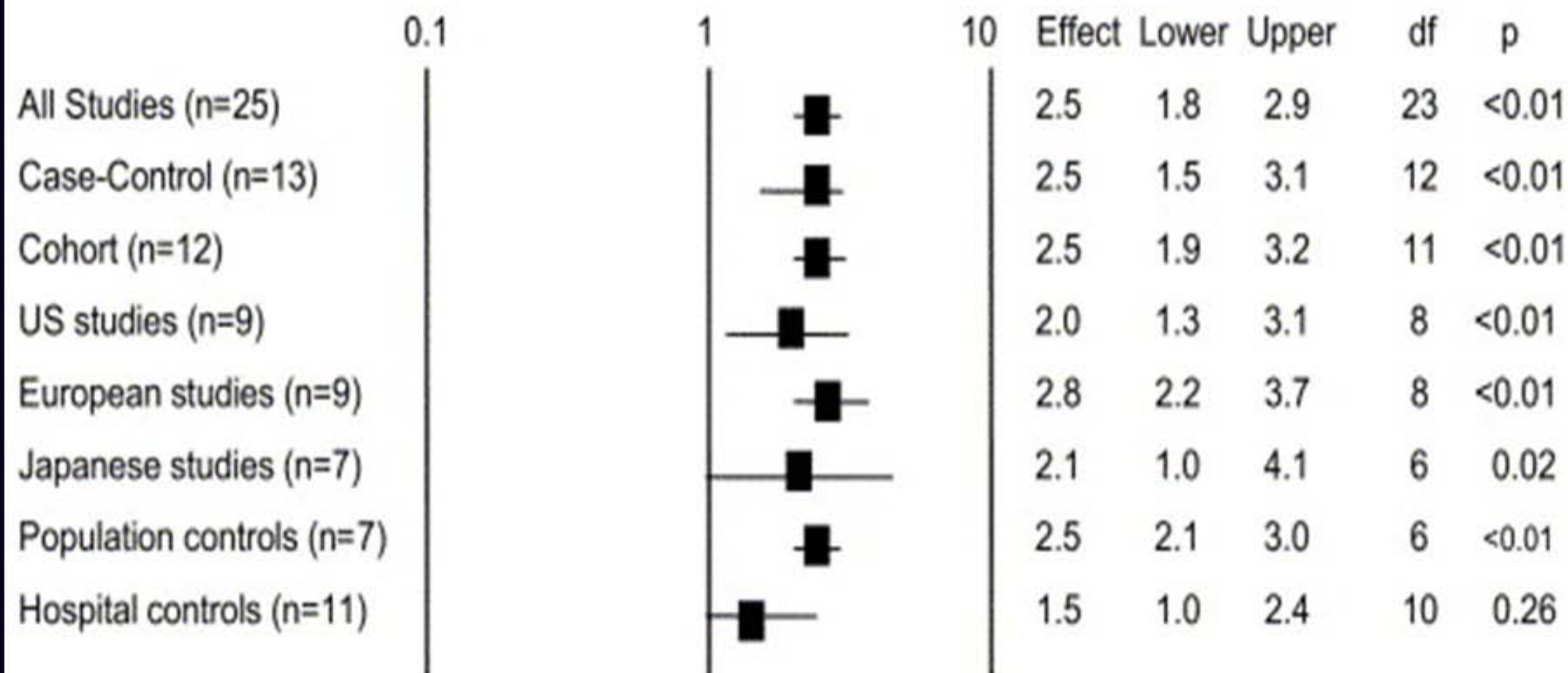
- Mortality risk for cirrhosis decreased as age increased.
- Insulin treatment associated with a RR = 6.84
- BUT No data on virus B and C and alcohol consumption

Standardized mortality ratio from liver and biliary tract cancer according to BMI

(VERONA Study; 10 yrs f.u.)



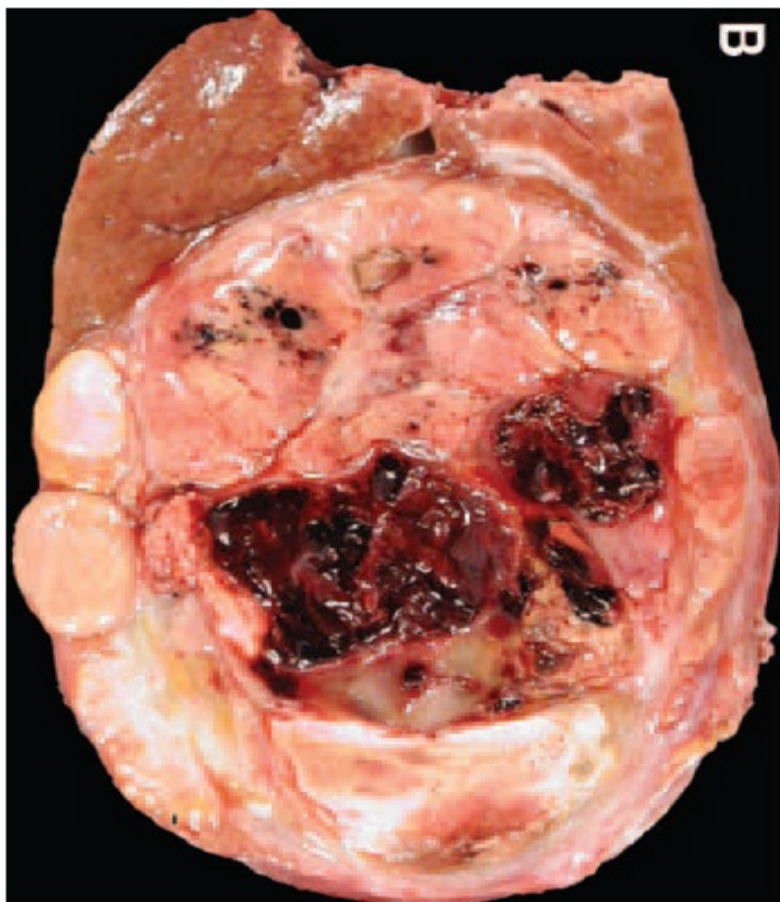
Epidemiological evidence of the association bw T2DM and HCC



Hepatocellular Carcinomas in Patients With Metabolic Syndrome Often Develop Without Significant Liver Fibrosis: A Pathological Analysis

Valérie Paradis,^{1,5} Stéphane Zalinski,² Emna Chelbi,¹ Nathalie Guedj,^{1,5} Françoise Degos,² Valérie Vilgrain,³
Pierre Bedossa,^{1,5} and Jacques Belghiti⁴

Hepatology 2009;49:851-859



- 31 HCC with metabolic syndrome only
- HCC in liver without significant fibrosis (stage 0-2) is more common than HCC in cirrhosis (65% / 35%) to be compared with viral hepatitis (30% / 70%)
- Malignant degeneration of liver cell adenomas (telangiectatic adenomas), 5/31
- Well-differentiated HCC, large size

Some reasons why NAFLD/NASH is important

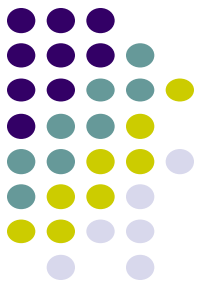
- ✓ The prevalence of NAFLD in T2DM is higher than in the general population
- ✓ Patients with T2DM are at higher risk of developing NASH, cirrhosis and liver failure.
- ✓ Patients with T2DM are at higher risk of developing Hepatocellular cancer (HCC).

**Importance from the “LIVER”
perspective point of view !!!**

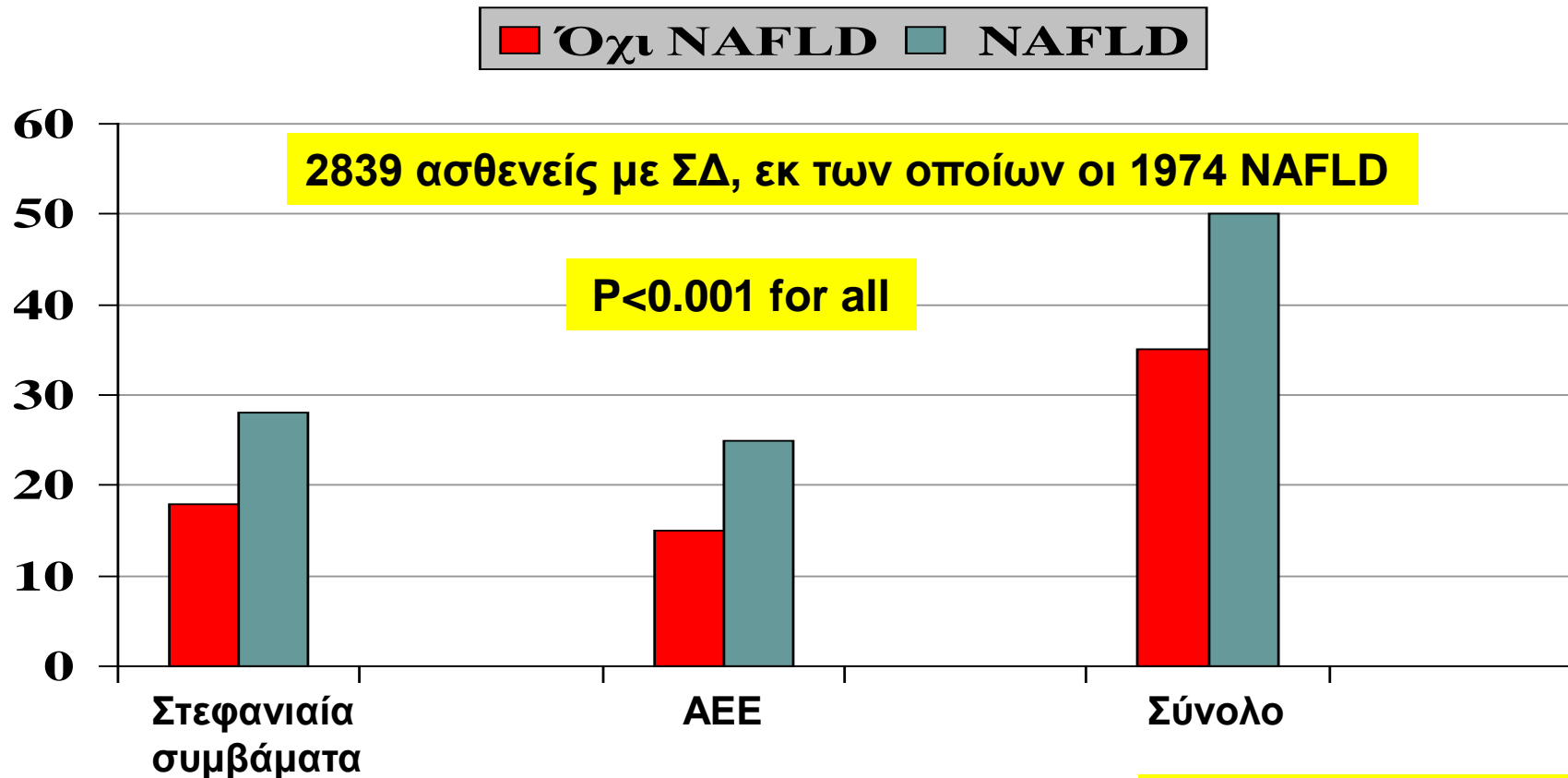
Clinical relevance of NAFLD/NASH

- **Risk of progression to cirrhosis and liver cancer**
- **Impact on the development of metabolic complications**

Σημασία της NAFLD/NASH στο ΣΔ

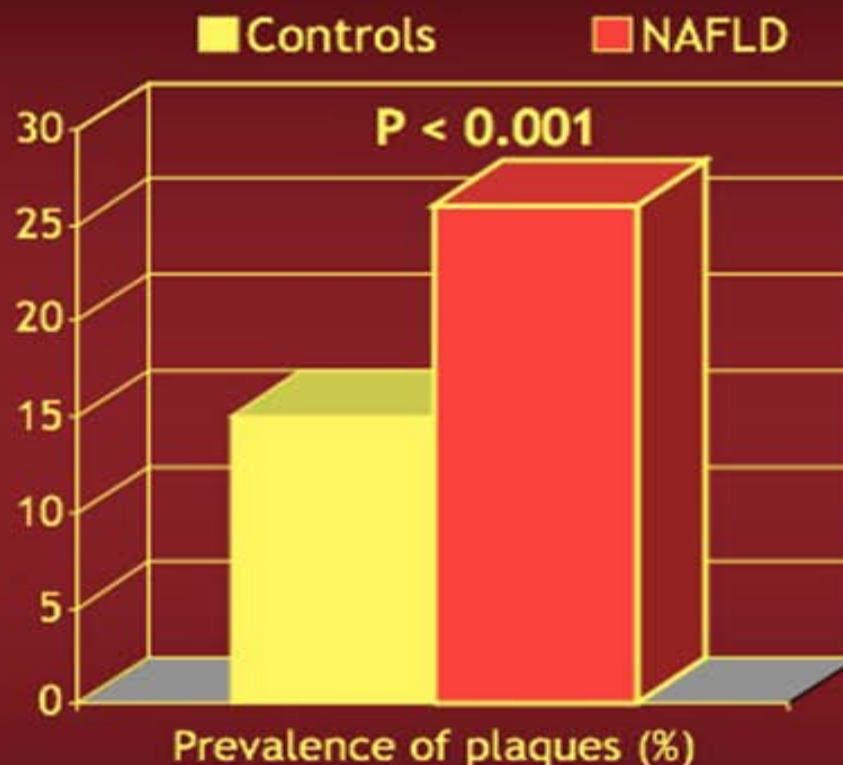
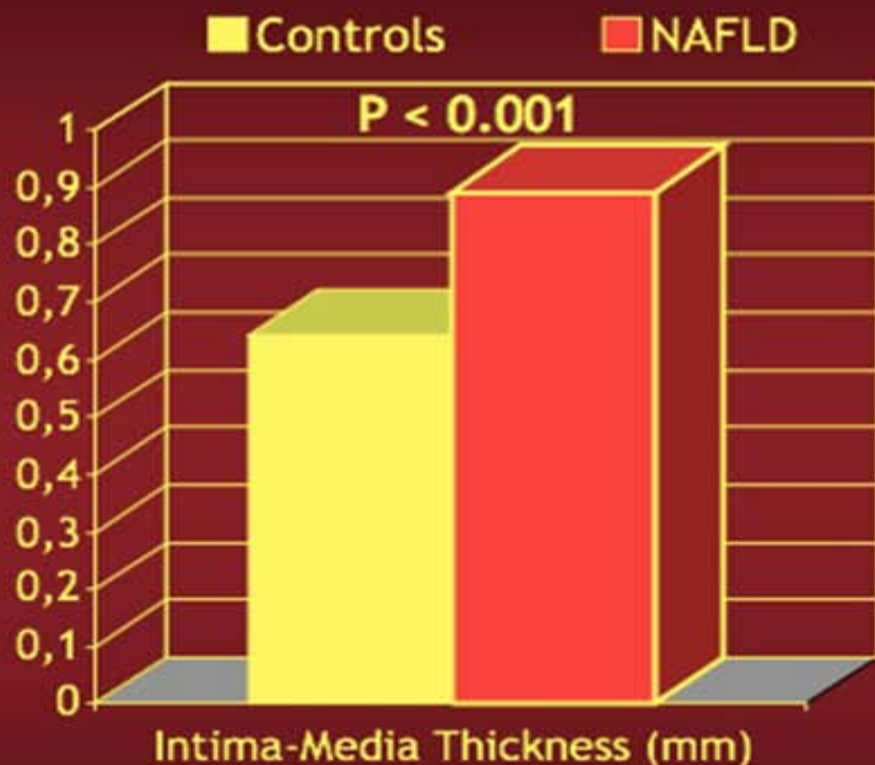


*Επίπτωση αγγειακής νόσου σε διαβητικούς
με και χωρίς NAFLD*



Targher, Diabetes Care 2008

Σημασία της NAFLD/NASH στο ΣΔ

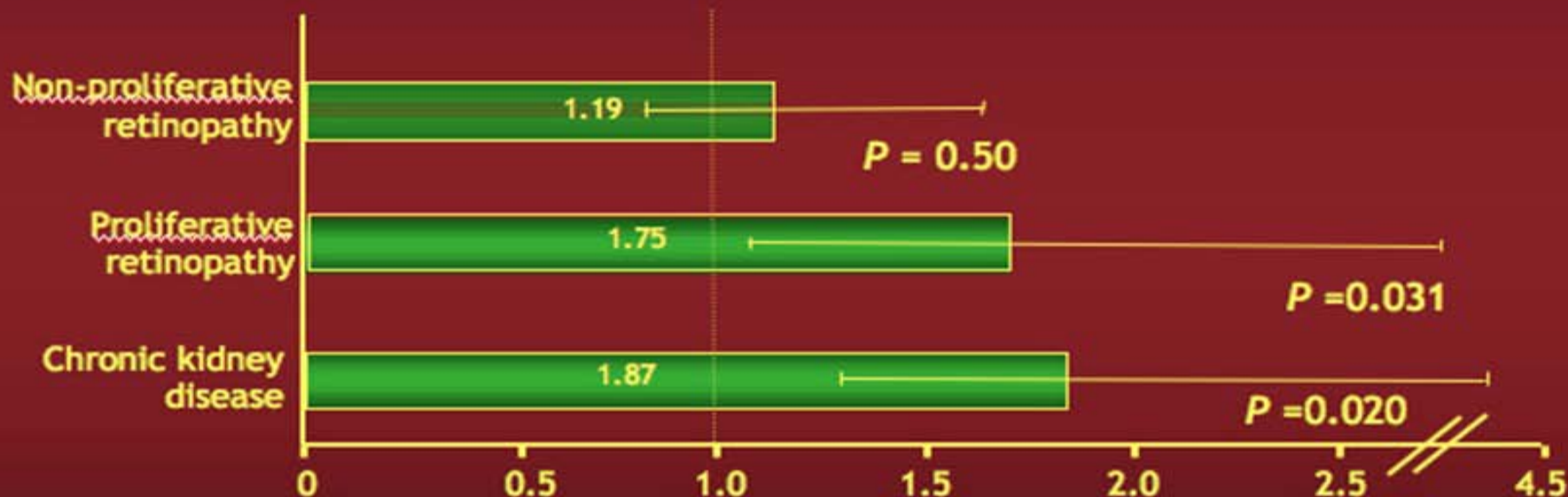


- 125 NAFLD and 250 controls, without *a priori* diagnosis of diabetes, hypertension and cardiovascular disease

Σημασία της NAFLD/NASH στο ΣΔ

Logistic Regression: OR

2,103 T2DM subjects without overt CVD.



NAFLD is associated with an increased prevalence of CKD and proliferative/laser-treated retinopathy in T2DM, independently of baseline confounding factors (age, sex, BMI, waist circumference, hypertension, diabetes duration, HbA1c, lipids, smoking status and medications use)

Targher, Diabetologia 2007

Σημασία της NAFLD/NASH στο ΣΔ

Table 2. Binary logistic regression (Dependent: coronary artery disease; Independent: significant variables in Table 1)

| Variable | P value | OR (95% CI) |
|-------------|-----------|-------------------|
| Fatty liver | < 0.001** | 8.48 (4.39–16.40) |
| Diabetes | 0.002** | 2.94 (1.47–5.91) |
| Male sex | 0.014* | 2.31 (1.19–4.48) |
| HTN | 0.109 | 1.63 (0.90–2.98) |
| LDL | 0.102 | 0.99 (0.98–1.00) |

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

HTN, hypertension; LDL, low-density lipoproteins.

- 317 adult patients who underwent elective coronary angiography (CAG), classified into group A (normal or mildly abnormal CAG; $n = 85$) or group B (clinically relevant CAD; $n = 232$)
- Liver sonography performed on the same day as CAG

Association with cardiovascular risk factors

- Large number, mostly cross-sectional studies, demonstrate:
 - ❖ Association of markers NAFLD (elevated ALT, GGT) with CVD risk factors
 - ❖ Associations in particular with components of metabolic syndrome
- NAFLD ‘the hepatic manifestation of the metabolic syndrome’

BUT...

- Unclear if NAFLD causes increased risk of future CVD
- OR markers of fatty liver or liver injury are a consequence of CVD and its risk factors
- **Key Questions:**
 - ❖ Does NAFLD causally increase CVD risk?
 - ❖ Even if not causal are markers of NAFLD useful in predicting those at future risk of CVD?

Fatty Liver at
ultrasound

Exclude HBV and HCV infections and
other causes of liver diseases

Evaluate with accuracy
ethanol intake

Ethanol intake
 ≤ 20 g/day

NAFLD

Insulin
resistance
(metabolic
syndrome)

Ethanol intake
 > 20 g/day

AFLD

Adverse effects of screening

- False positives (stress / investigations)
- False negatives (delay final diagnosis)
- Discrimination, stigmatisation, prolong anxiety
- Overuse or waste of medical resources / costs

Why should a patient with type 2 diabetes worry about his liver?



ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Γ.Ν. Νταλέκος

3^ο Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος με διεθνή συμμετοχή

<http://www.internalmedicine-uth.gr>



10-12 ΜΑΡΤΙΟΥ 2011 ΛΑΡΙΣΑ

Ξενοδοχείο: Larissa Imperial



Υπό την αιγίδα των:
Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Εταιρείας Παθολογίας
Βορείου Ελλάδος



Συνδιοργάνωση:
Α' & Β' Παθολογικές Κλινικές Γ.Ν.Ν. Βόλου
Α' & Β' Παθολογικές Κλινικές Γ.Ν.Ν. Καρδίτσας
Α' & Β' Παθολογικές Κλινικές Γ.Ν.Ν. Λάρισας
Α' & Β' Παθολογικές Κλινικές Γ.Ν.Ν. Τρικάλων



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

