

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ  
ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2»**

**Μαστρογιάννη Ελπίδα**

**Επιβλέπων: Καθηγητής Νικόλαος Τεντολούρης**

**Αθήνα 2018**

## **Ευχαριστίες**

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία». Πριν την παρουσίαση της διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω ορισμένους από τους ανθρώπους που είχαν πολύ σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίησή της.

Πρώτα απ'όλους ευχαριστώ ιδιαίτερα τον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας Καθηγητή κ. Τεντολούρη Νικόλαο για την πολύτιμη καθοδήγηση και τη συνεχή βοήθειά του, καθώς και τους Αναπληρωτές Καθηγητές κ. Μακρυλάκη Κωνσταντίνο και κ. Κόκκινο Αλέξανδρο, που αποτέλεσαν μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης.

Στη συνέχεια θέλω να ευχαριστήσω τους Αναπληρωτές Καθηγητές κ. Σαμάρκο Μιχαήλ και κ. Χολόγκιτα Ευάγγελο για την υποστήριξή τους και τις συμβουλές τους.

Τέλος, εκφράζω τις θερμές ευχαριστίες μου στον ακαδημαϊκό υπότροφο κ. Τσιλιγγίρη Δημήτριο για την καθοριστική συμβολή του, όλους τους συναδέλφους που βοήθησαν στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας, καθώς επίσης και τους ασθενείς που συμμετείχαν πρόθυμα στη μελέτη.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.Περίληψη.....6

2.Περίληψη στην αγγλική.....8

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**1.Εισαγωγικά στοιχεία για τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).....11**

**2.Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) ..... 13**

2.1.Ορισμός..... 13

2.2.Επιδημιολογικά δεδομένα.....14

2.2.α.Παράγοντες κινδύνου ..... 14

2.2.β.Επιπολασμός..... 16

2.3.Οικονομική επιβάρυνση..... 17

2.4.Κλινικές εκδηλώσεις.....18

2.5.Εργαστηριακά ευρήματα.....18

2.6.Ιστολογικά ευρήματα.....19

2.7.Φυσική πορεία και επιπλοκές.....21

2.8.Διάγνωση.....23

2.8.α.Επεμβατικές μέθοδοι.....23

2.8.β.Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης της NAFLD.....24

2.8.γ.Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης και σταδιοποίησης της ίνωσης.....25

2.9Διαγνωστικός αλγόριθμος και παρακολούθηση.....27

**3.NAFLD και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2).....28**

3.1.Σχέση NAFLD και ΣΔ τύπου 2.....28

3.2.Παθογένεια NAFLD σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ τύπου 2.....	30
3.3.NAFLD και επιπλοκές του ΣΔ τύπου 2.....	34
3.3.α.Μακροαγγειακές επιπλοκές.....	34
3.3.β.Μικροαγγειακές επιπλοκές.....	37
<b>4.Θεραπεία NAFLD.....</b>	<b>39</b>
4.1.Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις.....	40
4.2.Αντιδιαβητική φαρμακευτική θεραπεία.....	41
4.3.Άλλες θεραπείες.....	44
<b>5.Προσυμπτωματικός έλεγχος για NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.....</b>	<b>48</b>
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>1.Σκοπός.....</b>	<b>50</b>
<b>2.Ασθενείς και μέθοδοι.....</b>	<b>50</b>
2.1.Σχεδιασμός.....	50
2.2. Ασθενείς.....	51
2.3.Μεθοδολογία.....	51
2.3.α.Ανθρωπομετρικές μέθοδοι, μέτρηση αρτηριακής πίεσης.....	51
2.3.β.Βιοχημικές παράμετροι.....	53
2.3.γ.Υπερηχογράφημα καρδιάς.....	56
2.3.δ.Υπερηχογράφημα και ελαστογραφία ήπατος.....	56

2.3.ε.Έλεγχος ταχύτητας αγωγής σφυγμικού κύματος καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας (PWV).....	56
2.3.ζ.Έλεγχος περιφερικής νευροπάθειας/νευροπάθειας καρδιαγγειακού αυτονόμου νευρικού συστήματος και των λοιπών επιπλοκών του ΣΔ.....	57
2.3.η.Στατιστική ανάλυση.....	61
<b>3.Αποτελέσματα.....</b>	<b>62</b>
3.1.Δεδομένα πληθυσμού της μελέτης.....	62
3.2.Συσχέτιση λιπώδους διήθησης ήπατος με τα διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.....	69
3.3.Συσχέτιση ακαμψίας/ίνωσης του ήπατος με τα διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.....	79
<b>4.Συζήτηση.....</b>	<b>90</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>99</b>

## 1.Περίληψη

**Εισαγωγή-Σκοπός:** Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αφορά τη στεάτωση του ήπατος επί απουσίας κατάχρησης αλκοόλ ή άλλης δευτεροπαθούς αιτίας ηπατοπάθειας. Ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως είναι περίπου 24%. Μπορεί να εξελιχθεί σε στεατοηπατίτιδα (NASH), ίνωση, κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ τύπου 2) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης και τη βαρύτητα της NAFLD καθώς και την εξέλιξή της σε ίνωση και κίρρωση. Υπολογίζεται ότι έως 70-75% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχουν κάποια μορφή NAFLD. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμήσει τον επιπολασμό της NAFLD και της ίνωσης του ήπατος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και τη σχέση τους με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τη γλυκαιμική ρύθμιση, το λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ.

**Μέθοδοι και ασθενείς:** Στην παρούσα συγχρονική μελέτη, μελετήθηκαν 22 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που παρακολουθούνται στο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο του ΓΝΑ «Λαϊκό». Οι ασθενείς δεν επιλέχθηκαν με κάποιο συγκεκριμένο κριτήριο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης οινόπνεύματος ή άλλα αίτια χρόνιας ηπατοπάθειας. Η εκτίμηση της λιπώδους διήθησης και ακαμψίας/ίνωσης του ήπατος έγινε με υπερηχογράφημα ήπατος και με shearwave ελαστογραφία, αντίστοιχα.

**Αποτελέσματα:** Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν κάποιου βαθμού NAFLD, ενώ το 45,5 % (N=10) παρουσίαζε προχωρημένη ίνωση (F2-F4). Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών ορού. Οι ασθενείς με υψηλού

βαθμού λιπώδη διήθηση (>1<sup>ου</sup> βαθμού) παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές HbA1c και τριγλυκεριδίων ( $p=0,035$ ,  $p=0,035$ , αντίστοιχα), καθώς και χαμηλότερες τιμές HDL, SGOT (AST), SGOT/SGPT (AST/ALT) ( $p=0,02$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,001$ , αντίστοιχα), σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλού βαθμού λιπώδη διήθηση (1<sup>ου</sup> βαθμού). Οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (F2-F4) ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με ασθενείς με ήπια ίνωση (F0/F1) ( $p=0,031$ ). Οι τιμές SGOT ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση ( $p=0,04$ ). Οι τιμές του δείκτη HOMA-IR βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ( $6,1 \pm 3,8$ ) σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση ( $2,6 \pm 1,2$ ) ( $p=0,013$ ). Από την υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές DT και IVRT στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση ( $p=0,002$  και  $p=0,003$ , αντίστοιχα). Η συχνότητα των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με το βαθμό της λιπώδους διήθησης και της βαρύτητας της ίνωσης.

Με την πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση βρέθηκε ότι 1. η HDL σχετίζεται ανεξάρτητα με την υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση με Odds Ratio 0,91 (95% ΔΕ: 0,83-0,99,  $p=0,025$ ), 2. ο λόγος SGOT/SGPT σχετίζεται ανεξάρτητα με την υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση με Odds Ratio 0,87 (95% ΔΕ: 0,76-0,99,  $p=0,047$ ), 3. η ηλικία σχετίζεται ανεξάρτητα με την προχωρημένη ίνωση με Odds Ratio 1,19 (95% ΔΕ: 1,01-1,41,  $p=0,046$ ), 4. η SGOT σχετίζεται ανεξάρτητα με την προχωρημένη ίνωση με Odds Ratio 0,67 (95% ΔΕ: 0,45-0,99,  $p=0,05$ ).

**Συμπεράσματα:** Η NAFLD και η προχωρημένη ίνωση εμφανίζονται σε υψηλή συχνότητα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ακόμη και επί απουσίας υψηλών τιμών τρανσαμινασών. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση εμφανίζουν υψηλότερες τιμές HbA1c και τριγλυκεριδίων και χαμηλότερες τιμές HDL, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και χαμηλού βαθμού λιπώδη διήθηση. Η ηλικία σχετίζεται σημαντικά με την παρουσία προχωρημένης ίνωσης του ήπατος σε ασθενείς με NAFLD και ΣΔ τύπου 2. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και προχωρημένη ίνωση του ήπατος εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ήπια ίνωση, σύμφωνα με τον υπολογισμό του δείκτη HOMA-IR. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και προχωρημένη ίνωση του ήπατος εμφανίζουν υψηλότερες τιμές των δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας DT και IVRT, σε σύγκριση με ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ήπια ίνωση.

## **2.Summary**

**Background-Aim:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by liver steatosis in the absence of alcohol abuse or other causes of chronic liver disease. The global prevalence of NAFLD is currently estimated to be 24%. NAFLD might progress from simple steatosis to steatohepatitis (NASH), fibrosis, cirrhosis and ultimately hepatocellular carcinoma. Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is associated with increased NAFLD prevalence and severity, as well as disease progression to hepatic fibrosis and cirrhosis. The estimated prevalence of NAFLD in patients with T2DM is as high as 70-75%. The aim of the current study is to evaluate the prevalence of NAFLD and fibrosis in a



population of patients with T2DM. Moreover, we aimed to investigate the association of NAFLD and fibrosis with demographic features, anthropometric characteristics, glycaemic control, lipid profile and microvascular and macrovascular complications of DM.

**Methods:** In the current cross-sectional study, a total of 22 outpatients with T2DM, were included and investigated. The patients were chosen in a random manner. Patients with a history of alcohol abuse or other cause of chronic liver disease were excluded. Liver fat and liver stiffness/fibrosis was assessed with ultrasonography and shearwave elastography, respectively.

**Results:** Some degree of NAFLD has been revealed in all patients of the study, while 45,5 % (N=10) of the patients showed advanced fibrosis (F2-F4). All patients showed normal aminotransferase levels. Patients with higher degree of NAFLD (>GRADE 1) showed significantly higher values of Hba1c and triglycerides ( $p=0,035$ ,  $p=0,035$ , respectively) and lower values of HDL, SGOT (AST) and SGOT/SGPT (AST/ALT) ratio ( $p=0,002$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,001$ , respectively), in comparison to patients with low grade NAFLD (GRADE 1). Patients with advanced fibrosis (F2-F4) were significantly older compared to patients with mild fibrosis (F0/F1) ( $p=0,031$ ). SGOT (AST) values were found to be significantly lower in patients with advanced fibrosis compared to patients with mild fibrosis ( $p=0,04$ ). HOMA-IR values were significantly higher in patients with advanced fibrosis ( $6,1\pm 3,8$ ) compared to patients with mild fibrosis ( $2,6\pm 1,2$ ) ( $p=0,013$ ). Diastolic dysfunction of the left ventricle was assessed through echocardiography and it was shown that DT and IVRT measures were significantly higher in patients with advanced fibrosis compared to patients with mild fibrosis ( $p=0,002$ ,  $p=0,003$  respectively). The prevalence of microvascular

and macrovascular complications of DM did not differ between groups with low/high grade NAFLD and mild/advanced fibrosis.

Multifactorial logistic regression showed that 1.HDL is independently associated with high grade NAFLD (OR=0,91, 95% CI:0,83-0,99, p=0,025), 2. SGOT/SGPT ratio is independently associated with high grade NAFLD (OR=0,87, 95% CI:0,76-0,99, p=0,047, 3. age is independently correlated with advanced fibrosis (OR=1,19, 95% CI=1,01-1,41, p=0,046), 4.SGOT values are independently associated with advanced fibrosis (OR= 0,67, 95% CI:0,45-0,99, p=0,05).

**Conclusions:** The prevalence of NAFLD and fibrosis is high among patients with T2DM, even in the absence of abnormal aminotransferase levels. Patients with T2DM and high grade NAFLD show higher values of HbA1c and triglycerides and lower values of HDL, compared to patients with T2DM and low grade NAFLD. Age is significantly associated with advanced fibrosis in patients with T2DM and NAFLD. Patients with T2DM and advanced fibrosis show higher insulin resistance compared to patients with T2DM and mild fibrosis, according to the estimation of HOMA-IR. Moreover, echocardiographic markers of left ventricular diastolic dysfunction, such as DT and IVRT, were higher in patients with T2DM and advanced fibrosis compared to patients with T2DM and mild fibrosis.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.Εισαγωγικά στοιχεία για τον σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μία μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία και συνοδή διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, ως αποτέλεσμα διαταραχής της έκκρισης της ινσουλίνης, της δράσης της ή του συνδυασμό αυτών [1].

Ο ΣΔ μπορεί να ταξινομηθεί στις ακόλουθες κατηγορίες:

1. ΣΔ τύπου 1, που οφείλεται στην αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος ή είναι ιδιοπαθής και συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ένδεια ινσουλίνης.
2. ΣΔ τύπου 2, που οφείλεται στην προοδευτική απώλεια της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, συχνά στο έδαφος αντίστασης στην ινσουλίνη.
3. ΣΔ κύησης, ο οποίος διαγιγνώσκεται στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης, χωρίς να είναι σαφές ότι προϋπήρχε ΣΔ πριν την έναρξη της κύησης.
4. Συγκεκριμένοι τύποι ΣΔ που οφείλονται σε άλλες αιτίες όπως:
  - α. Μονογονιδιακός τύπος ΣΔ όπως ο νεογνικός διαβήτης ή ο διαβήτης MODY (maturity-onset diabetes of the young).
  - β. Γενετικές διαταραχές της έκκριση της ινσουλίνης
  - γ. Παθήσεις των ενδοκρινών αδένων π.χ. σύνδρομο Cushing, μεγαλακρία, φαιοχρωμοκύτωμα, γλυκαγόνωμα, σωματοστατίνωμα.

- δ. Λοιμώξεις π.χ. συγγενής ερυθρά, κυτταρομεγαλοϊός, ιός της παρωτίτιδας.
- ε. Παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος π.χ. κυστική ίνωση, παγκρεατίτιδα, αιμοχρωμάτωση, παγκρεατεκτομή, νεοπλασία.
- ζ. Φάρμακα ή χημικές ουσίες π.χ. γλυκοκορτικοειδή, θεραπεία για HIV/AIDS, φάρμακα που χορηγούνται μετά από μεταμόσχευση οργάνων.
- η. Ασυνήθεις παθήσεις με αυτοάνοσο μηχανισμό π.χ. σύνδρομο “Stiff man”, αντισώματα έναντι των υποδοχέων ινσουλίνης.
- θ. Άλλα γενετικά σύνδρομα π.χ. σύνδρομο Down, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Klinefelter [1,2].

Οι επιπλοκές του ΣΔ διακρίνονται στις οξείες και τις χρόνιες. Στις οξείες, απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, υπάγονται η διαβητική κετοξέωση και η μη κετωτική υπεροσμωτική υπεργλυκαιμία. Οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ διακρίνονται στις μικροαγγειακές όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, η περιφερική νευροπάθεια και η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και στις μακροαγγειακές όπως η στεφανιαία νόσος, η περιφερική αρτηριακή νόσος και η αγγειακή εγκεφαλική νόσος [1-3].

Ο ΣΔ τύπου 2 αποτελεί το 90-95% των ασθενών με ΣΔ. Σύμφωνα με τα στοιχεία του IDF, το 2017 εκτιμήθηκε ότι 451 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 18-99 ετών έπασχαν από ΣΔ (8,4%), ενώ έως το 2045 αναμένεται ότι οι αριθμοί αυτοί θα αυξηθούν στα 693 εκατομμύρια (9,9%). Επιπλέον, εκτιμήθηκε ότι στο ίδιο ηλικιακό εύρος ο επιπολασμός της διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη (IGT) ανερχόταν στο 7,7%, αριθμός που έως το 2045 αναμένεται να αυξηθεί στο 8,4%. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι περίπου οι μισοί από τους

ανθρώπους που πάσχουν από ΣΔ (49,7%), δηλαδή 224 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 18-99 ετών, παρέμεναν αδιάγνωστοι το 2017 [4]. Δεδομένα από τον ελληνικό χώρο που δημοσιεύτηκαν το 2016 αναφέρουν ότι ο επιπολασμός του ΣΔ είναι 7% και παρουσιάζει μεγάλη ηλικιακή διακύμανση και υψηλότερα ποσοστά σε πιο ηλικιωμένα άτομα [5].

## **2. Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD)**

### **2.1. Ορισμός**

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος ορίζεται ως μακροφουσαλιδώδης στεάτωση σε  $\geq 5\%$  των ηπατοκυττάρων, επί απουσίας δευτεροπαθούς αιτίας στεάτωσης και είναι μία από τις κύριες αιτίες χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως [6]. Για τη διάγνωση πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες λιπώδους διήθησης όπως οι χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες (π.χ. η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η αιμοχρωμάτωση, η νόσος Wilson), μεταβολικοί ή κληρονομικοί παράγοντες, φάρμακα, τοξίνες και η σημαντική κατανάλωση αλκοόλ [7]. Σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες για τη NAFLD, ως σημαντική κατανάλωση αλκοόλ ορίζεται η τρέχουσα ή πρόσφατη κατανάλωση  $>21$  ποτών/εβδομάδα για τους άνδρες και  $>14$  ποτών/εβδομάδα για τις γυναίκες [8]. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι όροι για να περιγράψουν αυτή την οντότητα, όπως ηπατίτιδα λιπώδους ήπατος, μη αλκοολική νόσος του Laënnec, διαβητική ηπατίτιδα, alcohol-like ηπατική νόσος και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Ο όρος μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος έχει επικρατήσει και περιλαμβάνει τα

στάδια της νόσου από το μη αλκοολικό ήπαρ έως και την εξέλιξη σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) , ίνωση και κίρρωση [9].

## **2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα**

### **2.2.α. Παράγοντες κινδύνου**

Υπάρχει στενή σχέση της NAFLD με τον ΣΔ τύπου 2, την κεντρική παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο, με αντίστοιχο επιπολασμό για το κάθε ένα αντίστοιχα 23%, 51%, 69% και 43% σε ασθενείς με NAFLD [7].

Ανεξάρτητα από το BMI, η παρουσία ΣΔ τύπου 2 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης και τη βαρύτητα της NAFLD [10,11]. Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία φαίνεται ότι είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για NAFLD, ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικό BMI [12]. Σε μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι περίπου οι μισοί ασθενείς με υπερλιπιδαιμία που υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα ήπατος είχαν NAFLD, και φάνηκε ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία και όχι τόσο η υπερχοληστερολαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για NAFLD [13].

Η NAFLD, όμως, μπορεί να εμφανιστεί και σε μη παχύσαρκα άτομα ('lean NAFLD') σε ποσοστό 10-20% [14,15], και σε αυτή την περίπτωση φαίνεται ότι οι αιτίες μπορεί να είναι η αυξημένη σπλαγχνική παχυσαρκία (σε αντίθεση με τη γενικευμένη παχυσαρκία), η αυξημένη κατανάλωση φρουκτόζης και λίπους και διάφοροι γενετικοί παράγοντες όπως συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού. Αυτή η υποομάδα ατόμων που είναι μη παχύσαρκοι συνήθως έχουν καθιστική ζωή, διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [16]. Σε μία μελέτη που περιελάμβανε 430 περιπτώσεις με ιστολογικά επιβεβαιωμένη NAFLD, 55% των ασθενών χωρίς σπλαγχνική παχυσαρκία

είχαν NASH και ίνωση σταδίου  $\geq$  F2 (στάδιο 2) παρά τη σχετικά πιο ήπια διαταραχή του μεταβολικού προφίλ σε σύγκριση με ασθενείς που ήταν παχύσαρκοι με ιστολογικά επιβεβαιωμένη NAFLD. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι εφόσον εμφανιστεί η λιπώδης διήθηση του ήπατος, η σπλαγγνική παχυσαρκία δεν είναι ο μοναδικός κύριος καθοριστικός παράγοντας της βαρύτητας της ηπατικής βλάβης [17].

Το οικογενειακό ιστορικό στεατοηπατίτιδας ή κρυπτογενούς κίρρωσης έχει επίσης βρεθεί ότι είναι παράγοντας κινδύνου για NAFLD [18]. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν αυξημένο επιπολασμό NAFLD εντός οικογενειών και μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει ότι υπάρχει κληρονομικό στοιχείο στη NAFLD [19,20]. Άτομα κάθε ηλικίας και κάθε φυλής μπορεί να παρουσιάσουν NAFLD. Σημειώνεται διαφορά ανάμεσα στις διάφορες εθνοτικές ομάδες, με τα άτομα Λατινοαμερικάνικης καταγωγής να είναι πιο επιρρεπή σε σύγκριση με άτομα λευκής φυλής, ενώ η μικρότερη συχνότητα NAFLD σημειώνεται στα άτομα της μαύρης φυλής, πιθανώς λόγω γενετικών διαφορών στο μεταβολισμό των λιπιδίων, με τα άτομα της μαύρης φυλής να εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και υψηλότερη HDL ορού σε σύγκριση με τα άτομα με NAFLD Λατινοαμερικάνικης καταγωγής ή λευκής φυλής [21,22]. Ο τυπικός ασθενής με NAFLD στις περισσότερες σειρές ασθενών είναι γυναίκα μέσης ηλικίας, αν και σε μερικές σειρές επικρατούν οι άνδρες [9]. Ειδικά σε πληθυσμούς ασθενών με ΣΔ τύπου 2, έχει φανεί ότι οι ασθενείς με NAFLD είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία, είναι πιο πιθανό να είναι άνδρες και έχουν μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που δεν έχουν NAFLD [23].

Επίσης, υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι συμμετέχουν και γενετικοί παράγοντες στη NAFLD, με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς των γονιδίων

PNPLA3 και TM6SF2 να φαίνεται ότι σχετίζονται με τη NAFLD σε μεγάλες σειρές ασθενών [24,25]. Επιγενετικοί παράγοντες μπορούν να εξηγήσουν ίσως τον μηχανισμό με τον οποίο η περιβαλλοντική έκθεση σε διάφορους παράγοντες μπορεί να έχει κληρονομούμενη επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [26].

Τέλος, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι διαιτητικές συνήθειες, η σωματική δραστηριότητα και το κοινωνικο-οικονομικό υπόβαθρο σχετίζονται με την εμφάνιση NAFLD [27]. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ και η παχυσαρκία δρουν συνεργικά στην αύξηση του κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας από ηπατική νόσο, καθώς και εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκίνου [28].

### **2.2.β. Επιπολασμός**

Ο επιπολασμός της NAFLD παγκοσμίως είναι περίπου 24%. Υψηλός επιπολασμός εμφανίζεται σε όλες τις ηπείρους αλλά τα υψηλότερα ποσοστά σημειώνονται στη Νότια Αμερική (31%) και τη Μέση Ανατολή (32%), ακολουθούν η Ασία (27%), οι ΗΠΑ (24%) και η Ευρώπη (23%), ενώ η NAFLD είναι λιγότερο συχνή στην Αφρική (14%). Για τον παραπάνω υπολογισμό της NAFLD χρησιμοποιήθηκαν το υπερηχογράφημα και η μαγνητική φασματοσκοπία (<sup>1</sup>H MRS), καθώς οι προηγούμενες μελέτες που βασίζονταν στην αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών συστηματικά υποεκτιμούσαν τον πραγματικό επιπολασμό της νόσου [27].

Ο επιπολασμός της NAFLD συνεχώς αυξάνεται καθώς ήταν 15% το 2005 και ανήλθε στο 25% το 2015. Παρομοίως και η συχνότητα της NASH έχει



διπλασιαστεί στο ίδιο χρονικό παράθυρο από 33% στο 59,1% [7]. Η NAFLD είναι η πιο συχνή αιτία παθολογικής ηπατικής βιοχημείας ανάμεσα σε ενήλικες του Δυτικού κόσμου [9], ενώ η κίρρωση λόγω NAFLD θεωρείται πλέον η δεύτερη πιο συχνή ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος στις ΗΠΑ μετά τη χρόνια ηπατίτιδα C [29].

### **2.3. Οικονομική επιβάρυνση**

Όσο αυξάνονται οι κλινικές επιπτώσεις της NAFLD, τόσο θα αυξάνονται και οι οικονομικές επιπτώσεις. Ένα μοντέλο που δημοσιεύτηκε το 2016 και είναι βασισμένο στον πληθυσμό των ΗΠΑ και τεσσάρων Ευρωπαϊκών κρατών (Γερμανία, Γαλλία, Ιταλία, Ηνωμένο Βασίλειο) υπολόγισε το ετήσιο κόστος που σχετίζεται με όλες τις περιπτώσεις της NAFLD σε 103 δις \$ στις ΗΠΑ (1.613 \$ για κάθε ασθενή) και 35 δις € στα τέσσερα Ευρωπαϊκά κράτη (354-1.163 € για κάθε ασθενή). Σε μελέτη ασθενών με NAFLD, που διεξήχθη στις ΗΠΑ από το πρόγραμμα εθνικού συστήματος υγείας Medicare, οι ετήσιες χρεώσεις των εξωτερικών ιατρείων, προσαρμοσμένες ως προς τον πληθωρισμό, υπολογίστηκε ότι αυξήθηκαν από  $2.624 \pm 3.308$  \$ το 2005 σε  $3.608 \pm 5.132$  \$ το 2010. Εάν ο ετήσιος ρυθμός αύξησης του κόστους που σχετίζεται με τη NAFLD θεωρηθεί ότι αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας, το αναμενόμενο 10-ετές κόστος της NAFLD θα μπορούσε να ανέλθει σε 1005 τρις στις ΗΠΑ και 334 δις στην Ευρώπη [30].

## **2.4.Κλινικές εκδηλώσεις**

Οι περισσότεροι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος δεν παρουσιάζουν συμπτώματα ή σημεία ηπατικής νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης, αν και αρκετοί ασθενείς αναφέρουν αδυναμία και καταβολή ή αίσθημα πληρότητας ή ευαισθησίας στο δεξί υποχόνδριο. Η ηπατομεγαλία είναι το μοναδικό εύρημα από την κλινική εξέταση στους περισσότερους ασθενείς. Σε παιδιά με NAFLD μπορεί να παρατηρηθεί μελανίζουσα ακάνθωση. Η ύπαρξη ευρημάτων χρόνιας ηπατικής νόσου και ο μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων υποδηλώνουν την παρουσία προχωρημένης νόσου και κίρρωσης ήπατος [9].

## **2.5. Εργαστηριακά ευρήματα**

Τα πιο συνήθη και συχνά τα μοναδικά παθολογικά ευρήματα που ανευρίσκονται σε ασθενείς με NAFLD είναι η ήπια προς μέτρια αύξηση των επιπέδων ορού της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ή και των δύο [9]. Ο λόγος της ασπαρτικής προς την αλανινική αμινοτρανσφεράση συνήθως είναι μικρότερος από 1, αλλά αυτός ο λόγος αυξάνεται με την πρόοδο της ίνωσης και χάνει τη διαγνωστική του αξία στους ασθενείς που έχουν αναπτύξει κίρρωση [31]. Η αλκαλική φωσφατάση του ορού (ALP), η γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT) ή και ή δύο ανευρίσκονται άνω των φυσιολογικών ορίων σε αρκετούς ασθενείς, αν και ο βαθμός της αύξησής τους είναι μικρότερος από αυτόν που παρατηρείται στην αλκοολική ηπατίτιδα [32,33]. Άλλα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα όπως η υπολευκωματιναιμία, η παράταση του χρόνου προθρομβίνης και η υπερχολερυθριναιμία μπορεί να ανευρεθούν σε ασθενείς με κίρρωτικού σταδίου NAFLD. Στους μισούς περίπου

ασθενείς παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ορού. Αυξημένος κορεσμός τρανσφερίνης παρατηρείται σε 6-11% των ασθενών, ενώ τα ηπατικά επίπεδα σιδήρου παραδόξως βρίσκονται εντός του εύρους των φυσιολογικών τιμών [31,34]. Υπάρχουν δεδομένα ότι η ετεροζυγωτία για το γονίδιο της αιμοχρωμάτωσης (HFE) μπορεί να είναι πιο συχνή σε ασθενείς με NAFLD και η αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ μπορεί να σχετίζεται με πιο σοβαρή ηπατική νόσο [35].

## **2.6 Ιστολογικά ευρήματα**

Η NAFLD δε μπορεί να διαχωριστεί ιστολογικά από την ηπατική βλάβη που προκαλείται από την κατανάλωση αλκοόλ. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα της βιοψίας ήπατος περιλαμβάνουν στεάτωση, διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από φλεγμονώδη κύτταρα, διόγκωση ηπατοκυττάρων με σταγονίδια λίπους στο πρωτόπλασμα και κενοτοπιώδη πυρήνα που απωθείται περιφερικά (ballooning hepatocytes), πυρήνες γλυκογόνου, υαλίνη Mallory και ίνωση, ενώ οι πυλαίες τριάδες είναι σχετικά διατηρημένες. Ο συνδυασμός στεάτωσης, διήθησης από μονοπύρηνα ή πολυμορφοπύρηνα ή και τα δύο, ηπατοκυτταρικής διόγκωσης και νέκρωσης είναι γνωστός ως στεατοηπατίτιδα. Οι περισσότεροι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα έχουν κάποιο βαθμό ίνωσης, ενώ η υαλίνη Mallory μπορεί να είναι παρούσα ή απύση [9]. Σε μερικούς ασθενείς με κίρρωση τα στοιχεία της στεάτωσης και η φλεγμονώδης δραστηριότητα μπορεί να έχουν χαθεί και γι' αυτό πιστεύεται ότι πολλές περιπτώσεις κρυφίγενους κίρρωσης είναι αποτέλεσμα μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας που δεν διαγνώστηκε νωρίτερα [36]. Σε συγχρονικές μελέτες ασθενών με NAFLD,

που περιελάμβαναν 673 βιοψίες ήπατος, κάποιος βαθμός ίνωσης παρατηρήθηκε έως και στο 66% των ασθενών τη στιγμή της διάγνωσης, σοβαρή ίνωση στο 25% και κίρρωση στο 14%.

Η στεάτωση διαβαθμίζεται ιστολογικά ανάλογα με την έκταση του παρεγχύματος που συμμετέχει ως εξής :

- βαθμός 1, όταν <33% των ηπατοκυττάρων έχουν προσβληθεί,
- βαθμός 2, όταν 33-66% των ηπατοκυττάρων έχουν προσβληθεί
- βαθμός 3, όταν >66% των ηπατοκυττάρων έχουν προσβληθεί.

Η στεαηπατίτιδα διαβαθμίζεται πιο πολύπλοκα ως εξής:

- βαθμός 1 (ήπια),
- βαθμός 2 (μέτρια),
- βαθμός 3 (σοβαρή).

Λαμβάνονται υπόψιν η στεάτωση, η διόγκωση των ηπατοκυττάρων, η λοβιακή φλεγμονή και νέκρωση και η πυλαία ίνωση.

Αντίστοιχα, η ίνωση σταδιοποιείται από το 1 έως το 4 ως εξής (σταδιοποίηση κατά Brunt):

- στάδιο 1 (F1), όπου παρατηρείται περιφλεβώδης, περικολποειδική ή περικυτταρική ίνωση, εστιακή ή εκτεταμένη,
- στάδιο 2 (F2), όπου παρατηρούνται τα ευρήματα του σταδίου 1 αλλά με εστιακή ή εκτεταμένη ίνωση,
- στάδιο 3 (F3), όπου παρατηρείται γεφυροποιός ίνωση (bridging), εστιακή ή εκτεταμένη,
- στάδιο 4 (F4), που αντιπροσωπεύει πλέον την κίρρωση [37].

## 2.7 Φυσική πορεία και επιπλοκές

Υπάρχουν ενδείξεις από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενες βιοψίες ήπατος κατά τη διάρκεια πολλών ετών ότι η εξέλιξη της NAFLD από απλή στεάτωση σε NASH και ίνωση δεν είναι γραμμική και μάλλον είναι πιο δυναμική απ'ότι πιστευόταν έως τώρα.

Γενικά, η NAFLD είναι μία αργά εξελισσόμενη νόσος στους ενήλικες και στα παιδιά, αλλά η ίνωση εξελίσσεται ραγδαία σε 20% των περιπτώσεων. Ο ρυθμός εξέλιξης αντιστοιχεί σε ένα στάδιο ίνωσης κάθε 14 χρόνια στη NAFLD και κάθε 7 χρόνια στη NASH, και διπλασιάζεται με τη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης [38].

Η NAFLD που διαγιγνώσκεται με υπερηχογράφημα δεν σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα [39], και αυτό οφείλεται στο ότι η εξέλιξη σε NASH και ίνωση είναι σπάνια στην απλή στεάτωση [40,41].

Η NASH σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και οι πιο συχνές αιτίες θανάτου κατά σειρά συχνότητας είναι τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η νεοπλασία και η ηπατική νόσος [42].

Ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης για ανεπιθύμητες εκβάσεις στη NAFLD είναι η παρουσία ίνωσης, παρά τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της NASH [43,44]. Παρατηρείται μικρή αύξηση στη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία ακόμη και στα πρώιμα στάδια της ίνωσης, που αυξάνεται γραμμικά με την πρόοδό της. Η πρώιμη ίνωση (F1) δεν σχετίζεται με σημαντική αύξηση στη θνητότητα που σχετίζεται με τη βλάβη του ήπατος, αλλά η θνητότητα αυξάνεται σημαντικά καθώς αυξάνεται το στάδιο της ίνωσης, τόσο ώστε τα ποσοστά θνητότητας από τη βλάβη του ήπατος σε ίνωση F3 και F4 (κίρρωση) είναι 7,92 (για 1000

ανθρωποέτη παρακολούθησης) και 23,3 αντίστοιχα [45]. Ο ρυθμός με τον οποίο η ίνωση εξελίσσεται συνήθως είναι πολύ αργός στη NAFLD και αυξάνεται στη NASH, επιβεβαιώνοντας τη σημασία της NASH στην ανάπτυξη της ίνωσης. Παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου είναι η ηλικία, το αυξανόμενο BMI και ο σακχαρώδης διαβήτης [46].

Η πιο συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με NAFLD είναι η καρδιαγγειακή νόσος (40%) και παρ'όλο που υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτή την εξέλιξη, η NAFLD φαίνεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [47]. Ακολουθούν οι νεοπλασίες, η ηπατική νόσος και η αγγειακή εγκεφαλική νόσος κατά σειρά συχνότητας. Όλοι οι θάνατοι που σχετίζονται με το ήπαρ σε ασθενείς με NAFLD οφείλονται σε κίρρωση και χρόνια ηπατική νόσο [48].

Μόνο μια μικρή μειοψηφία των ασθενών με NAFLD θα αναπτύξει επιπλοκές της χρόνιας ηπατικής νόσου, λαμβάνοντας υπόψιν ότι 4-8% των ασθενών πεθαίνουν από τις επιπλοκές της κίρρωσης και 1-5% από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [7]. Παρ'όλα αυτά ο αριθμός των ασθενών με ηπατική νόσο τελικού σταδίου αυξάνεται ραγδαία: παρατηρήθηκε 170% αύξηση σε περιπτώσεις NASH στη λίστα μεταμοσχεύσεων ήπατος στις ΗΠΑ από το 2004 έως το 2013 [49]. Προβλέπεται ότι η NASH θα είναι η πρώτη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος στις ΗΠΑ την επόμενη δεκαετία [50]. Επίσης, υπάρχουν δεδομένα ότι η NAFLD μπορεί να προδιαθέτει σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ακόμη και επί απουσίας κίρρωσης, αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα σε αυτόν τον τομέα [51].

Η NAFLD σχετίζεται και με άλλες εξωηπατικές εκδηλώσεις που συμβάλλουν στη νοσηρότητα της νόσου. Η χρόνια νεφρική νόσος ανευρίσκεται σε 20-50% των

ασθενών με NAFLD, και ειδικά σε αυτούς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη NASH [52]. Έχει επίσης βρεθεί συσχέτιση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου [53], τα μεταβολικά νοσήματα των οστών όπως η έλλειψη βιταμίνης D και η οστεοπόρωση, και σπάνιες μεταβολικές παθήσεις όπως οι λιποδυστροφίες και νόσοι εναπόθεσης γλυκογόνου [54].

## **2.8. Διάγνωση**

### **2.8.α. Επεμβατικές μέθοδοι**

Η βιοψία ήπατος παραμένει το βέλτιστο διαγνωστικό εργαλείο για την επιβεβαίωση της NAFLD και είναι το πιο ευαίσθητο και ειδικό μέσο παροχής πληροφοριών που συμμετέχουν στην πρόγνωση. Είναι η μόνη διαγνωστική μέθοδος που διαφοροποιεί με αξιοπιστία την απλή στεάτωση από τη στεατοηπατίτιδα (NASH) [55]. Είναι χρήσιμη στον έλεγχο της πιθανής επίδρασης της φαρμακευτικής θεραπείας, εξαιτίας της ασθενούς συσχέτισης της ιστολογικής βλάβης με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων ή των απεικονιστικών μεθόδων [9]. Η εξέταση συγκεκριμένων παραγόντων μπορεί να μας βοηθήσει να εντοπίσουμε τους ασθενείς στους οποίους η βιοψία ήπατος θα μας παρέχει τις καλύτερες προγνωστικές πληροφορίες. Η ηλικία άνω των 45 ετών, η παρουσία παχυσαρκίας ή ΣΔ τύπου 2, και ο λόγος AST/ALT  $\geq 1$  είναι δείκτες προχωρημένης ηπατικής ίνωσης [31]. Η βιοψία ήπατος είναι σημαντική, εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη όπου εκτιμήθηκε ιστολογικά το στάδιο της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD και βρέθηκε ότι μόνο το στάδιο της ίνωσης, και κανένα άλλο ιστολογικό χαρακτηριστικό στεατοηπατίτιδας, σχετίζεται ανεξάρτητα με τη μακροχρόνια συνολική θνητότητα,

τη μεταμόσχευση ήπατος, και τη νοσηρότητα που σχετίζεται με το ήπαρ [44]. Οι βασικοί περιορισμοί στη χρήση της είναι το μέγεθος του δείγματος, που αντιπροσωπεύει το 1/50.000 του ήπατος σε σύγκριση με το 1/150 της μαγνητικής φασματοσκοπίας. Η εναπόθεση λίπους είναι αρκετά ετερογενής και μία μοναδική βιοψία μπορεί να μην αντιπροσωπεύει επαρκώς τη συνολική περιεκτικότητα λίπους [55,56]. Επίσης, η βιοψία ήπατος είναι επεμβατική μέθοδος και μη πρακτική στην παρακολούθηση ασθενών με κίνδυνο για NAFLD [57].

### **2.8.β.Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης της NAFLD**

Το υπερηχογράφημα ήπατος είναι η πιο συνήθης τεχνική για τη διάγνωση της NAFLD [58,59], και βασίζεται σε ποιοτικά χαρακτηριστικά όπως η ηχογένεια, η ηχοδομή, η φωτεινότητα του παρεγχύματος και η ορατότητα των διαφραγμάτων και των αγγείων. Το ήπαρ έχει υπερηχογενή χαρακτηριστικά λόγω της εναπόθεσης λίπους. Καθώς δεν υπάρχει απόλυτη ηχογένεια για τη λιπώδη διήθηση, απαιτείται σύγκριση με την ηχογένεια των νεφρών. Τα παραπάνω υπερηχογραφικά κριτήρια έχουν ευαισθησία 60-95% και ειδικότητα 84-100%, ενώ στους παχύσαρκους ασθενείς η ευαισθησία και η ειδικότητα μειώνονται στο 49% και 75% αντίστοιχα [60]. Ημι-ποιοτικά υπερηχογραφικά κριτήρια (ήπια, μέτρια, σοβαρή στεάτωση) επηρεάζονται από υποκειμενικές ερμηνείες και χαρακτηρίζονται από χαμηλή επαναληψιμότητα και χαμηλή ευαισθησία στη χαμηλή στεάτωση [61]. Το υπερηχογράφημα ήπατος, δεν μπορεί να ξεχωρίσει την απλή στεάτωση από τη NASH.

Μία άλλη νέα μέθοδος, η μέθοδος μέτρησης της ελάττωσης σήματος (controlled attenuation parameter-CAP) έχει προταθεί για τον μη επεμβατικό υπολογισμό



της στεάτωσης. Η CAP μετράει το βαθμό της υπερηχογραφικής ελάττωσης σήματος από το λίπος του ήπατος, χρησιμοποιώντας μία διαδικασία που βασίζεται στην ελαστογραφία. Δεν χρησιμοποιείται ευρέως και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να πιστοποιηθεί η εγκυρότητα της μεθόδου [62].

Η αξονική τομογραφία μπορεί να ανιχνεύσει το λιπώδες ήπαρ εάν η πυκνότητα του ήπατος είναι τουλάχιστον 10 HU λιγότερο από την πυκνότητα του σπληνός, ή εάν η πυκνότητα του ήπατος είναι  $\leq 40$  HU. Παρόλο που είναι ακριβής μέθοδος διάγνωσης της στεάτωσης, δεν είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση ήπιας ή μέτριας αύξησης της ηπατικής περιεκτικότητας σε λίπος [63].

Η μαγνητική φασματοσκοπία ( $^1\text{H}$  MRS) μπορεί να μετρήσει την περιεκτικότητα λίπους στο ήπαρ, αποσυνθέτοντας το σήμα του ήπατος στο λίπος και τα στοιχεία που περιέχουν νερό. Η μέτρηση δεν επηρεάζεται από την ίνωση ή την παχυσαρκία [63]. Θεωρείται πλέον η μέθοδος αναφοράς, αντικαθιστώντας τη βιοψία ήπατος, ως μη επεμβατική μέθοδος ποσοτικοποίησης του ηπατικού λίπους. Ο κύριος περιορισμός στη χρήση είναι το κόστος [57].

Επίσης, έχουν αναπτυχθεί μοντέλα διάγνωσης στεάτωσης βασισμένα σε διάφορους βιοδείκτες του ορού, τα οποία δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλή καθώς δεν προσθέτουν ιδιαίτερες επιπλέον πληροφορίες σε σχέση με τα κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα [63].

### **2.8.γ.Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης και σταδιοποίησης της ίνωσης**

Η ίνωση του ήπατος μπορεί να σταδιοποιηθεί με την ελαστογραφία ήπατος (1D ultrasonography transient elastography-Fibroscan), η οποία μετράει την ελαστικότητα του ηπατικού παρεγχύματος. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε kPa και αντιστοιχούν στη μέση τιμή 10 έγκυρων μετρήσεων. Όσον αφορά τη

NAFLD/NASH τα cut-offs που ορίζονται είναι τα εξής:  $F0-F1 \leq 7$ ,  $F2 \geq 7,5$ ,  $F3$ (σημαντική ίνωση) $\geq 10$ ,  $F4$ (κίρρωση) $\geq 14$  [64]. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η μικρή διάρκεια της εξέτασης (<5 min) και η δυνατότητα να γίνει η εξέταση παρά την κλίνη του ασθενούς ή στα πλαίσια εξωτερικού ιατρείου. Παρ'όλα αυτά χρειάζεται σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η κύρια πρόκληση στη χρήση της ελαστογραφίας σε ασθενείς με NAFLD είναι το μεγάλο ποσοστό αποτυχίας (καμμία επιτυχής μέτρηση) ή τα μη αξιόπιστα αποτελέσματα. Τα υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας σημειώνονται σε ασθενείς με υψηλό BMI, περιορισμός ο οποίος τείνει να διορθωθεί με τη χρήση ειδικής XL κεφαλής. Υπάρχει ο κίνδυνος υπερεκτίμησης της ηπατικής ακαμψίας σε περιπτώσεις εξωηπατικής χολόστασης, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πρόσληψης τροφής, γι' αυτό η ελαστογραφία πρέπει να διενεργείται σε νηστικούς ασθενείς αφού έχουν αποκλειστεί αυτοί οι παράγοντες. Τελευταία χρησιμοποιείται και η μαγνητική ελαστογραφία (MRE) [63].

Βιοδείκτες του ορού έχουν χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό διαφόρων σκορ όπως το APRI (AST:platelet ratio index) που αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί στη χρόνια HCV λοίμωξη, φαίνεται όμως χρήσιμο και σε ασθενείς με NAFLD για τον υπολογισμό της ίνωσης [65].

Έχουν δημιουργηθεί διάφορα προγνωστικά σκορ ίνωσης που συνδυάζουν κλινικά ευρήματα και εργαστηριακές μεταβλητές, όπως το NAFLD fibrosis score (NFS), το BARD score, το FIB-4 index, το FibroMeter NAFLD και το Hepascore. Αυτά τα σκορ μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη της απόφασης για περαιτέρω σταδιοποίηση με βιοψία ήπατος [63]. Το πιο δημοφιλές από αυτά τα σκορ είναι το NAFLD fibrosis score (NFS) που χρησιμοποιεί 6 μεταβλητές: ηλικία, BMI, διαβήτης/διαταραχή γλυκόζης νηστείας, AST/ALT, αριθμός αιμοπεταλίων,

αλβουμίνη. Σε μία διεθνή πολυκεντρική μελέτη σκορ  $\leq -1.455$  είχε υψηλή ακρίβεια στον αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης, ενώ σκορ  $>0,676$  είχε υψηλή ακρίβεια στην ανίχνευση σημαντικής ίνωσης. Εάν το σκορ αυτό είχε εφαρμοσθεί σε όλη την κοορτή των 733 ασθενών, 75% των ασθενών θα μπορούσαν να έχουν αποφύγει τη βιοψία ήπατος για σταδιοποίηση της ίνωσης [46]. Τόσο οι ευρωπαϊκές όσο και οι αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν συμπεριλάβει τη συστηματική χρήση του NAFLD fibrosis score σε ασθενείς με NAFLD ώστε να καθοριστεί η αναγκαιότητα βιοψίας ήπατος για τη σταδιοποίηση της ίνωσης [66].

Τέλος, έχουν προταθεί διάφοροι δείκτες ηπατικής ινογένεσης όπως το υαλουρονικό οξύ και διάφορα συστατικά του κολλαγόνου ως προγνωστικοί δείκτες της ίνωσης του ήπατος σε ασθενείς με NAFLD [67].

## **2.9. Διαγνωστικός αλγόριθμος και παρακολούθηση**

Όταν η στεάτωση του ήπατος αποτελεί τυχαίο εύρημα πρέπει να ακολουθείται από ενδελεχή έλεγχο του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού για παθήσεις που σχετίζονται με τη NAFLD και για αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών στεάτωσης. Πρέπει να γίνεται έλεγχος για όλα τα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου. Αντίστοιχα, η συνύπαρξη παχυσαρκίας/ΣΔ τύπου 2 ή το τυχαίο εύρημα αυξημένων τιμών τρανσαμινασών σε ασθενείς με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου πρέπει να οδηγεί σε μη επεμβατικό έλεγχο ώστε να εκτιμηθεί η στεάτωση, η NASH και η ίνωση.

Εναλλακτικοί δείκτες ίνωσης (NFS, FIB-4, ELF ή Fibrotest) πρέπει να υπολογίζονται σε κάθε ασθενή με NAFLD ώστε να αποκλεισθεί η σημαντική

ίνωση ( $\geq F2$ ). Εάν δε μπορεί να αποκλεισθεί, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε ελαστογραφία. Εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ίνωση, η οριστική διάγνωση πρέπει να γίνει με βιοψία ήπατος. Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ ή αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ τύπου 2 πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα και να τους παρέχονται υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες. Οι ασθενείς με παχυσαρκία πρέπει να εντάσσονται σε πρόγραμμα απώλειας βάρους. Τέλος, όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε καρδιαγγειακό έλεγχο.

Δεν είναι ακόμη σαφής ο απαραίτητος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών με NAFLD. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας, εκτίμηση των συννοσηροτήτων και μη επεμβατική παρακολούθηση της ίνωσης. Οι ασθενείς με NAFLD που δεν παρουσιάζουν επιδείνωση των παραγόντων κινδύνου πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2-3 χρόνια. Οι ασθενείς με NASH και/ή ίνωση πρέπει να ελέγχονται ετησίως, ενώ αυτοί που έχουν αναπτύξει κίρρωση κάθε 6 μήνες. Εφόσον υπάρχει εξατομικευμένα ένδειξη, η βιοψία ήπατος πρέπει να επαναληφθεί σε 5 έτη [68].

### **3. NAFLD και ΣΔ τύπου 2**

#### **3.1 Σχέση NAFLD και ΣΔ τύπου 2**

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NAFLD και σίγουρα εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε ίνωση και κίρρωση, σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς [9,69]. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν πιο συχνά υπερτρανσαμινασαιμία και στεάτωση όπως ανιχνεύεται στο υπερηχογράφημα [70], ενώ υπολογίζεται ότι 70-75 % των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχουν κάποια μορφή NAFLD [71]. Παρά τα δεδομένα

αυτά, η συχνότητα της NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν είναι γνωστή με ακρίβεια.

Σε μία μεγάλη συγχρονική μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 2 παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, ήταν πιο πιθανό να είναι άνδρες και είχαν μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν NAFLD. Παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και η συντριπτική πλειοψηφία είχε φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών ορού. Το μεταβολικό σύνδρομο και τα επιμέρους στοιχεία του ήταν πιο συχνά ανάμεσα σε ασθενείς με NAFLD. Το ιστορικό καπνίσματος, η LDL χοληστερόλη πλάσματος και η συγκέντρωση κρεατινίνης δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η αναλογία ασθενών που ελάμβαναν ινσουλίνη, αντιυπερτασική αγωγή ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με NAFLD, ενώ η αναλογία ασθενών που ελάμβαναν υπολιπιδαιμική θεραπεία ήταν παρόμοια ανάμεσα στις 2 ομάδες [23].

Υπάρχει όμως αμφίδρομη σχέση, καθώς η NAFLD συχνά προϋπάρχει του ΣΔ τύπου 2. Η παχυσαρκία είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τη NAFLD καθώς το BMI και η περιφέρεια μέσης σχετίζονται θετικά όχι μόνο με την παρουσία NAFLD αλλά και με την πρόοδο της νόσου. Οι ασθενείς με NAFLD εμφανίζουν καθολική αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για ΣΔ τύπου 2 [72]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν περιορίζεται μόνο στο λιπώδη ιστό αλλά παρατηρείται και στο μυϊκό ιστό. Στους ασθενείς με NAFLD η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να γίνει με τον υπολογισμό του δείκτη HOMA-IR, που υπολογίζεται ως το γινόμενο της γλυκόζης νηστείας (σε mmol/L) και της ινσουλίνης νηστείας (σε mU/mL), διαιρεμένα με το 22.5 [73].

Η παρουσία NAFLD σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για ΣΔ τύπου 2, επί 2 έως και 4 φορές μετά τη διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες [74]. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι η υποστροφή του λιπώδους ήπατος όπως διαπιστώνεται με το υπερηχογράφημα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2, σε επίπεδο όμοιο με τα άτομα χωρίς NAFLD [75].

Υπάρχουν δεδομένα ότι ειδικά σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη ή ΣΔ τύπου 2, η ίνωση μπορεί να εξελιχθεί ταχέως ακόμη και εάν η αρχική ιστολογική εξέταση περιέγραφε απλή στεάτωση χωρίς ηπατοκυτταρική βλάβη [40]. Μελέτες που χρησιμοποίησαν την ελαστογραφία για να εκτιμήσουν την ηπατική ακαμψία έδειξαν προχωρημένη ίνωση έως και στο 17,7 % των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 [76,77], ενώ άλλες μελέτες που χρησιμοποίησαν βιοψία ήπατος έδειξαν ότι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν πιο βαρεία NAFLD σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΣΔ, καθώς τα ποσοστά NASH φτάνουν το 80% και της προχωρημένης ίνωσης το 30-40% [78,79].

### **3.2 Παθογένεια μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Το ήπαρ έχει πρωταρχικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των υδατανθράκων και των λιπιδίων, μεταβάλλοντας τη λειτουργία του κατά τη νηστεία και μετά το γεύμα, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα αυτών των ουσιών [80].

#### *Ρύθμιση του ηπατικού μεταβολισμού των υδατανθράκων*

Φυσιολογικά το ήπαρ προσλαμβάνει ταχέως και αποθηκεύει προσωρινά τη γλυκόζη ως γλυκογόνο μετά το γεύμα, με αποτέλεσμα την καταστολή της

ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης. Αντιθέτως, κατά τη νηστεία το ήπαρ ευθύνεται σχεδόν αποκλειστικά για την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης μέσω γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης [81,82]. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζονται από εντονότερη ενδογενή παραγωγή γλυκόζης σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς, ακόμη και αν έχουν πετύχει καλή γλυκαιμική ρύθμιση. Αυτό οφείλεται στη μειωμένη σύνθεση γλυκογόνου μεταγευματικά που οδηγεί στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία [83]. Η σύνθεση γλυκογόνου σχετίζεται αρνητικά με τη συγκέντρωση των ηπατικών λιπιδίων σε μη διαβητικούς ή διαβητικούς ασθενείς με καλή γλυκαιμική ρύθμιση, γεγονός που υποδηλώνει τη στενή σχέση μεταξύ της ηπατικής στεάτωσης και της ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα παραπάνω έχουν επιβεβαιωθεί και με τις ευγλυκαιμικές υπερινσουλιναιμικές καμπύλες (clamps) [83,84].

#### *Ρύθμιση του ηπατικού μεταβολισμού λιπιδίων*

Η αποθήκευση των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ απαιτεί ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη και εξαρτάται από τις ηπατοκυτταρικές αποθήκες ελεύθερων λιπαρών οξέων, που προκύπτουν από την ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης (κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα, de novo λιπογένεση, πρόσληψη λιποπρωτεϊνών και διάσπαση ηπατοκυτταρικών λιπιδίων) και της χρησιμοποίησής τους (σύνθεση λιπιδίων, οξειδωση) [80].

Σε παχύσαρκους ασθενείς η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα αυξάνεται έως και 4 φορές και διπλασιάζει την προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων μέσω της πυλαίας στο ήπαρ κατά τη νηστεία. Αντίστοιχα, μετά το γεύμα, σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η συγκέντρωση λίπους στα ηπατοκύτταρα αυξάνεται έως και 3 φορές [80].

Έχει διαπιστωθεί ότι η de novo λιπογένεση είναι ήδη αυξημένη σε ασθενείς με NAFLD, ενώ διεγείρεται από την ινσουλίνη μέσω της SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein 1) και της γλυκόζης. Η ινσουλίνη, επίσης, διεγείρει τον X-activated receptor, έναν υποδοχέα που ανευρίσκεται στο ήπαρ και διεγείρει τη μεταγραφή του γονιδίου της SREBP-1. Συνολικά, η υπερινσουλιναίμια, τα αυξημένα επίπεδα υδατανθράκων και η δίαιτα πλούσια σε λίπος συνεισφέρουν στη de novo λιπογένεση σε παχύσαρκους ασθενείς [80]. Ένας άλλος μηχανισμός αυξημένης εναπόθεσης ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και σε ασθενείς με NASH είναι η μειωμένη σύνθεση και απέκκριση VLDL μέσω αντίστασης στην ινσουλίνη [85].

Τέλος, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα οξειδώνονται κυρίως στα μιτοχόνδρια, μια διαδικασία που ελέγχεται από την καρνιτινο-παλμιτυλο-ακυλοτρανφεράση, ένζυμο το οποίο αναστέλλεται από την ινσουλίνη, και η οποία ενεργοποιεί τους PPAR-α υποδοχείς οδηγώντας στη β-οξείδωση [86].

Συμπερασματικά, η διαταραχή τόσο του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, όσο και της μιτοχονδριακής λειτουργίας, οδηγούν σε αυξημένη εναπόθεση λιπιδίων στο ήπαρ. Σημαντικό ρόλο, επίσης, φαίνεται να έχει η χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή.

Υπερισχύουν δύο υποθέσεις που εξηγούν την ηπατική στεάτωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη:

1. Η υπόθεση της υπερπροσφοράς λίπους, που βασίζεται στην αυξημένη προσφορά και τη διαταραχή του καταμερισμού των λιπιδίων. Η κυκλοφορία των ελεύθερων λιπαρών οξέων βρίσκεται υπό τον έλεγχο της ινσουλίνης που κατευθύνει τη ροή τους στον λιπώδη ιστό. Η χρόνια



υπερπροσφορά λιπιδίων οδηγεί στην εξουθένωση των β-κυττάρων, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης, κατάσταση που είναι γνωστή ως λιποτοξικότητα [87]. Επιπλέον, λόγω της μειωμένης καταστολής της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, που φυσιολογικά παραγματοποιείται μέσω της ινσουλίνης, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα οδηγούνται στο ήπαρ και άλλους ιστούς, ενεργοποιώντας μονοπάτια της φλεγμονής με διάφορους μηχανισμούς. Η χρονίως αυξημένη διαθεσιμότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων μπορεί να προκαλέσει μιτοχονδριακό stress και stress ενδοπλασματικού δικτύου με απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και φλεγμονωδών κυτταροκινών [88].

2. Η υπόθεση της αδιποκυτοκίνης που βασίζεται στην απώλεια της ισορροπίας ανάμεσα σε διάφορους παράγοντες που ρυθμίζονται από το λιποκύτταρο. Η αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού μπορεί να μεταβάλλει την εκκριτικότητα του λιποκυττάρου οδηγώντας σε μείωση ινσουλινοευαισθητοποιητικών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η αδιπονεκτίνη, και σε αύξηση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF, οι ιντερλευκίνες και η ρεζιστίνη [88,89,90]. Οι συγκεντρώσεις λεπτίνης του πλάσματος συμβαδίζουν με τη μάζα του λιπώδους ιστού, μπορεί όμως να είναι μειωμένες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 [91]. Η παχυσαρκία λόγω κακής διατροφής προκαλεί μείωση των ηπατικών υποδοχέων λεπτίνης και δυσχεραίνει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και της λεπτίνης [92]. Επίσης, η λεπτίνη έχει βρεθεί ότι έχει προ-ινογενετικές δράσεις στο ήπαρ, μέσω ενεργοποίησης των αστεροειδών κυττάρων και των κυττάρων Kupffer [93]. Έχει βρεθεί ότι οι

συγκεντρώσεις λεπτίνης και αδιπονεκτίνης είναι μειωμένες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Η συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ σχετίζεται αρνητικά με την έκφραση αδιπονεκτίνης, γεγονός που εξηγείται από το ότι η αδιπονεκτίνη συνδεδεμένη με τους υποδοχείς της στο ήπαρ αναστέλλει τη γλυκονεογένεση και τη de novo λιπογένεση, ενεργοποιεί τους PPAR-α υποδοχείς και ευοδώνει τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων [90]. Τα λιποκύτταρα και τα μακροφάγα παράγουν TNF και ιντερλευκίνη 6 (IL-6), τα επίπεδα των οποίων έχουν βρεθεί αυξημένα στην παχυσαρκία και τον ΣΔ τύπου 2. Άλλοι παράγοντες, όπως η ρεζιστίνη, η RBP (retinol binding protein) και η βισφατίνη, έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εναπόθεση λίπους στο ήπαρ, αλλά ο ρόλος τους στην στεάτωση του ήπατος δεν είναι ακόμη σαφής [80].

### **3.3.NAFLD και επιπλοκές του ΣΔ 2**

Η παρουσία NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται όχι μόνο με απουσία σωστής γλυκαιμικής ρύθμισης αλλά και με τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νεφροπάθεια και η καρδιαγγειακή νόσος, καθώς και με αυξημένη συνολική θνητότητα [23,94,95].

#### **3.3.α. Μακροαγγειακές επιπλοκές**

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η παρουσία NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη των υπολοίπων στοιχείων του μεταβολικού συνδρόμου [96].

Σε μία μεγάλη συγχρονική μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 2, η προσαρμοσμένη για την ηλικία και φύλο συχνότητα στεφανιαίας, αγγειακής εγκεφαλικής και περιφερικής αρτηριακής νόσου ήταν αξιοσημείωτα μεγαλύτερη στους ασθενείς με NAFLD σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν NAFLD. Η σχέση μεταξύ της NAFLD και της καρδιαγγειακής νόσου επηρεαζόταν ελάχιστα από τη διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το BMI, το κάπνισμα, τη διάρκεια του ΣΔ, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, την LDL και τα φάρμακα. Επιπλέον διόρθωση για το μεταβολικό σύνδρομο δεν άλλαζε αυτή σχέση. Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης είναι το ότι η NAFLD σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ύπαρξης καρδιαγγειακής νόσου σε πολλαπλά σημεία (στεφανιαία, αγγειακή εγκεφαλική, περιφερική αρτηριακή νόσο) [23].

Ο ισχυρός προγνωστικός δείκτης της NAFLD για καρδιαγγειακά συμβάμματα έχει επίσης φανεί και σε άλλες μεγάλες προοπτικές μελέτες παρατήρησης, σε άτομα χωρίς ΣΔ [97].

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της NAFLD και της πάχυνσης του έσω-μέσου χιτώνα ή της ήπαρξης αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες, ως ευρήματα υποκλινικής αθηροσκλήρωσης [98,99]. Μία σύγχρονη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η NAFLD σχετίζεται με αυξημένη πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα, διαταραγμένη αγγειοδιαστολή, αυξημένη αρτηριακή σκληρία και αυξημένη επασβέστωση στα στεφανιαία αγγεία. Οι επιδράσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου και το μεταβολικό σύνδρομο [100]. Σύμφωνα με τους Targher *et al*/οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα έχει βρεθεί ότι έχουν μεγαλύτερη πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα στις καρωτίδες σε σχέση με ασθενείς που είχαν απλή στεάτωση [99].

Η εκτίμηση της ταχύτητας αγωγής του σφυγμικού κύματος ανάμεσα στην καρωτίδα και την κοινή μηριαία αρτηρία (carotid-femoral pulse wave velocity, cf-PWV) μπορεί εύκολα να μετρηθεί και θεωρείται η μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση στις κεντρικής αρτηριακής σκληρίας. Όλες οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχουν δείξει συσχέτιση ανάμεσα στη NAFLD και την αρτηριακή σκληρία, μία μάλιστα από αυτές έδειξε ότι αυτό είναι ήδη εμφανές από την εφηβεία [101]. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν αυξημένη αρτηριακή σκληρία. Η τελευταία έχει συσχετισθεί με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 [102,103].

Δεδομένα από μελέτες δείχνουν ότι καθώς αυξάνεται το στάδιο της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD παρατηρούνται σε αυξημένη συχνότητα μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές της καρδιάς.

Υπάρχουν δεδομένα ότι η NAFLD καθώς και η βαρύτητα της σχετίζονται ισχυρά με τον κίνδυνο καρδιομυοπάθειας (κυρίως δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και υπερτροφία που μπορεί να οδηγήσει σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως κολπική μαρμαρυγή), ασβέστωση καρδιακών βαλβίδων (κυρίως αορτικής και μιτροειδούς) και διαταραχές στο σύστημα αγωγιμότητας (κυρίως πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, δεξιός σκελικός αποκλεισμός και αριστερός πρόσθιος ημισκελικός αποκλεισμός) [104].

Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τη σχέση της NAFLD με την περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ). Μία πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη σε 2646 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έδειξε ότι οι ασθενείς που είχαν NAFLD, είχαν σε μεγαλύτερη συχνότητα ΠΑΝ. Η NAFLD φάνηκε να σχετίζεται με 75% αύξηση

του κινδύνου για ΠΑΝ μετά από διόρθωση για διάφορους δημογραφικούς παράγοντες [105].

### **3.3.β.Μικροαγγειακές επιπλοκές**

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τη σχέση της NAFLD με τις μικροαγγειακές επιπλοκές, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η περιφερική νευροπάθεια, η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ), σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Σε μια μεγάλη συγχρονική μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 2 που δημοσιεύτηκε το 2007, η NAFLD, όπως αυτή διαγνώστηκε με το ατομικό ιστορικό, τον εργαστηριακό έλεγχο και το υπερηχογράφημα ήπατος, σχετίζεται ισχυρά με αυξημένη συχνότητα ΧΝΝ και παραγωγικής/θεραπευόμενης με laser αμφιβληστροειδοπάθειας. Αυτή η συσχέτιση φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από διάφορους συγχυτικούς παράγοντες όπως, οι κλασικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, η διάρκεια του διαβήτη, η γλυκαιμική ρύθμιση, τα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου και η χρήση φαρμάκων (στατίνες, ασπιρίνη, υπογλυκαιμικά, αντιϋπερτασικά φάρμακα). Η σχέση ανάμεσα στη NAFLD και τη μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική [95].

Αντίθετα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν από μία μελέτη που διεξήχθη σε ασιατικό πληθυσμό, το 2013, σε δείγμα 1217 ασθενών με ΣΔ τύπου 2, καθώς διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση της NAFLD με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, και τη νεφροπάθεια. Η ίδια μελέτη έδειξε και αρνητική συσχέτιση της NAFLD με τη διάρκεια του διαβήτη [106].

Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η NAFLD σχετίζεται με υψηλότερο επιπολασμό και επίπτωση ΧΝΝ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 [107]. Πρόσφατα δεδομένα από την Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III) ανέφεραν ότι η υψηλή  $\gamma$  GT σχετίζεται ανεξάρτητα με την αυξημένη συχνότητα ΧΝΝ [108]. Δεδομένα από μία άλλη μελέτη, την Valpolicella Heart Diabetes Study, επιβεβαίωσαν ότι η συχνότητα ΧΝΝ είναι σχεδόν διπλάσια σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 με υπερηχογραφικά επιβεβαιωμένη NAFLD, σε σχέση με αυτούς που είχαν ΣΔ τύπου 2 χωρίς NAFLD, και ότι η NAFLD σχετίζεται με τη ΧΝΝ ανεξάρτητα από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου [95].

Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τη σχέση της NAFLD με την περιφερική νευροπάθεια και τη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Σε μία πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη σε 2161 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 φάνηκε ότι η συχνότητα της περιφερικής νευροπάθειας ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με NAFLD σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν. Η περιφερική νευροπάθεια ορίστηκε ως τιμή  $>25$  V στο βιοθεσιόμετρο [109].

Όσον αφορά την νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος, υπάρχουν λίγες μελέτες στις οποίες μελετήθηκε η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability, HRV) σε ασθενείς με NAFLD χωρίς την παρουσία ΣΔ [110,111,112]. Σε μία μελέτη βρέθηκε γενικά μειωμένη HRV και μείωση στο παρασυμπαθητικό στοιχείο της HRV [111], ενώ σε μια άλλη σειρά ασθενών βρέθηκε υψηλότερο LF:HF καθώς και χαμηλότερη ευαισθησία τασεοϋποδοχέων, στους ασθενείς με NAFLD [112].

Σε μία μικρή συγχρονική μελέτη φάνηκε ότι ο βαθμός της NAFLD καθώς και ο ΣΔ συμβάλλουν στη μείωση της λειτουργίας του καρδιακού αυτόνομου νευρικού

συστήματος με μείωση της συνολικής μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, χωρίς να επηρεάζεται η ισορροπία του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος. Συγκεκριμένα, βρέθηκαν χαμηλότερες τιμές SDNN και pNN50 (δείκτες παρασυμπαθητικού στοιχείου της HRV) σε ασθενείς με NAFLD και ΣΔ τύπου 2 σε σχέση με ασθενείς με NAFLD χωρίς ΣΔ τύπου 2 και υγιείς μάρτυρες, ενώ όλα τα στοιχεία της HRV ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς με 2<sup>ου</sup> βαθμού NAFLD σε σύγκριση με τους μάρτυρες και ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ [113]. Φαίνεται ότι εφόσον εγκατασταθεί η NAFLD, η περαιτέρω μείωση της λειτουργίας του καρδιαγγειακού αυτόνομου νευρικού συστήματος οφείλεται μάλλον στο ΣΔ και όχι στην περαιτέρω αύξηση του βαθμού λιπώδους διήθησης.

#### **4.Θεραπεία NAFLD**

Καθώς οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με NAFLD-NASH, το βασικό ερώτημα είναι ποιος είναι ο πληθυσμός-στόχος που θα ωφεληθεί από τη φαρμακευτική θεραπεία για NAFLD-NASH. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2016, η φαρμακευτική θεραπεία έχει ένδειξη σε ασθενείς με NASH και στάδιο ίνωσης  $\geq$  F2 ή ασθενείς με πιο ήπια νόσο αλλά με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της ίνωσης (σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, αυξημένη ALT, υψηλή νεκρωτική-φλεγμονώδη δραστηριότητα) (ένδειξη B1). Αν και δεν υπάρχουν σαφείς συστάσεις, η πιογλιταζόνη (off-label χορήγηση σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη) και η βιταμίνη E ή ο συνδυασμός τους μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη NASH (ένδειξη B2). Η ιδανική διάρκεια θεραπείας δεν είναι γνωστή. Σε ασθενείς με αυξημένες τιμές ALT στην αρχή της θεραπείας, η θεραπεία πρέπει να

διακόπτεται εάν δεν παρατηρηθεί μείωση των τιμών των τρανσαμινασών μετά από 6 μήνες θεραπείας, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμες συστάσεις για ασθενείς με φυσιολογικές τιμές ALT(ένδειξη C2) [68].

#### **4.1.Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις**

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν στενή σχέση ανάμεσα στον τρόπο ζωής και τη NAFLD [114], και άρα οι αλλαγές στον τρόπο ζωής είναι απαραίτητες σε όλους τους ασθενείς. Η καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ έως 30 g για τους άνδρες και έως 20 g για τις γυναίκες δεν είναι ικανή να επάγει ηπατική στεάτωση και ίσως να δρα και προστατευτικά όσον αφορά την εμφάνιση NAFLD, NASH και ίνωσης συγκριτικά με την απόλυτη αποχή. Σχετικά μικρή απώλεια του ΣΒ μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του ποσοστού λιπών στο ήπαρ και βελτιώνει την ηπατική αντιστάση στην ινσουλίνη [115]. Σε μία post-hoc ανάλυση βρέθηκε ότι απώλεια  $\geq 7\%$  σχετίζεται με ιστολογική βελτίωση . Απαιτείται συνδυασμός υποθερμιδικής δίαιτας και σταδιακή αύξηση αερόβιας άσκησης ή άσκησης με αντιστάσεις [116]. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή καθώς σε ταχεία απώλεια βάρους, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα από την αυξημένη λιπόλυση μπορεί να εναποτεθούν στο ήπαρ και να αυξήσουν τη λιπώδη διήθηση [117]. Μέχρι στιγμής, καμμία αλλαγή του τρόπου ζωής δεν έχει επιτύχει βελτίωση της ίνωσης [107].

Η κατανάλωση καφέ φαίνεται πως δρα προστατευτικά στη NAFLD, όπως και στην ηπατική νόσο άλλης αιτιολογίας, μειώνοντας την ιστολογική βαρύτητα και την έκβαση όσον αφορά το ήπαρ [118].



## 4.2. Αντιδιαβητική φαρμακευτική θεραπεία

Καθώς ο ΣΔ τύπου 2 σχετίζεται ισχυρά με τη NAFLD, το ερώτημα που προκύπτει είναι ποιες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων είναι οι πιο κατάλληλες για τη θεραπεία της NAFLD/NASH σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Οι ιδανικές αντιδιαβητικές θεραπευτικές επιλογές πρέπει να επιτυγχάνουν μείωση του σωματικού βάρους, μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, πρόληψη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και όσο το δυνατόν χαμηλότερο κόστος [119].

### *Μετφορμίνη*

Η μετφορμίνη είναι το φάρμακο πρώτης γραμμής για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές και αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες. Βελτιώνει την ηπατική και περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης. Δυστυχώς όμως δεν έχει ιδιαίτερη επίδραση στην ιστολογική εικόνα του ήπατος, πιθανώς λόγω αδυναμίας αύξησης των επιπέδων αδιπονεκτίνης [120]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν τη μετφορμίνη ειδικά για τη θεραπεία της NASH. Υπάρχουν όμως δεδομένα που υποστηρίζουν την προστατευτική δράση της μετφορμίνης στην εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου [121].

### *Θειαζολινεδιόνες*

Οι θειαζολινεδιόνες είναι PPAR-γ αγωνιστές με ινσουλινο-ευσθητοποιητικές δράσεις. Στη μελέτη PIVENS συγκρίθηκαν χαμηλής δόσης πιογλιταζόνη έναντι της βιταμίνης E και έναντι placebo για 2 χρόνια σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Η πιογλιταζόνη βελτίωσε όλα τα ιστολογικά χαρακτηριστικά εκτός από την ίνωση (στεάτωση, φλεγμονή, διόγκωση ηπατοκυττάρων) και πέτυχε υποστροφή της NASH σε μεγαλύτερο ποσοστό από το placebo. Παράλληλα με

την ιστολογική βελτίωση, παρατηρήθηκε βελτίωση των επιπέδων τρανσαμινασών του ορού και μερική διόρθωση της αντίστασης στην ινσουλίνη [122]. Οι σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες των θειαζολινεδιονών είναι η αύξηση βάρους, τα αυξημένα κατάγματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Με βάση τα παραπάνω, η πιο λιταζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς με NASH, κυρίως με ΣΔ τύπου 2, όπου το φάρμακο έχει εγκεκριμένη χρήση [68].

#### *DPP-4 αναστολείς*

Σε μία πιλοτική μελέτη, η σιταγλιπτίνη έδειξε ότι βελτιώνει την ιστολογική εικόνα του ήπατος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μετά από ένα έτος θεραπείας [123], αν και το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό και δεν υπήρχε σκέλος μαρτύρων. Σε άλλη μελέτη φάνηκε μείωση της εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ, όπως αυτή μετρήθηκε με μαγνητική φασματοσκοπία, μετά από 24 εβδομάδες χορήγησης σιταγλιπτίνης ή βιλνταγλιπτίνης [124]. Παρ'όλα αυτά ακόλουθες μελέτες δεν κατάφεραν να δείξουν όφελος της σιταγλιπτίνης στην εναπόθεση λίπους, τα επίπεδα τρανσαμινασών ή την ηπατική ακαμψία και προς το παρόν οι DPP-4 αναστολείς χρησιμοποιούνται μόνο στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 [124-126].

#### *GLP-1 ανάλογα*

Τα GLP-1 ανάλογα είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 και της παχυσαρκίας, η αντιμετώπιση των οποίων είναι επιθυμητή σε ασθενείς με NAFLD/NASH. Σε μελέτες σε πειραματόζωα έχει φανεί βελτίωση της ιστολογικής εικόνας σε NASH, καθώς και σε μελέτες ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχει φανεί μείωση των τρανσαμινασών. Συγκεκριμένα η λιραγλουτίδη, ένα GLP-1 ανάλογο μακράς δράσης που χορηγείται άπαξ ημερησίως, επιτυγχάνει

βελτίωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη των περιφερικών ιστών, του ήπατος και του λιπώδους ιστού ενώ παράλληλα μειώνει τη de novo λιπογένεση στους ασθενείς με NASH [127]. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη (μελέτη LEAN), η λιραγλουτίδη έδειξε ότι οδηγεί σε υποστροφή της NASH σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς και βελτιώνει τη στεάτωση και τη διόγκωση των ηπατοκυττάρων. Δεν είναι σαφές ακόμη εάν αυτή η επίδραση στην ιστολογική εικόνα είναι το αποτέλεσμα της απώλειας σωματικού βάρους μόνο, αν και πιστεύεται ότι το όφελος παρέμεινε και μετά τον έλεγχο του σωματικού βάρους [128]. Η λιραγλουτίδη, όπως και η ντουλαγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη που μελετώνται επίσης σε ασθενείς με NAFLD/NASH έχουν πλειοτρόπες δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και αποτελούν πολλά υποσχόμενο πεδίο στη θεραπεία της NAFLD. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, δεν έχει εγκριθεί ακόμη η χορήγηση GLP-1 σε ασθενείς με NASH/NAFLD χωρίς ΣΔ, καθώς τα δεδομένα δεν είναι ακόμη επαρκή.

#### *SGLT-2 αναστολείς*

Οι SGLT-2 αναστολείς έχουν δείξει όφελος στη NAFLD σε μελέτες με πειραματόζωα, όσον αφορά τη βελτίωση της στεάτωσης, της φλεγμονής και της ίνωσης [129-132]. Μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν δείξει βελτίωση των επιπέδων των τρανσαμινασών με την ιπραγλιφλοζίνη και την καναγλιφλοζίνη [133,134]. Δεν υπάρχουν ακόμη δημοσιευμένες μελέτες που να μελετώνται οι αλλαγές στην ιστολογία του ήπατος σε NAFLD με τους SGLT-2 αναστολείς.

### **4.3. Άλλες θεραπείες**

#### *Βιταμίνη E*

Στη μελέτη PIVENS, η βιταμίνη E (800 IU/ημέρα) βελτίωσε τη στεάτωση, τη φλεγμονή και τη διόγκωση των ηπατοκυττάρων και οδήγησε σε υποστροφή της NASH σε 36% των ασθενών (έναντι 21% στην ομάδα που ελάμβανε placebo). Επίσης, βελτίωσε τα επίπεδα τρανσαμινασών του ορού [122]. Υπάρχει προβληματισμός όσον αφορά τη μακροχρόνια ασφάλεια της χορήγησης βιταμίνης E κυρίως λόγω αύξησης της θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία, της αύξησης των αιμορραγικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, και της αύξησης του καρκίνου του προστάτη. Η βιταμίνη E μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με NASH χωρίς κίρρωση ή σακχαρώδη διαβήτη, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες πριν υπάρξουν ισχυρές συστάσεις για τη χορήγησή της [68].

#### *Αρκτοδεοξυχολικό οξύ*

Το αρκτοδεοξυχολικό οξύ έχει μελετηθεί σε διάφορες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, όπου χορηγήθηκε σε διάφορες δόσεις για χρονική διάρκεια έως και 2 ετών, αλλά έδειξε μόνο βιοχημική και όχι ιστολογική βελτίωση. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν το αρκτοδεοξυχολικό οξύ στη θεραπεία της NAFLD και NASH [68]. Το nor-αρκτοδεοξυχολικό οξύ βρίσκεται υπό μελέτη σε ασθενείς με NASH [135].

#### *Αντιμετώπιση NAFLD μέσω ελάττωσης της φερριτίνης*

Η συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και η απομάκρυνση του σιδήρου ακολούθως βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη [136]. Στη NAFLD τα επίπεδα φερριτίνης ορού είναι συχνά αυξημένα, με

παράλληλα μεταβαλλόμενες τιμές κορεσμού τρανσφερρίνης, και ανεξάρτητα από γονιδιακούς πολυμορφισμούς οικογενούς αιμοχρωμάτωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, παρεμβάσεις αφαίμαξης ώστε να μειωθούν οι αποθήκες σιδήρου και να προκληθεί οριακή σιδηροπενία, έχουν δείξει βελτίωση του NAS score και της αντίστασης στην ινσουλίνη, χωρίς να επιδεινώνουν την ίνωση [137]. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα στην ιστολογική εικόνα του ήπατος και τα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία.

#### *Φάρμακα που τροποποιούν την εντερική χλωρίδα*

Τα προβιοτικά φαίνεται ότι τροποποιούν την εντερική χλωρίδα. Σε μία πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη NASH φάνηκε ότι η θεραπεία με προβιοτικά μείωσε την ηπατική εναπόθεση λίπους, όπως επιβεβαιώθηκε με μαγνητική φασματοσκοπία [138]. Επίσης άλλες μελέτες προτείνουν έναν πιθανό ρόλο των πρεβιοτικών ινών (άπεπτοι υδατάνθρακες που ρυθμίζουν το μικροβίωμα του εντέρου) στη θεραπεία της NAFLD, χωρίς τα δεδομένα να είναι ακόμη επαρκή [139].

#### *Υπολιπιδαιμικά φάρμακα*

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να μειώσουν την εναπόθεση λίπους στο ήπαρ [140], χρειάζονται όμως μεγαλύτερες και καλύτερα σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες για να αποδείξουν το πιθανό όφελος και την ασφάλειά τους.

Οι στατίνες δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η χρήση τους στη NAFLD είναι ασφαλής, χωρίς επιπλέον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας και μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα τρανσαμινασών, χωρίς να έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την ιστολογική εικόνα [141].

Πρόσφατα δεδομένα από μελέτες όπου χορηγήθηκε εξετιμίμπη δεν έδειξαν θετικά αποτελέσματα [142].

Οι PPARα αγωνιστές όπως η φαινοφιβράτη, δεν έχει φανεί ότι έχουν κάποια επίδραση στη NAFLD/NASH, αν και χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας με πολύ καλά αποτελέσματα [143].

#### *Φάρμακα που βρίσκονται σε φάση II/III κλινικών μελετών*

Πολλά φάρμακα βρίσκονται σε φάση II/III κλινικών μελετών καθώς το θεραπευτικό πεδίο της NAFLD/NASH είναι ταχέως εξελισσόμενο. Τα φάρμακα αυτά στοχεύουν πολλαπλά μονοπάτια της παθογένειας της νόσου. Ενδεικτικά μελετώνται τα παρακάτω:

1. PPAR αγωνιστές όπως το saroglitazar, ένας διπλός PPARα/γ αγωνιστής, το Elafabrinor, ένας διπλός PPARα/δ αγωνιστής και ο ran-PPAR αγωνιστής IVA337, ένας αντι-ινωτικός παράγοντας με μοναδικό μηχανισμό δράσης καθώς ενεργοποιεί τους α, γ και δ PPAR υποδοχείς και βρίσκεται υπό μελέτη [119].

2. Το Obeticholic acid που δρα ως αγωνιστής των Farnesoid X receptors. Ο τελευταίος υποδοχέας έχει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση των χολικών οξέων, εκφράζεται στο ήπαρ, το έντερο και τα νεφρά και επηρεάζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων, καθώς και την ευαισθησία στην ινσουλίνη [144].

3. Ο FGF 21 (fibroblast growth factor 21), μία ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ και δρα κυρίως σε καταστάσεις νηστείας ώστε να ρυθμίσει το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων, να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, να μειώσει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και να μειώσει το σωματικό βάρος αμβλύνοντας την υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία [145].

4. Αντιϊνωτικοί και αντιαποπτωτικοί παράγοντες όπως το Cenicriviroc, που μειώνει τον αριθμό των CD14 κυττάρων που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και βελτιώνει την ίνωση [146], καθώς και άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην απόπτωση όπως το selonsertib, ένας αναστολέας της Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) [147].

5. Αντιϊνωτικοί παράγοντες όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα simtuzumab έναντι της Lysyl oxidase like-2 (LOXL2) που ανήκει σε μια οικογένεια ενζύμων που εμπλέκονται στη μετατροπή του εξωκυτταρίου matrix, οδηγώντας σε διαμόρφωση του κολλαγόνου και οδηγού σε ίνωση [147].

#### *Βαριατρική (μεταβολική) χειρουργική*

Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και τη φαρμακοθεραπεία, η βαριατρική επέμβαση είναι μία επιλογή για τη μείωση του βάρους και των μεταβολικών επιπλοκών και παρέχει σταθερά αποτελέσματα στο βάθος του χρόνου. Έχει φανεί από μελέτες ότι τα βαριατρικά χειρουργεία επιδρούν στη βλάβη του ήπατος και βελτιώνουν τη φλεγμονή, τη νέκρωση και την ίνωση. Μία πρόσφατη μελέτη όπου οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για ένα έτος, έδειξε ότι η απώλεια βάρους μετά το χειρουργείο οδήγησε σε υποστρόφη της NASH στο 85% των ασθενών και βελτίωσε την ίνωση στο 34% [148,149]. Παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα το όφελος πρέπει να αντισταθμιστεί με περι- και μετεγχειρητικές επιπλοκές.

#### *Μεταμόσχευση ήπατος*

Ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος έχουν οι ασθενείς με NAFLD-μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο [68]. Η κίρρωση

ήπατος που οφείλεται στη NAFLD είναι ανάμεσα στις 3 κύριες ενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος. Η 3 ετής και 5 ετής επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση δε διαφέρει ανάμεσα στους ασθενείς με παρουσία και απουσία NAFLD, αν και οι ασθενείς με NAFLD έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάματα και σήψη. (145,146). Η συνολική θνητότητα σχετίζεται με το BMI και την συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη.(147)

## **5.Προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) για NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2**

Όπως προαναφέρθηκε, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρατηρείται όχι μόνο υψηλότερος επιπολασμός NAFLD αλλά και υψηλότερος επιπολασμός NASH και προχωρημένου σταδίου ίνωσης. Παρ'όλα αυτά υπάρχει ακόμη αβεβαιότητα για τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται, τις θεραπευτικές επιλογές και το μακροχρόνιο όφελος του screening. Ο εργαστηριακός έλεγχος της ηπατικής βιοχημείας μπορεί να είναι φυσιολογικός σε ασθενείς με NAFLD και άρα δεν είναι αρκετά ευαίσθητος δείκτης. Αντιθέτως, το υπερηχογράφημα ήπατος είναι δυνητικά πιο ευαίσθητη μέθοδος, αλλά η χρησιμότητά του στον προσυμπτωματικό έλεγχο δεν έχει αποδειχθεί ακόμη.

Πρόσφατα δεδομένα από μία μελέτη σε μεγάλο δείγμα ασθενών με ΣΔ τύπου 2 (1918 ασθενείς) έδειξαν ότι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και επιπλέον παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο και μπορεί να αποτελέσουν στόχο για προσυμπτωματικό έλεγχο. Σε αυτή τη μελέτη 18% των ασθενών παρουσίασαν αυξημένη ηπατική ακαμψία στην ελαστογραφία ήπατος και 94 από αυτούς υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος. Υψηλό ποσοστό (50%) αυτών των ασθενών παρουσίαζαν NASH και ίνωση F3-



F4, εύρημα που δείχνει ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος θα μπορούσε να ανιχνεύσει ασθενείς με κίρρωση λόγω NAFLD. Αυτοί οι ασθενείς στην πορεία θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τον έλεγχο για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και κίρρωση οισοφάγου [77].

Προς το παρόν, σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 (American Association of the Study of Liver Diseases) δεν συστήνεται συστηματικός προσυμπτωματικός έλεγχος ρουτίνας για NAFLD σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με ΣΔ τύπου 2 και παχυσαρκία [151]. Αντιθέτως, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές οδηγίες του 2015 (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) συστήνεται ο έλεγχος ατόμων με παχυσαρκία ή οποιοδήποτε άλλο χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου μέσω υπερηχογραφήματος και μέτρησης τρανσαμινασών και βιοδεικτών στεάτωσης (NAFLD fibrosis score, FIB-4). Επιπλέον, δεν υπάρχουν συστάσεις στις κατευθυντήριες οδηγίες για τον προσυμπτωματικό έλεγχο για ηπατοκυτταρικό καρκίνο που μπορεί να προκύψει στη NAFLD ακόμη και επί απουσίας NASH [68].

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1.Σκοπός**

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμήσει:

1. τον επιπολασμό της NAFLD και της ίνωσης του ήπατος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και τη σχέση τους με δημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως το φύλο και την ηλικία, καθώς και τη διάρκεια του ΣΔ.
2. τη σχέση της NAFLD και της ίνωσης του ήπατος με τα διάφορα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τις παραμέτρους της γλυκαιμικής ρύθμισης, του λιπιδαιμικού προφίλ, της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.
- 3.τη σχέση της NAFLD και της ίνωσης του ήπατος με τις μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ όπως η νευροπάθεια, η νεφροπάθεια, η αμφιβληστροειδοπάθεια και τις μακροαγγειακές επιπλοκές όπως η στεφανιαία νόσος, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος και η περιφερική αρτηριακή νόσος, καθώς επίσης και τη συσχέτισή τους με τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, την ταχύτητα αγωγής σφυγμικού κύματος καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας (cf-PWV) και τη συστολική και διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.

### **2.Ασθενείς και μέθοδοι**

#### **2.1. Σχεδιασμός**

Συγχρονική (cross-sectional), μη τυχαιοποιημένη, μελέτη παρατήρησης.

## **2.2. Ασθενείς**

Μελετήθηκαν ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (N=22) που παρακολουθούνται στο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο του ΓΝΑ «Λαϊκό». Οι ασθενείς δεν επιλέχθηκαν με κάποιο συγκεκριμένο κριτήριο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης οινόπνεύματος ή άλλα αίτια χρόνιας ηπατοπάθειας.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου και όλοι οι ασθενείς έχουν υπογράψει το έντυπο γραπτής συγκατάθεσης.

## **2.3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **2.3.α. Ανθρωπομετρικές μέθοδοι, μέτρηση αρτηριακής πίεσης**

Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) υπολογίστηκε ως το βάρος (kg) προς το ύψος σε μέτρα στο τετράγωνο ( $m^2$ ). Ως παχυσαρκία ορίστηκε ο υπολογισμός  $BMI \geq 30$ . Η περίμετρος μέσης μετρήθηκε στη μεσότητα μεταξύ της κατώτερης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας. Ως κεντρική παχυσαρκία ορίζεται η περίμετρος μέσης  $\geq 94$  cm στους άνδρες και  $\geq 80$  cm στις γυναίκες [151].

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε καθιστή θέση στο βραχίονα, μετά από 5λεπτη ανάπαυση, χρησιμοποιώντας ένα αξιόπιστο αυτόματο πιεσόμετρο με το ενδεδειγμένο μέγεθος περιχειρίδας και υπολογίστηκε ο μέσος όρος της δεύτερης και τρίτης μέτρησης. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες [152], ως ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ορίστηκαν οι ασθενείς που:

- ήδη ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή.

- εμφάνισαν τιμές αρτηριακής πίεσης  $\geq 140/90$ mm Hg, κατά τη μέτρηση στο ιατρείο.

Υπολογίστηκε το συνολικό λίπος, το λίπος κορμού και το σπλαγχνικό λίπος σώματος και η μυϊκή μάζα με τη χρήση του λιπομετρητή “Tanita Body Composition Analyzer” και έγινε διαβάθμιση σύμφωνα με τους παρακάτω πίνακες.

**Πίνακας 1. Διαβάθμιση επιπέδων σπλαγχνικού λίπους.**

Σπλαγχνικό λίπος	1,0- 6,0	6,5- 12,5	13,0- 15,0	15,5- 17,5	18,0- 20,0	$\geq 20,5$
Κλίμακα διαβάθμισης	1	2	3	4	5	6
Ερμηνεία	Μέτρια		Υψηλά		Πολύ υψηλά	

**Πίνακας 2. Διαβάθμιση λίπους κορμού % για γυναίκες.**

Λίπος κορμού %	Τυπική απόκλιση	Κλίμακα	Ερμηνεία
<14,2	Έως -2SD	2	Χαμηλό
14,2 $\leq$ -<24,8	-2SD- -1SD	3	
24,9 $\leq$ -<29,4	-1SD- -1/2SD	4	Μέτριο
29,4 $\leq$ -<39,5	-1/2SD- +1/2SD	5	
39,5 $\leq$ -<44,5	+1/2SD- +1SD	6	

44,5≤-<54,6	+1SD- +2SD	7	Υψηλό
54,6≤-<64,7	+2SD- +3SD	8	
64,7≤	+3SD ή και περισσότερο	9	

**Πίνακας 3. Διαβάθμιση λίπους κορμού % για άνδρες.**

Λίπος κορμού %	Τυπική απόκλιση	Κλίμακα	Ερμηνεία
<7,3	Έως -3SD	1	Χαμηλό
7,3≤-<13,5	-3SD--2SD	2	
13,5≤-<19,7	-2SD --1SD	3	
19,7≤-<22,8	-1SD--1/2SD	4	Μέτριο
22,8≤-<29	-1/2SD--1/2SD	5	
29,0≤-<32,1	+1/2SD--1SD	6	
32,1≤-<38,3	+1SD--2SD	7	Υψηλό
38,3≤-<44,5	+2SD--3SD	8	
44,5≤-<	+3SD ή και περισσότερο	9	

**2.3.β. Βιοχημικές παράμετροι**

Όλοι οι εργαστηριακοί προσδιορισμοί διεξήχθησαν μετά από νυχτερινή νηστεία 12 ωρών. Σε όλους τους εξεταζόμενους έγινε αιμοληψία για τον έλεγχο γενικής αίματος, γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης νηστείας, γλυκοζυλιωμένης

αιμοσφαιρίνης (HbA1c), νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας και λιπιδαιμικού προφίλ. Ελήφθη δείγμα ούρων ώστε να μετρηθεί η κρεατινίνη και η λευκωματίνη και να υπολογιστεί ο λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων (albumin to creatinine ratio, ACR). Επιπλέον μετρήθηκαν ο σίδηρος ορού, η φερριτίνη και ο κορεσμός τρανσφερίνης.

Οι μετρήσεις έγιναν στα εργαστήρια του ΓΝΑ «Λαϊκό» (αιματολογικό, βιοχημικό, πυρηνικής ιατρικής).

Από τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας υπολογίστηκε ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA1-IR ως εξής:  $HOMA1-IR = (FPI \times FPG)/22.5$ , όπου FPI είναι η συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος νηστείας σε mU/l και FPG είναι η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος νηστείας σε mmol/l.

Συμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες [153], ως ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ορίστηκαν οι ασθενείς που:

- ήδη ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνη, εζετιμίμπη ή φιβράτη.
- Παρουσίαζαν τιμές LDL χοληστερόλης > 100 mg/dl, χωρίς την παρουσία συννοσηροτήτων όπως: 1)γνωστή καρδιαγγειακή νόσος, 2)χρόνια νεφρική νόσος (eGFR<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 3)βλάβη οργάνου στόχου π.χ. πρωτεϊνουρία, 4)ηλικία > 40 ετών, και παράγοντες κινδύνου όπως κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, χαμηλή HDL χοληστερόλη, θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου σε πρώτου βαθμού συγγενείς.
- Παρουσίαζαν τιμές LDL χοληστερόλης > 70 mg/dl, με την ταυτόχρονη παρουσία συννοσηροτήτων ή παραγόντων κινδύνου όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Η LDL υπολογίστηκε έμμεσα με τον τύπο του Friedewald: LDL χοληστερόλη= ολική χοληστερόλη-HDL χοληστερόλη- (τριγλυκερίδια/5), υπό την προϋπόθεση ότι τα τριγλυκερίδια ορού < 400 mg/dl.

Η νεφροπάθεια ορίστηκε σύμφωνα με τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου βάσει eGFR όπως υπολογίζεται με τους τύπους CKD-EPI ή MDRD. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο τύπος CKD-EPI.

**Πίνακας 5. Ταξινόμηση ΧΝΝ βάσει eGFR (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).**

Κατηγορία	eGFR	Περιγραφή
G1	>90	ΧΝΝ μόνο εάν υπάρχει ένδειξη νεφρικής βλάβης: πρωτεϊνουρία/αιματοουρία, παθολογικά ευρήματα στη βιοψία/απεικόνιση, σωληναριακή διαταραχή, μεταμόσχευση
G2	60-89	
G3a	45-59	Ήπια-μέτρια ↓ GFR
G3b	30-44	Μέτρια-σοβαρή ↓GFR
G4	15-29	Σοβαρή ↓GFR
G5	<15	Νεφρική ανεπάρκεια

Ως μικροαλβουμιουρία ορίστηκε ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ACR (albumin to cratinin ratio) σε τυχαίο δείγμα ούρων > 30 mg/g, και ως μακροαλβουμιουρία ο λόγος ACR > 300 mg/g. Ως νεφροπάθεια ορίστηκε ο υπολογισμός eGFR< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ή η παρουσία αλβουμιουρίας με ACR>30 mg/g.

### **2.3.γ.Υπερηχογράφημα καρδιάς**

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχογράφημα καρδιάς στο εργαστήριο υπερήχων καρδιάς του νοσοκομείου μας.

### **2.3.δ.Υπερηχογράφημα και ελαστογραφία ήπατος**

Ο βαθμός της λιπώδους διήθησης εκτιμήθηκε με υπερηχογράφημα ήπατος και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν παρουσίαζαν χαμηλού ( $\leq 1^{\text{ου}}$  βαθμού) ή υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση ( $> 1^{\text{ου}}$  βαθμού). Η βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος βασίστηκε στην εκτίμηση της ακαμψίας του ηπατικού παρεγχύματος με τη μέθοδο της shearwave ελαστογραφίας ήπατος, και πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο της γαστρεντερολογικής κλινικής του νοσοκομείου μας, που βρίσκεται στο χώρο της Ιατρικής Σχολής. Η ηπατική ακαμψία μετριέται σε kPa. Τα συνήθη όρια που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη NAFLD είναι  $\leq 7\text{kPa}$  για F0-F1,  $\geq 7,5\text{kPa}$  για F2,  $\geq 10\text{ kPa}$  για F3 (σημαντική ίνωση),  $\geq 14\text{ kPa}$  για F4 (κίρρωση). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν παρουσίαζαν ήπια (F0/F1) ή προχωρημένη (F2-F4) ίνωση.

### **2.3.ε.Έλεγχος της ταχύτητας αγωγής σφυγμικού κύματος καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας (cfPWV)**

Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας έγινε με μέτρηση της ταχύτητας αγωγής σφυγμικού κύματος καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας (cfPWV) (με υπολογισμό υπολογισμό του χρόνου ανόδου του σφυγμικού κύματος στην καρωτίδα και μηριαία αρτηρία σε σχέση με το έπαρμα R στο ηλεκτροκαρδιογράφημα) με τη συσκευή SphygmoCor (AtCor Medical, West Ryde, New SouthWales, Australia). Ο εξοπλισμός είναι διαθέσιμος στο Εργαστήριο του Διαβητολογικού



Κέντρου της ΑΠΠΚ στην Ιατρική Σχολή. Οι παθολογικές τιμές ορίστηκαν σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 6. Φυσιολογικές τιμές PWV, βάσει υπολογισμού άμεσης απόστασης καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας.**

Ηλικία	Μέση τιμή ( $\pm$ SD)	Διάμεση τιμή (10-90 εκατοστημόριο)
<30	7,7 (5,9-9,5)	7,6 (6,6-8,9)
30-39	8,2(4,8-11,5)	8,0(6,5-9,9)
40-49	9,0(5,7-12,2)	8,6(7,3-10,8)
50-59	10,4(5,6-15,1)	10,1(7,9-12,5)
60-69	12,8(6,9-12,8)	12,2(9,9-16,3)
$\geq$ 70	13,6(6,9-20,4)	13,3(10,0-18,2)

### **2.3.ζ. Έλεγχος περιφερικής νευροπάθειας/νευροπάθειας καρδιαγγειακού αυτονόμου νευρικού συστήματος και των λοιπών επιπλοκών του ΣΔ**

Ο έλεγχος της περιφερικής νευροπάθειας έγινε μέσω του υπολογισμού:

1. του δείκτη συμπτωμάτων νευροπάθειας (NSS) με μέγιστο βαθμό 9/9 (Πίνακας 7).
2. του δείκτη νευρολογικής ανικανότητας (NDS) με την εκτίμηση της αίσθησης του πόνου, των δονήσεων, της θερμοκρασίας και τον έλεγχο των αντανακλαστικών του αχιλλείου τένοντα, με μέγιστο βαθμό 10/10 (Πίνακας 8).

3.του ουδού αντίληψης των δονήσεων (ΟΑΔ) με βιοθεσιόμετρο (Bio-medical Instrument Company, Cleveland, OH, USA). Οι παθολογικές τιμές ορίστηκαν σύμφωνα με τα φυσιολογικά όρια ανά ηλικία [154].

Η διαβητική νευροπάθεια ορίζεται ως  $NDS \geq 6$  με ή χωρίς συμπτώματα νευροπάθειας, ή  $NDS \geq 3$  και  $NSS \geq 5$  ή παθολογική τιμή ΟΑΔ και  $NSS \geq 3$  ή  $NDS \geq 3$  [155].

**Πίνακας 7. Δείκτης συμπτωμάτων νευροπάθειας (NSS).**

Περιγραφή	Κόπωση, κράμπες, πόνος σαν σουβλιά	1
	Καύσος, αιμωδία, βελόνες	2
Εντόπιση	Μηρός	0
	Γάμπες	1
	Πόδια	2
Χρόνος επιδείνωσης	Ημέρα	0
	Διαλείπων	1
	Νύχτα	2
Ξυπνάει από τον ύπνο	Όχι	0
	Ναι	1
Ανακούφιση με	Ανάπαυση	0
	Όρθια θέση	1
	Περπάτημα	2

$NSS = \dots / 9$

**Πίνακας 8. Δείκτης νευρολογικής ανικανότητας (NDS).**

		ΔΕΞΙΑ	ΑΡΙΣΤΕΡΑ
Μεγάλο δάκτυλο	αίσθηση του πόνου	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1
	αίσθηση δονήσεων	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1
Ράχη άκρου ποδός	αίσθηση θερμού-ψυχρού	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1	φυσιολογικό = 0 παθολογικό = 1
Αχίλλεια αντανακλαστικά		φυσιολογικό = 0 με επίταση = 1 παθολογικό = 2	φυσιολογικό = 0 με επίταση = 1 παθολογικό = 2

NDS= ..... / 10

Η προσέγγιση της νευροπάθειας του καρδιαγγειακού αυτόνομου νευρικού συστήματος έγινε με τις δοκιμασίες κατά Ewing και Clarke όπου μελετάται 1. η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία της βαθιάς αναπνοής (E/I), 2. η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία της λήψης όρθιας θέσης από την ύπτια (λόγος 30s:15s), 3. η μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία Valsalva (VR), 4. η ύπαρξη ορθοστατικής υπότασης (πτώση

συστολικής ΑΠ  $\geq 30$  mm Hg ή πτώση διαστολικής ΑΠ  $\geq 10$  mm Hg) [156].

Χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα VariaCardio Heart Rate Variability Analysis Program (Advanced Medical Diagnostics Group Ltd, Version 1.21.0.0266).

Η ύπαρξη ή όχι νευροπάθειας του καρδιαγγειακού αυτόνομου νευρικού συστήματος ορίστηκε ως συνολικός βαθμός  $\geq 4/8$  ή  $\geq 3/6$  για τους ασθενείς στους οποίους δεν έγινε η δοκιμασία Valsalva λόγω παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Επίσης, διενεργήθηκε 5λεπτη καταγραφή ΗΚΓ μετά από 5λεπτη ανάπαυση και αναλύθηκαν τα RR διαστήματα, από όπου προέκυψαν οι παράμετροι της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability- HRV) [157]. Στο πεδίο του χρόνου μετρήθηκαν οι εξής παράμετροι: mean R-R interval (NN), standard deviation of the R-R interval index (SDNN), root mean square of successive R-R interval differences (RMSSD). Στο πεδίο των συχνοτήτων η φασματική ανάλυση υπολογίστηκε με την ανάλυση Fourier (fast Fourier transformation analysis) σε 3 περιοχές : high frequency power (HF), low frequency power (LF) ,very low frequency power (VLF). Έγινε υπολογισμός της total power (TP) και του λόγου HF/LF ratio.

Η στεφανιαία νόσος ορίστηκε ως το ιστορικό στηθάγχης, οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αγγειοπλαστικής στεφανιαίων αγγείων ή χειρουργείο παράκαμψης στεφανιαίων αγγείων.

Η περιφερική αρτηριακή νόσος ορίστηκε ως το ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας, επεμβάσεων επαναιμάτωσης ή υπολογισμός κνημοβραχιόνιου δείκτη  $< 0,9$ .

Η αγγειακή εγκεφαλική νόσος ορίστηκε ως το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ιστορικό επέμβασης επαναγγείωσης στις καρωτίδες.

Η αμφιβληστροειδοπάθεια ορίστηκε ως η εύρεση στοιχείων παραγωγικής ή μη παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε πρόσφατο οφθαλμολογικό έλεγχο με βυθοσκόπηση.

### **2.3.η. Στατιστική ανάλυση**

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Η κανονική κατανομή των μεταβλητών εξετάστηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές δοκιμασίες ενώ για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές δοκιμασίες. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση/προχωρημένη ίνωση έγινε ανάλυση λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα (p) τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

### 3.Αποτελέσματα

#### 3.1.Δεδομένα πληθυσμού της μελέτης

Το δείγμα αποτελείται από 22 ασθενείς με μέση ηλικία τα 61,1 έτη (SD=9,7 έτη).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καθώς και στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό.

**Πίνακας 9. Δημογραφικά στοιχεία και στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό.**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Φύλο</b>	Άνδρες	14	63,6
	Γυναίκες	8	36,4
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		61,1 (9,7)	
<b>Κάπνισμα</b>	Όχι	7	31,8
	Ναι	5	22,7
	Πρώην	10	45,5
<b>Pack years<sup>1</sup>, μέση τιμή (SD)</b>		39,6 (31,8)	
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>	Όχι	8	36,4
	<3 φορές/εβδομάδα, <20g/φορά	11	50,0
	>=3 φορές/εβδομάδα, <20g/φορά	3	13,6
<b>Κατανάλωση καφέ</b>	Όχι	2	9,1
	1-2/ημέρα	17	77,3
	>2/ημέρα	3	13,6
<b>Διάρκεια ΣΔ, μέση τιμή (SD)</b>		12,6 (10)	
<b>Στατίνη</b>	Όχι	7	31,8
	Χαμηλής έντασης	1	4,5
	Μέτριας έντασης	10	45,5
	Υψηλής έντασης	4	18,2
<b>Ινσουλινοθεραπεία</b>	Όχι	14	63,6
	Ναι	8	36,4
<b>Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ</b>	Όχι	5	22,7
	Ναι	17	77,3
<b>Υπέρταση</b>	Όχι	5	22,7
	Ναι	17	77,3
<b>Δυσλιπιδαιμία</b>	Όχι	1	4,5
	Ναι	21	95,5

<sup>1</sup>αφορά στους καπνιστές και στους πρώην καπνιστές

Το 22,7% των ασθενών κάπνιζε ενεργά στην παρούσα φάση και το 45,5% κάπνιζε στο παρελθόν. Το 63,6% των ασθενών κατανάλωνε αλκοόλ σε μικρές ποσότητες και το 90,9% κατανάλωνε καφέ. Η μέση διάρκεια ΣΔ ήταν 12,6 έτη (SD=10 έτη). Το 68,2% των ασθενών ελάμβανε στατίνη και το 36,4% ελάμβανε ινσουλίνη. Επιπροσθέτως, το 77,3% των ασθενών είχε οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, το 77,3% είχε υπέρταση και το 95,5% είχε δυσλιπιδαιμία.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές που παρουσίαζαν οι ασθενείς.

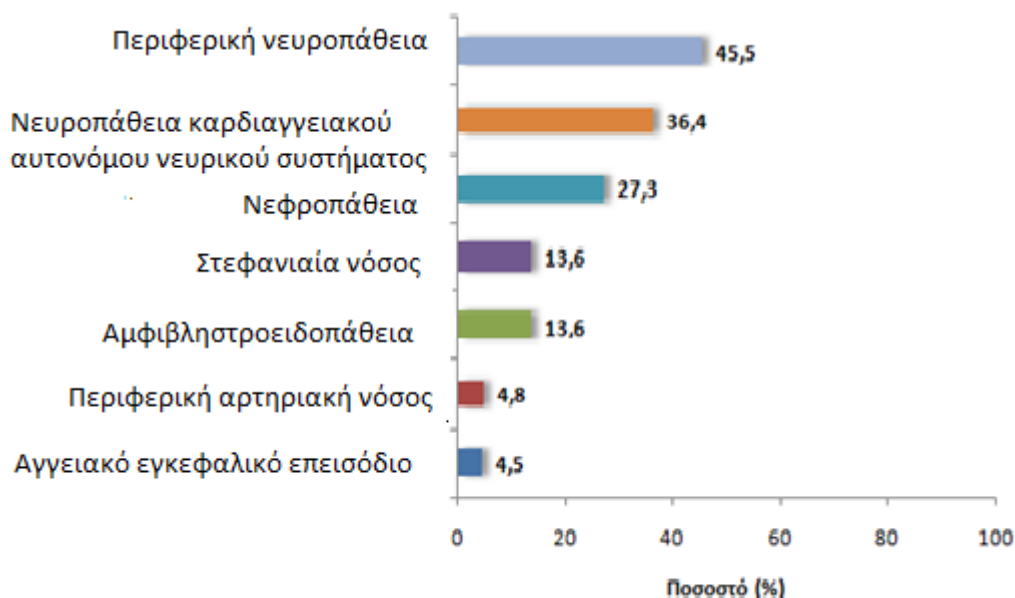
**Πίνακας 10. Μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ.**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Νεφροπάθεια</b>	Όχι	16	72,7
	Ναι	6	27,3
<b>Αλβουμινουρία</b>	Όχι (<30 mg/gr)	16	72,7
	Μικροαλβουμινουρία (30-300 mg/gr)	4	18,2
	Μακροαλβουμινουρία (>300 mg/gr)	2	9,1
<b>Περιφερική νευροπάθεια</b>	Όχι	12	54,5
	Ναι	10	45,5
<b>Νευροπάθεια καρδιαγγειακού αυτονόμου νευρικού συστήματος</b>	Όχι	14	63,6
	Ναι	8	36,4
<b>Αμφιβληστροειδοπάθεια</b>	Όχι	19	86,4
	Ναι	3	13,6
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	Όχι	19	86,4
	Ναι	3	13,6
<b>Περιφερική αρτηριακή νόσος</b>	Όχι	20	95,2
	Ναι	1	4,8
<b>Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</b>	Όχι	21	95,5
	Ναι	1	4,5

Όσον αφορά τις μικροαγγειακές επιπλοκές, το 27,3% των ασθενών παρουσίαζε νεφροπάθεια, το 45,5% περιφερική νευροπάθεια, το 36,4 % νευροπάθεια του καρδιαγγειακού αυτόνομου νευρικού συστήματος και το 13,6% αμφιβληστροειδοπάθεια. Όσον αφορά τις μακροαγγειακές επιπλοκές, το 13,6% των ασθενών έπασχε από στεφανιαία νόσο, το 4,8% από περιφερική αρτηριακή νόσο, ενώ το 4,5% των ασθενών ανέφερε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο παρελθόν. Στο σύνολο των ασθενών, το 27,3% παρουσίαζε αλβουμινουρία, εκ των οποίων το 18,2% μικροαλβουμινουρία και το 9,1% μακροαλβουμινουρία.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι επιπλοκές των συμμετεχόντων, με φθίνουσα σειρά.

**Γράφημα 1. Μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ.**





Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των ασθενών, στοιχεία για το συνολικό λίπος, το λίπος κορμού και το σπλαχνικό λίπος, καθώς και ο βαθμός της λιπώδους διήθησης που διαπιστώθηκε υπερηχογραφικά.

**Πίνακας 11. Ανθρωπομετρικά στοιχεία και βαθμός λιπώδους διήθησης.**

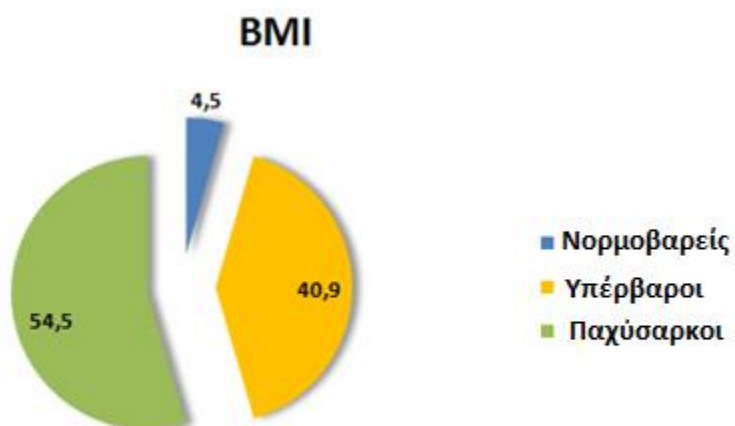
		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Βάρος, μέση τιμή (SD)</b>		94,6 (15,7)	
<b>BMI, μέση τιμή (SD)</b>		32,4 (4,1)	
<b>BMI</b>	Νορμοβαρείς	1	4,5
	Υπέρβαροι	9	40,9
	Παχύσαρκοι	12	54,5
<b>Λόγος μέσης-ισχίων, μέση τιμή (SD)</b>		1 (0,07)	
<b>Συνολικό λίπος (%), μέση τιμή (SD)</b>		33,4 (8,2)	
<b>Ελεύθερη λίπους μάζα (Kgr), μέση τιμή (SD)</b>		62,6 (14,3)	
<b>BMR (kcal), μέση τιμή (SD)</b>		1870,1(414)	
<b>Λίπος κορμού (%), μέση τιμή (SD), διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		41,1 (6,4)	41,1 (37,5 - 44)
<b>Επίπεδο λίπους κορμού</b>	Χαμηλό	0	0,0
	Μέτριο	5	22,7
	Υψηλό	17	77,3
<b>Σπλαχνικό λίπος, μέση τιμή (SD)</b>		18,5 (5,3)	
<b>Επίπεδο σπλαχνικού λίπους</b>	Μέτριο	3	13,6
	Υψηλό	7	31,8
	Πολύ υψηλό	12	54,5
<b>Λιπώδης διήθηση</b>	Όχι	0	0,0
	Βαθμού 1	9	40,9
	Βαθμού 1-2	2	9,1
	Βαθμού 2	10	45,5
	Βαθμού 2-3	0	0,0
	Βαθμού 3	1	4,5

Το 54,5% των ασθενών ήταν παχύσαρκοι και το 40,9% ήταν υπέρβαροι. Το μέσο συνολικό λίπος των ασθενών ήταν 33,4% (SD=8,2%). Το 77,3% των ασθενών είχε υψηλού επιπέδου λίπος κορμού και το 54,5% είχε πολύ υψηλού

επιπέδου σπλαχνικό λίπος. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν κάποιου βαθμού λιπώδη διήθηση, με το 59,1% των ασθενών να εμφανίζει λιπώδη διήθηση >1<sup>ου</sup> βαθμού.

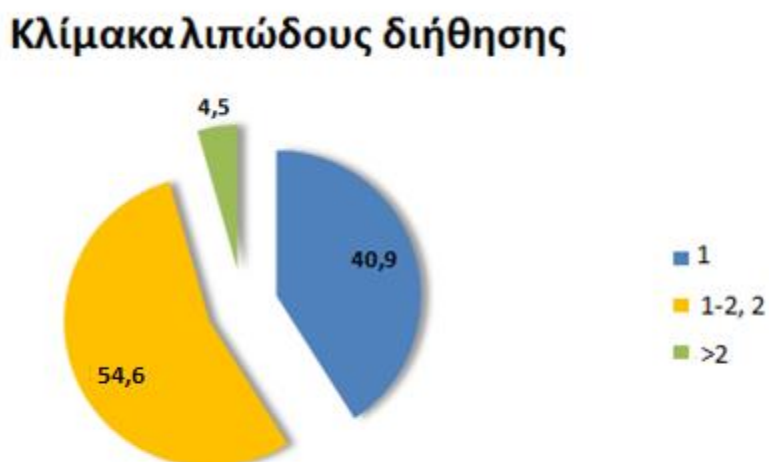
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το BMI των ασθενών.

**Γράφημα 2. BMI.**



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το επίπεδο λιπώδους διήθησης ήπατος των ασθενών.

**Γράφημα 3. Κλίμακα λιπώδους διήθησης ήπατος.**



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου των ασθενών.

**Πίνακας 12. Εργαστηριακές τιμές.**

	<b>Μέση τιμή (SD)</b>	<b>Διάμεσος (Ενδ. εύρος)</b>
<b>Αιματοκρίτης (%)</b>	40,2 (3,2)	40,4 (39 - 43,3)
<b>Αιμοσφαιρίνη (g/dl)</b>	13,5 (1,3)	13,5 (12,8 - 14,7)
<b>MCV (fL)</b>	82,9 (7,8)	85,5 (80,8 - 87,1)
<b>MCH (pg)</b>	27,8 (3)	28,6 (27,7 - 29,6)
<b>RDW (%)</b>	14,1 (1,3)	13,8 (13,1 - 15,1)
<b>WBC (/mL)</b>	7555 (1781,8)	7720 (6690 - 8370)
<b>PLT (x10<sup>3</sup>/mL)</b>	239,7 (50,2)	244 (197 - 274)
<b>Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)</b>	121,1 (24,6)	116 (104 - 132)
<b>Ουρία (mg/dl)</b>	37,5 (9,7)	35 (32 - 44)
<b>Κρεατινίνη (mg/dL)</b>	0,82 (0,23)	0,81 (0,61 - 0,97)
<b>eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	90,1 (17,9)	94,4 (76,4 - 99,6)
<b>HOMA-IR</b>	4,1 (3,1)	3,2 (2,5 - 4,4)
<b>Ολικά λευκώματα (g/dL)</b>	7,2 (0,3)	7,2 (7 - 7,5)
<b>Αλβουμίνη (g/dL)</b>	4,5 (0,3)	4,5 (4,3 - 4,7)
<b>HbA1c (%)</b>	6,9 (0,8)	6,7 (6,3 - 7,3)
<b>ACR (mg/g)</b>	37,8 (76,6)	7,8 (3,9 - 24)
<b>Σίδηρος (μg/dL)</b>	74 (27,4)	69,5 (51 - 88)
<b>Φερριτίνη (ng/mL)</b>	78,8 (54,8)	70,5 (30 - 116,2)
<b>Κορεσμός τρανσφερίνης (%)</b>	22,5 (8,9)	21 (16 - 26)
<b>Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)</b>	0,42 (0,17)	0,39 (0,31 - 0,46)
<b>SGOT (U/L)</b>	20,7 (5,6)	21 (16 - 23)
<b>SGPT (U/L)</b>	23,3 (8)	22,5 (18 - 26)
<b>γGT (U/L)</b>	27,8 (13,8)	25 (21 - 35)
<b>ALP (U/L)</b>	65,5 (24,9)	63,5 (50 - 76)
<b>INR</b>	0,99 (0,32)	0,92 (0,89 - 0,97)
<b>TSH (mIU/L)</b>	1,69 (1,02)	1,48 (1,05 - 2,35)
<b>Ολική χοληστερόλη (mg/dL)</b>	163 (44,3)	160 (136 - 180)
<b>LDL (mg/dl)</b>	86,9 (31,8)	85,2 (60,4-106)
<b>HDL (mg/dL)</b>	41,5 (11,7)	40,7 (31,8 - 48)
<b>Τριγλυκερίδια (mg/dL)</b>	180,4 (192,2)	110,5 (89 - 210)
<b>Ουρικό οξύ (mg/dL)</b>	5 (1,1)	5,2 (4,5 - 5,6)

Η μέση τιμή HbA1c ήταν 6,9% (SD=0,8).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία των ασθενών που αφορούν τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (HRV).

**Πίνακας 13. Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (HRV).**

	<b>Μέση τιμή (SD)</b>	<b>Διάμεσος (Ενδ. εύρος)</b>
<b>LF power</b>	229,2 (326,2)	94,4 (41,3 - 225,7)
<b>HF power</b>	175 (231,6)	63,8 (22,6 - 185)
<b>Total power</b>	404,2 (445,3)	257,6 (67,9 - 651,1)
<b>LF/HF</b>	3,3 (5,4)	1,8 (1,1 - 3,7)
<b>NNmean</b>	842,5 (114,5)	836,5 (781 - 932)
<b>SDNN</b>	31,7 (18,4)	28,7 (18 - 42,9)
<b>MSDD</b>	751 (960,7)	237,5 (84,7 - 872,8)

Στον παρακάτω πίνακα δίνονται τα στοιχεία της ταχύτητας αγωγής σφυγμικού κύματος (Pulse wave velocity, cf-PWV).

**Πίνακας 14. Pulse wave velocity (cf-PWV).**

	<b>Μέση τιμή (SD)</b>	<b>Διάμεσος (Ενδ. εύρος)</b>
<b>PULSE WAVE VELOCITY (m/sec)</b>	12,7 (3,2)	12,1 (10,1 - 13,5)
<b>PULSE WAVE VELOCITY (m/sec), N (%)</b>		
Φυσιολογικό		9 (40,9)
Παθολογικό		13 (59,1)

Η μέση τιμή Pulse wave velocity ήταν 12,7 m/sec (SD=3,2 μονάδες), ενώ το 59,1% των ασθενών παρουσίαζε παθολογικές τιμές.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία των ασθενών από το υπερηχογράφημα καρδιάς.

**Πίνακας 15. Μετρήσεις υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης.**

	<b>Μέση τιμή (SD)</b>	<b>Διάμεσος (Ενδ. εύρος)</b>
<b>ISVD (mm)</b>	11,1 (0,7)	11 (10,7 - 11,7)
<b>PWD (mm)</b>	10,8 (0,9)	10,8 (10,5 - 11,3)
<b>LVESD (mm)</b>	31,3 (5,2)	30,5 (28 - 32)
<b>LVEDD (mm)</b>	46,9 (5,6)	48,5 (46 - 50)
<b>Κλάσμα εξώθησης (%)</b>	60,2 (4,5)	60 (58 - 63)
<b>LVOT (mm)</b>	20,8 (6,4)	22 (21 - 23)
<b>LVOT flow (AUC)</b>	20,4 (1,8)	20 (19 - 22)
<b>DT (msec)</b>	201,6 (14)	197,5 (190 - 215)
<b>IVRT (mm/sec)</b>	95,8 (6,1)	97 (91 - 102)
<b>A (cm/sec)</b>	74,1 (7,6)	74,5 (70 - 78)
<b>E (cm/sec)</b>	65,7 (9,5)	67 (58 - 70)
<b>E' (cm/sec)</b>	9 (1,1)	9 (8,5 - 9)
<b>AoSD (mm)</b>	34,3 (3,1)	33,8 (31,5 - 36,9)
<b>AoDD (mm)</b>	32,6 (3,1)	32,2 (29,9 - 35,1)
<b>Left atrium (mm)</b>	41,3 (4)	42 (40,5 - 44)

Η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης των ασθενών ήταν 60,2% (SD=4,5%).

Επίσης, το μέσο DT ήταν 201,6 msec (SD=14 msec) και το μέσο IVRT ήταν 95,8 mm/sec (SD=6,1 mm/sec).

### **3.2.Συσχέτιση λιπώδους διήθησης ήπατος με τα διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.**

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, καθώς και στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης του ήπατος.

**Πίνακας 16. Δημογραφικά στοιχεία και στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης.**

		Κλίμακα λιπώδους διήθησης				P
		1		>1		
		N	%	N	%	
<b>Φύλο</b>	Άντρες	6	42,9	8	57,1	1,000**
	Γυναίκες	3	37,5	5	62,5	
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		65,7 (8,8)		57,9 (9,3)		0,064 <sup>+</sup>
<b>Κάπνισμα</b>	Όχι/ Πρώην	7	41,2	10	58,8	1,000**
	Ναι	2	40,0	3	60,0	
<b>Pack years<sup>1</sup>, μέση τιμή (SD)</b>		59 (37,9)		29,9 (24,9)		0,095 <sup>+</sup>
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>	Όχι	3	37,5	5	62,5	1,000**
	Ναι	6	42,9	8	57,1	
<b>Κατανάλωση καφέ</b>	Όχι	1	50,0	1	50,0	1,000**
	Ναι	8	40,0	12	60,0	
<b>Διάρκεια ΣΔ, μέση τιμή (SD)</b>		10,2 (11)		14,3 (9,3)		0,353 <sup>+</sup>
<b>Στατίνη</b>	Όχι	2	28,6	5	71,4	0,648**
	Ναι	7	46,7	8	53,3	
<b>Ινσουλινοθεραπεία</b>	Όχι	8	57,1	6	42,9	0,074**
	Ναι	1	12,5	7	87,5	
<b>Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ</b>	Όχι	3	60,0	2	40,0	0,609**
	Ναι	6	35,3	11	64,7	
<b>Υπέρταση</b>	Όχι	2	40,0	3	60,0	1,000**
	Ναι	7	43,8	9	56,3	

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>\*\*</sup>Fisher's exact test <sup>1</sup>αφορά στους καπνιστές και στους πρώην καπνιστές

Ο βαθμός λιπώδους διήθησης του ήπατος δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία, τη διάρκεια ΣΔ, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, τη λήψη στατίνης, την ινσουλινοθεραπεία ή το ιστορικό υπέρτασης.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι επιπλοκές που παρουσίαζαν οι ασθενείς ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης του ήπατος.

**Πίνακας 17. Λιπώδης διήθηση και μικροαγγειακές/μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ.**

		Κλίμακα λιπώδους διήθησης				P Fisher's exact test
		1		>1		
		N	%	N	%	
Νεφροπάθεια	Όχι	6	37,5	10	62,5	0,655
	Ναι	3	50,0	3	50,0	
Αλβουμινουρία	<30 mg/gr	6	37,5	10	62,5	1,000
	≥30 mg/gr	3	50,0	3	50,0	
Περιφερική νευροπάθεια	Όχι	4	33,3	8	66,7	0,666
	Ναι	5	50,0	5	50,0	
Νευροπάθεια καρδιαγγειακού αυτονόμου νευρικού συστήματος	Όχι	4	28,6	10	71,4	0,187
	Ναι	5	62,5	3	37,5	
Αμφιβληστροειδοπάθεια	Όχι	8	42,1	11	57,9	1,000
	Ναι	1	33,3	2	66,7	
Στεφανιαία νόσος	Όχι	8	42,1	11	57,9	1,000
	Ναι	1	33,3	2	66,7	
Περιφερική αρτηριοπάθεια	Όχι	9	45,0	11	55,0	1,000
	Ναι	0	0,0	1	100,0	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Όχι	8	38,1	13	61,9	0,409
	Ναι	1	100,0	0	0,0	

Η συχνότητα των επιμέρους μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των ασθενών ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης του ήπατος.

**Πίνακας 18. Λιπώδης διήθηση και ανθρωπομετρικά στοιχεία.**

		Κλίμακα λιπώδους διήθησης				P
		1		>1		
		N	%	N	%	
<b>Βάρος, μέση τιμή (SD)</b>		87,9 (16,3)		99,3 (14,1)		0,533 <sup>+</sup>
<b>BMI, μέση τιμή (SD)</b>		29,8 (3,5)		34,2 (3,6)		0,723 <sup>+</sup>
<b>BMI</b>	Νορμοβαρείς/ Υπέρβαροι	7	70,0	3	30,0	0,655 <sup>**</sup>
	Παχύσαρκοι	2	16,7	10	83,3	
<b>Λόγος μέσης-ισχίων, μέση τιμή (SD)</b>		0,96 (0,08)		1,02 (0,06)		0,072 <sup>+</sup>
<b>Λίπος (%), μέση τιμή (SD)</b>		32,6 (8,5)		33,9 (8,3)		0,732 <sup>+</sup>
<b>Ελεύθερη λίπους μάζα (Kgr), μέση τιμή (SD)</b>		58,9 (16,2)		64,9 (13,2)		0,362 <sup>+</sup>
<b>BMR (kcal), μέση τιμή (SD)</b>		1751,3 (467,1)		1943,2 (378,4)		0,314 <sup>+</sup>
<b>Λίπος κορμού (%), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		39,7 (5,9)	39,3 (35,1-43,2)	42,1 (6,8)	41,7 (39,5-44)	0,357 <sup>**</sup>
<b>Επίπεδο λίπους κορμού</b>	Μέτριο	2	40,0	3	60,0	1,000 <sup>**</sup>
	Υψηλό	7	41,2	10	58,8	
<b>Σπλαχνικό λίπος, μέση τιμή (SD)</b>		17,6 (4,9)		19,2 (5,7)		0,508 <sup>+</sup>
<b>Επίπεδο σπλαχνικού λίπους</b>	Μέτριο/ Υψηλό	5	50,0	5	50,0	0,666 <sup>**</sup>
	Πολύ υψηλό	4	33,3	8	66,7	

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>\*\*</sup>Mann-Whitney test <sup>\*\*</sup>Fisher's exact test

Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι εργαστηριακές μετρήσεις των ασθενών, ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης του ήπατος.

**Πίνακας 19.Λιπώδης διήθηση και εργαστηριακές τιμές.**

	Κλίμακα λιπώδους διήθησης				P
	1		>1		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>Αιματοκρίτης (%)</b>	39,5 (3,3)	39,2 (39,2 -40,5)	40,7 (3,3)	41,1 (39 - 43,3)	0,419 <sup>+</sup>
<b>Αιμοσφαιρίνη (g/dL)</b>	13,3 (1,4)	13,1 (12,4 -13,6)	13,7 (1,4)	13,9 (12,9 - 14,7)	0,507 <sup>+</sup>
<b>MCV (fL)</b>	84,7 (7,9)	86 (85,1- 89,1)	81,6 (7,8)	83,7 (80,5 - 86,6)	0,151 <sup>++</sup>
<b>MCH (pg)</b>	28,3 (3,1)	29,1 (28 - 29,9)	27,5 (2,9)	27,9 (26,7 - 29,4)	0,141 <sup>++</sup>
<b>RDW (%)</b>	14,5 (1,1)	14,3 (13,6 -15,1)	13,9 (1,4)	13,1 (13,1 - 14,2)	0,277 <sup>+</sup>
<b>WBC (/mL)</b>	6948,9 (1360,3)	7030 (6080-7790)	7974,6 (1963,7)	8190 (6710-8370)	0,191 <sup>+</sup>
<b>PLT (x10<sup>3</sup>/mL)</b>	258,4 (56,6)	264 (198 -285)	226,8 (42,7)	236 (194 - 253)	0,150 <sup>+</sup>
<b>Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)</b>	111,1 (14,7)	111 (107 - 120)	128 (28)	118 (102 - 152)	0,115 <sup>+</sup>
<b>Ουρία (mg/dL)</b>	41,6 (10,4)	39 (35 - 46)	34,6 (8,4)	34 (27 - 40)	0,098 <sup>+</sup>
<b>Κρεατινίνη (mg/dL)</b>	0,88 (0,24)	0,9 (0,64-1,03)	0,77 (0,23)	0,72 (0,61 - 0,93)	0,273 <sup>+</sup>
<b>eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	82,6 (18,4)	91 (64,4-97,8)	95,3 (16,4)	94,5 (87 - 103,8)	0,105 <sup>+</sup>
<b>HOMA</b>	3,6 (2,1)	2,8 (2,5 - 4,4)	4,5 (3,8)	3,5 (2,5 - 5,3)	0,644 <sup>++</sup>
<b>Ολικά λευκώματα (g/dL)</b>	7,2 (0,2)	7,2 (7,1 - 7,4)	7,2 (0,3)	7,2 (7 - 7,5)	0,608 <sup>+</sup>
<b>Αλβουμίνη (g/dL)</b>	4,5 (0,5)	4,5 (4,3 - 4,9)	4,5 (0,2)	4,5 (4,3 - 4,6)	0,896 <sup>+</sup>
<b>HbA1c (%)</b>	6,5	6,4	7,2	7,2	<b>0,035<sup>+</sup></b>

	(0,3)	(6,3 - 6,6)	(0,9)	(6,6 - 7,9)	
<b>ACR (mg/g)</b>	35 (49,2)	7,4 (5,1 - 69)	39,5 (91,4)	10 (3,4 - 15,4)	0,717 <sup>++</sup>
<b>Σίδηρος (μg/dL)</b>	78,1 (27,5)	74 (51 - 93)	71,1 (28)	69 (57-85)	0,566 <sup>+</sup>
<b>Φερριτίνη (ng/mL)</b>	65,3 (35,7)	63,3 (41,7 - 81)	88,1 (64,6)	79 (29,2-126,8)	0,349 <sup>+</sup>
<b>Κορεσμός τρανσφερίνης (%)</b>	23,8 (8,2)	23 (17,5 - 30)	21,7 (9,5)	21 (16 - 22)	0,618 <sup>+</sup>
<b>Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)</b>	0,4 (0,2)	0,4 (0,3 - 0,5)	0,4 (0,1)	0,4 (0,3 - 0,5)	0,569 <sup>++</sup>
<b>SGOT (U/L)</b>	24,3 (6,6)	23 (21 - 25)	18,2 (3)	19 (16 - 21)	<b>0,007<sup>+</sup></b>
<b>SGPT (U/L)</b>	21 (8,3)	20 (16 - 24)	24,9 (7,6)	24 (22 - 26)	0,108 <sup>++</sup>
<b>SGOT/ SGPT</b>	1,24 (0,41)	1,15 (1,00-1,31)	0,77 (0,19)	0,73 (0,67 - 0,85)	<b>0,001<sup>+</sup></b>
<b>gGT (U/L)</b>	27 (16)	22 (16 - 31)	28,3 (12,7)	25 (22 - 35)	0,833 <sup>+</sup>
<b>ALP (U/L)</b>	66,3 (25,2)	69 (45 - 73)	64,9 (25,7)	57 (50 - 76)	0,920 <sup>++</sup>
<b>INR</b>	0,92 (0,06)	0,89 (0,89-0,93)	1,04 (0,42)	0,94 (0,9 - 0,98)	0,454 <sup>++</sup>
<b>TSH (mIU/L)</b>	1,51 (0,98)	1,5 (0,83-2,29)	1,84 (1,07)	1,45 (1,1 - 2,4)	0,483 <sup>+</sup>
<b>Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)</b>	141,9 (26,6)	145 (124-161)	177,5 (49)	174 (146 - 213)	0,061 <sup>+</sup>
<b>LDL (mg/dL)</b>	72,2 (24,2)	71,8 (51,2-81,4)	98 (33,3)	96,6 (86,8-114,1)	0,065 <sup>+</sup>
<b>HDL (mg/dL)</b>	48,2 (11,3)	47 (45 - 59)	36,8 (9,8)	36 (31-41,4)	<b>0,020<sup>+</sup></b>
<b>Τριγλυκερίδια (mg/dL)</b>	107,1 (41,9)	93 (89 - 100)	231,1 (238)	165 (103-235)	<b>0,035<sup>++</sup></b>
<b>Ουρικό οξύ (mg/dL)</b>	4,9 (0,8)	4,8 (4,4 - 5,5)	5,1 (1,3)	5,3 (4,5 - 5,8)	0,709 <sup>+</sup>

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test

Οι ασθενείς με υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση (>1<sup>ου</sup> βαθμού) είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές HbA1c και τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλού βαθμού λιπώδη διήθηση (<1<sup>ου</sup> βαθμού) (p=0,035 και p=0,025,

αντίστοιχα). Αντίθετα, οι ασθενείς με υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές SGOT, SGOT/ SGPT και HDL σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλού βαθμού λιπώδη διήθηση ( $p=0,007$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,02$ , αντίστοιχα). Οι τιμές LDL έτειναν να είναι υψηλότερες στους ασθενείς με υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση, σε βαθμό όμως μη στατιστικά σημαντικό ( $p=0,065$ ). Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία των ασθενών που αφορούν τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (HRV), ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης του ήπατος.

**Πίνακας 20. Λιπώδης διήθηση και μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού.**

	Κλίμακα λιπώδους διήθησης				P
	1		>1		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>LF power</b>	138,6 (215,7)	52,3 (18,8 - 160,1)	284,9 (376)	193 (72,5 - 286)	0,169 <sup>++</sup>
<b>HF power</b>	27,6 (23,9)	25,1 (7,6 - 40,5)	265,6 (256,4)	157 (63,8 - 515,6)	<b>0,014<sup>++</sup></b>
<b>Total power</b>	166,2 (218,6)	84,8 (30,3 - 212,4)	550,7 (491,5)	444 (197,4 - 865)	<b>0,036<sup>++</sup></b>
<b>LF/HF</b>	5,6 (8,3)	2,5 (1,2 - 5,9)	1,9 (1,4)	1,8 (0,5 - 3)	0,310 <sup>++</sup>
<b>NNmean</b>	761 (96,5)	788 (740,8 - 820,9)	892,7 (96,1)	922,5 (800,3 - 961)	<b>0,007<sup>+</sup></b>
<b>SDNN</b>	25,1 (21,9)	19 (13,5 - 25,4)	35,8 (15,3)	36,3 (28,7 - 48,5)	0,202 <sup>+</sup>
<b>MSDD</b>	191,9 (284,8)	88,2 (37,5 - 198,7)	1095,1 (1074,4)	679,7 (237,5 - 1660,6)	<b>0,025<sup>++</sup></b>

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test \*Fisher's exact test

Οι ασθενείς με υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές HF power, Total power, NNmean και MSDD σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλού βαθμού λιπώδη διήθηση.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές Pulse wave velocity ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης του ήπατος.

**Πίνακας 21. Λιπώδης διήθηση και Pulse wave velocity.**

		Κλίμακα λιπώδους διήθησης				P
		1		>1		
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>PULSE WAVE VELOCITY</b>		13,9 (3,8)	12,3 (11 - 17,1)	11,9 (2,5)	11,8 (10 - 13,1)	0,148 <sup>+</sup>
<b>PWV N(%)</b>	Φυσιολογικό	4 (44,4)		5 (55,6)		1,000*
	Παθολογικό	5 (38,5)		8 (61,5)		

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test \*Fisher's exact test

Οι τιμές pulse wave velocity δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με το βαθμό της λιπώδους διήθησης.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία των ασθενών από το υπερηχογράφημα καρδιάς, ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης.

**Πίνακας 22. Λιπώδης διήθηση και μετρήσεις υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης.**

	Κλίμακα λιπώδους διήθησης				P
	1		>1		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
ISVD (mm)	10,9 (0,8)	11 (10,8 - 11)	11,3 (0,7)	11,5 (10,7 - 11,8)	0,247 <sup>+</sup>
PWD (mm)	10,3 (0,8)	10,7 (10 - 10,8)	11 (0,9)	11 (10,6 - 11,5)	0,086 <sup>+</sup>
LVESD (mm)	29,4 (3,3)	29 (27 - 31)	32,6 (6)	31 (29 - 33)	0,149 <sup>++</sup>
LVEDD (mm)	47,7 (2,5)	46,5 (46 - 49,8)	46,3 (7)	49 (47 - 50)	0,439 <sup>++</sup>
Κλάσμα εξώθησης (%)	58,1 (5,6)	60 (57 - 60)	61,7 (3)	63 (60 - 63)	0,072 <sup>++</sup>
LVOT (mm)	22,6 (2,6)	22 (21 - 23)	19,6 (7,9)	22 (21,5 - 23,5)	0,946 <sup>++</sup>
LVOT flow AUC	19,6 (2,1)	19,5 (18,5 - 21,5)	20,8 (1,4)	20,5 (20 - 22)	0,135 <sup>+</sup>
DT (msec)	199,3 (11,2)	200 (190 - 210)	203,2 (15,8)	195 (190 - 220)	0,533 <sup>+</sup>
IVRT (msec)	93,7 (6,9)	95 (88 - 97)	97,3 (5,3)	98 (93 - 102)	0,175 <sup>+</sup>
A (cm/sec)	77,2 (6,6)	77 (75 - 81)	72 (7,6)	73 (70 - 76)	0,113 <sup>+</sup>
E (cm/sec)	67,2 (8,8)	70 (62 - 70)	64,6 (10,1)	65 (56 - 70)	0,539 <sup>+</sup>
E' (cm/sec)	9,2 (1,4)	9 (9 - 10)	8,8 (0,8)	9 (8,3 - 9)	0,307 <sup>++</sup>
AoSD (mm)	34,7 (3,4)	33,4 (33 - 38,2)	34 (3,1)	34,1 (31,5 - 34,8)	0,633 <sup>+</sup>
AoDD (mm)	32,7 (3,2)	31,5 (31 - 35,7)	32,5 (3,1)	32,2 (29,9 - 34,9)	0,892 <sup>+</sup>
Left_atrium	40,3 (3,6)	41 (39 - 42,5)	42,1 (4,3)	42,8 (40,8 - 44)	0,335 <sup>+</sup>

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test

Οι μετρήσεις της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης δεν διέφεραν σημαντικά ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης.

Έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή το βαθμό λιπώδους διήθησης και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά, εργαστηριακά στοιχεία των ασθενών καθώς και τις επιπλοκές του ΣΔ, τα στοιχεία από το υπερηχογράφημα καρδιάς και τις παραμέτρους της καρδιακής μεταβλητότητας. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

	<b>OR (95% ΔΕ)*</b>	<b>P</b>
<b>SGOT/SGPT</b>	0,87 (0,76 - 0,99)	<b>0,047</b>
<b>HDL</b>	0,91 (0,83 – 0,99)	<b>0,025</b>

\*σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Ο λόγος SGOT/SGPT και η HDL των ασθενών βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση (> 1<sup>ου</sup> βαθμού).

Συγκεκριμένα:

- Όσο αυξάνεται ο λόγος SGOT/SGPT των ασθενών τόσο μειώνεται η πιθανότητα να έχουν υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση.
- Όσο αυξάνεται η HDL των ασθενών τόσο μειώνεται η πιθανότητα να έχουν υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση.

### 3.3.Συσχέτιση ακαμψίας/ίνωσης του ήπατος με τα διάφορα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η ακαμψία/ ίνωση του ήπατος, όπως υπολογίστηκε με τη χρήση της ελαστογραφίας ήπατος.

**Πίνακας 23. Ακαμψία/ ίνωση.**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Βαρύτητα ίνωσης</b>	F0-F1	12	54,5
	F2	6	27,3
	F3	1	4,5
	F4	3	13,6
<b>Ίνωση</b>	Ήπια (F0/F1)	12	54,5
	Προχωρημένη (F2/F3/F4)	10	45,5
<b>Ακαμψία (kPa), μέση τιμή (SD),διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		8,3 (4,3)	7 (5,3 - 8,7)

Το 54,5% των ασθενών παρουσίαζε ίνωση F0/F1, το 27,3% F2, το 4,5% F3 και το 13,6% F4. Συνολικά, το 54,5 % των ασθενών παρουσίαζε ήπια (F0/F1) και το 45,5 % προχωρημένη ίνωση (F2-F4). Η μέση τιμή ακαμψίας του ήπατος ήταν 8,3 kPa (SD=4,3 kPa).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών καθώς και στοιχεία από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

Πίνακας 24. Ίνωση και δημογραφικά στοιχεία/στοιχεία ατομικού και οικογενειακού ιστορικού.

		Ίνωση				P
		Ήπια (F0/F1)		Προχωρημένη (F2/F3/F4)		
		N	%	N	%	
<b>Φύλο</b>	Άνδρες	7	50,0	7	50,0	0,380**
	Γυναίκες	6	75,0	2	25,0	
<b>Ηλικία, μέση τιμή (SD)</b>		57,5 (8,2)		66,3 (9,8)		<b>0,031<sup>+</sup></b>
<b>Κάπνισμα</b>	Όχι/ Πρώην	11	64,7	6	35,3	0,609**
	Ναι	2	40,0	3	60,0	
<b>Pack years<sup>1</sup>, μέση τιμή (SD)</b>		36,1 (33,9)		44,9 (30,7)		0,618 <sup>+</sup>
<b>Κατανάλωση αλκοόλ</b>	Όχι	6	75,0	2	25,0	0,380**
	Ναι	7	50,0	7	50,0	
<b>Κατανάλωση καφέ</b>	Όχι	2	100,0	0	0,0	0,494**
	Ναι	11	55,0	9	45,0	
<b>Διάρκεια ΣΔ, μέση τιμή (SD)</b>		13,6 (8,7)		11,2 (12,1)		0,600 <sup>+</sup>
<b>Στατίνη</b>	Όχι	3	42,9	4	57,1	0,187**
	Ναι	10	66,7	5	33,3	
<b>Ινσουλινοθεραπεία</b>	Όχι	9	64,3	5	35,7	0,662**
	Ναι	4	50,0	4	50,0	
<b>Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ</b>	Όχι	1	20,0	4	80,0	0,116**
	Ναι	12	70,6	5	29,4	
<b>Υπέρταση</b>	Όχι	3	60,0	2	40,0	1,000**
	Ναι	9	56,3	7	43,8	

<sup>+</sup>Student's t-test \*\*Fisher's exact test <sup>1</sup>αφορά στους καπνιστές και στους πρώην καπνιστές

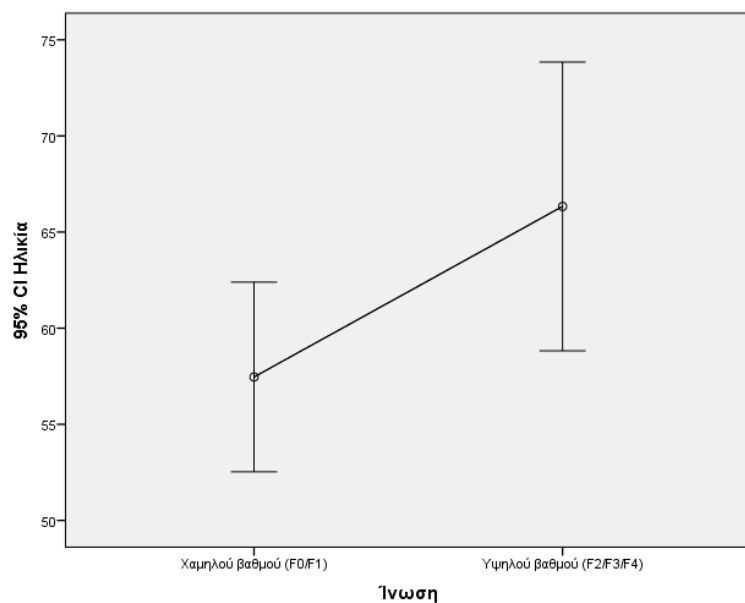


Οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση ( $p=0,031$ ).

Οι ασθενείς με ήπια και προχωρημένη ίνωση δεν φάνηκε να διαφέρουν σημαντικά όσον αφορά το φύλο, Το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, το ιστορικό καπνίσματος, τη λήψη στατίνης, την ινσουλινοθεραπεία και το ιστορικό υπέρτασης.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η ηλικία των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

**Γράφημα 4. Ίνωση και ηλικία.**



Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

**Πίνακας 25. Ίνωση και μικροαγγειακές/μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ.**

		Ίνωση				P Fisher 's exact test
		Ήπια (F0/F1)		Προχωρημένη (F2/F3/F4)		
		N	%	N	%	
<b>Νεφροπάθεια</b>	Όχι	10	62,5	6	37,5	0,770
	Ναι	3	50,0	3	50,0	
<b>Περιφερική νευροπάθεια</b>	Όχι	8	66,7	4	33,3	0,666
	Ναι	5	50,0	5	50,0	
<b>Νευροπάθεια καρδιαγγειακού αυτόνομου νευρικού συστήματος</b>	Όχι	8	57,1	6	42,9	1,000
	Ναι	5	62,5	3	37,5	
<b>Αμφιβληστροειδοπάθεια</b>	Όχι	12	63,2	7	36,8	0,544
	Ναι	1	33,3	2	66,7	
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	Όχι	11	57,9	8	42,1	1,000
	Ναι	2	66,7	1	33,3	
<b>Περιφερική αρτηριακή νόσος</b>	Όχι	12	60,0	8	40,0	0,429
	Ναι	0	0,0	1	100,0	
<b>Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</b>	Όχι	13	61,9	8	38,1	0,409
	Ναι	0	0,0	1	100,0	

Η συχνότητα των επιμέρους μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ανθρωπομετρικά στοιχεία των ασθενών καθώς και στοιχεία για το συνολικό λίπος, το λίπος κορμού και το σπλαχνικό λίπος, ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

**Πίνακας 26. Ίνωση και ανθρωπομετρικά στοιχεία.**

		Ίνωση				P
		Ήπια (F0/F1)		Προχωρημένη (F2/F3/F4)		
		N	%	N	%	
<b>Βάρος, μέση τιμή (SD)</b>		92,8 (16,6)		97,2 (14,9)		0,533 <sup>+</sup>
<b>BMI, μέση τιμή (SD)</b>		32,1 (4,5)		32,8 (3,7)		0,723 <sup>+</sup>
<b>BMI</b>	Νορμοβαρείς/ Υπέρβαροι	6	60,0	4	40,0	1,000 <sup>**</sup>
	Παχύσαρκοι	7	58,3	5	41,7	
<b>Λόγος μέσης-ισχίων, μέση τιμή (SD)</b>		0,98 (0,09)		1,03 (0,04)		0,111 <sup>+</sup>
<b>Λίπος (%), μέση τιμή (SD)</b>		35,7 (8,6)		30,3 (6,9)		0,141 <sup>+</sup>
<b>Ελεύθερη λίπους μάζα (Kgr), μέση τιμή (SD)</b>		59,1 (13,7)		67,4 (14,4)		0,193 <sup>+</sup>
<b>BMR (kcal), μέση τιμή (SD)</b>		1776 (401)		1995,6 (420)		0,238 <sup>+</sup>
<b>Λίπος κορμού (%), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)</b>		42,2 (7,8)	42,5 (37,5-47)	39,6 (3,7)	41 (39,3-41,7)	0,443 <sup>++</sup>
<b>Επίπεδο λίπους κορμού</b>	Μέτριο	3	60,0	2	40,0	1,000 <sup>**</sup>
	Υψηλό	10	58,8	7	41,2	
<b>Σπλαχνικό λίπος, μέση τιμή (SD)</b>		17,6 (4,5)		19,9 (6,5)		0,338 <sup>+</sup>
<b>Επίπεδο σπλαχνικού λίπους</b>	Μέτριο/ Υψηλό	6	60,0	4	40,0	1,000 <sup>**</sup>
	Πολύ υψηλό	7	58,3	5	41,7	
<b>Κλίμακα λιπώδους διήθησης</b>	1 <sup>ου</sup> βαθμού	6	66,7	3	33,3	0,674 <sup>**</sup>
	>1 <sup>ου</sup> βαθμού	7	53,8	6	46,2	

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test <sup>\*\*</sup>Fisher's exact test

Οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Επίσης, ο βαθμός της λιπώδους διήθησης δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια και προχωρημένη ίνωση.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι εργαστηριακές μετρήσεις των ασθενών, ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

**Πίνακας 27. Ίνωση και εργαστηριακές τιμές.**

	Ίνωση				P
	Χαμηλού βαθμού (F0/F1)		Υψηλού βαθμού (F2/F3/F4)		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>Αιματοκρίτης (%)</b>	40,2 (3,4)	39,2 (39 - 43,3)	40,1 (3,3)	41,1 (39,2-42,7)	0,957 <sup>+</sup>
<b>Αιμοσφαιρίνη (g/dL)</b>	13,5 (1,3)	13,1 (12,8 -14,7)	13,5 (1,5)	13,7 (13,1-14,6)	0,956 <sup>+</sup>
<b>MCV (fL)</b>	84,2 (6,9)	86 (83,7- 87,7)	81 (9)	85,1 (80,5-86,1)	0,182 <sup>++</sup>
<b>MCH (pg)</b>	28,1 (2,7)	28,7 (27,9 -29,6)	27,3 (3,5)	28,5 (26,7-29,6)	0,570 <sup>++</sup>
<b>RDW (%)</b>	13,8 (1)	13,5 (13,1-14,2)	14,6 (1,7)	14,3 (13,1 - 15,5)	0,199 <sup>+</sup>
<b>WBC (/mL)</b>	7611,5 (2157,2)	7790 (6690-8290)	7473 (1157)	7650 (6710-8370)	0,863 <sup>+</sup>
<b>PLT (x10<sup>3</sup>/mL)</b>	240 (55,9)	239 (197 - 274)	239,3 (43,9)	253 (231 - 263)	0,976 <sup>+</sup>
<b>Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)</b>	114,2 (19,5)	114 (104 - 120)	131,1 (28,7)	125 (107 - 152)	0,113 <sup>+</sup>
<b>Ουρία (mg/dL)</b>	38,5 (10,6)	38 (33 - 46)	36 (8,5)	35 (32 - 40)	0,570 <sup>+</sup>
<b>Κρεατινίνη (mg/dL)</b>	0,8 (0,26)	0,83 (0,59 - 0,96)	0,83 (0,21)	0,79 (0,7 - 0,98)	0,768 <sup>+</sup>
<b>eGFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	92,3 (19,1)	95,5 (91 - 97,9)	87 (16,8)	87 (76,4 -103,5)	0,510 <sup>+</sup>
<b>HOMA-IR</b>	2,6 (1,2)	2,6 (1,8 - 3,6)	6,1 (3,8)	5,1 (3,2 -8,5)	<b>0,013<sup>++</sup></b>
<b>Ολικά λευκώματα (g/dL)</b>	7,2 (0,2)	7,2 (7 - 7,5)	7,1 (0,4)	7,1 (6,8 - 7,4)	0,255 <sup>+</sup>
<b>Αλβουμίνη (g/dL)</b>	4,5 (0,4)	4,5 (4,4 - 4,8)	4,4 (0,3)	4,5 (4,3-4,6)	0,736 <sup>+</sup>
<b>HbA1c (%)</b>	6,8 (0,7)	6,6 (6,3 - 7,2)	7,1 (0,9)	6,8 (6,5 - 7,9)	0,374 <sup>+</sup>
<b>ACR (mg/g)</b>	20 (33,5)	6,6 (3,5 - 14,2)	61,5 (109,6)	12,4 (7,8 - 40,7)	0,188 <sup>++</sup>

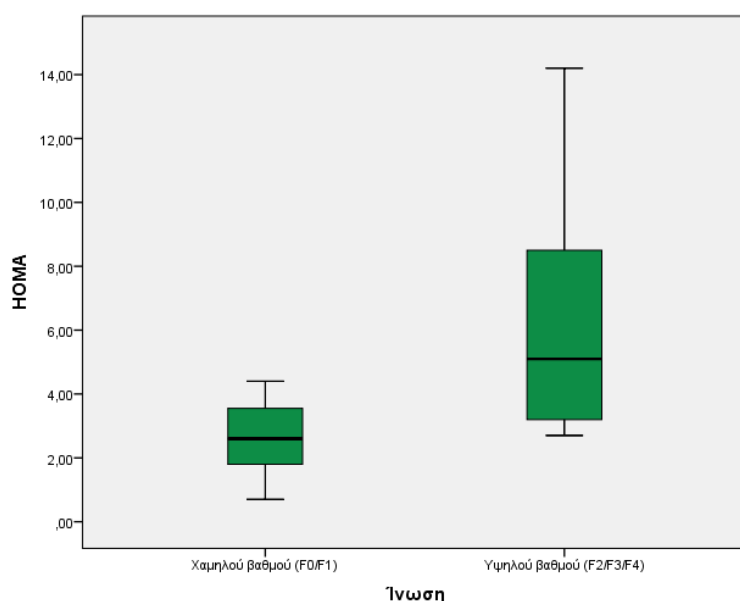
Σίδηρος (μg/dL)	81 (26,2)	74 (68 - 88)	63,8 (27,1)	60 (45 - 70)	0,151 <sup>+</sup>
Φερριτίνη (ng/mL)	81,9 (48,2)	79 (48,8-116,2)	74,2 (65,9)	63,3 (27,8 -115,9)	0,752 <sup>+</sup>
Κορεσμός τρανσφερίνης (%)	24,8 (8,3)	21,5 (19,5 - 32)	19,4 (9,2)	19 (13 - 22)	0,181 <sup>+</sup>
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	0,46 (0,17)	0,42 (0,34 -0,48)	0,36 (0,15)	0,31 (0,28 - 0,4)	0,074 <sup>++</sup>
SGOT (U/L)	22,7 (5,9)	21 (19 - 25)	17,8 (3,8)	16 (16 - 21)	<b>0,040<sup>+</sup></b>
SGPT (U/L)	23,8 (6,5)	24 (22 - 26)	22,6 (10,1)	20 (16 - 24)	0,315 <sup>++</sup>
SGOT/SGPT	1,02 (0,42)	0,91 (0,78-1,04)	0,88 (0,30)	0,73 (0,67-1,15)	0,394 <sup>+</sup>
γGT (U/L)	28,7 (12,9)	23 (21 - 35)	26,4 (15,6)	25 (15 - 30)	0,716 <sup>+</sup>
ALP (U/L)	68,8 (29,9)	64 (51 - 76)	60,8 (15,4)	63 (45 - 73)	0,593 <sup>++</sup>
INR	0,91 (0,04)	0,92 (0,89 -0,94)	1,09 (0,48)	0,94 (0,89 - 1)	0,301 <sup>++</sup>
TSH (mIU/L)	1,61 (0,92)	1,46 (1,1 - 2,07)	1,83 (1,2)	1,48 (0,97 - 2,5)	0,649 <sup>+</sup>
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	164,7 (38,2)	159 (136 - 180)	160,4 (54,3)	165 (139 - 174)	0,831 <sup>+</sup>
LDL (mg/dL)	93,3 (31,8)	95,6 (81,4 -111,1)	76,7 (31,1)	78,5 (55,8-97,2)	0,257 <sup>+</sup>
HDL (mg/dL)	44,8 (13,2)	45,1 (31,8 -56,5)	36,7 (7,3)	36 (33 - 40)	0,108 <sup>+</sup>
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	133 (58,8)	100 (93 - 165)	248,8 (287,8)	131 (89 - 235)	0,548 <sup>++</sup>
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5 (0,8)	4,8 (4,3 - 5,3)	5,1 (1,4)	5,5 (4,5 - 5,7)	0,799 <sup>+</sup>

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test

Οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές HOMA-IR σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση ( $p=0,013$ ). Επίσης, οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές SGOT σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση ( $p=0,04$ ).

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το HOMA-IR των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

**Γράφημα 5. Ίνωση και HOMA-IR.**



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία των ασθενών που αφορούν τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

**Πίνακας 28. Ίνωση και μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (HRV).**

	Ίνωση				P
	Ήπια (F0/F1)		Προχωρημένη (F2/F3/F4)		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>LF power</b>	224,2 (219,4)	193 (63,2-225,7)	237,2 (470,5)	55,8 (16,9 - 185,3)	0,169 <sup>++</sup>
<b>HF power</b>	152,1 (231,3)	63,8 (22,6 - 135)	212,1 (242,9)	93 (16,8 - 448,9)	1,000 <sup>++</sup>
<b>Total power</b>	376,4 (349)	257,6 (112,2 - 665,2)	449,5 (594,8)	256 (33,7 - 625,6)	0,612 <sup>++</sup>
<b>LF/HF</b>	4,5 (6,6)	3 (1,3 - 4,2)	1,4 (1,2)	1,3 (0,4 - 2,2)	0,060 <sup>++</sup>
<b>NNmean</b>	835,6 (125,9)	836,5 (780,4 - 932)	853,7 (100,1)	826,5 (784 - 919,1)	0,735 <sup>+</sup>
<b>SDNN</b>	33,8 (18,9)	28,7 (20 - 48,5)	28,3 (18,1)	28,1 (12,8 - 40,8)	0,524 <sup>+</sup>
<b>MSDD</b>	624,2 (847,8)	231,4 (84,7 - 679,7)	957 (1151,7)	643 (54,8-1430,4)	0,664 <sup>++</sup>

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test <sup>\*</sup>Fisher's exact test

Οι παράμετροι της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια και προχωρημένη ίνωση. Ωστόσο οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση έτειναν να έχουν χαμηλότερες τιμές LF/HF σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση, χωρίς η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0,06$ ).

Στον παρακάτω πίνακα ακολουθούν οι τιμές Pulse wave velocity ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

**Πίνακας 29. Ίνωση και Pulse wave velocity.**

		Ίνωση				P
		Ήπια (F0/F1)		Προχωρημένη (F2/F3/F4)		
		Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>PULSE WAVE VELOCITY</b>		12,6 (2,6)	11,8 (11 – 13,4)	12,8 (4,1)	12,3 (9,7-13,5)	0,903 <sup>+</sup>
<b>PWV N(%)</b>	Φυσιολογικό	3 (33,3)		6 (66,7)		0,079 <sup>*</sup>
	Παθολογικό	10 (76,9)		3 (23,1)		

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test <sup>\*</sup>Fisher's exact test

Οι τιμές Pulse wave velocity δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες των ασθενών.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία από το υπερηχογράφημα καρδιάς, ανάλογα με τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος.

Πίνακας 30. Ίνωση και μετρήσεις υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης.

	Ίνωση				P
	Ήπια (F0/F1)		Προχωρημένη (F2/F3/F4)		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
ISVD (mm)	11,1 (0,9)	11 (10,9 - 11,7)	11,1 (0,6)	10,9 (10,7 - 11,5)	0,982 <sup>+</sup>
PWD (mm)	10,6 (1)	10,9 (10 - 11)	11 (0,7)	10,7 (10,6 - 11,5)	0,253 <sup>+</sup>
LVESD (mm)	31,6 (6)	31 (28 - 32)	30,9 (4,1)	30 (29 - 32)	1,000 <sup>++</sup>
LVEDD (mm)	45,5 (6,8)	47,5 (46 - 50)	48,9 (2,3)	49 (47 - 50)	0,282 <sup>++</sup>
Κλάσμα εξώθησης (%)	60,4 (5,1)	60 (60 - 63)	60 (3,6)	60 (57 - 63)	0,476 <sup>++</sup>
LVOT (mm)	21,1 (6,2)	21,5 (21 - 22)	20,4 (7)	23 (22,5 - 23)	0,329 <sup>++</sup>
LVOT flow AUC	20,1 (2)	20 (19 - 21)	20,7 (1,4)	21 (19 - 22)	0,481 <sup>+</sup>
DT (msec)	194,7 (11,4)	190 (187 - 195)	211,7 (11,2)	215 (205 - 220)	<b>0,002<sup>+</sup></b>
IVRT (msec)	92,8 (6)	92 (89 - 97)	100,1 (3)	102 (98 - 102)	<b>0,003<sup>+</sup></b>
A (cm/sec)	73,8 (5,4)	74 (70 - 77)	74,7 (10,3)	75 (72 - 80)	0,792 <sup>+</sup>
E (cm/sec)	66,6 (10,5)	70 (58 - 75)	64,3 (8,1)	67 (64 - 70)	0,591 <sup>+</sup>
E' (cm/sec)	8,8 (0,8)	9 (9 - 9)	9,2 (1,4)	8,5 (8 - 11)	0,650 <sup>++</sup>
AoSD (mm)	34,9 (3,2)	34,1 (33 - 38,2)	33,4 (3)	33,4 (31,4 - 34,8)	0,267 <sup>+</sup>
AoDD (mm)	33,1 (3,1)	32,2 (31 - 35,7)	32 (3,1)	31,6 (29,5 - 34,6)	0,433 <sup>+</sup>
Left atrium	40,7 (3,8)	41,5 (38,8 - 43,5)	42,2 (4,4)	42,5 (40,5 - 44)	0,393 <sup>+</sup>

<sup>+</sup>Student's t-test <sup>++</sup>Mann-Whitney test

Οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές DT και IVRT σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση (p=0,002 και p=0,003, αντίστοιχα).



Έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την προχωρημένη ίνωση (F2/F3/F4) και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά, εργαστηριακά στοιχεία των ασθενών καθώς και τις επιπλοκές του ΣΔ, τα στοιχεία από το υπερηχογράφημα καρδιάς και τις παραμέτρους της καρδιακής μεταβλητότητας. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης βρέθηκαν τα αποτελέσματα του παρακάτω πίνακα.

	<b>OR (95% ΔΕ)*</b>	<b>P</b>
<b>SGOT</b>	0,67 (0,45 - 0,99)	<b>0,050</b>
<b>Ηλικία</b>	1,19 (1,01 - 1,41)	<b>0,046</b>

\*σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

Η ηλικία και οι τιμές SGOT των ασθενών βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την προχωρημένη ίνωση. Συγκεκριμένα:

- Όσο αυξάνονται οι τιμές SGOT των ασθενών τόσο μειώνεται η πιθανότητα να έχουν προχωρημένη ίνωση.
- Όσο αυξάνεται η ηλικία των ασθενών τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να έχουν προχωρημένη ίνωση.

#### 4.Συζήτηση

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης είχαν κάποιου βαθμού λιπώδη διήθηση με το 59,1% των ασθενών να εμφανίζει λιπώδη διήθηση >1<sup>ου</sup> βαθμού. Επίσης, το 45,5% των ασθενών παρουσίαζε προχωρημένη ίνωση (F2-F4). Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν NAFLD και εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε ίνωση και κίρρωση σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΔ, ενώ υπολογίζεται ότι 70-75% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχουν κάποια μορφή NAFLD [71] .

Παρότι όλοι οι ασθενείς της μελέτης είχαν κάποιου βαθμού λιπώδη διήθηση, όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών και χολερυθρίνης ορού, φυσιολογική τιμή INR και φυσιολογική τιμή αλβουμίνης ορού. Οι ανωτέρω τιμές ήταν φυσιολογικές ακόμη και στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα προηγούμενων μεγάλων μελετών, όπου διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και NAFLD παρουσίαζαν φυσιολογικές ή ήπια αυξημένες τρανσαμινάσες ορού, υπογραμμίζοντας τη σημασία άλλων μεθόδων screening, πέραν του εργαστηριακού ελέγχου, για NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Αναφέρεται ότι πάνω από το 25% των ασθενών με υψηλού βαθμού NAFLD και NASH παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών ορού [158,159] και γι'αυτό το λόγο έχει προταθεί η υιοθέτηση νέων cut-offs όσον αφορά τις τιμές των τρανσαμινασών, για την έγκαιρη και πιο ασφαλή διάγνωση της NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Από τη σύγκριση των εργαστηριακών τιμών ανάμεσα στις ομάδες ασθενών με χαμηλού (1<sup>ου</sup> βαθμού) και υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση (>1<sup>ου</sup> βαθμού) βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές SGOT και σημαντικά χαμηλότερο λόγο SGOT/SGPT (AST/ALT). Επίσης, από την πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση προέκυψε ότι ο λόγος SGOT/SGPT σχετίζεται ανεξάρτητα με την υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση και μάλιστα όσο αυξάνεται ο λόγος αυτός, τόσο μειώνεται η πιθανότητα οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 να έχουν υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση. Από τη βιβλιογραφία δεν προκύπτει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις τρανσαμινάσες ορού και την παρουσία NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 [160], ενώ σε μερικές μελέτες φαίνεται αυξημένη τιμή SGPT σε ασθενείς με NAFLD και ΣΔ τύπου 2 [161]. Ο λόγος SGOT/SGPT είναι συνήθως <1, τείνει όμως να αυξάνεται καθώς εξελίσσεται η ίνωση [9].

Οι τιμές HbA1c και τριγλυκεριδίων ήταν σημαντικά υψηλότερες ενώ οι τιμές HDL ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς με υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση. Από την πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση προέκυψε ότι η HDL σχετίζεται ανεξάρτητα με την υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση και μάλιστα όσο αυξάνεται η HDL, τόσο μειώνεται η πιθανότητα οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 να έχουν υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα μελετών σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών με ΣΔ τύπου 2, όπου βρέθηκε ότι η HbA1c και τα τριγλυκερίδια ορού είναι σημαντικά αυξημένα, ενώ η HDL είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση [162]. Η HbA1c και τα τριγλυκερίδια ορού αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες NAFLD σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 [162-]

164], καθώς επίσης το BMI, η μικρότερη διάρκεια ΣΔ και η χρήση μεθορμίνης [162].

Οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (F2-F4) ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με ασθενείς με ήπια ίνωση (F0/F1), ενώ με την πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση βρέθηκε ότι η ηλικία σχετίζεται ανεξάρτητα με την προχωρημένη ίνωση. Το παραπάνω εύρημα αναμένεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, καθώς από μεγάλες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε βιοψία ήπατος, έχει βρεθεί ότι η ηλικία σχετίζεται σημαντικά με την ίνωση του ήπατος. Γι'αυτό το λόγο, άλλωστε, η ηλικία συμπεριλαμβάνεται στις μεταβλητές του NAFLD Fibrosis Score [46].

Η βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος δεν φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με το βαθμό της λιπώδους διήθησης του ήπατος. Σε μία προηγούμενη προοπτική μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν σε διαδοχικές μετρήσεις <sup>1</sup>H-MRS για τον προσδιορισμό της περιεκτικότητας του ήπατος σε λίπος και ελαστογραφία για τον προσδιορισμό της ίνωσης του ήπατος, διαπιστώθηκε ότι η περιεκτικότητα του ήπατος σε λίπος στην αρχική μέτρηση ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αυξημένης ηπατικής ακαμψίας. Παρ'όλα αυτά, σε προηγούμενες προοπτικές μελέτες στις οποίες έγιναν διαδοχικές βιοψίες ήπατος, φάνηκε ότι η περιεκτικότητα σε λίπος σταδιακά μειώνεται καθώς το στάδιο της ίνωσης αυξάνεται [165-168]. Η παρούσα μελέτη αποτελεί συγχρονική μελέτη και η προσέγγιση της ίνωσης έγινε με μη επεμβατικές μεθόδους, καθιστώντας δυσχερή την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη συσχέτιση του βαθμού λιπώδους διήθησης με το βαθμό της ίνωσης.

Από τη σύγκριση των εργαστηριακών τιμών προέκυψε σημαντικά υψηλότερη τιμή HOMA-IR, στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση ( $6,1 \pm 3,8$ ) σε σύγκριση

με τους ασθενείς με ήπια ίνωση ( $2,6 \pm 1,2$ ) ( $p=0,013$ ). Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, οι τιμές HOMA-IR είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και NAFLD σε σύγκριση με ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς NAFLD και έχει παρατηρηθεί πιο σοβαρού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και NAFLD [169]. Επίσης, έχει βρεθεί ότι ο δείκτης HOMA-IR σχετίζεται ισχυρά με την ίνωση του ήπατος σε ασθενείς με NAFLD [170].

Οι τιμές SGOT ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ίνωση. Στην πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση βρέθηκε ότι οι τιμές SGOT σχετίζονται ανεξάρτητα με την προχωρημένη ίνωση και μάλιστα όσο αυξάνονται οι τιμές SGOT τόσο μειώνεται η πιθανότητα οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 να έχουν προχωρημένη ίνωση. Είναι γνωστό ότι ο λόγος SGOT/SGPT χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της ίνωσης του ήπατος και αποτελεί μεταβλητή του NAFLD Fibrosis Score, καθώς έχει φανεί ότι όσο εξελίσσεται η ίνωση, τόσο μεγαλώνει ο λόγος SGOT/SGPT. Στην παρούσα μελέτη, δεν φάνηκε σημαντική διαφορά στο λόγο SGOT/SGPT ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια και προχωρημένη ίνωση.

Επίσης, δεν βρέθηκε σημαντική σχέση της γλυκαιμικής ρύθμισης και του λιπιδαιμικού προφίλ με την παρουσία ίνωσης και της βαρύτητάς της.

Η συχνότητα των επιπλοκών του ΣΔ δεν φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με το βαθμό της λιπώδους διήθησης και τη βαρύτητα της ίνωσης του ήπατος. Όπως περιγράφηκε στα κεφάλαια 3.3.α και 3.3.β, από μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχει φανεί ότι η NAFLD σχετίζεται με τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές

επιπλοκές του ΣΔ, κυρίως την καρδιαγγειακή νόσο, την μυοκαρδιοπάθεια (δυσλειτουργία και υπερτροφία αριστερής κοιλίας) και τη ΧΝΝ [171]. Πολλές μελέτες παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα και προς το παρόν δεν έχει επιβεβαιωθεί αιτιολογική σχέση της NAFLD με τις επιπλοκές του ΣΔ. Πιθανώς τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και η απουσία εύρεσης σημαντικής σχέσης να οφείλονται στον περιορισμένο αριθμό του δείγματος. Χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό δείγματος ώστε να ελεγχθεί η παρουσία θετικής ή αρνητικής συσχέτισης που έχει βρεθεί από προηγούμενες μελέτες.

Όσον αφορά τις μετρήσεις από το υπερηχογράφημα καρδιάς, διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερη τιμή DT και IVRT στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση σε σχέση με αυτούς που παρουσίαζαν ήπια ίνωση ( $p=0,002$  και  $p=0,003$ , αντίστοιχα). Ο χρόνος επιβράδυνσης της ροής του κύματος E, DT (deceleration time), και ο χρόνος ισοογκωτικής χαλάρωσης IVRT (isovolumetric relaxation time) αποτελούν δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας. Τα φυσιολογικά όρια του DT είναι 140-240 msec και του IVRT 70-100 mm/sec. Αν και οι ασθενείς και των δύο ομάδων παρουσίαζαν τιμές DT και IVRT εντός του φυσιολογικού εύρους ή ελάχιστα αυξημένες, οι ασθενείς με προχωρημένη ίνωση παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές DT και IVRT. Τα ανωτέρω ευρήματα συμφωνούν με τα αποτελέσματα μελετών όπου διαπιστώθηκε διαστολική δυσλειτουργία σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση σε σύγκριση με ασθενείς με ήπια ίνωση του ήπατος [104, 172].

Οι τιμές της PWV χωρίστηκαν σε παθολογικές και φυσιολογικές σύμφωνα με τον Πίνακα 6. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με χαμηλού και υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση, καθώς και ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια και προχωρημένη ίνωση. Από μελέτες που έχουν

διεξαχθεί έχει διαπιστωθεί θετική συσχέτιση μεταξύ της NAFLD και της αρτηριακής σκληρίας, καθώς και μεταξύ της αυξημένης αορτικής σκληρίας και της προχωρημένης ηπατικής ίνωσης που έχει επιβεβαιωθεί με βιοψία ήπατος. Επίσης, σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών με ΣΔ τύπου 2, φάνηκε ότι η αυξημένη αορτική σκληρία ήταν προγνωστικός δείκτης για την αυξημένη ηπατική ακαμψία, καθώς σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών, οι ασθενείς που παρουσίαζαν προοδευτικά υψηλότερες τιμές PWV εμφάνιζαν και υψηλότερες τιμές ηπατικής ακαμψίας στην ελαστογραφία ήπατος [173]. Αντιθέτως, σε μια μεγάλη μελέτη που περιέλαβε 4860 ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε ομάδες με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, προδιαβήτη ή πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ και μετρήθηκε η λιπώδης διήθηση του ήπατος με υπερηχογράφημα, καθώς και η ba-PWV (branchial-ankle PWV), διαπιστώθηκε ότι η συσχέτιση της NAFLD με την αορτική σκληρία ήταν εμφανής σε άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, αλλά όχι σε ασθενείς με ΣΔ ή προδιαβήτη [174]. Παρ'όλα αυτά υπάρχουν περιορισμοί στη σύγκριση της συγκεκριμένης μελέτης με τις υπόλοιπες όπου χρησιμοποιήθηκε η cf-PWV, καθώς η μέτρηση PWV στη βραχιόνιο αρτηρία μετράει κυρίως την περιφερική αρτηριακή σκληρία και η gold-standard μέθοδος για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας παραμένει η cf-PWV.

Από τις τιμές που προέκυψαν από την 5λεπτη καταγραφή της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών με ήπια και προχωρημένη ίνωση. Φάνηκε η τάση χαμηλότερου λόγου LF/HF στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση σε σύγκριση με αυτούς που παρουσίαζαν ήπια ίνωση ( $p=0,06$ ), διαφορά που θεωρήθηκε μη στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς με υψηλού βαθμού λιπώδη

διήθηση είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές HF power, Total power, NNmean και MSDD σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλού βαθμού λιπώδη διήθηση. Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3.3.β, τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία είναι ελάχιστα και αντιφατικά, ενώ οι συγκρίσεις που έχουν γίνει περιορίζονται στην παρουσία ή απουσία NAFLD και όχι στο βαθμό της λιπώδους διήθησης ή τη βαρύτητα της ίνωσης. Στη μοναδική μελέτη, στην οποία έγινε σύγκριση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού ανάλογα με το βαθμό της λιπώδους διήθησης, βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές SDNN, pNN50 και Total Power, στους ασθενείς με 2<sup>ου</sup> βαθμού NAFLD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔ. Οι διαφορές ανάμεσα σε 1<sup>ου</sup> βαθμού και 2<sup>ου</sup> βαθμού λιπώδη διήθηση δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες που να συγκρίνουν τις παραμέτρους της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ανάλογα με το βαθμό της λιπώδους διήθησης και της βαρύτητας της ίνωσης, λαμβάνοντας υπόψιν τη διάρκεια του ΣΔ. Συνεπώς, υπάρχουν περιορισμοί στην αξιολόγησή των ευρημάτων της παρούσας μελέτης όσον αφορά τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. Σε αυτό συμβάλλουν ο περιορισμένος αριθμός του δείγματος και ο μικρός χρόνος καταγραφής.

Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών, δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στο BMI, το συνολικό λίπος, το λίπος κορμού και το σπλαγγχνικό λίπος ανάμεσα στους ασθενείς με χαμηλού και υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση καθώς και ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια και προχωρημένη ίνωση. Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι το BMI αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για NAFLD, παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την ίνωση του ήπατος και αποτελεί μεταβλητή του NAFLD Fibrosis Score.



Συνοψίζοντας, τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης είναι ότι:

- Όλοι οι ασθενείς της μελέτης είχαν κάποιου βαθμού λιπώδη διήθηση με το 59,1% των ασθενών να εμφανίζει λιπώδη διήθηση >1<sup>ου</sup> βαθμού. Επίσης, το 45,5% των ασθενών παρουσίαζε προχωρημένη ίνωση (F2-F4).
- Παρ'ότι όλοι οι ασθενείς της μελέτης είχαν κάποιου βαθμού λιπώδη διήθηση, όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών ορού.
- Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές HbA1c και τριγλυκεριδίων, καθώς και χαμηλότερες τιμές HDL, SGOT, SGOT/SGPT, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και χαμηλού βαθμού λιπώδη διήθηση.
- Οι χαμηλές τιμές HDL και SGOT/SGPT σχετίζονταν ανεξάρτητα με την υψηλού βαθμού λιπώδη διήθηση σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.
- Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και προχωρημένη ίνωση ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και παρουσίαζαν χαμηλότερες τιμές SGOT, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ήπια ίνωση.
- Η ηλικία και οι χαμηλές τιμές SGOT σχετίζονταν ανεξάρτητα με την προχωρημένη ίνωση σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.
- Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και προχωρημένη ίνωση του ήπατος εμφάνιζαν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ήπια ίνωση, σύμφωνα με τον υπολογισμό του δείκτη HOMA-IR.
- Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και προχωρημένη ίνωση του ήπατος εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές των δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας της

αριστερής κοιλίας DT και IVRT σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ήπια ίνωση.

Η παρούσα μελέτη έχει σημαντικούς περιορισμούς στην εξαγωγή συμπερασμάτων, λόγω του μικρού αριθμού δείγματος. Χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ώστε να μελετηθούν καλύτερα και εγκυρότερα οι παράγοντες που σχετίζονται με τη NAFLD και την ίνωση του ήπατος, καθώς και τη βαρύτητά τους, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Επίσης, χρειάζονται μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, ώστε να μελετηθεί η επίδραση των διαφόρων φαρμακευτικών παρεμβάσεων στη NAFLD και την ίνωση του ήπατος.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, *et al.* Textbook of Diabetes, 4<sup>th</sup> Edition.2010.
2. American Diabetes Association.2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-s27.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37 Suppl1 : S81-90.
4. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271-81.
5. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, *et al.* The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. Diabetes Res Clin Pract. 2016;118:162-7.
6. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin Med (Lond). 2018;18(3):245-50.
7. 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(1):73-84.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012;55(6):2005-23.
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2002;346(16):1221-31.

10. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
11. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(10):1349-55.
12. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699-713.
13. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-34.
14. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):319-27.
15. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
16. Conus F, Rabasa-Lhoret R, Peronnet F. Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(1):4-12.
17. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Vanni E, Grieco A, Miele L, et al. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol*. 2011;54(6):1244-9.
18. Struben VM, Hespeneide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med*. 2000;108(1):9-13.
19. Loomba R, Schork N, Chen CH, Bettencourt R, Bhatt A, Ang B, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784-93.

20. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1585-92.
21. Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):645-55.
22. Foster T, Anania FA, Li D, Katz R, Budoff M. The prevalence and clinical correlates of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in African Americans: the multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2392-8.
23. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212-8.
24. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309
25. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(4):1209-17.
26. Zeybel M, Hardy T, Wong YK, Mathers JC, Fox CR, Gackowska A, et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response. *Nat Med*. 2012;18(9):1369-77.
27. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20.

28. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010;340:c1240.
29. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):330-44.
30. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016;64(5):1577-86.
31. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62.
32. Itoh S, Yougel T, Kawagoe K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(7):650-4.
33. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoca A, de Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci*. 1996;41(1):172-9.
34. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1103-9.
35. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(3):421-9.

36. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990;11(1):74-80.
37. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
38. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
39. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57(4):1357-65.
40. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015;62(5):1148-55.
41. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013;59(3):550-6.
42. Haffliadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:166.

43. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
44. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.e10.
45. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-65
46. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
47. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*. 2017;66(2):323-9.
48. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49(4):608-12.
49. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
50. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1249-53.



51. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):124-31.e1.
52. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11(7):e1001680.
53. Kim NH, Park J, Kim SH, Kim YH, Kim DH, Cho GY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart.* 2014;100(12):938-43.
54. Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(2):R27-37.
55. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1898-906.
56. Arun J, Jhala N, Lazenby AJ, Clements R, Abrams GA. Influence of liver biopsy heterogeneity and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis in subjects undergoing gastric bypass. *Obes Surg.* 2007;17(2):155-61.
57. Petta S, Valenti L, Bugianesi E, Targher G, Bellentani S, Bonino F. A "systems medicine" approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):333-42.
58. Charatchoenwittaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007;11(1):37-54, viii.

59. Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol*. 102. United States 2007. p. 2716-7.
60. Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism*. 2009;58(12):1724-30.
61. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189(6):W320-3.
62. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):666-75.
63. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009;51(3):433-45.
64. Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(2):372.
65. Kruger FC, Daniels CR, Kidd M, Swart G, Brundyn K, van Rensburg C, et al. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*. 2011;101(7):477-80.
66. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 53. Netherlands2010. p. 372-84.
67. Kaneda H, Hashimoto E, Yatsuji S, Tokushige K, Shiratori K. Hyaluronic acid levels can predict severe fibrosis and platelet counts can predict cirrhosis in

- patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(9):1459-65.
68. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
  69. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37(4):917-23.
  70. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009;29(1):113-9.
  71. Medina J, Fernandez-Salazar LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care.* 2004;27(8):2057-66.
  72. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844-50.
  73. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):32-42.
  74. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014;59(3):1174-97.
  75. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3637-43.
  76. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver

- stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology*. 2016;63(1):138-47.
77. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016;65(8):1359-68.
78. Goh GBB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients☆. *BBA Clin*. 32015. p. 141-5.
79. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1347-55.
80. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(6):335-48.
81. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787-835, ix.
82. Roden M, Bernroider E. Hepatic glucose metabolism in humans--its role in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(3):365-83.
83. Krssak M, Brehm A, Bernroider E, Anderwald C, Nowotny P, Dalla Man C, et al. Alterations in postprandial hepatic glycogen metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(12):3048-56.

84. Krssak M, Roden M. The role of lipid accumulation in liver and muscle for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in humans. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004;5(2):127-34.
85. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):1045-50.
86. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(9):398-403.
87. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51(1):7-18.
88. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1111-9.
89. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science.* 2005;307(5708):373-5.
90. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439-51.
91. Roden M, Ludwig C, Nowotny P, Schneider B, Clodi M, Vierhapper H, et al. Relative hypoleptinemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(8):976-81.
92. Brabant G, Muller G, Horn R, Anderwald C, Roden M, Nave H. Hepatic leptin signaling in obesity. *Faseb j.* 2005;19(8):1048-50.
93. Wang J, Leclercq I, Brymora JM, Xu N, Ramezani-Moghadam M, London RM, et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2009;137(2):713-23.

94. Adams LA, Harmsen S, St.Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1567-73.
95. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2008;51(3):444-50.
96. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2005;54(12):3541-6.
97. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(10):1579-84.
98. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(1):55-60.
99. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1325-30.
100. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis.* 2013;230(2):258-67.

101. Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CRL, Salles GF. NAFLD and Increased Aortic Stiffness: Parallel or Common Physiopathological Mechanisms? *Int J Mol Sci.* 172016.
102. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Barros PN, Conte PH, Salles GF. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2009;205(2):472-6.
103. Cardoso CR, Ferreira MT, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3772-8.
104. Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2018;15(7):425.
105. Zou Y, Li X, Wang C, Wang J, Wang F, Ma L, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes. *Intern Med J.* 2017;47(10):1147-53.
106. Lv WS, Sun RX, Gao YY, Wen JP, Pan RF, Li L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2013;19(20):3134-42.
107. Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):483-95.
108. Targher G, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. Relationship between serum gamma-glutamyltransferase and chronic kidney disease in the United States adult population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8):583-90.

109. Viswanathan V, Mahesh K, Medimpudi S, Kumpatla S. Association of non-alcoholic fatty liver disease with diabetic microvascular and macrovascular complications in South Indian diabetic subjects. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2010;30(4):208-212.
110. Sun W, Zhang D, Sun J, Xu B, Sun K, Wang T, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and autonomic dysfunction in a Chinese population. *Qjm*. 2015;108(8):617-24.
111. Liu YC, Hung CS, Wu YW, Lee YC, Lin YH, Lin C, et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on autonomic changes evaluated by the time domain, frequency domain, and symbolic dynamics of heart rate variability. *PLoS One*. 2013;8(4):e61803.
112. Jakovljevic DG, Hallsworth K, Zalewski P, Thoma C, Klawe JJ, Day CP, et al. Resistance exercise improves autonomic regulation at rest and haemodynamic response to exercise in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(3):143-9.
113. Kumar MS, Singh A, Jaryal AK, Ranjan P, Deepak KK, Sharma S, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Hepatol*. 2016;2016.
114. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2011;17(29):3377-89.
115. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(3):603-8.



116. Rodriguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(12):726-31.
117. Tendler D, Lin S, Yancy WS, Jr., Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2007;52(2):589-93.
118. Saab S, Mallam D, Cox GA, 2nd, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int.* 2014;34(4):495-504.
119. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):362-76.
120. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. 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(8):2169-76.
121. Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, Twaddel W, Goloubeva OG, Wong KK, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5(4):544-52.
122. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-85.
123. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, Celikel CA, Kalayci C, Duman DG. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75(2):240-4.

124. Kato H, Nagai Y, Ohta A, Tenjin A, Nakamura Y, Tsukiyama H, et al. Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(1):199-205.
125. Fukuhara T, Hyogo H, Ochi H, Fujino H, Kan H, Naeshiro N, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(130):323-8.
126. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016;65(2):369-76.
127. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 642016. p. 399-408.
128. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study - *The Lancet.* 2018.
129. Qiang S, Nakatsu Y, Seno Y, Fujishiro M, Sakoda H, Kushiyama A, et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 72015.
130. Honda Y, Imajo K, Kato T, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, et al. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146337.
131. Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, Miyachi Y, Furuke S, Shimazu N, et al. Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in

Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151511.

132. Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, Mitori H, Yamazaki S, Koide K, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol*. 2015;754:19-24.
133. Seko Y, Sumida Y, Sasaki K, Itoh Y, Iijima H, Hashimoto T, et al. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):140-51.
134. Leiter LA, Forst T, Polidori D, Balis DA, Xie J, Sha S. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2016;42(1):25-32.
135. Beraza N, Ofner-Ziegenfuss L, Ehedego H, Boekschoten M, Bischoff SC, Mueller M, et al. Nor-ursodeoxycholic acid reverses hepatocyte-specific nemo-dependent steatohepatitis. *Gut*. 2011;60(3):387-96.
136. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1251-8.
137. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Roviata S, Rametta R, Fatta E, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):3002-10.

138. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol.* 2013;12(2):256-62.
139. Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int.* 2012;32(5):701-11.
140. Di Minno MN, Russolillo A, Lupoli R, Ambrosino P, Di Minno A, Tarantino G. Omega-3 fatty acids for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012;18(41):5839-47.
141. Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol.* 2015;63(3):705-12.
142. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2014;57(5):878-90.
143. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52(1):79-104.
144. Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, Fiorucci S. FXR activation reverses insulin resistance and lipid abnormalities and protects against liver steatosis in Zucker (fa/fa) obese rats. *J Lipid Res.* 2010;51(4):771-84.
145. Mu J, Pinkstaff J, Li Z, Skidmore L, Li N, Myler H, et al. FGF21 Analogs of Sustained Action Enabled by Orthogonal Biosynthesis Demonstrate Enhanced Antidiabetic Pharmacology in Rodents. *Diabetes.* 612012. p. 505-12.

146. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1754-67.
147. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2018;67(2):549-559.
148. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg*. 2014;260(5):893-8; discussion 8-9.
149. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6.
150. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 53. Netherlands2010. p. 372-84.
151. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
152. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.

153. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
154. Wiles PG, Pearce SM, Rice PJ, Mitchell JM. Vibration perception threshold: influence of age, height, sex, and smoking, and calculation of accurate centile values. *Diabet Med*. 1991;8(2):157-61.
155. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150–4.
156. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-8.
157. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
158. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013;33(9):1398-405.
159. Zhang Z, Wang J, Wang H. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2936-2940.
160. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121:710–23.
161. Lu H, Zeng L, Liang B, Shu X, Xie D. High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res*. 2009;40:571–5.

162. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1139-44.
163. Ma H, Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Independent association of HbA1c and nonalcoholic fatty liver disease in an elderly Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:3.
164. Sung KC, Kim BS, Cho YK, Park DI, Woo S, Kim S, et al. Predicting incident fatty liver using simple cardio-metabolic risk factors at baseline. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:84.
165. Lallukka S, Sadevirta S, Kallio MT, Luukkonen PK, Zhou Y, Hakkarainen A, et al. Predictors of Liver Fat and Stiffness in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - an 11-Year Prospective Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):14561.
166. Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S, Ferbo U, Bracigliano A, Vecchione R. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):336-44.
167. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865-73.
168. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42(1):132-8.

169. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(4):E906-16.
170. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 552006. p. 1650-60.
171. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):99-114.
172. Petta S, Argano C, Colomba D, Cammà C, Marco VD, Cabibi D, et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 2015;62:928–933.
173. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Ferreira MT, Cardoso CR, Salles GF. Increasing aortic stiffness is predictive of advanced liver fibrosis in patients with type 2 diabetes: the Rio-T2DM cohort study. *Liver Int.* 2016;36(7):977-85.
174. Chou C.Y., Yang Y.C., Wu J.S., Sun Z.J., Lu F.H., Chang C.J. Non-alcoholic fatty liver disease associated with increased arterial stiffness in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2015;12:359–365.