



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

NAFLD σε ασθενείς με μεταβολικό & καρδιομεταβολικό σύνδρομο

Ευάγγελος Χολόγκιτας


Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας ΕΚΠΑ

Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (NAFLD)
και καρδιαγγειακό σύστημα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ
ΙΦΙΛΑΚΤΙΚΟ ΜΑΘΗΜΑ
Ε. ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ
Ε. ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ

Όνομασία



1980 NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis)

2020 MAFLD (Metabolic Associated Fatty Liver Disease)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ
Ε. ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ
Ε. ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ

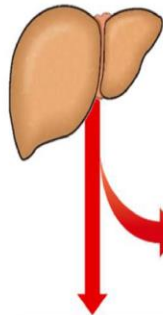
MASH (Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis)

NAFLD/MASLD vs MAFLD

NAFLD/MASLD



Hepatic steatosis
Imaging or histology



Exclusion criteria

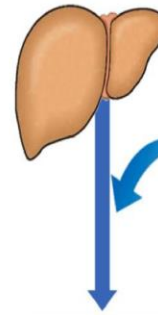
- Alcoholic intake ≥ 30 g/day for men/
 ≥ 20 g/day for women
- Viral hepatitis
- Other etiology of chronic liver disease

**NAFLD/
MASLD**

MAFLD



Hepatic steatosis
Imaging, biomarkers or histology



Inclusion criteria

- Overweight/obesity
- Type 2 diabetes mellitus
- Metabolic dysfunctions

MAFLD

+

HBV/HCV/ALC/AIH etc.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ
Ε. ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ
Ε. ΧΟΝΟΙΚΤΙΝΑΣ

Όνομασία

1980 NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis)

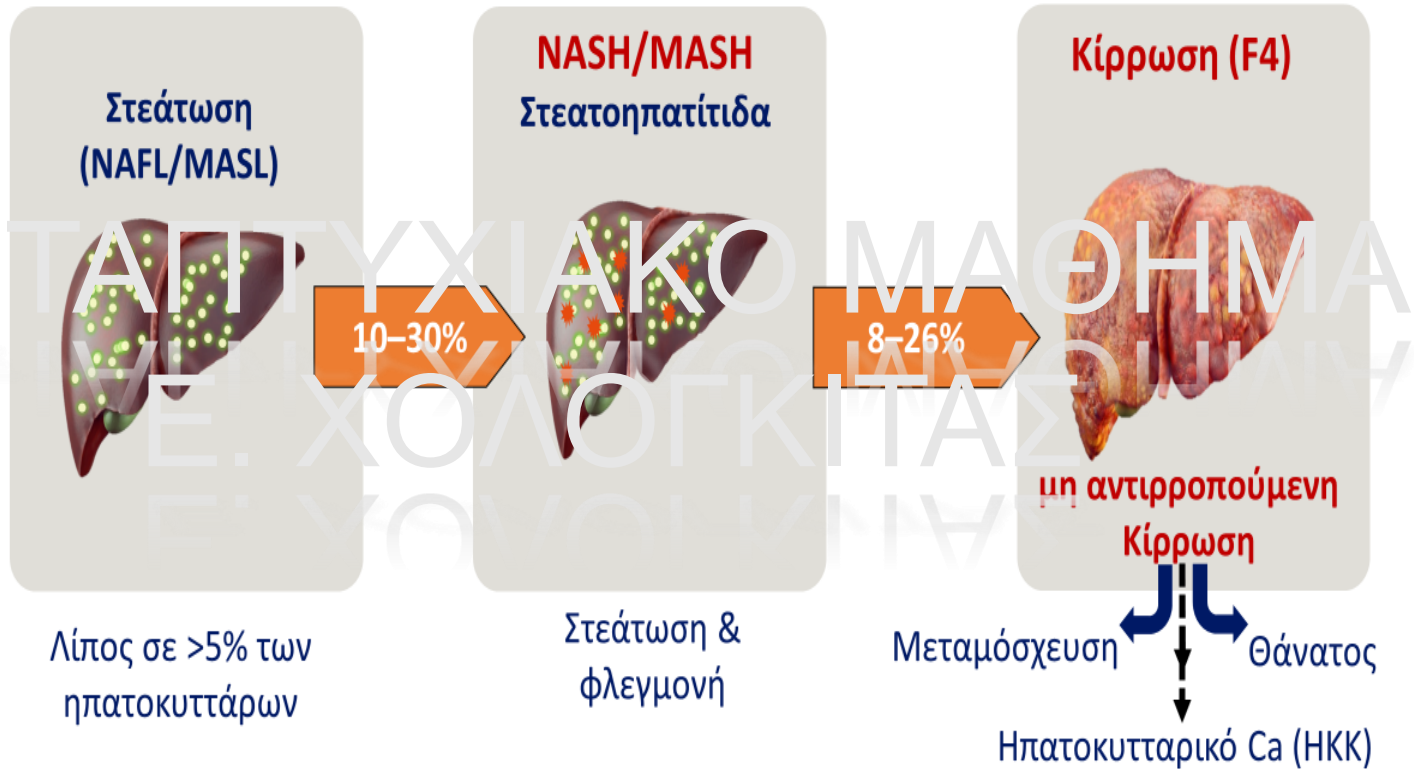


2023 MASLD (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease)

MASH (Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis)

Φυσική πορεία NAFLD/MASLD

Βαθμός ίνωσης
F1 → F2 → F3 → F4 (κίρρωση)



Major cause of death: Cardiovascular diseases

NAFL: non-alcoholic fatty liver

MASL: metabolic dysfunction-associated steatotic liver

NAFLD/MASLD και Μεταβολικό Σύνδρομο



Μεταβολικό σύνδρομο = Αντίσταση στην ινσουλίνη

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΥΓΙΜΕΤΩΠΙΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ
ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ



Πίνακας 2. Νοσήματα που πρέπει να αποκλειστούν πριν τη διάγνωση NAFLD

Αλκοολική ηπατική νόσος

Λιπώδες ήπαρ φαρμακευτικής αιτιολογίας (κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, ταμοξιφαίνη, αμιοδαρόνη, μεθοτρεξάτη, ζιδοβουντίνη, τετρακυκλίνη, μπλεομυκίνη)

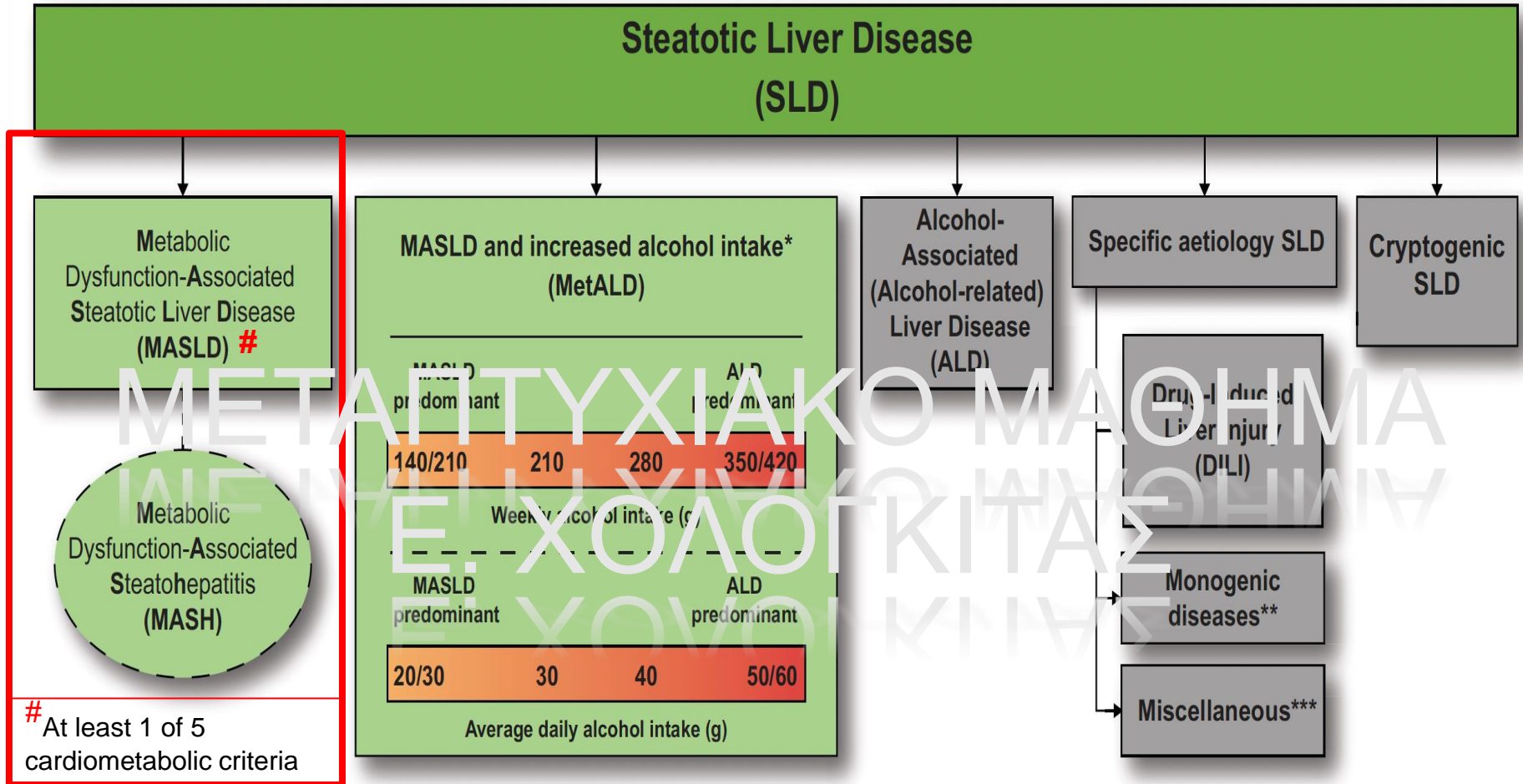
Λιπώδες ήπαρ λόγω χρόνιας ηπατίτιδας C (γονότυπος 3)

Νόσος Wilson

Σπανιότερα: α- ή υπο-βηταλιποπρωτεϊναιμία,
Λιποδυστροφία,
Ασιτία, παρεντερική διατροφή, γαστρικό by-pass
Νόσος Wolman – έλλειψη λυσοσωματικής όξινης
λιπάσης
Υποϋποφυσισμός, υποθυρεοειδισμός, Κοιλιοκάκη

≥20 g/d for women and ≥30 g/d for men

ΟΡΙΣΜΟΣ



*Weekly intake 140-350g female, 210-420g male (average daily 20-50g female, 30-60g male)

**e.g. Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD), Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism

***e.g. Hepatitis C virus (HCV), malnutrition, celiac disease, human immunodeficiency virus (HIV)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΜΑΘΗΜΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΧΑΛΟΓΚΙΤΑΣ

Υπερηχογράφημα
ήπατος



Ηπατική στεάτωση



Exclusion Criteria

At least 1 out of 5:

- BMI ≥ 25 kg/m² [23 Asia] **OR** WC > 94 cm (M) 80 cm (F) **OR** ethnicity adjusted equivalent
- Fasting serum glucose ≥ 5.6 mmol/L [100 mg/dL] **OR** 2-hour post-load glucose levels ≥ 7.8 mmol/L [≥ 140 mg/dL] **OR** HbA1c $\geq 5.7\%$ [39 mmol/L] **OR** type 2 diabetes **OR** treatment for type 2 diabetes
- Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg **OR** specific antihypertensive drug treatment
- Plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/L [150 mg/dL] **OR** lipid lowering treatment
- Plasma HDL-cholesterol ≤ 1.0 mmol/L [40 mg/dL] (M) and ≤ 1.3 mmol/L [50 mg/dL] (F) **OR** lipid lowering treatment



Αποκλεισμός άλλων
αιτίων στεάτωσης



MASLD

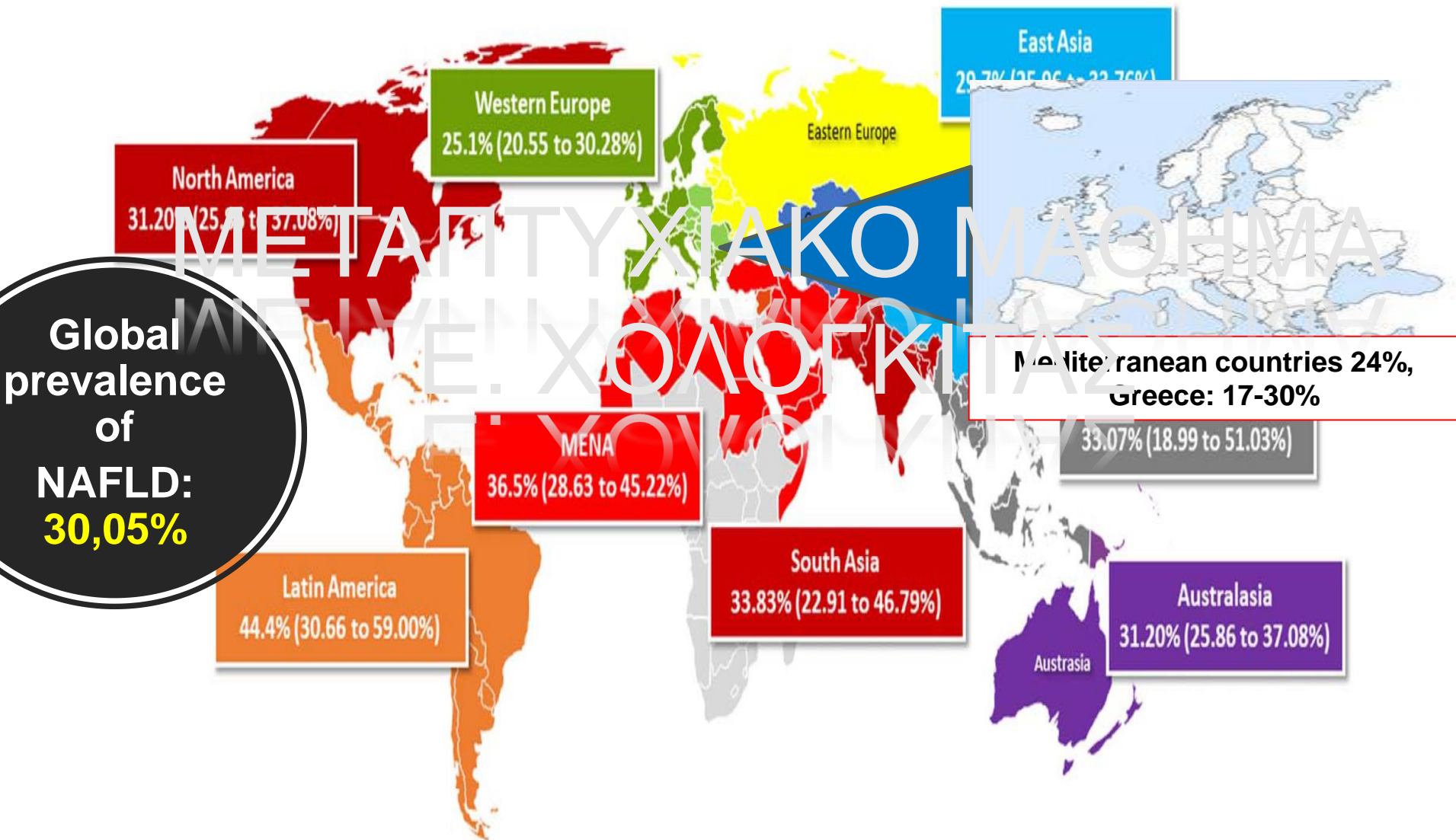
EASL-EASD recommendations

Μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD)

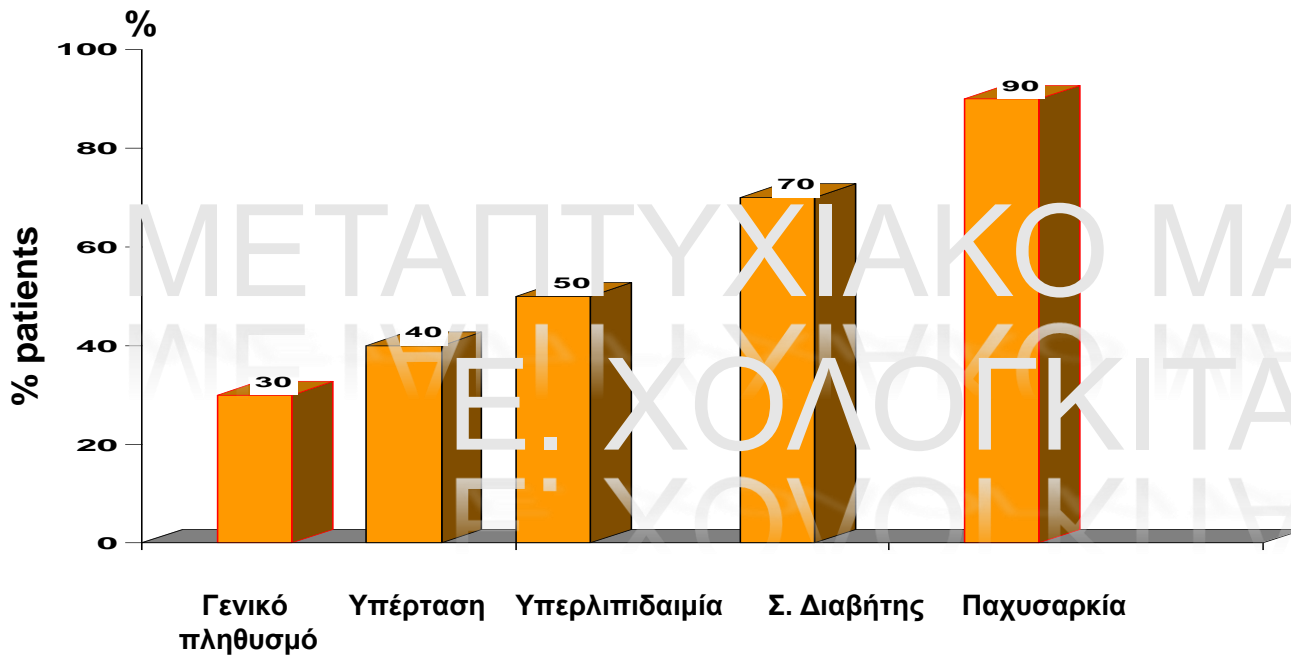
Recommendations

- All individuals with steatosis should be screened for features of MetS, independent of liver enzymes. All individuals with persistently abnormal liver enzymes should be screened for NAFLD, because NAFLD is the main reason for unexpectedly elevated liver enzymes (A1)

Pooled Prevalence of NAFLD: 30.05% (95% confidence interval: 27.88 to 32.32%)



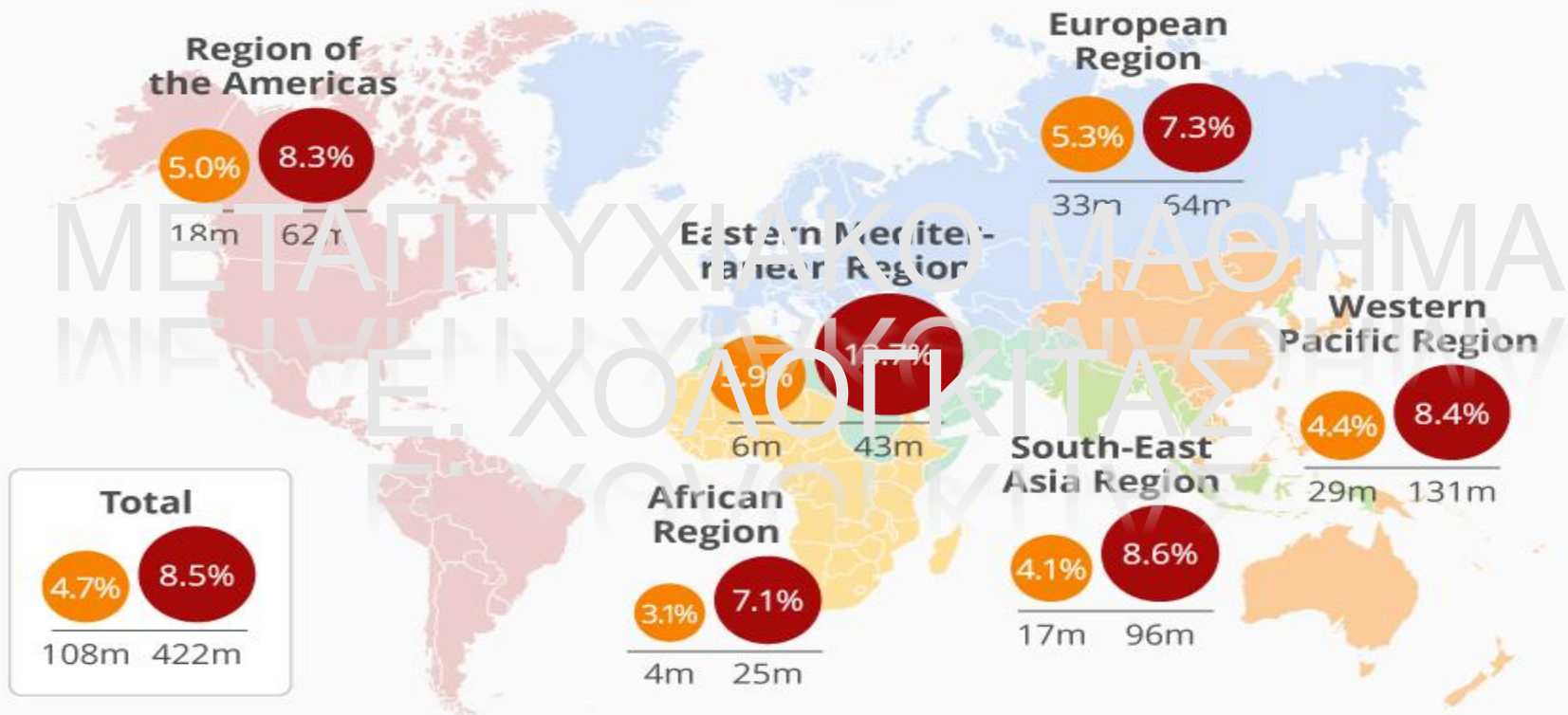
Επιπολασμός της NAFLD/MASLD



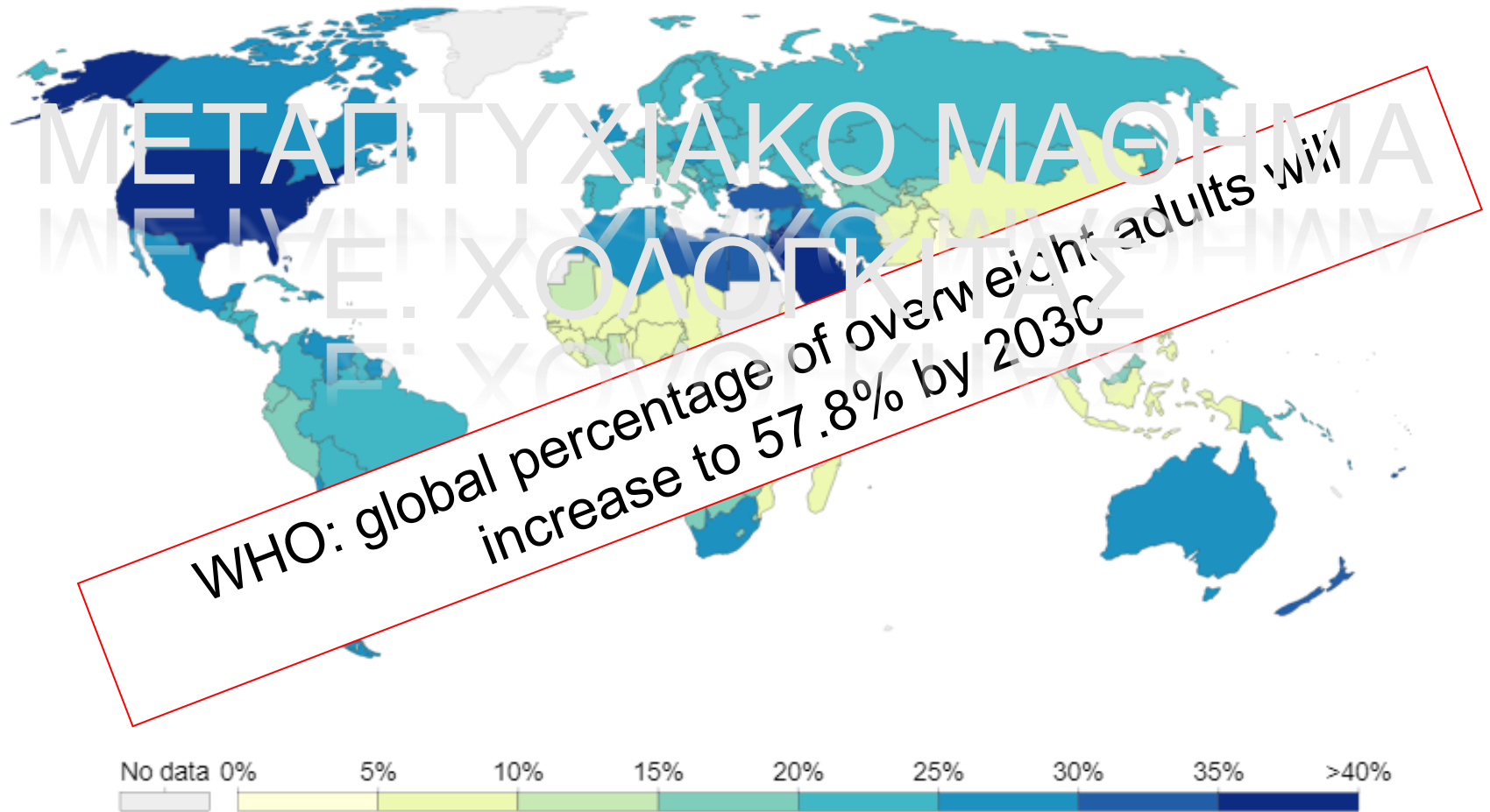
Επιπολασμός Σακχαρώδη Διαβήτη II το 2014

% prevalence and number of adults with diabetes by WHO region in 1980 and 2014*

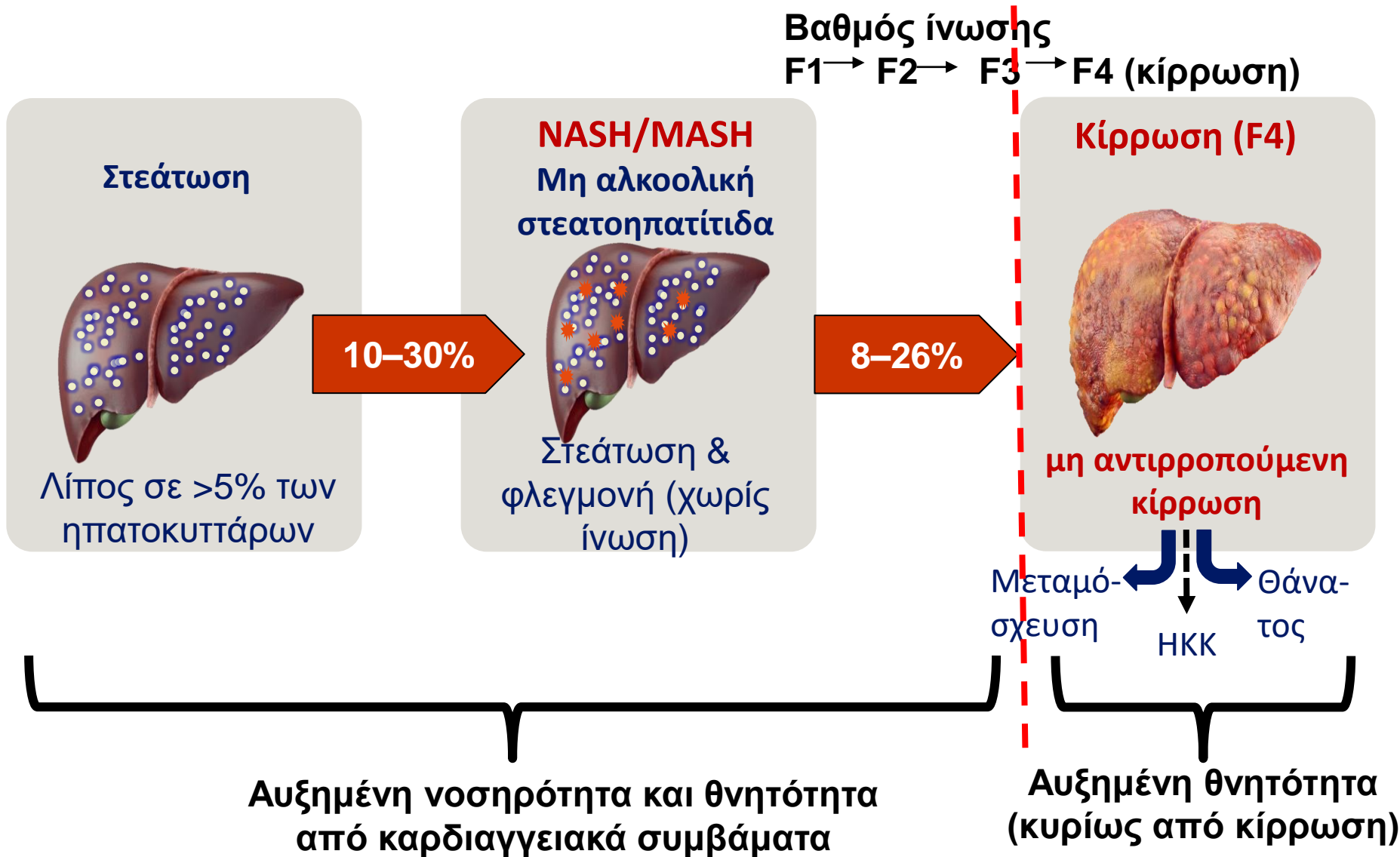
1980 2014



Επιπολασμός παχυσαρκίας το 2016

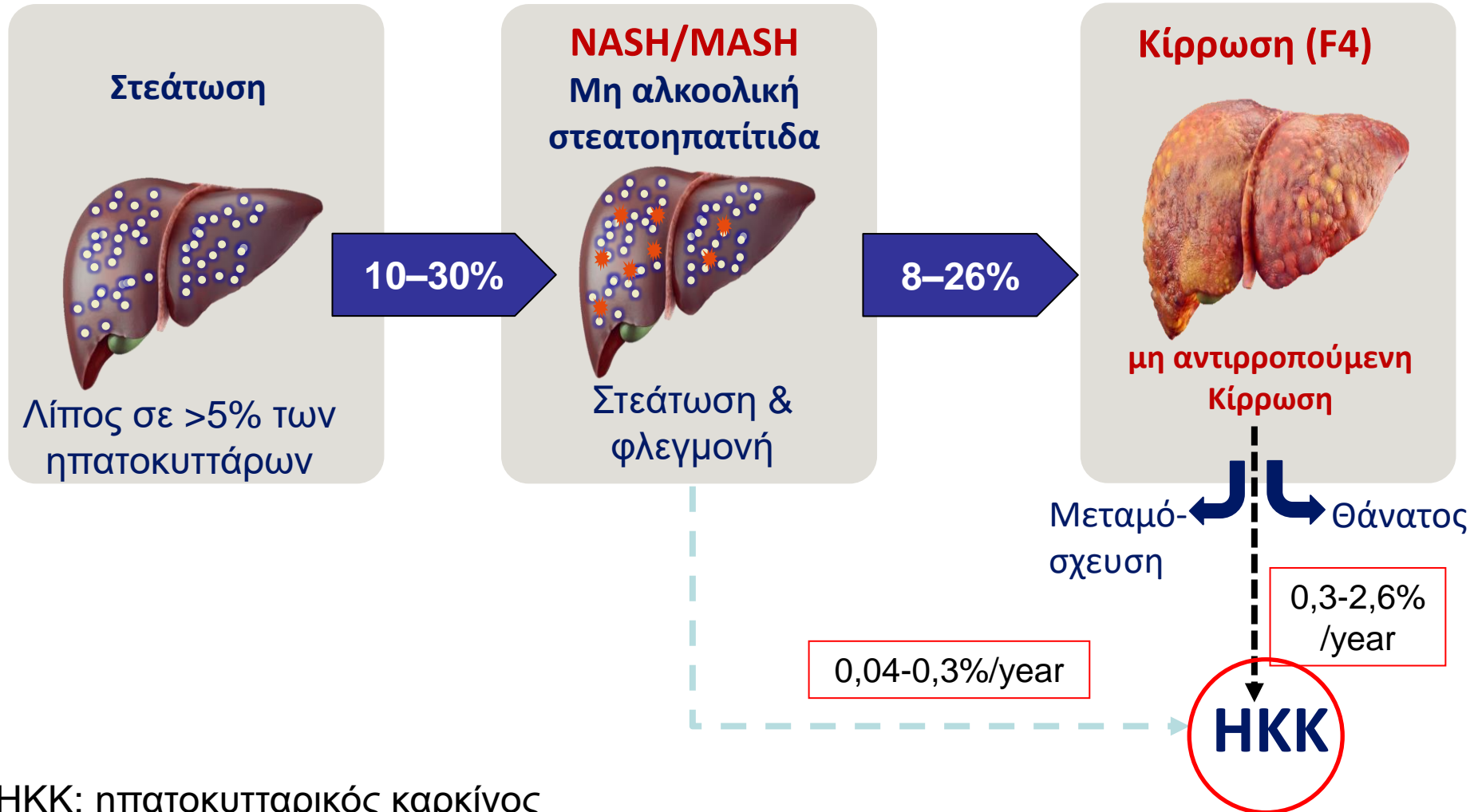


Έκβαση ανάλογα με το στάδιο της νόσου



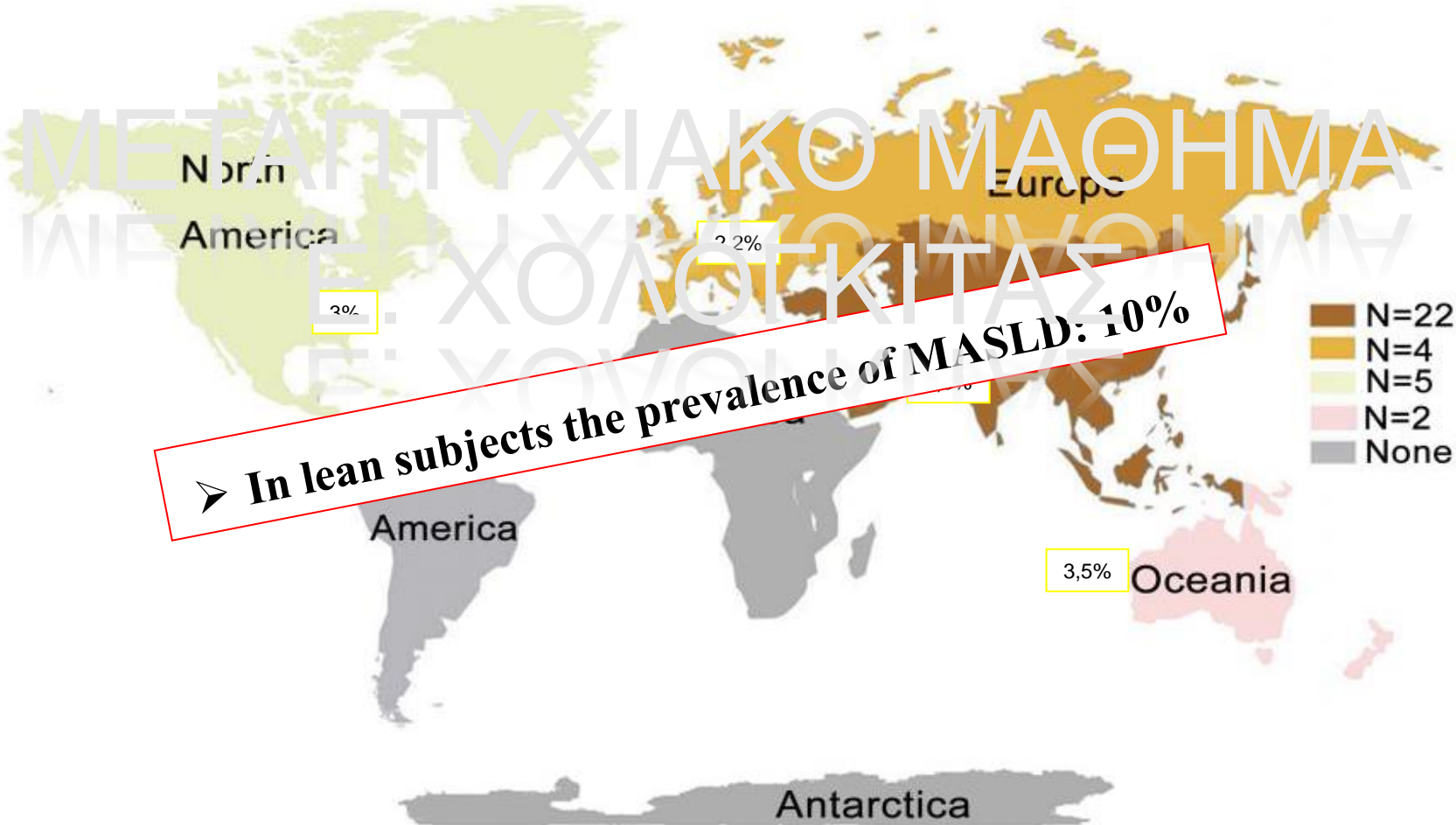
MASLD και ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

Βαθμός ίνωσης
F1 → F2 → F3 → F4 (κίρρωση)



ΗΚΚ: ηπατοκυτταρικός καρκίνος

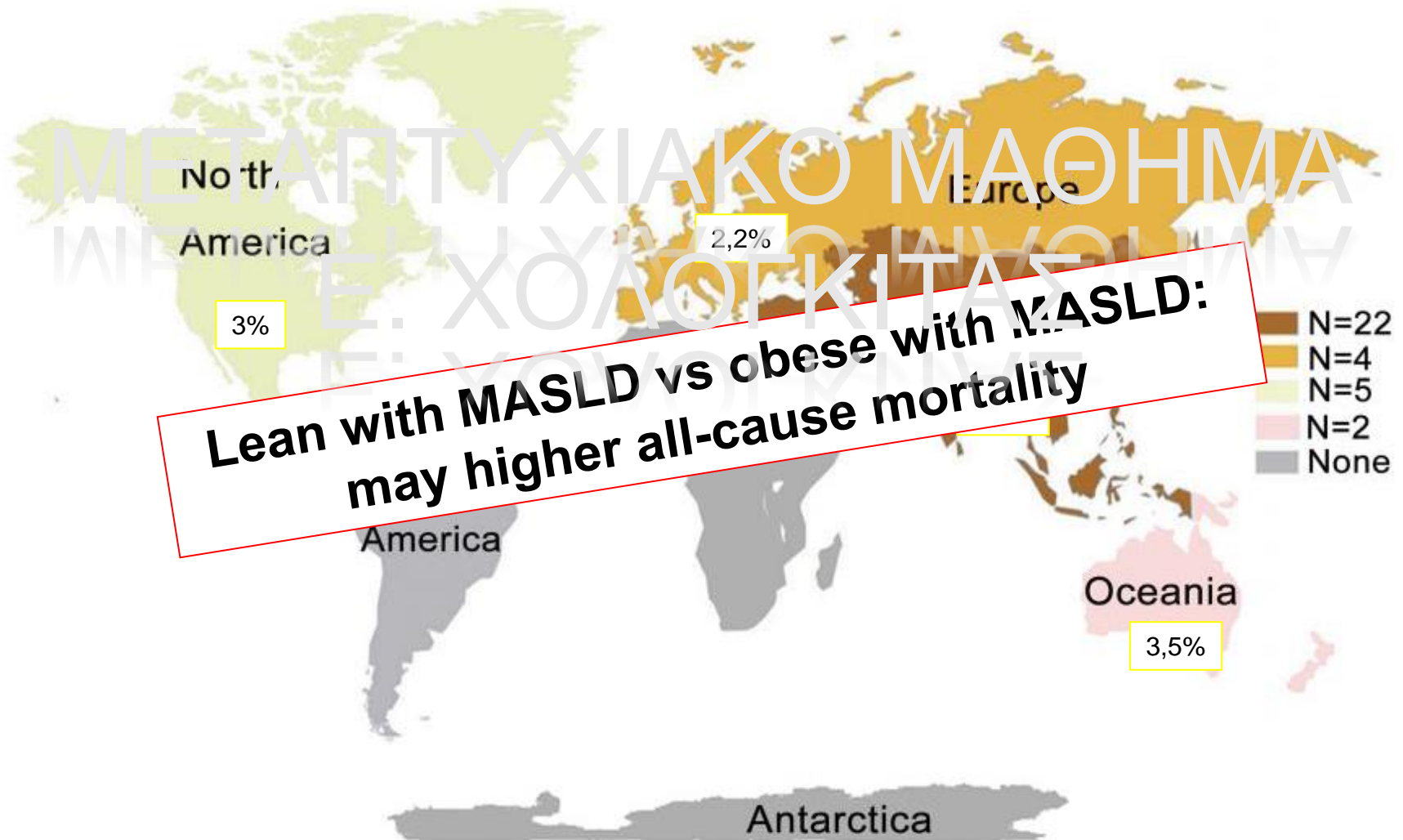
Prevalence of lean subjects with NAFLD/MASLD in general population



➤ In lean subjects the prevalence of MASLD: 10%

Lean MASLD phenotype

- In lean subjects the prevalence of NAFLD: 9.7%



Διάγνωση MASLD

- Η διάγνωση της MASLD είναι εξ αποκλεισμού
- ΔΔ κυρίως από κατάχρηση αλκοόλ
- Λιγότερο συχνά άλλα αίτια (HCV, ν. Wilson κτλ)

ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΗΠΑΤΟΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Γεώργιος Β. Παπαθεοδωρίδης¹, Ευάγγελος Χολόγκιτας², Νικόλαος
Γατσέλης³, Ντίνα Γ. Τηνιακού^{4,5}, Λεωνίδας Λαναράς⁶, Γεώργιος
Δημητριάδης⁷, Εμμανουήλ Τσόχατζης⁸

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Το υπερηχογράφημα αποτελεί την πρώτη επιλογή για τη διάγνωση της NAFLD.

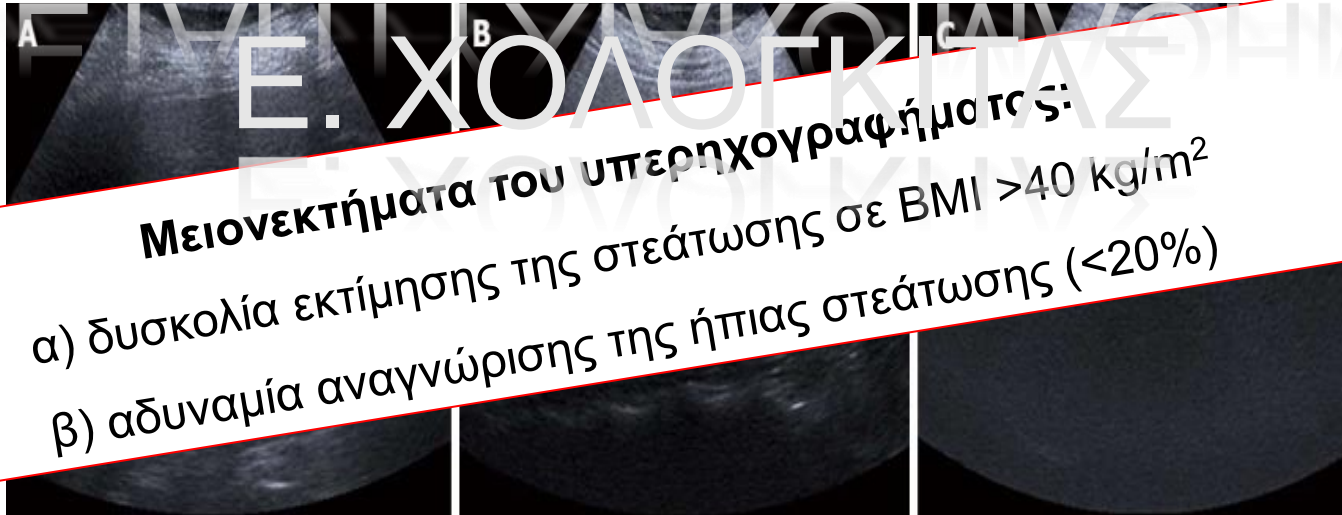
Διάγνωση NAFLD με US

- βασικό εργαλείο screening για NAFLD
- ευαισθησία: 85%, ειδικότητα: 94%
- δυνατότητα βαθμολόγησης βαθμού στεάτωσης

grade 1

grade 2

grade 3



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ
ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ



ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Όλα τα άτομα με αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT/AST, γGT)* πρέπει να ελέγχονται για παρουσία NAFLD/MAFLD
- **Η παρουσία NAFLD/MAFLD θα πρέπει να ελέγχεται σε όλους τους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, Σ.Δ. τύπου II ή παχυσαρκία (BMI \geq 30 kg/m²)**

* AST και ALT συνήθως φυσιολογικές (χωρίς συσχέτιση με τη βαρύτητα της NAFLD/MASLD)
Λοιπά εργαστηριακά συμβατά με την ύπαρξη Μεταβολικού Συνδρόμου

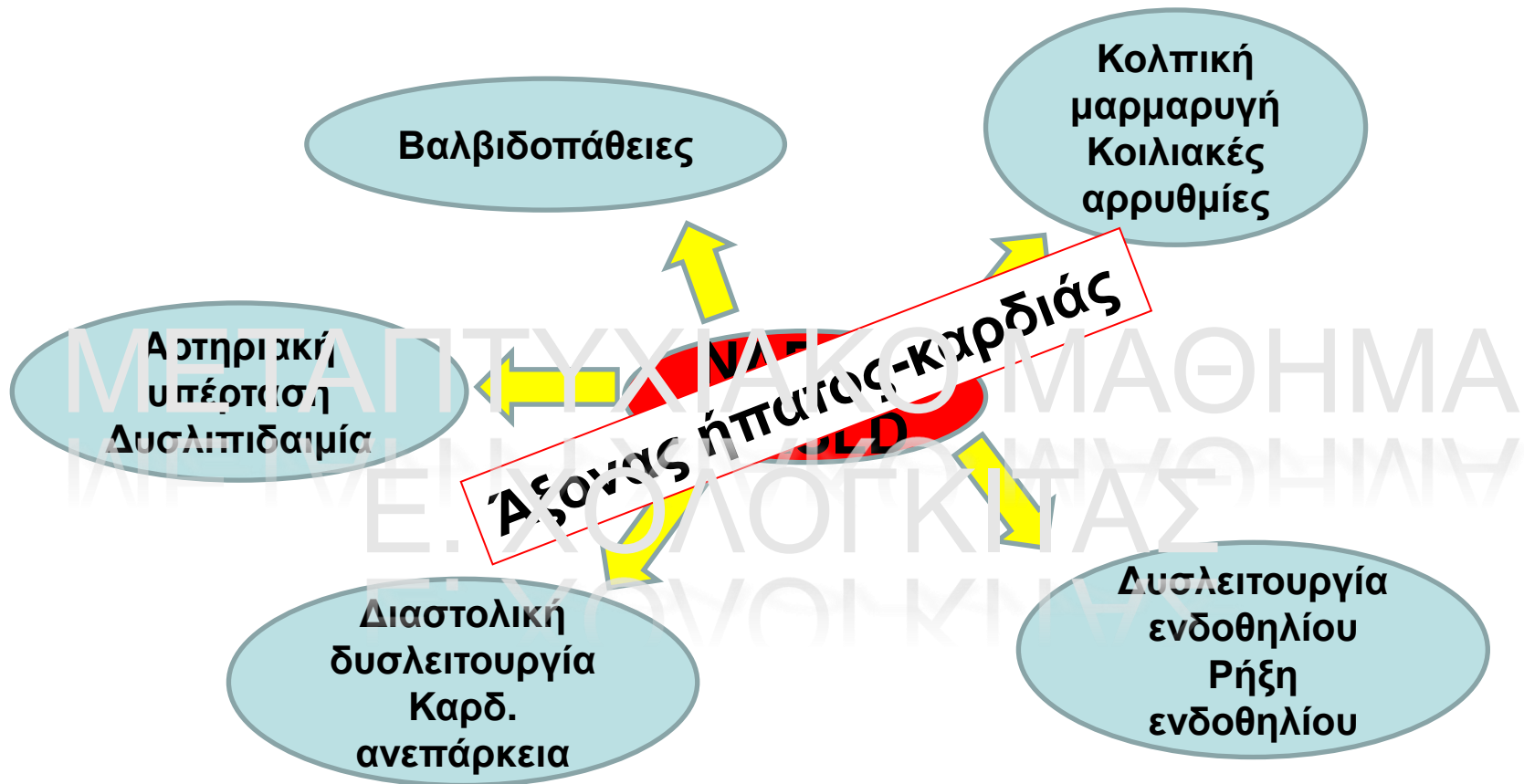
NAFLD/MASLD σε ασθενή με καρδιαγγειακή νόσο

- **Μείωση Σωματικού Βάρους (με διαίτα και άσκηση)**
 - μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου / T2DM
 - βελτίωση ποιότητας ζωής
 - 7%-10% μείωση βάρους
- Δίαιτα: Μεσογειακή διαίτα καλύτερη
- Άσκηση: αντίστασης = αερόβια
 - 30 min/3 times/week 40 min/3 times/week
- Διακοπή καπνίσματος. Αλκοόλ?

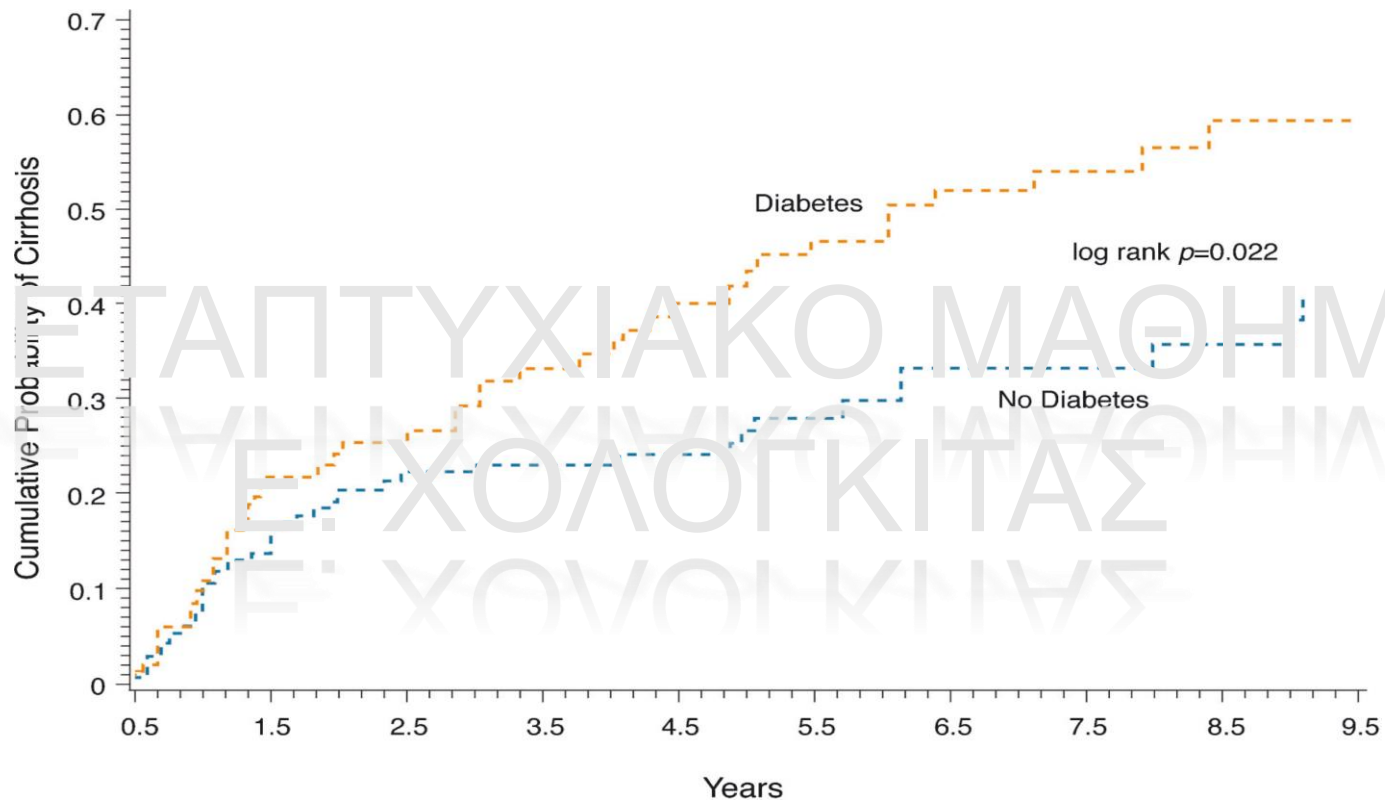
Αξιολόγηση εξω-ηπατικών συν-νοσηροτήτων στη NAFLD/MASLD



Στενή σχέση μεταξύ NAFLD/MASLD και νοσημάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα



Οι ασθενείς με Σ. Διαβήτη και NAFLD εξελίσσονται πιο συχνά προς κίρρωση



ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΗΠΑΤΟΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Γεώργιος Β. Παπαθεοδωρίδης¹, Ευάγγελος Χολόγκιτας², Νικόλαος
Γατσέλης³, Ντίνα Γ. Τηνιακού^{4,5}, Λεωνίδα Λαναράς⁶, Γεώργιος
Δημητριάδης⁷, Εμμανουήλ Τσόχατζης⁸

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Οι ασθενείς με ΝΑFLD/MAFLD πρέπει να ελεγχονται για τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και την ύπαρξη άλλων σχετιζόμενων συνοσηροτήτων

Κατηγοριοποίηση καρδιαγγειακού κινδύνου σε T2DM

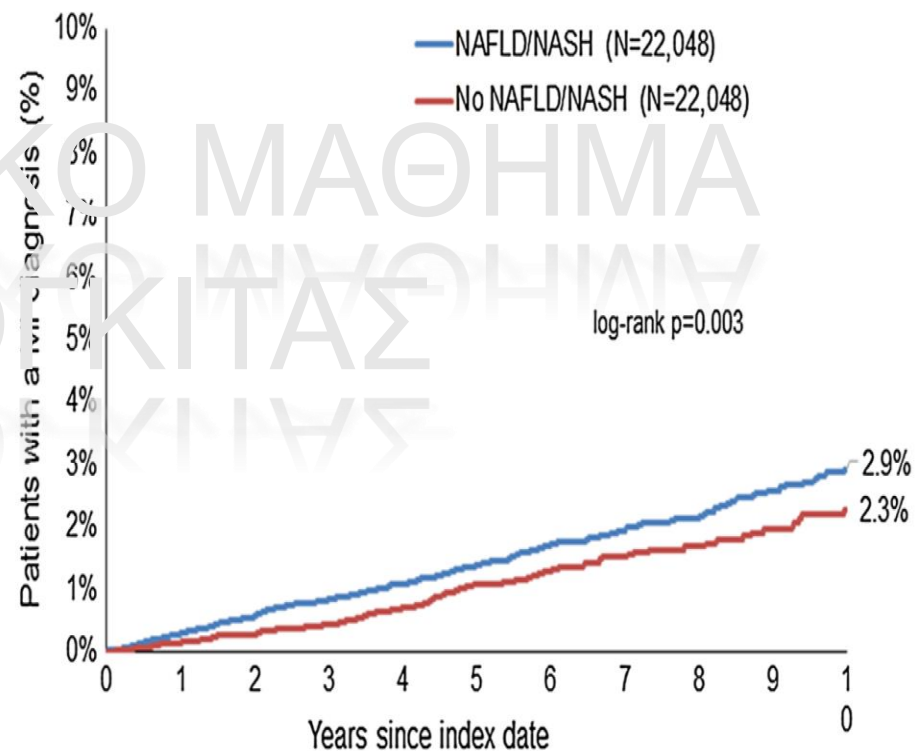
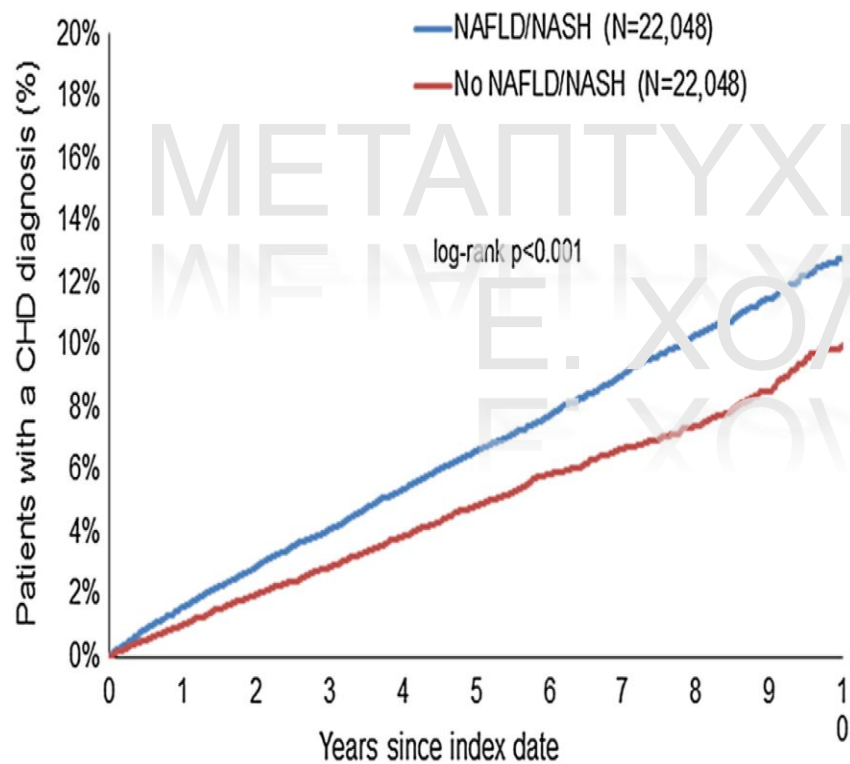
Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged < 35 years or T2DM aged < 50 years) with DM duration < 10 years, without other risk factors

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy. **MASLD?**

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity. **MASLD?**

MASLD independently associated with Cardiovascular diseases in a Primary Care Population

Cardiovascular risk for NAFLD patients
adjusted for age, sex, T2DM, hypertension, hyperlipidemia



Εκτίμηση βαρύτητας της ίνωσης στη NAFLD/MASLD (σε όλους τους ασθενείς)

**Μη επεμβατικά
εργαλεία**

Ορολογικοί δείκτες
(NAFLD fibrosis score, **FIB-4**)

Απαικονιστική εξέταση
(Ελαστογραφία)

Εγκριμένες φαρμακευτικές θεραπείες για τη MASLD

- Καμία (έως το 3/2024)
- FDA: Resmetirom (3/2024)

Αντιμετώπιση της MASLD

- Αλλαγή τρόπου ζωής
- Αντι-διαβητικά φάρμακα
- Αντι-λιπιδαιμικά φάρμακα
- Αντι-υπερτασικά

Αντιμετώπιση της NAFLD

- Αλλαγή τρόπου ζωής
- Αντι-διαβητικά φάρμακα
- Αντι-λιπιδαιμικά φάρμακα
- Αντι-υπερτασικά

Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης

▪ Μετφορμίνη

- όχι όφελος στη NAFLD

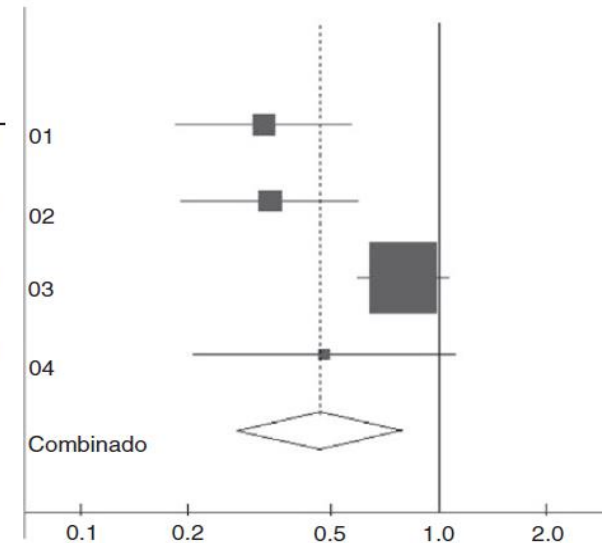
ΟΜΩΣ 50% μείωση του κινδύνου ΗΚΚ σε διαβητικούς

Study	Year	Odds Ratio	CI 95%	Weight
Donadon et al.	2010	0.326	0.184-0.576	11.80
Hassan et al.	2010	0.338	0.191-0.597	11.86
Bosetti et al.	2015	0.797	0.593-1.074	43.33
Miele et al.	2015	0.481	0.207-1.118	5.39
Total (CI 95%)		0.468	0.275-0.799	

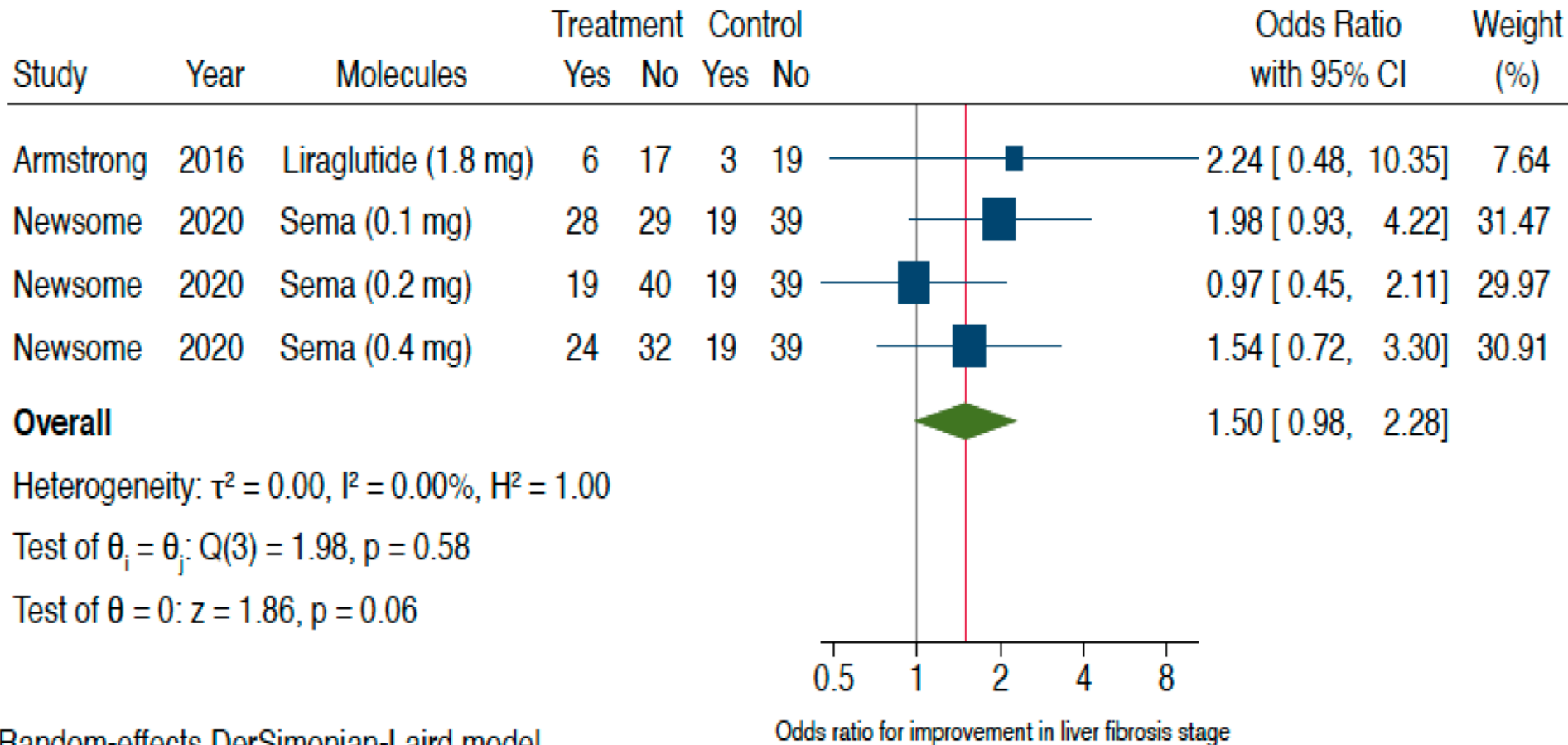
Total HCC events: 148 (Metformin), 423 (Other antidiabetic drugs)

Heterogeneity: Chi=11.952 df = 3 (P=0.0075)

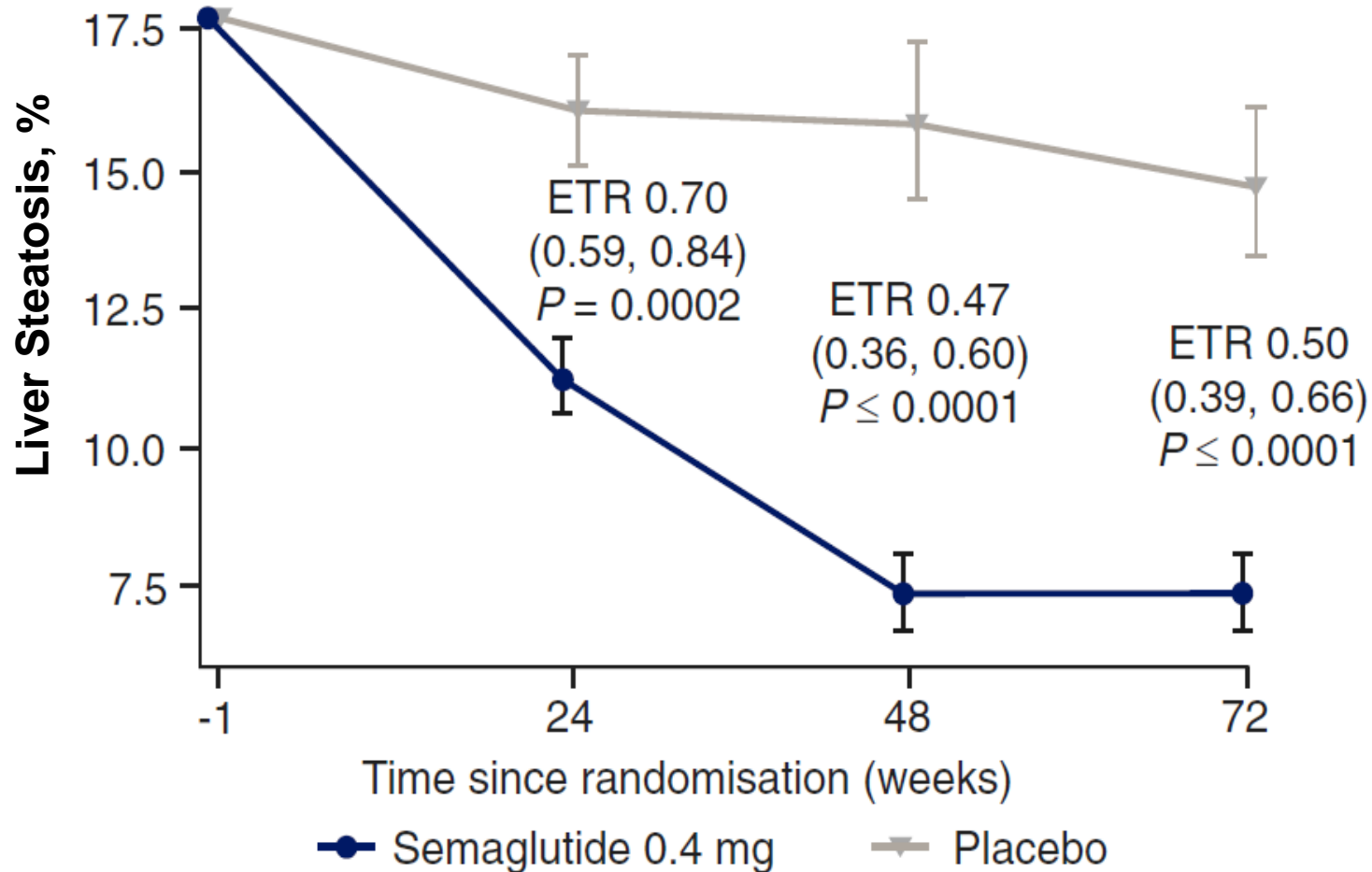
Test for overall effect Z = -2.786 (P=0.0053)



GLP-1: βελτίωση φλεγμονής και πιθανόν της ίνωσης στη NAFLD



RCT : semaglutide vs placebo reduced liver steatosis in NAFLD



Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity



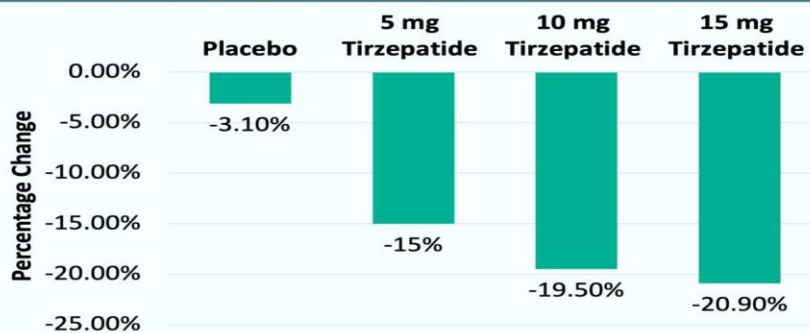
Tirzepatide: Dual Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) agonist

TIRZEPATIDE
1 dose per week
subcutaneously, either 5
mg, 10 mg, or 15 mg



PRIMARY END POINT

Percentage change in body weight from baseline to week 72



Mean %
change

-17.8

95% CI (-19.3 to -16.3)

Difference from placebo in %
change, for 15 mg Tirzepatide

SECONDARY END POINTS

Weight change baseline, physical function, systolic blood pressure

Weight Change from Baseline to Week 20

Treatment
difference from
placebo

-10.1

95% CI (-10.7 to -9.6)



Change in Physical Function

Treatment
difference from
placebo

1.9

95% CI (1.0 to 2.9)



Change in Systolic Blood Pressure

Treatment
difference from
placebo

-6.2

95% CI (-7.7 to -4.8)

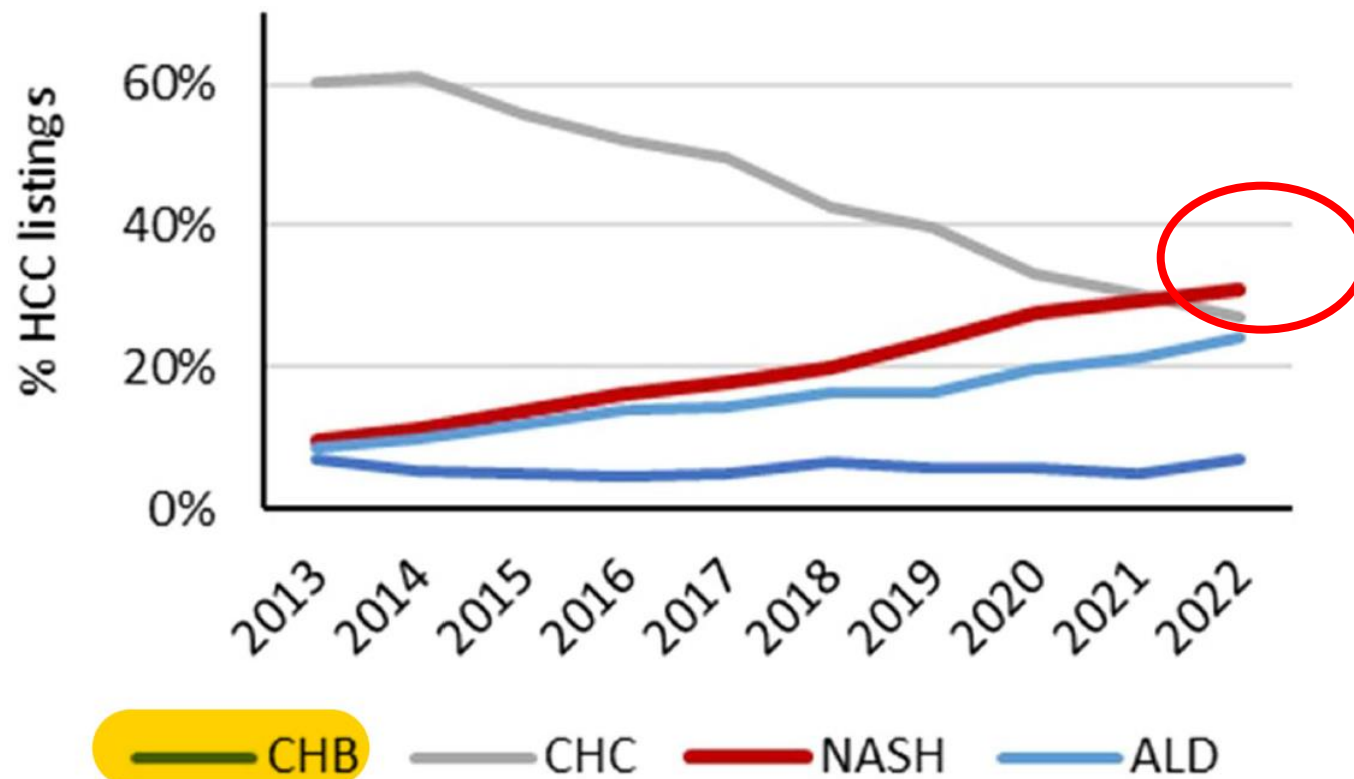


In participants with obesity, tirzepatide dosed at 5 mg, 10 mg, and 15 mg once weekly provided significant reductions in body weight within 72 weeks, as well as improvements in physical function and blood pressure.

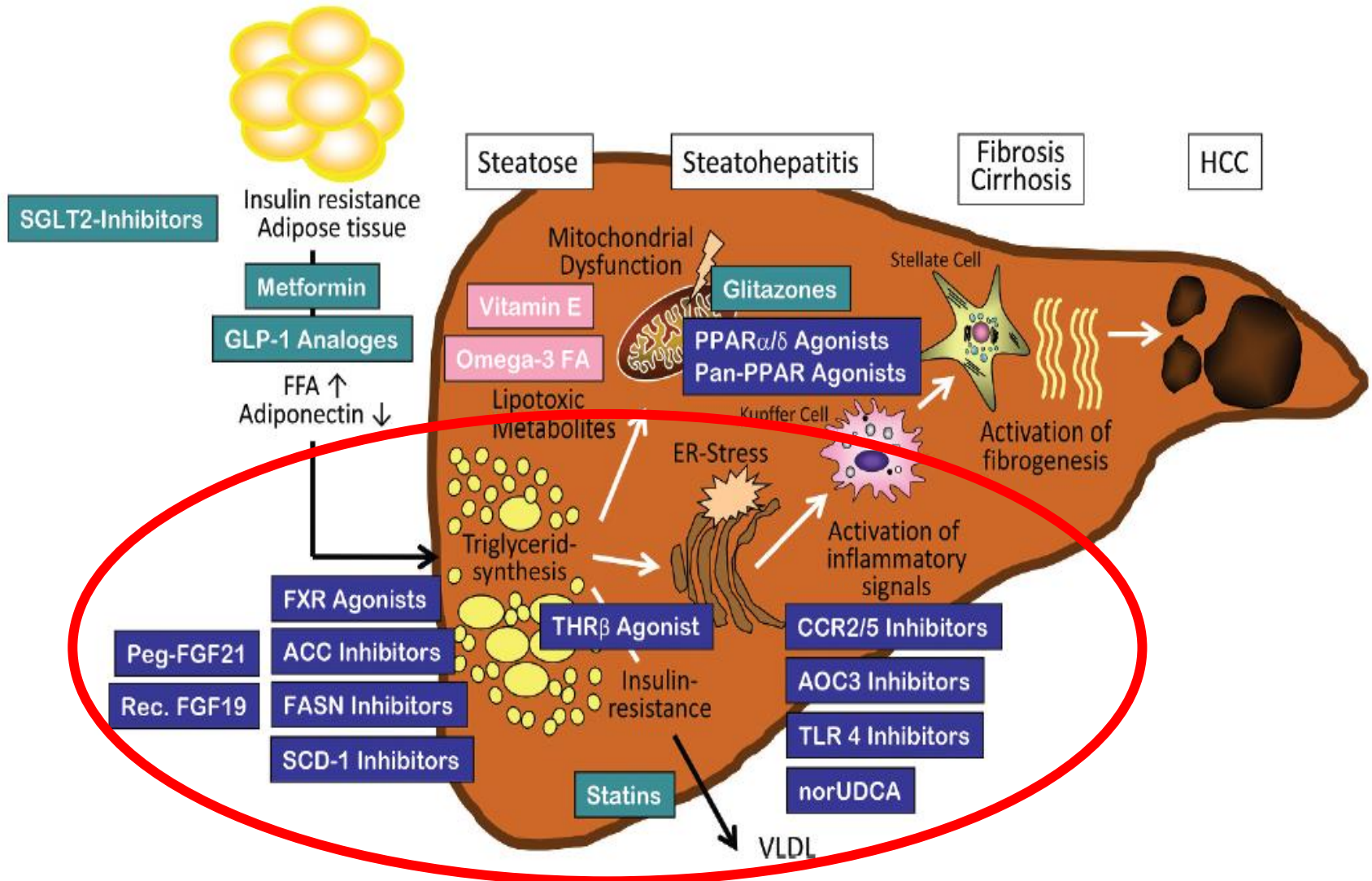
NAFLD/MASLD: αποτελεί σημαντικό ηπατολογικό πρόβλημα?

Στις Η.Π.Α. η MASLD αποτέλεσε το 2022

- Τη 2^η ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος (27%)
- Την 1^η ένδειξη μεταμόσχευσης για Ηπατοκυτταρικό καρκίνο (HCC)



Νέες φαρμακευτικές προσεγγίσεις στη NAFLD



FDA NEWS RELEASE

FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease

[Share](#) [Post](#) [LinkedIn](#) [Email](#) [Print](#)

More Press Announcements

For Immediate Release: March 14, 2024

Español

Today, the U.S. Food and Drug Administration approved Rezdiffra (resmetirom) for the treatment of adults with noncirrhotic non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with moderate to advanced liver scarring (fibrosis), to be used along with diet and exercise.

“Previously, patients with NASH who also have notable liver scarring did not have a medication that could directly address their liver damage,” said Nikolay Nikolov, M.D., acting director of the Office of Immunology and

Content current as of:
03/14/2024

Regulated Product(s)
Drugs

Follow FDA
[Follow @US_FDA](#)
[Follow FDA](#)
[Follow @FDAMedia](#)

Ευχαριστώ

