

NASH και Ι.Φ.Ν.Ε.

Τι πρέπει να προσέχω στους ασθενείς μου;

Ιωάννης Βλαχογιαννάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»



Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Συμμετοχή σε δορυφορικά συμπόσια και

advisory boards

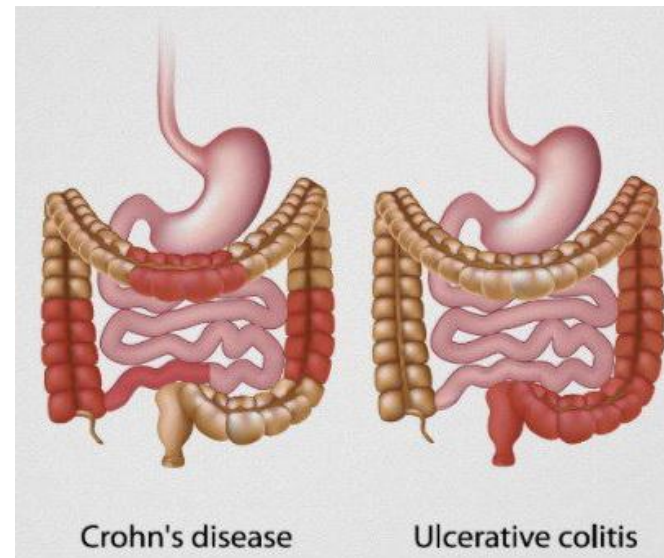
(Abbvie, Bristol, Janssen, Gilead, MSD,

Novartis, Roche)

NAFLD



ΙΦΝΕ



Γιατί όχι και ?

IBD και σύνδρομο Carney-Stratakis

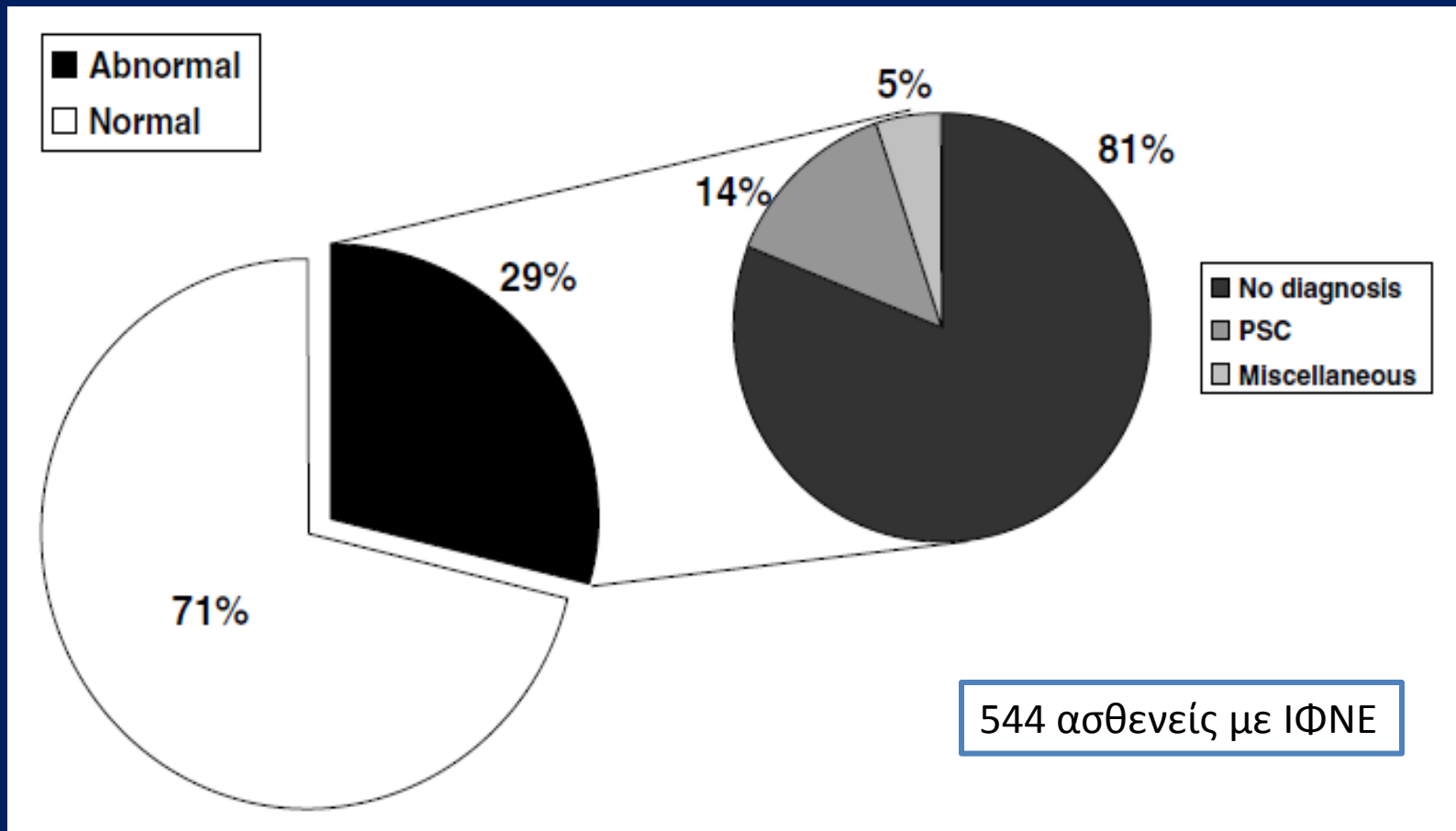
IBD και σύνδρομο Rubinstein-Taybi

IBD και σύνδρομο Costello

IBD και, και, και,

ΗΠΑΡ και Ι.Φ.Ν.Ε.

5 - 30% των ασθενών με Ι.Φ.Ν.Ε. θα εμφανίσουν διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας



Ποιο είναι το συχνότερο αίτιο διαταραχής της ηπατικής βιοχημείας σε ασθενείς με Ι.Φ.Ν.Ε.



ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΤΑ ΧΟΛΗΦΟΡΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ)

- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα μικρών πόρων
- IgG4 χολαγγειοπάθεια
- Χολαγγειοκαρκίνωμα

Άλλες διαταραχές

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">➤ Λιπώδες ήπαρ➤ Χολολιθίαση➤ Κοκκιώματα➤ Αμυλοείδωση | <ul style="list-style-type: none">➤ Ηπατικό απόστημα➤ Αυτοάνοση ηπατίτιδα - ΠΧΚ➤ Σύνδρομο Budd-Chiari➤ Θρόμβωση πυλαίας |
|---|--|

NAFLD



ΙΦΝΕ



- Αμφότερα παρουσιάζουν αύξηση της επίπτωσης
- Ανεξάρτητα;
- Υπάρχει συσχέτιση;
- Αν υπάρχει, γιατί υπάρχει;

Thomas CH, 1874.

Ulceration of the colon with a
much enlarged fatty liver.

NAFLD



IΦNE

**METABOLIC
HOMEOSTASIS**

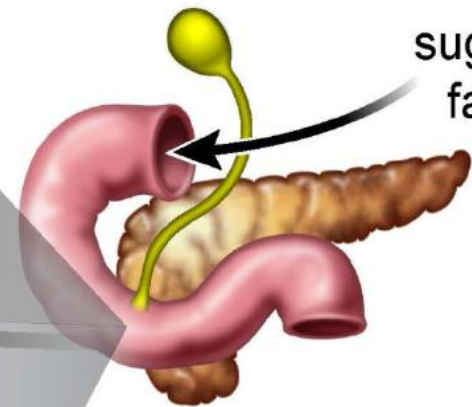
**Gall Bladder
Pancreas, Intestine
FXR**

Liver

PPAR α
LXR α
FXR
PXR
CAR

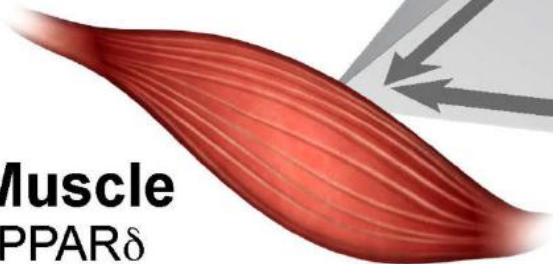


sugar
fat



Muscle

PPAR δ



Fat

PPAR γ



Δυνητικοί μηχανισμοί συνύπαρξης NAFLD σε ασθενείς με ΙΦΝΕ



Μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

❖ **18.6%**

❖ Άνδρες: 21% - Γυναίκες: 13%

❖ Ελκώδης κολίτις: 23% - Νόσος Crohn: 7%

Nagahori M, et al. J Gastroenterol 2010; 45: 1008-13.

❖ Ηλικία < 45 χρ: 10% - Ηλικία > 45 χρ : 55%

❖ Ελκώδης κολίτις: 29% - Νόσος Crohn: 17%

Yorulmaz E, et al. Saudi J Gastroenterol 2011; 17: 376-42.

❖ **8.2%** (μικρότερο από το γενικό πληθυσμό)

Sourianarayanan et al. J Crohns Colitis 2013; 7: 279-85.

Παχυσαρκία σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

**18% των ασθενών με ΙΦΝΕ
είναι παχύσαρκοι και
38% είναι υπέρβαροι**

Steed H, et al. Obes Facts 2009; 2: 370-2.

**1 στα 5 παιδιά με ν. Crohn
και 1 στα 3 παιδιά με ΕΚ
είναι παχύσαρκα.**

Long MD, et al. Inflamm Bowel Dis 2011; 17: 2162-8.



Μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με ΙΦΝΕ



NAFLD



ΙΦΝΕ

NAFLD & ΙΦΝΕ

v=56

ΙΦΝΕ

v=56

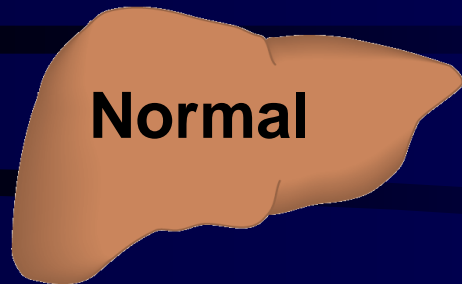
NAFLD

v=56

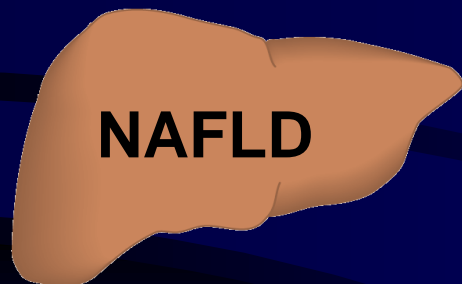
- Μεγαλύτερη ηλικία
- Μεγαλύτερη διάρκεια νόσου
- Περισσότερες συνιστώσες ΜΣ

Λιγότερες
συνιστώσες ΜΣ

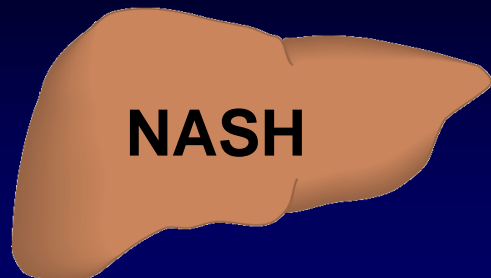
Δυνητικοί μηχανισμοί συνύπαρξης NAFLD σε ασθενείς με ΙΦΝΕ



Normal



NAFLD



NASH

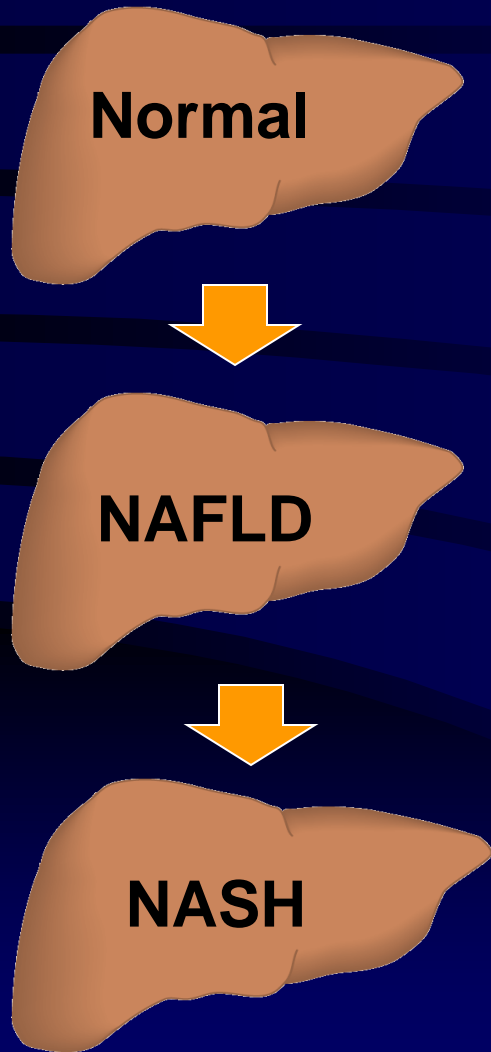
Συνιστώσες
της φλεγμονώδους εντεροπάθειας

Χρόνια εντερική φλεγμονή
(αυξημένη εντ. διαπερατότητα, δυσβίωση,
οξειδωτικό stress)

Διάρκεια νόσου
(υποτροπές, μεταβολή μικροβιώματος, φάρμακα)

Ιστορικό χειρουργικής επέμβασης

Δυνητικοί μηχανισμοί συνύπαρξης NAFLD σε ασθενείς με ΙΦΝΕ



Φάρμακα για τη θεραπεία των ΙΦΝΕ

5-Αμινοσαλικυλικά

Κορτικοστεροειδή

Αζαθειοπρίνη/ 6MP

Μεθοτρεξάτη

antiTNFa

Vedolizumab

Ustekinumab

Παρεντερική θρέψη

Κορτικοστεροειδή και NAFLD

- ❖ Έχει επιβεβαιωθεί σε πειραματόζωα.
- ❖ Δεν είναι ξεκάθαρο στους ανθρώπους.
- ❖ Σε μια μόνο μελέτη σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, τα κορτικοστεροειδή ανεδείχθησαν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης NAFLD.



- Προσοχή στη χορήγηση, ιδίως επί μακρόν, σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Μεθοτρεξάτη και NAFLD

- ❖ 15-50% των ασθενών εμφανίζουν αύξηση τρανσαμινασών.
- ❖ 5% αναπτύσσουν ηπατική ίνωση.
- ❖ Η διαταραχή των τρανσαμινασών δε συσχετίζεται με το βαθμό ίνωσης.
- ❖ Μια μόνο μελέτη σε ασθενείς με PA αναδεικνύει την MTX ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης NAFLD.
- ❖ Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν αυξημένη πιθανότητα τοξικότητας στη MTX, εφόσον προϋπάρχει NAFLD.



- Ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας από τη μεθοτρεξάτη έχει υπερεκτιμηθεί.
- Συνήθως η ηπατική βλάβη προϋπάρχει (αλκοόλ, ηπατίτιδα C, NAFLD).
- Αρκεί η εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης πριν την έναρξη θεραπείας και η παρακολούθηση των τρανσαμινασών στη συνέχεια.

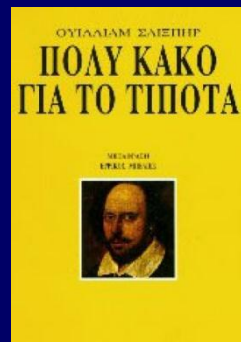
Anti-TNFα και NAFLD

- ❖ Θεωρητικά, οι anti-TNFα παράγοντες αναμένεται να δρουν ευεργετικά στη NAFLD.
- ❖ Αυτό έχει επιβεβαιωθεί σε πειραματόζωα με χορήγηση Infliximab ή Adalimumab.

Chao CY, et al. World J Gastroenterol 2016; 22: 7727-34.

Case series με βιοπτικά επιβεβαιωμένη NASH σε ασθενείς υπό anti-TNFα χωρίς τροποποίηση του μεταβολικού προφίλ λόγω ύφεσης της νόσου και καλύτερης θρέψης.

McGowan CE, et al. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 49-54.



Μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης ηπατικής ίνωσης



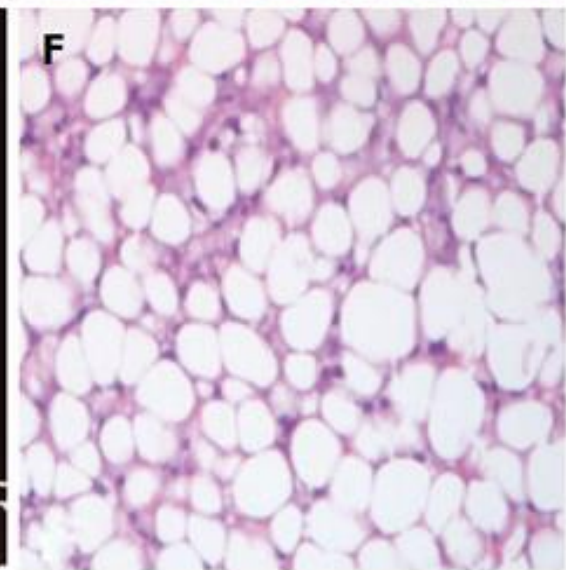
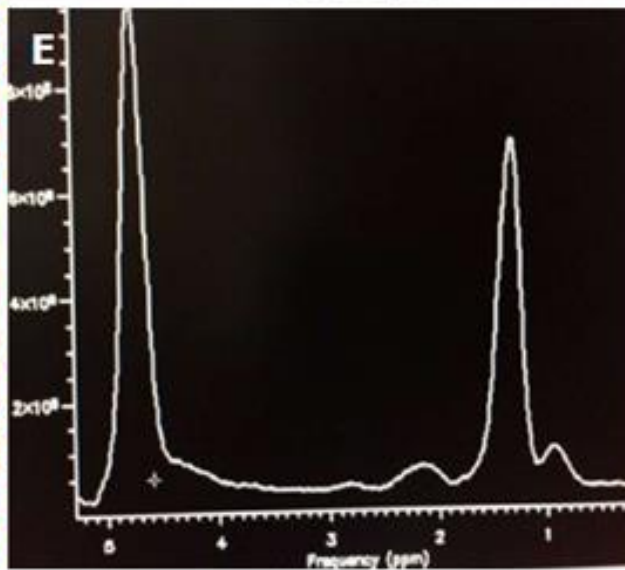
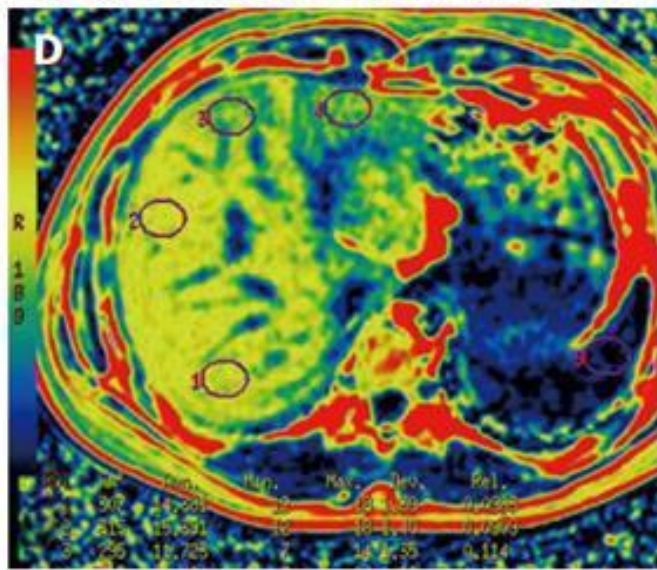
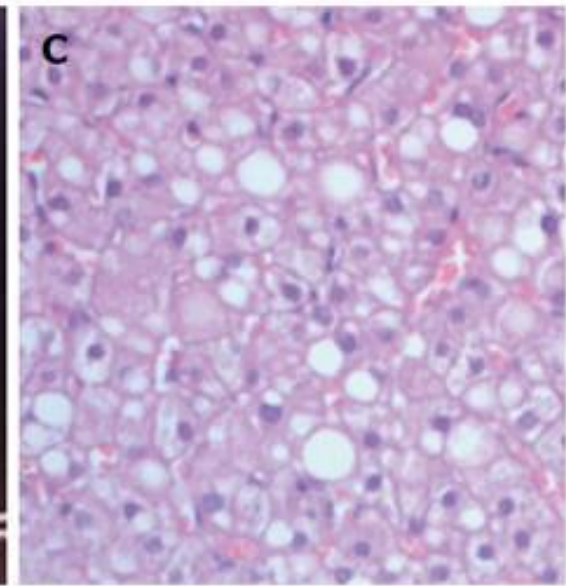
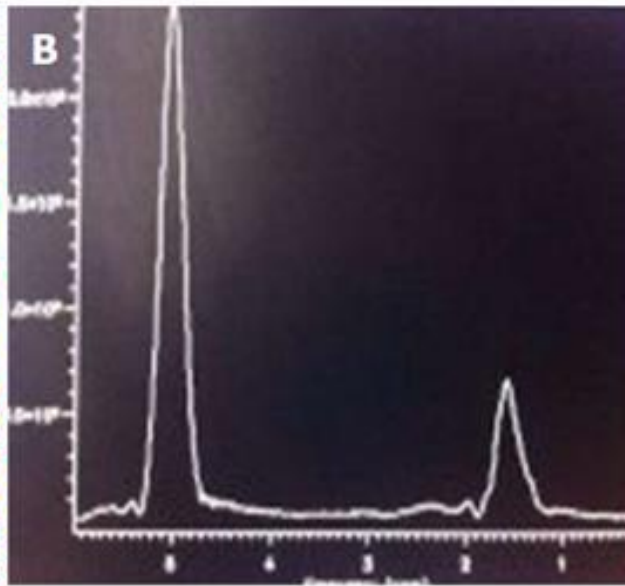
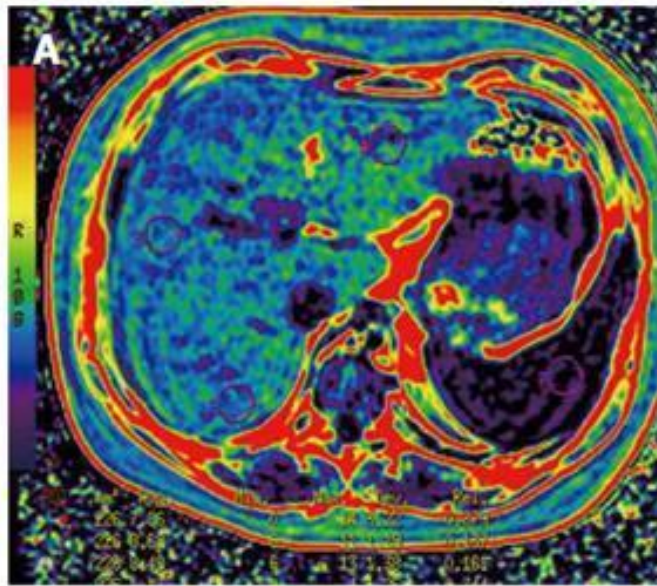
- **Transient Elastography**
- **Shear-wave Elastography**



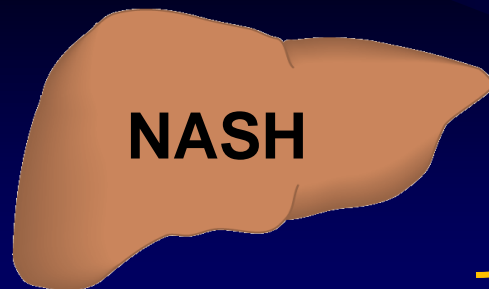
MRI-PDFF

MRS

Βιοψία



Δυνητικοί μηχανισμοί συνύπαρξης NAFLD σε ασθενείς με ΙΦΝΕ



Μεταβολικοί
παράγοντες

Παράγοντες
σχετιζόμενοι
με την ΙΦΝΕ

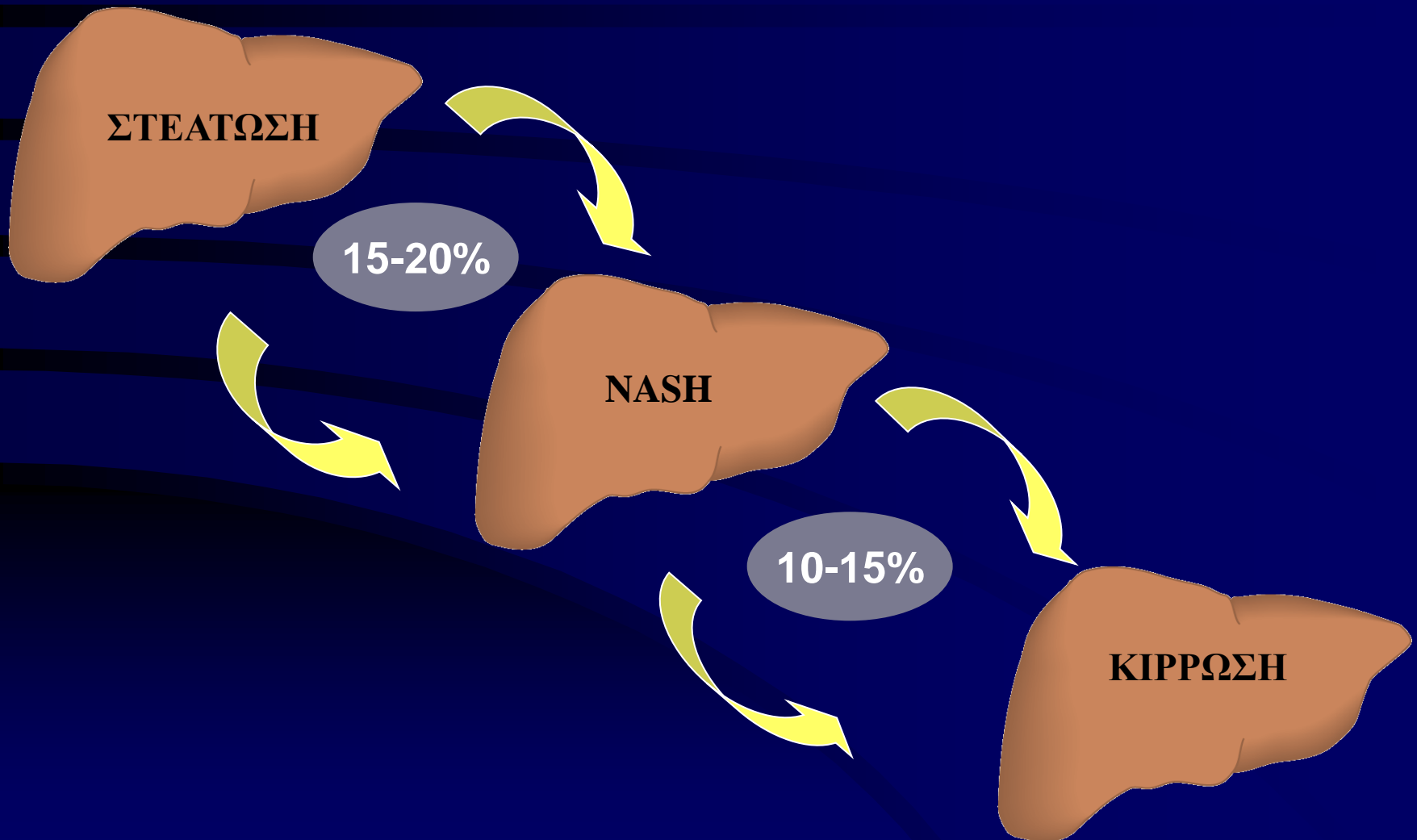
Δράση
φαρμάκων

Χαρακτηριστικά
ασθενούς
(ηλικία, αλκοόλ)

Γενετικοί παράγοντες ;;

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ NAFLD ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Στεάτωση: 20% (6-35%) του γενικού πληθυσμού



ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ NAFLD ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

NAFLD: 23%

Ελκώδης κολίτις (13 μελέτες – 1471 ασθενείς): NAFLD: 1.5 - 55%

Νόσος Crohn (4 μελέτες – 604 ασθενείς): NAFLD: 1.5 - 39.5%

Gizard E et al. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:3-15.

NAFLD: 11.3%

Ελκώδης κολίτις (706 ασθενείς): NAFLD: 13.3%

Νόσος Crohn (878 ασθενείς): NAFLD: 9.8%

Karmiris K et al. J Crohns Colitis 2016; 10: 429-36.

NAFLD ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Παράγοντες κινδύνου

928 ασθενείς με ΙΦΝΕ

- Παχυσαρκία
- Υπέρταση
- Χειρουργείο λεπτού εντέρου
- Χρήση στεροειδών

321 ασθενείς, median f-up: 3.2 yrs
36% NAFLD, 2.2% ίνωση

- Ενεργός νόσος
- Διάρκεια νόσου
- Προηγούμενο χειρουργείο

Sourianarayanan et al. J Crohns Colitis 2013; 7: 279-85.

Bessissow T, et al. Inflamm Bowel Dis 2016; 22: 1937-44.

NAFLD ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΝΕ

Παράγοντες κινδύνου

- Συριγγοποιός νόσος
- Ενδοκοιλιακό απόστημα
- Σοβαρή κολίτις
- Υποθρεψία – Υπολευκωματιναιμία
- Παρεντερική θρέψη
- Φάρμακα (Κορτιζόνη – MTX)

Συνοψίζοντας...

- ❖ Δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση NAFLD και ΙΦΝΕ.
- ❖ Δεν συνιστάται screening για NAFLD σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.
- ❖ Ίσως ωφελούνται ασθενείς υψηλού κινδύνου ή ασθενείς με απεικονιστικά ευρήματα ηπατικής στεάτωσης.

AASLD does not recognize IBD as a risk factor for NAFLD

