Σακχαρώδης Διαβήτης και Ήπαρ

Μ Κουλεντάκη MD, PhD
Γαστρεντερολόγος-Ηπατολόγος
Διευθύντρια ΕΣΥ
Γαστρ/κή Κλ.ΠΑΓΝΗ

Σακχαρώδης Διαβήτης ΙΙ και ΛΙΠΩΔΕΣ Ήπαρ

Σχέση σύνθετη και αμφίδρομη

Λιπώδες Ήπαρ
Μη
Αλκοολική νόσος του Ήπατος (NAFLD)

- Παρουσία στεάτωσης εντός του ≥ 5% των ηπατοκυττάρων.

- Διαγιγνώσκεται ιστολογικά ή απεικονιστικά (μετά από αποκλεισμό άλλης αιτίας ηπατικής στεάτωσης).

Περίγραμμα Εισήγησης

- Παθογενετική Συσχέτιση
- Επιδημιολογική Συσχέτιση
- Κλινική αλληλεπίδραση
- Θεραπευτική Συσχέτιση

Περίγραμμα Εισήγησης

- Παθογενετική Συσχέτιση
- Επιδημιολογική Συσχέτιση
- Κλινική αλληλεπίδραση
- Θεραπευτική Συσχέτιση

NAFLD & ΣΔΙΙ
Ηπατική εκδήλωση του Μεταβολικού Συνδρόμου

MetS = Μεταβολικό Σύνδρομο

≥3 από τα παρακάτω κριτήρια

Παχυσαρκία

1. Περίμετρος μέσης 🚹 102εκ 🚺 88εκ

Δυσλιπιδαιμία

2. Τριγλυκερίδια ≥ 150mg/dl
3. HDL-c χοληστερόλη< 40md/dl
4. Συστολική Πίεση ≥130mmHg
   Διαστολική Πίεση ≥85mgHg
5. Σάκχαρο νηστείας ≥ 110 mg/dl

ΣΔ ΙΙ & NAFLD

- Κοινός παθογενετικός μηχανισμός η **αντίσταση στην ινσουλίνη (IR)**

IR → αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ

→μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης στους μύες

→ αυξημένη λιπόλυση

υπεργλυκαιμία

& αύξηση FFA

↓

NAFLD

→ Αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης → διαταραχή στα β κύτταρα → ΣΔ

Gastaldelli A , Cusi K. JHEP Reports 2019

ΣΔ ΙΙ & NAFLD

- Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες (κυρίως φρουκτόζη και γλυκόζη) επάγει την ηπατική ***de novo* λιπογένεση (DNL)** με παραγωγή **FFA**, **τριγλικεριδίων & VLDL**. Αυτό επιδεινώνεται με την κατανάλωση κεκορεσμένων λιπαρών (Δυτικού τύπου δίαιτα) και όχι με τα πολυακόρεστα λιπαρά (Μεσογειακή Δίαιτα).

Bourgeois et al Am J Phys 1995

Wiggins et al. Metabolism 1995

- Η υπερινσουλιναιμία επίσης συμβάλλει στη DNL και συσσώρευση λίπους εκτός του λιπώδους ιστού, ήπατος, και μυών και στο πάγκρεας συμβάλλοντας στην καταστροφή των β κυττάρων.

Luukonen et al. Diab Xare 2018

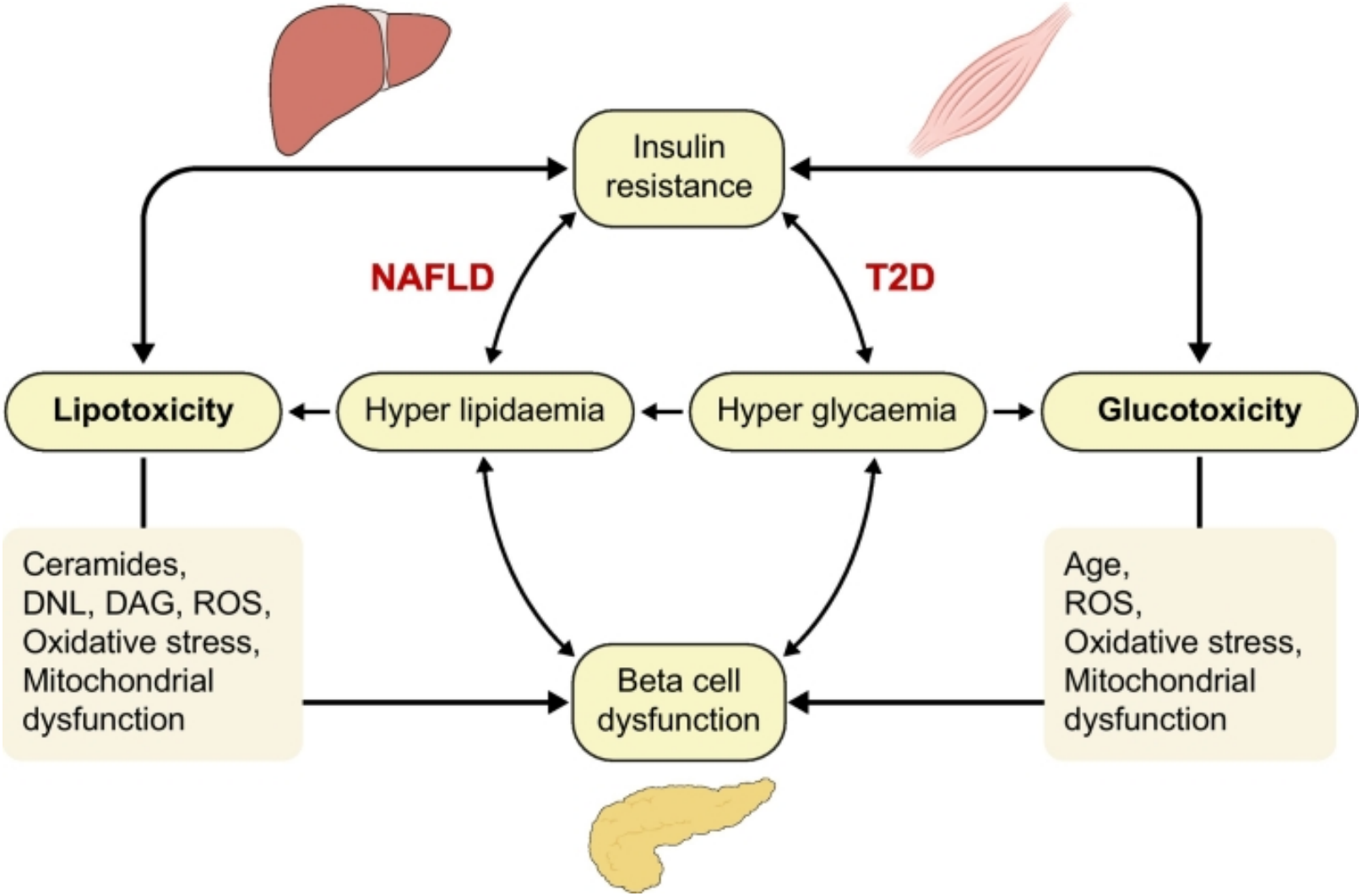
- Η DNL είναι τριπλάσια σε ασθενείς με NAFLD

Lambert Gastroenterology 2014

Kotronen et al. Diabetes 2009

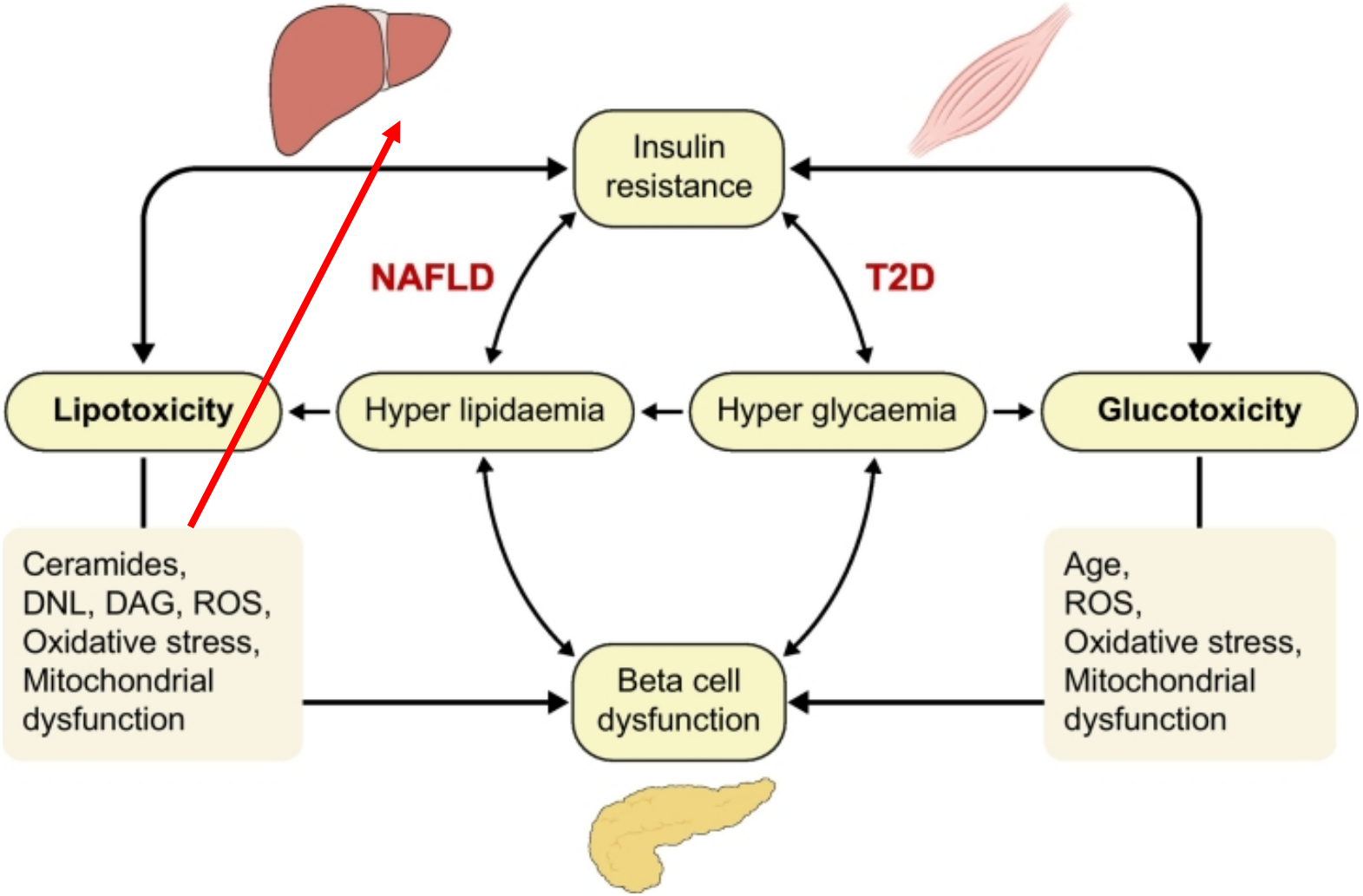
Donnelly et al. J Clin Invest 2005

ΣΔ ΙΙ & Λιπώδες Ήπαρ

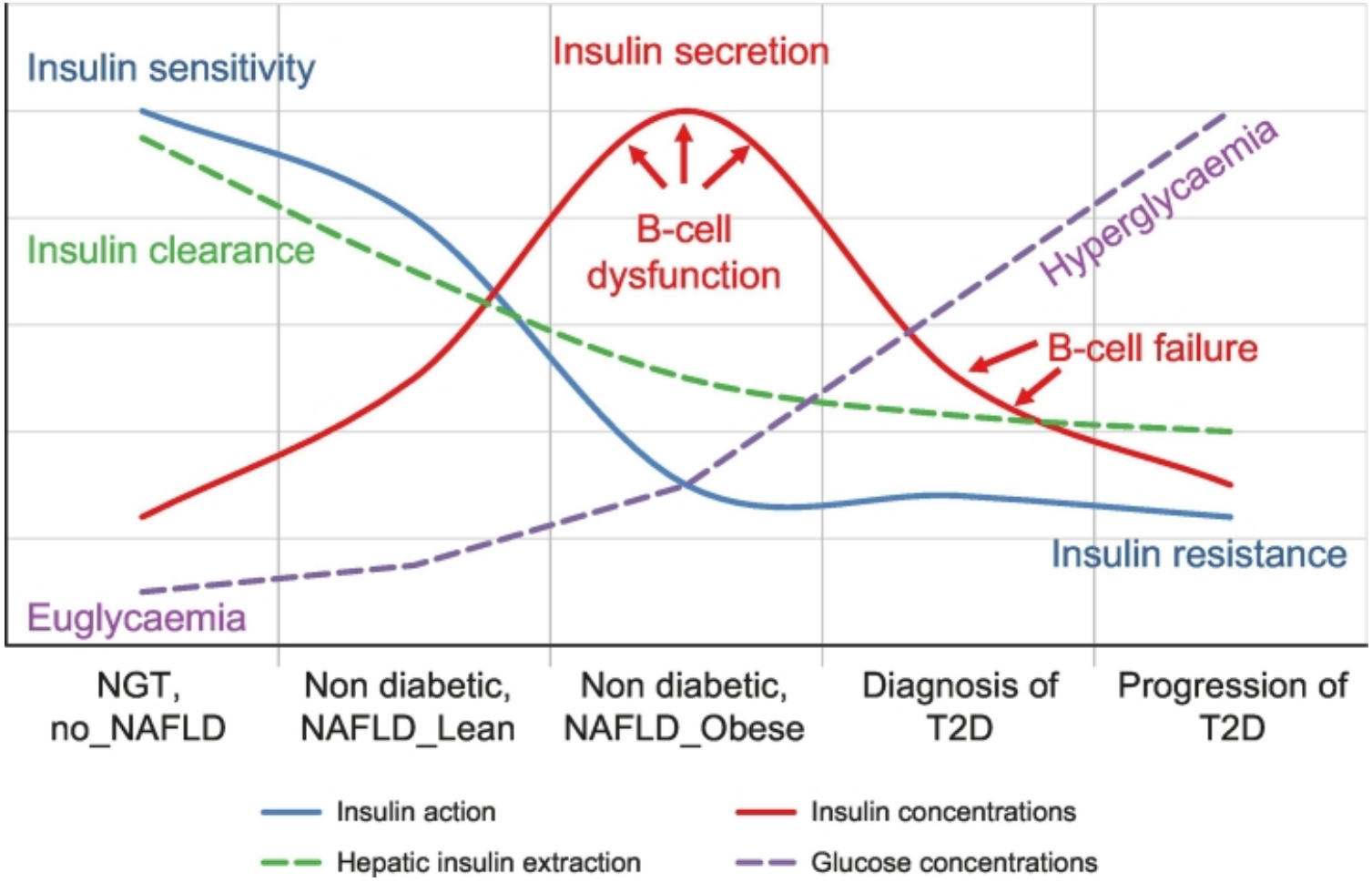


Gastaldelli A , Cusi K. JHEP Reports 2019

Από NAFLD σε NASH



ΣΔ ΙΙ & Λιπώδες Ήπαρ



Gastaldelli A , Cusi K. JHEP Reports 2019

Μελέτες γενετικής

Η NAFLD έχει ένα διπλό **«γενετικό» και «μεταβολικό» υπόβαθρο**

- Συσχέτιση των **PPARG** gene clusters με IR και NAFLD
- Ενώ **PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7, DGAT, hypo-abetalipoproteinaemia** συνδέονται με NASH. Πρόκειται για άτομα υπέρβαρα ή παχύσαρκα

Anstee et al. J Hepatol 2015

- Κοινός γενετικός πολυμορφισμός σε NAFLD & ΣΔΙΙ είναι ο**, transcription factor 7-like 2 (TCF7L2)** αλλά και γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων(**SREBF-2**), γονίδια που ελέγχουν την απολιποπρωτεινη Β **(APOB**), την απολιποπρωτεινη C-III (**APOC3**), microsomal triglyceride transfer protein (**MTTP**)

Grant et al. Nat Genet 2006

Lyssenko et al. J Clin Invest 2007

Περίγραμμα Εισήγησης

- Παθογενετική Συσχέτιση
- Επιδημιολογική Συσχέτιση
- Κλινική αλληλεπίδραση
- Θεραπευτική Συσχέτιση

Επιδημιολογική Συσχέτιση

- 25-30% (30-40% των ανδρών , 15-20% των γυναικών) του ενήλικου παγκόσμιου πληθυσμού έχει NAFLD

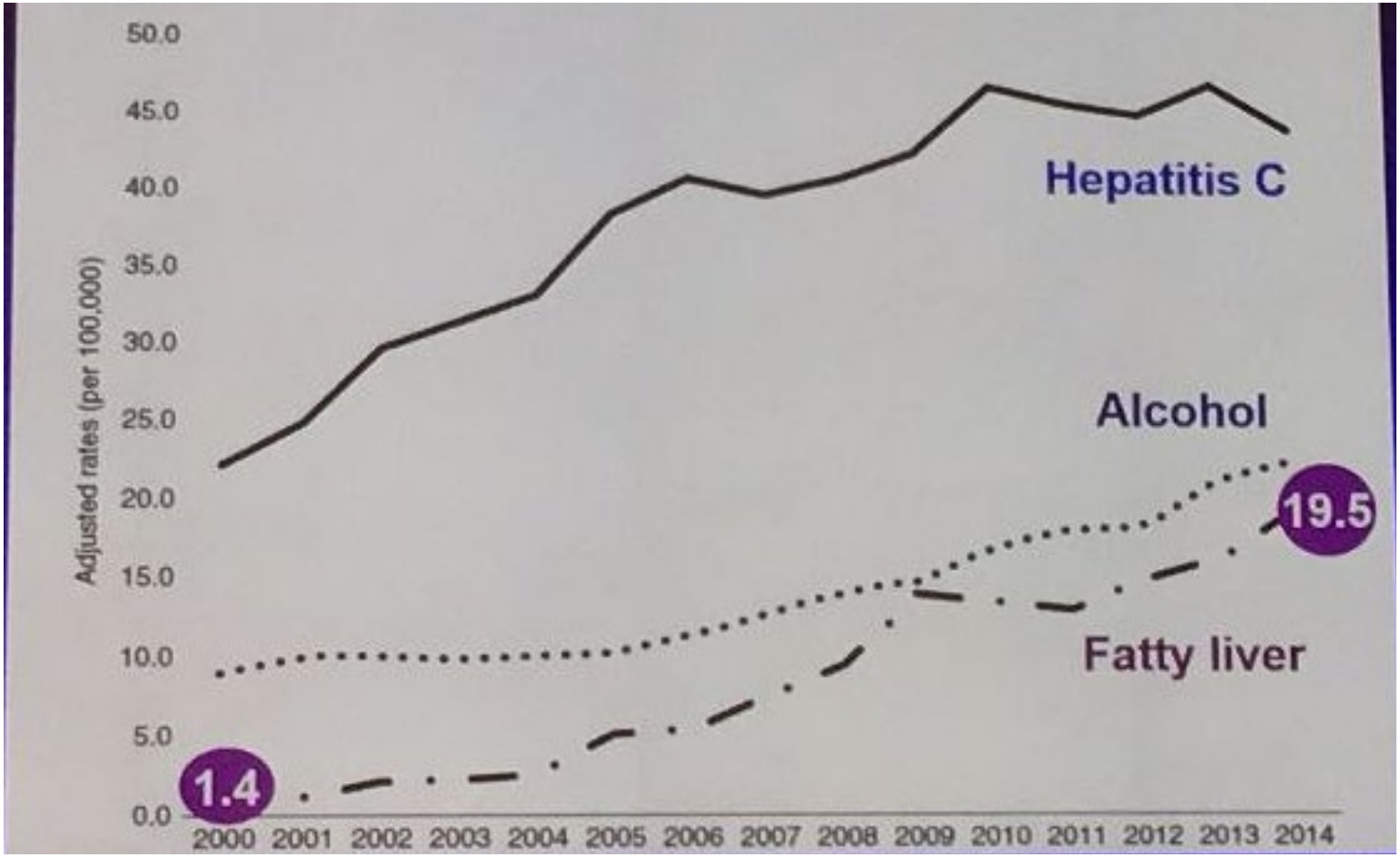
Mantovani et al. Diabetes Metab 2020

- Οι ασθενείς με NAFLD έχουν 2-3πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΙΙ.

- Οι ασθενείς με ΣΔΙΙ έχουν σε μεγαλύτερη επίπτωση NAFLD, NASH και πιο προχωρημένη ηπατική νόσο.

Younossi , et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004

Η χρόνια ηπατοπάθεια με τη μεγαλύτερη αύξηση επίπτωσης σε νοσοκομειακή νοσηρότητα τα τελευταία έτη



Asrani et al. Am J Gastroenterol 2018

8-πλασιασμός της επίπτωσης της NASH κίρρωσης στην Κρήτη σε 10 έτη

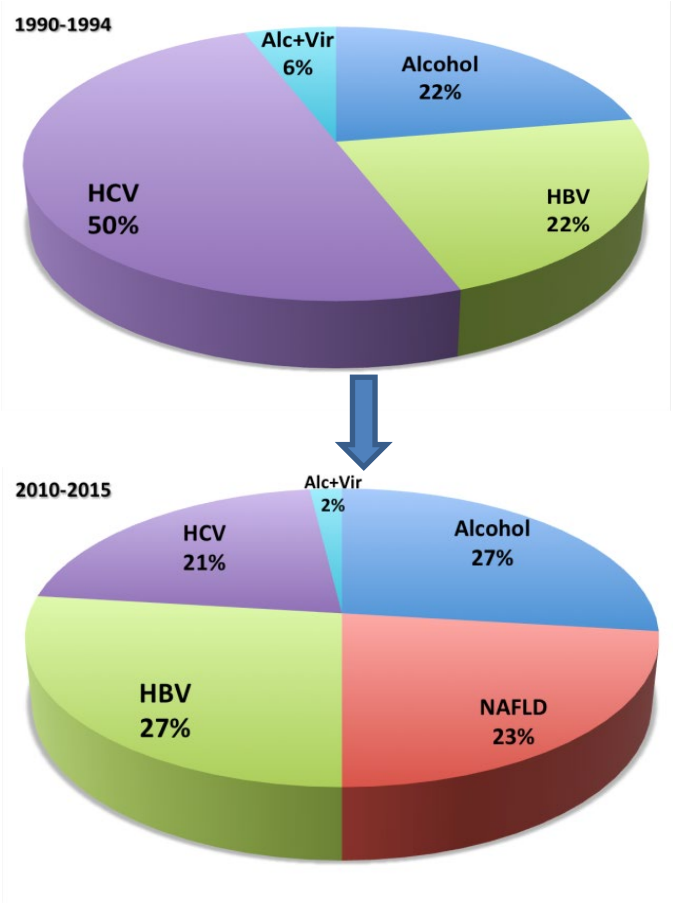
Table 2 Changes in the incidence, the number and the etiological distribution of new cases of cirrhosis between 1990 and 2014

Etiology	Incidence of cirrhosis, n (%)				
	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014
HBV	2 (12-8.3)	7.5 (46-20.4)	2.8 (17-13.9)	2.6 (16-12.1)	1.5 (9-7.3)
HCV	10.6 (64-44.5)	15.8 (95-42.2)	5.4 (33-27.1)	3.3 (20-15.1)	2.6 (16-13)
ALC	8.6 (52-36.1)	9.7 (58-25.6)	7.9 (48-39.3)	10.8 (66-50)	11 (68-52.3)
ALC+VIR	2.3 (14-9.8)	3.7 (22-9.8)	2.2 (13-10.6)	2.3 (14-10.6)	1.8 (11-8.9)
NAFLD	0.4 (2-1.4)	0.7 (4-1.8)	1.8 (11-13.1)	2.6 (16-14.4)	3.1 (19-15.5)
Total	24 (144-100)	37.5 (225-100)	20 (122-100)	21.6 (132-100)	19.9 (123-100)

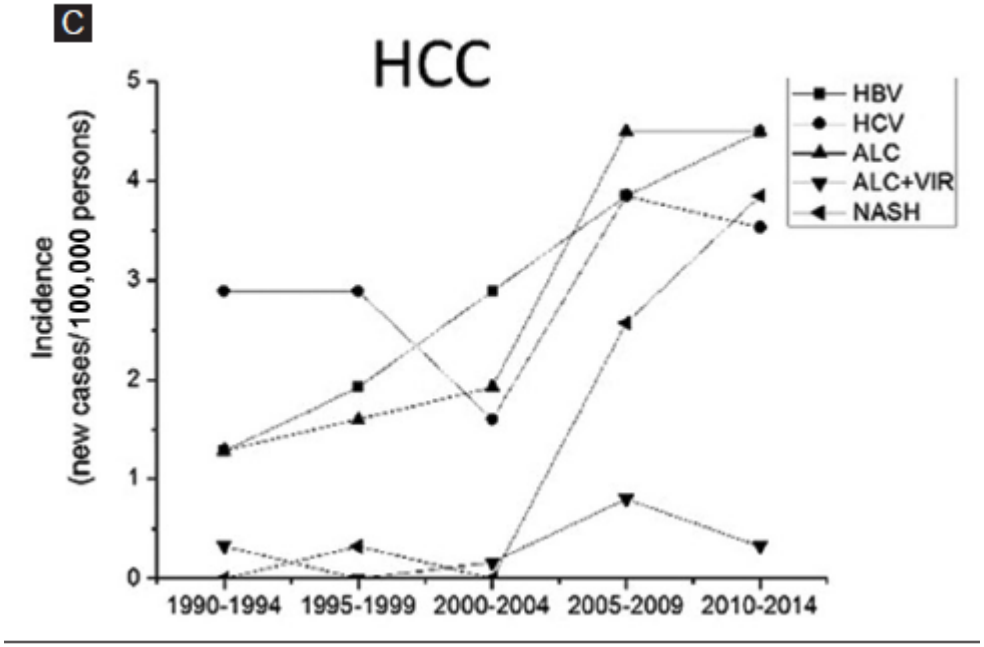
HBV, hepatitis B; HCV, hepatitis C; ALC, alcohol; ALC+VIR, alcohol and viral hepatitis; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease

Karageorgos S et al. , Ann Gastroenterol. 2017

Η πιο απότομη αύξηση στην επίπτωση ΗΚΚ στην Κρήτη οφείλεται στη NASH



ΗΚΚ ανά αιτιολογία



Karageorgos S et al. , Ann Gastroenterol. 2017

Επιδημιολογική Συσχέτιση

- Παγκοσμίως ο ΣΔΙΙ αυξήθηκε από 151 εκατομμύρια το 2000 σε 425 εκατομμύρια το 2017, 2.8-fold αύξηση σε 17 έτη.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: Author; 2017.

- 40-70 % των ασθενών με ΣΔΙΙ στην πλειονότητά τους υπέρβαροι ή παχύσαρκοι παρουσιάζουν και NAFLD

Tolman KG et al. Diabetes Care. 2007

Argo CK, Caldwell SH. Clin Liver Dis. 2009

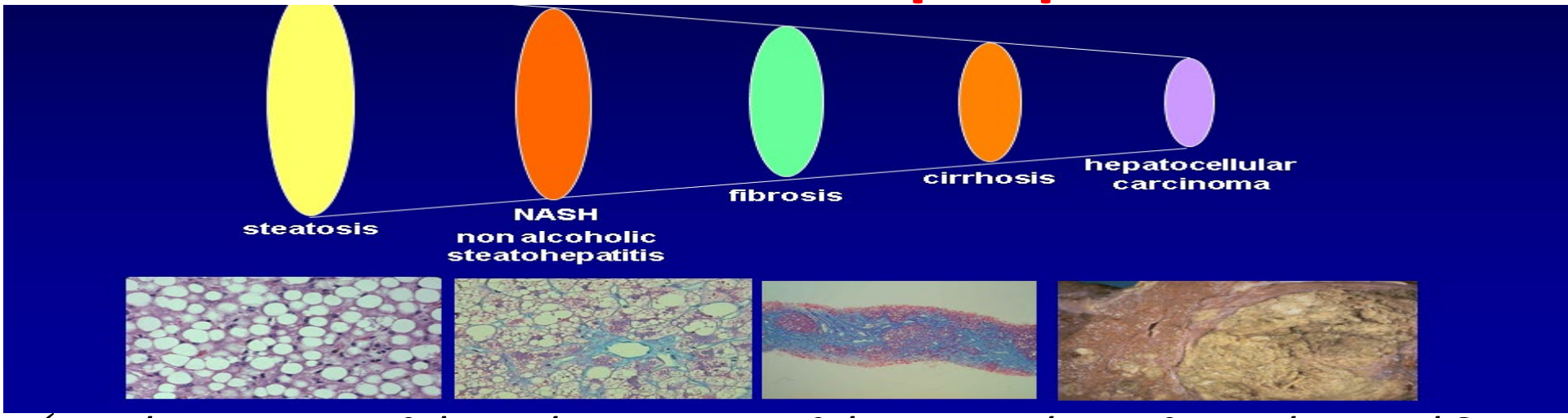
- Οι ασθενείς με NAFLD & ΣΔΙΙ παρουσιάζουν συχνότερα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Targher G, et al. Diabetes Care. 2007

Περίγραμμα Εισήγησης

- Παθογενετική Συσχέτιση
- Επιδημιολογική Συσχέτιση
- Κλινική αλληλεπίδραση
- Θεραπευτική Συσχέτιση

NAFLD – Φυσική Πορεία



- ✓ Σε άτομα με απλή στεάτωση, χαμηλό ποσοστό ιστολογικής προόδου (1-2% σε 15-20 έτη).

Gastroenterology 2005; 129:375

- ✓ Σε NASH ιστολογική πρόοδος σε κίρρωση με σχετικό κίνδυνο που κυμαίνεται από 0% σε 5 έτη σε 12% στα 8.

Gastroenterology 2005; 129:375

- ✓ Προδιαθεσικοί παράγοντες ιστολογικής προόδου: **ΣΔ, ↑BMI, αντίσταση στην ινσουλίνη**

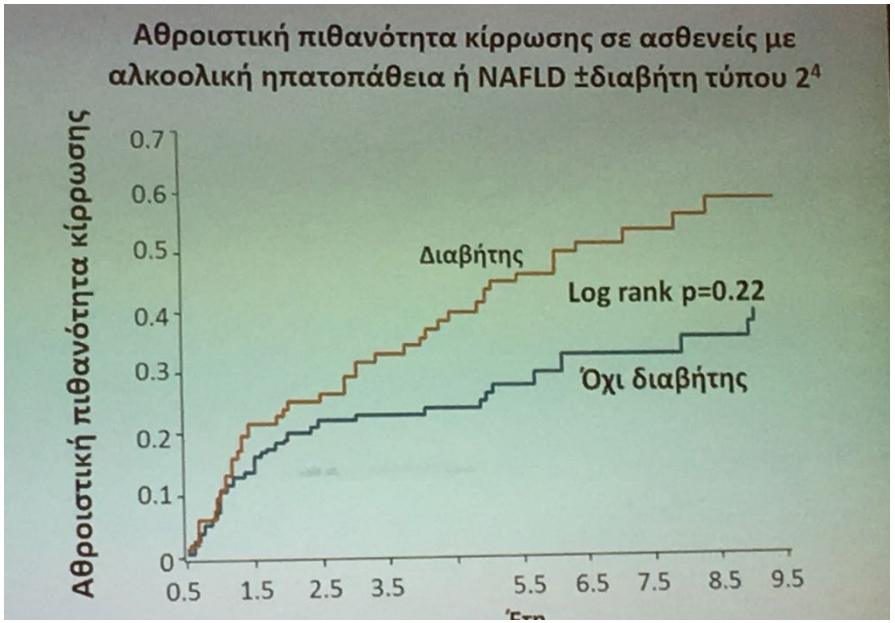
J Hepatol 2005;42:132

Ο ΣΔ επιβαρύνει την NASH

Ο ΣΔ και η IR σε ασθενείς με NASH σχετίζεται με:

- ⬆ κίνδυνο κίρρωσης, ΗΚΚ και θνητότητας

- ⬇ βραχυπρόθεσμη και μακροχρόνια επιβίωση μετά από μεταμόσχευση ήπατος



Pais et al. J Hepatol 2016, Ralf et al J Clin Transpl Hep 2015

Η NAFLD προδιαθέτει σε ΣΔΙΙ

- Προοπτική μελέτη ανέδειξε ότι 58% ασθενών με NAFLD ανέπτυξαν ΣΔΙΙ και 20% προκλινικό ΣΔΙΙ μετά από 13,7 έτη παρακολούθησης.

Ekstedt et al. Hepatology 2006

- Μεταναλύσεις δείχνουν 2-3φορές αύξηση της επίπτωσης νεοεμφανιζόμενου ΣΔΙΙ σε ασθενείς με NAFLD.

- Οι αυξημένες τρανσαμινάσες και γGT αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για νεοεμφανιζόμενο ΣΔΙΙ

Musso et al. Diabetologia 2011

Fraser et al. Diabetes Care 2009

Μεταμόσχευση - NASH & ΣΔΙΙ

- Η NAFLD σαν ένδειξη LT αυξήθηκε κατά 170% τα τελευταία 10 χρόνια.

Kim et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. Am J Transplant. 2015

- Παγκόσμια ασθενείς με NAFLD σε λίστα LT είναι γηραιότεροι, με μεγαλύτερο BMI, με μεγαλύτερό επιπολασμό ΣΔΙΙ, μεταβολικών συννοσηροτήτων και χαμηλότερο σπειραματικό διήθημα.

Wong et al. Gastroenterology. 2015

Μεταμόσχευση - NASH & ΣΔΙΙ

- Τα μοσχεύματα με στεάτωση έχουν μικρότερη ανοχή στην ισχαιμία & μεγαλύτερο κίνδυνο βλάβης επαναιμάτωσης. Θεωρούνται κατάλληλα μόνο με στεάτωση <30%.

- Με την αύξηση του επιπολασμού του ΣΔΙΙ & της παχυσαρκίας εκτιμάται μείωση των μοσχευμάτων το 2030 από 78% σε 44% .

Orman et al. Liver Transpl. 2015

Μεταμόσχευση - NASH & ΣΔΙΙ

- Παχυσαρκία και ΣΔΙΙ σχετίζεται με 4πλάσια αύξηση κινδύνου λοιμώξεων, καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ΟΝΑ μετά την LT.

Dare et al. Liver Transpl. 2014

- Malik et al., περιέγραψε ότι σε NAFLD ασθενείς : BMI ≥ 30 kg/m^2 , μαζί με ΣΔΙΙ, ΑΥ, και ηλικία > 60 έτη σχετίζονται με 50% θνητότητα 1 έτος μετά την LT.

Malik et al. Liver Transpl. 2009

- Κύρια αιτία θανάτου: σήψη και καρδιαγγειακός θάνατος.

Wang et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014

Μεταμόσχευση - NASH & ΣΔΙΙ

- Ο επιπολασμός νεοεμφανιζόμενου ΣΔΙΙ μετά τη μεταμόσχευση είναι 10% -30% και σχετίζεται κυρίως με χρήση κορτικοειδών και tacrolimus και την αύξηση ΣΒ (5kg στο 1 έτος - 10kg στα 3 έτη).
- 40-50% θα εμφανίσουν Μεταβολικό σύνδρομο μετά.

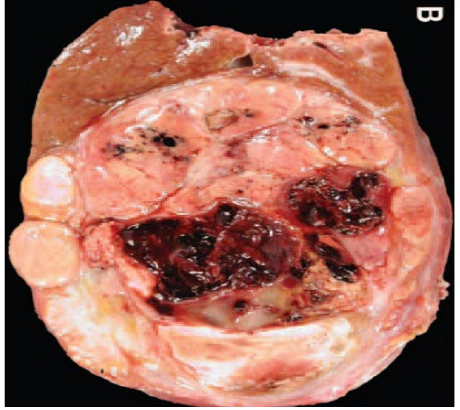
Bianchi et al. Liver Transpl. 2008

Heisel et al. Am J Transplant. 2004

- Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ και του κινδύνου εμφάνισης de novo NAFLD: αν είναι 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 de novo NAFLD αυξήθηκε από 12% σε 22%, 29%, 65%, 81%, 100% αντίστοιχα.

Dumortier et al. Am J Gastroenterol. 2010

ΗΚΚ σε NASH



- Κυρίως άνδρες, παχύσαρκοι, με ΣΔΙΙ.

Ascha et al. Hepatology. 2010
Clin Gastroenterol Hepatol 2011

- 23-50% σε NAFLD χωρίς κίρρωση

Pais et al. J Hepatol 2016

- Σε κίρρωση NASH αθροιστικός κίνδυνος ΗΚΚ 73% στα 5 έτη

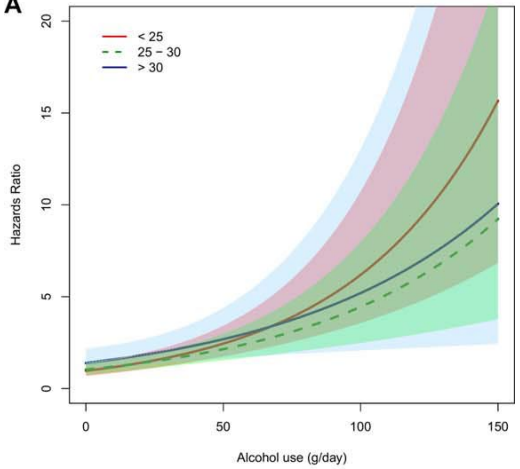
J Gastroenterol 2011

Μηδενική Χρήση αλκοόλ σε NAFLD

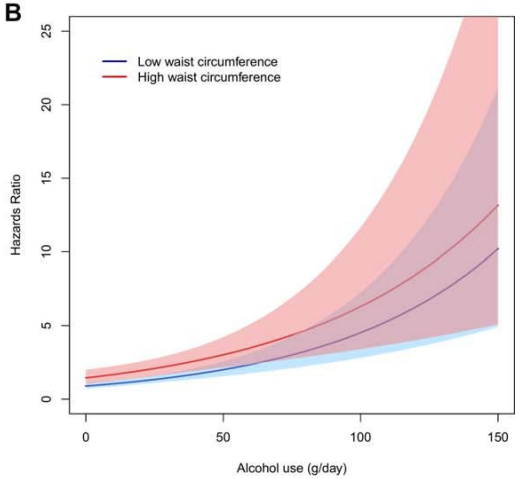
Μελετήθηκαν 6732 άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και βρέθηκε ότι:

- Αυξάνεται ο κίνδυνος σοβαρής ηπατοπάθειας και συμβάντων

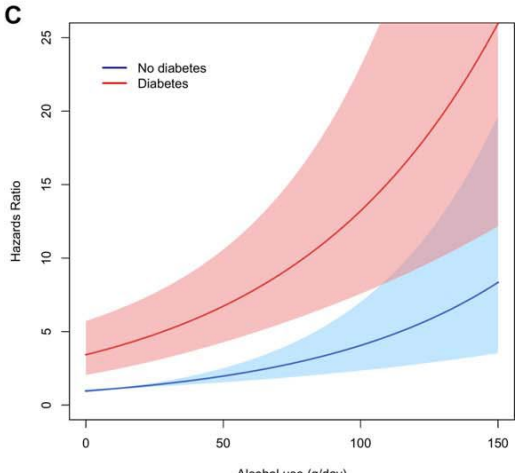
Aberg et al. Hepatology 2017



Η όποια χρήση αλκοόλ



Η ↑ περιμέτρου μέσης

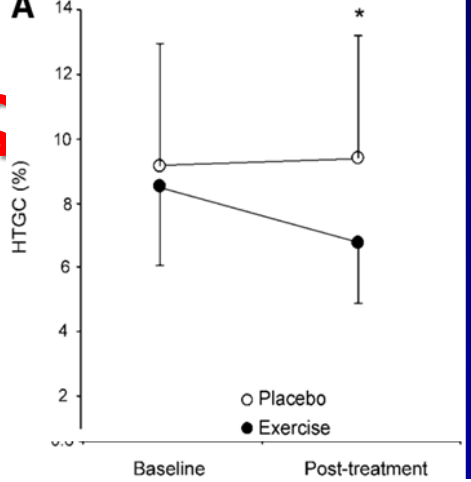


ΣΔ

Περίγραμμα Εισήγησης

- Παθογενετική Συσχέτιση
- Επιδημιολογική Συσχέτιση
- Κλινική αλληλεπίδραση
- Θεραπευτική Συσχέτιση

Αλλαγή του τρόπου ζωής



- Ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο NAFLD/NASH και IGT/ΣΔ βελτιώνονται με:
  - απώλεια βάρους 7-10%
  - Αύξηση αερόβιας άσκησης «(30-45’ 4 φορές την εβδομάδα)

- Μικρή μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου(CVA) (≤5%)

Look et al. NEJM 2013

Μετφορμίνη

- Ευαισθητοποιεί τους ιστούς στόχους στη δράση της ινσουλίνης

- Ανασκόπηση 6 RCTs σε ασθενείς με ΣΔΙΙ & NAFLD/NASH βελτίωση μόνο τρανσμινασών, χωρίς επίδραση στο ΣΒ, ηπατική στεάτωση και ίνωση.

Mantovani et al. Diabetes Metab 2020

- Χωρίς ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με NASH

Blazina et al. Systematic Reviews 2019

Πιογλιταζόνη (Θειζολιδινεδιόνη, TZD)

- Ενεργοποιεί το peroxisome proliferation-activator receptor γ (PPRA γ) που **δρα μειώνοντας την IR.**
- **Βελτιώνει την ηπατική στεάτωση και ίνωση.**

- Αναδιανέμει τα τριγλυκερίδια από το ήπαρ, μυς και σπλάχνα στον «μεταβολικά υγιή» λιπώδη ιστό. Γι' αυτό προκαλεί και **αύξηση του ΣΒ** (3-5% κυρίως το 1ο έτος).

- RCTs έδειξαν λύση της NASH στο˜47% των ασθενών χωρίς ΣΔ που έλαβαν πιογλιταζόνη (30mg/day για 2 έτη) και στο **60% εκείνων με ΣΔ** που έλαβαν (**45mg/day για 3 έτη**).

Belfort et al. NEJM 2006

Aithal et al. Gastroenterology 2008

Sanyal eta al. NEJM 2010

EASL J Hep 2016

AASLD Hepatol 2018

Πιογλιταζόνη

- Χορήγηση 15mg/day (με ή χωρίς τιτλοποίηση της) πιογλιταζόνης διατηρεί τη δράση της στην μείωση της IR χωρίς σημαντική αύξηση του ΣΒ.

Rajagopalan et al. Res Clin Pract 2015

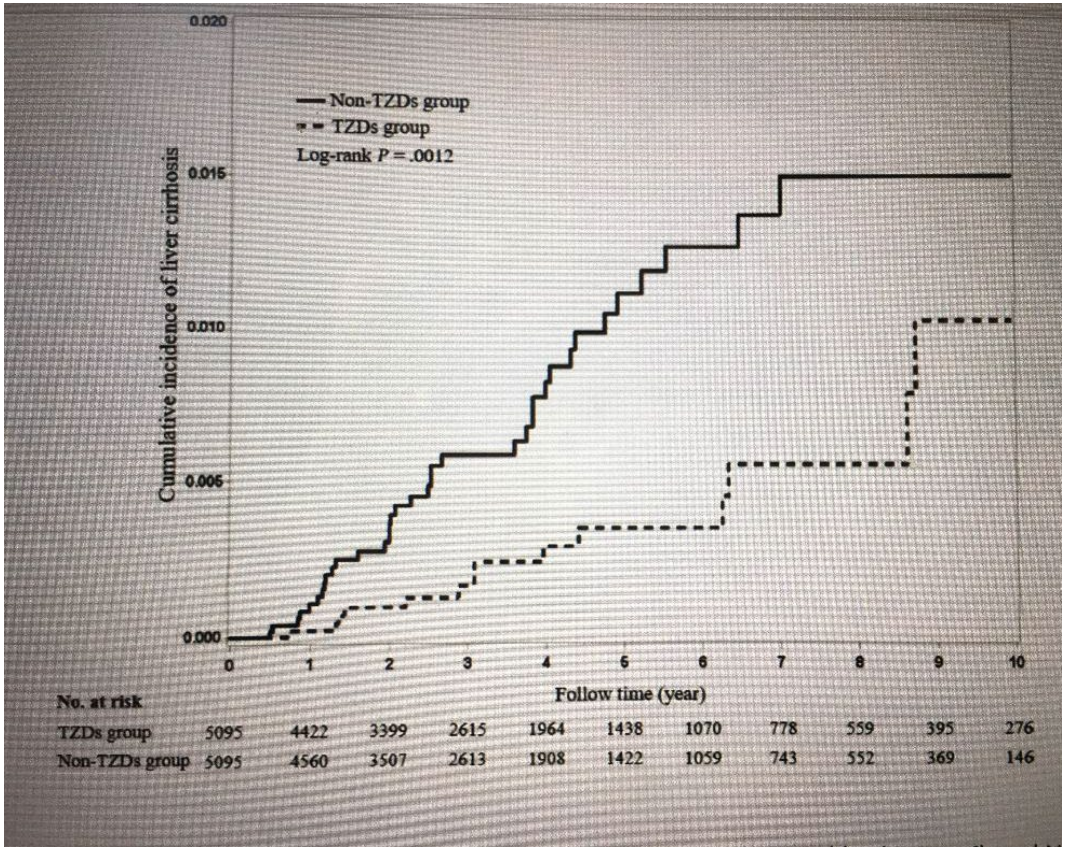
Aronoff et al Diabetes Care 2000

- Μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ

Kernan et al. NEJM 2016

- Προκαλεί περιφερικό οίδημα και χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.
- Προσοχή στην οστική μάζα κατά τη διάρκεια της χορήγησής της

Μείωση της επίπτωσης της κιρρώσεως με χορήγηση TZD σε ασθενείς με ΣΔΙΙ & NASH



Yen et al. Liver International 2020

Glucagon like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs)

- Αγωγή 2ης γραμμής για ΣΔΙΙ .
- Αποκατάσταση γλυκαιμίας, έκκρισης ινσουλίνης & γλουκαγόνου, αλλά και μείωση ΣΒ, και βελτίωση πλειάδας μεταβολικών διαταραχών που βελτιώνουν την ηπατική IR και ενέχονται στη NAFLD/NASH.

Gastaldelli et al. J Hep 2016

- Μεγάλη βελτίωση CVA και νεφρικών βλαβών

Davies et al. Diabetes Care 2018

- Μέσης διάρκειας μόρια (liraglutide) με ημερήσια υποδόρεια, αλλά και μακράς με εβδομαδιαία χορήγηση (albiglutide, dulaglutide, semaglutide)

Glucagon like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RAs)

- RCTs και ανασκοπήσεις με βελτίωση τρανσαμινασών σε ασθενείς με NASH&ΣΔII

Armstrong t al. Aliment Pharmac Ther 2013

Gluud et al. BMJ Open 2014

Cusi et al. Diabet Metabol 2018

- Μελέτες με βελτίωση ιστολογικά επιβεβαιωμένης NASH με λιραγλουτίδη σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔII.

- Συσχέτιση της βελτίωσης NASH&ΣΔ με την απώλεια βάρους

Petit et al. J Clin Endocrinol Metabol 2017

Matikainen et al. Diabet Metabol 2019

Dipeptidyl peptidase-IV Inhibitors (DDP-IV)

- Δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο που μεταβολίζει το GLP-1. Λέγονται και γλιπτίνες

- Αρκετές μελέτες σε ζώα και πειραματικά μοντέλα NAFLD/NASH με καλά αποτελέσματα.

Khan et al. Hepatology 2018

- Φαίνεται να βελτιώνουν το ΣΒ, τη στεάτωση και τις τρανσαμινάσες ασθενών με ΣΔΙΙ και NASH.

- Χωρίς σαφή ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με NASH.

G.Ranjbar etal. Metabol Clin and Experimental 2019

SGLT2 αναστολείς

- sodium-glucose cotransporter-2, είναι πρωτεΐνες στα νεφρικά σωληνάρια υπεύθυνες για την επαναρρόφηση γλυκόζης & Να στο αίμα.
- 2ης γραμμής αντιδιαβητικά φάρμακα με καρδιονεφρική προστασία, αποκαλούνται και γλιφλοζίνες.
- Σε *in vivo* μελέτες επιφέρουν βελτίωση στην ηπατική στεάτωση, ηπατοκυτταρική νέκρωση, φλεγμονή και ίνωση

Khan et al. Hepatology 2018

- Κλινικές μελέτες με μείωση τρανσαμινασών σε ασθενείς με ΣΔΙΙ και SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, luseogliflozin, ipragliflozin) ανάλογες με τη μείωση ΣΒ.

Gastaldelli et al. JHEP Reports 2019

SGLT2 αναστολείς

- Μελέτες 12-24 μηνών χορήγησης SGLT2 στην αντιμετώπιση της NASH σε ασθενείς με ΣΔΙΙ με θετικά αποτελέσματα

- Έλλειψη RCT με SGLT2 στην αντιμετώπιση της NASH.

- Προκαλούν μείωση ΣΒ 3-5% , μικρότερη από εκείνη που χρειάζεται η NASH (7-10%).

Seko et al. Diabetes Metab Syndr Obes 2018

- Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες με κύριες τις λοιμώξεις γεννητικού/ουροποιητικού, οσμωτική διούρηση, ορθοστατική υπόταση, διαβητική κετοξέωση.

Lupsa et al. Diabetologia 2018

Συμπεράσματα

- Η πανδημία παχυσαρκίας , μεταβολικού συνδρόμου και ΣΔΙΙ βαίνει παράλληλα με τη μεγάλη αύξηση του επιπολασμού της NAFLD/NASH.
- Η NAFLD αποτελεί την ηπατική έκφραση του Μεταβολικού Συνδρόμου.
- Ο ΣΔΙΙ επιδεινώνει την κλινική πορεία της ηπατοπάθειας και αυξάνει τον κίνδυνο τελικού σταδίου ηπατικής νόσου και εμφάνισης ΗΚΚ.
- Μείωση στην IR με αλλαγή τρόπου ζωής ή/και φάρμακα βελτιώνει την εξέλιξη και των δύο νόσων.

Ευχαριστώ