



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Εφαρμοσμένη
Διαιτολογία - Διατροφή"**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΙΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΜΕΤΑ
ΑΠΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**



ΕΓΚΩΜΙΤΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ

Αθήνα 2015



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Εφαρμοσμένη Διαιτολογία -
Διατροφή"**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΙΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ
ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**

ΕΓΚΩΜΙΤΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ (Α.Μ. 4421316)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο

ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Διευθυντής Γαστρεντερολογικής
Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Λαϊκό»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα καταρχήν να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην επιτυχή εκπόνηση αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας. Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην Επίκουρη Καθηγήτρια κα Μερóπη Κοντογιάννη για την επίβλεψη της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε για να φέρω εις πέρας την παρούσα μελέτη. Την ευχαριστώ επίσης, για την υπομονετική και γεμάτη κατανόηση καθοδήγησή της, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις της.

Αναμφισβήτητα, ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω στην διδακτορική φοιτήτρια του τμήματος κα Χριστίνα Κατσαγώνη για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε. Από την πρώτη στιγμή μου έδειξε απεριόριστη εμπιστοσύνη, στηρίζοντας κάθε νέα μου προσπάθεια. Όλο αυτό το διάστημα ήταν πάντα διαθέσιμη να ασχοληθεί, να λύσει αλλά κυρίως να συζητήσει κάθε μου απορία αλλά και τυχόν προβλήματα που συνάντησα στον ερευνητικό μας χώρο, και όχι μόνο.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την κα Ελισάβετ Φραγκοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων και τον κο Γεώργιο Παπαθεοδωρίδη, Καθηγητή Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν ως μέλη στην τριμελή μου επιτροπή.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στην κα Αναστασία Γεωργίου, Εξωτερική Συνεργάτης Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΓΝΑ "Λαϊκό", γιατί από την πρώτη στιγμή με έκανε να αισθανθώ καλοδεχούμενη στο χώρο του Λαϊκού Νοσοκομείου, ενώ παράλληλα διευκόλυνε με κάθε τρόπο στην ομαλή διεξαγωγή της μελέτης.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στους γονείς μου, των οποίων η πίστη στις δυνατότητές μου και η αγάπη τους αποτελεί μέχρι και τώρα αρωγός σε όλους τους στόχους και τα όνειρά μου, και οι οποίοι με ανέθρεψαν σε ένα ειδυλλιακό περιβάλλον χωρίς καμία στέρηση. Την παρούσα εργασία την αφιερώνω στη μητέρα μου Αντωνία και στον πατέρα μου Σωτήρη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	8
1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	10
1.1 Εισαγωγή.....	10
1.2 Ορισμός.....	10
1.3 Επιδημιολογία	11
1.4 Διάγνωση.....	12
1.5 Φυσική Εξέλιξη.....	14
1.6 Παράγοντες Κινδύνου	16
1.6.1 Δημογραφικοί Παράγοντες.....	16
1.6.2 Κλινικοί Παράγοντες.....	18
1.6.3 Γενετικοί Παράγοντες	19
1.6.4 Συμπεριφορικοί Παράγοντες.....	20
1.6.5 Άλλοι Παράγοντες.....	21
1.7 Παθογένεια	21
1.7.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη	21
1.7.2 Στρες ενδοπλασματικού δικτύου.....	22
1.7.3 Οξειδωτικό στρες / Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία	22
1.7.4 Φλεγμονή και αδιποκίνες	24
1.7.5 Βακτηριακή υπερανάπτυξη	24
1.8 Αντιμετώπιση.....	24
1.8.1 Τροποποίηση τρόπου ζωής.....	25
1.8.2 Φαρμακοθεραπεία.....	25
1.8.3 Βαριατρική χειρουργική	28
2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ NAFLD.....	28

2.1 Εισαγωγή.....	28
2.2 Συσχέτιση συνηθειών του τρόπου ζωής με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD.....	29
2.2.1 Συσχέτιση διατροφής με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD	29
2.2.2 Συσχέτιση σωματικής δραστηριότητας με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD	36
2.2.3 Συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD	41
2.3 Τροποποίηση συνηθειών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση της NAFLD	43
3. ΣΚΟΠΟΣ.....	49
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	50
4.1 Δείγμα μελέτης	50
4.2 Τυχαιοποίηση ασθενών στις ομάδες παρέμβασης	51
4.3 Αξιολόγηση ασθενών	53
4.3.1 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά	53
4.3.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	53
4.3.3 Ατομικό ιστορικό.....	54
4.3.4 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης	54
4.3.5 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας.....	56
4.3.6 Αξιολόγηση ύπνου	56
4.4 Στατιστική Ανάλυση.....	56
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	58
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	71
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	75
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	90

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Η τροποποίηση του τρόπου ζωής παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD). Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις που συσχετίζουν την προσκόλληση στην Μεσογειακή δίαιτα με μικρότερου βαθμού ηπατική στεάτωση και ίνωση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τα πιθανά οφέλη μιας παρέμβασης βασισμένης είτε στη Μεσογειακή δίαιτα αυτή καθαυτή, είτε στον Μεσογειακό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει επιπλέον αλλαγές στη σωματική δραστηριότητα και στις συνήθειες ύπνου, σε ένα δείγμα ασθενών με NAFLD, συγκριτικά με τη συνήθη πρακτική αντιμετώπιση.

Μεθοδολογία-Υλικό: Στη μελέτη συμμετείχαν 28 υπέρβαροι ή παχύσαρκοι εθελοντές με NAFLD (κριτήρια εισαγωγής: αυξημένες τιμές ALT και/ή γ-GT, ένδειξη ηπατικής στεάτωσης σε υπερηχογράφημα και/ή βιοψία, αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής νόσου), οι οποίοι εντάχθηκαν τυχαία στις ομάδες Μεσογειακής διαίτας (n=8), Μεσογειακού τρόπου ζωής (n=10) και στην ομάδα ελέγχου (n=10). Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες μετά την ένταξη. Στο σύνολο του δείγματος πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού και κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων, αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης και διαιτητικών συνηθειών, καθώς και αξιολόγηση επιπέδων σωματικής δραστηριότητας και ύπνου. Η αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών έγινε με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και με ανακλήσεις 24ώρου, και ο βαθμός προσκόλλησης της ΜΔ εκτιμήθηκε με το δείκτη MedDietScore. Η ομάδα ελέγχου κατά την αρχική αξιολόγηση, έλαβε ένα υπόδειγμα διαιτολογίου και γενικές διατροφικές οδηγίες για ένα υγιεινό τρόπο ζωής χωρίς άλλου είδους παρέμβαση μέχρι τον επανέλεγχο, έξι μήνες μετά. Στις ομάδες ΜΔ και MTZ πραγματοποιήθηκαν 7 συμβουλευτικές συνεδρίες βασισμένες στη θεωρία θέσπισης στόχων, και στη συνέχεια επανελέγχθηκαν στο εξάμηνο. Η διαφορά στο περιεχόμενο των συνεδριών μεταξύ των δυο ομάδων ήταν ότι στη ΜΔ επικεντρώθηκαν στα τρόφιμα που απαρτίζουν τη δίαιτα αυτή, ενώ στην ομάδα MTZ δόθηκαν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τρόπους μαγειρικής παρασκευής, την εποχικότητα και εντοπιότητα των τροφίμων, την ανάπαυση κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως επίσης και την υιοθέτηση ενός δραστήριου τρόπου ζωής.

Αποτελέσματα: Κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, ανάμεσα στις τρεις ομάδες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών (p<0,001), της πατάτας (p=0,04) και του ψαριού (p=0,01),

το ποσοστό λίπους της δίαιτας ($p=0,03$) και του δείκτη MedDietScore ($p=0,001$). Η εντός των ομάδων ανάλυση έδειξε ότι τόσο στην ομάδα ΜΔ όσο και στην ομάδα MTZ κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, αύξησαν στατιστικά σημαντικά το δείκτη MedDietScore ($p=0,002$ και $p=0,01$, αντίστοιχα) και την κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών ($p=0,03$ και $p=0,02$, αντίστοιχα). Ωστόσο, στην ομάδα της ΜΔ, αυξήθηκε επίσης στατιστικά σημαντικά η κατανάλωση λαχανικών (από $1,44\pm 0,59$ σε $2,37\pm 0,74$ μερίδες/ημέρα, $p=0,002$) ενώ μειώθηκε σημαντικά η κατανάλωση κόκκινου κρέατος (από $1,52\pm 0,61$ σε $0,97\pm 0,62$ μερίδες/ημέρα, $p=0,01$). Εντούτοις, όσον αφορά τις συνήθειες άσκησης και ύπνου, μεταξύ των τριών ομάδων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά την εξάμηνη αξιολόγηση. Όσον αφορά τις αλλαγές στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, στις ομάδες ΜΔ και MTZ παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους ($p<0,001$ και $p=0,01$, αντίστοιχα) και του ΔΜΣ ($p<0,001$ και $p=0,007$, αντίστοιχα). Επίσης, στην ομάδα ΜΔ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά η περιφέρεια μέσης μόνο των αντρών ($p<0,001$), ενώ αντίθετα στην ομάδα MTZ στατιστικά σημαντική μείωση παρουσιάστηκε στην περιφέρεια μέσης μόνο των γυναικών ($p=0,03$). Τέλος, μετά από σύγκριση μεταξύ των διαφορών (εξάμηνο - αρχή) του ΔΜΣ και του σωματικού βάρους των ασθενών και των τριών ομάδων της μελέτης, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,004$ και $p=0,008$, αντίστοιχα).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη η εξάμηνη παρέμβαση με ομαδικές συνεδρίες σε άτομα με NAFLD που στόχευε στην υιοθέτηση της Μεσογειακής δίαιτας και του Μεσογειακού τρόπου ζωής, ήταν ικανή να βελτιώσει τις διατροφικές συνήθειες αλλά όχι το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και τις συνήθειες ύπνου. Ωστόσο, τα άτομα των ομάδων παρέμβασης παρουσίασαν σημαντική απώλεια βάρους συγκριτικά με τα άτομα που έλαβαν τη συνήθη αντιμετώπιση.

Λέξεις κλειδιά: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, Μεσογειακή δίαιτα, Μεσογειακός τρόπος ζωής, διαιτητικές συνήθειες.

ABSTRACT

Introduction-Aim: Lifestyle modification remains the cornerstone of treatment of Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Also, there is evidence suggesting that adherence to the Mediterranean diet is associated with lower degrees of hepatic steatosis and fibrosis. The purpose of the present study was to investigate the potential benefits of an intervention based either on the Mediterranean diet itself or the Mediterranean lifestyle, in NAFLD patients, compared to usual treatment.

Methods: Twenty-eight overweight or obese patients with NAFLD (inclusion criteria: elevated ALT and/or GGT, steatosis on liver ultrasound and/or biopsy, exclusion of other causes of liver steatosis or injury) were included, who were randomly assigned to three groups: control group (N=10), Mediterranean diet group (N=9) and Mediterranean lifestyle group (N=10). All participants were assessed at baseline and at 6-months later. Medical history, demographic characteristics, anthropometric indices, dietary habits, physical activity data and also sleep data were available for all patients. Dietary assessment was based on both semi-quantitative food frequency questionnaire and 24-h dietary recalls, and adherence to the MD was estimated with the Mediterranean Diet Score (MedDietScore). At baseline, the control group received a diet pattern and healthy eating guidelines, without other intervention until the 6-months evaluation. In the Mediterranean diet (MD) and the Mediterranean lifestyle (ML) groups the intervention was based on cognitive-behavioural strategies, included goal setting. In the MD group the intervention focused on the food groups that are characteristic of this pattern, while in the ML group additional information was given about cooking preparation, seasonality and biodiversity of the foods consumed, rest during the day as well as the adoption of an active lifestyle.

Results: After six months of intervention, significant differences in the consumption of non refined cereals ($p<0,001$), potatoes ($p=0,04$) and fish ($p=0,01$), in the percentage of total fat consumed ($p=0,03$) and in the MedDietScore ($p=0,001$), were observed between three groups. Moreover, according to the within group analysis, a significant increased on the MedDietScore was observed on both MD and ML groups ($p=0,002$ and $p=0,01$, respectively) and also in the consumption of non refined cereals ($p=0,03$ and $p=0,02$, respectively). However, in the MD group also increased vegetable consumption (from $1,44\pm0,59$ to $2,37\pm0,74$ servings/day, $p=0,002$) while decreased red meat consumption (from $1,52\pm0,61$ to $0,97\pm0,62$ servings/day, $p=0,01$). In contrast, physical activity level and sleep habits remained unchanged in all intervention groups. Regarding the changes in the anthropometric characteristics during the six months assessment, significant

reduction in body weight ($p<0,001$ and $p=0,01$, respectively) and BMI ($p<0,001$ and $p=0,007$, respectively) were observed on both MD and ML groups. Furthermore, in the MD group a significant reduction was found in men's waist circumference ($p<0,001$) and in the ML group in woman's waist circumference ($p=0,03$). Finally, significant differences were observed after comparing the differences (six months - baseline) in BMI and body weight between three study groups ($p=0,004$ and $p=0,008$, respectively).

Conclusion: In the present study, a six-months group sessions intervention in subjects with NAFLD that aimed to adopt the Mediterranean diet and the Mediterranean way of life, was able to improve dietary habits but it didn't improve the whole way of life as physical activity level and sleep habits remained unchanged. However, subjects of intervention groups showed a significant weight loss compared to those who received usual treatment.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, Mediterranean diet, Mediterranean way of life, dietary habits.

1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) αναγνωρίζεται πλέον ως η πιο κοινή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως, επηρεάζοντας μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού [1].

Η NAFLD περιγράφηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του '80 [2], ως αυτοτελής νοσολογική οντότητα και από τότε ακολούθησε πληθώρα ερευνών στον τομέα της Ηπατολογίας που ανέδειξαν την ιδιαίτερη σημασία της, καθώς και τη συσχέτισή της με άλλες νοσολογικές οντότητες. Σήμερα αναγνωρίζεται με αυξανόμενη συχνότητα ως σημαντική αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας, που μπορεί να εξελιχθεί σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH), σε κίρρωση του ήπατος, σε ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου και σε τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια.

Η νόσος αυτή διακρίνεται στην πρωτοπαθή και δευτεροπαθή NAFLD ανάλογα με την υποκείμενη παθολογία. Στη δευτεροπαθή NAFLD αναγνωρίζονται σαφείς αιτίες όπως η νησιδοειδική παράκαμψη, η ολική παρεντερική διατροφή, διάφορα φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή, λιποδυστροφία και άλλες μεταβολικές διαταραχές καθώς και διάφορες άλλες αιτίες. Η πρωτοπαθής NAFLD αναφέρεται συνήθως στο λιπώδες ήπαρ που συσχετίζεται με παθολογίες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως είναι η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η ινσουλινοαντοχή [3].

Δεδομένης της στενής συσχέτισής της με το μεταβολικό σύνδρομο γίνεται εύκολα κατανοητό γιατί η νόσος αυτή αποτελεί σήμερα ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα και νοσηρότητα.

1.2 Ορισμός

Η στεάτωση ή λιπώδης διήθηση του ήπατος προκύπτει από τη συσσώρευση λίπους σε ποσοστό $> 5\%$ των ηπατοκυττάρων στο πλαίσιο διαφόρων ηπατικών νοσημάτων [4]. Ως μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αναγνωρίζεται η κλινικο-παθολογοανατομική οντότητα της στεάτωσης του ήπατος που συσχετίζεται με την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, αποτελεί την ηπατική έκφραση/εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και δεν συνοδεύεται από ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ [5]. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL) ορίζει τα 20γρ. αιθανόλης ημερησίως για τις γυναίκες και τα 30γρ. ημερησίως για τους άνδρες ως τα ανώτατα όρια κατανάλωσης αλκοόλ για τη διάγνωση της NAFLD [6]. Σύμφωνα μάλιστα με την

Αμερικανική Ένωση Μελέτης Νοσημάτων του Ήπατος (American Association for the Study of Liver Disease), ο ορισμός της NAFLD απαιτεί παράλληλα με τον αποκλεισμό δευτερογενών αιτιών που μπορεί να οδηγήσουν στη συσσώρευση λίπους, όπως η σημαντική κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση φαρμακευτικής αγωγής ή οι γενετικές διαταραχές, και την αποδεδειγμένη παρουσία πρωτογενούς ηπατικής στεάτωσης, είτε χρησιμοποιώντας απεικονιστικά εργαλεία είτε επιβεβαιώνοντάς την ιστολογικά [7].

Το ιστολογικό φάσμα της νόσου περιλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση (SS) και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), όταν με την στεάτωση συνυπάρχει φλεγμονή και ηπατοκυτταρική βλάβη, ενώ μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση και ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου [8].

1.3 Επιδημιολογία

Ο πραγματικός επιπολασμός της NAFLD και των διαφορετικών σταδίων της είναι άγνωστα. Οι επιδημιολογικές μελέτες επίπτωσης της νόσου είναι δυσχερείς γιατί τα πρώιμα στάδια της νόσου είναι συνήθως ασυμπτωματικά, ενώ η διάγνωση και η σταδιοποίησή της γίνονται ιδανικά μόνο με ηπατική βιοψία [9]. Επιπρόσθετα, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ποικίλλει σημαντικά σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ενώ διαφοροποιείται περαιτέρω ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που ακολουθούνται για τον ορισμό της νόσου στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες [10].

Παρά τους διάφορους περιοριστικούς παράγοντες, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το πρόβλημα της NAFLD τείνει να λάβει διαστάσεις επιδημίας, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες της Δύσης, όπου ο επιπολασμός της υπολογίζεται στο 20-30% του γενικού πληθυσμού. Ακολουθώντας υπολογισμούς σε γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ, όταν εξετάστηκαν στοιχεία από τη μελέτη NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), ο επιπολασμός της NAFLD, ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε κάθε φορά, κυμαίνεται από 2,8% έως 24%. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα αυτά συλλέχθηκαν πάνω από 20 χρόνια πριν και μπορεί να υποτιμούν τον επιπολασμό της NAFLD σήμερα, είναι ιδιαίτερα σημαντικά καθώς προέκυψαν από ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του γενικού πληθυσμού των ΗΠΑ [11].

Στη μελέτη Διόνυσος, μία από τις μεγαλύτερες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκε στη Βόρεια Ιταλία, αναγνωρίστηκε υπερηχογραφικά ηπατική στεάτωση σε ποσοστό 25% των φυσιολογικού βάρους ασθενών που δεν κάνουν κατάχρηση αλκοόλης, εν αντιθέσει με ποσοστά 67% και 94% των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών που δεν κάνουν κατάχρηση αλκοόλης, αντίστοιχα [12]. Σύμφωνα

με μια σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ σε μέσης ηλικίας πληθυσμό, ο επιπολασμός της NAFLD, βασισμένος στα αποτελέσματα υπερήχου και ηπατικής βιοψίας, ήταν 46% ενώ της NASH 12,2%. Οι ασθενείς ισπανικής καταγωγής παρουσίασαν την μεγαλύτερη συχνότητα NAFLD (58,3%), σε σχέση με τους Καυκάσιους (44,4%) και τους Αφροαμερικανούς (35,1%) [13]. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στη Dallas Heart Study, όπου ηπατική στεάτωση ανευρέθηκε στο 45% των Ισπανόφωνων, στο 33% των ατόμων ευρωπαϊκής καταγωγής και στο 24% των Αφροαμερικανών [14].

Περιορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα υπάρχουν για τον επιπολασμό της NAFLD στην Ελλάδα. Σε πληθυσμό ελλήνων αιμοδοτών, ποσοστό μεγαλύτερο του 15% παρουσίασε παθολογική ηπατική βιοχημεία που πιθανότατα αποδίδεται σε μη αναγνωρισμένη NAFLD. Η παρουσία της συνδέθηκε κυρίως με το ανδρικό φύλο, την παχυσαρκία και την περίμετρο μέσης [15]. Από δείγμα 1080 ατόμων που παρακολουθούνταν σε ηπατολογική κλινική στο νομό Αττικής, ποσοστό 9,2% αυτών έπασχαν από NAFLD, ενώ το 3% αυτών είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση προερχόμενη από τη NAFLD [16]. Επίσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα νεκροτομών από τη Βορειοδυτική Ελλάδα, ηπατική στεάτωση αναφέρθηκε σε ποσοστό 31,3% και στεατοηπατίτιδα σε ποσοστό 39,8% [17].

Δεν υπάρχουν ικανοποιητικά επιδημιολογικά δεδομένα για τις τάσεις αλλαγής του επιπολασμού της NAFLD σε συγκεκριμένους πληθυσμούς με το πέρασμα των δεκαετιών. Μια μελέτη από την Ιαπωνία που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που προσήλθαν για έλεγχο ρουτίνας σε διάρκεια 11 ετών έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης λιπώδους ήπατος μέσω υπερηχογραφήματος αυξήθηκε από 12,6% το 1989, σε 30,3% το 1998 και 28,4% το 2000 [18].

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι σήμερα η NAFLD αναγνωρίζεται ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου [19], καθώς αυξανόμενα επιδημιολογικά δεδομένα τη συνδέουν ανεξάρτητα με την παχυσαρκία, ειδικότερα την κεντρικού τύπου [20, 21], τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [22, 23], την υπερχοληστερόλαια [24, 25], την ινσουλινοαντίσταση [26] και την αρτηριακή υπέρταση [27, 28].

1.4 Διάγνωση

Στην πλειοψηφία τους, οι ασθενείς με NAFLD είναι ασυμπτωματικοί και η νόσος διαγιγνώσκεται συνήθως είτε μετά από ανεύρεση αυξημένων τρανσαμινασών σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο είτε κατά τη διενέργεια υπερηχογραφήματος του ήπατος στο

πλαίσιο διερεύνησης άλλου νοσήματος οπότε και διαπιστώνεται η στεάτωση του ήπατος [29]. Κάποια μη ειδικά συμπτώματα που συνήθως αναφέρουν οι ασθενείς είναι η εύκολη κόπωση και αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο [30, 31]. Η κλινική σημειολογία περιλαμβάνει κυρίως την κεντρικού τύπου παχυσαρκία στο 50-90% των περιπτώσεων και την ηπατομεγαλία στο 50% των περιπτώσεων [32]. Επίσης, σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών συνυπάρχουν συνήθως εκτός από την παχυσαρκία και οι άλλες κλινικές εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (28-55%), η υπερλιπιδαιμία (4-92%), η αρτηριακή υπέρταση [33, 34] καθώς και η ινσουλινοαντίσταση [6].

Η διάγνωση της NAFLD απαιτεί (α) την ύπαρξη διαπιστωμένης ηπατικής στεάτωσης, απεικονιστικά ή ιστολογικά, (β) τον αποκλεισμό σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ, (γ) τον αποκλεισμό ανταγωνιστικών αιτιών ηπατικής στεάτωσης και (δ) τον αποκλεισμό άλλων συνυπαρχουσών αιτιολογιών για χρόνια ηπατική νόσο [35]. Το πρώτο και μερικές φορές το πιο δύσκολο βήμα της διαγνωστικής πορείας της NAFLD είναι ο αποκλεισμός της κατανάλωσης σημαντικής ποσότητας αλκοόλης σε ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον μέχρι και δυο χρόνια πριν από την αρχική εμφάνιση των αλλαγών της ηπατικής ιστολογίας, καθώς οι ασθενείς τείνουν να υποτιμούν την πρόσληψή τους σε αλκοόλ. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές [6, 36] και τις Αμερικανικές [35] κατευθυντήριες οδηγίες, η μέγιστη ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλης για τη διάγνωση της NAFLD και το διαχωρισμό της από την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (AFLD) είναι τα 210γρ. αιθανόλης/εβδομάδα για τους άντρες (ποσότητα που ισοδυναμεί με 3 ποτά/ημέρα) και τα 140γρ. αιθανόλης/εβδομάδα για τις γυναίκες (ποσότητα που ισοδυναμεί με 2 ποτά/ημέρα).

Η πιο συχνή διαταραχή στις εργαστηριακές εξετάσεις που ανευρίσκεται σε ασθενείς με NAFLD είναι η αύξηση των αμινοτρανσφερασών, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ενώ σπανιότερα παρατηρείται αύξηση στην αλκαλική φωσφατάση (ALP) και στη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT). Παρόλα αυτά, αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών μπορεί να υποδηλώσουν την παρουσία ηπατικής στεάτωσης, φλεγμονής ή ίνωσης, ωστόσο, η χρησιμότητά τους στη διάγνωση της NASH είναι περιορισμένη λόγω της χαμηλής τους εξειδίκευσης, ευαισθησίας και προγνωστικής αξίας [37, 38]. Επιπλέον, μελέτες κοορτής έδειξαν ότι τα επίπεδα της ALT είναι εντός των φυσιολογικών ορίων σχεδόν στο 80% των ασθενών με λιπώδες ήπαρ και ότι τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών τείνουν να μειώνονται με την πάροδο του χρόνου, ακόμη και σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση [14, 39]. Για αυτούς

τους λόγους, άλλες διαγνωστικές μέθοδοι απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν μια πιθανή διάγνωση της NAFLD.

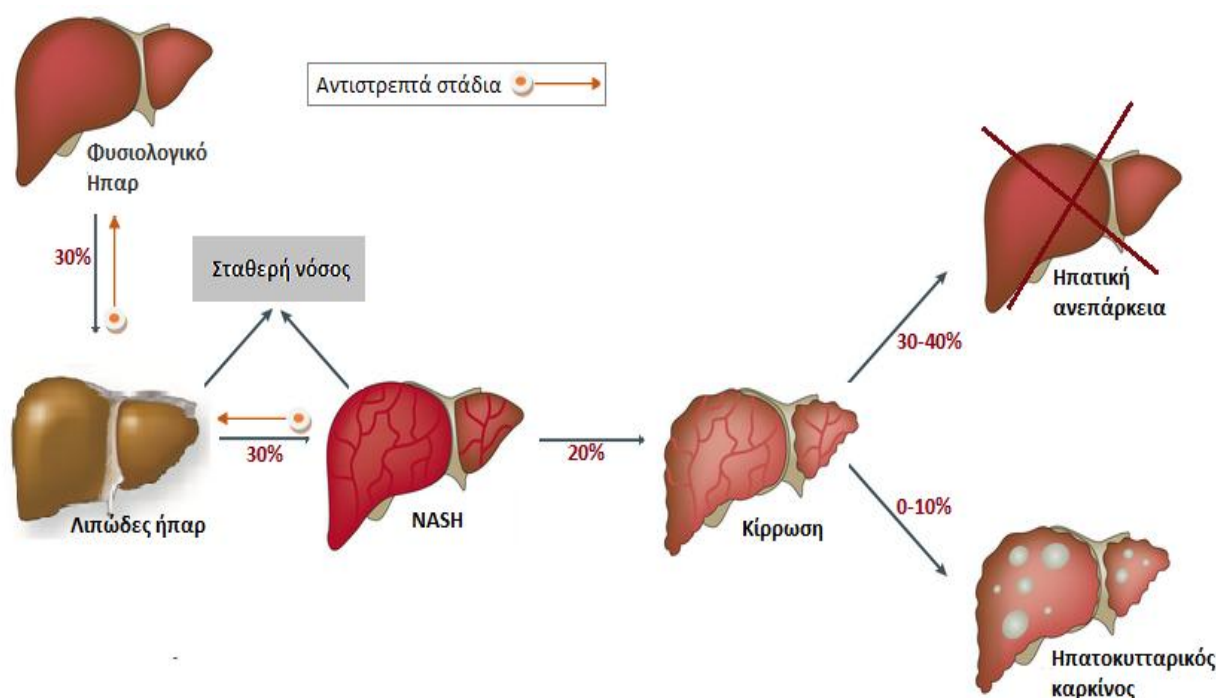
Η βιοψία του ήπατος αποτελεί μέχρι και σήμερα την αναντικατάστατη μέθοδο εκλογής ("gold standard") για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της NAFLD [34]. Δεδομένου, όμως, του επεμβατικού της χαρακτήρα, του υψηλού της κόστους και των σπάνιων μεν αλλά δυνητικά σημαντικών επιπλοκών της, είναι φανεροί οι περιορισμοί στη χρήση της, ιδιαίτερα δε αν λάβουμε υπόψη τον υψηλό επιπολασμό της νόσου στο γενικό πληθυσμό [5, 40]. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας (AGA), βιοψία ήπατος ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με NAFLD που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για στεατοηπατίτιδα και προχωρημένου βαθμού ίνωση, είτε που έχουν μεταβολικό σύνδρομο, όπως επίσης και σε ασθενείς με υποψία για NAFLD στους οποίους δεν μπορούν να αποκλειστούν κάποιες ανεξήγητες αιτιολογίες για ηπατική στεάτωση και για συνυπάρχουσες χρόνιες ηπατικές παθήσεις χωρίς την ηπατική βιοψία [35].

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η ερευνητική προσπάθεια έχει στραφεί στη διαγνωστική προσπέλαση της νόσου με μη επεμβατικές μεθόδους ώστε να αποφευχθεί η διενέργεια της βιοψίας του ήπατος. Το υπερηχογράφημα, η υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία είναι κάποιες από τις απεικονιστικές μεθόδους οι οποίες συμβάλλουν στη διάγνωση της απλής ηπατικής στεάτωσης [41]. Ωστόσο, για το διαχωρισμό των ασθενών με NAFLD και NASH, ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αναδείξει μελέτες με ελαστογραφία ήπατος (Fibroscan) και με τον αποπτωτικό δείκτη της κυτταροκερατίνης-18 (CK-18) [42]. Τέλος, διάφορα μη επεμβατικά συστήματα βαθμονόμησης έχουν εξετασθεί για την ανίχνευση της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD, βασιζόμενα στη χρήση ποικίλων κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Ενδεικτικά, το NAFLD fibrosis score (NFS) και το FibroMeter αποτελούν σήμερα χρήσιμα εργαλεία στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD, με μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια στην προχωρημένη ίνωση [43, 44].

1.5 Φυσική Εξέλιξη

Όπως αναφέρθηκε, η NAFLD περιλαμβάνει ένα ιστολογικό φάσμα που κυμαίνεται από την απλή ηπατική στεάτωση (NAFL) χωρίς ένδειξη για ηπατοκυτταρικό τραυματισμό έως την ηπατική στεάτωση με νεκροφλεγμονώδη στοιχεία (NASH) και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό που μπορεί ή όχι να οδηγήσει σε ίνωση, μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο [7]. Η φυσική εξέλιξη της NAFLD παρουσιάζεται συνοπτικά στο **Σχήμα 1**. Σύμφωνα με προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, η φυσική εξέλιξη της νόσου

εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα και το επίπεδο της ιστολογικής βλάβης κατά τη στιγμή της διάγνωσης και την έναρξη της παρακολούθησης [45-47]. Αν και παλαιότερα η NAFLD θεωρούταν ότι ακολουθεί συχνά μια καλοήγη πορεία [48], έρευνες αναδεικνύουν ότι παρουσιάζει μια αργή αλλά εξελικτική πορεία, που ενδέχεται να υποχωρήσει ή να παραμείνει στο αρχικό στάδιο της απλής στεάτωσης για χρόνια [5, 49]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης στην απλή στεάτωση, σε περίοδο 1-2 δεκαετιών, εκτιμάται στο 1% - 2%, ποσοστό που δείχνει ότι ούτε η απλή στεάτωση δεν πρέπει να θεωρείται πλέον ως μια εντελώς αθώα κατάσταση [5, 46].



Σχήμα 1: Η φυσική εξέλιξη της NAFLD (τροποποίηση σχήματος από McCullough και συν. [50]).

Η παρουσία φλεγμονής στην απλή στεάτωση είναι το πρώτο βήμα προς την εξέλιξη της νόσου, ενώ η ανάπτυξη ίνωσης είναι η συνέπεια παρατεταμένης βλάβης, κυρίως ως αποτέλεσμα οξειδωτικού στρες. Ασθενείς με NASH βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη μη αντιρροπούμενης κίρρωσης [51]. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης για αυτούς τους ασθενείς κυμαίνεται από 0% σε διάστημα πέντε ετών έως και 12% σε οκτώ έτη [52]. Η κίρρωση σε έδαφος NASH μπορεί επίσης να προχωρήσει σε τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια, να εξελιχθεί σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή να υποτροπιάσει έπειτα από μεταμόσχευση ήπατος. Σε γενικές γραμμές, από τους κίρρωτικούς ασθενείς, το 7% θα εκδηλώσει ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε διάστημα 10 ετών και το 30% - 40% θα χρειαστεί μόσχευμα ή θα καταλήξει από ηπατική ανεπάρκεια [53, 54]. Επίσης, πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι όλες οι μορφές της

NAFLD διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος [55].

Η ολική θνησιμότητα των ασθενών με NAFLD είναι σημαντικά αυξημένη, τόσο λόγω των καρδιαγγειακών όσο και των άλλων ηπατικών επιπλοκών και σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, η ηπατική νόσος αποτελεί την 3η συχνότερη αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς έναντι της 13ης στο γενικό πληθυσμό [56, 57]. Μάλιστα, η θνησιμότητα των ασθενών με NASH είναι υψηλότερη από εκείνη των ασθενών με NAFLD [45, 58], υποδηλώνοντας ότι κατά τη φυσική εξέλιξη της νόσου, το στάδιο από την απλή στεάτωση στη NASH είναι και το πιο κρίσιμο [59]. Εν κατακλείδι, τα τελευταία χρόνια γίνεται όλο και πιο εμφανές ότι η NASH αποτελεί την κύρια αιτία "κρυψιγενούς" κίρρωσης καθώς ένας σημαντικός αριθμός (>50%) ασθενών με κίρρωση του ήπατος και με διάγνωση "κρυψιγενούς" κίρρωσης, έχουν κίρρωση NASH. Πιθανόν, μάλιστα, τα ποσοστά να είναι ακόμα πιο υψηλά εάν λάβουμε υπόψη ότι τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της NASH μπορεί να "χαθούν" στην κίρρωση [60, 61].

1.6 Παράγοντες Κινδύνου

Η NAFLD είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και σύμφωνα με επιστημονικά δεδομένα έχουν αναγνωριστεί κάποιοι κλινικοί, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που κατεξοχήν επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου αυτής.

1.6.1 Δημογραφικοί Παράγοντες

Ηλικία

Ο επιπολασμός της NAFLD, και κυρίως ο επιπολασμός της νόσου στο στάδιο που συνοδεύεται από ηπατική ίνωση, υποστηρίζεται από πλήθος επιδημιολογικών μελετών ότι αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας [62-64]. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με NAFLD έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου ή θνησιμότητας σχετική με αυτή [56, 57, 65]. Η μεγαλύτερη ηλικία, επίσης, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης σχετικών με τη νόσο προβλημάτων όπως σοβαρή ηπατική ίνωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [63, 66]. Μάλιστα, μελέτη που έγινε σε δυνητικούς δότες ήπατος έδειξε ότι η μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρής ηπατικής στεάτωσης [67]. Αντιθέτως, η μικρότερη ηλικία βρέθηκε σε μερικές μελέτες να συσχετίζεται θετικά με υψηλότερες τιμές ALT [68, 69], όπως επίσης και με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης σε άτομα με ανεξήγητα αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων [70]. Παρόλα αυτά, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη εάν η ηλικία, αυτή καθαυτή, μπορεί να θεωρηθεί ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη NAFLD ή εάν η

διάρκεια της νόσου είναι αυτή που σχετίζεται με τον αυξημένο επιπολασμό και εξέλιξή της [71, 72].

Φύλο

Σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, το ανδρικό φύλο φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη NAFLD [71]. Για παράδειγμα, σε μελέτη 26.527 ατόμων Ασιατικής καταγωγής που υποβάλλονταν σε προληπτικές ιατρικές εξετάσεις, ο επιπολασμός της NAFLD ήταν 31% στους άνδρες και 16% στις γυναίκες [73]. Επίσης, το ανδρικό φύλο έχει συσχετιστεί θετικά με τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρασφερασών, την παρουσία NASH, το βαθμό ηπατικής ίνωσης και τη συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς με NAFLD [15, 57, 74]. Περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν που συσχετίζουν θετικά το γυναικείο φύλο με τη NAFLD και το βαθμό ηπατικής ίνωσης [65, 75], ενώ μία μόνο μελέτη υποστηρίζει ότι το γυναικείο φύλο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση NASH σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [76]. Η NAFLD ίσως εκδηλώνεται διαφορετικά στους άντρες και στις γυναίκες και πιθανώς η ασυμφωνία αυτή μεταξύ των μελετών να αποδίδεται στην προστατευτική δράση των οιστρογόνων που έχουν οι γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Τα ευρήματα πρόσφατων μελετών υποστηρίζουν ότι η NAFLD είναι πιο συχνή στους άνδρες, οι οποίοι διατρέχουν και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής μορφής ηπατικής ίνωσης σε σύγκριση με γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, ενώ μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν παρόμοια συχνότητα και σοβαρότητα ηπατικής ίνωσης με τους άντρες [77, 78].

Φυλή / Εθνικότητα

Σύμφωνα με πληθυσμιακές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης της NAFLD διαφέρει ανάλογα με τη φυλή και την εθνικότητα, με τους Ισπανόφωνους να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τους Καυκάσιους και τους Αφροαμερικανούς [13, 79]. Επιπλέον, ασθενείς με NASH ισπανικής καταγωγής φαίνεται πως έχουν πιο προηγμένη ιστολογία σύμφωνα με βιοψίες ήπατος σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους και Αφροαμερικανούς ασθενείς [13, 80]. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο αυξημένος επιπολασμός της NAFLD στους Ισπανόφωνους δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην αυξημένη επίπτωση παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης που παρατηρείται σε αυτόν τον πληθυσμό [79, 81]. Εντούτοις, κάποιοι γενετικοί πολυμορφισμοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου είναι δυνατόν να εξηγήσουν ως ένα βαθμό τη διακύμανση αυτή του επιπολασμού της NAFLD μεταξύ των Ισπανόφωνων [82].

1.6.2 Κλινικοί Παράγοντες

Παχυσαρκία

Είναι πλήρως τεκμηριωμένο ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για την ανάπτυξη όσο και για την εξέλιξη της NAFLD [83]. Δεδομένης της αυξανόμενης συχνότητας που παρουσιάζει η παχυσαρκία στις ανεπτυγμένες χώρες της Δύσης, ο επιπολασμός της NAFLD ακολουθεί παρόμοια τάση [84]. Μάλιστα, σχεδόν τα δύο τρίτα των παχύσαρκων και διαβητικών ασθενών εμφανίζουν ηπατική στεάτωση [85]. Σε πληθυσμούς ασθενών που υποβάλλονται σε βαριατρική επέμβαση λόγω νοσογόνου παχυσαρκίας, ο επιπολασμός της NAFLD κυμαίνεται από 84-96%, της NASH από 25-55%, τις ίνωσης από 34-47% και της κίρρωσης από 2-12% [86]. Εκτός από την παχυσαρκία, η κατανομή του σωματικού λίπους φαίνεται από μελέτες ότι διαδραματίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου, με τη σπλαχνική παχυσαρκία να αναγνωρίζεται πλέον ως παράγοντας κινδύνου για τη NAFLD [87].

Σακχαρώδης Διαβήτης

Η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναίμία αποτελούν τα πιο κοινά εργαστηριακά ευρήματα στους ασθενείς με NAFLD, ακόμη και στα λεπτόσωμα άτομα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης [22, 88, 89]. Ο επιπολασμός της NAFLD είναι αυξημένος στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και σ' αυτούς με νεοδιαγνωσμένο ΣΔ τύπου II, σε ποσοστά που φτάνουν το 43% και 62%, αντίστοιχα [23]. Σε μία προοπτική μελέτη 100 ασθενών με ΣΔ τύπου II, η συχνότητα ηπατικής στεάτωσης ανεβρέθηκε στο 49%, επιβεβαιώνοντας αυτόν τον ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την NAFLD [22]. Επιπλέον, επί παρουσίας ΣΔ τύπου II, η NAFLD ακολουθεί μία πιο επιθετική πορεία, αυξάνοντας μάλιστα και τη σχετιζόμενη με τη νόσο ολική θνησιμότητα [45, 90].

Μεταβολικό Σύνδρομο

Όπως προαναφέρθηκε, η NAFLD αναγνωρίζεται πλέον ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς αυξανόμενα επιδημιολογικά δεδομένα τη συνδέουν με τα επιμέρους χαρακτηριστικά του (κεντρική παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, ινσουλινοαντίσταση) [91, 92]. Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος και η βαρύτητα της νόσου αυξάνονται όσο περισσότερα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ πληρούνται σε έναν ασθενή [93]. Η συσχέτιση της NAFLD με το ΜΣ φαίνεται από μελέτες ότι είναι ισχυρότερη στα αδύνατα σε σύγκριση με τα παχύσαρκα άτομα, ιδιαίτερα στις γυναίκες [94]. Σε προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 3.147 ενήλικους Ιάπωνες χωρίς ένδειξη για NAFLD, η παρουσία του ΜΣ συσχετίστηκε με ανάπτυξη NAFLD μετά από

παρακολούθηση 1 έτους [95]. Παρά το σύντομο χρονικό διάστημα παρακολούθησης, διαπιστώθηκε ότι οι συμμετέχοντες με ΜΣ είχαν 4-11 φορές υψηλότερο κίνδυνο για NAFLD. Επιπλέον, πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε οι συμμετέχοντες με διαγνωσμένο ΜΣ είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν NAFLD και εκτός αυτού, τα άτομα που πληρούσαν μόνο ένα εκ των διαγνωστικών κριτηρίων του ΜΣ είχαν 3,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης NAFLD σε σύγκριση με τα άτομα με κανένα χαρακτηριστικό του ΜΣ [96].

Υπνική Άπνοια

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ) είναι μία κατάσταση που συνδέεται με τη NAFLD και NASH. Χαρακτηρίζεται από χρόνια διαλείπουσα αναπνευστική παύση κατά τη διάρκεια του ύπνου, οφειλόμενη στην απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και εμφανίζεται σε ποσοστό 2%-4% του γενικού πληθυσμού [97]. Ο Tanne και συνεργάτες ανέφεραν υψηλότερο επιπολασμό και σοβαρότητα της NASH σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, υποδηλώνοντας ότι η διαλείπουσα υποξία μπορεί να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της NASH [98]. Αν και η διαλείπουσα υποξία δεν προκάλεσε άμεση βλάβη στο ήπαρ μη-παχύσαρκων πειραματόζων, νεκροφλεγμονώδη στοιχεία και ίνωση παρατηρήθηκαν στο ήπαρ πειραματόζων με ήδη υπάρχουσα στεάτωση, υποδεικνύοντας ότι η υποξία είναι ικανή να επιταχύνει την εξέλιξη της απλής στεάτωσης σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου [99, 100]. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NAFLD, NASH και ίνωσης και ασθενείς με το σύνδρομο αυτό θα πρέπει να ελέγχονται για την παρουσία και σοβαρότητα της NAFLD [101]. Επίσης, παρόλο που η ΑΑΥ και η NAFLD συνδέονται άμεσα με την παχυσαρκία, πρόσφατη μελέτη που έγινε σε παιδιατρικό πληθυσμό έδειξε μια σύνδεση της ΑΑΥ και της NAFLD ανεξάρτητη από την παχυσαρκία [102].

1.6.3 Γενετικοί Παράγοντες

Διάφοροι πολυμορφισμοί γονιδίων και κάποιες σπάνιες διαταραχές που επηρεάζουν μεταβολικά μονοπάτια αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης [103]. Πολυμορφισμοί γονιδίων που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, το μεταβολισμό λιπιδίων, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την ιογένεση, πιθανολογούνται πως επηρεάζουν τη τάση για ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης [104, 105]. Επίσης, η NAFLD φάνηκε να είναι κληρονομούμενη σε ποσοστό 39% σε μια πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε την παρουσία λιπώδους ήπατος σε αδέρφια και γονείς ασθενών [106]. Επιπλέον, γενετικοί πολυμορφισμοί φαίνεται να μπορούν να

εξηγήσουν τη γεωγραφική κατανομή της NAFLD, που όπως προαναφέρθηκε, συναντάται συχνότερα σε ορισμένες φυλές [107, 108]. Η μετάλλαξη I148M του γονιδίου PNPLA3 φαίνεται να σχετίζεται με την ηπατική στεάτωση και τη στεατοηπατίτιδα [109]. Ωστόσο, αν και ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου το PNPLA3 εμπλέκεται στην ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί, πρόσφατη μελέτη κατέδειξε την αλληλεπίδραση του γονιδίου ως ένα ρυθμιστή της ομοιοστασίας των λιπιδίων [110]. Άλλοι γενετικοί πολυμορφισμοί που συναντώνται μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων και φυλών, και αφορούν τα γονίδια NCAN, PPP1R3B και GCKR, έχουν βρεθεί να συσχετίζονται θετικά με την ηπατική στεάτωση [111].

1.6.4 Συμπεριφορικοί Παράγοντες

Διατροφή & Σωματική Δραστηριότητα

Ο ρόλος της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας στη δημόσια υγεία αποτελούν αυξανόμενης σημασίας ζητήματα σε όλους σχεδόν τους τομείς της Ιατρικής. Αν και η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα είναι μέτρα που δύσκολα μπορούν να προσδιοριστούν και να ελεγχθούν με ακρίβεια για να μελετηθούν τόσο προοπτικά όσο και αναδρομικά, φαίνεται να υπάρχει μία σύνδεση μεταξύ αυτών και της παθογένειας της NAFLD. Η σχέση μεταξύ της αυξημένης θερμιδικής πρόσληψης και της καθιστικής ζωής με το μεταβολικό σύνδρομο και την ινσουλινοαντίσταση έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες [112], όπως επίσης και η σύνδεση του μεταβολικού συνδρόμου και της ινσουλινοαντίστασης με τη NAFLD [4, 92, 95]. Αναδρομικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με NAFLD έχουν τα χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σε σχέση με υγιείς εθελοντές [113, 114]. Επιστημονικά δεδομένα δείχνουν μία συσχέτιση μεταξύ τόσο του διαιτητικού λίπους [115] όσο και της πρόσληψης υδατανθράκων [116, 117] με το επίπεδο εναπόθεσης λίπους στους ασθενείς με NAFLD. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για μία σημαντική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών με πρόσθετα σάκχαρα και φρουκτόζης με τη NAFLD και NASH [118-120]. Χαμηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών όπως βιταμίνης E, ψευδαργύρου και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων έχουν επίσης φανεί να σχετίζονται με τη NAFLD [116, 121, 122]. Πρόσφατη μελέτη έδειξε μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της παρουσίας NASH και ίνωσης σε παιδιά με NAFLD [123]. Εκτενής αναφορά για το ρόλο της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD γίνεται στο κεφάλαιο 2.

Κάπνισμα

Σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, το ιστορικό καπνίσματος σχετίστηκε με προχωρημένη ηπατική ίνωση σε ασθενείς με NAFLD [124]. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι το κάπνισμα μπορεί να ενισχύσει την εξέλιξη της NAFLD, εν μέρει, μέσω της επίδρασής του στην ινσουλινοαντίσταση. Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD, γεγονός που υποδηλώνει ότι το κάπνισμα είναι ικανό να επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου. Ομοίως, μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου ενίσχυσε την ηπατική στεάτωση [125, 126]. Επίσης, συγχρονική μελέτη αναφέρει ότι οι ασθενείς με NAFLD που κάπνιζαν παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με τους ασθενείς με NAFLD που δεν κάπνιζαν [127].

1.6.5 Άλλοι Παράγοντες

Μεταβολές στη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και στη λειτουργία του εντερικού φραγμού έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα των βακτηριακών ενδοτοξινών που έχουν προταθεί ότι εμπλέκονται όχι μόνο στην εμφάνιση, αλλά και στην εξέλιξη της NAFLD [128]. Μάλιστα, αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης βρέθηκαν τόσο στο πλάσμα ποντικών με NAFLD [129] όσο και στο περιφερικό αίμα ασθενών με NAFLD [130, 131]. Επιπλέον, η αναστολή των ειδικών ενδοτοξινών - υποδοχέων σχετίστηκε με σημαντική προστασία ενάντια της εξέλιξης της NAFLD σε διάφορα ζωικά μοντέλα [132]. Τα εν λόγω, προερχόμενα από το έντερο, βακτηριακά προϊόντα συμβάλλουν σημαντικά στην ενεργοποίηση των φλεγμονωδών διεργασιών στο ήπαρ. Εδώ, το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και η αυξημένη απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυττοκινών διαδραματίζουν έναν κρίσιμο ρόλο στην εξέλιξη της NAFLD.

1.7 Παθογένεια

1.7.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η ηπατική στεάτωση προκαλείται από μια ανισορροπία της κυκλοφορίας των τριγλυκεριδίων διαμέσου των ηπατοκυττάρων. Τα τριγλυκερίδια αποτελούνται από ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και γλυκερόλη. Τα FFA στο σύνολό τους προέρχονται από τρεις πηγές: από τη δίαιτα (15%), τη de novo λιπογένεση (26%) και τα FFA της κυκλοφορίας (56%) [133]. Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια είναι γνωστό ότι οδηγεί στην ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης. Ωστόσο, εκτιμάται ότι περίπου το 60% του λίπους του ήπατος προέρχεται από την αυξημένη ροή των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFAs) στο λιπώδη ιστό, σε άτομα που λαμβάνουν μια κανονική σε

λιπίδια δίαιτα [133]. Η παχυσαρκία σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης. Συγκεκριμένα, το αυξημένο σπλαχνικό λίπος σχετίζεται με την περιφερική και ηπατική ινσουλινοαντίσταση [134, 135]. Η ινσουλινοαντίσταση στους σκελετικούς μύες και στον λιπώδη ιστό οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των NEFA μέσω της αυξημένης οξείδωσης των λιπιδίων στο λιπώδη ιστό (ΕΙΚΟΝΑ). Ως εκ τούτου, η αυξημένη ροή των NEFA διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ηπατική συσσώρευση λίπους [136].

1.7.2 Στρες ενδοπλασματικού δικτύου

Το ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) είναι ένα ενδοκυττάριο οργανίδιο που παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση, συσκευασία και μεταφορά των πρωτεϊνών. Η ενεργειακή κατάσταση των κυττάρων επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργία του ΕΔ και η όποια δυσλειτουργία σ' αυτό πυροδοτεί την απόκριση των μη ορθώς αναδιπλούμενων πρωτεϊνών (unfolded protein response - UPR) [137]. Σε καταστάσεις στρες, όπως σε υποξία, φλεγμονή και περίσσεια ενέργειας, η UPR χαρακτηρίζεται από προσαρμοστικές κυτταρικές διεργασίες αυξημένης αποδόμησης των πρωτεϊνών και μεταφραστικής ενεργοποίησης της πρωτεϊνοσύνθεσης ώστε να επανέλθει η ομοιόσταση εντός του ΕΔ. Επίσης, η UPR μεταβάλλει διάφορες μεταβολικές και ανοσολογικές αποκρίσεις που επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη [138-140]. Τόσο η πρωτεϊνική κινάση R (PKR) όσο και η α υπομονάδα του Παράγοντα Έναρξης Μετάφρασης-2 (eIF2α), γνωστοί δείκτες στρες του ΕΔ, βρέθηκαν αυξημένοι στα ηπατοκύτταρα παχύσαρκων ποντικών σε σύγκριση με τα ποντίκια ελέγχου [139]. Η παχυσαρκία προκαλεί στρες εντός του ΕΔ οδηγώντας σε καταστολή του συστήματος σηματοδότησης της ινσουλίνης μέσω φωσφορυλίωσης του υποδοχέα ινσουλίνης IRS-1 σε θέσεις σερίνης και ενεργοποίησης της JNK (c-jun αμινοτελικές κινάσες) οδού [139]. Μεταξύ ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, εκείνοι με στεατοηπατίτιδα βρέθηκαν να έχουν υψηλότερα επίπεδα φωσφορυλιωμένης JNK πρωτεΐνης σε σύγκριση με άτομα με απλή ηπατική στεάτωση. Επιπλέον, τα άτομα με NASH δεν δημιούργησαν πρωτεΐνες XBP-1, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο σε καταστάσεις στρες του ΕΔ σχετικά με τη δράση της ινσουλίνης [137, 139]. Επίσης, σε παχύσαρκα άτομα, η μείωση του σωματικού βάρους έχει φανεί ότι βελτιώνει το στρες του ΕΔ μέσω καταστολής της φωσφορυλιωμένης JNK και eIF2α στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ [141].

1.7.3 Οξειδωτικό στρες / Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η υπόθεση των 2 χτυπημάτων (two-hit hypothesis) αποτελεί το πιο ευρέως αποδεκτό μοντέλο για την παθογένεια της NAFLD. Στο λιπώδες ήπαρ, η απλή ηπατική

στεάτωση (πρώτο χτύπημα) ευαισθητοποιεί το ήπαρ σε φλεγμονώδεις καταστάσεις ή σε οξειδωτικό στρες (δεύτερο χτύπημα), οδηγώντας στην ανάπτυξη της στεατοηπατίτιδας [142]. Το οξειδωτικό στρες προκύπτει από διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) και της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού [143]. Ο όρος ROS είναι ένας γενικός όρος που περιγράφει μια ποικιλία ελευθέρων ριζών που προκύπτουν από το μοριακό οξυγόνο, όπως το υπεροξειδίο του υδρογόνου, το ανιόν υπεροξειδίου και η υδροξυλική ρίζα [144]. Στα κύτταρα, τα μιτοχόνδρια αποτελούν την κύρια πηγή ROS και ο σημαντικότερος παράγοντας ρύθμισης της παραγωγής τους είναι η οξειδοαναγωγική κατάσταση της αναπνευστικής μιτοχονδριακής αλυσίδας [145, 146]. Τα FFA μεταβολίζονται μέσω της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης και του κύκλου του Krebs, όπου στο τελευταίο παράγεται κιτρικό που με τη σειρά του οδηγεί σε αναστολή της γλυκόλυσης. Ως εκ τούτου, η οξείδωση της γλυκόζης και η πρόσληψή της μέσω του μεταφορέα GLUT4 στους σκελετικούς μυς μειώνονται [147, 148]. Η αυξημένη ηπατική πρόσληψη των FFA διεγείρει την ηπατική οξείδωση των λιπαρών οξέων στα παχύσαρκα άτομα, για να αντισταθμιστεί η υπερβολική αποθήκευση λίπους στο ήπαρ. Η οξείδωση των FFA στα μιτοχόνδρια διατηρείται έως ότου υπάρξει σοβαρή διαταραχή στη δραστηριότητα της αναπνευστικής μιτοχονδριακής αλυσίδας [149, 150]. Ωστόσο, η επιτάχυνση της β-οξειδωσης δεν προκαλεί μόνο υπερβολική ροή ηλεκτρονίων στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, αλλά επίσης, οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ROS με επακόλουθη ενεργοποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία [151]. Η υπέρμετρη μιτοχονδριακή παραγωγή ROS μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη της μιτοχονδριακής μεμβράνης και του DNA και κατ' επέκταση διαταραχή των μιτοχονδριακών μεταβολικών λειτουργιών [146]. Η αυξημένη ηπατική de novo λιπογένεση που παρατηρείται σε ασθενείς με NASH έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή του μηλονυλο-CoA, το οποίο με τη σειρά του αναστέλλει τη παλμιτοϋλοτρανσφεράσης Ι της καρνιτίνης (CPT-1). Αυτό συνεπάγεται μείωση της εισόδου των μακράς αλυσού λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια με επακόλουθη μείωση της β-οξειδωσης και υπέρμετρη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ [151-153]. Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων-α (PPAR-α) παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταγραφικό έλεγχο πολλών ενζύμων που εμπλέκονται στη μιτοχονδριακή β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, όπως της CPT-1 και της αφυδρογονάσης του ακυλο-CoA μεσαίας αλυσού (MCAD) [153]. Μάλιστα, μελέτη σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με ανεπάρκεια του PPAR-α έδειξε αδυναμία ηπατικού πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων και εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας και ηπατικής στεάτωσης [154].

1.7.4 Φλεγμονή και αδιποκίνες

Η ολική παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα με τη NAFLD, με τη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου να αυξάνεται με τον βαθμό της παχυσαρκίας [155]. Ειδικότερα, η συσσώρευση ενδοκοιλιακού σπλαχνικού λίπους θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη [134, 135]. Ωστόσο, η ηπατική συσσώρευση λίπους σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από τη συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους και την ολική παχυσαρκία. Ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό βάρος, η ηπατική στεάτωση έχει φανεί να σχετίζεται με διάφορες παραμέτρους αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως τα επίπεδα γλυκόζης ή τα επίπεδα FFA ορού [156]. Ο λιπώδης ιστός, εκτός από ένα παθητικό όργανο αποθήκευσης ενέργειας αποτελεί επιπλέον ένα κύριο ενδοκρινές όργανο ικανό να εκκρίνει ποικιλία από βιοενεργά πεπτιδία που ασκούν πολλαπλές επιδράσεις τόσο σε τοπικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο [157]. Η έκκριση αδιποκινών από τον λιπώδη ιστό αποτελεί κύριο γενεσιουργό στοιχείο στη παθογένεια της NAFLD. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η αδιπονεκτίνη, η λεπτίνη, η ρεζιστίνη, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) [157].

1.7.5 Βακτηριακή υπερανάπτυξη

Όλο και περισσότερες ενδείξεις επισημαίνουν το ρόλο της εντερικής μικροχλωρίδας, η οποία σήμερα θεωρείται επίσης ως ένα μεταβολικό όργανο, στην παθογένεια μεταβολικών και φλεγμονωδών παθήσεων όπως και στην NASH [158-160]. Η ισχυρή αλληλεπίδραση που υπάρχει μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και του ήπατος προκύπτει λόγω της ανατομικής του θέσης καθώς, το 70% της αιματικής παροχής του ήπατος προέρχεται από το έντερο μέσω της πυλαίας φλέβας. Ως εκ τούτου, αποτελεί ένα από τα πιο εκτεθειμένα όργανα όσον αφορά τους προερχόμενους από το έντερο τοξικούς παράγοντες όπως είναι τα βακτήρια και τα υποπροϊόντα αυτών [161]. Ο ρόλος της βακτηριακής υπερανάπτυξης στην παθογένεια και προώθηση της NASH έχει αποδειχθεί από μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους που έδειξαν ότι η απορρύθμιση και μεταβολή της εντερικής μικροχλωρίδας είτε μετά από εντερική παράκαμψη είτε λόγω λήψης αντιβιοτικών είναι ικανή να οδηγήσει σε ηπατική φλεγμονή και εμφάνιση της NASH [162].

1.8 Αντιμετώπιση

Με δεδομένη την απόκτηση νέων γνώσεων για την παθογένεια και την φυσική πορεία της NAFLD, η επιστημονική κοινότητα εντείνει τις προσπάθειες της ώστε να

βρεθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις για να αποφευχθεί η εξέλιξη της νόσου σε ηπατοπάθεια τελικού σταδίου [33]. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον κεντρικό ρόλο που παίζει το ΜΣ στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, η βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων και η θεραπεία των επιμέρους παραγόντων κινδύνου, κυρίως της παχυσαρκίας, της υπερλιπιδαιμίας και της ινσουλινοαντίστασης, παραμένουν το επίκεντρο της διαχείρισης της NAFLD [163]. Ένα όμως σημαντικό πρόβλημα είναι η επιλογή της κατηγορίας των ασθενών που θα βοηθηθούν από την εκάστοτε θεραπεία, κυρίως λόγω έλλειψης δεδομένων από μελέτες παρέμβασης, καθώς η ανάγκη για μακροχρόνια παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας καθιστά δυσχερή τον σχεδιασμό καλά οργανωμένων ελεγχόμενων μελετών. Με βάση λοιπόν την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η τροποποίηση του τρόπου ζωής, η φαρμακοθεραπεία και η χειρουργική βαριατρική αποτελούν θεραπευτικές προσεγγίσεις στη διαχείριση της NAFLD [5].

1.8.1 Τροποποίηση τρόπου ζωής

Ο ρόλος της τροποποίησης των συνηθειών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση της NAFLD θα αναλυθεί στο κεφάλαιο 2.

1.8.2 Φαρμακοθεραπεία

Συμπληρωματική Χορήγηση Θρεπτικών Συστατικών

Η Βιταμίνη Ε (α-τοκοφερόλη) είναι ένα ισχυρό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό ικανό να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και να αποφεύγει την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Τα τελευταία χρόνια, οι θεραπευτικές επιδράσεις από τη συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης Ε στην NAFLD και NASH έχουν διερευνηθεί [164-166], και σήμερα, η βιταμίνη Ε πρέπει να θεωρείται ως φαρμακοθεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με αποδεδειγμένη NASH μέσω βιοψίας οι οποίοι είναι μη διαβητικοί. Αντίθετα, η βιταμίνη Ε δεν συνιστάται για τη θεραπεία της NASH σε διαβητικούς ασθενείς ούτε σε περιπτώσεις NAFLD χωρίς βιοψία ήπατος, NASH με κίρρωση ή κρυπτογενούς κίρρωσης [87].

Επιπρόσθετα, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν διερευνηθεί για την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της NAFLD λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους και της ικανότητάς τους να ρυθμίζουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και βελτιώνοντας την ηπατική φλεγμονή [167]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση [168] των μελετών που εξέτασαν τη συμπληρωματική χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD, διαπιστώθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν και η συμπληρωματική χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να

μειώσει τα ενδοηπατικά επίπεδα λίπους, η βέλτιστη δόση τους δεν έχει ακόμη πλήρως καθοριστεί. Συμπερασματικά, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη συστηματική χρήση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD [167].

Αντιδιαβητική αγωγή

Η ανάδειξη του ρόλου της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παθογένεια της νόσου οδήγησε στη πραγματοποίηση αρκετών μελετών με στόχο τη διερεύνηση των πιθανών ευεργετικών συνεπειών της από του στόματος χορήγησης αντιδιαβητικών δισκίων σε ασθενείς με NAFLD ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη εμφανούς ΣΔ.

Ένα από τα πιο μελετημένα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι η μετφορμίνη. Ενώ αρκετές μελέτες έδειξαν σαφή βελτίωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (κυρίως μείωση της ALT) και αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας μετά τη χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με λιπώδης ήπαρ [169-171], λίγες κατέδειξαν ουσιαστική βελτίωση των ιστολογικών παραμέτρων της στεάτωσης, της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας και της ίνωσης [172]. Επίσης, μία πρόσφατη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μετφορμίνη είναι λιγότερο αποτελεσματική όσο αφορά τη μείωση των ηπατικών ενζύμων και του ηπατικού περιεχομένου απ' ό,τι η άσκηση από μόνη της [173]. Μια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 110 ασθενείς με NAFLD χωρίς παρουσία ΣΔ στην οποία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μετφορμίνη ή δίαιτα ή βιταμίνη E, η ομάδα της μετφορμίνης δεν έδειξε καμία βελτίωση των ιστολογικών παραμέτρων του ήπατος αν και το μεταβολικό προφίλ των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά [174]. Ως εκ τούτου, η μετφορμίνη δεν συστήνεται ως ειδική θεραπεία σε ασθενείς με NAFLD. Παρόλα αυτά, η μετφορμίνη σε συνδυασμό με τροποποίηση του τρόπου ζωής είναι ασφαλής και ιδανική για ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή με ΣΔ όταν συνυπάρχει NAFLD ή στα αρχικά στάδια της NASH [33]. Σε ασθενείς με NASH, η μετφορμίνη έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη του διαβήτη όταν αφορά προ-διαβητικά άτομα [175] και οδηγεί σε μια ήπια απώλεια βάρους.

Οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) βελτιώνουν σημαντικά την ινσουλινοευαισθησία, ενώ διαθέτουν επίσης αντιφλεγμονώδη και αντιινωτική δράση [176]. Ειδικά, η επίδραση της πιогλιταζόνης και της ροσιγλιταζόνης έχουν ευρέως διερευνηθεί για τη θεραπεία της NASH. Μετα-ανάλυση του 2010 η οποία συμπεριέλαβε 5 μελέτες με TZDs, έδειξε ότι η αποτελεσματικότητά τους είναι σημαντικά καλύτερη σε ασθενείς με NASH χωρίς ΣΔ κυρίως σε ότι αφορά την ιστολογική βελτίωση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας ή της ίνωσης ενώ αντίθετα στους ασθενείς με ΣΔ βελτιώθηκαν μεν οι βιοχημικοί δείκτες

αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική ιστολογική βελτίωση [177]. Μια άλλη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η ροσιγλιταζόνη αυξάνει τον κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατο σε σύγκριση με την πιογλιταζόνη [178]. Για τον λόγο αυτό, η ροσιγλιταζόνη δεν είναι διαθέσιμη πλέον στον Ευρωπαϊκό χώρο ενώ η χρήση της απαγορεύεται στις ΗΠΑ [87]. Όσο αφορά τη θεραπεία με πιογλιταζόνη, για να επιτευχθούν οι ευεργετικές τις επιδράσεις όσο αφορά την ιστολογική βελτίωση, είναι απαραίτητη η μακροχρόνια χορήγησή της καθώς η διακοπή της θεραπείας φαίνεται να οδηγεί σε επανεμφάνιση της NASH [179]. Παρόλα αυτά, λόγω των παρενεργειών που έχει η μακροχρόνια χρήση της πιογλιταζόνης όπως είναι το οίδημα, η οστεοπόρωση και η αύξηση του σωματικού βάρους [180], απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη μακροχρόνια ασφάλεια και δραστηριότητά της κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς με NASH καθώς τα περισσότερα μέχρι σήμερα δεδομένα αφορούν τον μη διαβητικό πληθυσμό.

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Καθώς η παρουσία NAFLD και υπερλιπιδαιμίας σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [181], διάφοροι υπολιπιδαιμικοί φαρμακευτικοί παράγοντες που μειώνουν τα λιπίδια του ορού έχουν δοκιμασθεί ως μέρος της θεραπείας της NAFLD. Η χρήση των στατινών σε ασθενείς με ηπατική νόσο συμπεριλαμβανομένης της NAFLD έχει καθιερωθεί ως ασφαλής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς [87, 182]. Η κλοφιμπράτη και η φαινοφιμπράτη, δρούν στα ηπατοκύτταρα μειώνοντας την παραγωγή τριγλυκεριδίων. Όταν χορηγήθηκαν για 48 και 52 εβδομάδες, αντίστοιχα, παρά τη διόρθωση της υπερλιπιδαιμίας, δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη ιστολογική ανταπόκριση [183, 184]. Η ατορβαστατίνη είναι ένας άλλος υπολιπιδαιμικός παράγοντας που μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης του ορού. Σε προοπτική μελέτη με μέσο χρόνο παρακολούθησης τα 3,6 έτη, φάνηκε ότι η εικόνα της NAFLD βελτιώθηκε σημαντικά στο 70% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ατορβαστατίνη σε σχέση με το 34% που λάμβαναν εικονικό φάρμακο [185].

Ουρσοδεοξυχολικό οξύ

Υπάρχουν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία για τη χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος (UDCA) σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα [186]. Στην πιο μεγάλη τυχαιοποιημένη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του 2006 που αφορούσε 168 ασθενείς με διαπιστωμένη NASH μέσω ηπατικής βιοψίας, με διάστημα παρακολούθησης δύο χρόνια, δεν φάνηκε καμία σημαντική βελτίωση ούτε της ηπατικής βιοχημείας, αλλά ούτε και της ιστολογικής εικόνας μετά από

θεραπεία με UDCA 13-15mg/kg ημερησίως [187]. Ωστόσο, θεωρήθηκε πιθανό να χρειαζόταν μεγαλύτερη δόση του φαρμάκου για να φανούν καλύτερα αποτελέσματα. Με αυτήν την αφορμή, οργανώθηκε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 126 ασθενείς όπου χορηγήθηκε υψηλή δόση UDCA (28-35mg/kg) και τα αποτελέσματα στην μείωση των τρανσαμινασών, αλλά και άλλων ορολογικών δεικτών που σχετίζονται με την ίνωση ήταν μεν σημαντικά, έλλειπε όμως η ιστολογική εικόνα [188]. Συνεπώς, με τα έως τώρα διαθέσιμα αποτελέσματα, η θέση του ουρσοδεοξυχολικού οξέος στη θεραπεία της NAFLD δεν είναι ξεκάθαρη.

1.8.3 Βαριατρική χειρουργική

Η απώλεια βάρους έχει καθιερωθεί ως η πρώτη και κύρια παρέμβαση για τους ασθενείς με NAFLD [189, 190]. Επομένως, εύλογα προκύπτει το συμπέρασμα του οφέλους από τη βαριατρική χειρουργική για τους ασθενείς με NASH. Μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία της NASH δεν αυξάνει τις επιπλοκές της βαριατρικής χειρουργικής [191] και μάλιστα παρατηρήθηκε και σημαντική βελτίωση της στεατοηπατίτιδας σε ασθενείς μετά από βαριατρική επέμβαση [192, 193]. Έως τώρα, δύο μετα-αναλύσεις που έχουν αξιολογήσει την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στην ηπατική ιστολογία ασθενών με NAFLD κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σχεδόν όλες οι μετρήσιμες εκβάσεις, όπως επίσης η NASH και η ηπατική ίνωση βελτιώθηκαν σημαντικά ή ακόμη αναστράφηκαν πλήρως [194, 195].

2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ NAFLD

2.1 Εισαγωγή

Λαμβάνοντας υπόψη τις υφιστάμενες διαφορές στο μέγεθος του σώματος, οι ενεργειακές μας δαπάνες ανά κιλό σωματικού βάρους έχουν εκτιμηθεί ότι είναι μικρότερες από το 40% των ενεργειακών δαπανών των προϋστορικών μας προγόνων [196]. Οι τρέχουσες εκτιμήσεις δείχνουν ότι 7 στους 10 ενήλικες είναι ανενεργοί ή αλλιώς δεν διαθέτουν επαρκή φυσική δραστηριότητα [197] και αυτή η έλλειψη επαρκούς άσκησης σε συνδυασμό με την ανθυγιεινή διατροφή, την υπερφαγία και γενικότερα με το σύγχρονο τρόπο ζωής συνέβαλαν στην παγκόσμια επιδημία της παχυσαρκίας και κατ' επέκταση της NAFLD. Η διατροφική συμπεριφορά που ακολουθούν τα άτομα με NAFLD, οι διατροφικές τους συνήθειες, το θετικό ισοζύγιο ενέργειας αλλά και ο καθιστικός τρόπος ζωής σε συνδυασμό με το κάπνισμα, την έλλειψη επαρκούς ύπνου και την κατανάλωση αλκοόλ

φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση και παρουσία της νόσου. Για το λόγο αυτό, η συμπεριφοριστική θεραπεία που περιλαμβάνει γενικότερα την υιοθέτηση ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής αποτελεί την πρώτη και κύρια παρέμβαση για την πρόληψη και θεραπεία της NAFLD.

2.2 Συσχέτιση συνηθειών του τρόπου ζωής με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD

Ο ρόλος της διατροφικής κατάστασης και της σωματικής δραστηριότητας στη γενική υγεία του πληθυσμού βρίσκεται σε έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον σε όλους σχεδόν τους τομείς της ιατρικής. Αν και είναι δύσκολα καταληκτικά σημεία για να ελεγχθούν τόσο προοπτικά όσο και αναδρομικά, φαίνεται πως έχουν άμεση συσχέτιση με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD. Η σχέση μεταξύ της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης και του καθιστικού τρόπου ζωής με το μεταβολικό σύνδρομο και την ινσουλινοαντίσταση έχει αποδειχθεί σε πολυάριθμες μελέτες [112] όπως επίσης και η σύνδεση των δύο αυτών καταστάσεων με την NAFLD [4, 92, 95].

2.2.1 Συσχέτιση διατροφής με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD

Η διατροφή κατέχει σημαντικό ρόλο τόσο στην εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη της NAFLD [198]. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η μακροχρόνια αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, η σύσταση της διατροφής, οι διατροφικές συνήθειες αλλά και η κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων φαίνεται να σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου αυτής [199].

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η σύσταση της διατροφής πιθανά σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD, γι' αυτό και πολλές μελέτες, κυρίως ασθενών-μαρτύρων, έχουν διερευνήσει το διατροφικό πρότυπο που ακολουθούν οι ασθενείς αυτοί. Οι μελέτες που αναλύονται στη συνέχεια παρέχουν ενδείξεις και για διάφορα θρεπτικά συστατικά, τρόφιμα και ομάδες τροφίμων που χαρακτηρίζουν τη διαιτητική πρόσληψη των ασθενών με NAFLD οι οποίες φανερώνουν το ανθυγιεινό ή αλλιώς δυτικό διατροφικό πρότυπο που ακολουθούν τα άτομα αυτά.

Σε γενικές γραμμές το πρότυπο που ακολουθούν οι ασθενείς με NAFLD φαίνεται να περιλαμβάνει την υπερκατανάλωση φρουκτόζης και αναψυκτικών [119, 200, 201], τη χαμηλή κατανάλωση διαιτητικών ινών [202], την υπερκατανάλωση κρέατος [201] ή κορεσμένου λίπους και διαιτητικής χοληστερόλης [121, 203], τη χαμηλή κατανάλωση

ψαριών ή αλλιώς ω-3 λιπαρών οξέων [201, 202] και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων [203] καθώς και τη χαμηλή πρόσληψη βιταμινών [121].

➤ **Συσχέτιση μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου**

Μακροθρεπτικά Συστατικά

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει το ρόλο της σύστασης της δίαιτας, σε επίπεδο μακροθρεπτικών συστατικών, στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD. Συνοπτικά, η υψηλή κατανάλωση τόσο υδατανθράκων όσο και λιπιδίων φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ενώ αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης των πρωτεϊνών στην παθογένεια της NAFLD.

Πιο αναλυτικά, σε μελέτη των Musso και συν. [121], αξιολογήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες 25 ασθενών φυσιολογικού βάρους με NASH και 25 ταιριασμένων υγιών μαρτύρων ως προς την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ, με εφτάήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων. Φάνηκε λοιπόν, ότι η διαιτητική πρόσληψη των ασθενών με NASH ήταν πλουσιότερη σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και διαιτητική χοληστερόλη ενώ ήταν φτωχότερη σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε σύγκριση με τους υγιείς. Οι ερευνητές μάλιστα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτές οι διατροφικές συνήθειες μπορεί να προωθήσουν την εξέλιξη της NASH καθώς επηρεάζουν άμεσα την ηπατική στεάτωση και την οξειδωτική βλάβη και έμμεσα την ινσουλινοευαισθησία και το μεταγευματικό μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων.

Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται και από μια άλλη μελέτη [203] όπου η διαιτητική πρόσληψη νορμοβαρών ασθενών με NAFLD ήταν σημαντικά υψηλότερη ως προς τη διαιτητική χοληστερόλη και σημαντικά χαμηλότερη ως προς τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε σύγκριση με παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD. Ανάλογες διαφορές παρατηρήθηκαν όταν συγκρίθηκαν και με υγιή μη παχύσαρκα άτομα. Προτάθηκε λοιπόν, πως αυτή η τροποποιημένη διαιτητική πρόσληψη ως προς τη χοληστερόλη και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, μπορεί να σχετίζεται με εμφάνιση της NAFLD σε μη παχύσαρκους ασθενείς. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες σε μη παχύσαρκα πειραματόζωα έχουν επιβεβαιώσει ότι μια διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη είναι ικανή να επάγει NASH [204].

Δύο μελέτες παρατήρησης παρέχουν ενδείξεις για χαμηλότερη κατανάλωση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από ασθενείς με NAFLD. Η πρώτη είναι μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων όπου 45 ασθενείς με NASH συγκρίθηκαν με ένα δείγμα 856 υγιών μαρτύρων ταιριασμένοι ως προς το φύλο και την ηλικία [202]. Οι διατροφικές συνήθειες

που αξιολογήθηκαν με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων έδειξαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και υψηλότερη αναλογία ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων μεταξύ των ασθενών με NASH. Οι ερευνητές τόνισαν πως η ποσότητα σε συνδυασμό με την ποιότητα του προσλαμβανόμενου λίπους μπορεί να είναι πιο σημαντικά απ' ότι η ποσότητα αυτή καθαυτή καθώς όπως πρόσθεσαν, η υπερβολική πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων πιθανώς να εμπλέκεται στην προώθηση της νεκρωτικής φλεγμονής.

Η δεύτερη είναι μια συγχρονική μελέτη με δείγμα 349 εθελοντών από τον γενικό πληθυσμό [201]. Οι διατροφικές συνήθειες που αξιολογήθηκαν με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων κατέδειξαν υψηλότερη πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων και τάση για χαμηλή πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στους ασθενείς με NAFLD. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, η διαιτητική πρόσληψη των ασθενών με NAFLD χαρακτηρίζεται από αυξημένη αναλογία ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.

Σε μελέτη των Volynets και συν. [131], όταν συγκρίθηκαν οι διατροφικές συνήθειες ασθενών με NAFLD και υγείων μαρτύρων, οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη σε υδατάνθρακες, κυρίως σακχαρώζης, γλυκόζης και φρουκτόζης και όχι σύνθετων υδατανθράκων, όπως επίσης και σε πρωτεΐνες κυρίως ζωικής προέλευσης. Υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων σε ασθενείς με NAFLD εκτιμήθηκε και σε άλλες μελέτες [116, 117, 205] αναδεικνύοντας τον επιβαρυντικό τους ρόλο τόσο στην εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη της νόσου.

Μικροθρεπτικά και άλλα συστατικά

Σε επίπεδο μικροθρεπτικών συστατικών, τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα καθώς στην πλειοψηφία τους οι μελέτες συμπεριέλαβαν ένα μικρό αριθμό δείγματος γεγονός που καθιστά δυσχερή την ανάδειξη κάποιας συσχέτισης. Ωστόσο, τα μικροθρεπτικά συστατικά που κατεχοχύν έχουν διερευνηθεί και κάπως έχουν συσχετιστεί με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD είναι συστατικά με αντιοξειδωτικές δράσεις όπως οι βιταμίνες A, C και E, ενώ πρόσφατα γίνεται λόγος και για δύο άλλα συστατικά της δίαιτας, την καφεΐνη και τη χολίνη.

Αναφορικά με την πρόσληψη βιταμινών, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αμφιλεγόμενα καθώς υπάρχουν μελέτες που έχουν βρει χαμηλότερες προσλήψεις βιταμινών A, C και E σε άτομα με NAFLD συγκριτικά με αυτές αντίστοιχων υγιών μαρτύρων [121, 206, 207] και άλλη που έχει βρει ακριβώς τα αντίθετα [202].

Αναφορικά με την καφεΐνη, σε έρευνα των Bincer και συν. [208] φάνηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν σημαντικά μικρότερη ποσότητα καφεΐνης σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Μάλιστα, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων, η κατανάλωση καφεΐνης αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τη NAFLD και η σχέση αυτή παρέμεινε και μετά από προσαρμογή ως προς το φύλο, τη φυλή και τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, αναδεικνύοντας μια ισχυρή συσχέτιση. Επίσης, η κατανάλωση καφεΐνης έχει συσχετιστεί αρνητικά με το βαθμό ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με NASH [209].

Τέλος, η ανεπάρκεια χολίνης, ενός θρεπτικού συστατικού που βρίσκεται κυρίως στα όσπρια και στο κρόκο των αυγών, έχει φανεί να σχετίζεται με τη NAFLD.

Μελέτες σε ποντίκια με γενετική ή διατροφική ανεπάρκεια χολίνης ανέπτυξαν λιπώδες ήπαρ [210, 211]. Το εύρημα αυτό αποδείχθηκε και σε κλινικές μελέτες όπου ασθενείς που σιτίζονταν με διαλύματα ολικής παρεντερικής διατροφής χαμηλής περιεκτικότητας σε χολίνη ανέπτυξαν λιπώδες ήπαρ και ηπατική βλάβη [212]. Επίσης, μειωμένη διαιτητική πρόσληψη χολίνης συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη ίνωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με NAFLD [213]. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η ανεπάρκεια χολίνης φαίνεται να εμπλέκεται στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD περιλαμβάνουν τη διαταραγμένη έκκριση VLDL και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία [214].

➤ **Συσχέτιση της κατανάλωσης τροφίμων ή ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου**

Περιορισμένα είναι τα δεδομένα που έχουν συσχετίσει την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα εμφάνισης και παρουσίας της NAFLD.

Σε μελέτη των Shi και συν. [215] με δείγμα 200 ασθενών με NAFLD ταιριασμένων με 200 υγιείς μάρτυρες, αξιολογήθηκαν οι διαιτητικές τους συνήθειες μέσω ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Μετά από ανάλυση των δεδομένων, φάνηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν σημαντικά μικρότερη ποσότητα ακατέργαστων δημητριακών, λαχανικών, φρούτων και γαλακτοκομικών προϊόντων και σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα κόκκινου κρέατος και εντοσθίων, γλυκών και αρτοσκευασμάτων καθώς και μαγειρικού λαδιού συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές. Επίσης, πρόσφατη συγχρονική μελέτη που αξιολόγησε τις διαιτητικές συνήθειες 96 ασθενών με NAFLD, έδειξε σημαντικά αυξημένη κατανάλωση κρέατος, οσπρίων και λαχανικών και χαμηλή κατανάλωση δημητριακών, φρούτων και γαλακτοκομικών προϊόντων στους ασθενείς σε σύγκριση με τις κατευθυντήριες συστάσεις [216].

Η διαφορετική επίδραση των αμυλούχων τροφίμων στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου διερευνήθηκε σε μελέτη των Georgoulis και συν. [217] όπου μετά από αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης δημητριακών σε δείγμα 73 ασθενών με NAFLD και 58 υγιών μαρτύρων, η κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών σχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης NASH μεταξύ των ασθενών με NAFLD ενώ η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας NAFLD.

Όσον αφορά τη συσχέτιση της κατανάλωσης κρέατος με την παρουσία της NAFLD, στη μελέτη των Zelber-Sagi και συν. [201], οι ασθενείς με NAFLD παρουσίασαν υψηλότερη κατανάλωση κρέατος και τάση για χαμηλή κατανάλωση ψαριών πλούσιων σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων, η αυξημένη κατανάλωση όλων των τύπων κρέατος συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD, ενώ η κατανάλωση ψαριών πλούσιων σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έτεινε να μειώσει την πιθανότητα παρουσίας της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών και της NAFLD, επιδεικνύοντας μια θετική συσχέτιση [119, 120, 201, 218]. Συγχρονική μελέτη 375 ατόμων όπου χρησιμοποιήθηκε ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, έδειξε ότι οι ασθενείς με NAFLD είχαν αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών. Επιπλέον, η αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και το σύνολο των προσλαμβανόμενων θερμίδων [201]. Στη μελέτη των Assy και συν [200] όταν συγκρίθηκαν οι διατροφικές συνήθειες 31 νορμοβαρών ασθενών με NAFLD οι οποίοι δεν χαρακτηρίζονταν από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για τη νόσο με αυτές των 30 υγιών μαρτύρων, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα πρόσθετων σακχάρων και το μεγαλύτερο μέρος της ποσότητας αυτής (43%) προερχόταν από αναψυκτικά και χυμούς σε σύγκριση με τους υγιείς που μόνο το 8% της ποσότητας αυτής προερχόταν από αυτά τα προϊόντα. Μια πιο πρόσφατη μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα έδειξε αντίστοιχα αποτελέσματα, όπου το 80% των ασθενών με NAFLD χαρακτηριζόταν από υπερβολική κατανάλωση αναψυκτικών (>500mL/ημέρα) σε σύγκριση με το 17% των υγιών ατόμων που παρουσίασε την αντίστοιχη κατανάλωση [120]. Σε μια άλλη μελέτη, όταν συγκρίθηκε η κατανάλωση φρουκτόζης των διαφόρων ροφημάτων μεταξύ ασθενών με NAFLD και υγιών ατόμων ταιριασμένων ως προς το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ, φάνηκε ότι οι

ασθενείς είχαν διπλάσια κατανάλωση φρουκτόζης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [119].

Σχετικά πρόσφατα, μια μεγάλης κλίμακας μελέτη 427 ασθενών με NAFLD, διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φρουκτόζης και της σοβαρότητας της νόσου [118]. Μετά από έλεγχο της ηλικίας, του φύλου, του ΔΜΣ και της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης, η ημερήσια κατανάλωση ροφημάτων που περιέχουν φρουκτόζη συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερο στάδιο ίνωσης τόσο στις μικρότερες όσο και στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες όπως επίσης και με χαμηλότερο βαθμό στεάτωσης αλλά μόνο στην ηλικιακή ομάδα των μεγαλύτερων ασθενών.

➤ **Συσχέτιση της υιοθέτησης διατροφικών προτύπων με την παρουσία της νόσου**

Η ανάλυση των διατροφικών προτύπων και η συσχέτισή τους με διάφορες κλινικές εκβάσεις έχει πλέον αναδειχθεί ως μια εναλλακτική προσέγγιση που κερδίζει ολοένα το ενδιαφέρον των ερευνητών δεδομένου ότι τα άτομα καταναλώνουν γεύματα που αποτελούνται από διάφορους συνδυασμούς τροφίμων και θρεπτικών συστατικών, και όχι από μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά. Η εκτίμηση των διατροφικών προτύπων βασίζεται είτε στη χρήση κάποιων εκ των προτέρων μεθόδων που αποτιμούν την υιοθέτηση κάποιων γνωστών στην βιβλιογραφία υγιεινών προτύπων, όπως είναι αυτό της Μεσογειακής διαίτας, είτε στη χρήση κάποιων εκ των υστέρων μεθόδων που εντοπίζουν κάποια διατροφικά πρότυπα που επικρατούν σε ένα συγκεκριμένο δείγμα του πληθυσμού.

Οι Ferolla και συν. [216] πραγματοποίησαν μια συγχρονική μελέτη σε δείγμα 96 ασθενών με NAFLD ώστε να μελετηθεί το διατροφικό τους προφίλ πριν από οποιαδήποτε διατροφική παρέμβαση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το διατροφικό προφίλ των ασθενών χαρακτηριζόταν από σημαντικά υψηλότερη κατανάλωση κρέατος, λίπους, σακχάρων και σημαντικά χαμηλότερη κατανάλωση φρούτων, δημητριακών και γαλακτοκομικών προϊόντων σε σχέση με τις κατευθυντήριες συστάσεις.

Σε μια άλλη πιο πρόσφατη συγχρονική μελέτη με δείγμα 354 ατόμων, οι ερευνητές επιχείρησαν να βρουν σχέσεις σε υποθετικές συσχετίσεις της NAFLD με διατροφικά συστατικά ή και πρότυπα που κατά καιρούς έχουν μελετηθεί ή απλά προταθεί πως συσχετίζονται με την παθοφυσιολογία της νόσου. Η συσχέτιση πραγματοποιήθηκε σε δυο διατροφικά υποδείγματα, εκ των οποίων το ένα προέκυψε από απλές υποθέσεις με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου και το άλλο από ευρήματα σε ερευνητικό επίπεδο. Και τα δυο διατροφικά υποδείγματα περιελάμβαναν τρόφιμα τα οποία κατά καιρούς έχουν φανεί

να συσχετίζονται με την NAFLD, όπως κρέας (πουλερικά), αλκοόλ και τσάι. Η αξιολόγηση της νόσου πραγματοποιήθηκε με μαγνητική τομογραφία και στη συνέχεια με υπολογισμό της έντασης ηπατικού σήματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ένα υψηλότερο ποσοστό μεταβολής της έντασης του σήματος εξηγήθηκε με το πειραματικό (12,6%) από το υποθετικό πρότυπο διατροφής (2,2%). Επίσης, από τις 23 ομάδες τροφίμων που μελετήθηκαν, η πρόσληψη πράσινου και μαύρου τσαγιού, σούπας και μπύρας φάνηκε να συσχετιζόταν με το ποσοστό ηπατικής στεάτωσης. Μετά από ανάλυση των δεδομένων σε μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, η αύξηση μιας μονάδας τόσο στο πειραματικό όσο και στο υποθετικό πρότυπο διατροφής συσχετίστηκε θετικά με την παρουσία της NAFLD με σχετικό λόγο ΣΛ=1,56 (95% ΔΕ: 1,29-1,88) και ΣΛ=1,25 (98% ΔΕ: 1,1-1,43), αντίστοιχα [219].

Μια πολύ ενδιαφέρουσα προοπτική μελέτη που προέρχεται από την Αυστραλία και η οποία παρακολουθεί παιδιά από τη γέννησή τους, πραγματοποίησε μια μελέτη κοορτής για να διερευνήσει πιθανούς συσχετισμούς μεταξύ των διατροφικών συνηθειών και της NAFLD [220]. Το δείγμα της μελέτης αποτελείτο από 995 παιδιά όπου αρχικά υπήρξε μια εκτίμηση της διαιτητικής τους πρόσληψης στην ηλικία των 14 ετών, με την οποία και αποτιμήθηκαν τα διατροφικά πρότυπα που κυρίως ακολουθούσαν, και μετέπειτα στα 17 έτη τους έγινε υπερηχογράφημα ήπατος για να διερευνηθεί η παρουσία ή όχι ηπατικής στεάτωσης. Από την ανάλυση των διατροφικών προτύπων αναδείχθηκαν δυο κυρίως πρότυπα, ένα υγιεινό και ένα δυτικού τύπου. Το δυτικού τύπου πρότυπο χαρακτηριζόταν από την υψηλή πρόσληψη έτοιμων γευμάτων, γλυκών, κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων αμυλούχων προϊόντων και κρεάτων, τσιπς, σαλτσών, ολόπαχων γαλακτοκομικών και αναψυκτικών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η αυξημένη προσκόλληση στο δυτικό διατροφικό πρότυπο σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή ως προς το ΔΜΣ σε μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, η στατιστική σημαντικότητα αυτής της σχέσης έπαψε να ισχύει. Οι ερευνητές στο σχολιασμό τους αναφέρουν ότι το διατροφικό πρότυπο δυτικού τύπου ασκεί την επιβαρυντική του δράση και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου μέσω αύξησης της πιθανότητας για υπέρβαρο και παχυσαρκία.

Ο βαθμός υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας έχει συσχετιστεί με την επίπτωση και εξέλιξη πολλών χρόνιων νοσημάτων όπως τα καρδιαγγειακά, ο καρκίνος και νοσήματα του μεταβολισμού καθώς φαίνεται να ασκεί θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην ινσουλινοευαισθησία και στην ενδοθηλιακή λειτουργία, χαρακτηριστικών που σχετίζονται άμεσα με τη NAFLD [221]. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση του 2011, η

υιοθέτηση μιας μεσογειακού τύπου δίαιτας μειώνει τον κίνδυνο και την εξέλιξη του μεταβολικού συνδρόμου ενώ παράλληλα δρα προστατευτικά και σε όλες της επιμέρους συνιστώσες του [222].

Πρόσφατα, έχει διερευνηθεί η επίδραση της υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας στην παρουσία και σοβαρότητα της NAFLD σε μια ομάδα 73 ασθενών και 58 υγιών μαρτύρων [223]. Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα εκτιμήθηκε μέσω του MedDietScore και η βαρύτητα της NAFLD μετρήθηκε μέσω της ελαστογραφίας σε 58 από τους 73 ασθενείς και μέσω ηπατικής βιοψίας σε 34 ασθενείς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μια σημαντική αρνητική συσχέτιση αναδείχθηκε μεταξύ του MedDietScore και της ALT, των επιπέδων της ινσουλίνης, το στάδιο της ίνωσης και τη σοβαρότητα της στεάτωσης στην ομάδα των ασθενών με NAFLD. Ακόμη, η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι μία μονάδα αύξησης του MedDietScore σχετίστηκε με 36% λιγότερες πιθανότητες για την ύπαρξη NASH μετά από προσαρμογή ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ωστόσο, η μελέτη δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στον βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας και την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD.

2.2.2 Συσχέτιση σωματικής δραστηριότητας με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD

Η αύξηση του καθιστικού τρόπου ζωής αποτελεί ολοένα και μεγαλύτερο πρόβλημα στον γενικό πληθυσμό [224] και τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας επιδεινώνονται με την αύξηση της σωματικής αδράνειας που παρατηρείται. Μάλιστα, η καθιστική συμπεριφορά φαίνεται να είναι υψηλότερη σε άτομα με προδιάθεση για μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και ΣΔ τύπου II [225-228], παθολογικών καταστάσεων που συνδέονται άμεσα με τη NAFLD.

Η μελέτη των Hsieh και συν. [229] ήταν η πρώτη που ανέφερε ότι τα μειωμένα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (1 φορά/εβδομάδα έναντι 3 φορές/εβδομάδα) σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της NAFLD. Έκτοτε, αρκετές συγχρονικές [113, 230-233] και αναδρομικές μελέτες [234] έχουν αναδείξει μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων σωματικής δραστηριότητας και του χαμηλού επιπολασμού της NAFLD. Επίσης, μελέτες δείχνουν ότι τα άτομα με NAFLD είναι λιγότερο σωματικά δραστήρια σε σχέση με υγιείς εθελοντές [229, 232, 235-237] και είναι πιο επιρρεπείς στην κόπωση [238] (**Πίνακας 1**).

Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με την παρουσία και τη σοβαρότητα καρδιο-μεταβολικών διαταραχών και ηπατικής βλάβης στη NAFLD μέσω διαφόρων

μηχανισμών, όπως αύξηση της μεταγευματικής ηπατικής λιπογένεσης, αύξηση των διαθέσιμων NEFA λόγω αύξησης του σπλαχνικού λίπους και αύξηση της παροχής προφλεγμονωδών λιποκυττάρων στο ήπαρ [232, 233, 235].

Συμπερασματικά, η πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζει ότι η αυξημένη ενασχόληση με σωματικές δραστηριότητες συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ, την ινσουλινοαντίσταση και την παχυσαρκία. Επίσης, η ένταση της άσκησης παρά η συνολική της διάρκεια, φαίνεται να παίζει σημαντικότερο ρόλο στην NAFLD, ενώ η άσκηση με αντιστάσεις φαίνεται να βελτιώνει τα επίπεδα ηπατικής στεάτωσης.

Πίνακας 1. Επιδημιολογικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στην πιθανότητα εμφάνισης και παρουσίας της NAFLD.

Αναφορά	Είδος Μελέτης	Δείγμα	Εκτίμηση σωματικής δραστηριότητας	Αποτελέσματα
Bae et al., 2012 [230]	Συγχρονική	72359 φαινομενικά υγιή άτομα (27,5% με NAFLD)	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	Τακτική σωματική δραστηριότητα (μέτριας & υψηλής έντασης, >3φ/εβδ, ≥30 λεπτά/φ, ≥ τελευταίους 3 μήνες) συσχετίστηκε με ↓ πιθανότητα παρουσίας NAFLD και με ↓ επίπεδα ηπατικών ενζύμων μεταξύ των ασθενών με NAFLD, ανεξάρτητα της παχυσαρκίας
Kistler et al., 2011 [233]	Αναδρομική	813 NAFLD (πιστοποίηση νόσου μέσω βιοψίας)	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	Οι ασθενείς με NAFLD που δεν πληρούσαν τις συστάσεις για έντονη σωματική δραστηριότητα (≥75 λεπτά/εβδομάδα) σχετίστηκαν με ↑ πιθανότητα εμφάνισης NASH Οι ασθενείς με NAFLD που δεν πληρούσαν τα κριτήρια των συστάσεων για έντονη σωματικής δραστηριότητας (≥150 λεπτά/εβδομάδα) για πρόσθετο όφελος στην υγεία σχετίστηκαν σημαντικά με ↑ πιθανότητα εμφάνισης προχωρημένης ίνωσης Ο συνολικός όγκος της σωματικής δραστηριότητας δεν συσχετίστηκε με NASH ή το στάδιο ίνωσης
Zelber-Sagi et al., 2008 [232]	Συγχρονική	349 φαινομενικά υγιή άτομα (30,9% με NAFLD)	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	Τα άτομα με NAFLD ασχολούνταν λιγότερο με αερόβιες ασκήσεις, ασκήσεις με αντιστάσεις ή με άλλα είδη σωματικής δραστηριότητας (-) συσχέτιση μεταξύ της άσκησης με αντιστάσεις και της παρουσίας NAFLD, ανεξάρτητα ΔΜΣ
Lawlor et al., 2005 [239]	Συγχρονική	Τυχαίο δείγμα 3789 Βρετανίδων γυναικών	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	Χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σχετίστηκαν με υψηλότερα επίπεδα γ-GT ανεξάρτητα ΔΜΣ & περίμετρο μέσης

Πίνακας 1. Επιδημιολογικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στην πιθανότητα εμφάνισης και παρουσίας της NAFLD (συνέχεια).

Αναφορά	Είδος Μελέτης	Δείγμα	Εκτίμηση σωματικής δραστηριότητας	Αποτελέσματα
Oni et al., 2015 [240]	Συγχρονική	5743 φαινομενικά υγιή άτομα (36% με NAFLD)	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	Τα άτομα με υψηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (>1 ώρα μέτριας έντασης ή >30 λεπτά έντονης έντασης σωματική δραστηριότητα καθημερινά) είχαν στατιστικά σημαντικά ↓ πιθανότητα παρουσίας NAFLD, ανεξάρτητα από παχυσαρκία & μεταβολικό σύνδρομο
Newton et al., 2008 [238]	Κοόρτης	156 NAFLD (πιστοποίηση νόσου μέσω βιοψίας) & ομάδα υγιών μαρτύρων	Κλίμακα κόπωσης (Fatigue Impact Scale) & Βηματομετρητή για 6 συνεχόμενες ημέρες	Οι ασθενείς με NAFLD είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία κόπωσης και σημαντικά χαμηλότερη σωματική δραστηριότητα σε σχέση με τους υγιείς Η κόπωση στη NAFLD δεν συσχετίστηκε ούτε με τη βαρύτητα της νόσου ούτε με την ινσουλινοαντίσταση
Perseghin et al., 2007 [235]	Συγχρονική	191 φαινομενικά υγιή άτομα	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	↓ επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σχετίστηκαν (+) με τα επίπεδα ενδοηπατικού λίπους, ανεξάρτητα από ΔΜΣ, φύλο & ηλικία
Kransnoff et al., 2008 [231]	Συγχρονική	37 NAFLD (πιστοποίηση νόσου μέσω βιοψίας)	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	< 20% των ασθενών ανταποκρινόταν στις συνιστώμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τη σωματική δραστηριότητα και το 97.3% βρισκόταν σε αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω του υψηλού % λίπους
Gerber et al., 2012 [113]	Συγχρονική	3056 φαινομενικά υγιή άτομα (41% με NAFLD) - NHANES	Τριαξονικό επιταχυνσιόμετρο για 7 συνεχόμενες ημέρες	Τα άτομα με NAFLD είχαν σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς NAFLD.

Πίνακας 1. Επιδημιολογικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στην πιθανότητα εμφάνισης και παρουσίας της NAFLD (συνέχεια).

Αναφορά	Είδος Μελέτης	Δείγμα	Εκτίμηση σωματικής δραστηριότητας	Αποτελέσματα
Pinto et al., 2015 [241]	Αναδρομική	1399 φαινομενικά υγιή άντρες (37% με NAFLD)	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο (IPAQ)	Χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (<150 λεπτά/εβδ) σχετίστηκαν (+) με την παρουσία NAFLD, ανεξάρτητα από την ηλικία, ΔΜΣ και την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου
Hallsworth et al., 2015 [237]	Ασθενών - Μαρτύρων	37 NAFLD 37 υγιείς	Βηματομετρητής για 7 συνεχόμενες ημέρες & Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο (IPAQ)	Οι ασθενείς περνούσαν τον περισσότερο χρόνο τους καθιστοί και είχαν χαμηλότερο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας σε καθημερινή βάση σε σύγκριση με τους υγιείς.
Tsunoda et al., 2014 [242]	Προοπτική μελέτη κοόρτης	10146 άτομα χωρίς NAFLD	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	Τα άτομα που δεν κατανάλωναν καθόλου ή που κατανάλωναν μέτρια ποσότητα αλκοόλ (<23γρ. αλκοόλης/ημέρα), η εμπλοκή τους σε σωματική δραστηριότητα αύξησε στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα παρουσίας SS και η επίδραση αυτή μεγάλωνε καθώς αυξανόταν η ένταση και η συχνότητα της σωματικής δραστηριότητας. Η συμμετοχή σε σωματικές δραστηριότητες για > 3φ/εβδομάδα μειώνει σημαντικά το κίνδυνο εμφάνισης λιπώδους ήπατος, ανεξάρτητα από την ένταση της σωματικής δραστηριότητας.
Kwak et al., 2015 [243]	Συγχρονική	3718 φαινομενικά υγιή άτομα (32% με NAFLD)	Αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο	Η υψηλή έντασης σωματική δραστηριότητα (≥ 1533 MET-min/εβδομάδα) σχετίστηκε σημαντικά με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD ανεξάρτητα της σπλαχνικής παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης

Συντομογραφίες: NAFLD = μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, NASH = μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, SS = απλή ηπατική στεάτωση, ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, γ-GT = γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, MET-min = μεταβολικό ισοδύναμο της άσκησης

2.2.3 Συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με την εμφάνιση και παρουσία της NAFLD

Κατά τη διάγνωση της NAFLD, μια γενική σύσταση που δίνεται στους ασθενείς είναι να απέχουν από την κατανάλωση αλκοόλ, προφανώς για να αποφευχθούν οι επιβλαβείς επιπτώσεις που έχει το αλκοόλ στην υποκείμενη ηπατική νόσο [244]. Επίσης, ο ορισμός της NAFLD απαιτεί ότι το άτομο δε πρέπει να καταναλώνει σημαντική ποσότητα αλκοόλ. Ωστόσο, η έννοια της "σημαντικής ποσότητας" παραμένει ασαφής καθώς στην υπάρχουσα βιβλιογραφία τα όρια κατανάλωσης αλκοόλ για τον καθορισμό της NAFLD κυμαίνονται από ≤ 1 ποτό (14 γραμμάρια) ανά ημέρα έως < 30 γραμμάρια ανά ημέρα, κατά μέσο όρο [165, 245-247].

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην ηπατική νόσο σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για NAFLD φαίνεται να εξαρτάται από τα επίπεδα κατανάλωσης αλκοόλ. Τρεις συγχρονικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει συνεργιστική δράση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους [248-250]. Στην πρώτη μελέτη, παχύσαρκα άτομα που καταναλώναν σημαντική ποσότητα αλκοόλ (>30 γρ/ημέρα) είχαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό ηπατικής στεάτωσης σε σχέση με τους μη παχύσαρκους που καταναλώναν σημαντική ποσότητα αλκοόλ και τους μη παχύσαρκους που δεν καταναλώναν καθόλου αλκοόλ [248]. Σύμφωνα με τη μελέτη NHANESIII, η πιθανότητα ηπατικής βλάβης ήταν υψηλότερη στα άτομα με υπερβάλλον σωματικό βάρος ακόμα και όταν το επίπεδο της κατανάλωσης αλκοόλ ήταν τόσο χαμηλό όσο τα 2 ποτά ανά ημέρα. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός των υψηλών επιπέδων των αμινοτρανσφερασών αυξανόταν καθώς μεγάλωνε ο ΔΜΣ για κάθε επίπεδο κατανάλωσης αλκοόλ [249]. Στη μελέτη των Loomba και συν. [250] στην οποία συμμετείχαν ηλικιωμένα άτομα, φάνηκε ότι τα άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} > 30\text{kg/m}^2$ και με καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ > 3 ποτά είχαν πολύ υψηλές πιθανότητες για αυξημένα επίπεδα AST και ALT.

Ωστόσο, επειδή οι ασθενείς με NAFLD βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, μελέτες δείχνουν ότι η ήπια έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί πράγματι να έχει ηπατικά οφέλη σε άτομα με NAFLD, πιθανόν λόγω των επιπτώσεων που έχει στην ινσουλινοευαισθησία και σε άλλες μεταβολικές παραμέτρους. Σε μελέτη τους οι Dunn και συν. [251] εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης (≤ 7 ποτά/εβδομάδα) διαφόρων τύπων αλκοολούχων ποτών και της πιθανότητας για NAFLD σε 11754 εθελοντές που συμμετείχαν στο δείγμα της μελέτης NHANESIII. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μόνο η μέτρια κατανάλωση κρασιού (115 mL/ημέρα)

συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Σε μετέπειτα μελέτη τους, οι ίδιοι ερευνητές διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και της πιθανότητας εμφάνισης NASH σε 582 ασθενείς με NAFLD [252]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς που κατανάλωναν μέτριες ποσότητες αλκοόλ (≤ 2 ποτά/ημέρα) είχαν χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης NASH και ίνωσης σε σύγκριση με αυτούς που δεν κατανάλωναν καθόλου αλκοόλ.

Δεδομένα από συγχρονικές μελέτες δείχνουν μάλιστα ότι η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να δρα προστατευτικά στην εμφάνιση του λιπώδους ήπατος. Σε μελέτη τους οι Gunji και συν. [253] έδειξαν ότι η ήπια ή μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με χαμηλότερο επιπολασμό λιπώδους ήπατος σε 5599 άνδρες Ιάπωνες. Μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η ήπια (40-140 γρ./εβδομάδα) και μέτρια (1-280 γρ./εβδομάδα) κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε αντίστροφα με την εμφάνιση λιπώδους ήπατος. Σε άλλη μελέτη εξετάστηκε η σχέση μεταξύ του λιπώδους ήπατος και της κατανάλωσης αλκοόλ σε 4957 άνδρες και 2155 γυναίκες Ιάπωνες [254]. Μετά από προσαρμογή για μεταβολικούς συγχυτικούς παράγοντες και για την άσκηση, η κατανάλωση αλκοόλ σχετίστηκε ισχυρά και ανεξάρτητα με χαμηλότερη εμφάνιση λιπώδους ήπατος στους άντρες αλλά όχι στις γυναίκες. Αξίζει να αναφερθεί ότι στη παρούσα μελέτη η συχνότητα και όχι η ποσότητα της κατανάλωσης αλκοόλ ήταν ένας καθοριστικός παράγοντας για την προστασία που φαίνεται να παρέχει η κατανάλωση αλκοόλ έναντι του λιπώδους ήπατος.

Όσον αφορά την επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην ιστολογία του ήπατος σε άτομα με διαγνωσμένη NAFLD, έχει περιγραφεί σε τρεις μελέτες. Σύμφωνα με την πρώτη μελέτη, τα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση είχαν χαμηλότερη πιθανότητα παρουσίας NASH [255]. Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 132 ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβλήθηκαν σε βαριατρική χειρουργική, δεν αναδείχθηκε κάποια σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της ηπατικής ιστολογίας, ωστόσο η ήπια ή μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε αντίστροφα με την αντίσταση στην ινσουλίνη [256]. Τέλος, σε δημοσίευσή τους οι Dunn και συν. [252] όταν εξέτασαν τη συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με τη πιθανότητα παρουσίας της NASH σε 582 ασθενείς με NAFLD, οι ασθενείς που κατανάλωναν τακτικά μέτρια ποσότητα αλκοόλ (< 20 γρ./ημέρα) είχαν 48% μικρότερη πιθανότητα παρουσίας NASH συγκριτικά με τους ασθενείς που απείχαν πλήρως από το αλκοόλ. Επίσης, οι ασθενείς που κατανάλωναν

μέτρια ποσότητα αλκοόλ εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο βαθμό ηπατικής ίνωσης και ηπατοκυτταρικής βλάβης.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα, η ήπια έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να δρα ηπατοπροστατευτικά. Ωστόσο, δεν έχει διερευνηθεί εάν είναι η αλκοόλη αυτή καθαυτή ή κάποια άλλα συστατικά των αλκοολούχων ποτών που συμβάλλουν στις ηπατοπροστατευτικές αυτές επιδράσεις, καθώς οι περισσότερες μελέτες δεν λαμβάνουν υπόψη το είδος των αλκοολούχων ποτών που καταναλώνουν τα άτομα. Παρόλα αυτά, λόγω της έλλειψης επαρκών ερευνητικών δεδομένων από προοπτικές μελέτες, δεν επιτρέπεται η διεξαγωγή συστάσεων για την κατανάλωση αλκοόλ στο πλαίσιο της πρόληψης και αντιμετώπισης της NAFLD.

2.3 Τροποποίηση συνηθειών του τρόπου ζωής στην αντιμετώπιση της NAFLD

Είναι πλέον αποδεκτό πως η NAFLD και η NASH σχετίζονται με το υπερβάλλον σωματικό βάρος, την ανθυγιεινή διατροφή και τη καθιστική ζωή [27, 201, 232]. Όλες οι κατευθυντήριες συστάσεις συμφωνούν πως η αλλαγή του τρόπου ζωής είναι η πιο δραστική μέθοδος και η πρώτη και κύρια παρέμβαση που πρέπει να γίνεται για την αντιμετώπιση της NAFLD και της NASH [6, 36, 87, 257]. Η καθοδήγηση για τροποποίηση του τρόπου ζωής πρέπει να περιλαμβάνει μια εξατομικευμένη δίαιτα, παρέμβαση στη σωματική δραστηριότητα και γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία [258]. Ουσιαστικά, μέσω της δίαιτας και της άσκησης μπορεί να επιτευχθεί μια επιθυμητή απώλεια του σωματικού βάρους, να ομαλοποιηθεί η ηπατική βιοχημεία και να βελτιωθούν οι ιστολογικές βλάβες [163].

➤ Παρεμβάσεις που σχετίζονται με την απώλεια βάρους μόνο με δίαιτα

Η απώλεια βάρους μέσω θερμιδικού περιορισμού φαίνεται να αποτελεί την πρώτη παρέμβαση για την αντιμετώπιση της NAFLD, καθώς συντελεί σε μείωση της ηπατικής παροχής ελεύθερων λιπαρών οξέων, βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης και μείωση της φλεγμονής [259].

Όσον αφορά το ακριβές ποσοστό απώλειας βάρους που απαιτείται για τη βελτίωση της NAFLD, δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Ωστόσο, σύμφωνα με μετα-ανάλυση του 2010 [260] φαίνεται ότι μια μέτρια απώλεια βάρους της τάξης του 5-10% είναι ασφαλής και οδηγεί σε βελτίωση των ιστολογικών και μεταβολικών παραμέτρων στους περισσότερους ασθενείς με NAFLD. Συγκεκριμένα, μια απώλεια βάρους της

τάξης του 5% είναι ικανή να μειώσει την ηπατική στεάτωση και να ομαλοποιήσει τις μεταβολικές παραμέτρους, ωστόσο μια μεγαλύτερη απώλεια βάρους είναι πιθανό να οδηγήσει επιπλέον σε βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας [41].

Εντούτοις, δεν έχει διασαφηνιστεί το ιδανικό ενεργειακό έλλειμμα για την ανάδειξη της ηπατικής βελτίωσης στους ασθενείς με NAFLD, όπως επίσης και η ιδανική αναλογία των μακροθρεπτικών συστατικών. Τόσο οι δίαιτες χαμηλές σε λίπος όσο και οι δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες έχουν όφελος στην NAFLD, γι' αυτό και η γενική συμβουλή είναι να αποφεύγεται η περίσσεια πρόσληψης αυτών των μακροθρεπτικών συστατικών [261]. Όσον αφορά το ενεργειακό έλλειμμα, γενικά προτείνεται μείωση της συνιστώμενης ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης περίπου στο 25% για την επίτευξη ενός ενεργειακού ελλείμματος 500-1000 kcal ημερησίως [41]. Ωστόσο, θα πρέπει να συνιστάται σταδιακή απώλεια βάρους (<1.6kg/εβδομάδα) καθώς η ταχεία απώλεια μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ηπατικής βλάβης [262].

➤ **Παρεμβάσεις που σχετίζονται μόνο με άσκηση**

Η άσκηση φαίνεται να επιδρά θετικά σε διάφορους παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της NAFLD ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, καθώς μελέτες δείχνουν ότι συμβάλει σε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με NAFLD. Ωστόσο, οι παράγοντες που σχετίζονται θετικά με την έκβαση της NAFLD σε ότι αφορά την άσκηση, φαίνεται να είναι κυρίως η ένταση και λιγότερο η διάρκεια ή ο όγκος αυτής [233].

Σύμφωνα με τα απεικονιστικά ευρήματα 4 μελετών, η άσκηση, χωρίς διαιτητική παρέμβαση ή απώλεια βάρους, μπορεί να μειώσει την περιεκτικότητα του λίπους στο ήπαρ [41]. Στις μελέτες αυτές η άσκηση ήταν αερόβια και συγκεκριμένα οι τύποι άσκησης που συμπεριέλαβαν ήταν το περπάτημα, το τρέξιμο, το κολύμπι και η ποδηλασία. Η σύσταση που ακολουθούσαν ήταν η εκτέλεση άσκησης μέτριας έντασης (50-70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας) για 30 - 60 λεπτά, περισσότερο από 2 φορές την εβδομάδα και για τουλάχιστον έξι εβδομάδες.

Μετά από 45 λεπτά αερόβιας άσκησης βελτιώνεται η ινσουλινοευαισθησία των μυών καθώς τριπλασιάζεται η μυϊκή σύνθεση γλυκογόνου και μειώνεται κατά 40% η ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων [263]. Επίσης, σε παχύσαρκους ασθενείς όπου η αερόβια άσκηση είναι δύσκολο να εφαρμοσθεί, φαίνεται ότι και η άσκηση με αντιστάσεις μπορεί να βελτιώσει το λιπιδαιμικό προφίλ και την ινσουλινοαντίσταση [264].

Παρόλα αυτά, ο ιδανικός συνδυασμός σχετικά με το είδος, την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης ως θεραπευτική προσέγγιση για τη μείωση του ηπατικού λίπους παραμένει ακαθόριστος. Επιπλέον, λόγω της έλλειψης ιστολογικών δεδομένων από μελέτες παρέμβασης, παραμένει άγνωστη η επίδραση της άσκησης σε άλλες παραμέτρους της ηπατικής ιστολογίας πέραν της ηπατικής στεάτωσης.

➤ **Παρεμβάσεις που σχετίζονται με την απώλεια βάρους με συνδυασμό δίαιτας & άσκησης**

Η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται μέσω του συνδυασμού δίαιτας και άσκησης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση (20-81%) του ενδοηπατικού λίπους [87]. Μάλιστα, ο συνδυασμός των δυο αυτών παραμέτρων φαίνεται να ασκεί θετική συνεργιστική επίδραση και στο μεταβολικό προφίλ.

Μελέτες παρέμβασης έχουν διερευνήσει την επίδραση του συνδυασμού δίαιτας και άσκησης στην απώλεια βάρους σε ασθενείς με NAFLD. Μια από τις πιο σημαντικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία είναι αυτή των Promrat και συν. [189], όπου αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις από ένα πρόγραμμα παρέμβασης που συνδύαζε μέτρια υποθερμιδική ισορροπημένη διατροφή, σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης και τεχνικές συμπεριφορικής θεραπείας σε ασθενείς με NASH. Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς που έλαβαν την παρέμβαση στο τρόπο ζωής παρουσίασαν απώλεια βάρους της τάξης του 9,3% έναντι του 0,2% της ομάδας ελέγχου όπως και σημαντική μείωση του δείκτη NAS (NAFLD activity score), ο οποίος αξιολογεί το βαθμό ηπατικής στεάτωσης, ηπατικής φλεγμονής και ηπατοκυτταρικής διόγκωσης. Επιπλέον, η βελτίωση του δείκτη συσχετίστηκε σημαντικά με την απώλεια βάρους. Ουσιαστικά, η απώλεια βάρους της τάξης του 7% μείωσε σημαντικά τη συσσώρευση λίπους και βελτίωσε την ηπατική νεκροφλεγμονή, ενώ δεν φάνηκε να επιδρά σημαντικά στα επίπεδα ίνωσης. Επίσης, πρόσφατα οι Eckard και συν. [265] πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συμπεριέλαβαν 56 ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD μέσω βιοψίας. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν και ακολούθησαν για 6 μήνες ένα εκ των τεσσάρων προγραμμάτων παρέμβασης για αλλαγή του τρόπου ζωής: τυπική φροντίδα, χαμηλή σε λίπος δίαιτα και μέτριας έντασης άσκηση, μέτρια σε λίπος/χαμηλή σε απλούς υδατάνθρακες δίαιτα και μέτριας έντασης άσκηση ή μόνο μέτριας έντασης άσκηση. Μετά την περίοδο των 6 μηνών, όλες οι υποομάδες παρουσίασαν μια μείωση του δείκτη NAS χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των υποομάδων. Επίσης, σε όλες τις ομάδες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο βαθμό νεκροφλεγμονής κατά Brunt, στα επίπεδα ALT και AST. Μεταξύ των ασθενών με NASH που συμπεριλήφθηκαν στην αρχή της

μελέτης, το 53% βελτίωσε το βαθμό Brunt ή το στάδιο ταξινόμησής τους και το 25% δεν είχε κανένα εκ των κριτηρίων για NASH στους 6 μήνες. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι σε καμία υποομάδα η απώλεια βάρους δεν ξεπέρασε το 5%.

Πρόσφατα, έχει γίνει ανασκόπηση από τους Bradford και συν. [266] όσον αφορά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις που συνδυάζουν δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς με NAFLD. Σε όλες εκ των 14 μελετών που εξέτασαν, οι παρεμβάσεις έδειξαν να βελτιώνουν διάφορα μετρούμενα καταληκτικά σημεία εκ των οποίων μερικά ήταν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου και δείκτες της NAFLD. Ωστόσο, επειδή λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη βελτίωση της NAFLD ιστολογικά, δεν μπορεί να προκύψει καμία ξεκάθαρη οδηγία για τα σαφή αποτελέσματα αυτών των παρεμβάσεων στην ηπατική ιστολογία σε βάθος χρόνου και συστήθηκε από τους ερευνητές η διενέργεια μεγαλύτερων και καλύτερα σχεδιασμένων μελετών.

➤ **Παρεμβάσεις που σχετίζονται με την υιοθέτηση ενός Μεσογειακού προτύπου διατροφής**

Τις τελευταίες δεκαετίες, πολλά διαιτητικά πρότυπα έχουν προταθεί ως ιδανικά για την πρόληψη και αντιμετώπιση της NAFLD. Ωστόσο, μεταξύ όλων αυτών των διαιτών που έχουν προταθεί, μόνο η μεσογειακή δίαιτα έχει ελεγχθεί στο πλαίσιο των κλινικών μελετών.

Η μεσογειακή δίαιτα δεν είναι μια συγκεκριμένη δίαιτα, ούτε αναφέρεται πάντα στην παραδοσιακή εκδοχή του προτύπου όπως αυτό κυριαρχούσε στις χώρες της Μεσογείου κατά τη δεκαετία του 1960. Η διεθνής βιβλιογραφία με τον όρο Μεσογειακή δίαιτα αναφέρεται σε ένα διατροφικό προφίλ που προκύπτει από τον κατά περίπτωση συνδυασμό επιλεγμένων διαιτητικών συνηθειών που ακολουθούνται στη Μεσόγειο και χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου, λαχανικών, οσπρίων, προϊόντων ολικής άλεσης, φρούτων και καρπών, τη μέτρια κατανάλωση ψαριού, τη μειωμένη σχετικά πρόσληψη κορεσμένου λίπους ζωικής προέλευσης και τη χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού παράλληλα με τα γεύματα. Ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής ως ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο έχει πλέον παγκόσμια αποδοχή καθώς συμβάλλει στην πρόληψη χρόνιων νοσημάτων, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στην αύξηση της επιβίωσης [267].

Η πρώτη μελέτη που απέδειξε τον ευεργετικό ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην NAFLD προέρχεται από τους Ryan και συν. [268]. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, δασταυρούμενη μελέτη παρέμβασης σε 12 διαβητικούς ασθενείς με αποδεδειγμένη NAFLD μέσω βιοψίας. Οι ασθενείς

τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε μια μεσογειακού τύπου δίαιτα είτε μια δίαιτα ελέγχου για διάστημα 6 εβδομάδων με τυχαία σειρά και με περίοδο κάθαρσης 6 εβδομάδων μεταξύ των παρεμβάσεων. Στο τέλος της περιόδου παρέμβασης, η μέση απώλεια βάρους ήταν παρόμοια μεταξύ των δυο ομάδων, αλλά μια σημαντική μείωση του ενδοηπατικού λίπους βρέθηκε μόνο μετά τη φάση της Μεσογειακής δίαιτας σε σύγκριση με τη φάση ελέγχου. Επιπλέον, υπήρξε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και του βαθμού ίνωσης μόνο μετά τη φάση της Μεσογειακής δίαιτας και όχι κατά τη φάση ελέγχου. Αυτή η μελέτη παρέμβασης είναι εξαιρετικής σημασίας για τη διαχείριση της NAFLD, παρά το μικρό αριθμό των ασθενών που συμπεριέλαβε.

Παράλληλα, σε πολύ πρόσφατη κλινική δοκιμή όπου εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της μεσογειακής δίαιτας και της φυσικής δραστηριότητας στην αντιμετώπιση της NAFLD σε 90 μη διαβητικούς ασθενείς, μετά από 6 μήνες παρέμβασης, φάνηκε να μειώθηκε στατιστικά σημαντικά το ενδοηπατικό λίπος [269].

➤ **Οδηγίες για προτεινόμενες τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής για άτομα με NAFLD/NASH**

Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται οι κατευθυντήριες συστάσεις για τη διαχείριση ατόμων με NAFLD στην κλινική πράξη, σύμφωνα με άρθρο των McCarthy και Rinella [270] που δημοσιεύθηκε το 2012 στο περιοδικό της Αμερικάνικης Ακαδημίας Διαιτολόγων.

Πίνακας 2. Προτεινόμενες τροποποιήσεις στη διαίτα και σωματική δραστηριότητα για άτομα με NAFLD/NASH.

Τροποποίηση	Οδηγία
Απώλεια βάρους	5-10% απώλεια σε ένα έτος Στόχος → Επιθυμητό ΣΒ Διατήρηση της απώλειας
Ενεργειακή πρόσληψη	1200-1500 Kcal
Συνολική πρόσληψη λίπους	< 35% ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης
Μονοακόρεστα λ.ο	Έως 25%
Πολυακόρεστα λ.ο	Αύξηση ω-3 λιπαρών οξέων
Κορεσμένα λ.ο	< 7%
Συνολική πρόσληψη υδατανθράκων	≥ 50% από ολικής άλεσης, όχι σιρόπι πλούσιο σε φρουκτόζη
Συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης	Από άλιπη ζωική πηγή ή φυτικής προέλευσης
Πρόσληψη αντιοξειδωτικών	Βιταμίνη Ε 800 IU/ημέρα 1 γρ. ιχθυελαίων (EPA & DHA)
Σωματική δραστηριότητα	> 150 min/εβδ. μέτριας έντασης αερόβια και αντιστάσεων
(McCarthy, E.M. and M.E. Rinella, The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. J Acad Nutr Diet, 2012. 112(3):p.401-9)	

3. ΣΚΟΠΟΣ

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της NAFLD καθώς μέχρι σήμερα, καμία φαρμακευτική ή χειρουργική αγωγή δεν έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση της νόσου αυτής. Ωστόσο, αν και οι σύγχρονες παρεμβάσεις στα άτομα με NAFLD εστιάζουν στην τροποποίηση των συνηθειών τρόπου ζωής, περιορισμένες είναι οι κλινικές μελέτες που διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα προγραμμάτων δίαιτας και άσκησης στα άτομα αυτά.

Μεταξύ πολλών συνετών ή υγιεινών διαιτητικών προτύπων, η Μεσογειακή διαίτα έχει προωθηθεί ως ένα πρότυπο διατροφής, ευρέως σχετιζόμενο με ευνοϊκά αποτελέσματα για την υγεία. Πρόσφατα μάλιστα, έχουν δημοσιευθεί μελέτες που υποστηρίζουν τα οφέλη μιας Μεσογειακού τύπου διαίτας στη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης αλλά και άλλων συνιστωσών της NAFLD.

Η μεταπτυχιακή αυτή διατριβή αποτελεί μέρος μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης που διερευνά τα πιθανά οφέλη μιας παρέμβασης βασισμένης στη Μεσογειακή διαίτα, παράλληλα με την απώλεια σωματικού βάρους, σε ένα δείγμα ατόμων με NAFLD. Επιπλέον, υπάρχει και μια δεύτερη ομάδα παρέμβασης που βασίζεται σε ένα Μεσογειακό τρόπο ζωής. Η παρέμβαση αυτή συμπεριλαμβάνει πτυχές που οδηγούν σε ένα γενικότερα πιο υγιεινό τρόπο ζωής καθώς εκτός από τις συνήθειες φαγητού και ποτού περιλαμβάνει, επίσης, το τρόπο κατανάλωσης της τροφής και τις συνήθειες ύπνου και σωματικής δραστηριότητας. Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής ήταν να διερευνήσει και να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της εξάμηνης παρέμβασης ως προς τη βελτίωση των συνηθειών διαίτας και άσκησης στα άτομα που ολοκλήρωσαν τη μελέτη έως και τον Μάιο του 2015.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Δείγμα μελέτης

Η συγκεκριμένη εργασία αποτελεί μέρος μιας τυχαιοποιημένης, μονά-τυφλής, ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής που βρίσκεται σε εξέλιξη και η οποία έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται προοπτικά ασθενείς με NAFLD που παρακολουθούνται από την Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του "Γ.Ν.Α. Λαϊκό" και κατόπιν ενημέρωσής τους υπογράφουν συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής. Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελείται από 28 εθελοντές (άνδρες $n=19$).

Η διάγνωση της νόσου τέθηκε: (α) επιβεβαιώνοντας την παρουσία ηπατικής στεάτωσης υπερηχογραφικά και (β) παρουσία παθολογικών τιμών αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) με ή χωρίς αυξημένη γ-γλουταμυλο-τρανσπεπτιδάση (γGT).

Τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη ήταν:

- 1) Ηλικία 18-65 ετών,
- 2) ALT 1,5 φορά μεγαλύτερη από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (ΑΦΤ) με ή χωρίς αυξημένη γGT,
- 3) ΔΜΣ: 25-40 Kg/m²
- 4) Απουσία Σακχαρώδη Διαβήτη.
- 5) Απουσία πρόσφατης απώλειας βάρους.

Ενώ, τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

- 1) Ανίχνευση αντιγόνου HBsAg ή αντισώματος anti-HCV ή αντισώματος anti-HIV,
- 2) Κατανάλωση αλκοόλ σε ποσότητα > 210γρ. για άνδρες ή > 140γρ. για γυναίκες ανά εβδομάδα,
- 3) Λήψη ηπατοτοξικών φαρμάκων,
- 4) Παρουσία συστηματικής πάθησης με δυνητικά ηπατική συμμετοχή.

Εφόσον πιστοποιήθηκε η καταλληλότητα των ασθενών από την ιατρική ομάδα, ακολούθησε η ένταξή τους στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες μετά την ένταξη.

4.2 Τυχαιοποίηση ασθενών στις ομάδες παρέμβασης

Οι συμμετέχοντες ασθενείς εντάχθηκαν τυχαία σε μία από τις παρακάτω τρεις ομάδες: **(Α)** ομάδα ελέγχου που έλαβε γραπτές γενικές διατροφικές οδηγίες για ένα υγιεινό τρόπο ζωής και υποθερμιδικό ενδεικτικό διαιτολόγιο, **(Β)** ομάδα Μεσογειακής δίαιτας (ΜΔ) ή **(Γ)** ομάδα Μεσογειακού τρόπου ζωής (MTZ). Επίσης, οι συμμετέχοντες δεν ενημερώθηκαν για τον πραγματικό σκοπό της μελέτης, ούτε για την ύπαρξη των άλλων ομάδων.

Υποθερμιδικό – Μεσογειακού τύπου διαιτολόγιο δόθηκε σε όλους τους ασθενείς βασισμένο στις συστάσεις της νέας Μεσογειακής Πυραμίδας [271] και τις Διατροφικές Οδηγίες για Έλληνες του Υπουργείου Υγείας (1999). Στις γυναίκες χορηγήθηκε ένα ενδεικτικό διαιτολόγιο 1500kcal και στους άνδρες 1800kcal.

Οι συμμετέχοντες ασθενείς στις ομάδες Β (ομάδα ΜΔ) και Γ (ομάδα MTZ) ακολούθησαν πιο εντατικό πρόγραμμα παρέμβασης, το οποίο αποτελείτο από επτά 60λεπτες ομαδικές συνεδρίες (3 ατόμων), που πραγματοποιούνταν κάθε δυο εβδομάδες για τους πρώτους δύο μήνες και κάθε μήνα για τους επόμενους τέσσερις μήνες, ως την επαναξιολόγησή τους στο τέλος του εξαμήνου.

Οι συνεδρίες πραγματοποιήθηκαν στο χώρο της μονάδας μεταβολισμού του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και βασίστηκαν στη γνωσιακή - συμπεριφορική θεραπεία και συγκεκριμένα στη θεωρία θέσπισης στόχων [272]. Παράλληλα, χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές της θεωρίας όπως η επίτευξη προσέγγισης συνεργασίας, η αυτο-αποτελεσματικότητα, η αυτο-παρακολούθηση, ο έλεγχος του ερεθίσματος, η διαχείριση καταστάσεων υψηλού κινδύνου και η εκπαίδευση της πρόληψης υποτροπών [273, 274].

Στην ομάδα ΜΔ δόθηκε έμφαση στα τρόφιμα που απαρτίζουν τη δίαιτα αυτή, ενώ στην ομάδα MTZ δόθηκαν πληροφορίες σχετικά με τρόπους μαγειρικής παρασκευής, την εποχικότητα και εντοπιότητα των τροφίμων, τον κοινωνικό χαρακτήρα των γευμάτων, την ανάπαυση κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως επίσης και την υιοθέτηση ενός δραστήριου τρόπου ζωής.

Οι διατροφικοί στόχοι των ομάδων παρέμβασης φαίνονται επιγραμματικά στον **πίνακα 4.1.**

Πίνακας 4.1: Στόχοι ομάδων παρέμβασης

	ΟΜΑΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ (ΜΔ)	ΟΜΑΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ (ΜΤΖ)
Στόχοι σε κάθε συνεδρία	Μείωση σωματικού βάρους: ↓ 5-10% του αρχικού βάρους.	Μείωση σωματικού βάρους: ↓ 5-10% του αρχικού βάρους. ↑ φυσικής δραστηριότητας: 30 λεπτά/ημέρα.
<u>Συνεδρία 1η:</u> Φρούτα - Λαχανικά	3-6 φρούτα / ημέρα & τουλάχιστον 1 σαλάτα / ημέρα. Έμφαση σε ποικιλία και χρώμα.	3-6 φρούτα / ημέρα & τουλάχιστον 1 σαλάτα / ημέρα. Έμφαση σε ποικιλία, χρώμα και εποχικότητα.
<u>Συνεδρία 2η:</u> Γαλακτοκομικά - Δημητριακά	Τουλάχιστον 3 μερίδες δημητριακών από ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά (1 μερίδα = 1φ. ψωμί ολ. άλεσης, 1/2 κούπα ρύζι άγριο ή καστανό, ζυμαρικά ολ. άλεσης κ.α.). ≥ 2-3 μερίδες σε γιαούρτι, τυρί ή γάλα / ημέρα. [κατά προτίμηση ημι-άπαχα].	Τουλάχιστον 3 μερίδες δημητριακών από ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά (1 μερίδα = 1φ. ψωμί ολ. άλεσης, 1/2 κούπα ρύζι άγριο ή καστανό, ζυμαρικά ολ. άλεσης κ.α.). ≥ 2-3 μερίδες σε γιαούρτι, τυρί ή γάλα / ημέρα. [κατά προτίμηση ημι-άπαχα]. Έμφαση στην εποχικότητα των τροφίμων.
<u>Συνεδρία 3η:</u> Ελαιόλαδο - Ελιές - Ξηροί Καρποί	Μείωση ποσότητας του ελαιολάδου που χρησιμοποιείται - αντικατάσταση άλλων πηγών λίπους από έξτρα παρθένο ελαιόλαδο. 1-2 μερίδες ελιές / ξηρούς καρπούς (ανάλατους) / ημέρα.	Μείωση ποσότητας του ελαιολάδου που χρησιμοποιείται - αντικατάσταση άλλων πηγών λίπους από έξτρα παρθένο ελαιόλαδο [προτίμηση σε τοπικό λάδι] 1-2 μερίδες ελιές / ξηρούς καρπούς (ανάλατους) / ημέρα Οδηγία για ↑ της ξεκούρασης / ↑ ύπνου το μεσημέρι
<u>Συνεδρία 4η:</u> Λευκό Κρέας - Ψάρια	2 μερίδες κοτόπουλο ή κουνέλι ή γαλοπούλα / εβδομάδα . [1 μερίδα = 120γρ. μαγειρεμένου τροφίμου]. ≥ 2 μερίδες λιπαρού ψαριού - θαλασσινών / εβδομάδα. [1 μερίδα = 120-150γρ. μαγειρεμένου τροφίμου].	2 μερίδες κοτόπουλο ή κουνέλι ή γαλοπούλα / εβδομάδα [1 μερίδα = 120γρ. μαγειρεμένου τροφίμου] ≥ 2 μερίδες λιπαρού ψαριού - θαλασσινών / εβδομάδα [1 μερίδα = 120-150γρ. μαγειρεμένου τροφίμου] Οδηγία για ↑ κοινωνικότητας στο φαγητό και την άσκηση
<u>Συνεδρία 5η:</u> Πατάτες - Γλυκά	3 πατάτες στο μέγεθος αυγού / εβδομάδα. ≤2 μερίδες γλυκών / εβδομάδα στην μικρότερη δυνατή ποσότητα.	3 πατάτες στο μέγεθος αυγού / εβδομάδα ≤2 μερίδες γλυκών / εβδομάδα στην μικρότερη δυνατή ποσότητα
<u>Συνεδρία 6η:</u> Κόκκινο Κρέας - Κρεατοσκευάσματα	< 2 μερίδες κόκκινου κρέατος / εβδομάδα. [κατά προτίμηση άπαχα μέρη, 1 μερίδα = 60γρ. μαγειρεμένου τροφίμου] < 30γρ. κρεατοσκευασμάτων / εβδομάδα	< 2 μερίδες κόκκινου κρέατος / εβδομάδα [κατά προτίμηση άπαχα μέρη, 1 μερίδα = 60γρ. μαγειρεμένου τροφίμου] < 30γρ. κρεατοσκευασμάτων / εβδομάδα
<u>Συνεδρία 7η:</u> Όσπρια - Αυγά	≥ 2 μερίδες όσπρια / εβδομάδα 2-4 αυγά / εβδομάδα	≥ 2 μερίδες όσπρια / εβδομάδα 2-4 αυγά / εβδομάδα

4.3 Αξιολόγηση ασθενών

Όλοι οι ασθενείς στην αρχή και στους 6 μήνες αξιολογήθηκαν ως προς τα ακόλουθα:

4.3.1 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

Το μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων (ως ανάλογο του κοινωνικού επιπέδου) καθορίστηκε από τα χρόνια εκπαίδευσης. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν σε τρεις κατηγορίες:

1η κατηγορία: ≤ 9 έτη εκπαίδευσης

2η κατηγορία: 9-12 έτη εκπαίδευσης

3η κατηγορία: >12 έτη εκπαίδευσης

Συγκεντρώθηκαν, επίσης, πληροφορίες σχετικά με την οικογενειακή κατάσταση (έγγαμος, άγαμος, διαζευγμένος ή σε χηρεία), τον αριθμό παιδιών/οικογένεια και την επαγγελματική κατάσταση (συνταξιούχος, δημόσιος υπάλληλος, ιδιωτικός υπάλληλος, ελεύθερος επαγγελματίας, άνεργος, οικιακά).

4.3.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μόνο στην αρχή της μελέτης με αναστημόμετρο τύπου seca ακρίβειας $\pm 0,5\text{cm}$. Οι συμμετέχοντες ήταν χωρίς παπούτσια, με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα και με τα μάτια να κοιτάζουν ίσια εμπρός (εξασφάλιση του οπτικού άξονα σε ευθεία οριζόντια νοητή γραμμή). Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στο πλησιέστερο 0.5cm του μέτρου.

Το σωματικό βάρος των ασθενών μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά με ακρίβεια $\pm 100\text{gr}$, χωρίς να φορούν παπούτσια και σε κατάσταση νηστείας. Η μέτρηση του βάρους πραγματοποιήθηκε στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες μετά. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες των ομάδων παρέμβασης (B & Γ) ζυγίζονταν επιπλέον σε κάθε συνεδρία.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τα δύο παραπάνω στοιχεία, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως το πηλίκο του βάρους [σε χιλιογραμμάρια (kg)] προς το τετράγωνο του ύψους [σε τετραγωνικά μέτρα (m^2)].

Η περιφέρεια μέσης υπολογίστηκε στο μέσο μεταξύ της 12ης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας (ύψος ομφαλού). Για τις μετρήσεις αυτές χρησιμοποιήθηκε μη-εκτατή ταινία (seca) με ακρίβεια $\pm 0,1\text{ cm}$. Ως παθολογική περιφέρεια μέσης ορίζεται για τις γυναίκες ♀ $\geq 88\text{cm}$ και για τους άντρες ♂ $\geq 102\text{cm}$.

4.3.3 Ατομικό ιστορικό

Η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών καταγράφηκε από τον ιατρικό τους φάκελο. Όλοι οι ασθενείς καθοδηγούνταν να αναφέρουν τη λήψη πρόσθετων φαρμάκων σε περίπτωση που τους είχε απαιτηθεί, καθ' όλο το χρονικό διάστημα που διαρκούσε η μελέτη.

Όσον αφορά το κάπνισμα, ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως, ως πρώην καπνιστές όσοι σταμάτησαν το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, ενώ ως μη καπνιστές όσοι δεν κάπνισαν ούτε ένα τσιγάρο κατά την διάρκεια της ζωής τους.

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε όλους τους εθελοντές κατά την ένταξη τους στην μελέτη και στην επαναξιολόγηση, στους 6 μετά. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης γινόταν στο δεξί χέρι καθώς τα άτομα βρίσκονταν σε καθιστή θέση και σε ήρεμη κατάσταση.

Για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA 2005). Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από ΜΣ αν πληρεί 3 από τα κάτωθι 5 διαγνωστικά κριτήρια:

1. Αυξημένη περιφέρεια μέσης (≥ 102 cm στους άνδρες, ≥ 88 cm στις γυναίκες),
2. Αυξημένα τριγλυκερίδια (≥ 150 mg/dL) ή σε υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή,
3. Ελαττωμένη HDL (< 40 mg/dL στις γυναίκες, < 50 mg/dL στους άνδρες) ή σε υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή,
4. Αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική ≥ 130 mmHg ή διαστολική ≥ 85 mmHg) ή σε φαρμακευτική αγωγή με αντιυπερτασικά, και
5. Αυξημένη γλυκόζη νηστείας (≥ 100 mg/dL).

4.3.4 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης

Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, η αποτίμηση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών των εθελοντών έγινε μέσω ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (food frequency questionnaire, FFQ) και δύο ανακλήσεων 24ώρου.

Πιο συγκεκριμένα, το ημιποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που χρησιμοποιήθηκε [275], αποτελείτο από 76 ερωτήσεις, εκ των οποίων οι 69 ήταν σχετικές με τη συχνότητα κατανάλωσης όλων των κύριων ομάδων τροφίμων και ποτών και οι υπόλοιπες 7 σχετίζονταν με τις διατροφικές συμπεριφορές. Το

ερωτηματολόγιο αυτό έχει ήδη ελεγχθεί για την εγκυρότητα και την επαναληψιμότητα του στον Ελληνικό πληθυσμό [275]. Εφαρμόστηκε στις 2 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή & στο 6μηνο).

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο αυτό, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να αναφέρουν πόσες φορές, βάση μιας εξαβάθμιας κλίμακας, κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα κατανάλωσαν την προκαθορισμένη ποσότητα τροφίμων που αναφερόταν στο ερωτηματολόγιο. Οι δυνατές απαντήσεις συμπλήρωσης αναφορικά με τη συχνότητα κατανάλωσης ήταν «ποτέ/σπάνια», «1-3 φορές/ μήνα», «1-2 φορές/ εβδομάδα», «3-6 φορές/ εβδομάδα», «1 φορά/ ημέρα» και « ≥ 2 φορές/ ημέρα». Στη συνέχεια, η διατροφική πληροφορία που συλλέχθηκε από το FFQ χρησιμοποιήθηκε ώστε να εκτιμηθεί η εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων και ομάδων τροφίμων, καθώς και ο βαθμός προσκόλλησης των συμμετεχόντων στη Μεσογειακή δίαιτα μέσω υπολογισμού του σχετικού δείκτη MedDietScore [276]. Συγκεκριμένα, για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο (π.χ. αυτά που συστήνονται σε καθημερινή βάση ή περισσότερο από 4 φορές την εβδομάδα), σημειώθηκε μηδενικό σκορ όταν ο συμμετέχων είχε αναφέρει μηδενική κατανάλωση, 1 όταν η αναφερόμενη κατανάλωση ήταν 1-4 φορές/μήνα, 2 για 5-8 φορές, 3 για 9-12 φορές/μήνα, 4 για 13-18 φορές/μήνα και 5 για κατανάλωση περισσότερη από 18 φορές/μήνα. Η κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο (π.χ. κρέας και προϊόντα αυτού), βαθμολογήθηκε αντίστροφα. Δηλαδή, από 0 όταν ο συμμετέχων ανέφερε σχεδόν καθημερινή κατανάλωση έως σκορ 5 όταν ο συμμετέχων ανέφερε σπάνια ή μηδενική κατανάλωση. Για το αλκοόλ δεν χρησιμοποιήθηκε μονότονη συνάρτηση, αλλά δόθηκε η τιμή 0 για κατανάλωση > 700ml αλκοολούχων ποτών την ημέρα (όπου 100 ml θεωρείται ότι παρέχουν 12g αιθανόλης) και οι τιμές 1 έως 4 για κατανάλωση 300-400, 400-500, 500-600, 600-700 ml την ημέρα αντίστοιχα. Ο δείκτης MedDietScore παίρνει τιμές από 0 έως 55, με υψηλότερη βαθμολόγηση να συνεπάγεται μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ.

Επιπλέον, η διαιτητική πρόσληψη εκτιμήθηκε με ανάκληση 24ώρου. Η συνέντευξη για την ανάκληση 24ώρου βασίστηκε στη μέθοδο πέντε βημάτων του Αμερικανικού Υπουργείου Γεωργίας [277]. Εφαρμόστηκαν δύο ανακλήσεις 24ώρου σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης (στην αρχή & στο 6μηνο). Η μία πραγματοποιήθηκε τηλεφωνικά, ενώ η άλλη κατ' ιδίαν με τον ασθενή στους αντίστοιχους χρόνους αξιολόγησης. Τα δεδομένα από τις ανακλήσεις αναλύθηκαν ως προς την πρόσληψη ενέργειας, μακρο- και μικρο-

θρεπτικών συστατικών με τη χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro, version 2.2 (Axxya Systems, USA).

4.3.5 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Για τον προσδιορισμό του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο HPAQ (Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults) [278] ένας δείκτης εβδομαδιαίας κατανάλωσης ενέργειας, ο οποίος εκτιμά τη συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση αθλητικών δραστηριοτήτων ή άλλων συνηθειών που σχετίζονται με τη φυσική δραστηριότητα.

Το HPAQ συμπληρώθηκε από όλους τους συμμετέχοντες και στις 2 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή & στο 6μηνο) αξιολογώντας το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των ασθενών τις προηγούμενες 7 ημέρες. Το ερωτηματολόγιο χωρίζεται σε τρεις ενότητες ανάλογα με τον αν ο εθελοντής συμμετέχει σε κάποια δραστηριότητα στο πλαίσιο της εργασίας (π.χ. χρόνος βαδίσματος από και προς τη δουλειά), στο σπίτι (π.χ. χρόνος που χρειάστηκε είτε για ελαφριές είτε για βαριές δουλειές στο σπίτι) ή για ψυχαγωγία (π.χ. χρόνος που αφιερώθηκε για χορό). Επιπλέον, εξετάζει το συνολικό χρόνο εργασίας των συμμετεχόντων και το κύριο μέσο μετακίνησής τους.

4.3.6 Αξιολόγηση ύπνου

Η διάρκεια και η ποιότητα του ύπνου των ασθενών αξιολογήθηκαν μέσω της κλίμακας Αϋπνίας Αθηνών (Athens Insomnia Scale) [279]. Η κλίμακα περιλαμβάνει 8 κλειστού τύπου ερωτήσεις και προστέθηκαν επιπλέον 3 ερωτήσεις για την αποτίμηση των συνηθειών ύπνου κατά την διάρκεια της ημέρας (μικρής διάρκειας ξεκούραση/ ύπνος ή ύπνος αμέσως μετά το μεσημεριανό γεύμα), της διάρκειας και της συχνότητας αυτών. Η βαθμολογία υπολογίζεται με διαβάθμιση 4 σημείων της κλίμακας Likert, που εκτείνεται από το 0 έως το 3 (με το 0 να αντιστοιχεί σε κανένα πρόβλημα και το 3 σε πολύ σοβαρό πρόβλημα). Συνολική βαθμολογία μεγαλύτερη ή ίση του 6 δηλώνει ανεπαρκή ύπνο.

Το AIS συμπληρώθηκε από όλους τους συμμετέχοντες και στις 2 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή & στο 6μηνο) υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση εκπαιδευμένων διαιτολόγων.

4.4 Στατιστική Ανάλυση

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 19.0. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ την τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD). Οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες ή

σχετικές (%) συχνότητες. Για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο έλεγχος χ^2 . Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου Student t-test ή με ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για τις μεταβλητές που παρουσίαζαν κανονική κατανομή ή Mann-Whitney U ή Kruscal Wallis ή Wilcoxon για μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων παρέμβασης έγιναν με βάση την Ανάλυση Διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (RMANOVA). Για όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

➤ Χαρακτηριστικά του δείγματος πριν την παρέμβαση

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των 28 εθελοντών με NAFLD που συμμετείχαν στην μελέτη. Οι 10 εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου, οι 8 εθελοντές στην ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΜΔ) και οι 10 εθελοντές στην ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (MTZ). Σύμφωνα με την ανάλυση, οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς το φύλο, την ηλικία, τη μόρφωση και την οικονομική τους κατάσταση (όλα τα $p > 0,05$).

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ομάδων στην αρχή της μελέτης

Μεταβλητές	ΜΔ (n=8)	MTZ (n=10)	Ομάδα Ελέγχου (n=10)	P*
Φύλο - άνδρες (%)	75%	70%	60%	0,78
Ηλικία (έτη)	49 ± 14	50 ± 12	41 ± 12	0,09
Εκπαίδευση (έτη)	13 ± 6	14 ± 4	14 ± 2	0,7
Μορφωτικό επίπεδο (%)				
< 6 έτη σπουδών	37,5%	10%	0%	0,16
6-12 έτη σπουδών	0%	40%	30%	
> 12 έτη σπουδών	62,5%	50%	70%	
Οικογενειακή Κατάσταση (% παντρεμένοι)	100%	60%	70%	0,27
Αριθμός Τέκνων	2 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	0,37
Περιοχή κατοικίας (%)				
Αγροτική	0%	0%	0%	0,3
Ημιαστική	25%	10%	40%	
Αστική	75%	90%	60%	

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές, ανova για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Kruskal-Wallis για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, η συνήθεια καπνίσματος, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας καθώς και η συνήθεια ύπνου των εθελοντών του δείγματος στην αρχή της μελέτης. Η ανάλυση έδειξε ότι οι τρεις ομάδες διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς το σωματικό βάρος ($p=0,05$), το ΔΜΣ ($p=0,045$) και την περιφέρεια μέσης των γυναικών που συμπεριλαμβάνονταν στην κάθε ομάδα ($p=0,01$), ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ως προς τη περιφέρεια μέσης των αντρών, τη συχνότητα του καπνίσματος, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, τη συνολική διάρκεια ύπνου και τη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Αϋπνίας Αθηνών (όλα τα $p>0,05$).

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, συνήθεια καπνίσματος, επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και συνήθεια ύπνου των ομάδων στην αρχή της μελέτης.

Μεταβλητές	ΜΔ (v=8)	MTZ (v=10)	Ομάδα Ελέγχου (v=10)	P*
Σωματικό βάρος (Kg)	94,1 ± 24,5	99,7 ± 13	80,2 ± 13,7	0,05
Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m ²)	31 ± 6,1	33,6 ± 4,2	27,8 ± 4,3	0,045
Φυσιολογικού βάρους (%) ¹	0%	0%	30%	0,07
Υπέρβαροι (%) ²	50%	30%	50%	
Παχύσαρκοι (%) ³	50%	70%	20%	
Περιφέρεια Μέσης (cm)				
Άνδρες	103,75 ± 7,64	109,64 ± 5,69	102,33 ± 6,06	0,13
Γυναίκες	116 ± 8,49	115,17 ± 8,22	88 ± 10,17	0,01
Αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης (%) ⁴	62,5%	90%	60%	0,27
Κάπνισμα - καπνιστές (%)	25%	20%	10%	0,69
Σωματική Άσκηση (PAL) ⁵	1,28 ± 0,15	1,26 ± 0,2	1,39 ± 0,12	0,16
Συνολική Διάρκεια Ύπνου (ώρες/ημέρα)	6,81 ± 1,41	5,85 ± 1,42	7,05 ± 2,01	0,25
Συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Αϋπνίας Αθηνών ⁶	5,88 ± 2,75	6,1 ± 6,06	3,6 ± 4,25	0,44

¹ΔΜΣ < 25kg/m², ²ΔΜΣ = 25 - 29,9kg/m², ³ΔΜΣ ≥ 30kg/m², ⁴≥102 cm για τους άνδρες και ≥88 cm για τις γυναίκες. ⁵Από ΗΡΑQ, ⁶Συνολική βαθμολογία ≥ 6 δηλώνει ανεπαρκή ύπνο

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο Χ² για τις κατηγορικές μεταβλητές, apovna για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Kruskal-Wallis για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

Όσον αφορά την ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου, αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και προ-διαβήτη στην αρχική αξιολόγηση των εθελοντών του δείγματος, αυτά περιγράφονται στον **Πίνακα 3**. Μεταξύ των διαφόρων ομάδων βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στη συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου ($p=0,02$) όσο και της αρτηριακής υπέρτασης ($p=0,007$). Αντίθετα, η συχνότητα προ-διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης ($p>0,05$).

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά παρουσίας Μεταβολικού Συνδρόμου, Αρτηριακής Υπέρτασης, Δυσλιπιδαιμίας και Προ-διαβήτη των ομάδων στην αρχή της μελέτης.

Μεταβλητές	ΜΔ ($n=8$)	MTZ ($n=10$)	Ομάδα Ελέγχου ($n=10$)	P*
Παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου (ναι,%)	50%	70%	10%	0,02
Παρουσία Αρτηριακής Υπέρτασης (SBP = 140 - 159mmHg and/or DBP = 90-99mmHg,%)	75%	70%	10%	0,007
Παρουσία Δυσλιπιδαιμίας ¹	100%	90%	90%	0,65
Παρουσία Προ-διαβήτη (Glu= 100 - 125 mg/dl, %)	25%	40%	10%	0,3

¹Ολική χοληστερόλη $\geq 200\text{mg/dL}$ ή Τριγλυκερίδια ορού $\geq 150\text{mg/dL}$ ή HDL $< 55\text{mg/dL}$ για τις γυναίκες και $< 45\text{mg/dL}$ για τους άνδρες ή LDL $> 130\text{mg/dL}$. *Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές, apova για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Kruskal-Wallis για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται οι ημερήσιες προσλήψεις των εθελοντών σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά, όπως αυτές προέκυψαν από τις ανακλήσεις 24ώρου που λήφθηκαν κατά την αρχική τους αξιολόγηση. Σύμφωνα με την ανάλυση, τόσο η ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια και το ποσοστό των μακροθρεπτικών συστατικών (**Πίνακας 4**), όσο και η ημερήσια πρόσληψη των μικροθρεπτικών συστατικών (**Πίνακας 5**), δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων (όλα τα $p > 0,05$).

Πίνακας 4. Ημερήσια πρόσληψη ενέργειας, μακροθρεπτικών συστατικών και αλκοόλ των ομάδων στην αρχή της μελέτης.

Μεταβλητές	ΜΔ (v=8)	MTZ (v=10)	Ομάδα Ελέγχου (v=10)	P*
Ενέργεια (kcal)	2147 ± 586	2004 ± 862	1959 ± 698	0,86
<u>Μακροθρεπτικά</u>				
Υδατάνθρακες (% ενέργειας) εκ των οποίων	46,8 ± 8,8	45,4 ± 10,6	42,1 ± 10,9	0,61
Σάκχαρα (g)	93,5 ± 23,6	83,9 ± 33,4	84,4 ± 38	0,8
Πρωτεΐνη (% ενέργειας)	14,8 ± 4,3	17,0 ± 4,6	13,5 ± 4,1	0,22
Λίπος (% ενέργειας) εκ του οποίου	38,9 ± 7,7	37,6 ± 8,7	44,9 ± 9,8	0,18
Κορεσμένα λ.ο. (% ενέργειας)	12,3 ± 4,1	10,8 ± 2,9	11,6 ± 4,0	0,71
Πολυακόρεστα λ.ο. (% ενέργειας)	5,3 ± 1,2	4,9 ± 0,9	7,8 ± 5,6	0,37
Μονοακόρεστα λ.ο. (% ενέργειας)	17,8 ± 5,8	17,4 ± 4,5	21,9 ± 6,4	0,16
Διαιτητικές ίνες (g) (g/1000kcal)	17,8 ± 9,1	18,7 ± 8,9	18,7 ± 7,8	0,98
	8,5 ± 3,9	10,6 ± 5,7	9,7 ± 4	0,66
Αλκοόλ (g)	0	1,1 ± 2,4	0,8 ± 2,4	0,82

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο απονοα για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Kruskal-Wallis για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

Πίνακας 5. Ημερήσια πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών των ομάδων στην αρχή της μελέτης.

Μικροθρεπτικά συστατικά	ΜΔ (v=8)	MTZ (v=10)	Ομάδα Ελέγχου (v=10)	P*
Βιταμίνη Α (RE)	860,01 ± 614,08	575,44 ± 306,59	731,17 ± 517,98	0,47
Βήτα-καροτένιο (μg)	4431,45 ± 4022,66	1757,17 ± 1329,49	2860,86 ± 2727,3	0,15
Βιταμίνη C (mg)	90,99 ± 42,01	91,14 ± 72,81	103,99 ± 65,96	0,87
Βιταμίνη D (μg)	2,36 ± 2,05	3,45 ± 4,18	2,85 ± 3,58	0,8
Βιταμίνη E (mg)	0,53 ± 0,62	1,19 ± 2,5	1,32 ± 1,73	0,54
Άλφα-τοκοφερόλη (mg)	9,27 ± 4,65	8,55 ± 4,4	11,13 ± 6,86	0,56
Θειαμίνη (mg)	1,62 ± 0,42	1,35 ± 0,71	1,25 ± 0,57	0,41
Ριβοφλαβίνη (mg)	2,13 ± 1,02	1,69 ± 0,89	1,8 ± 0,68	0,55
Νιασίνη (mg)	22,49 ± 8,87	22,39 ± 11,39	15,9 ± 8,77	0,26
Βιταμίνη B6 (mg)	1,68 ± 0,43	1,7 ± 0,86	1,56 ± 1,02	0,93

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο απονοα για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Kruskal-Wallis για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

➤ **Αλλαγές στα χαρακτηριστικά του δείγματος κατά την εξάμηνη αξιολόγηση**

Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται οι αλλαγές στην πρόσληψη ενέργειας και τα μακροθρεπτικά συστατικά όπως αυτά εκτιμήθηκαν από τις ανακλήσεις 24ώρου, στους ασθενείς των ομάδων πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση. Ανάμεσα στις τρεις ομάδες, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά πέρα από την πρόσληψη λίπους ($p=0,03$). Επίσης, η πρωτεϊνική πρόσληψη της ομάδας ελέγχου εμφάνισε στατιστικά σημαντική αύξηση στο τέλος της παρέμβασης συγκριτικά με την αρχή ($p=0,05$). Τέλος, δεν εμφανίστηκε καμία άλλη στατιστικά σημαντική διαφορά εντός των ομάδων της μελέτης.

Στον **Πίνακα 7** παρουσιάζονται αντίστοιχα οι αλλαγές στην πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών των εθελοντών πριν και μετά την παρέμβαση, ανά ομάδα, καθώς και οι μεταξύ τους διαφορές. Τόσο από τις συγκρίσεις των τριών ομάδων, όσο και από τις αλλαγές εντός των ομάδων δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση.

Πίνακας 6. Αλλαγές στην πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών των ασθενών των διαφόρων ομάδων παρέμβασης κατά την αξιολόγηση του εξαμήνου.

Μεταβλητές	ΜΔ		P*	MTZ		P*	Ομάδα Ελέγχου		P*	P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Ενέργεια (kcal)	2147 ± 586	1817 ± 598	0,20	2004 ± 862	1718 ± 686	0,37	1959 ± 698	1924 ± 474	0,92	0,86
Υδατάνθρακες (% ενέργειας) ΕΚ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ	46,78 ± 8,79	47,0 ± 15,13	0,96	45,36 ± 10,58	50,88 ± 8,02	0,12	42,13 ± 10,93	39,23 ± 9,08	0,40	0,16
Σάκχαρα (g)	93,5 ± 23,57	86,78 ± 30,3	0,55	83,9 ± 33,37	90,29 ± 42,39	0,72	84,44 ± 38	67,56 ± 26,82	0,19	0,46
Διαιτητικές ίνες (g) (g/1000kcal)	17,78 ± 9,13 8,52 ± 3,95	21,71 ± 9,11 13,16 ± 7,31	0,4 0,1	18,73 ± 8,89 10,56 ± 5,66	24,36 ± 7,21 15,05 ± 4,26	0,14 0,12	18,7 ± 7,77 9,7 ± 3,97	19,93 ± 10,95 10,43 ± 4,92	0,77 0,64	0,73 0,27
Πρωτεΐνη (% ενέργειας)	14,84 ± 4,27	14,66 ± 4,42	0,94	16,97 ± 4,6	15,28 ± 4,03	0,43	13,5 ± 4,14	15,83 ± 3,61	0,05	0,54
Λίπος (% ενέργειας) ΕΚ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ	38,91 ± 7,68	39,81 ± 12,02	0,84	37,64 ± 8,7	34,93 ± 6,08	0,28	44,88 ± 9,84	46,75 ± 8,60	0,42	0,03
Κορεσμένα λ.ο. (% ενέργειας)	12,25 ± 4,13	11,25 ± 4,53	0,63	10,8 ± 2,9	8,8 ± 1,93	0,12	11,6 ± 4,03	12,35 ± 3,22	0,58	0,17
Πολυακόρεστα λ.ο. (% ενέργειας)	5,28 ± 1,16	5,64 ± 2,04	0,74	4,93 ± 0,92	5,2 ± 1,38	0,54	7,8 ± 5,64	7,85 ± 4,36	0,72	0,12
Μονοακόρεστα λ.ο. (% ενέργειας)	17,75 ± 5,8	18,13 ± 10,19	0,92	17,4 ± 4,53	17,6 ± 5,27	0,9	21,9 ± 6,35	21,76 ± 5,62	0,95	0,16

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης ανά ομάδα στην αρχή και στην εξάμηνη αξιολόγηση, μετά από έλεγχο paired samples t-test για τις ποσοτικές που ακολουθούν την κανονική κατανομή και Wilcoxon για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. ** Έλεγχος με RMANOVA

Πίνακας 7. Αλλαγές στην πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών των ασθενών των διαφόρων ομάδων παρέμβασης κατά την αξιολόγηση του εξαμήνου.

Μικροθρεπτικά Συστατικά	ΜΔ		Ρ*	MTZ		Ρ*	Ομάδα Ελέγχου		Ρ*	Ρ**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Βιταμίνη Α (RE)	860 ± 614	592 ± 419	0,39	575 ± 307	997 ± 826	0,16	731 ± 518	702 ± 473	0,91	0,9
Βήτα-καροτένιο (μg)	4431 ± 4023	2178 ± 2383	0,21	1757 ± 1329	3622 ± 3825	0,2	2861 ± 2727	3212 ± 3674	0,83	0,82
Βιταμίνη C (mg)	90,99 ± 42,01	91,1 ± 68,5	0,99	91,14 ± 72,81	138,94 ± 78,91	0,11	103,99 ± 65,96	127,42 ± 102,62	0,53	0,62
Βιταμίνη D (μg)	2,36 ± 2,05	1,67 ± 1,33	0,49	3,45 ± 4,18	2,96 ± 2,18	0,74	2,85 ± 3,58	2,21 ± 2,03	0,52	0,51
Βιταμίνη Ε (mg)	0,53 ± 0,62	0,39 ± 0,29	1	1,19 ± 2,5	2,28 ± 2,56	0,2	1,32 ± 1,73	0,92 ± 1,39	0,8	0,08
Άλφα-τοκοφερόλη (mg)	9,27 ± 4,65	9,35 ± 6,28	0,98	8,55 ± 4,4	10,08 ± 2,78	0,25	11,13 ± 6,86	10,76 ± 4,31	0,9	0,52
Θειαμίνη (mg)	1,62 ± 0,42	1,27 ± 0,41	0,09	1,35 ± 0,71	1,5 ± 0,7	0,57	1,25 ± 0,57	1,57 ± 0,74	0,32	0,99
Ριβοφλαβίνη (mg)	2,13 ± 1,02	1,79 ± 0,81	0,42	1,69 ± 0,89	2,03 ± 0,84	0,39	1,8 ± 0,68	1,63 ± 0,48	0,39	0,69
Νιασίνη (mg)	22,49 ± 8,87	20,71 ± 11,83	0,69	22,39 ± 11,39	20,32 ± 10,4	0,62	15,9 ± 8,77	20,28 ± 7,34	0,17	0,57
Βιταμίνη Β6 (mg)	1,68 ± 0,43	1,62 ± 0,61	0,86	1,7 ± 0,86	2,21 ± 0,97	0,29	1,56 ± 1,02	1,78 ± 0,82	0,58	0,44

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης ανά ομάδα στην αρχή και στην εξαμηνιαία αξιολόγηση, μετά από έλεγχο paired samples t-test για τις ποσοτικές που ακολουθούν την κανονική κατανομή και Wilcoxon για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. ** Έλεγχος με RMANOVA

Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζονται οι αλλαγές στην κατανάλωση τροφίμων και ομάδων τροφίμων, όπως αυτή προέκυψε μετά από επεξεργασία των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που συμπληρώθηκαν πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση, καθώς και η αλλαγή του δείκτη MedDietScore των τριών ομάδων της μελέτης. Πιο αναλυτικά, όσον αφορά τα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά, την πατάτα και το ψάρι, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανάλωσή τους μεταξύ των τριών ομάδων ($p<0,001$, $p=0,04$ και $p=0,01$, αντίστοιχα). Όσον αφορά τις αλλαγές εντός των ομάδων, η ομάδα της ΜΔ παρουσίασε σημαντική αύξηση στην κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών και των λαχανικών ($p=0,03$ και $p=0,002$, αντίστοιχα) ενώ μείωσε σημαντικά την κατανάλωση κόκκινου κρέατος ($p=0,01$). Η ομάδα του MTZ, παρουσίασε σημαντική αύξηση μόνο στην κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών ($p=0,02$), ενώ έδειξε μια τάση για αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών ($p=0,06$) και μείωση της κατανάλωσης πατάτας και αλκοόλ ($p=0,07$ και $p=0,09$, αντίστοιχα). Τέλος, όσον αφορά την υιοθέτηση της Μεσογειακής δίαιτας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων ($p=0,001$), και εντός των ομάδων, τόσο η ομάδα της ΜΔ όσο και η ομάδα του MTZ παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση στο δείκτη MedDietScore ($p=0,002$ και $p=0,01$, αντίστοιχα).

Στον **Πίνακα 9** παρουσιάζονται οι αλλαγές στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, στο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, καθώς και στη συνήθεια ύπνου κατά την εξάμηνη αξιολόγηση των εθελοντών της μελέτης. Μεταξύ των τριών ομάδων, στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε μόνο στη περιφέρεια μέσης των γυναικών ($p=0,04$). Παράλληλα, στις ομάδες ΜΔ και MTZ παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους ($p<0,001$ και $p=0,01$, αντίστοιχα) και του ΔΜΣ ($p<0,001$ και $p=0,007$, αντίστοιχα) κατά την εξάμηνη αξιολόγηση. Επίσης, στην ομάδα ΜΔ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά η περιφέρεια μέσης μόνο των ανδρών ($p<0,001$) ενώ αντίθετα στην ομάδα MTZ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά η περιφέρεια μέσης μόνο των γυναικών ($p=0,03$). Στην ομάδα ελέγχου δεν παρουσιάστηκε κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή στις προαναφερόμενες μεταβλητές (όλα τα $p>0,05$). Τέλος, όσον αφορά το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, τη συνολική διάρκεια ύπνου καθώς και τη συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Αϋπνίας Αθηνών, σε καμία από τις τρεις ομάδες δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την παρέμβαση (όλα τα $p>0,05$).

Πίνακας 8. Αλλαγές στην πρόσληψη ομάδων τροφίμων των ασθενών των διαφόρων ομάδων παρέμβασης κατά την αξιολόγηση του εξαμήνου.

Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)	ΜΔ		P*	MTZ		P*	Ομάδα Ελέγχου		P*	P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,66 ± 0,91	2,36 ± 0,62	0,03	0,98 ± 0,86	2,45 ± 0,88	0,02	0,29 ± 0,67	0,4 ± 0,62	0,11	<0,001
Πατάτες	0,28 ± 0,19	0,24 ± 0,12	0,55	0,31 ± 0,21	0,15 ± 0,1	0,07	0,27 ± 0,21	0,39 ± 0,22	0,16	0,04
Φρούτα	1,71 ± 1,22	2,58 ± 1,15	0,12	2,07 ± 0,98	2,21 ± 1	0,64	1,45 ± 1,23	1,67 ± 1,15	0,65	0,3
Λαχανικά	1,44 ± 0,59	2,37 ± 0,74	0,002	2,17 ± 0,41	2,63 ± 0,38	0,06	2,67 ± 0,98	2,56 ± 0,87	0,74	0,06
Όσπρια	0,46 ± 0,19	0,55 ± 0,47	0,66	0,48 ± 0,44	0,6 ± 0,37	0,47	0,51 ± 0,43	0,39 ± 0,23	0,34	0,49
Ψάρι	0,48 ± 0,33	0,7 ± 0,28	0,21	0,61 ± 0,24	0,86 ± 0,4	0,14	0,42 ± 0,28	0,35 ± 0,33	0,4	0,01
Κόκκινο κρέας	1,52 ± 0,61	0,97 ± 0,62	0,01	1,17 ± 0,64	0,76 ± 0,31	0,11	1,35 ± 0,71	1,41 ± 0,4	0,84	0,11
Πουλερικά	0,53 ± 0	0,79 ± 0,5	0,1	0,71 ± 0,48	0,74 ± 0,45	0,89	0,6 ± 0,37	0,96 ± 0,56	0,06	0,76
Πλήρη γαλακτοκομικά	0,33 ± 0,36	0,43 ± 0,69	0,87	0,51 ± 0,62	0,24 ± 0,39	0,21	0,51 ± 0,55	0,52 ± 0,6	0,83	0,76
Ελαιόλαδο	1,88 ± 0,35	1,76 ± 0,68	0,66	1,8 ± 0,42	2 ± 0	0,16	1,9 ± 0,32	2 ± 0	0,32	0,53
Αλκοόλ	0,38 ± 0,41	0,25 ± 0,3	0,22	0,37 ± 0,36	0,25 ± 0,25	0,09	0,14 ± 0,22	0,27 ± 0,25	0,07	0,63
MedDietScore	30,75 ± 3,2	36,5 ± 4,66	0,002	32,6 ± 4,3	38 ± 2,74	0,01	29 ± 3,62	29,8 ± 4,34	0,57	0,001

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης ανά ομάδα στην αρχή και στην εξάμηνη αξιολόγηση, μετά από έλεγχο paired samples t-test για τις ποσοτικές που ακολουθούν την κανονική κατανομή και Wilcoxon για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. ** Έλεγχος με RMANOVA

Πίνακας 9. Αλλαγές στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, στη σωματική δραστηριότητα και στη συνήθεια ύπνου των ασθενών των διαφόρων ομάδων παρέμβασης κατά την αξιολόγηση του εξαμήνου.

Μεταβλητές	ΜΔ		P*	MTZ		P*	Ομάδα Ελέγχου		P*	P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Σωματικό Βάρος (kg)	94,1 ± 24,5	89,6 ± 24,7	<0,001	99,7 ± 13	95,3 ± 11,6	0,01	80,2 ± 13,7	80,2 ± 13	0,97	0,09
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	31,0 ± 6,1	29,5 ± 6,2	<0,001	33,5 ± 4,2	31,9 ± 3,3	0,007	27,8 ± 4,3	27,9 ± 4,6	0,79	0,09
Περιφέρεια Μέσης (cm)	103,75 ± 7,64	98,33 ± 8,24	<0,001	109,64 ± 5,69	106,14 ± 7,52	0,16	102,33 ± 6,06	98,42 ± 1,8	0,12	0,07
Άντρες	116 ± 8,49	114 ± 11,31	0,5	115,17 ± 8,22	108,33 ± 9,07	0,03	88 ± 10,17	93,25 ± 12,1	0,06	0,04
Γυναίκες										
Άσκηση (PAL)	1,28 ± 0,15	1,3 ± 0,13	0,81	1,26 ± 0,2	1,31 ± 0,14	0,28	1,39 ± 0,12	1,35 ± 0,16	0,36	0,26
Συνολική Διάρκεια Ύπνου	6,81 ± 1,41	6,63 ± 0,79	0,71	5,85 ± 1,42	5,85 ± 1,51	1	7,05 ± 2,01	7,15 ± 1,76	0,81	0,16
Συνολική βαθμολογία στην κλίμακα Αϋπνίας Αθηνών	5,88 ± 2,75	3,5 ± 3,89	0,06	6,1 ± 6,06	3,9 ± 5,36	0,2	3,6 ± 4,25	2,9 ± 6,24	0,65	0,67

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης ανά ομάδα στην αρχή και στην εξαμηνιαία αξιολόγηση, μετά από έλεγχο paired samples t-test για τις ποσοτικές που ακολουθούν την κανονική κατανομή και Wilcoxon για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. ** Έλεγχος με RMANOVA

➤ **Συγκρίσεις μεταξύ των διαφορών (εξάμηνο - αρχή) στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των διαφορών ομάδων της μελέτης.**

Στον **Πίνακα 10** παρουσιάζονται οι διαφορές (εξάμηνο μείον αρχή) στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών των διαφορών ομάδων της μελέτης. Από τη σύγκριση των διαφορών, στατιστικά σημαντική διαφορά παρουσιάστηκε τόσο στο ΔΜΣ ($p=0,004$) όσο και στο σωματικό βάρος των ασθενών ($p=0,008$) μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης, όπου η μείωση και των δύο αυτών μεταβλητών στις ομάδες ΜΔ και ΜΤΖ ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 10. Σύγκριση μεταξύ των διαφορών (εξάμηνο - αρχή) στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών των διαφορών ομάδων της μελέτης.

Μεταβλητή	ΜΔ	ΜΤΖ	Ομάδα ελέγχου	P*
ΔΜΣ (kg/m^2)	$-1.51 \pm 0,41$	$-1.56 \pm 1,44$	$0,09 \pm 1,1$	0,004
Σωματικό Βάρος	$-4,46 \pm 0,86$	$-4,4 \pm 4,24$	$- 0,04 \pm 3.24$	0,008

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο απονοα για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Kruskal-Wallis για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

➤ **Συγκρίσεις μεταξύ των διαφορών (εξάμηνο - αρχή) στην δίαιτα των ασθενών των ομάδων παρέμβασης της μελέτης.**

Τέλος, οι πίνακες που ακολουθούν περιγράφουν τις διαφορές (εξάμηνο μείον αρχή) στην πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών (**Πίνακας 11**) καθώς και τις διαφορές στην πρόσληψη ομάδων τροφίμων (**Πίνακας 12**) των εθελοντών που συμπεριλήφθηκαν στις ομάδες που πραγματοποιήθηκε η εξάμηνη παρέμβαση. Από τη σύγκριση των διαφορών, η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά εμφανίστηκε στην κατανάλωση λαχανικών ($p=0,05$) όπου η αύξηση στην ομάδα της ΜΔ ήταν διπλάσια σε σχέση με της ομάδας ΜΤΖ ($0,92 \pm 0,53$ έναντι $0,46 \pm 0,41$, αντίστοιχα).

Τέλος, από τη σύγκριση των διαφορών του ΔΜΣ, της περιφέρειας μέσης και της σωματικής δραστηριότητας (PAL), δεν εμφανίστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων παρέμβασης (όλα τα $p > 0,05$).

Πίνακας 11. Συγκρίσεις μεταξύ των διαφορών (εξάμηνο-αρχή) στην πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών των ασθενών των ομάδων παρέμβασης της μελέτης.

Μεταβλητές	ΜΔ (ν=8)	MTZ (ν=10)	P*
Ενέργεια (kcal)	-330 ± 667	-286 ± 966	0,92
Υδατάνθρακες (% ενέργειας) εκ των οποίων	0,24 ± 13,4	5,52 ± 10,06	0,35
Σάκχαρα (g)	-6,73 ± 30,66	6,39 ± 55,38	0,56
Διαιτητικές Ίνες (g)	3,94 ± 12,45	5,63 ± 11,13	0,77
Πρωτεΐνη (% ενέργειας)	-0,18 ± 5,85	-1,69 ± 6,47	0,61
Λίπος (% ενέργειας) εκ του οποίου	0,9 ± 11,94	-2,71 ± 7,43	0,44
Κορεσμένα λ.ο. (% ενέργειας)	-1,0 ± 5,66	-2,0 ± 3,68	0,66
Πολυακόρεστα λ.ο. (% ενέργειας)	0,36 ± 2,35	0,27 ± 1,44	0,97
Μονοακόρεστα λ.ο. (% ενέργειας)	0,38 ± 9,91	0,2 ± 4,69	0,96

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης ανά ομάδα στην αρχή και στην εξάμηνη αξιολόγηση, μετά από έλεγχο Independent samples t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Mann-Whitney U για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

Πίνακας 12. Συγκρίσεις μεταξύ των διαφορών (εξάμηνο-αρχή) στην πρόσληψη ομάδων τροφίμων των ασθενών των ομάδων παρέμβασης της μελέτης.

Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)	ΜΔ (v=8)	ΜΤΖ (v=10)	P*
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	1,7 ± 1,26	1,47 ± 1,52	0,45
Πατάτες	-0,04 ± 0,19	-0,16 ± 0,27	0,4
Φρούτα	0,88 ± 1,39	0,14 ± 0,9	0,19
Λαχανικά	0,92 ± 0,53	0,46 ± 0,41	0,05
Όσπρια	0,09 ± 0,42	0,12 ± 0,62	0,53
Ψάρι	0,22 ± 0,45	0,25 ± 0,49	0,9
Κόκκινο κρέας	-0,56 ± 0,4	-0,42 ± 0,74	0,64
Πουλερικά	0,27 ± 0,5	0,04 ± 0,73	0,46
Πλήρη γαλακτοκομικά	0,1 ± 0,48	-0,26 ± 0,59	0,17
Ελαιόλαδο	-0,12 ± 0,81	0,2 ± 0,42	0,39
Αλκοόλ	-0,13 ± 0,28	-0,11 ± 0,19	0,85
MedDietScore	5,75 ± 3,45	5,4 ± 5,52	0,88

*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης ανά ομάδα στην αρχή και στην εξάμηνη αξιολόγηση, μετά από έλεγχο Independent samples t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Mann-Whitney U για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων διαίτας και άσκησης στα άτομα με NAFLD έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία χρόνια. Επίσης, η ανάλυση των διατροφικών προτύπων και η συσχέτισή τους με διάφορες κλινικές εκβάσεις έχει πλέον αναδειχθεί ως μια εναλλακτική προσέγγιση που κερδίζει ολοένα το ενδιαφέρον των ερευνητών. Τις τελευταίες δεκαετίες, πολλά διαιτητικά πρότυπα έχουν προταθεί ως ιδανικά πρότυπα διαίτας για την πρόληψη και αντιμετώπιση της NAFLD. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει και να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα μιας εξάμηνης παρέμβασης που βασιζόταν είτε στη Μεσογειακή διαίτα είτε στο Μεσογειακό τρόπο ζωής σε ένα δείγμα ατόμων με NAFLD, συγκριτικά με τη συνήθη τακτική αντιμετώπιση, ως προς τη βελτίωση των συνηθειών διαίτας και άσκησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ομάδα που δέχτηκε την παρέμβαση που βασιζόταν στο Μεσογειακό τρόπο ζωής δεν ανέδειξε κάποιο επιπλέον όφελος σε ότι αφορά τις συνήθειες διαίτας και άσκησης σε σχέση με την ομάδα της Μεσογειακής διαίτας, ενώ αντίθετα, και οι δύο παρεμβάσεις βελτίωσαν σημαντικά κάποιες από τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Όσον αφορά την προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα, σύμφωνα με το δείκτη MedDietScore, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων που προέκυψε κυρίως λόγω του ότι οι ομάδες ΜΔ και ΜΤΖ αύξησαν στατιστικά σημαντικά την κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών και του ψαριού κατά την εξάμηνη αξιολόγηση. Αυτό αποδεικνύει ότι ως προς τους διατροφικούς στόχους η παρέμβαση ήταν αποτελεσματική. Σε κλινική δοκιμή με δείγμα 90 ατόμων με NAFLD παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση της προσκόλλησης στην Μεσογειακή διαίτα από τον πρώτο κιόλας μήνα της παρέμβασης, με περαιτέρω σταδιακή αύξηση στους τρεις και έξι μήνες μετά [269].

Όσο αφορά τη σωματική δραστηριότητα και τις συνήθειες ύπνου, δεν παρουσιάστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην εξάμηνη αξιολόγηση μεταξύ των ομάδων, αν και η ομάδα ΜΔ έδειξε μια τάση για μείωση του δείκτη αϋπνίας. Ωστόσο, αναμέναμε μια διαφοροποίηση στην ομάδα ΜΤΖ όπου τα άτομα λάμβαναν σε κάθε συνεδρία εντατικές οδηγίες για την υιοθέτηση ενός δραστήριου τρόπου ζωής με ενίσχυση της αυτοαποτελεσματικότητας σε σχέση με την αύξηση της άσκησης και επίλυση των όποιων προβλημάτων προέκυπταν. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει ίσως τη δυσκολία για τροποποίηση άλλων συνηθειών του τρόπου ζωής, όπως τις συνήθειες ύπνου και

άσκησης, σε άτομα μέσης ηλικίας. Τα αποτελέσματα αυτά, έρχονται σε αντίθεση με τρεις άλλες μελέτες όπου η παρέμβαση στη σωματική δραστηριότητα με την τεχνική της γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξησή της [269, 280, 281]. Ωστόσο, στη μελέτη των Greef και συν. [281], όπου η παρέμβαση συνδυάστηκε και με τη χρήση βηματομετρητή, να μεν βραχυπρόθεσμα αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας αλλά μακροπρόθεσμα επανήλθαν στα αρχικά. Επίσης, η χρήση αντί βηματομετρητή, επιταχυνσιόμετρου, πιθανώς να προωθούσε την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας των εθελοντών της ομάδας MTZ καθώς όπως διαπιστώθηκε στη μελέτη των Ayabe και συν. [282] σε άτομα με χρόνιες παθήσεις, η χρήση επιταχυνσιόμετρου ήταν πιο αποτελεσματική στην αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας σε σχέση με τη χρήση βηματομετρητή. Πολλές είναι οι μελέτες της υπάρχουσας βιβλιογραφίας που υπογραμμίζουν ότι για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων στη σωματική δραστηριότητα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στρατηγικές κινήτρων και τεχνικές όπως είναι η παροχή οδηγιών, η ενίσχυση της προσπάθειας και της αυτοαποτελεσματικότητας, η διαχείριση του χρόνου και ο σχεδιασμός ενός πλάνου δράσης [283].

Όσον αφορά την αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών μετά από την εξάμηνη παρέμβαση, μεταξύ των τριών ομάδων, στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρξε μόνο στην περιφέρεια μέσης των γυναικών, ενώ στην περιφέρεια μέσης των ανδρών, στο σωματικό βάρος και στο ΔΜΣ όχι. Το γεγονός ότι το σωματικό βάρος και ο ΔΜΣ δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων οφείλεται στο ότι η ομάδα ελέγχου είχε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο τόσο ΔΜΣ όσο και σωματικό βάρος στην αρχή της μελέτης. Αυτό μάλιστα επιβεβαιώθηκε, καθώς μετά από σύγκριση μεταξύ των διαφορών (εξάμηνο - αρχή) του ΔΜΣ και του σωματικού βάρους των ασθενών και των τριών ομάδων της μελέτης, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Εντός των ομάδων, στις ομάδες ΜΔ και MTZ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά το σωματικό βάρος και ο ΔΜΣ. Παράλληλα στην ομάδα ΜΔ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά η περιφέρεια μέσης μόνο των ανδρών ενώ αντίθετα στην ομάδα MTZ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά η περιφέρεια μέσης μόνο των γυναικών. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τη κλινική δοκιμή των Trovato και συν. [269] όπου αντίστοιχα σε άτομα με NAFLD που δέχτηκαν παρέμβαση με Μεσογειακού τύπου δίαιτα εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ από τον πρώτο κιάλας μήνα της παρέμβασης και επιπλέον μείωση του ενδοηπατικού λίπους. Αντίθετα, τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη σε άτομα με NAFLD, μετά από 6 εβδομάδες παρέμβασης με μεσογειακού τύπου δίαιτα, ο

ΔΜΣ, το σωματικό βάρος και η περιφέρεια μέσης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [268].

Η παρούσα μελέτη αποτελεί, απ' όσο γνωρίζουμε, την πρώτη κλινική μελέτη η οποία σύγκρινε παρεμβάσεις που βασίζονταν στη Μεσογειακή διαίτα και στο Μεσογειακό τρόπο ζωής σε άτομα με NAFLD. Μεταξύ των πλεονεκτημάτων της μελέτης είναι η χρησιμοποίηση ομάδας ελέγχου για τις συγκρίσεις των δυο παρεμβάσεων. Επίσης, οι εθελοντές δεν ακολουθούσαν κάποια συγκεκριμένη διαίτα ή δεν είχαν αλλάξει τις διατροφικές τους συνήθειες λόγω διάγνωσης της νόσου, γεγονός που θα μπορούσε να τροποποιήσει τα αποτελέσματα της παρέμβασης. Επίσης, για τη μείωση του σφάλματος ανάκλησης, η συνέντευξη έγινε από ειδικό διαιτολόγο/διατροφολόγο ή φοιτητή του τμήματος Διαιτολογίας-Διατροφής. Συνολικά συμπληρώθηκαν 2 ανακλήσεις 24ώρου και ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης ώστε να είναι αντιπροσωπευτικές οι καταγραφές της πραγματικής κατανάλωσης των εθελοντών. Περιορισμοί της παρούσας μελέτης αποτελούν το σφάλμα ανάκλησης που μπορεί να είναι είτε η υποεκτίμηση είτε η υπερεκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης, το γεγονός ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (σωματικό βάρος, ΔΜΣ) ανάμεσα στις τρεις ομάδες στην αρχή της μελέτης, καθώς επίσης και η μη πρόσβαση σε κλινικοεργαστηριακούς δείκτες καθιστά δυσχερή τη διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ των παρεμβάσεων της μελέτης. Τέλος, ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός είναι το μικρό δείγμα της μελέτης που είναι ανίκανο να αναδείξει τις πραγματικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης με την ομάδα ελέγχου αλλά και εντός των ομάδων.

Συμπερασματικά, μία εξάμηνη παρέμβαση με ομαδικές συνεδρίες σε άτομα με NAFLD που στόχευε στην υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας και του Μεσογειακού τρόπου ζωής, ήταν ικανή να βελτιώσει τις διατροφικές τους συνήθειες και να οδηγήσει στην απώλεια βάρους, αλλά δεν φάνηκε να βελτιώνει και τον συνολικότερο τρόπο ζωής. Για το λόγο αυτό, κρίνεται αναγκαία η εντατικοποίηση της παρέμβασης ως προς τους στόχους για αύξηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας και βελτίωση των συνηθειών ύπνου, έτσι ώστε να αναδειχθεί εάν ένα πρότυπο Μεσογειακού τρόπου ζωής μπορεί να παρέχει επιπλέον όφελος στην αντιμετώπιση της NAFLD, συγκρινόμενη με την υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας αυτής καθαυτής ή της μη παρέμβασης. Τέλος, καθώς οι αλλαγές στη διαίτα συσχετίστηκαν με μειωμένο σωματικό βάρος, χαμηλότερο ΔΜΣ και σημαντικά μικρότερη περιφέρεια μέσης, η επίδραση αυτής της αλλαγής μένει να

επιβεβαιωθεί στο μεγαλύτερο δείγμα και να συσχετιστεί με κλινικοεργαστηριακούς δείκτες της NAFLD.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Watanabe, S., et al., *Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatol Res, 2015. **45**(4): p. 363-77.
2. Ludwig, J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clin Proc, 1980. **55**(7): p. 434-8.
3. Kneeman, J.M., J. Misdraji, and K.E. Corey, *Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease*. Therap Adv Gastroenterol, 2012. **5**(3): p. 199-207.
4. Neuschwander-Tetri, B.A., *Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome*. Am J Med Sci, 2005. **330**(6): p. 326-35.
5. Hassan, K., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(34): p. 12082-101.
6. Ratziu, V., et al., *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*. J Hepatol, 2010. **53**(2): p. 372-84.
7. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology*. Gastroenterology, 2012. **142**(7): p. 1592-609.
8. Hellerbrand, C., *Pathophysiological similarities and synergisms in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis*. Dig Dis, 2010. **28**(6): p. 783-91.
9. Clark, J.M. and A.M. Diehl, *Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 248-50.
10. Bellentani, S., et al., *Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Dis, 2010. **28**(1): p. 155-61.
11. Lazo, M., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Am J Epidemiol, 2013. **178**(1): p. 38-45.
12. Bellentani, S., et al., *The epidemiology of fatty liver*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(11): p. 1087-93.
13. Williams, C.D., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study*. Gastroenterology, 2011. **140**(1): p. 124-31.
14. Browning, J.D., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1387-95.
15. Papatheodoridis, G.V., et al., *High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(4): p. 281-7.
16. Giannousis, I.P., et al., *The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(2): p. 172-9.
17. Zois, C.D., et al., *Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(31): p. 3944-9.
18. Kojima, S., et al., *Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background*. J Gastroenterol, 2003. **38**(10): p. 954-61.
19. Shen, H.C., et al., *Relationship between obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease in the elderly agricultural and fishing population of Taiwan*. Clin Interv Aging, 2014. **9**: p. 501-8.

20. Yu, X.Y., et al., *[The association between body mass index and non-alcoholic fatty liver disease]*. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014. **43**(5): p. 546-32.
21. Vendhan, R., et al., *Comparison of characteristics between nonobese and overweight/obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease in a South Indian population*. Diabetes Technol Ther, 2014. **16**(1): p. 48-55.
22. Gupte, P., et al., *Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(8): p. 854-8.
23. Jimba, S., et al., *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults*. Diabet Med, 2005. **22**(9): p. 1141-5.
24. Assy, N., et al., *Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients*. Dig Dis Sci, 2000. **45**(10): p. 1929-34.
25. Tomizawa, M., et al., *Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes*. Biomed Rep, 2014. **2**(5): p. 633-636.
26. Jung, K.Y., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis associated with metabolic syndrome: relationship to insulin resistance and liver histology*. J Clin Gastroenterol, 2014. **48**(10): p. 883-8.
27. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 917-23.
28. Toshikuni, N., et al., *Comparison of the relationships of alcoholic and nonalcoholic fatty liver with hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia*. J Clin Biochem Nutr, 2013. **52**(1): p. 82-8.
29. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(5): p. 525-40.
30. Weiss, J., M. Rau, and A. Geier, *Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(26): p. 447-52.
31. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal*. J Hepatol, 2013. **58**(5): p. 1007-19.
32. Bayard, M., J. Holt, and E. Boroughs, *Nonalcoholic fatty liver disease*. Am Fam Physician, 2006. **73**(11): p. 1961-8.
33. Dietrich, P. and C. Hellerbrand, *Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014. **28**(4): p. 637-53.
34. Wilkins, T., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and management*. Am Fam Physician, 2013. **88**(1): p. 35-42.
35. Chalasani, N., 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): p. 2005-23.
36. Loria, P., et al., *Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee*. Dig Liver Dis, 2010. **42**(4): p. 272-82.
37. Fracanzani, A.L., et al., *Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes*. Hepatology, 2008. **48**(3): p. 792-8.
38. Musso, G., et al., *Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity*. Ann Med, 2011. **43**(8): p. 617-49.

39. Adams, L.A., et al., *The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies*. J Hepatol, 2005. **42**(1): p. 132-8.
40. Brunt, E.M. and D.G. Tiniakos, *Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(42): p. 5286-96.
41. *KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Mol Hepatol, 2013. **19**(4): p. 325-48.
42. Kwok, R., et al., *Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease--the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments*. Aliment Pharmacol Ther, 2014. **39**(3): p. 254-69.
43. Festi, D., et al., *Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease -- availability and accuracy of non-invasive methods*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **37**(4): p. 392-400.
44. McPherson, S., et al., *Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Gut, 2010. **59**(9): p. 1265-9.
45. Ekstedt, M., et al., *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes*. Hepatology, 2006. **44**(4): p. 865-73.
46. Day, C.P., *Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis*. Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 375-8.
47. Martin-Dominguez, V., et al., *Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Rev Esp Enferm Dig, 2013. **105**(7): p. 409-20.
48. Teli, M.R., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study*. Hepatology, 1995. **22**(6): p. 1714-9.
49. Pais, R., et al., *A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver*. J Hepatol, 2013. **59**(3): p. 550-6.
50. McCullough, A.J., *The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Liver Dis, 2004. **8**(3): p. 521-33, viii.
51. de Alwis, N.M. and C.P. Day, *Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears*. J Hepatol, 2008. **48 Suppl 1**: p. S104-12.
52. Fassio, E., et al., *Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies*. Hepatology, 2004. **40**(4): p. 820-6.
53. Torres, D.M. and S.A. Harrison, *Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil*. Semin Liver Dis, 2012. **32**(1): p. 30-8.
54. Sanyal, A.J., et al., *Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C*. Hepatology, 2006. **43**(4): p. 682-9.
55. Yki-Jarvinen, H., *Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014.
56. Adams, L.A., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 113-21.
57. Ong, J.P., A. Pitts, and Z.M. Younossi, *Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. **49**(4): p. 608-12.
58. Ruhl, C.E. and J.E. Everhart, *Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population*. Gastroenterology, 2009. **136**(2): p. 477-85 e11.
59. Argo, C.K., et al., *Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis*. J Hepatol, 2009. **51**(2): p. 371-9.

60. Clark, J.M., *The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults*. J Clin Gastroenterol, 2006. **40 Suppl 1**: p. S5-10.
61. Maheshwari, A. and P.J. Thuluvath, *Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related?* Am J Gastroenterol, 2006. **101**(3): p. 664-8.
62. Li, H., et al., *Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009. **8**(4): p. 377-82.
63. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
64. Frith, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in older people*. Gerontology, 2009. **55**(6): p. 607-13.
65. Hashimoto, E., et al., *The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatol Res, 2005. **33**(2): p. 72-6.
66. Hashimoto, E., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. J Gastroenterol, 2009. **44 Suppl 19**: p. 89-95.
67. Lee, J.Y., et al., *Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center*. J Hepatol, 2007. **47**(2): p. 239-44.
68. Ioannou, G.N., E.J. Boyko, and S.P. Lee, *The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(1): p. 76-82.
69. Liangpunsakul, S. and N. Chalasani, *Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III)*. Am J Med Sci, 2005. **329**(3): p. 111-6.
70. Miyaaki, H., et al., *Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis*. Liver Int, 2008. **28**(4): p. 519-24.
71. Vernon, G., A. Baranova, and Z.M. Younossi, *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(3): p. 274-85.
72. Pais, R. and V. Ratzl, *[Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease]*. Rev Prat, 2012. **62**(10): p. 1416-8, 1420-1.
73. Chen, Z.W., et al., *Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease*. J Zhejiang Univ Sci B, 2008. **9**(8): p. 616-22.
74. Kallwitz, E.R., et al., *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides*. Dig Dis Sci, 2008. **53**(5): p. 1358-63.
75. Ong, J.P., et al., *Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients*. Obes Surg, 2005. **15**(3): p. 310-5.
76. Sorrentino, P., et al., *Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study*. J Hepatol, 2004. **41**(5): p. 751-7.
77. Yang, J.D., et al., *Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2014. **59**(4): p. 1406-14.
78. Florentino, G.S., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women*. Arq Gastroenterol, 2013. **50**(3): p. 180-5.
79. Bambha, K., et al., *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2012. **55**(3): p. 769-80.
80. Mohanty, S.R., et al., *Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2009. **50**(4): p. 797-804.

81. Guerrero, R., et al., *Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox?* Hepatology, 2009. **49**(3): p. 791-801.
82. Fleischman, M.W., et al., *NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(17): p. 4987-93.
83. Hui, E., et al., *Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines*. J Diabetes Investig, 2013. **4**(5): p. 413-25.
84. Pearlman, M. and R. Loomba, *State of the art: treatment of nonalcoholic steatohepatitis*. Curr Opin Gastroenterol, 2014. **30**(3): p. 223-37.
85. Talim, M., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients: response to Targher et al. and Hu et al*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. e55; author reply e56.
86. Solga, S.F., et al., *Race and comorbid factors predict nonalcoholic fatty liver disease histopathology in severely obese patients*. Surg Obes Relat Dis, 2005. **1**(1): p. 6-11.
87. Chalasani, N., 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*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(6): p. 811-26.
88. Bloomgarden, Z.T., *Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 824-30.
89. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. Diabetes, 2001. **50**(8): p. 1844-50.
90. Younossi, Z.M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 262-5.
91. Seo, H.I., et al., *Which metabolic syndrome criteria best predict the presence of non-alcoholic fatty liver disease?* Diabetes Res Clin Pract, 2012. **95**(1): p. 19-24.
92. Kim, C.H. and Z.M. Younossi, *Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome*. Cleve Clin J Med, 2008. **75**(10): p. 721-8.
93. Souza, M.R., et al., *Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease*. Arq Gastroenterol, 2012. **49**(1): p. 89-96.
94. Kwon, Y.M., et al., *Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(12): p. 1852-8.
95. Hamaguchi, M., et al., *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Intern Med, 2005. **143**(10): p. 722-8.
96. Wang, Y., et al., *Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease*. Exp Ther Med, 2013. **6**(1): p. 77-84.
97. Paiva, T. and H. Attarian, *Obstructive sleep apnea and other sleep-related syndromes*. Handb Clin Neurol, 2014. **119**: p. 251-71.
98. Tanne, F., et al., *Chronic liver injury during obstructive sleep apnea*. Hepatology, 2005. **41**(6): p. 1290-6.
99. Savransky, V., et al., *Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury*. Hepatology, 2007. **45**(4): p. 1007-13.
100. Zamora-Valdes, D. and N. Mendez-Sanchez, *Experimental evidence of obstructive sleep apnea syndrome as a second hit accomplice in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis*. Ann Hepatol, 2007. **6**(4): p. 281-3.
101. Musso, G., et al., *Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis*. Obes Rev, 2013. **14**(5): p. 417-31.

102. Nobili, V., et al., *Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(1): p. 66-76.
103. Hooper, A.J., L.A. Adams, and J.R. Burnett, *Genetic determinants of hepatic steatosis in man*. J Lipid Res, 2011. **52**(4): p. 593-617.
104. Chitturi, S., et al., *HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity*. Hepatology, 2002. **36**(1): p. 142-9.
105. Hijona, E., et al., *Inflammatory mediators of hepatic steatosis*. Mediators Inflamm, 2010. **2010**: p. 837419.
106. Schwimmer, J.B., et al., *Heritability of nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1585-92.
107. Romeo, S., et al., *Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Genet, 2008. **40**(12): p. 1461-5.
108. Zain, S.M., et al., *A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease*. Hum Genet, 2012. **131**(7): p. 1145-52.
109. Mencin, A.A. and J.E. Lavine, *Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease*. Pediatr Clin North Am, 2011. **58**(6): p. 1375-92, x.
110. Chamoun, Z., et al., *PNPLA3/adiponutrin functions in lipid droplet formation*. Biol Cell, 2013. **105**(5): p. 219-33.
111. Hernaez, R., et al., *Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(9): p. 1183-1190 e2.
112. Pitsavos, C., et al., *Diet, exercise and the metabolic syndrome*. Rev Diabet Stud, 2006. **3**(3): p. 118-26.
113. Gerber, L., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **36**(8): p. 772-81.
114. Price, J.K., et al., *Comparison of activity level among patients with chronic liver disease*. Disabil Rehabil, 2013. **35**(11): p. 907-12.
115. Westerbacka, J., et al., *Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 2804-9.
116. Toshimitsu, K., et al., *Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis*. Nutrition, 2007. **23**(1): p. 46-52.
117. Solga, S., et al., *Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease*. Dig Dis Sci, 2004. **49**(10): p. 1578-83.
118. Abdelmalek, M.F., et al., *Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1961-71.
119. Ouyang, X., et al., *Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. **48**(6): p. 993-9.
120. Abid, A., et al., *Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome*. J Hepatol, 2009. **51**(5): p. 918-24.
121. Musso, G., et al., *Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 909-16.
122. Krishna Mohan, I. and U.N. Das, *Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids*. Nutrition, 2001. **17**(2): p. 126-51.

123. Nobili, V., et al., *Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(4): p. 547-53.
124. Zein, C.O., et al., *Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2011. **54**(4): p. 753-9.
125. Yuan, H., J.Y. Shyy, and M. Martins-Green, *Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1*. J Hepatol, 2009. **51**(3): p. 535-47.
126. Chen, H., et al., *Detrimental metabolic effects of combining long-term cigarette smoke exposure and high-fat diet in mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. **293**(6): p. E1564-71.
127. Chiang, P.H., T.Y. Chang, and J.D. Chen, *Synergistic effect of fatty liver and smoking on metabolic syndrome*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(42): p. 5334-9.
128. Henao-Mejia, J., et al., *Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity*. Nature, 2012. **482**(7384): p. 179-85.
129. Haub, S., et al., *Serotonin reuptake transporter (SERT) plays a critical role in the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010. **298**(3): p. G335-44.
130. Verdam, F.J., et al., *Novel evidence for chronic exposure to endotoxin in human nonalcoholic steatohepatitis*. J Clin Gastroenterol, 2011. **45**(2): p. 149-52.
131. Volynets, V., et al., *Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Dig Dis Sci, 2012. **57**(7): p. 1932-41.
132. Spruss, A., et al., *Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice*. Hepatology, 2009. **50**(4): p. 1094-104.
133. Donnelly, K.L., et al., *Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. J Clin Invest, 2005. **115**(5): p. 1343-51.
134. Cnop, M., et al., *The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments*. Diabetes, 2002. **51**(4): p. 1005-15.
135. Miyazaki, Y., et al., *Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **283**(6): p. E1135-43.
136. Bugianesi, E., et al., *Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms*. Diabetologia, 2005. **48**(4): p. 634-42.
137. Puri, P., et al., *Activation and dysregulation of the unfolded protein response in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2008. **134**(2): p. 568-76.
138. Hummasti, S. and G.S. Hotamisligil, *Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes*. Circ Res, 2010. **107**(5): p. 579-91.
139. Ozcan, U., et al., *Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes*. Science, 2004. **306**(5695): p. 457-61.
140. Schwabe, R.F., et al., *Differential requirement for c-Jun NH2-terminal kinase in TNFalpha- and Fas-mediated apoptosis in hepatocytes*. FASEB J, 2004. **18**(6): p. 720-2.
141. Gregor, M.F., et al., *Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss*. Diabetes, 2009. **58**(3): p. 693-700.
142. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* Gastroenterology, 1998. **114**(4): p. 842-5.
143. Robertson, G., I. Leclercq, and G.C. Farrell, *Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001. **281**(5): p. G1135-9.

144. Halliwell, B., *Biochemistry of oxidative stress*. Biochem Soc Trans, 2007. **35**(Pt 5): p. 1147-50.
145. Skulachev, V.P., *Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants*. Q Rev Biophys, 1996. **29**(2): p. 169-202.
146. Murphy, M.P., *How mitochondria produce reactive oxygen species*. Biochem J, 2009. **417**(1): p. 1-13.
147. Roden, M., et al., *Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans*. J Clin Invest, 1996. **97**(12): p. 2859-65.
148. Garcia-Ruiz, C., et al., *Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: cause or consequence?* Free Radic Res, 2013. **47**(11): p. 854-68.
149. Sanyal, A.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1183-92.
150. Miele, L., et al., *Hepatic mitochondrial beta-oxidation in patients with nonalcoholic steatohepatitis assessed by 13C-octanoate breath test*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(10): p. 2335-6.
151. Rolo, A.P., J.S. Teodoro, and C.M. Palmeira, *Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis*. Free Radic Biol Med, 2012. **52**(1): p. 59-69.
152. McGarry, J.D. and D.W. Foster, *Importance of experimental conditions in evaluating the malonyl-CoA sensitivity of liver carnitine acyltransferase. Studies with fed and starved rats*. Biochem J, 1981. **200**(2): p. 217-23.
153. Vega, R.B., J.M. Huss, and D.P. Kelly, *The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes*. Mol Cell Biol, 2000. **20**(5): p. 1868-76.
154. Costet, P., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis*. J Biol Chem, 1998. **273**(45): p. 29577-85.
155. Petta, S., C. Muratore, and A. Craxi, *Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future*. Dig Liver Dis, 2009. **41**(9): p. 615-25.
156. Seppala-Lindroos, A., et al., *Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(7): p. 3023-8.
157. Trayhurn, P. and J.H. Beattie, *Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ*. Proc Nutr Soc, 2001. **60**(3): p. 329-39.
158. Harris, K., et al., *Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders?* J Obes, 2012. **2012**: p. 879151.
159. Thomas, L.V. and T. Ockhuizen, *New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report*. Br J Nutr, 2012. **107** Suppl 1: p. S1-13.
160. Serino, M., et al., *Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota*. Gut, 2012. **61**(4): p. 543-53.
161. Compare, D., et al., *Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012. **22**(6): p. 471-6.
162. Backhed, F., et al., *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(44): p. 15718-23.
163. Zelber-Sagi, S., et al., *Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up*. J Hepatol, 2012. **56**(5): p. 1145-51.

164. Kugelman, M., et al., *Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 413-9.
165. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1675-85.
166. Ersoz, G., et al., *Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment*. Turk J Gastroenterol, 2005. **16**(3): p. 124-8.
167. Papandreou, D. and E. Andreou, *Role of diet on non-alcoholic fatty liver disease: An updated narrative review*. World J Hepatol, 2015. **7**(3): p. 575-82.
168. Parker, H.M., et al., *Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 944-51.
169. Hajiaghamohammadi, A.A., et al., *Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study*. Hepat Mon, 2012. **12**(8): p. e6099.
170. Razavizade, M., et al., *The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial*. Hepat Mon, 2013. **13**(5): p. e9270.
171. Sofer, E., et al., *Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial*. Metabolism, 2011. **60**(9): p. 1278-84.
172. Shyangdan, D., et al., *Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review*. Health Technol Assess, 2011. **15**(38): p. 1-110.
173. Sanchez-Munoz, V., et al., *[Decrease of liver fat content by aerobic exercise or metformin therapy in overweight or obese women]*. Rev Invest Clin, 2013. **65**(4): p. 307-17.
174. Bugianesi, E., et al., *A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(5): p. 1082-90.
175. *The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention*. Diabetes Care, 2002. **25**(12): p. 2165-71.
176. Galli, A., et al., *Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 1924-40.
177. Rakoski, M.O., et al., *Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(10): p. 1211-21.
178. Loke, Y.K., C.S. Kwok, and S. Singh, *Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies*. BMJ, 2011. **342**: p. d1309.
179. Lutchman, G., et al., *The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2007. **46**(2): p. 424-9.
180. Aithal, G.P., et al., *Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1176-84.
181. Xirouchakis, E., et al., *Models for non-alcoholic fatty liver disease: a link with vascular risk*. Curr Pharm Des, 2008. **14**(4): p. 378-84.
182. Nseir, W. and M. Mahamid, *Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: updated review*. Curr Atheroscler Rep, 2013. **15**(3): p. 305.
183. Fernandez-Miranda, C., et al., *A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Liver Dis, 2008. **40**(3): p. 200-5.
184. Laurin, J., et al., *Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study*. Hepatology, 1996. **23**(6): p. 1464-7.

185. Foster, T., et al., *Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(1): p. 71-7.
186. Orlando, R., et al., *Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD005160.
187. Lindor, K.D., et al., *Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial*. Hepatology, 2004. **39**(3): p. 770-8.
188. Ratziu, V., et al., *A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis*. J Hepatol, 2011. **54**(5): p. 1011-9.
189. Promrat, K., et al., *Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(1): p. 121-9.
190. Peng, L., J. Wang, and F. Li, *Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(6): p. CD003619.
191. Weingarten, T.N., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) does not increase complications after laparoscopic bariatric surgery*. Obes Surg, 2011. **21**(11): p. 1714-20.
192. Mathurin, P., et al., *Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease*. Gastroenterology, 2009. **137**(2): p. 532-40.
193. Moretto, M., et al., *Effect of bariatric surgery on liver fibrosis*. Obes Surg, 2012. **22**(7): p. 1044-9.
194. De Ridder, R.J., et al., *Review article: Non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients and the effect of bariatric surgery*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26 Suppl 2**: p. 195-201.
195. Mummadi, R.R., et al., *Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(12): p. 1396-402.
196. Hambrecht, R. and S. Gielen, *Essay: Hunter-gatherer to sedentary lifestyle*. Lancet, 2005. **366 Suppl 1**: p. S60-1.
197. Manson, J.E., et al., *The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians*. Arch Intern Med, 2004. **164**(3): p. 249-58.
198. Zelber-Sagi, S., V. Ratziu, and R. Oren, *Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(29): p. 3377-89.
199. Mouzaki, M. and J.P. Allard, *The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. J Clin Gastroenterol, 2012. **46**(6): p. 457-67.
200. Assy, N., et al., *Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors*. Can J Gastroenterol, 2008. **22**(10): p. 811-6.
201. Zelber-Sagi, S., et al., *Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study*. J Hepatol, 2007. **47**(5): p. 711-7.
202. Cortez-Pinto, H., et al., *How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients?* Clin Nutr, 2006. **25**(5): p. 816-23.
203. Yasutake, K., et al., *Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol*. Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(4): p. 471-7.
204. Kainuma, M., et al., *Cholesterol-fed rabbit as a unique model of nonalcoholic, nonobese, non-insulin-resistant fatty liver disease with characteristic fibrosis*. J Gastroenterol, 2006. **41**(10): p. 971-80.
205. Sathiaraj, E., et al., *A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population*. Eur J Clin Nutr, 2011. **65**(4): p. 533-7.

206. Musso, G., et al., *Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. 661-71.
207. Hashemi Kani, A., et al., *Dietary Quality Indices and Biochemical Parameters Among Patients With Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*. Hepat Mon, 2013. **13**(7): p. e10943.
208. Bircerdinc, A., et al., *Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(1): p. 76-82.
209. Molloy, J.W., et al., *Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis*. Hepatology, 2012. **55**(2): p. 429-36.
210. Raubenheimer, P.J., M.J. Nyirenda, and B.R. Walker, *A choline-deficient diet exacerbates fatty liver but attenuates insulin resistance and glucose intolerance in mice fed a high-fat diet*. Diabetes, 2006. **55**(7): p. 2015-20.
211. Rushmore, T.H., et al., *Probable free radical effects on rat liver nuclei during early hepatocarcinogenesis with a choline-devoid low methionine diet*. Cancer Res, 1987. **47**(24 Pt 1): p. 6731-40.
212. Buchman, A.L., *Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment*. Dig Dis Sci, 2001. **46**(1): p. 1-18.
213. Guerrerio, A.L., et al., *Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Clin Nutr, 2012. **95**(4): p. 892-900.
214. Corbin, K.D. and S.H. Zeisel, *Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression*. Curr Opin Gastroenterol, 2012. **28**(2): p. 159-65.
215. Shi, L., et al., *The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle/dietary habits among university faculty and staff in Chengdu*. Biomed Environ Sci, 2012. **25**(4): p. 383-91.
216. Ferolla, S.M., et al., *Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study*. Clinics (Sao Paulo), 2013. **68**(1): p. 11-7.
217. Georgoulis, M., et al., *The impact of cereal grain consumption on the development and severity of non-alcoholic fatty liver disease*. Eur J Nutr, 2014. **53**(8): p. 1727-35.
218. Cheung, O. and A.J. Sanyal, *Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease*. Curr Opin Gastroenterol, 2010. **26**(3): p. 202-8.
219. Koch, M., et al., *Dietary patterns associated with magnetic resonance imaging-determined liver fat content in a general population study*. Am J Clin Nutr, 2014. **99**(2): p. 369-77.
220. Oddy, W.H., et al., *The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 778-85.
221. Serra-Majem, L., B. Roman, and R. Estruch, *Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review*. Nutr Rev, 2006. **64**(2 Pt 2): p. S27-47.
222. Kastorini, C.M., et al., *The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(11): p. 1299-313.
223. Kontogianni, M.D., et al., *Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease*. Clin Nutr, 2014. **33**(4): p. 678-83.
224. Blair, S.N., *Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century*. Br J Sports Med, 2009. **43**(1): p. 1-2.
225. Dunstan, D.W., et al., *Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults*. Diabetologia, 2005. **48**(11): p. 2254-61.

226. Healy, G.N., et al., *Objectively measured sedentary time, physical activity, and metabolic risk: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab)*. Diabetes Care, 2008. **31**(2): p. 369-71.
227. Levine, J.A., et al., *Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity*. Science, 2005. **307**(5709): p. 584-6.
228. Dunstan, D.W., et al., *Physical activity and television viewing in relation to risk of undiagnosed abnormal glucose metabolism in adults*. Diabetes Care, 2004. **27**(11): p. 2603-9.
229. Hsieh, S.D., et al., *Regular physical activity and coronary risk factors in Japanese men*. Circulation, 1998. **97**(7): p. 661-5.
230. Bae, J.C., et al., *Regular exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in Korean adults*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e46819.
231. Krasnoff, J.B., et al., *Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2008. **47**(4): p. 1158-66.
232. Zelber-Sagi, S., et al., *Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study*. Hepatology, 2008. **48**(6): p. 1791-8.
233. Kistler, K.D., et al., *Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(3): p. 460-8; quiz 469.
234. Kim, H.K., et al., *Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans*. Am J Med Sci, 2009. **337**(2): p. 98-102.
235. Perseghin, G., et al., *Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans*. Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 683-8.
236. Church, T.S., et al., *Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2006. **130**(7): p. 2023-30.
237. Hallsworth, K., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls*. Frontline Gastroenterol, 2015. **6**(1): p. 44-51.
238. Newton, J.L., et al., *Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance*. Gut, 2008. **57**(6): p. 807-13.
239. Lawlor, D.A., et al., *The associations of physical activity and adiposity with alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(11): p. 1081-8.
240. Oni, E.T., et al., *Relation of physical activity to prevalence of nonalcoholic Fatty liver disease independent of cardiometabolic risk*. Am J Cardiol, 2015. **115**(1): p. 34-9.
241. Pinto, C.G., et al., *Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men*. Einstein (Sao Paulo), 2015. **13**(1): p. 34-40.
242. Tsunoda, K., et al., *Physical activity and risk of fatty liver in people with different levels of alcohol consumption: a prospective cohort study*. BMJ Open, 2014. **4**(8): p. e005824.
243. Kwak, M.S., et al., *Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance*. Liver Int, 2015. **35**(3): p. 944-52.
244. Ekstedt, M., et al., *Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease*. Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(3): p. 366-74.

245. Ghouri, N., D. Preiss, and N. Sattar, *Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data*. Hepatology, 2010. **52**(3): p. 1156-61.
246. Chalasani, N., et al., *Glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase d in nonalcoholic Fatty liver disease: a preliminary study*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(6): p. 2279-85.
247. Ferreira, V.S., et al., *Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2010. **54**(4): p. 362-8.
248. Bellentani, S., et al., *Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy*. Ann Intern Med, 2000. **132**(2): p. 112-7.
249. Ruhl, C.E. and J.E. Everhart, *Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(12): p. 1260-8.
250. Loomba, R., R. Bettencourt, and E. Barrett-Connor, *Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study*. Aliment Pharmacol Ther, 2009. **30**(11-12): p. 1137-49.
251. Dunn, W., R. Xu, and J.B. Schwimmer, *Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2008. **47**(6): p. 1947-54.
252. Dunn, W., et al., *Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. J Hepatol, 2012. **57**(2): p. 384-91.
253. Gunji, T., et al., *Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(9): p. 2189-95.
254. Moriya, A., et al., *Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(3): p. 378-88.
255. Dixon, J.B., P.S. Bhathal, and P.E. O'Brien, *Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese*. Gastroenterology, 2001. **121**(1): p. 91-100.
256. Cotrim, H.P., et al., *Effects of light-to-moderate alcohol consumption on steatosis and steatohepatitis in severely obese patients*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009. **21**(9): p. 969-72.
257. Farrell, G.C., et al., *Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(6): p. 775-7.
258. Centis, E., et al., *Stage of change and motivation to healthier lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2013. **58**(4): p. 771-7.
259. Huang, M.A., et al., *One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(5): p. 1072-81.
260. Musso, G., et al., *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **52**(1): p. 79-104.
261. Dowman, J.K., et al., *Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease*. Diabetes Obes Metab, 2011. **13**(8): p. 692-702.
262. Luyckx, F.H., et al., *Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastropasty*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(3): p. 222-6.

263. Rabol, R., et al., *Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(33): p. 13705-9.
264. Hallsworth, K., et al., *Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss*. Gut, 2011. **60**(9): p. 1278-83.
265. Eckard, C., et al., *Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial*. Therap Adv Gastroenterol, 2013. **6**(4): p. 249-59.
266. Bradford, V., J. Dillon, and M. Miller, *Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Hepat Med, 2014. **6**: p. 1-10.
267. Sofi, F., et al., *Mediterranean diet and health*. Biofactors, 2013. **39**(4): p. 335-42.
268. Ryan, M.C., et al., *The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2013. **59**(1): p. 138-43.
269. Trovato, F.M., et al., *Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions*. Clin Nutr, 2015. **34**(1): p. 86-8.
270. McCarthy, E.M. and M.E. Rinella, *The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease*. J Acad Nutr Diet, 2012. **112**(3): p. 401-9.
271. Bach-Faig, A., et al., *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. Public Health Nutr, 2011. **14**(12A): p. 2274-84.
272. Locke, E.A. and G.P. Latham, *Goal setting theory*, in *Motivation: Theory and research*, H.F.O. Neil and M.D. Jr, Editors. 1994, Lawrence Erlbaum Associates, Inc: Hillsdale, NJ, England. p. 13-29.
273. Rollnick, S., P. Mason, and C. Butler, *Health Behavior Change: A Guide for practitioners* 1999: Churchill Livingstone.
274. Gable, J., *Counselling skills for dietitians* 2007: Blackwell Publishing.
275. Bountziouka, V., et al., *Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: Methodological considerations*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2012. **22**(8): p. 659-667.
276. Panagiotakos, D.B., et al., *MedDietScore: A computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk*. Comput. Methods Prog. Biomed., 2006. **83**(1): p. 73-77.
277. Moshfegh, A.J., et al., *Improved method for the 24-hour dietary recall for use in national surveys*. FASEB J, 1999. **13**: p. A603.
278. Kollia M, K.S., Gioxari A, Maraki M, Sidossis LS. , *Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults*. 2006.
279. Soldatos, C.R., D.G. Dikeos, and T.J. Paparrigopoulos, *The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale*. J Psychosom Res, 2003. **55**(3): p. 263-7.
280. Shai, I., et al., *Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet*. N Engl J Med, 2008. **359**(3): p. 229-41.
281. De Greef, K., et al., *A cognitive-behavioural pedometer-based group intervention on physical activity and sedentary behaviour in individuals with type 2 diabetes*. Health Educ Res, 2010. **25**(5): p. 724-36.
282. Ayabe, M., et al., *Self-monitoring moderate-vigorous physical activity versus steps/day is more effective in chronic disease exercise programs*. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2010. **30**(2): p. 111-5.

283. Kahn, E.B., et al., *The effectiveness of interventions to increase physical activity. A systematic review.* Am J Prev Med, 2002. **22**(4 Suppl): p. 73-107.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ι. Έντυπο Συγκατάθεσης

ΚΩΔΙΚΟΣ:



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 70, 176 71 ΑΘΗΝΑ – ΤΗΛ. : 210 9549100, FAX: 210 9577050

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΜΦΩΝΗΤΙΚΟ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

ΕΓΩ, Ο/Η

ΚΑΤΟΙΚΟΣ

ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΓΓΡΑΦΟ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΩ ΚΑΙ ΠΙΣΤΟΠΟΙΩ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ:

Δηλώνω τη συγκατάθεσή μου για τη συμμετοχή μου σε ερευνητική μελέτη με τίτλο «**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**» που διεξάγει το ερευνητικό προσωπικό του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου σε συνεργασία με τη Β' Παθολογική Κλινική, της Ιατρικής Σχολής, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο».

Κατανοώ ότι πριν αρχίσει η παρέμβαση θα ενημερωθώ επαρκώς για τη φύση και το σκοπό της μελέτης. Αντιλαμβάνομαι πως όλες οι διαδικασίες θα γίνουν από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό και δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος για την υγεία μου από τη συμμετοχή μου στη μελέτη. Οποιαδήποτε ερωτήματά μου σχετικά με οποιαδήποτε διαδικασία της μελέτης θα απαντηθούν πλήρως από τους ερευνητές. Αν επιθυμώ, μπορώ να λάβω αναλυτικότερη περιγραφή των παραμέτρων που θα αξιολογηθούν και των μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν. Διατηρώ το δικαίωμα να διακόψω ανά πάσα στιγμή τη συμμετοχή μου στη μελέτη. Οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με τα αποτελέσματα των μετρήσεων που θα προκύψουν κατά τη διάρκεια της μελέτης, θα παραμείνουν απόρρητα και θα χρησιμοποιηθούν από τους ερευνητές ανώνυμα για τους ερευνητικούς σκοπούς.

Δηλώνω ότι υπογράφω αυτό το Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής με ελεύθερη βούληση.

Η σημερινή ημερομηνία είναι/...../20.....

Το παρόν υπογράφηκε υπό την παρουσία μου, καθώς και την παρουσία των ακόλουθων:

ΟΝΟΜΑ:

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

II. Ερωτηματολόγιο Δημογραφικών Χαρακτηριστικών

Δημογραφικό Ερωτηματολόγιο

Κωδικός

Γενικά Στοιχεία		Ημερομηνία:				
Όνοματεπώνυμο (προαιρετικό)						
Περιοχή μόνιμης διαμονής (> 5 τελευταία έτη) ☐ Αθήνα ☐ Πειραιάς ☐ Περιφέρεια Αθηνών ☐ Υπόλοιπο Αττικής ☐ Δυτική Αττική ☐ Ανατολική Αττική ☐ Νήσοι						
Διεύθυνση (Οδός, αριθμός, Πόλη, ΤΚ)						
Τηλέφωνο επικοινωνίας						
Έτος γέννησης						
Φύλο	1. Άνδρας 2. Γυναίκα					
Κοινωνικό – οικονομικό επίπεδο						
Επάγγελμα τα τελευταία 5 έτη...						
Επαγγελματική κατάσταση	☐ Συνταξιούχος ☐ Δημόσιος υπάλληλος ☐ Ιδιωτικός υπάλληλος ☐ Ελεύθερος επαγγελματίας ☐ Άνεργος ☐ Οικιακά					
Είδος επαγγέλματος (Βαθμολογείστε με ότι σας ταιριάζει καλύτερα)	Χειρωνακτική εργασία	1	2	3	4	Πνευματική εργασία
Έτη σπουδών (π.χ. 6 για Δημοτικό, 12 για Λύκειο, 16 για Α.Ε.Ι. κ.λ.π.)						
Οικογενειακή κατάσταση						
Είστε ...	☐ Άγαμος ☐ Έγγαμος ☐ Διαζευγμένος ☐ Χήρος	Αριθμός παιδιών ανά νοικοκυριό				
Αριθμός αυτοκινήτων στην οικογένεια		Αριθμός δωματίων στο σπίτι		Κατοικείτε σε ιδιόκτητη κατοικία;	1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ	
Πόσα τετραγωνικά είναι περίπου το σπίτι που κατοικείται;				Πόσα άτομα διαμένουν στην οικία σας;		
Κάλπισμα:	___ ΝΑΙ ___ ΟΧΙ : ___ Αριθμός Τσιγάρων/ημέρα, ___ Έτη Καπνίσματος, Πρώην καπνιστής: ___ ΝΑΙ ___ ΟΧΙ, ___ Έτη διακοπής καπνίσματος, Παθητικός Καπνιστής: ___ ΝΑΙ ___ ΟΧΙ					
Έχεις διαγνωσθεί για:	Υπέρταση ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ, Δυσλιπιδαιμία ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ, Διαβήτης ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Καρδιαγγειακά ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ, Νεφρική ανεπάρκεια ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ, Καρκίνο ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ					
Λαμβάνεις κάποιο φάρμακο από τις εξής κατηγορίες;	☐ Υπολιπιδαιμικά, ☐ Αντιυπερτασικά, ☐ Αντιδιαβητικά, ☐ Ινσουλίνη					
Αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή *(για την επαναξιολόγηση μόνο):						
Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης	Συστολική:	Διαστολική:	Παλμοί:			
Σωματικό Βάρος (ΣΒ):	Υψος:					
Περιφέρεια Μέσης (cm):	Περιφέρεια Ισχίου (cm):	Περιφέρεια Λαιμού (cm):				
ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ:						

III. Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας (ΗΡΑQ)

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

Κωδικός

Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 μέρες (εβδομάδα). Θα θέλαμε να μας δώσετε κάποιες πληροφορίες για την φυσική σας δραστηριότητα.

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____

- Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;

Όχι ☐ → **προχωρήστε στην ενότητα 2**

Ναι ☐ Πόσες μέρες; _____ (1)

- Πόσες ώρες τη μέρα κατά μέσο όρο; _____ ώρες/ ημέρα εργασίας(2)

- Εκ των οποίων πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

	Ώρες/ ημέρα εργασίας	
καθιστή/ος		(3)
όρθια/ος		(4)
σε κίνηση		(5)
μεταφέροντας βάρος		(6)
Συνολικός χρόνος εργασίας		

- Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνηση σας **από και προς** τη δουλειά σας αυτές τις μέρες;

_____ λεπτά/ ημέρα (7)

- Εκ του οποίου χρόνου** πόση ώρα α) περπατήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(8)

β) οδηγήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(9)

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) **την ημέρα**:

- κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____ ώρες/ ημέρα (10)

- είδατε τηλεόραση-βίντεο; _____ ώρες/ ημέρα (11)

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες **συνολικά** καταναλώσατε:

- για ελαφριές δουλειές σπιτιού (π.χ. μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (12)

- για βαριές δουλειές σπιτιού (π.χ. πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (13)

- για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____ ώρες/ εβδομάδα (14)

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

- Τις τελευταίες 7 μέρες πόσες ώρες **συνολικά**:

	Ώρες/ εβδομάδα	
χορέψατε σε club ή/και bar;		(15)
ήσασταν καθιστός/η ή στεκόσασταν όρθιος/α με φίλους σε καφετέρια – μπαρ – ταβέρνα – εστιατόριο- θέατρο-σινεμά;		(16)
περπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά);		(17)

- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε;

Ναι ☐ Όχι ☐

- Αν ναι τι ακριβώς κάνετε και πόσες ώρες **συνολικά** τις τελευταίες 7 μέρες:

	Ώρες/ εβδομάδα	
		(18)
		(19)
		(20)

- Με τι μέσο μετακινήκατε κυρίως την τελευταία εβδομάδα (σημειώστε **μόνο ένα**):

Μοτοσικλέτα ☐

Ι.Χ. ☐

Περπατώντας ☐

Ποδήλατο ☐

Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (πχ. λεωφορείο, μετρό κλπ) ☐

Ταξί ☐

IV. Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (FFQ)



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΚΩΔΙΚΟΣ:	Ημερομηνία: / /	Συμπλήρωση για: ☐ 1 ^η φορά ☐ 2 ^η φορά ☐ 3 ^η φορά
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:	ΤΗΛΕΦΩΝΑ:	

Σημείωσε ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ κατανάλωσες τα παρακάτω τρόφιμα τον <u>τελευταίο μήνα</u> :						
Προσοχή, θα πρέπει να απαντήσεις έχοντας ως <u>μερίδα αναφοράς την ποσότητα που αναγράφεται</u> στις παρενθέσεις. (Συντμήσεις: φ = φορές, γρ. = γραμμάρια, τμχ. = τεμάχιο, φλ. = φλιτζάνι τσαγιού = 240 ml)						
Για τη 2η φορά: Συνέβη κάτι που σε έκανε να <u>αλλάξεις σημαντικά</u> τις συνήθειές σου από την 1 ^η φορά; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ						
	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥ 2 φ/ ημέρα
Γάλα/ γιουρτί πλήρες (1 ποτήρι/ 1 κεσεδάκι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γάλα/ γιουρτί χαμηλό σε λιπαρά (1 ποτήρι/ 1 κεσεδάκι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί κίτρινο, τυρί σε κρέμα (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί φέτα, ανθότυρο (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί άπαχο ή χαμηλό σε λιπαρά (light, κότατζ) (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αυγό (βραστό, τηγανιτό, ομελέτα) (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψωμί άσπρο (1 φέτα 30γρ ή φέτα τοστ), φρυγανιά (2 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψωμί ολικής αλέσεως (1 φέτα 30γρ ή φέτα τοστ), φρυγανιά (2 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κουλούρι Θεσ/κης, πίτα (σουβλάκι), ψωμάκια μπεργκερ (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κριτσίνια (2 λεπτά), παξιμάδια (1 μέτριο), κουλούρια (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Δημητριακά πρωινού (½ φλ), μπάρες δημητριακών (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ρύζι λευκό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ρύζι καστανό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μακαρόνια, κριθαράκι, χυλοπίτες, άλλα ζυμαρικά (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ζυμαρικά ολικής αλέσεως (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατάτες βραστές, φούρνου, πουρές (1 μέτριο/ ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατάτες τηγανιτές (½ μερίδα εστιατορίου)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μοσχάρι (μπριζόλα, κομμάτι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπιφτέκι (2 τμχ), κεφτεδάκια (4 τμχ), κιμάς (1 κουτάλα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κοτόπουλο/ γαλοπούλα (όλα τα είδη) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χοιρινό (μπριζόλα, κομμάτι, σουβλάκι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αρνί, κατσίκι, κνήμι, παιδάκια (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αλλαντικά (1 φέτα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Λουκάνικα (1 μέτριο), μπέικον (2 φέτες)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αλλαντικά/ κρεατοσκευάσματα άπαχα ή light (όπως παραπάνω)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψάρια μικρά (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψάρια μεγάλα (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Θαλασσινά (χταπόδι, καλαμάρι, γαρίδες) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Οσπρία (π.χ. φακές, φασόλια, ρεβίθια) (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Σπανακόρυζο/ λαχανόρυζο (1 πιάτο), γεμιστά (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Παστίτσιο, μουςακάς, παπουτσάκια (1 μερίδα = 150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αρακάς, φασολάκια, μπάμιες, αγκινάρες (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά (1 φλ. ωμά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα (1 φλ. ωμά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκια, (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χόρτα, πράσο, σπανάκι, σέλινο (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πορτοκάλι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μήλο, αχλάδι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλα χειμερινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ

	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Μπανάνα (1 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ.)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χυμός φρούτων (1 ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αποξηραμένα φρούτα (¼ φλ.)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ξηροί καρποί, σπόροι (1 φλιτζανάκι καφέ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πίτες σπιτικές (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα) (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πίτες έτοιμες (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τοστ, σάντουιτς (1 ολόκληρο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γλυκά ταψιού (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γλυκά κουταλιού, κομπόστα, ζελέ (1 μερίδα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πάστες, τάρτα (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κρουασάν (1), γκοφρέτες (1 μέτρια), κέικ (1 φέτα), μπισκότα (3-4)	α	β	γ	δ	ε	στ
Σοκολάτα (όλα τα είδη) (1 μέτρια ~ 60 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Παγωτό, μιλκ σέικ, κρέμα, ρυζόγαλο (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν (1 σακουλάκι ~70 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη (π.χ. σε ψωμί, καφέ) (1 κουτ. γλυκού)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ελιές (10 μικρές/ 5 μεγάλες)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κρασί (1 ποτήρι = 125 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μύρα (1 ποτήρι = 240 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλο είδος αλκοόλ (1 ποτό)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αναψυκτικά (1 κουτί ~ 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αναψυκτικά light (1 κουτί ~ 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Καφές (1 φλ. ή ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Καφές ντεκαφεϊνέ (1 φλ. ή ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ποιο είδος καφέ προτιμάτε συνήθως;	Καφές φίλτρου	Καφές στιγμιαίος (ζεστός /φραπέ)	Ελλη- νικός καφές	Εσπρέ- σσο (ζεστός /κρύος)	Capu- ccino (ζεστό /κρύο)	Άλλο
Τσάι (1 φλ.)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ποιο είδος τσάι προτιμάτε συνήθως;	Πράσινο τσάι	Μαύρο τσάι	Λευκό τσάι	Κίτρινο τσάι	Τσάι βουνού	Άλλο
Αφεψήματα (1 φλ.)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ποιο είδος αφεψήματος προτιμάτε συνήθως;	Φασκό- μηλο	Τύλιο	Χαμο- μήλι	Ευκά- ληπτο	Δίκτα- μο	Μέντα
Μαγιονέζα, σως (1 κουτ. σούπας)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μαγιονέζα/ σως light (1 κουτ. σούπας)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείτε ελαιόλαδο (οποudήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείτε σπορέλαιο (οποudήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείτε μαργαρίνη (οποudήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείτε βούτυρο (οποudήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσο τρως από το ορατό λίπος και την πέτσα στο κρέας;	όλο	περισσότερο		μέρος		καθόλου
Πόσο συχνά παραγγέλνεις από έξω ή τρως εκτός σπιτιού;	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσο συχνά καταναλώνεις πρωινό;	α	β	γ	δ	ε	-
Πόσα γεύματα έχεις συνολικά την ημέρα μαζί με τα σνακ;		1-3		4-5		> 6
Πόσα από αυτά είναι κυρίως γεύματα (πρωινό, μεσ/νό, βρ/νό);		1		2		3
Καταναλώνεις βιολογικά προϊόντα ή προϊόντα σόγιας;		Ναι			Όχι	
Παίρνεις συμπληρώματα διατροφής (π.χ. βιταμίνες);		Ναι			Όχι	

Ευχαριστούμε για την συνεργασία σας!

V. Ερωτηματολόγιο Διάρκειας & Ποιότητας Ύπνου (AIS)

ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΨΠΝΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

(Athens Insomnia Scale, Soldatos et al. 2000, J Psychosom Res 48:555-560)

Ημερομηνία Συμπλήρωσης: _____

Ονοματεπώνυμο (αρχικά) : _____ Ηλικία: _____ Φύλο: _____

Τουλάχιστον 3 μέρες την εβδομάδα κατά μέσον όρο για τον τελευταίο μήνα, παρουσιάστηκαν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: (η αξιολόγηση αναφέρεται στο νυκτερινό ύπνο και βασίζεται στην υποκειμενική εκτίμησή σας)

1. Επέλευση ύπνου (πόση ώρα χρειάζεστε για να σας πάρει ο ύπνος):

- ☐ Πολύ γρήγορη ☐ Ελαφρώς καθυστερημένη ☐ Καθυστερημένη ☐ Πολύ καθυστερημένη ή δεν κοιμήθηκα καθόλου

2. Αφυπνίσεις κατά την διάρκεια της νύχτας:

- ☐ Κανένα πρόβλημα ☐ Μικρό πρόβλημα ☐ Μέτριο πρόβλημα ☐ Έντονο πρόβλημα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου

3. Τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο:

- ☐ Στον επιθυμητό ☐ Λίγο νωρίτερα ☐ Αρκετά νωρίτερα ☐ Πολύ νωρίτερα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου

4. α) Συνολική διάρκεια ύπνου:

- ☐ Επαρκής ☐ Μάλλον ανεπαρκής ☐ Ανεπαρκής ☐ Πολύ ανεπαρκής ή δεν κοιμήθηκα καθόλου

β) Συμπληρώστε κατά μέσο όρο, πόση ώρα κοιμάστε κάθε βράδυ:

..... ώρες και λεπτά

5. Ποιότητα ύπνου:

- ☐ Ικανοποιητική ☐ Μέτρια ☐ Μη ικανοποιητική ☐ Κακή

6. Ευεξία κατά την επόμενη ημέρα:

- ☐ Πλήρης ☐ Ελαφρώς μειωμένη ☐ Αρκετά μειωμένη ☐ Πολύ μειωμένη ή απύουσα

7. Λειτουργικότητα κατά την επόμενη ημέρα:

☐ Πλήρης ☐ Ελαφρώς μειωμένη ☐ Αρκετά μειωμένη ☐ Πολύ μειωμένη ή απύουσα

8. Υπνηλία κατά την επόμενη ημέρα:

☐ Καμιά ☐ Ελαφρά ☐ Μέτρια ☐ Έντονη

9. Σημειώστε εάν κοιμάστε το μεσημέρι μετά το γεύμα (με την μορφή της μικρής διάρκειας ύπνου):

☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

α) Εάν ναι, πόσα λεπτά κατά μέσο όρο:

..... λεπτά

β) Εάν ναι, πόσες φορές την εβδομάδα κατά μέσο όρο;

☐ Κάθε ημέρα ☐ 5-6 φορές/εβδ. ☐ 3-4 φορές/εβδ. ☐ 2 φορές/εβδ. ☐ 1 φορά/εβδ.

10. Σημειώστε εάν υπάρχει κάποιος άλλος τύπος ξεκούρασης το μεσημέρι μετά το γεύμα;

(π.χ. Χαλαρώνετε το μεσημέρι διαβάζοντας ένα βιβλίο ή βλέποντας τηλεόραση;)

☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

α) Εάν ναι, σημειώστε τον τύπο ξεκούρασης:

.....

β) Εάν ναι, σημειώστε την διάρκεια ξεκούρασης:

..... λεπτά

γ) Εάν ναι, πόσες φορές την εβδομάδα ξεκουράζεστε με αυτόν τον τρόπο;

☐ Κάθε ημέρα ☐ 5-6 φορές/εβδ. ☐ 3-4 φορές/εβδ. ☐ 2 φορές/εβδ. ☐ 1 φορά/εβδ.

11. Εκτός από την ξεκούραση/ύπνο μικρής διάρκειας το μεσημέρι, σημειώστε εάν σας παίρνει ο ύπνος κατά την διάρκεια της υπόλοιπης ημέρας:

☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

α) Εάν ναι, πόσα λεπτά κατά μέσο όρο:

..... λεπτά

β) Εάν ναι, πόσες φορές την ημέρα;

☐ 1 φορά/ημ. ☐ 2 φορές/ημ. ☐ 3-4 φορές/ημ. ☐ Δεν θυμάμαι

VI. Ερωτηματολόγιο Ανάκλησης 24ώρου

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:..... ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:..... ΚΩΔΙΚΟΣ:.....

Ο εξεταζόμενος απαντάει σε ερωτήσεις για την κατανάλωση τροφίμων που συνήθως παραλείπονται:

1. Μη αλκοολούχα ροφήματα:

2. Αλκοολούχα ροφήματα:

3. Γλυκά:

4. Αλμυρά σνακ:

5. Φρούτα

6. Λαχανικά

7. Τυριά:

8. Ψωμί & αρτοσκευάσματα:

9. Άλλα τρόφιμα: