

Σακχαρώδης Διαβήτης  
και  
Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα  
-Παθογένεια και Αντιμετώπιση-

Θεμιστοκλής Γ. Βασιλειάδης  
Επικ. Καθηγητής Παθολογίας  
Α' ΠΡΠ ΑΠΘ  
ΑΧΕΠΑ



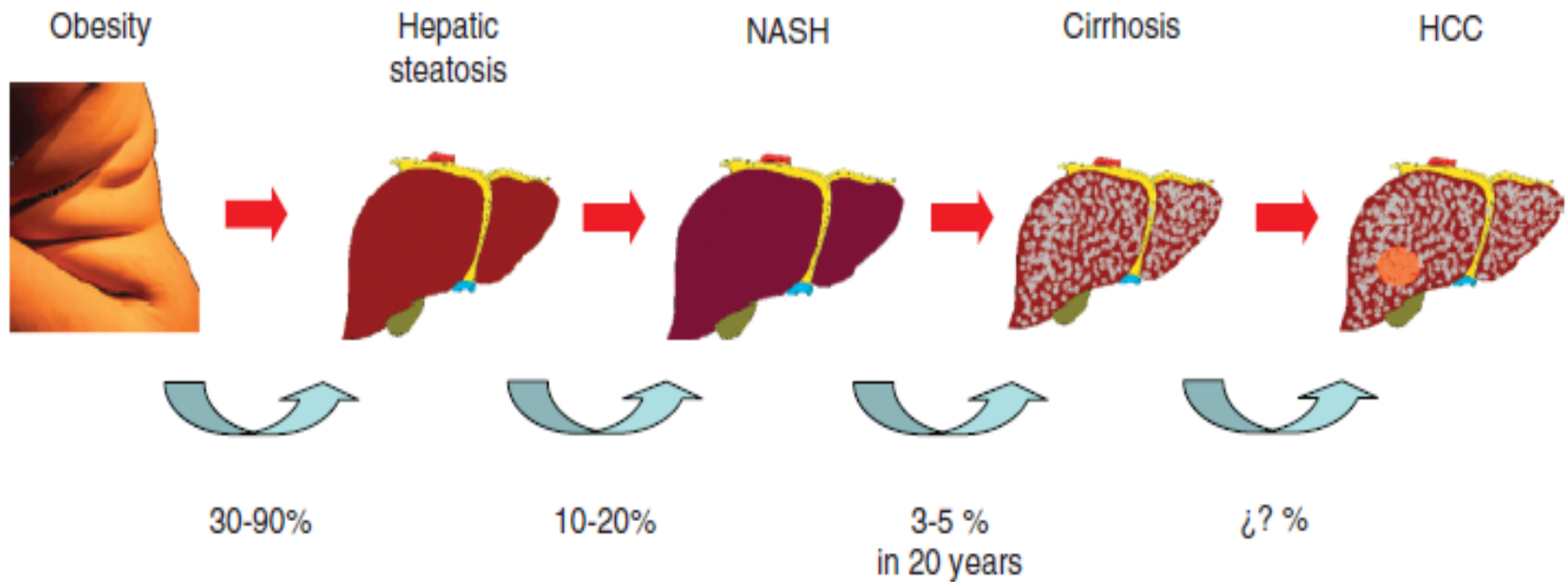
# **NonAlcoholic Fatty Liver Disease**

- **Steatosis (NAFL)**
- **Steatohepatitis (NASH)**

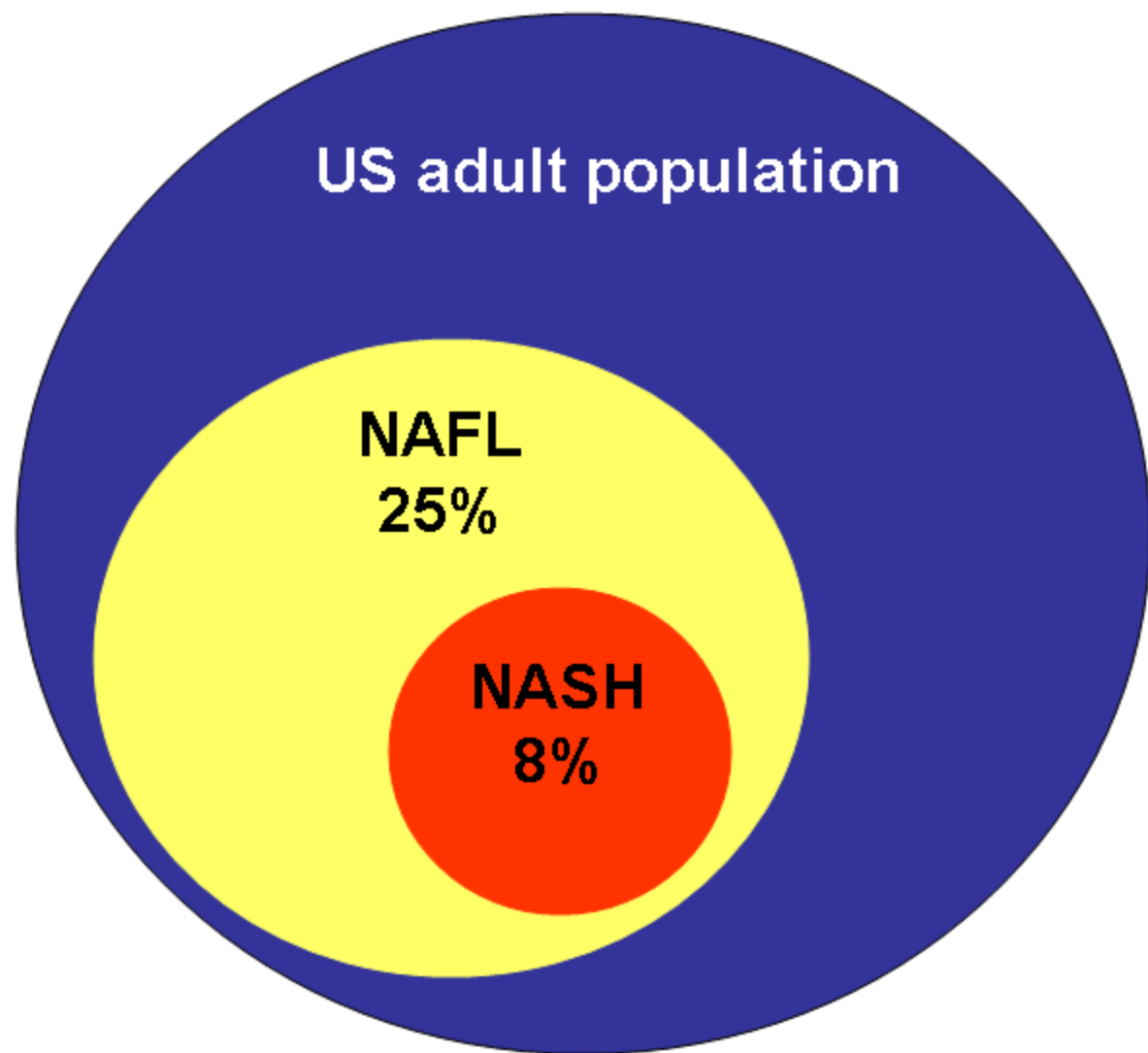
# Ορισμοί

- **NAFLD** : Non Alcoholic Liver Disease
- **NAFL** : Non Alcoholic Fatty Liver (steatosis)  
Συσσώρευση Λίπους στο Ηπαρ ( >5%)
- **NASH** : Στεάτωση  
+ Βλάβη ηπατοκυττάρων  
(αεροσφαιροειδής εκφύλιση)  
+Φλεγμονή  
± Ίνωση

# NASH :Φυσική ιστορία



# 1/3 American adults have fatty livers



\* ~ prevalence of "cryptogenic" ALT elevation in the general population

# NAFL vs NASH

Different severities of liver damage

## NAFL



## NASH



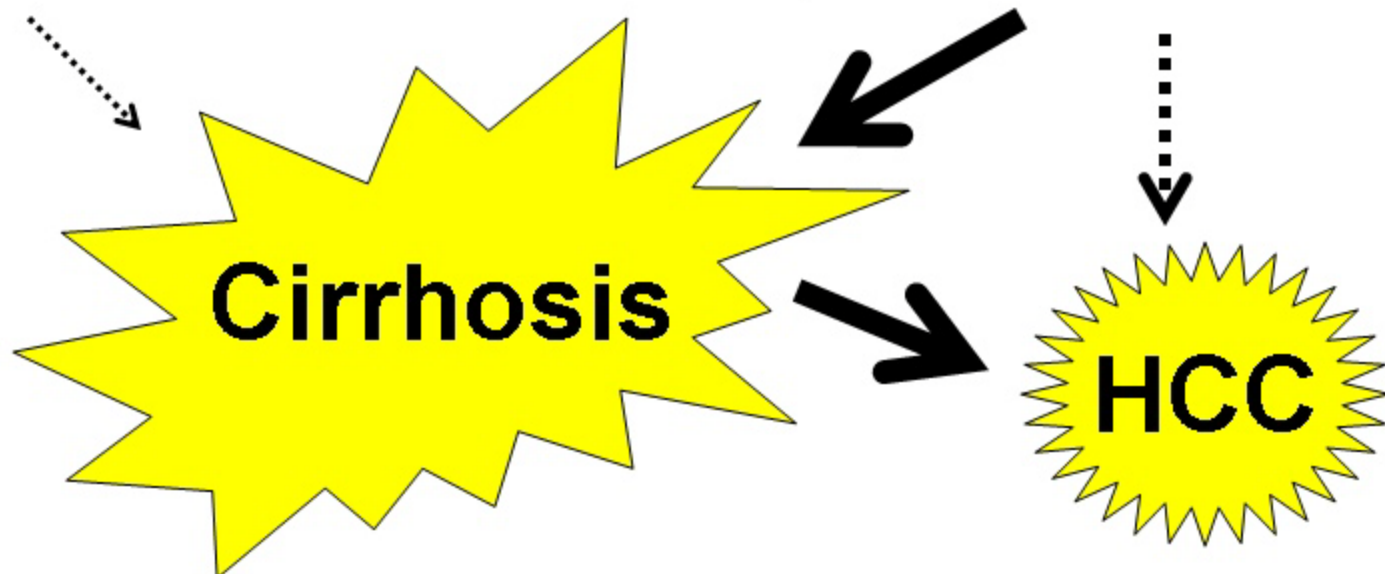
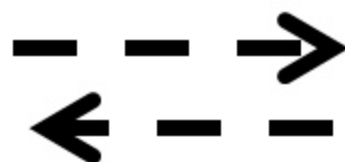
# NAFL vs NASH

## Differential Prognosis

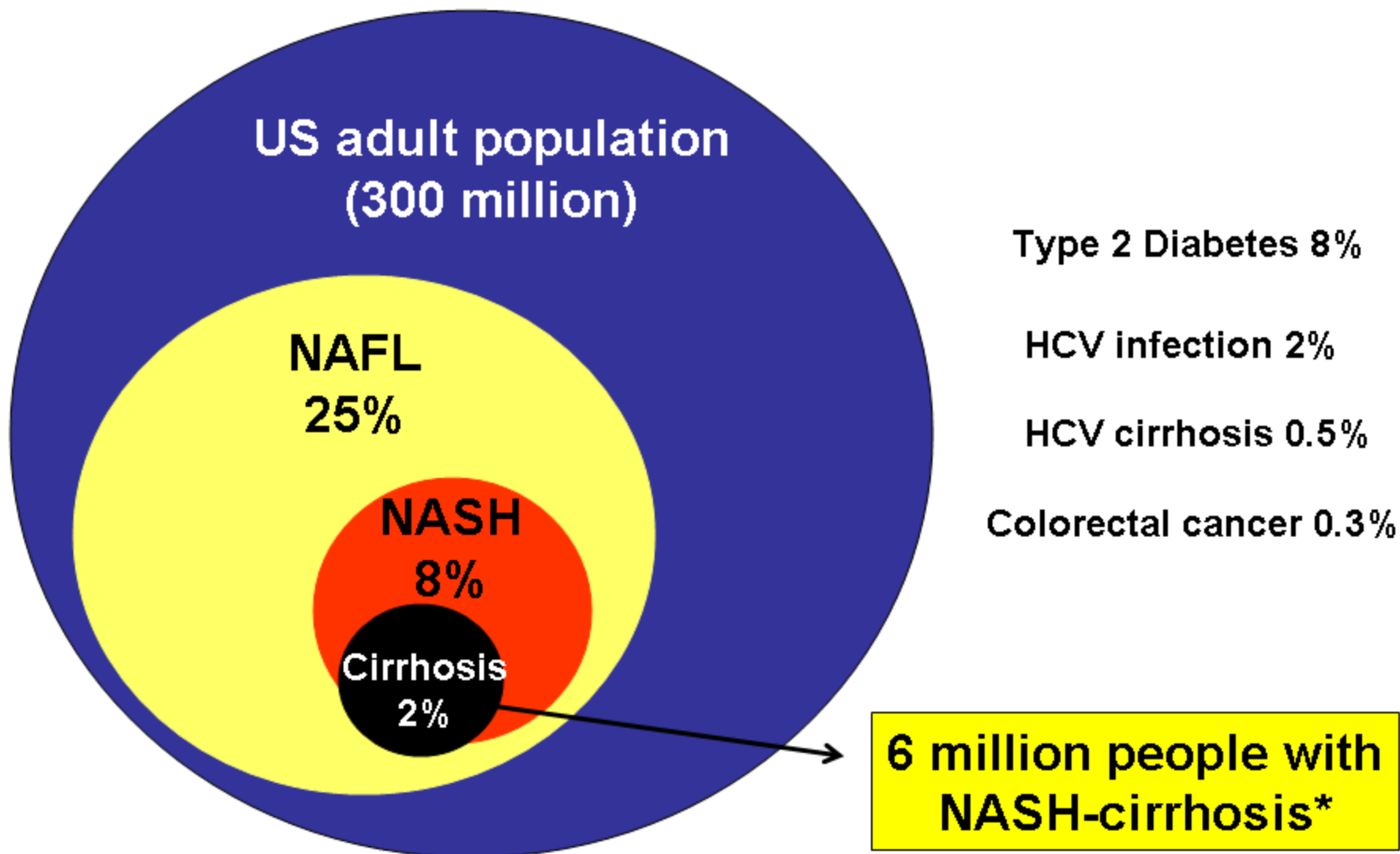
NAFL



NASH



# Putting things in perspective



*\*incidence of liver cancer may be as high as 0.5-1%/year in cirrhotics*



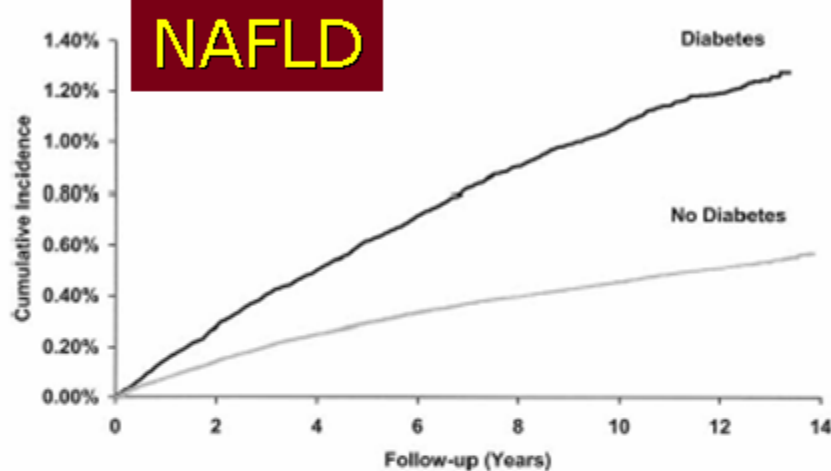
# Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk of Death Among Patients With Diabetes: A Community-Based Cohort Study

Leon A. Adams, MBBS, PhD<sup>1,2</sup>, Scott Harmsen, BS<sup>3</sup>, Jennifer L. St. Sauver, PhD<sup>4</sup>, Phunchai Charatcharoenwitthaya, MBBS<sup>5</sup>, Felicity B. Enders, PhD<sup>3</sup>, Terry Therneau, PhD<sup>3</sup> and Paul Angulo, MD<sup>6</sup>

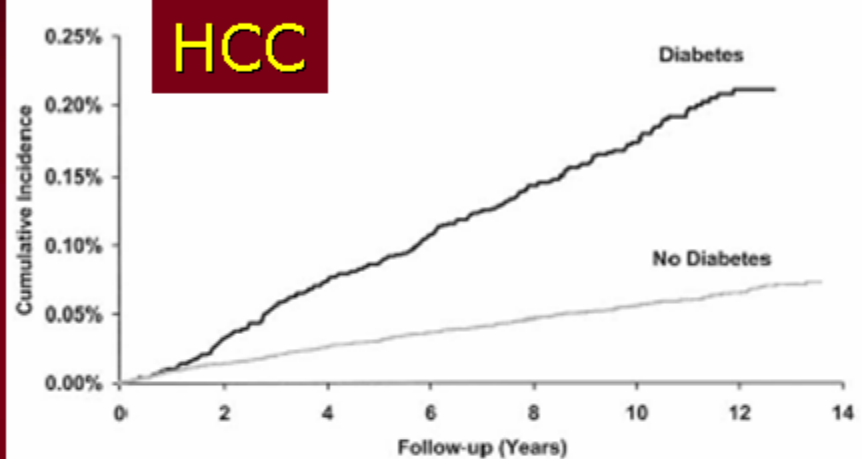
**Table 2. Causes of death**

	Total cohort (n = 337)	DM + NAFLD (n = 116)	DM - NAFLD (n = 221)
Overall	99	27	72
Heart disease	31 (31%)	5 (19%)	26 (36%)
Cerebrovascular	5 (5%)	0	5 (7%)
Malignancy	23 (23%)	9 (33%)	13 (18%)
Infection	15 (15%)	3 (11%)	12 (17%)
Liver related	5 (5%)	5 (19%)	0
Others	18 (18%)	4 (15%)	14 (20%)
Unknown	2 (2%)	1 (3%)	1 (2%)

# Chronic Non-alcoholic Liver Disease and Diabetes



**Figure 1.** The cumulative risk (Kaplan–Meier) of chronic nonalcoholic liver disease including cirrhosis among veteran patients hospitalized during 1985 to 1990 and a follow-up period that ended in October 2002. No patient had acute or chronic liver disease recorded before, during, or 1 year after their index hospitalization. The maximum follow-up duration was 12 years and 8 months. The *upper line* represents chronic nonalcoholic liver disease recorded after the first year of index hospitalization in patients with diabetes, whereas the *lower line* represents the same outcome in patients without diabetes. Chronic nonalcoholic liver disease was significantly higher in patients with diabetes ( $P < 0.0001$ ).



**Figure 2.** The cumulative risk (Kaplan–Meier survival analysis) of hepatocellular carcinoma among veteran patients hospitalized during 1985 to 1990. No patient had acute or chronic liver disease recorded before, during, or 1 year after their index hospitalization. The maximum follow-up duration was 12 years and 8 months. The *upper line* represents hepatocellular carcinoma recorded after the first year of index hospitalization in patients with diabetes, whereas the *lower line* represents the same outcome in patients without diabetes. Hepatocellular carcinoma was significantly higher in patients with diabetes ( $P < 0.0001$ ).

824,263 Veterans hospitalized between 1985-90; follow-up to October 2002  
Case-control study (diabetes:non-diabetes= 1:3)

# Παθογένεια της NASH

# Πρωτογενής NAFLD

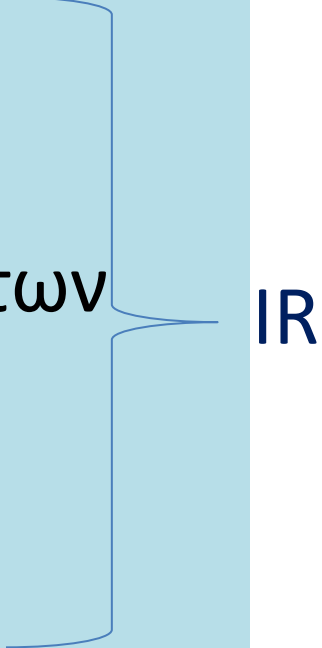
- Φαινοτυπική εκδήλωση αντίστασης στην Ινσουλίνη (IR)  
σε
- Υπέρβαρα /Παχύσαρκα άτομα
- Σπλαχνική Παχυσαρκία
- T2D
- Υπερτριγλυκεριδαιμία
- Αρτηριακή Υπέρταση

# Ταξινόμηση ΣΔ

American Diabetes Association  
Diabetes Care 2009;32(Suppl 1) :S13-S61

- **Τύπος 1** : καταστροφή β-κυττάρων.Πλήρης έλλειψη Ινσουλίνης
- **Τύπος 2**: σε υπόβαθρο αντίστασης στην Ινσουλίνη(IR) προοδευτική μείωση έκκρισης Ινσουλίνης
- **Ειδικοί τύποι** : γενετικές διαταραχές β-κυττάρων,γενετικές διαταραχές στη δράση της Ινσουλίνης,παθήσεις εξωγενούς μοίρας Παγκρέατος(π.χ κυστική ίνωση), Φάρμακα(π.χAIDS,μεταμόσχευση οργάνων)
- **Διαβήτης Κύησης**

## Παράγοντες κινδύνου για αντίσταση στην Ινσουλίνη (IR)

- Ηλικία
  - Γενετικές ανωμαλίες
  - Κληρονομικές διαταραχές στη λειτουργία των Μιτοχονδρίων
  - Παχυσαρκία
  - T2D
- 
- IR

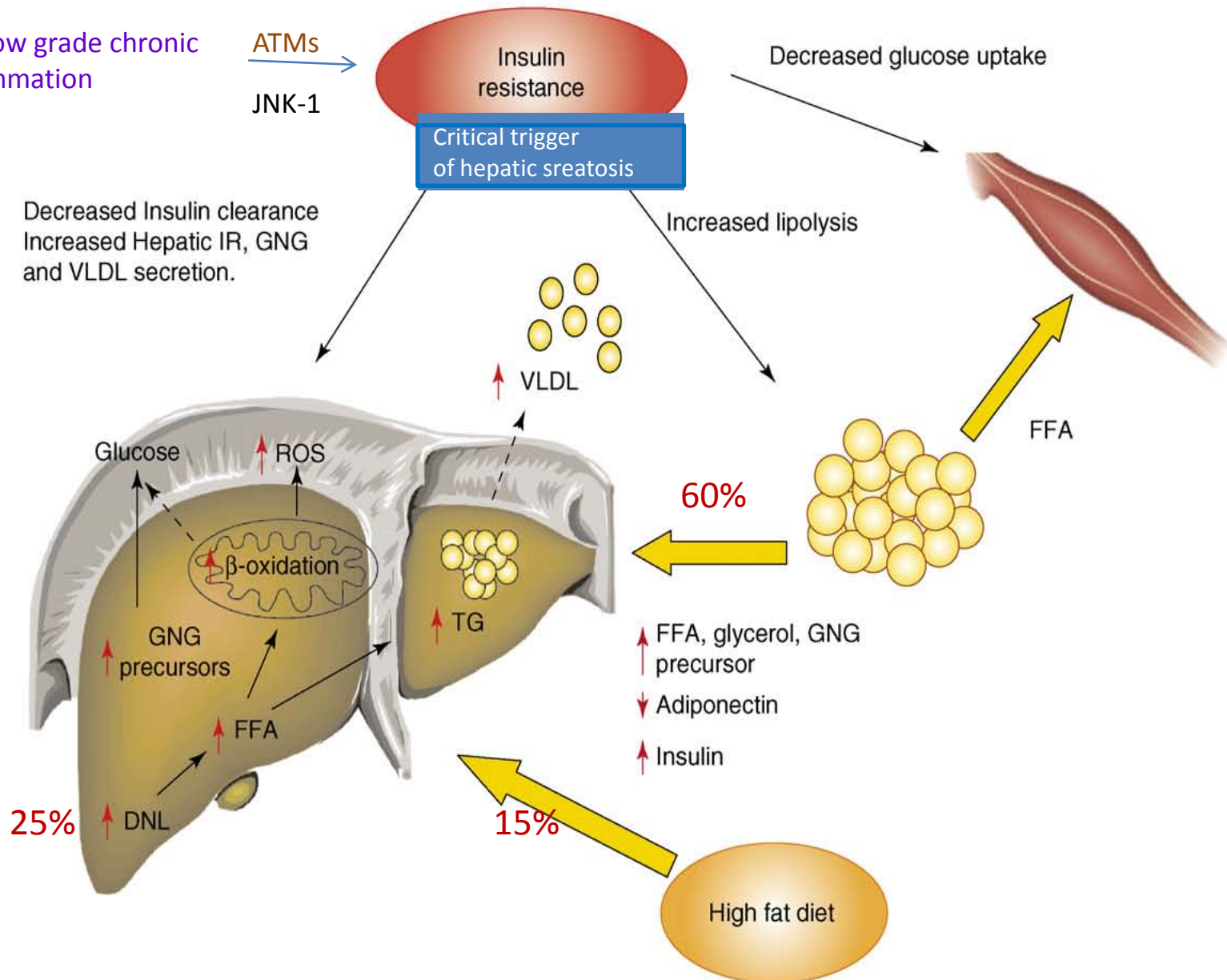
• 60 Υπέρβαροι με BMI:45±1.3 Kg/m<sup>2</sup>

Οι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες  
για ευαισθησία (IS) ή αντίσταση στην Ινσουλίνη(IR)

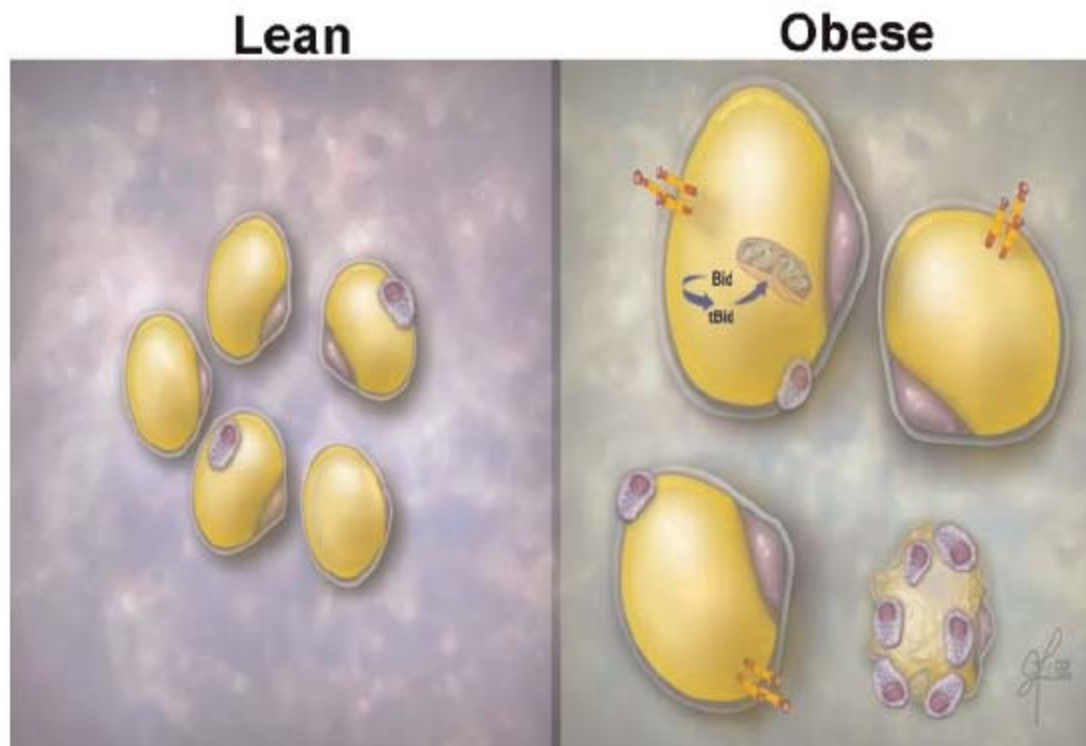
	Mitochondrial Function (Adiponectin levels ng/ml)	Visceral Fat Area cm <sup>2</sup>
IS	6.9±3.4	138±27
IR	3.4±1.7	316±91

# Μηχανισμοί συσώρευσης λίπους στη NASH

Obesity: low grade chronic inflammation



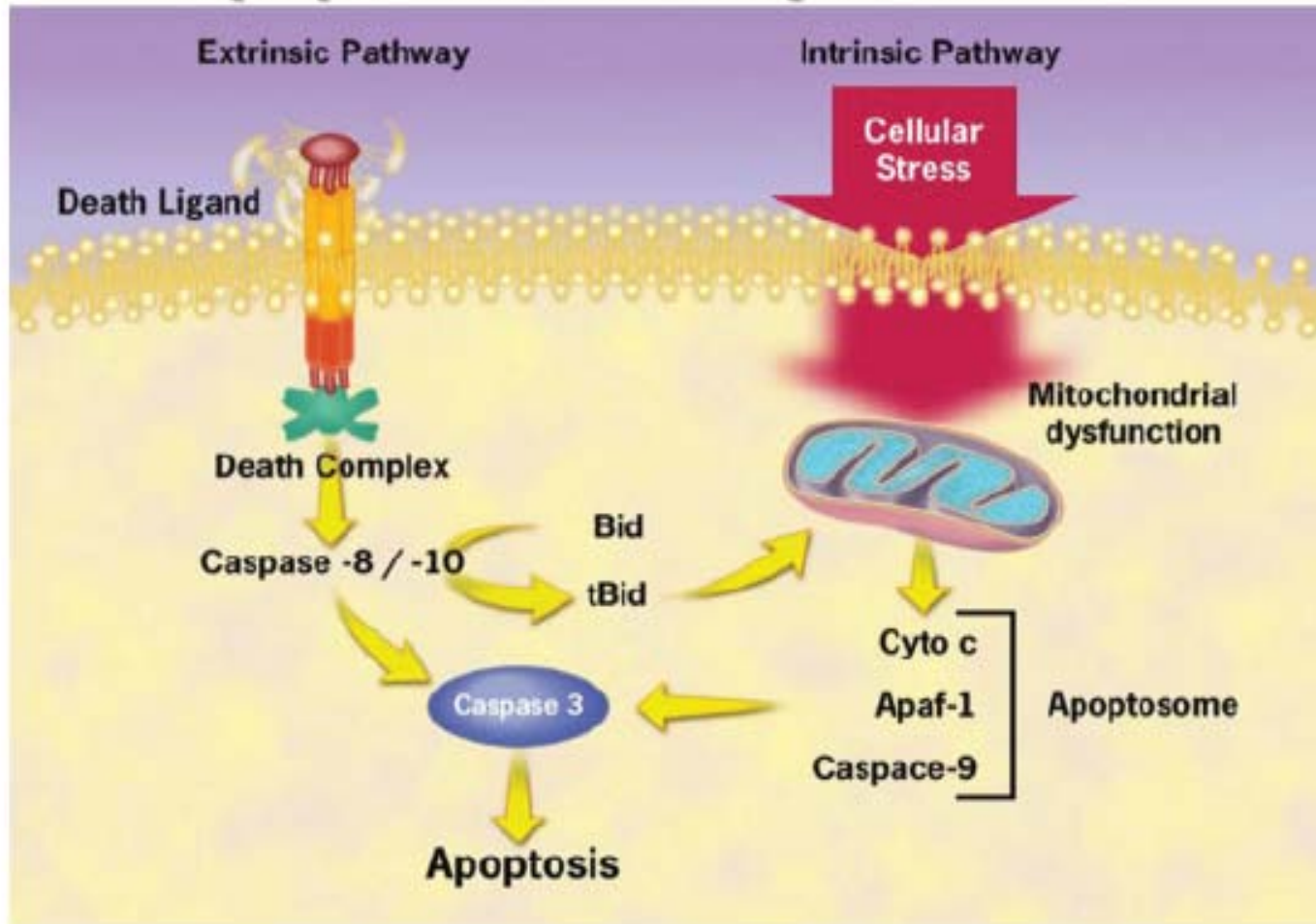




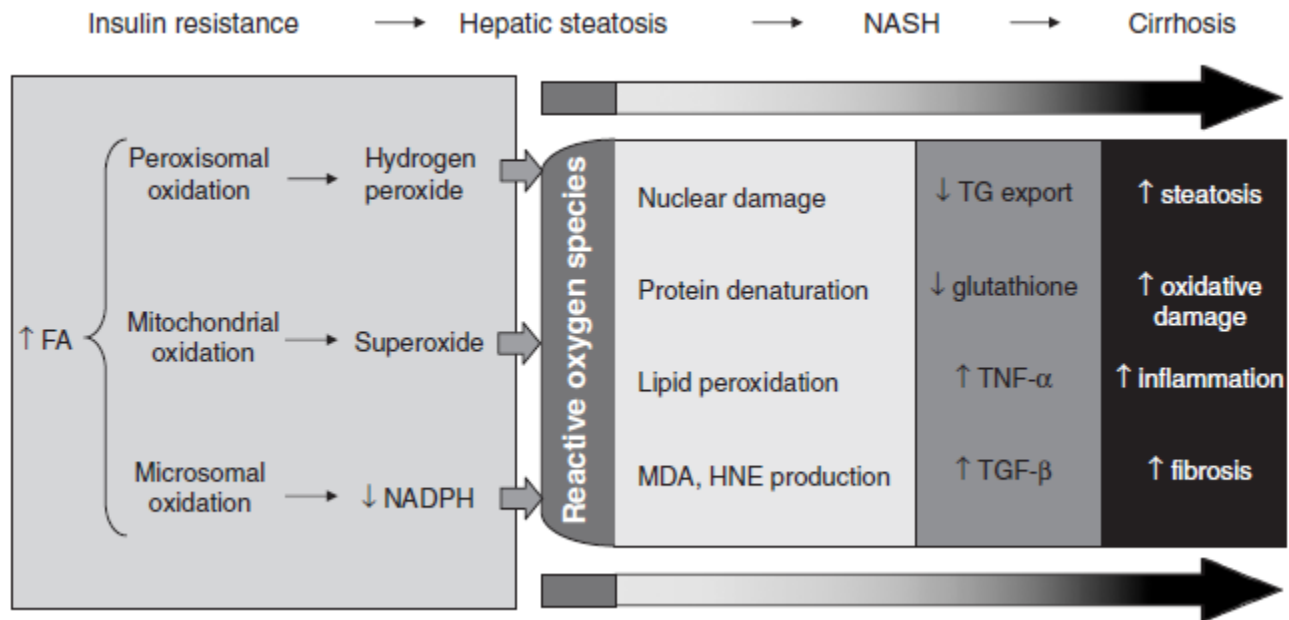
**Figure 1** Changes in adipose tissue in obesity influences hepatic lipid loading and development of hepatic steatosis. During the development of obesity, expansion of adipose tissue results in activation of cell death signaling including death receptor and mitochondrial pathways. These cytotoxic signaling pathways result in activation of effector caspases and adipocyte cell death. Pathologic increase in cell death results in recruitment of macrophages to adipose tissue, with subsequent development of insulin resistance, and hepatic steatosis. Antiapoptotic therapy target at inhibiting either the Fas- or mitochondrial-mediated pathways may be a new therapeutic strategy for treatment of obesity-associated metabolic complications.



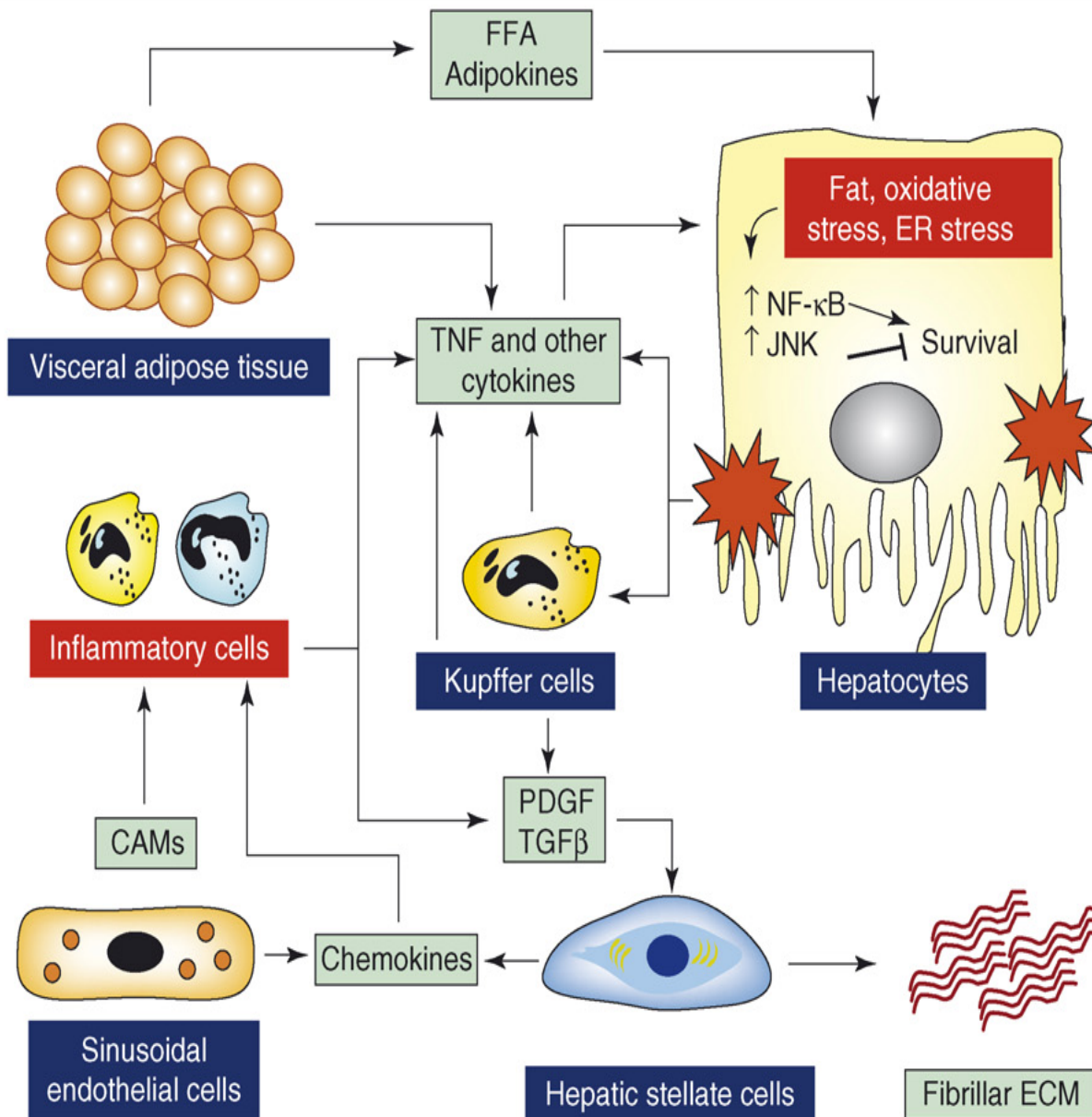
# Apoptosis Pathways in NASH



# οξειδωτικό stress-NASH



# Μηχανισμοί φλεγμονής στη NASH



# A Sequence Variation (I148M) in PNPLA3 Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Disrupts Triglyceride Hydrolysis<sup>\*S</sup>

Received for publication, September 9, 2009, and in revised form, December 1, 2009. Published, JBC Papers in Press, December 23, 2009, DOI 10.1074/jbc.M109.064501

Shaoqing He<sup>†</sup>, Christopher McPhaul<sup>†</sup>, John Zhong Li<sup>†</sup>, Rita Garuti<sup>†</sup>, Lisa Kinch<sup>§</sup>, Nick V. Grishin<sup>§</sup>, Jonathan C. Cohen<sup>¶1</sup>, and Helen H. Hobbs<sup>†§¶2</sup>

The Journal of Biochemistry 2010;285(9);6706-6715

**Characterization of liver and serum lipids and enzymes in mice infected with recombinant adenoviruses expressing wild type or mutant PNPLA3**

	Empty adenovirus	PNPLA3 adenovirus			
		Wild type	I148M	S453I	S47A
Body weight (g)	27.5 ± 2.5	28.2 ± 1.0	27.2 ± 1.6	27.4 ± 1.0	28.1 ± 2.4
Liver/body weight (×100)	5.2 ± 0.2	5.4 ± 0.4	5.63 ± 0.3	5.28 ± 0.1	5.49 ± 0.3
<b>Liver</b>					
Triglyceride (mg/g)	12.7 ± 5.6	13.5 ± 2.9	48.4 ± 11.3	13.5 ± 2.0	42.5 ± 10.1
Phosphatidylcholine (mg/g)	15.3 ± 0.5	14.2 ± 0.8	14.2 ± 0.9	15.5 ± 1.2	14.9 ± 0.9
Free fatty acids (μmol/g)	9.3 ± 1.5	8.5 ± 1.9	8.7 ± 0.9	8.8 ± 1.2	10.7 ± 1.8
Cholesterol esters (mg/g)	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0.1	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.5 ± 0.2
Free cholesterol (mg/g)	2.1 ± 0.1	1.9 ± 0.1	2.0 ± 0.1	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.1
Cholesterol (mg/g)	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.4 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.6 ± 0.2
<b>Blood</b>					
Alanine aminotransferase (units/liter)	53.3 ± 13.0	102.8 ± 42.5	92.2 ± 29.4	128.7 ± 63.1	85.5 ± 30.8
Aspartate aminotransferase (units/liter)	65.3 ± 15.6	142.0 ± 61.5	115.2 ± 28.5	146.5 ± 56.6	119.0 ± 30.8
Cholesterol (mg/dl)	103.8 ± 12.0	94.3 ± 17.5	98.5 ± 10.1	101.2 ± 8.3	101.0 ± 10.5
Triglyceride (mg/dl)	123.0 ± 13.9	119.3 ± 24.4	107.7 ± 12.8	108.0 ± 14.9	127.0 ± 19.2
Glucose (mg/dl)	190.8 ± 30.7	128.8 ± 24.5	134.2 ± 12.9	129.2 ± 44.8	160.5 ± 45.7

## Θεραπευτική Αντιμετώπιση της NAFLD/NASH

- Σε ποιους ?
- Πώς ?
- Ποιος είναι ο στόχος ?



# Θεραπευτική Αντιμετώπιση της NAFLD/NASH

- Σε ποιους ?
- Πώς ?
- Ποιος είναι ο στόχος ?

# Θεραπευτική Αντιμετώπιση της NAFLD/NASH

Σε ποιούς ?

Μη Επεμβατικοί Δείκτες Ινώσης στη NASH

Test	Staging System	n	AUC for Advanced Fibrosis	Components
BAAT score <sup>15</sup>	Metavir	93	0.84 (CI: N/S)	Age, BMI, ALT, serum triglycerides
FibroTest <sup>16</sup>	Modified Brunt	267	0.86 (CI: 0.77, 0.91) 0.75 (CI: 0.61, 0.83)*	$\alpha$ 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, GGT
NAFLD fibrosis score <sup>17</sup>	Modified Brunt	733	0.88 (CI: 0.85, 0.92) 0.82 (CI: 0.76, 0.88)*	Age, BMI, platelet count, albumin, AST/ALT ratio, IFG/diabetes
OELF <sup>18</sup>	Scheuer	61	0.87 (CI: 0.66, 1.0)	Age, HA, PIIINP, TIMP-1
ELF <sup>19</sup>	Modified Brunt	192	0.90 (CI: 0.84, 0.96)	HA, PIIINP, TIMP-1
CK-18 <sup>6</sup>	Modified Brunt	139 cases 150 controls	0.83 (CI: 0.75, 0.91)	CK-18 fragments

# Θεραπευτική Αντιμετώπιση της NAFLD/NASH

- Σε ποιους ?
- Πώς ?
- Ποιος είναι ο στόχος ?

# Στρατηγικές Θεραπευτικής Αντιμετώπισης της NASH

## 1<sup>η</sup> Στρατηγική

- Αποκατάσταση της IR και της Υπερινσουλιαιμίας
  - μείωση του σπλαχνικού λίπους-
  - αλλαγή του τρόπου ζωής, δίαιτα, άσκηση , απώλεια βάρους
  - παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία στην Ινσουλίνη
    - φάρμακα: π.χ γλιταζόνες, μετφορμίνη
    - χειρουργική της παχυσαρκίας (bariatric surgery)

# Στρατηγικές Θεραπευτικής Αντιμετώπισης της NASH

## 2<sup>η</sup> Στρατηγική

- Παρεμπόδιση /πρόληψη Ηπατοκυτταρικής βλάβης
  - ανστολή υπεροξείδωσης λιπιδίων και οξειδωτικού stress
  - Αντιφλεγμονώδη(αντι-TNF-α),αντιοξειδωτικά (Vit E),  
αντιαποπτωτικοί παράγοντες

## Θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής: Μή φαρμακολογικά μέτρα

- Σε όλους τους ασθενείς με NAFLD/NASH, ανεξαρτήτως της σοβαρότητας της ηπατοπάθειας
  - ✓ Απώλεια βάρους, άσκηση, μείωση της καθιστικής ζωής, διατροφικές αλλαγές σε μακροχρόνια βάση και επανεκτίμηση σε 6 μήνες
  - ✓ Σε ασθενείς με στεάτωση μόνο ή νέους με NASH, αλλά με καθόλου ή ελάχιστη ίνωση, αυτά τα μέτρα αρκούν
  - ✓ Σε αποτυχία, προσθήκη άλλων μέτρων.

## Απώλεια βάρους –Διαιτητικά μέτρα

- Η ιδανική απώλεια βάρους για την βελτίωση της NAFLD/NASH δεν έχει προσδιοριστεί
- Απώλεια **5-10%** του ΣΒ επαρκεί για ομαλοποίηση των ALT
- Απώλεια **9%** του ΣΒ βελτώνει:
  - σημαντικά την στεάτωση
  - οριακά την φλεγμονή
  - καθόλου τη ίνωση
- Προτείνεται απώλεια βάρους  **$\geq 7\%$**  του ΣΒ

## Απώλεια βάρους –Διαιτητικά μέτρα

- Οποιοσδήποτε τύπος δίαιτας είναι ωφέλιμος
- Μόνο **15%** των ασθενών πειθαρχούν και ελατώνουν κατά **10%** το ΣΒ
- Συμπεριφορική θεραπεία
- Να αποφεύγονται τα soft-drinks(φρουκτόζη),  
προπαρασκευασμένα φαγητά(trans- fats)
- Εμπλουτισμός της δίαιτας με omega-3 συμπληρώματα
- 1 ποτήρι κρασί την μέρα βελτιώνει βιοχημικά,ιστολογικά και την IR



# Φυσική Δραστηριότητα

- Μόνο **20-33%** των ασθενών με NAFLD/NASH έχουν την απαιτούμενη φυσική δραστηριότητα
- Προβλήματα : Ψυχολογικά, Καρδιοαναπνευστικά, Αρθρώσεων
- Σύσταση για : μέτριας έντασης άσκηση **150 min /εβδ.** και εντατική άσκηση(jogging) **75 min/εβδ.**
- Η Φυσική δραστηριότητα βελτιώνει το ενδοηπατικό λίπος, ελατώνει την IR, μειώνει το σπλαχνικό λίπος
- Η άσκηση αυξάνει την ευαισθησία στην Ινσουλίνη και ομαλοποιεί τις ALT ,ακόμα και χωρίς απώλεια βάρους

# Bariatric Surgery

- Ευεργετική επίδραση στη NASH και την ίνωση
- Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα για μακροχρόνια ιστολογική βελτίωση
- Να εφαρμόζεται επιλεκτικά μόνο στην νοσηρή παχυσαρκία και σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση μετά από βιοψία ήπατος

## Φαρμακολογική Θεραπεία

- Η NAFLD **δεν αυξάνει**

την ηπατοτοξικότητα ή άλλες παρενέργειες των  
υπολιπιδαιμικών(στατίνες)

αντιδιαβητικών

αντιυπερτασικών φαρμάκων

**άρα**

**πρέπει να χορηγούνται όπου και όταν χρειάζονται  
για την αντιμετώπιση ΑΥ, T2D, Υπερλιπιδαιμίας**

# Φαρμακολογική Θεραπεία

- **Στεάτωση**
- Δεν δικαιολογείται ειδική θεραπεία
- Αντιμετώπιση συνυπαρχόντων εξωηπατικών εκδηλώσεων
- Ετήσια παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας
- Μη επεμβατικό follow up της ίνωσης
  - ορολογικοί δείκτες
  - ελαστομετρία
  - ALT
  - δείκτες IR (HOMA test, Ινσουλίνη νηστείας)
- επανάληψη βιοψίας ,5 χρ από την προηγούμενη , αν οι μη επεμβατικοί δείκτες συνηγορούν για αυτό

# Φαρμακολογική Θεραπεία

## Στεατοηπατίτιδα (NASH)

- **Στόχος** :Πρόληψη εξέλιξης της ηπατικής ίνωσης σε κίρρωση/ΗΚΚ
- NASH με ελάχιστη ή καθόλου ίνωση(στάδιο 0 και 1) δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία για το ήπαρ
- **Ειδική θεραπεία με στόχο το ήπαρ ενδείκνυται :**
  - ✓ NASH και μέτριου βαθμού ίνωση (στάδιο 2)
  - ✓ Υψηλή ιστολογική δραστηριότητα και Παράγοντες κινδύνου για προχωρημένη ίνωση (ηλ: >50 ,ΣΔ, ΑΥ, σοβαρή IR)
- **NASH με γεφυριδική ίνωση (στάδιο 3) και/ή κίρρωση** να αντιμετωπίζονται ως χρόνιοι Ηπατοπαθείς
- **Στο στάδιο 2 και 3** να επαναλαμβάνεται βιοψία ώστε στην κίρρωση να γίνεται πρόληψη για ΗΚΚ

# Specific liver-directed therapy

- Δεν υπάρχουν εγκεκριμένα φάρμακα για τη NASH

## A. Ευαισθητοποιητές Ινσουλίνης

- Γλιταζόνες : 5 RCTs .Ομαλοποίηση ALT,στεάτωσης και φλεγμονής

όχι βελτίωση στην ίνωση

Η παράταση της θεραπείας μέχρι 3 χρόνια δεν συνοδεύτηκε από ιστολογική βελτίωση

- Μετφορμίνη: βελτίωση στα επίπεδα των ALT,αλλά όχι στα ιστολογικά ευρήματα

## B. Αντιοξειδωτικές ουσίες

- Βιταμίνη E : 800 IU/ημ. Βελτίωσαν την ιστολογική εικόνα εκτός της ίνωσης

# Specific liver-directed therapy

## Γ. Αντιφλεγμονώδη

- Πεντοξιφιλίνη ( anti-TNF- $\alpha$ ) : αναποτελεσματική

## Δ. Άλλα

- URSO 30 mg/Kg ομαλοποιεί ALT
- $\Omega - 3$  πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και Σαρτάνες : μικρές μελέτες

## Κλινικές μελέτες με Φαρμακολογικούς παράγοντες στη NAFLD/NASH

Intervention	Outcome
Ursodeoxycholic acid	Not effective
Pentoxifylline	Not effective
Antioxidants (i.e. vitamin E or C)	Not effective
Orlistat	Overall not effective
Lipid-lowering agents: (statins, fibrates, omega-3 FA)	Overall not effective
Glucose-lowering agents	
Metformin	Moderate efficacy
Intensified insulin therapy (NAFLD)	Moderate efficacy
Exenatide added to insulin (NAFLD)	Moderate efficacy
Rosiglitazone	Moderate efficacy
Pioglitazone	Efficacy shown in short-term studies



# Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis

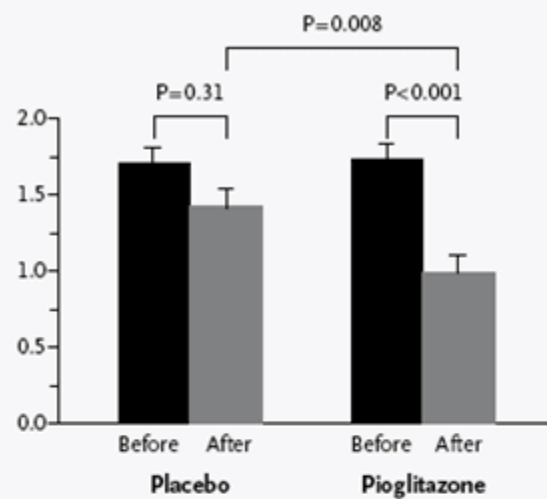
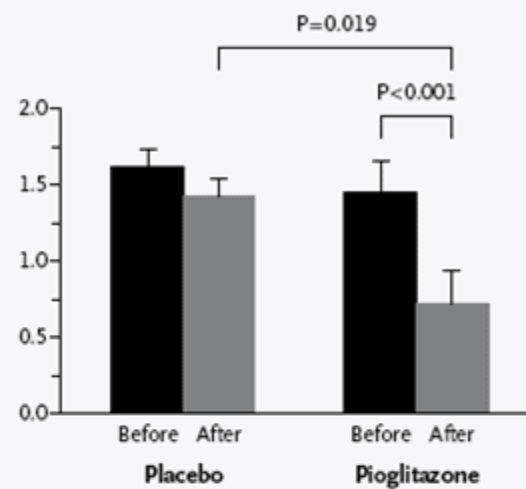
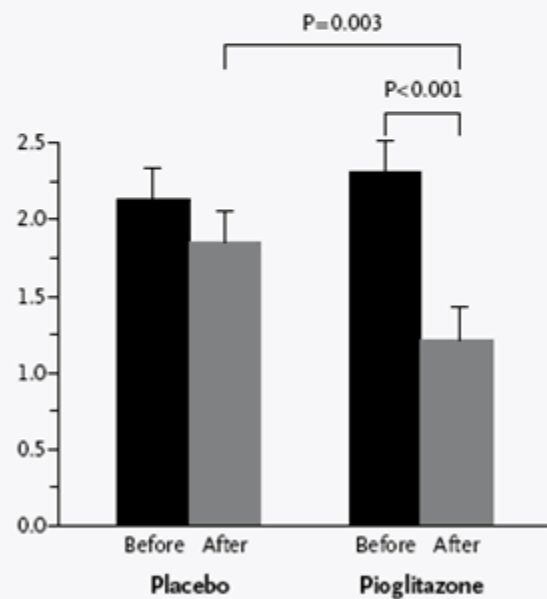
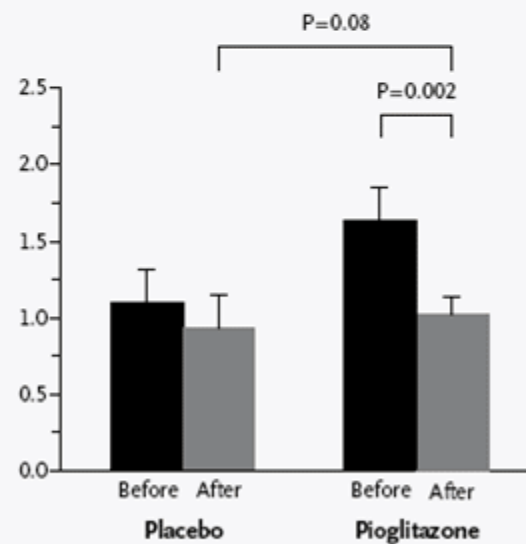
M. O. Rakoski\*, A. G. Singal\*, M. A. M. Rogers<sup>†</sup> & H. Conjeevaram\*

**AL PHARM& THER;2010;32;1211-1221**

# Οι Γλιταζόνες στ η Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα

## Συμπεράσματα Μεταανάλυσης

- Διαβητικοί :
  - στεάτωση , αεροσφαιροειδής
  - διόγκωση των ηπατοκυττάρων : βελτίωση
  - φλεγμονή, ίνωση : όχι
- Μη Διαβητικοί : βελτίωση όλων των ιστολογικών παραμέτρων

**A Inflammation****B Ballooning Necrosis****C Steatosis****D Fibrosis**

# Pioglitazone and NAFLD Histology

**Figure 3.** Mean Scores for Inflammation (Panel A), Ballooning Necrosis (Panel B), Steatosis (Panel C), and Fibrosis (Panel D) in Liver Biopsy Specimens.

One subject in the pioglitazone group declined to undergo the end-of-study liver biopsy (for that subject, only metabolic data were included). Between-group differences were compared by means of the Wilcoxon rank-sum test. Within-group differences (before vs. after treatment) were compared by means of the Wilcoxon signed-rank test.

# **A Meta-Analysis of Randomized Trials for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease**

Giovanni Musso,<sup>1</sup> Roberto Gambino,<sup>2</sup> Maurizio Cassader,<sup>2</sup> and Gianfranco Pagano<sup>2</sup>

Hepatology 2010;52;79-104

# Συμπεράσματα της Μεταανάλυσης

Hepatology 2010;52;79-104

- 49 RCTs ( 30 RCTs NASH)
- 23 RCTs ( 22 NASH , 1 NAFLD) :βιοψίες  
ήπατος μετά θεραπεία
- Οι περισσότερες RCTs μικρές σε αριθμό ασθενών και μικρής διάρκειας (~ 1 χρόνο)
- Μελετήθηκαν περισσότερο: η απώλεια βάρους, οι θειαζολιδινεδιόνες(Πιογλιταζόνη) και αντιοξειδωτικές ουσίες

# Συμπεράσματα

Hepatology 2010;52;79-104

- Η απώλεια ΣΒ : ασφαλής και δοσοεξαρτώμενη βελτίωση της ιστολογικής δραστηριότητας στη NASH  
**αλλά** > 50% αποτυγχάνουν να πετύχουν το στόχο
- Θειαζολιδινεδιόνες : βελτιώνουν τη στεάτωση και τη φλεγμονή, **αλλά** ↑ ΣΒ
- Αντιοξειδωτικές ουσίες : αμφιλεγόμενα αποτελέσματα

## Άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις

- Πεντοξιφυλλίνη, Τελμισαρτάνη, L-Καρνιτίνη :  
βελτίωση ηπατικής ιστολογίας  
σε 1 RCT με NASH
- PUFA (polyunsaturated Fatty Acids):  
βιοχημική και ακτινολογική βελτίωση

NEJM 2010;362:1675-1685

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis

Arun J. Sanyal, M.D., Naga Chalasani, M.B., B.S., Kris V. Kowdley, M.D.,  
Arthur McCullough, M.D., Anna Mae Diehl, M.D., Nathan M. Bass, M.D., Ph.D.,  
Brent A. Neuschwander-Tetri, M.D., Joel E. Lavine, M.D., Ph.D.,  
James Tonascia, Ph.D., Aynur Unalp, M.D., Ph.D., Mark Van Natta, M.H.S.,  
Jeanne Clark, M.D., M.P.H., Elizabeth M. Brunt, M.D.,  
David E. Kleiner, M.D., Ph.D., Jay H. Hoofnagle, M.D.,  
and Patricia R. Robuck, Ph.D., M.P.H., for the NASH CRN\*



**Table 1. Baseline Characteristics of the Study Subjects.\***

Characteristic	Placebo (N = 83)	Vitamin E (N = 84)	Pioglitazone (N = 80)	Total (N = 247)
<b>Demographic factors</b>				
Age (yr)	45.4±11.2	46.6±12.1	47.0±12.6	46.3±11.9
Female sex (%)	58	62	59	60
Race or ethnic group (%) †				
Hispanic	7	19	19	15
Nonwhite	11	15	8	12
<b>Quality of life‡</b>				
SF-36, physical component	47±11	49±10	49±9	48±10
SF-36, mental component	47±12	49±10	49±8	48±10
<b>Serum biochemical levels</b>				
Alanine aminotransferase (U/liter)	81±48	86±52	82±45	83±49
Aspartate aminotransferase (U/liter)	55±30	59±33	54±26	56±30
γ-Glutamyltransferase (U/liter)	69±79	56±42	60±63	61±63
Alkaline phosphatase (U/liter)	82±25	77±25	86±39	81±30
Total bilirubin (mg/dl)	0.76±0.35	0.75±0.38	0.77±0.38	0.76±0.37
<b>Lipids</b>				
Triglycerides (mg/dl)	165±89	166±104	162±84	165±93
Cholesterol (mg/dl)				
Total	199±40	195±40	195±37	196±39
High-density lipoprotein	43±11	44±13	45±12	44±12
Low-density lipoprotein	125±35	119±35	120±31	122±34
<b>Metabolic factors</b>				
Fasting serum glucose (mg/dl)	95±14	95±14	92±12	94±13
Insulin resistance§	5.5±5.1	5.2±4.0	5.0±3.8	5.2±4.3
Weight (kg)	99±21	94±24	97±23	97±23
Body-mass index¶	35±7	34±7	34±6	34±7
Waist circumference (cm)	109±14	107±15	108±14	108±14
Body composition (% fat)	40±9	39±9	40±8	39±9
<b>Liver histologic findings  </b>				
Total NAFLD activity score	4.8±1.4	5.1±1.4	5.0±1.4	4.9±1.4
Steatosis	1.9±0.8	1.9±0.9	2.0±0.8	1.9±0.8
Lobular inflammation	1.6±0.7	1.8±0.7	1.8±0.7	1.7±0.7
Hepatocellular ballooning	1.3±0.7	1.3±0.8	1.1±0.8	1.3±0.8
Fibrosis stage**	1.6±1.1	1.5±1.0	1.4±0.9	1.5±1.0
Absence of ballooning on central review (%)	17	18	28	21

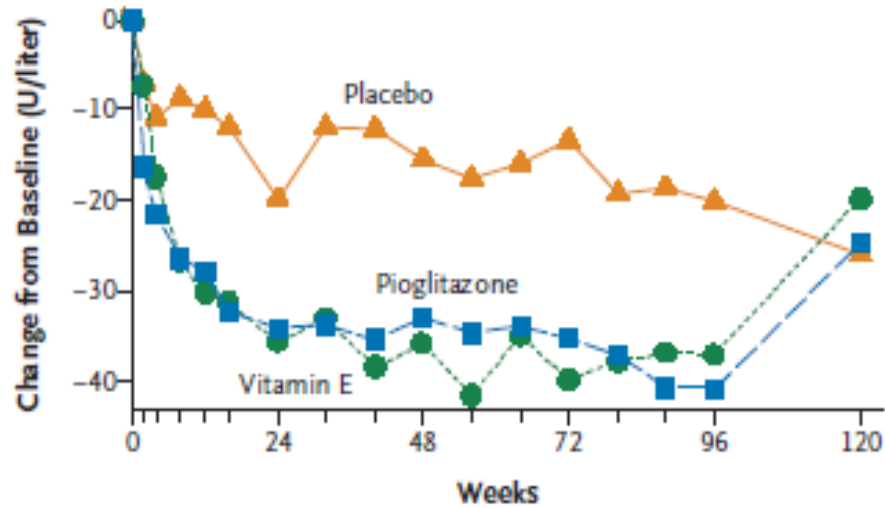
## Pioglitazone or Vitamine E in NASH

**Table 2. Primary Outcome and Changes in Histologic Features of the Liver after 96 Weeks of Treatment.**

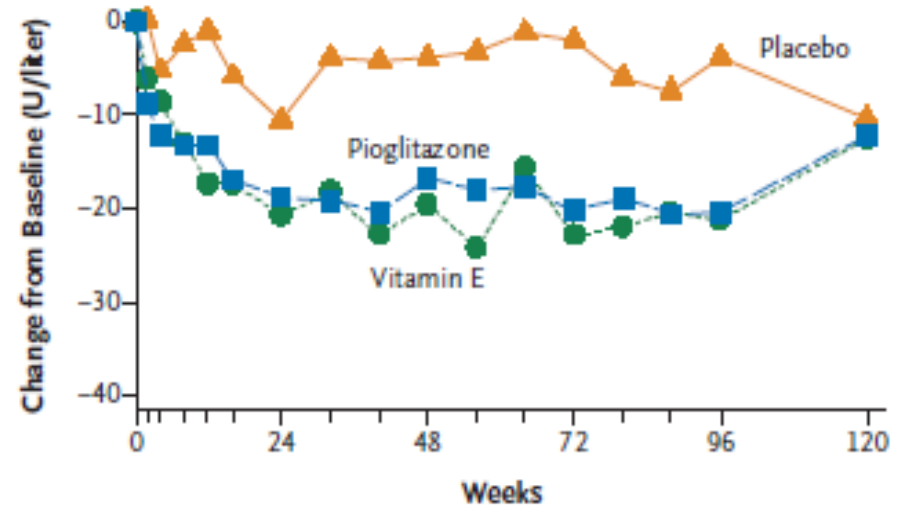
Variable	Placebo	Vitamin E	Pioglitazone	P Value*	
				Vitamin E vs. Placebo	Pioglitazone vs. Placebo
<b>Primary outcome†</b>					
No. of subjects randomly assigned	83	84	80		
Subjects with improvement (%)	19	43	34	0.001	0.04
<b>Changes from baseline in histologic features</b>					
No. of subjects with biopsy specimens at baseline and 96 wk					
<b>Steatosis</b>					
Subjects with improvement (%)	31	54	69	0.005	<0.001
Mean change in score	-0.1	-0.7	-0.8	<0.001	<0.001
<b>Lobular inflammation</b>					
Subjects with improvement (%)	35	54	60	0.02	0.004
Mean change in score	-0.2	-0.6	-0.7	0.008	<0.001
<b>Hepatocellular ballooning</b>					
Subjects with improvement (%)	29	50	44	0.01	0.08
Mean change in score	-0.2	-0.5	-0.4	0.03	0.01
Total NAFLD activity score (mean change)	-0.5	-1.9	-1.9	<0.001	<0.001
<b>Fibrosis‡</b>					
Subjects with improvement (%)	31	41	44	0.24	0.12
Mean change in score	-0.1	-0.3	-0.4	0.19	0.10
Resolution of definite nonalcoholic steatohepatitis (% of subjects)	21	36	47	0.05	0.001

## Pioglitazone or Vitamine E in NASH

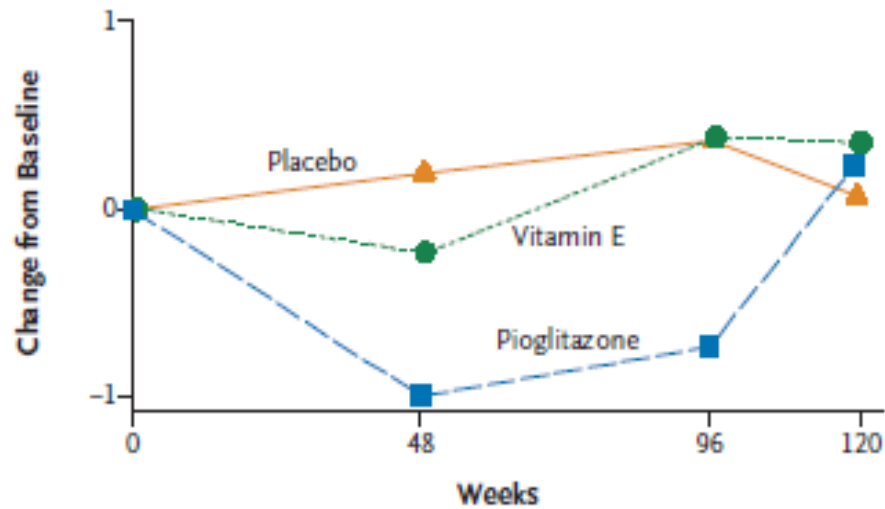
**A Alanine Aminotransferase**



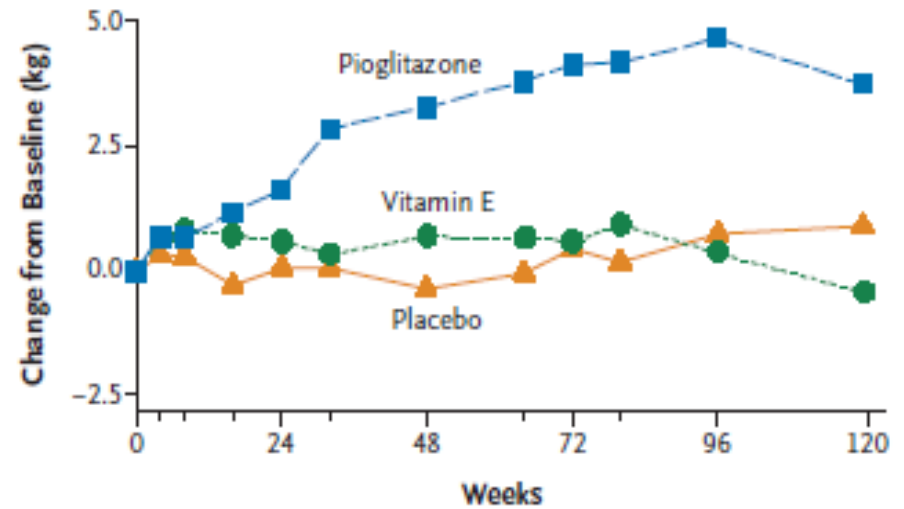
**B Aspartate Aminotransferase**



**C Insulin Resistance**



**D Weight**



**Figure 2. Changes from Baseline in Aminotransferase Levels, Insulin Resistance, and Weight, According to Study Group.**

REVIEWS

**Therapeutic Trials in Nonalcoholic Steatohepatitis:  
Insulin Sensitizers and Related Methodological Issues**

Vlad Ratziu,<sup>1</sup> Stephen Caldwell,<sup>2</sup> and Brent A. Neuschwander-Tetri<sup>3</sup>

Hepatology 2010;52:2206-2215

**Table 1. Glitazone Trials with Available End-of-Treatment Histology**

	Drug (dose/day), n	Comparator, n	Treatment Duration	End of Treatment Histology, n (Drug/Comparator)	Percent with Diabetes	Normal ALT Included	Professional Diet Counseling*	Run-In Period
Randomized controlled trials								
Sanyal, 2004 <sup>23</sup>	Pioglitazone (30 mg) + Vit E, N=10	Vitamin E, N=10	6 months	18 (9/9)	0	Yes	Yes	Yes**
Belfort, 2006 <sup>22</sup>	Pioglitazone (45 mg) N= 29	Placebo N=24	6 months	47 (26/21)	100	No	Yes	Yes
Ratziu, 2008 <sup>21</sup>	Rosiglitazone (8 mg), N=32	Placebo, N=32	1 year	63 (32/31)	33	No	No	No
Aithal, 2008 <sup>27</sup>	Pioglitazone (30 mg), N=37	Placebo, N=37	1 year	61 (31/30)	0	Yes	No	Yes**
Sanyal, 2010 <sup>26</sup>	Pioglitazone (30 mg), N=80	Placebo, N=84	2 years	142 (70/72)	0	Yes	No	No
Open label trials								
Caldwell, 2001 <sup>64</sup>	Troglitazone (400 mg), N=10	None	6 months	7	10	No	No	No
Neuschwander-Tetri, 2003 <sup>28</sup>	Rosiglitazone (8 mg), N=25	None	12 months	22	24	Yes	No	No
Promrat, 2004 <sup>30</sup>	Pioglitazone (30 mg), N=18	None	1 year	18	0	No	No	Yes

**Table 2. Outcomes of Glitazone Studies for Inflammation, Liver Cell Injury, and Fibrosis**

Author	Drug	Dose/duration	Lobular Inflammation		Ballooning		Fibrosis	
			Intragroup Change (Trend, P)	Change vs. Comparator (Trend, P)	Intragroup Change (Trend, P)	Change vs. Comparator (Trend, P)	Intragroup Change (Trend, P)	Change vs. Comparator (Trend, P)
Caldwell, 2001 <sup>64</sup>	Troglitazone	400 mg/6 mo	I,–	–	–	–	NC	–
Neuschwander-Tetri, 2003 <sup>28</sup>	Rosiglitazone	8 mg/12mo	–	–	I, 0.003	–	NC*	–
Promrat, 2004 <sup>30</sup>	Pioglitazone	45 mg/ 12 mo	I, <0.001	–	I, 0.001	–	I, 0.04	–
Sanyal, 2004 <sup>23</sup>	Pioglitazone	30 mg/ 6 mo	–	–	I, 0.01	NC	NC	NC
Belfort, 2006 <sup>22</sup>	Pioglitazone	45 mg/6 mo	I, <0.001	I, 0.008	I, 0.001	I, <0.02	I, 0.002	NC, 0.08
Ratziu, 2008 <sup>21</sup>	Rosiglitazone	8 mg/12 mo	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Aithal, 2008 <sup>27</sup>	Pioglitazone	30 mg/12 mo	I, 0.04	NC	NC, 0.09	I, 0.005	I, 0.006	I, 0.05
Sanyal, 2010 <sup>26</sup>	Pioglitazone	30 mg/2 years	I,–	I, <0.001	I,–	I, 0.01	NC	NC

I, improved; NC, no change; –, not available; PSF, Zone 3 perisinusoidal fibrosis. \*Improvement in perisinusoidal fibrosis only,  $P < 0.02$ .

## Συμπεράσματα

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα

1-2 χρόνια θεραπεία με :

Γλιταζόνες ή Βιταμίνη E

σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις

URSOFALK( 30 mg/Kg )