



Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος: Άλλη μια νοσολογική οντότητα που αφορά (και) στο καρδιαγγειακό σύστημα

Γεώργιος Σ. Γκουμάς

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Ευρωκλινική Αθηνών

Μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος (NAFLD) ορίζουμε την άθροιση λίπους σε ποσοστό πάνω από 5% του συνολικού βάρους του ήπατος σε πρόσωπα που απέχουν από τη χρήση αλκοόλ (δηλαδή <20 γραμμάρια αιθυλικής αλκοόλης στις γυναίκες και <30 γραμμάρια αιθυλικής αλκοόλης στους άνδρες). Όταν φροντίζουμε πρόσωπα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενδιαφέρον έχει η πρωτοπαθής ή μεταβολική NAFLD, οπότε θα πρέπει να αποκλειστούν τόσο η αυξημένη καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ όσο και η δευτεροπαθής NAFLD, που μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια: ηπατίτιδα C, νόσος Wilson, αβηταλιποπρωτεϊναιμία, φάρμακα (αμιωδαρόνη, μεθοτρεξάτη, ταμοξιφαίνη, κορτικοστεροειδή, μιμομερσίνη, λομιταπίδη) και άλλα. Ο αποκλεισμός βέβαια της αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ δεν είναι πάντα εύκολος, ενώ θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η πρόκληση βλάβης στο ήπαρ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι ο τύπος του αλκοόλ, οι συνήθειες κατανάλωσης, η διάρκεια της έκθεσης καθώς και το πόσο ευάλωτος είναι ο καθένας, κάτι που καθορίζεται και από γενετικούς παράγοντες. Επίσης, δεν πρέπει να ξεχνάμε, ότι ένας ασθενής που καταναλώνει μέτρια ποσότητα αλκοόλ μπορεί παράλληλα να αναπτύξει και NAFLD αν παρουσιάζει μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και η εναπόθεση λίπους να οφείλεται πολύ περισσότερο σε αυτούς παρά στο αλκοόλ. Η επιδείνωση της NAFLD οδηγεί στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), όπου η προοδευτικά επιδεινούμενη ίνωση μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση ήπατος και ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Η NAFLD αποτελεί ένα πολύ συχνό εύρημα, και μπορεί να αφορά μέχρι και στο 30% του γενικού πληθυσμού, ενώ στα

πρόσωπα με παχυσαρκία ή σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να φτάσει σε ποσοστά μέχρι 90% και 70%, αντίστοιχα. Αποτελεί, λοιπόν, την πιο συχνή χρόνια ηπατοπάθεια παγκοσμίως, σχετίζεται άμεσα με την αντοχή στην ινσουλίνη και την κοιλιακού τύπου παχυσαρκία και ουσιαστικά αποτελεί την ηπατική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου. Η αντοχή στην ινσουλίνη και η αύξηση της ινσουλίνης και του σακχάρου του αίματος δρουν δυσμενώς στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων και των ελεύθερων λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα την αυξημένη είσοδο στο ήπαρ ελεύθερων λιπαρών οξέων, αλλά και την μειωμένη οξειδωσή τους. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και η ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών, που οδηγούν από την NAFLD στην NASH. Όμως η NAFLD δεν αποτελεί μόνο αιτία αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας, λόγω ηπατικής βλάβης, αλλά και βασική αιτία της αύξησης του κινδύνου και για καρδιαγγειακές παθήσεις.

Οι μηχανισμοί που συνδέουν την NAFLD με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πολλαπλοί: **1)** Η αντοχή στην ινσουλίνη και οι διαταραχές στο μεταβολισμό του σακχάρου. **2)** Η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, που χαρακτηρίζει το μεταβολικό σύνδρομο και αποτελείται από τα αυξημένα τριγλυκερίδια, τη χαμηλή HDL χοληστερίνη και τα μικρά πυκνά μόρια LDL χοληστερίνης. **3)** Η φλεγμονή και το αυξημένο οξειδωτικό στρες (αύξηση CRP και φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως οι IL-6, TNF- α και IL-1). **4)** Η ενεργοποίηση μηχανισμών θρόμβωσης μέσω αύξησης του ινωδογόνου, του παράγοντα VII και του PAI-1. **5)** Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μέσω αύξησης του αγγειοτασινογόνου και της ενδοθηλίνης. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε αθηρωμάτωση, με εκδήλώσεις στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αποφρακτικής αγγειοπάθειας, υπερτροφία και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, δομική

και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση της καρδιάς, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, που άλλωστε αποτελεί τη βασική αιτία θανάτου στους ασθενείς με NAFLD. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι γενικά η ανώμαλη περι- και ενδο-οργανική εναπόθεση λίπους, όπως είναι η γνωστή κοιλιακού τύπου παχυσαρκία και η NAFLD αλλά και η λιγότερο γνωστή άθροιση λίπους στο περικάρδιο και επικαρδιακά φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς, αλλά ενίοτε υποεκτιμημένους, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Αφού, λοιπόν, αναφερθήκαμε στον ορισμό, την επιδημιολογία και την αιτιολογική σχέση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, ας έρθουμε και στο πιο σημαντικό ζήτημα που πρέπει να απασχολεί έναν ιατρό που συχνά συναντά τέτοιους ασθενείς, είτε είναι γενικός ιατρός ή παθολόγος είτε είναι καρδιολόγος: πότε θα πρέπει να ανησυχούμε για έναν τέτοιο ασθενή και πότε θα πρέπει να τον παραπέμπουμε σε κάποιον ηπατολόγο; Οι ασθενείς που εμφανίζουν μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, αρτηριακή υπέρταση, αυξημένα τριγλυκερίδια ή κοιλιακού τύπου παχυσαρκία) και δεν εμφανίζουν λιπώδη διήθηση στο υπερηχογράφημα ήπατος ή αύξηση των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεξετάζονται κάθε 3-5 χρόνια. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπερηχογραφική εικόνα λιπώδους διήθησης του ήπατος και αύξηση των ηπατικών ενζύμων καλά θα είναι να παραπέμπονται στον ηπατολόγο, προκειμένου να αποκλειστούν άλλες αιτίες χρόνιας ηπατοπάθειας και να γίνει από τον ειδικό εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου. Πολλοί είναι οι ηπατολόγοι που υποστηρίζουν, ότι δεν υπάρχει «αθώα» αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Τέλος, οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπερηχογραφική εικόνα λιπώδους διήθησης του ήπατος, χωρίς όμως να έχουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να υποβάλλονται σε μια απλή αξιολόγηση από τον μη ειδικό και στη συνέχεια να παραπέμπονται μόνο αυτοί που θα θεωρηθούν υψηλού κινδύνου για σοβαρή ηπατική προσβολή. Η αξιολόγηση αυτή μπορεί, για παράδειγμα, να γίνει με το Fibrosis-4 score, όπου χρησιμοποιώντας την ηλικία του ασθενούς και τις τιμές στο αίμα των αιμοπεταλίων και των τρανσαμινασών μπορεί με απλό τρόπο να υπολογιστεί η πιθανότητα ύπαρξης σοβαρής ηπατικής ίνωσης. Βάζοντας τις συγκεκριμένες τιμές σε εφαρμογές που εύκολα βρίσκουμε στο διαδίκτυο, έχουμε άμεσα στη διάθεσή μας το αποτέλεσμα και όταν αυτό είναι πάνω 1.3 ο ασθενής έχει μέσο ή υψηλό κίνδυνο ηπατικής ίνωσης, οπότε πρέπει να γίνει παραπομπή σε ηπατολόγο.

Ένα ξεχωριστό κεφάλαιο στην κλινική οντότητα που ονομάζεται NAFLD είναι η σχέση της με τη λήψη στατινών. Και το βασικό στοιχείο αυτής της σχέσης είναι ότι ουσιαστικά δεν υπάρχει! Οι στατίνες δεν προκαλούν NAFLD και δεν είναι υπεύθυνες για την αύξηση των τρανσαμινασών, που περιοδικά εμφανίζονται σε αυτούς τους ασθενείς, ακριβώς λόγω της λιπώδους διήθησης και της φλεγμονής που προκαλείται από αυτήν. Έτσι, η διακοπή της χορήγησης στατινών, σε περίπτωση που τυχαία διαπιστωθεί αύξηση των τρανσαμινασών σε ασθενείς με NAFLD, είναι λάθος για δυο λόγους: πρώτον γιατί δεν είναι αυτή η αιτία της αύξησης και δεύτερον γιατί έτσι ο ασθενής αυτός που είναι υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα στερηθεί ένα φάρμακο που αποδεδειγμένα μειώνει τον κίνδυνό του. Αν κι έχουν υπάρξει μελέτες που έδειξαν θετική επίδραση των στατινών στην NAFLD, το εύρημα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί στις περισσότερες μελέτες και το ίδιο ισχύει και για τα ω-3 λιπαρά οξέα.

Πως, όμως, μπορούμε να αντιμετωπίσουμε τη λιπώδη διήθηση του ήπατος; Φαρμακευτικά, δυστυχώς δεν μπορούμε να κάνουμε και πολλά πράγματα. Αν πρόκειται να χρησιμοποιήσουμε κάτι, αυτό θα γίνει μόνο στους ασθενείς με NASH με σημαντική ίνωση και αφορά σε δυο φάρμακα, την πιογκλιταζόνη και τη βιταμίνη E, που όμως δεν έχουν επίσημη ένδειξη. Αν στο εξάμηνο από την έναρξη της αγωγής δεν υπάρχει μείωση της ALT διακόπτουμε τη θεραπεία, ενώ σε κάθε περίπτωση δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την ακριβή διάρκεια της. Επίσης, πρέπει να λάβουμε υπόψη μας την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας που μπορεί να προκαλέσει η πιογκλιταζόνη, μέσω κατακράτησης υγρών και πρόσληψης βάρους αλλά και το γεγονός ότι η βιταμίνη E έχει συνδυαστεί με αύξηση της ολικής θνησιμότητας σε μακροχρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων, καθώς και με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο προστάτη. Βέβαια, υπάρχουν και θεραπευτικές παρεμβάσεις που είναι πιο αποτελεσματικές, χωρίς να έχουν καμία παρενέργεια και αυτές είναι η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, η απώλεια βάρους και η υγιεινή Μεσογειακού τύπου διατροφή, με αποφυγή των επεξεργασμένων τροφίμων και των εμπλουτισμένων σε φρουκτόζη ποτών. ●