ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

ΚΑΡΙΝΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Α.Μ. : 21014

Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

ΑΝΔΡΙΑΝΑ ΚΑΛΙΩΡΑ [ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ]

Επίκουρη καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΕΔΟΥΣΗΣ

Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και διατροφής,

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και διατροφής,

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ

Η Καρίνου Αικατερίνη

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την πτυχιακή μου μελέτη, μια πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που με βοήθησαν και με καθοδήγησαν για να καταφέρω να μάθω, να αντιληφθώ και να μπορέσω να παραθέσω τις γνώσεις μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου, την επιβλέπουσα διδάσκουσα μου, την επίκουρη καθηγήτρια κυρία Ανδριάνα Καλιώρα, αρχικά για τις συμβουλές της, την καθοδήγηση της, την πολύτιμη βοήθεια της και την άριστη συνεργασία. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα άλλα δύο μέλη της συμβουλευτικής τριμελούς επιτροπής τον κύριο Γεώργιο Δεδούση και τον κύριο Νικόλαο Καλογερόπουλο για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε. Και οι τρεις τους υπήρξαν και διδάσκοντες καθηγητές μου τα προπτυχιακά μου έτη και με βοήθησαν μέσω των γνώσεων που μου προσέφεραν μέσα από τα μαθήματα τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης την διδακτορική φοιτήτρια την κυρία Ευσταθία Παπαδά, για την βοήθεια της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τους γονείς, την αδερφή μου και τον σύζυγο της για την αμέριστη βοήθεια και στήριξη τους, αλλά και την υπομονή τους για όλα τα έτη των σπουδών μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΕΛΙΔΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....7

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....8

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....9-10

ΚΑΤΑΛΟΓΩΝ ΠΙΝΑΚΩΝ.....10

ΣΚΟΠΟΣ.....11

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....12

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....13-47

1.1 Ορισμός & Επιδημιολογία της νόσου.....13-16

1.2 Αίτια & Παθογένεια της νόσου.....17-34

1.2.1 Αίτια της νόσου.....17-20
1.2.2 Παθογένεια της νόσου.....20-25
1.2.3 Συσχέτιση μη αλκοολικής νόσου με την αντίσταση στην ινσουλίνη..... 25-26
1.2.4 Συσχέτιση μη αλκοολικής νόσου με καρδιαγγειακά νοσήματα 26-27
1.2.5 Γενετικοί παράγοντες της νόσου.....27-30
1.2.6 Μικροβιακή χλωρίδα και συσχέτιση με NAFLD.....30-31
1.2.7 Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και συσχέτιση με NAFLD 31-34

1.3 Κλινική εικόνα και διάγνωση της νόσου.....34-36

1.3.1 Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης.....36-41
1.3.2 Ιστολογικά Ευρήματα.....41-45

1.4 Φυσική πορεία και πρόγνωση της νόσου.....46-47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....48-57

2.1 Διατροφική Υποστήριξη.....48-55

2.2 Φυσική Δραστηριότητα.....55-56

2.3 Φαρμακοθεραπεία.....56-57

2.4 Βαριατρικές Επεμβάσεις.....57

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΑ.....58-70

3.1 Ορισμός και Κατηγορίες Φυτοχημικών.....58

3.1.1 Οι Πολυφαινόλες.....58-65
3.1.2 Καροτενοειδή.....65-67
3.1.3 Τερπένια.....67
3.1.4 Αλκαλοειδή.....67-68

3.2 Βασικές πηγές Φυτοχημικών.....69-70

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ.....70-88

4.1 Πολυφαινόλες.....71

4.1.1 Ρεσβερατρόλη.....72-74
4.1.2 Κατεχίνη.....74-75
4.1.3 Κερκετίνη.....75-76
4.1.4 Ανθοκυανιδίνες – Ανθοκυανίνες.....76-81
4.1.5 Osthole.....81
4.1.6 Σιλυμαρίνη.....82

4.2 Καροτενοειδή.....82

4.2.1 Ασταξανθίνη.....83
4.2.2 Β-Κρυπτοξανθίνη.....83-85
4.2.3 Λυκοπένιο.....85

4.3 Τερπενοειδή.....85

4.3.1 Βετουλινικό Οξύ.....86
4.3.2 Διοσκίνη.....86

4.4 ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ.....87

4.4.1 Οξιματρίνη.....87-88
4.4.2 Καφείνη-Καφές.....88-89

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....89-93

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....94-112

Περίληψη στα Ελληνικά

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος περιλαμβάνει το φάσμα της μεταβολικής νόσου του ήπατος που εκτείνεται από την απλή στεάτωση και τη στεατοηπατίτιδα μέχρι την κρυψιγενή κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, με απαραίτητη προυπόθεση την απόκλειση άλλων αιτιών ηπατικής νόσου και ύπαρξης ιστορικού αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ (>20 g/ημέρα στις γυναίκες και >40 g/ημέρα στους άνδρες). Η παθογένεια της συσχετίζεται, κυρίως, με την αντίσταση στην ινσουλίνη, το οξειδωτικό stress και την παχυσαρκία. Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση της νόσου με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η θεραπεία της νόσου δεν είναι διευκρινισμένη και δεν βασίζεται σε φαρμακευτική αγωγή. Στην πρόληψη και την αντιμετώπιση, δηλαδή στα αίτια και την παθογένεια της νόσου βασίστηκαν οι τρόποι αντιμετώπισης της. Η λογική προσέγγιση της πρόληψης και της θεραπείας της περιλαμβάνει την υιοθέτηση ένος υγιεινού μοτίβου ζωής ως προς την διατροφή και την φυσική δραστηριότητα με στόχο τον περιορισμό και την μείωση διάφορων παραγόντων κινδύνου που ωθούν στην νόσο. Τα φυτοχημικά είναι μια μεγάλη ομάδα μικροσυστατικών που βρίσκονται σε φρούτα, λαχανικά, βότανα και εκχυλίσματα βοτάνων. Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται μελέτες σχετικά με το αν η κατανάλωση τους μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ενώ σε περίπτωση που εμφανιστεί η νόσος εάν συμβάλλει στην ίαση της. Οι κύριες ομάδες φυτοχημικών είναι οι πολυφαινόλες, τα καροτενοειδή, οι αζωτούχες ενώσεις, τα αλκαλοειδή και οι θειούχες οργανικές ενώσεις και διαχωρίζονται ανάλογα με τις δομικές και λειτουργικές τους ιδιότητες στο ανθρώπινο σώμα. Κάθε ομάδα έχει μελετηθεί ξεχωριστά για τον πιθανό μηχανισμό δράσης της πάνω στη μη αλκοολική νόσο του ήπατος, με αναφορά σε διάφορες κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί.

Λέξεις-Κλειδιά: NAFLD , phytochemicals, treatment, liver.

Περίληψη στα Αγγλικά

Non-alcoholic fat liver disease (NAFLD) includes the spectrum of metabolic liver disease which ranges from simple steatosis and steatohepatitis by cirrhosis and hepatocellular carcinoma, excluding any other cause of liver disease and providing that no history of alcohol consumption exists (> 20 g / day for women and> 40 g / day for males). The pathogenesis is mainly associated with resistance to insulin, oxidative stress and obesity. Clinical studies have shown a significant correlation between NAFLD and the appearance of cardiovascular disease. Treatment of NAFLD is not specified and is not based on medication. Prevention and dealing with this disease is based on the causes and the pathogenesis of NAFLD. A logical approach to prevention and treatment includes the adoption of a healthy life pattern in terms of nutrition and physical activity, which can limit and reduce various risk factors that can lead to NAFLD.

Phytochemicals are a group of micro ingredients found in fruits, vegetables, herbs and herbal extracts. In the past years, studies are being conducted on whether their consumption reduces the risk of NAFLD, or if they contribute to the cure of the disease if it has appeared. The main groups of phytochemicals are polyphenols, carotenoids, nitrogen compounds, alkaloids and sulfur-containing organic compounds, and are separated according to the structural and functional properties of the human body. With reference to various clinical studies, each group was studied separately for the possible mechanism of action on the non-alcoholic liver disease.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ο επιπολασμός της NAFLD, Σελίδα 16.

Εικόνα 2. Παχυσαρκία και ανάπτυξη της νόσου, Σελίδα 17.

Εικόνα 3. Παθογένεια της ηπατικής στεάτωσης, Σελίδα 24.

Εικόνα 4. Αντίσταση στην ινσουλίνη και εμφάνιση της νόσου, Σελίδα 25.

Εικόνα 5. Συσχέτιση της νόσου με τα καρδιαγγειακά, Σελίδα 26.

Εικόνα 6. Επίδραση των παρεμβάσεων του τρόπου ζωής στην μικροχλωρίδα εντέρου και επακολούθως στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) και τους παράγοντες κινδύνου της, Σελίδα 31.

Εικόνα 7. Η αδιπονεκτίνη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς κίρρωση, Σελίδα 33.

Εικόνα 8: Στην εικόνα απεικονίζεται ένα ευρύ ιστολογικό φάσμα του ήπατος. Αυτή η σταδιακή ανάπτυξη της νόσου ονομάζεται σκορ στεάτωσης, Σελίδα 44.

Εικόνα 9. Θεραπευτικές στρατηγικές για την πρόληψη & την αντιμετώπιση της NAFLD, Σελίδα 48.

Εικόνα 10. Μελέτες για τις διατροφικές παρεμβάσεις σε μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, Σελίδα 59.

Εικόνα 11. Απεικόνιση του χημικού τύπου των ανθοκυανινών, Σελίδα 61.

Εικόνα 12. Απεικόνιση του χημικού τύπου των φλαβονόλων, φλαβόνων, φλαβανόλων, Σελίδα 62.

Εικόνα 13. Χημική δομή στα στιλβένια, Σελίδα 65.

Εικόνα 14. Χημική δομή των κυριότερων καροτενοειδών, του β-καροτενίου, του α-καροτενίου, του λυκοπενίου, του λυκοπενίου,της β-κρυπτοξανθίνης και της λουτείνης, Σελίδα 66.

Εικόνα 15. Χημικός τύπος των σαπωνίνων, Σελίδα 67.

Εικόνα 16. Χημικός τύπος της καφείνης (1,3,7, τριμεθυλοξανθίνη), φυτοχημικό που ανήκει στην ομάδα των αλκαλοειδών, Σελίδα 68.

Εικόνα 17. Η δράση των ανθοκυανινών στο ήπαρ, Σελίδα 77.

Εικόνα 18. Επιδράσεις στο σωματικό βάρος, τη χοληστερόλη ορού, τα τριγλυκερίδια ορού και την ALT ορού, Σελίδα 79.

Εικόνα 19. Η επίδραση στη γλυκόζη αίματος, Σελίδα 79.

Εικόνα 20. Η επίδραση στην ιστολογία του ήπατος και των τριγλυκεριδίων του ήπατος, Σελίδα 80.

Εικόνα 21.Η επίδραση στην ομοιόστατη των λιπιδίων του ήπατος, Σελίδα 81.

Εικονα 22. Σχηματική αναπαράσταση της ηπατοπροστατευτικής επίδρασης των καροτενοειδών στην εξέλιξη της NAFLD / NASH, Σελίδα 84.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κύριες αιτίες λίπωσης του ήπατος, Σελίδα 19.

Πίνακας 2. Αιτίες εμφάνισης της νόσου με βάση την εθνικότητα, Σελίδα 20.

Πίνακας 3. Εργαστηριακά ευρήματα, Σελίδα 35.

Πίνακας 4. Η θέση της ιστολογικής διάγνωσης της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος (υπέρ-κατά), Σελίδα 43.

Πίνακας 5. Ποιά άτομα μπορούν να υποβληθούν σε ιστολογική διάγνωση, Σελίδα 44.

ΣΚΟΠΟΣ

Η συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη βασίζεται σε βιβλιογραφική ανασκόπηση και έχει ως στόχο την έρευνα για την επίδραση, ευνοϊκή ή μη, των φυτοχημικών στην αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος. Κύριος στόχος της μελέτης είναι να διεξαχθεί ένα συμπέρασμα για την δράση των φυτοχημικών στην νόσο και να αποτελέσει έναυσμα για την περαιτέρω κλινική έρευνα της δράσης των φυτοχημικών στην νόσο στον ανθρώπινο οργανισμό, έτσι ώστε να ενταχθούν ή όχι στις μεθόδους θεραπείας της.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΣΔ (2)	Σακχαρώδης Διαβήτης (2)
ΜΣ	Μεταβολικό Σύνδρομο
NAFLD	Μη αλκοολική νόσος του ήπατος
NASH	Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
NFS	Nafld Fibrosis Score
BMI	Δείκτης μάζας σώματος
CVD	Καρδιαγγειακά νοσήματα
HDL	High-density lipoprotein/ «καλή» χοληστερόλη
TG	Τριγλυκερίδια
CT	Αξονική τομογραφία
MRI	Μαγνητική τομογραφία
MRS	Μαγνητικός Συντονισμός
IR	Ινσουλινοαντίσταση
LC	Συμπτωματική κίρρωση του ήπατος
OMT	Οξυματρίνη
RSV	Ρεσβερατρόλη
BA	Βετουλινικό οξύ
FFA	Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα
EGCG	Κατεχίνη
GTE	Εκχύλισμα πράσινου τσαγιού
HFD	Δίαιτα υψηλή σε λίπος
ACNs	Ανθοκυανίνες
ASTX	Ασταξανθίνη
ALT, AST, γ-GT ορού	Ηπατικά ένζυμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1 Ορισμός & Επιδημιολογία της νόσου

Ως μη αλκοολική λιπώδης ηπατοπάθεια (NAFLD) ορίζεται η έκτοπη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, η αναφερόμενη ως στεάτωση, όπου ιστολογικά είναι απαραίτητο το λιγότερο του 5% των ηπατοκυττάρων να περιέχουν τριακυλογλυκερόλες (TAG) στο κυτταρόπλασμά τους, και να ξεπερνά το 5-10% του συνολικού βάρους του ήπατος (το ανθρώπινο ήπαρ φυσιολογικά έχει βάρος 1.4–1.6 kg και αποτελεί περίπου το 2% του συνολικού βάρους του σώματος). Απαραίτητη προυπόθεση αποτελεί ο αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής νόσου ή η ύπαρξη ιστορικού αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ (>20 g/ημέρα στις γυναίκες και >40 g/ημέρα στους άνδρες) *(Cotran et al.,2005;Neuschwander et al.,2003)* .

Η νόσος είναι άργα εξελισσόμενη και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών και ιστολογικών εκδηλώσεων που κυμαίνεται απο την απλή στεάτωση, η οποία θεωρείται μια σχετικά «καλοήθης» κατάσταση με απουσία ηπατοκυτταρικής βλάβης και σημαντικής φλεγμονής- ενδέχεται και απουσία φλεγμονής- μέχρι και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα η οποία αποτελεί συνύπαρξη στεάτωσης με σοβαρή φλεγμονή, ηπατοκυτταρική βλάβη και κάποιες φορές και ίνωση *(Ratziu V et al., 2010).* Το 1980, ο Ludwig και οι συνεργάτες του, στην κλινική Mayo, περιέγραψαν 20 παχύσαρκους ασθενείς, διαβητικούς, μη αλκοολικούς οι οποίοι παρουσίασαν παρόμοια ιστολογικά ευρήματα με αυτά ασθενών με αλκοολική ηπατική νόσο και τότε εισήχθη ο όρος <<μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα>> (non alcoholic steatohepatitis, NASH). Υπάρχει πιθανότητα εξέλιξης και προόδου της νόσου στο στάδιο της στεατοηπατίτιδας, λόγω της φλεγμονής και της ηπατοκυτταρικής βλάβης η οποία μπορεί να επιταχύνει την ηπατική νέκρωση λόγω της εξέλιξης της σε ίνωση, κίρρωση η ακόμη και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)*(Angulo P N Engl J Med., 2002).*

Πιο συγκεκριμένα, το ήπαρ συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και των λιπιδίων. Η λίπωση (στεάτωση) του ήπατος είναι μια κλινική μορφή της ασθένειας και αποδίδεται σε συσσώρευση λίπους (τριγλυκερίδια, λιπαρά οξέα, φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, εστέρες χοληστερόλης) σε >5% των ηπατοκυττάρων. Όταν ιστολογικά διαπιστώνεται και φλεγμονή, τίθεται η διάγνωση της στεατοηπατίτιδας *(Fraser et al., 2007).* Έχει διαπιστωθεί σε διάφορες ανασκοπήσεις και μελέτες, μια άμεση συσχέτιση του μεταβολικού συνδόμου(ΜΣ) και της NAFLD. Συγκεκριμένα η νόσος του ήπατος δεν θεωρείται μια απλή συνιστώσα του ΜΣ

αλλά μια κατάσταση που σχετίζεται στενά και άμεσα με το ΜΣ *(Smits MM et al., 2013).* Έχει προταθεί από μελέτη μάλιστα να θεωρηθεί ως η ηπατική έκφραση του ΜΣ και όλες οι κατευθυντήριες πηγές συμφωνούν με την συσχέτιση της ασθενειας με την αντίσταση στην ινσουλίνη και με όλους τους παράγοντες κινδύνου του ΜΣ (παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) και δυσλιπιδαιμία) *(Chalasani N et al., 2012).* Σε αυτή λοιπόν την περίπτωση η NAFLD χαρακτηρίζεται ως πρωτογενής. Ως δευτερογενής NAFLD ορίζεται η ασθένεια που δεν αναφέρει ως αιτίες την αντισταση στην ινσουλίνη και το ΜΣ αλλά προκύπτει ως αποτέλεσμα από διάφορες φαρμακευτικές θεραπείες και από χειρουργικές επεμβάσεις.

Η NAFLD θεωρείται η πανδημία της ηπατικής νόσου από τον εικοστό πρώτο αιώνα. Έχει υπολογιστεί ότι περίπου ένα δισεκατομμύριο άτομα παγκοσμίως πάσχουν από την νόσο *(Loomba R., 2013).* Επιδημιολογικά δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής δείχνουν ότι περίπου 6 εκατομμύρια άτομα παρουσιάζουν τη μη αλκοολική νόσο του ήπατος εκ των οποίων οι 600.000 θα αναπτύξουν κίρρωση του ήπατος *(LaBrecque et al., 2014).* Μεταξύ των ασθενών με NAFLD, ένα έως δύο σε κάθε δέκα ασθενείς θα πάσχουν απο NASH *(Vernon G., 2011)*.

Έρευνα που διεξήχθη το 2011 έδειξε ότι η NAFLD που εξελίσσεται σε κίρρωση είναι η τρίτη ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος στις Ηνωμένες Πολιτείες, και αναμένεται να αποτελέσει την πρώτη ένδειξη το 2020 *(Charlton MR et al., 2011).*

Όπως προαναφέρθηκε η NAFLD συνδέεται στενά με την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) , τον ΣΔ2 και το ΜΣ. Η παχυσαρκία, ιδιαίτερα η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, έχει συσχετιστεί άμεσα με την εξέλιξη της νόσου *(Wong VW., 2010).* Στη νοσογόνο παχυσαρκία, σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν στεάτωση και περισσότερο από το ένα τρίτο πάσχουν από NASH *(Machado M et al., 2007)*. Πιο συχνά εμφανίζεται, λόγω γενετικών κυρίως αιτιών, σε παχύσαρκους Αμερικανούς και ισπανικής καταγωγής σε σχέση με τους αντίστοιχους σε σωματικό βάρος Καυκάσιους ή αφρικανικής καταγωγής ενώ εξίσου σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου παίζει η συνυπάρχουσα παχυσαρκία (70-100%), ο ΣΔ 2 (35-75%) και η δυσλιπιδαιμία (20-80%) *(Lazo et al.,2008 ; Cheung et al., 2008 ; MARCHESINI et al ., 2003; DIEHL et al., 1988).*

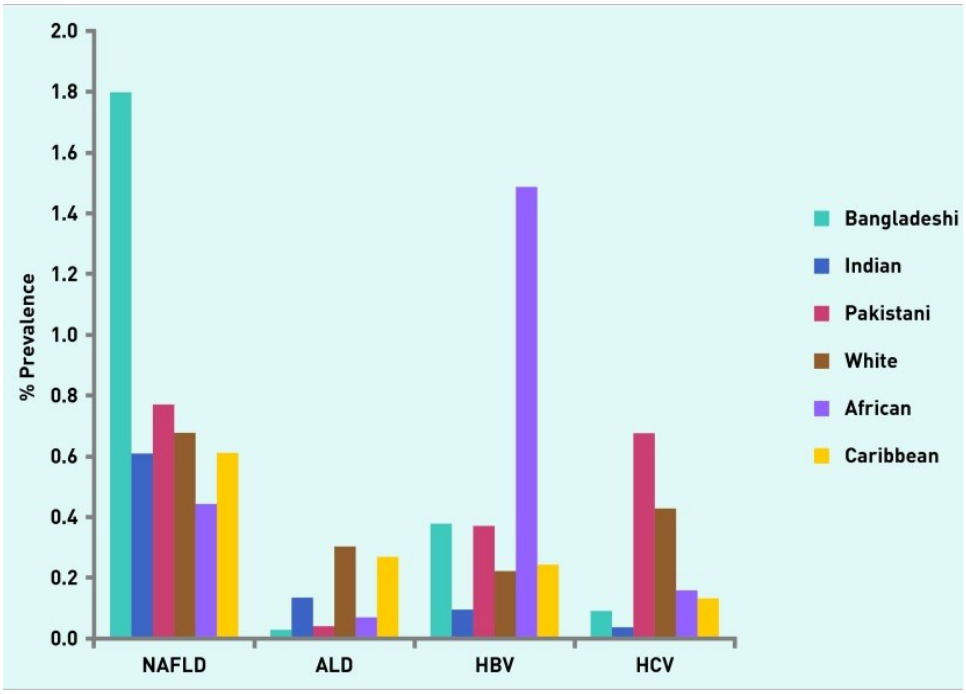
Η εκδήλωση της νόσου, επομένως, είναι ιδιαίτερα συχνή σε παχύσαρκους διαβητικούς μέσης ηλικίας και υπολογίζεται οτι πιο συχνή είναι η εμφάνιση σε άντρες καθώς φαίνεται τα

οιστρογόνα να δρουν προστατευτικά στις γυναίκες για την εμφάνιση της NAFLD (*Lazo et al.,2008 ; Cheung et al., 2008).* Ο επιπολασμός της NAFLD μεταξύ των παιδιών είναι 3% -10% και αυξάνεται στο 40% -70% μεταξύ των παχύσαρκων παιδιών *(Bellentani S., 2010)*. Οι φυλετικές διαφορές δεν είναι πλήρως κατανοητές και μπορεί να θεωρηθεί ως πιθανές εξήγησεις οι υψηλότερες τιμές στο ΔΜΣ και πιο συχνή εμφάνιση παχυσαρκίας σε ισπανόφωνους, αλλά και το χαμηλότερο ποσοστό σπλαχνικού λιπώδους ιστού στους Αφροαμερικανούς *(YG, Schiller BC., 2001; Perry AC et al., 2000).* Η συσχέτιση της ασθένειας με το ΣΔ2 είναι επίσης πολύ ισχυρή, ούσα 5-9 φορές πιο συχνή σε ασθενείς με NAFLD σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό *(Anstee QM. et al., 2013).* Από την άλλη πλευρά, πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών με ΣΔ2 εκδηλώνουν και την NAFLD. Ο ΣΔ2 συνδέεται επίσης με τη βαρύτητα της νόσου, δηλαδή με την πρόοδο της NASH, σε ίνωση, σε κίρρωση του ήπατος και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα *(Cortez-Pinto et al., 2004).*

Ο επιπολασμός της NASH είναι δύσκολο να εκτιμηθεί επειδή απαιτεί ιστολογική διάγνωση, η οποία δεν είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί σε όλους τους ασθενείς που πάσχουν από NAFLD. Η NASH που εμφανίζει κίρρωση είναι πλέον η τρίτη πιο κοινή ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος στις Ηνωμένες Πολιτείες, μετά από την ηπατίτιδα C και την αλκοολική ηπατοπάθεια, και είναι η μόνη ένδειξη μεταμόσχευσης ήπατος με ποσοστό που συνεχώς αυξάνεται. Η ηπατική νόσος είναι η τρίτη κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με NAFLD και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι η πιο συχνή αιτία θνησιμότητας από το ήπαρ *(Harrison et al., 2004).*

Στην Ελλάδα το 2004 διεξήχθη από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος, σε συνεργασία με το Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής, μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη καταγραφής του επιπολασμού της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος στο γενικό αιμοδοτικό πληθυσμό. Στην έρευνα συμμετείχαν συνολικά 3.063 άτομα από 5 αιμοδοτικά κέντρα, τα οποία, μετά από αποκλεισμό κατανάλωσης αλκοόλ και των ιογενών ηπατιτίδων Β και C, εμφάνισαν παθολογικά ηπατικά ένζυμα σε ποσοστό 17,6%. Η μελέτη κατάφερε να αναδείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ διαταραγμένης ηπατικής βιοχημείας και, επομένως, ύπαρξης ασυμπτωματικής μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και σωματομετρικών παραγόντων, όπως το βάρος σώματος, το δείκτη βάρους-μάζας σώματος (BMI, Body-Mass Index) και την ύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας *(Harrison et al., 2004).*

Αναφορικά με τον επιπολασμό της νόσου αξίζει να αναφερθούμε σε έρευνα του 2014 η οποία πραγματοποιήθηκε σε 690.683 ενήλικες από όλο τον κόσμο.



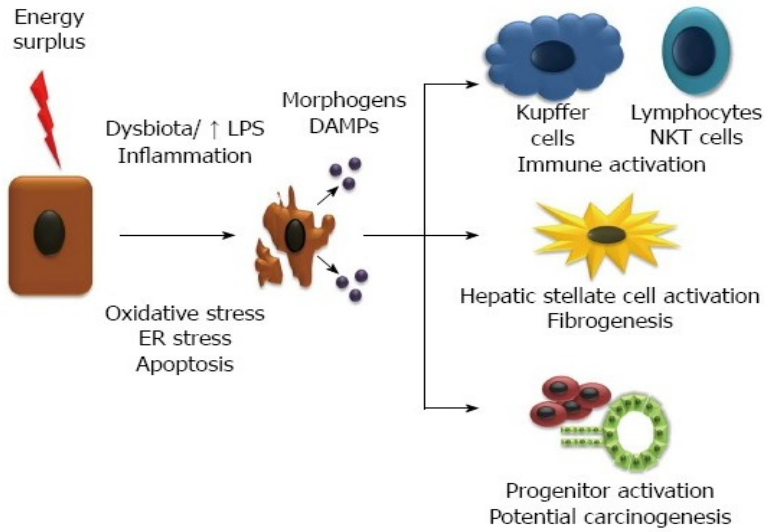
Εικόνα 1. Ο επιπολασμός της NAFLD *(Alazawi W et al., 2014).*

Η μελέτη κατέδειξε πως τα μεγαλύτερα ποσοστά της νόσου τα παρουσιάζουν οι ενήλικες από το Μπακλαντέζ που παρατηρείται πως οι περισσότεροι είναι ασυπτωματικοί *(Alazawi W et al., 2014).*

1.2 Αίτια & Παθογένεια της νόσου

1.2.1 Αίτια της νόσου

Με βάση τα ποσοστά του επιπολασμού, δηλαδή με δεδομένο ότι το 70% με 100% των παχύσαρκων ατόμων , το 35% με 75% των ατόμων με ΣΔ 2, και το 20% με 80% των δυσλιπιδαιμικών ατόμων, έχουν μη αλκοολική νόσο του ήπατος θα μπορούσαν αυτά να θεωρηθούν οι κύριες αιτίες για την εμφάνιση της νόσου *(Lazo et al.,2008; Cheung et al., 2008; Marchesini et al., 2003; Diehl et al., 1988).* Ωστόσο, οι αιτίες είναι διάφορες και πολυπαραγοντικές. Μια θεωρία υποστηρίζει πως η κύρια αιτία της νόσου είναι η παχυσαρκία. Η συσχέτιση αυτή προκύπτει αφενώς από το μεγάλο ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων που εμφανίζουν τη νόσο (70-100%) και αφετέρου από τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με σημαντικό αριθμό νοσημάτων όπως η αυξημένη συχνότητα υπέρτασης, ΣΔ-2, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, χολολιθίασης κ.λπ.



Εικόνα 2. Παχυσαρκία και ανάπτυξη της νόσου *(Ferenc Sipos et al., 2014).*

Η παχυσαρκία αποτελεί πρωτοπαθές αίτιο της νόσου. Σύμφωνα με την εικόνα 2, το πλεόνασμα της ενέργειας (θερμιδικό πλεόνασμα) οδηγεί σε συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα τα οποία προάγουν το οξειδωτικό στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) και την απόπτωση. Προκύπτει μια φλεγμονώδης κατάσταση, η οποία οδηγεί σε καταστροφή των κυττάρων. Η βλάβη της απελευθέρωσης των τραυματισμένων κυττάρων και κάποιων από

αυτών που οδηγούνται σε απόπτωση, σχετίζεται με μοριακά μοτίβα (DAMPs) που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργώντας φλεγμονή, ενεργοποιούν τα αστεροειδή και τα προγονικά κύτταρα, επάγουν την διαδικασία της ινογένεσης και οδηγούν σε οδούς ηπατοκαρκινογένεσης *(Ferenc Sipos et al., 2014).*

Η θεωρία αυτή παρόλο που βασίζεται σε λογικά και εμφανή δεδομένα δεν είναι πλήρως ορθή καθώς, σύμφωνα με τα δεδομένα της εμφάνισης της νόσου, φυσιολογικού σωματικού βάρους άτομα μπορούν να την εμφανίσουν σε περίπτωση που παρουσιάσουν αντίσταση στην ινσουλίνη *(Lazo et al.,2008 ; Cheung et al., 2008).*

Η νόσος έχει επίσης συσχετίστεί με την εμφάνιση ΣΔ ή την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Με τον όρο «αντίσταση στην ινσουλίνη» αναφερόμαστε στην κατάσταση στην οποία απαιτούνται υψηλότερες του φυσιολογικού συγκεντρώσεις ινσουλίνης, ή όπου φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης δεν επαρκούν για την επίτευξη φυσιολογικής μεταβολικής απάντησης και έχει ως άμεση συνέπεια τη μειωμένη μεταφορά γλυκόζης στους σκελετικούς μύς, την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα και την ανεξέλεγκτη παραγωγή και απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ *(Bugianesi et al., 2005).*

Η συσχέτιση του ΣΔ με τη νόσο είναι ισχυρότερη από αυτή της παχυσαρκίας. Ωστόσο, ιδιαίτερα στα παχύσαρκα άτομα (παχυσαρκία 1ου , 2ου, 3ου βαθμού) η συνύπαρξη του ΣΔ αυξάνει έως και 7 φορές την πιθανότητα εμφάνισης ίνωσης στο ήπαρ *(Marchesini et al., 1999; Marceau et al., 1999; Tolman et al., 2007).*

Με βάση τα παραπάνω, αναφερόμενες ως αιτίες λίπωσης του ήπατος είναι η παχυσαρκία και ο ΣΔ ή η αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι αιτίες αυτές, λόγω των υψηλών ποσοστών συσχέτισης με την εμφάνιση της νόσου μπορεί να είναι οι κύριες δεν είναι όμως οι μοναδικές. Στον πίνακα 1 αναφέρονται, οι συνθήκες που συσχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου ως κύριες αιτίες λίπωσης του ήπατος *(Marchesini et al., 1999).*

Πίνακας 1. Κύριες αιτίες λίπωσης του ήπατος.

Πρωτοπαθή αίτια παχυσαρκία, ΣΔ 2, υπερτριγλυκεριδαιμία
Διατροφικά αίτια υποθρεψία, καχεξία, ταχεία απώλεια βάρους, χειρουργικές επεμβάσεις παχυσαρκίας, παρεντερική διατροφή, κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης
Μεταβολικά αίτια & διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων γλυκογονιάσεις, τυροσιναιμία, Αβητα-(υποβητα)- λιποπρωτεϊναιμία, νόσος Andersen, Νόσος Wilson
Φαρμακευτικά αίτια Κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, ταμοξιφένη, αμιοδαρόνη, μεθοτρεξάτη, ασπιρίνη
Αίτια λόγω προσβολής από ιούς ιός AIDS, ηπατίτιδα C, εκκολπωμάτωση λεπτού εντέρου με υπερανάπτυξη βακτηρίων

(Marceau et al., 1999; Tolman et al., 2007).

Συνεπώς, υπάρχουν διάφορες αιτίες που προκαλούν την εμφάνιση της NAFLD αλλά δεν αποκλείεται η εμφάνιση της νόσου σε υγιή πληθυσμό. Η έρευνα που έγινε το 2014 (εικόνα 1) επιβεβαιώνει τα παραπάνω. (Πίνακας 2)

Πίνακας 2. Αιτίες εμφάνισης της νόσου με βάση την εθνικότητα.

	Bangladeshi	Indian	Pakistani	White	African	Caribbean	Total
n	1678	325	245	1889	209	143	5250
Prevalence, %	1.8	0.6	0.8	0.7	0.4	0.6	0.8
Mean age, years (SD)	36.5 (14.0)	38.6 (14.8)	37.2 (14.1)	41 (16.3)	40.8 (13.6)	49.7 (17.9)	39.5 (15.4)
Mean Townsend deprivation score (SD)	6.3 (1.7)	4.7 (1.8)	4.8 (1.7)	5.4 (1.9)	5.9 (1.8)	5.6 (1.8)	5.5 (1.9)
Diabetes, *n* (%)	827 (49.3)	125 (38.5)	85 (34.7)	587 (31.1)	76 (36.4)	68 (47.6)	1984 (37.8)
Hypertension, *n* (%)	558 (33.3)	108 (33.2)	79 (32.2)	815 (43.1)	94 (45.0)	90 (62.9)	2015 (38.4)
BMI							
Underweight, *n* (%)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.2)
Normal, *n* (%)	57 (3.4)	9 (2.8)	4 (1.6)	86 (4.6)	9 (4.3)	8 (5.6)	235 (4.5)
Overweight, *n* (%)	492 (29.3)	66 (20.3)	42 (17.1)	403 (21.3)	48 (23.0)	26 (18.2)	1277 (24.3)
Obese, *n* (%)	851 (50.7)	182 (56.0)	159 (64.9)	1005 (53.2)	120 (57.4)	91 (36.6)	2721 (51.8)

BMI = body mass index. SD = standard deviation.

(William Alazawi et al,.2014)

Σύμφωνα με τον πίνακα 2, οι κύριες αιτίες εμφάνισης της νόσου είναι ο ΣΔ, η υπέρταση και το αυξημένο σωματικό βάρος. Πιο συγκεκριμένα, το δείγμα ανδρών κάθε εθνικότητας (Μπαγκλαντέζ, Ινδία, Πακιστάν κλπ) εμφάνισε το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης παχυσαρκίας με τη νόσο, αμέσως μετά ΣΔ και τέλος την ύπαρξη υπέρτασης. Οι λόγοι αυτοί, λόγω των μεγάλων ποσοστών εμφάνισης τους σε άτομα με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, συσχετίστηκαν με τη νόσο και χαρακτηρίστηκαν ως κύριες αιτίες εμφάνισης της νόσου *(William Alazawi et al., 2014).*

1.2.2 Παθογένεια της νόσου

Η παθογένεια της νόσου δεν είναι πλήρως γνωστή και διευκρυνισμένη και δεν έχει επεξηγηθεί το γεγονός γιατί κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν φλεγμονή, κίρρωση ή ίνωση. Έχουν γίνει διάφορες ερευνητικές προσπάθειες και έχουν αποκαλυφθεί λόγοι που οδηγούν σε συσσώρευση λίπους στο ήπαρ αλλά και σε σταδιοποίηση της νόσου. Η αντίσταση στην

ινσουλίνη είναι σχεδόν καθολικά παρούσα σε ασθενείς με NAFLD *(Cheung et al., 2008; Malhi et al., 2008).*

Ηπατική στεάτωση

Στο κεφάλαιο του ορισμού, αναφέρθηκε ως ηπατική στεάτωση η συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα >5% του ήπατος. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα ηπατοκύτταρα δεν συνηθίζουν να συσσωρεύουν λίπος και το πλεόνασμα ενέργειας, είτε από αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων είτε λιπιδίων, αποθηκεύεται με την μορφή του γλυκογόνου. Η περίσσεια των λιπαρών οξέων που προκύπτει καθώς και τα λιπαρά οξέα που παράγονται μέσα στο ηπατοκύτταρο ακολουθούν την διαδικασία της εστεροποίησης και μετατρέπονται σε τριγλυκερίδια. Ποσοστό λιπαρών οξέων που προσλαμβάνουν τα ηπατοκύτταρα οξειδώνονται στα μιτοχόνδρια, στα υπεροξεισωμάτια ή στα μικροσώματα. Τα τριγλυκερίδια που προκύπτουν, ενσωματόνται στις πολυ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτείνες (very low density lipoproteins, VLDL) και προωθούνται για αποθήκευση στο λιπώδη ιστό η για καύση σε περιφεριακούς ιστούς *(Tiniakos et al., 2010).*

Κατά τη NAFLD, κάποιος μηχανισμός από όλους αυτούς υφίσταται βλάβη και πραγματοποείται συσσώρευση των λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα. Συνήθως η βλάβη που προκύπτει οφείλεται σε κάποιες δυσλειτουργίες. Αυτές μπορεί να είναι : α) αυξημένη ποσότητα λιπαρών οξέων στο ήπαρ που προέρχεται συνήθως απο αυξημένη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό και από πλεόνασμα ενέργειας από τη διατροφή, β) μειωμένη οξείδωση των λιπιδίων στο ήπαρ, γ) αυξημένη de novo λιπογένεση και δ) μειωμένη εξαγωγή των τριγλυκεριδίων μέσω των *VLDLs (Tiniakos et al., 2010).*

Αυξημένη λιπόλυση

Κύρια πηγή τριγλυκεριδίων του ήπατος είναι τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα του λιπώδους ιστού (το 60% των TG προέρχονται απο αυτά) *(Donnelly et al., 2005).*

Λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη που παρουσιάζουν οι ασθενείς με NAFLD, παρατηρείται αυξημένη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό *(Lomonaco et al., 2012).* Αυτό συμβαίνει διότι η δράση

της ορμονοευαίσθητης λιπάσης δεν μπορεί να ανασταλεί. Η λιπόλυση στα λιποκύτταρα, συμβαίνει συνήθως σε κατάσταση νηστείας, μέσω της διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων από τις κατεχολαμίνες *(Koo SH., 2013).* Όταν η χωρητικότητα αποθήκευσης στο λιπώδη ιστό έχει ξεπεραστεί, είτε από πλεόνασμα ενέργειας όπως συμβαίνει σε περιστατικά παχυσαρκίας, ή λόγω πρωτογενούς βλάβης στα λιποκύτταρα όπως συμβαίνει σε λιποδυστροφίες, η εκροή των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα αυξάνεται *(Sanyal AJ et al., 2001).*

Μειωμένη οξείδωση λιπιδίων στο ήπαρ

Η οξείδωση των λιπιδίων πραγματοποιείται στα μιτοχόνδρια, στα υπεροξεισωμάτια ή στα μικροσώματα. Σπάνια η μείωση της οξείδωσης οφείλεται σε δυσλειτουργία ή ανωμαλία των μιτοχονδρίων. Ωστόσο, η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων από το ηπατοκύτταρο επιφέρει κορεσμό της β-οξείδωσης, οδηγώντας σε συσσώρευση λιπιδίων στο ηπατοκύτταρο *(Postic et al., 2008; Zelman, 1952).*

Ο κύριος λόγος μείωσης της β-οξείδωσης είναι η υπερινσουλιναιμία *(Angulo P., 2002).* Μέσω αυτής της οδού της β-οξείδωσης, τα λιπαρά οξεά οξειδώνονται σε ακετυλο-συνένζυμο Α. Ωστόσο, σε κατάσταση υπερινσουλιναιμίας, η πρωτεΐνη 1c που είναι συνδεδεμένη με το ρυθμιστικό στοιχείο των στερολών ((SREBP)-1c, sterol response element-binding protein) και ενεργοποιείται από την σύνδεση της με την ινσουλίνη, επάγει την ακέτυλο-συνένζυμο Α καρβοξυλάση 2 που αποτελεί συνένζυμο της ακέτυλο- συνένζυμο Α καρβοξυλάση. Η ακέτυλο-συνένζυμο Α καρβοξυλάση 2 καταλύει την παραγωγή του μαλονυλο-συνένζυμο Α, το οποίο αναστέλλει την δράση της παλμιτόυλο-τρανσφεράσης της καρνιτίνης 1 η οποία προάγει την μεταφορά των λιπιδίων μέσα στα μιτοχόνδρια για οξείδωση *(McGarry et al., 1977).* Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με την β-οξείδωση είναι ο PPAR-α, ο οποίος οδηγεί τα λιπαρά οξεά προς την διαδικασία της β- οξείδωσης και τα απομακρύνει απο την διαδικασία της υπεροξείδωσης. Σε έρευνες σε πειραματόζωα, έγινε χορήγηση αγωνιστών PPAR-a και φάνηκε να προστατεύονται από την εμφάνιση στεατοηπατίτιδας *(Larter et al., 2009).*

De novo λιπογένεση

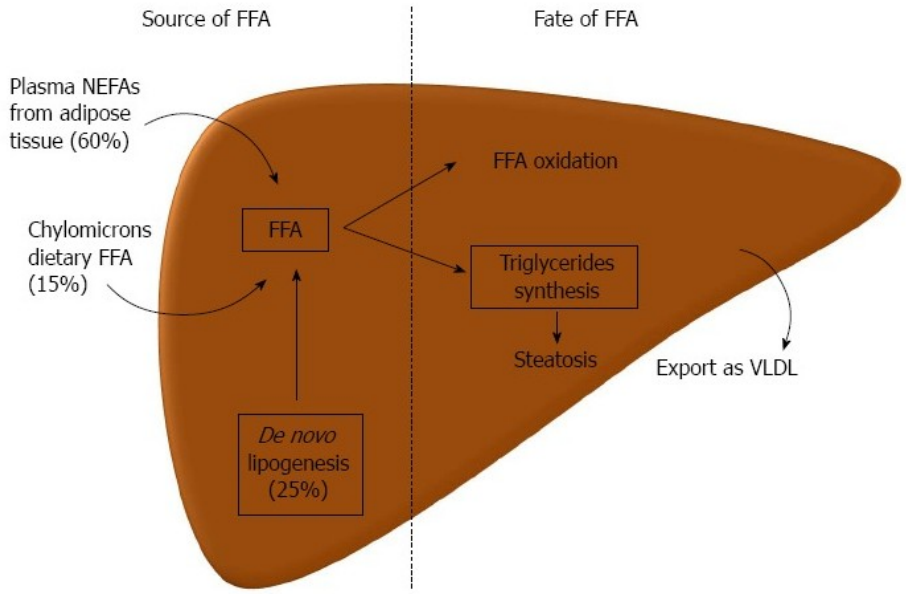
Η υπερινσουλιναιμία, που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, προάγει την αύξηση της de novo λιπογένεσης μέσω της διέγερσης των ενζύμων στην οδό DNL *(Koo et al., 2013).* Στην NAFLD, η οδός DNL συμβάλλει στο 26% της συσσώρευσης ηπατικών τριγλυκεριδίων όπου αντιπροσωπεύει το <5% σε υγιή άτομα *(Donnelly et al., 2005).* Η ινσουλίνη συνεισφέρει στην επαγωγή της λιπογένεσης μεταγραφικά αφού συνδέεται με την (SREBP)-1c. Η πρωτεΐνη αυτή ενεργοποιεί όλα τα γονίδια που επάγουν την λιπογένεση *(Horton et al., 2002).*

Ένας άλλος παράγοντας αύξησης της de novo λιπογένεσης είναι η περίσσεια γλυκόζης, η οποία δεν σχετίζεται με την ινσουλίνη και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη SREBP δέσμευσης των υδατανθράκων που συνδέεται με το στοιχείο απόκρισης στους υδατάνθρακες (carbohydrate response element binding protein, ChSREBP) *(Browning et al., 2004).* Η γλυκόζη μεταφέρει την ChSREBP από το κυτταρόπλασμα των κυττάρων στον πυρήνα και την βοηθάει να προσδεθεί με το DNA *(Kawagushi et al., 2002).* Με την πρόσδεση της πρωτεΐνης στο DNA, προάγεται η μεταγραφή της κινάσης του πυροσταφυλικού οξέος και μέσω του κύκλου του Krebs πραγματοποείται η παραγωγή λιπιδίων *(Browning et al., 2004).*

Ακόμη ένας παράγοντας που αυξάνει την λιπογένεση είναι ο PPAR-γ, ο οποίος έχει παρατηρηθεί να αυξάνεται σε περιπτώσεις που υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτες σε μύες, έδειξαν πως απουσία του PPAR-γ, μειώνονται τα ποσοστά ανάπτυξης της στεάτωσης *(Edvardsson et al., 1999).*

Μειωμένη εξαγωγή των τριγλυκεριδίων μέσω των VLDLs

Η μεταφορά των λιπαρών οξέων εκτός των κυττάρων, πραγματοποείται μέσω των πρωτεινών VLDL (*Charlton et al., 2002*). Η υπερινσουλιναιμία θεωρείται ένας πιθανός μηχανισμός μείωσης της σύνθεσης των πρωτεινών αυτών, χωρίς να είναι γνωστοί οι πιθανοί μηχανισμοί *(Namikawa et al., 2004).* Για τη σύνθεση των πρωτεινών αυτών VLDL αλλά και για την εξαγωγή τους από το ηπατοκύτταρο, πρέπει πρώτα να συντεθεί η πρωτεΐνη apoB-100 *(Fabbrini et al., 2008).* Σε έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε άτομα με NASH, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα σύνθεσης της πρωτεΐνης αυτής *(Charlton et al., 2002).*



Εικόνα 3. Παθογένεια της ηπατικής στεάτωσης *(Ferenc Sipos et al., 2014).*

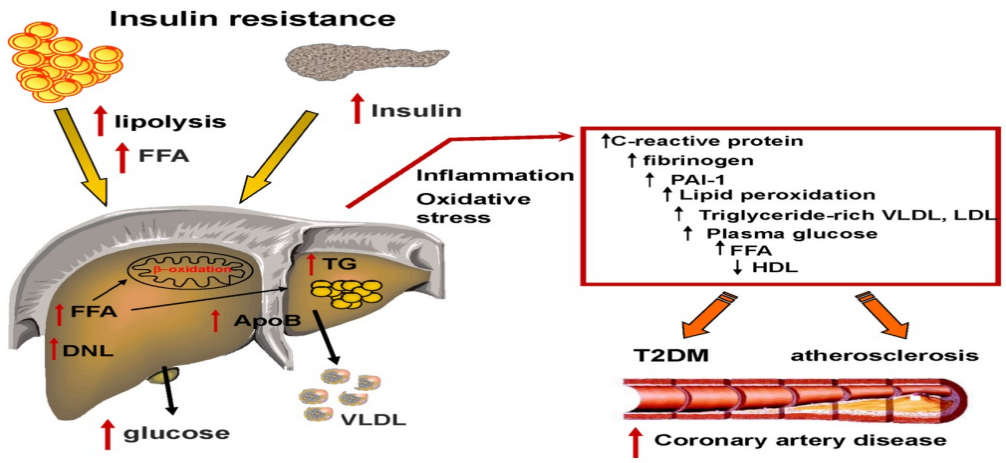
Σύμφωνα με την εικόνα 3, η ηπατική στεάτωση μπορεί να προκύψει από την αυξημένη εισροή των λιπιδίων, των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA), στο ήπαρ ή την μειωμένη διάθεση των λιπιδίων. Τρεις είναι οι κύριες πηγές FFA στο ήπαρ : τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (NEFAs), τα οποία προέρχονται κυρίως από τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από de novo λιπογένεση, κυρίως από τη γλυκόζη ή άλλους υδατάνθρακες, και τα FFA που έρχονται σε χυλομικρά από το έντερο. Στο ήπαρ, τα FFA μπορούν είτε να οξειδωθούν, κυρίως στα μιτοχόνδρια, με β-οξείδωση ή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή των τριγλυκεριδίων. Τα τριγλυκερίδια μπορούν να εξαχθούν ως λιποπρωτεϊνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) στο κυκλοφορικό ή μπορεί να συσσωρεύονται ως σταγονίδια λιπιδίων στο ηπατοκύτταρο, γεγονός που οδηγεί σε εμφάνιση στεάτωσης. Οποιοσδήποτε τραυματισμός ή παρουσία φλεγμονής οδηγεί σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα *(Ferenc Sipos et al., 2014).*

Οξειδωτικό stress

Εκτός από τη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ, ακολουθεί ένα δεύτερο χτύπημα στο ήπαρ, μέσω της παραγωγής οξειδωτικού stress. Το οξειδωτικό stress θεωρείται υπεύθυνο για την

δημιουργία φλεγμονής και για την εξέλιξη της νόσου. Το οξειδωτικό stress προκύπτει από την είσοδο των FFA στα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων και προκαλεί διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων στο ήπαρ. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων της μεμβράνης, η οποία προκαλείται από τη σύνθεση ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, απο την απελευθέρωση H_2O_2 από τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων στα υπεροξυσώματα και από την επαγωγή των μικροσωμιακών ενζύμων CYPE1 και CYPE4 οδηγεί σε επαγωγή κυτταροκινών (TNF-α, TGF-β, IL-8), σε ενεργοποίηση των αστεροειδών κυττάρων (stellate cells), σε εξέλιξη της ίνωσης και σε απόπτωση των ηπατοκυττάρων *(Baran B. et al., 2014).*

1.2.3 Συσχέτιση μη αλκολικής νόσου του ήπατος με την αντίσταση στην ινσουλίνη

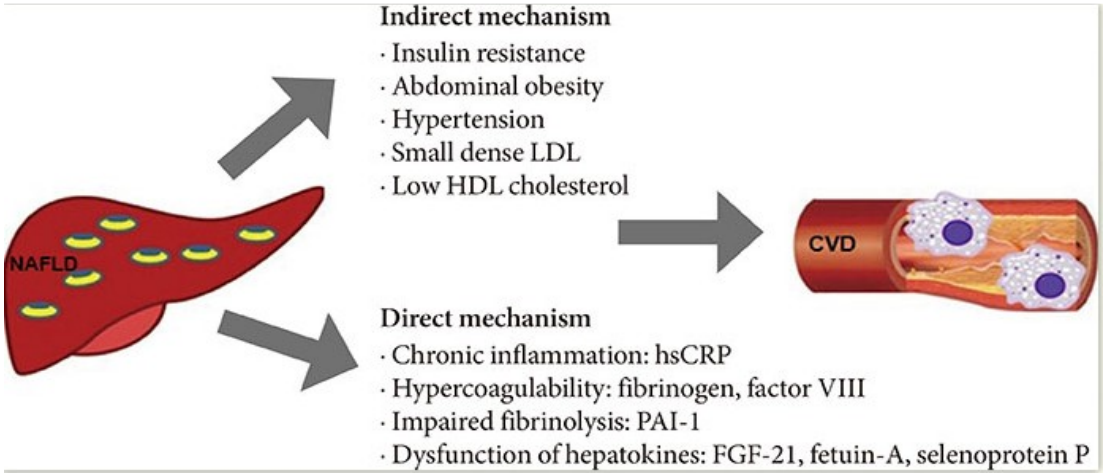


Εικόνα 4. Αντίσταση στην ινσουλίνη και εμφάνιση της νόσου *(Gaggini et al., 2013).*

Στην εικόνα 4, παρουσιάζεται η «σχέση» της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αρκετές μελέτες έχουν τονίσει ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της NAFLD ακόμη και όταν τα άτομα που νοσούν δεν είναι παχύσαρκα. Στο φαινόμενο της «αντίστασης στην ινσουλίνη», ο λιπώδης ιστός καθίσταται ανθεκτικός στη δράση της ινσουλίνης και η απελευθέρωση των λιπαρών οξέων είναι αυξημένη με αποτέλεσμα να παρατηρείται αύξηση των λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία *(Arner, P. 2002)* Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, η οποία, με την παρουσία αυξημένης λιπόλυσης και αυξημένης πρόσληψης λίπους, προωθεί

την ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων. Η υπερινσουλιναιμία αυξάνει τη σύνθεση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα κύτταρα του ήπατος με αύξηση της γλυκόλυσης, που συνοδεύεται από εναπόθεση των τριγλυκεριδίων στο κυτταρόπλασμα λόγω μειωμένης παραγωγής απολιποπρωτεΐνης Β-100 *(Gastaldelli, A., 2007).*

1.2.4 Συσχέτιση μη αλκολικής νόσου του ήπατος με καρδιαγγειακά νοσήματα



Εικόνα 5. Συσχέτιση της νόσου με τα καρδιαγγειακά *(Hye Jin Yoo and Kyung Mook Choi, 2015).*

Η μη αλκοολική νόσος του ήπατος έχει βρεθεί να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (CVD). Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι μια ομάδα πρωτεινών από το ήπαρ οι «ηπατοκίνες» επηρεάζουν άμεσα την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης με ρύθμιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και διήθηση των φλεγμονωδών κυττάρων σε αγγειακά τοιχώματα *(Hye Jin Yoo and Kyung Mook Choi, 2015).*

Ο υποκείμενος μηχανισμός με τον οποίο η NAFLD αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου δεν έχει αποσαφηνιστεί. Παρόλα αυτά, ο πιο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η NAFLD μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών βασίζεται στην ανάπτυξη φλεγμονής του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, που είναι η κύρια πηγή αυξημένης ροής των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) εντός της πυλαίας φλέβας για άμεση μεταφορά στο ήπαρ και επακόλουθη συσσώρευση ηπατικού λίπους *(Bjorntorp P., 1990).* Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και το οξειδωτικό στρες επάγουν την έκκριση των φλεγμονωδών δεικτών όπως, του IL-6, του TNF-α,

της φετουίνης-Α, της CRP και του ινωδογόνου. Η Φετουίνη-Α είναι μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από το ήπαρ και αποτελεί φυσικό αναστολέα του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης ινσουλίνης και ενός ενδογενούς συνδέτη με το TLR4, μέσω του οποίου τα λιπίδια επάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη *(Hennige., 2008).* Έχει δειχθεί ότι φετουίνη-Α επάγει τη φλεγμονή και σχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με την καρωτιδική αθηροσκλήρωση, με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), με εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (IS) και με ΣΔ2 *(Weikert C., 2008).* Η αυξημένη CRP προάγει τη φλεγμονή και επιταχύνει την αθηροσκλήρωση με την αύξηση της έκφρασης του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, την αναστολή του σχηματισμού νιτρικού οξειδίου και την αύξηση της πρόσληψης LDL σε μακροφάγα. Όλες αυτές οι μεταβολικές ανωμαλίες, κοινές σε άτομα με NAFLD, έχει αποδειχθεί ότι προωθούν άμεσα ή έμμεσα την αθηροσκλήρωση. Η NAFLD συνδέεται επίσης με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την στεφανιαία νόσο *(Gastaldelli A., 2009; Sunny, 2011).*

1.2.5 Γενετικοί παράγοντες της νόσου

Μελέτες έχουν αναδείξει ότι και οι γενετικοί παράγοντες κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD. Η ανάπτυξη της NAFLD εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το περιβάλλον, υφίσταται τεράστια επιρροή από τις διατροφικές συνήθειες και την καθιστική ζωή. Ωστόσο, όλα αύτα απαιτούν αλληλεπίδραση με την γενετική προδιάθεση. Οι φυλετικές διαφορές στην επικράτηση της NAFLD και της NASH τονίζουν επίσης ένα γενετικό υπόβαθρο. Στην πραγματικότητα, μια πρόσφατη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη πρότεινε ότι η κληρονομικότητα της NAFLD είναι 26 % -27 %. Γενετικοί παράγοντες που φάνηκαν να συμβάλλουν στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου είναι η παχυσαρκία, η αυξημένη γενετική εκφραση των γονιδίων σε μεταβολισμό λιπιδίων, γονίδια που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό stress καθώς και με φλεγμόνη (δράση κυτταροκινών). Η λιπώδης διήθηση του ήπατος, είναι αποτέλεσμα διάφορων παραγόντων εκ των οποίων το υπερβάλλον σωματικό βάρος, καθώς και εκείνοι οι οποίοι έχουν διαβήτη και όσοι πάσχουν από θυρεοειδοπάθεια, ασθενείς που έχουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης αλλά και υπέρταση, τριγλυκερίδια καθώς και εκείνοι οι οποίοι έχουν χαμηλή HDL και όσοι καταναλώνουν λίγο παραπάνω αλκοόλ από

το κανονικό όριο. Σύμφωνα με στοιχεία από έρευνα που διεξήχθη πάνω από το 20% του πληθυσμού πάσχει κυρίως από στεάτωση. Έτσι, όσο αυξάνει το βάρος και η περίμετρος μέσης των ανθρώπων παρατηρείται να αυξάνει και η συχνότητα της συγκέντρωσης του λίπους στο ήπαρ (*Ueno, Sugawara & Sujaku, 1997).*

Η ανάπτυξη της NAFLD εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την επίδραση του περιβάλλοντος. Ωστόσο, η εμφάνιση και η εξέλιξη της νόσου απαιτεί γενετική προδιάθεση. Οι φυλετικές διαφορές στην επικράτηση της NAFLD και της NASH τονίζουν άλλωστε ένα γενετικό υπόβαθρο *(Struben VM. et al,. 2000).* Μια πρόσφατη μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη πρότεινε ότι η κληρονομικότητα της NAFLD κυμαίνεται στο 26% -27% *(Speliotes et al., 2011).* Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες έρευνες συσχέτισης γονιδιώματος με την NAFLD, με ευρέως γνωστή την GWAS (genome wide associations studies) *(Speliotes et al., 2011).*

Η πρώτη GWAS μελέτη για την NAFLD, η Dallas Heart Study, σε αμερικάνικο πληθυσμό που συμπεριλάμβανε Αφροαμερικανους, ΕυρωΑμερικανούς και Ισπανούς *(Manco et al., 2008).*

Σε αυτή την έρευνα, η ηπατική στεάτωση εκτιμήθηκε με την φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (1H-MRS). Ωστόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs738409 του γονιδίου PNPLA3, με την περιεκτικότητα λίπους στο ήπαρ αλλά και με τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό. Παρουσία του PNPLA3 rs738409 γίνεται υποκατάσταση κυτοσίνης από γουανίνη (C> G) και έτσι προκύπτει η αντικατάσταση από μια ισολευκίνη για μια μεθειονίνη στο κατάλοιπο 148 (I148M). Αυτός ο πολυμορφισμός όμως δεν παρουσιάζει συσχέτιση με μεταβολικούς παράγοντες όπως το BMI, την παρουσία του διαβήτη, τους δείκτες ευαισθησίας στην ινσουλίνη ή του προφίλ λιπιδίων στο πλάσμα. Αξίζει να σημειωθεί, ότι το SNP εμφανίζεται πιο συχνά σε ισπανόφωνους, έπειτα ακολουθούν οι Ευρωαμερικανοί και λιγότερο συχνα οι Αφρικανοαμερικανοί. Έτσι εξηγούνται και οι φυλετικές διαφορές σε σχέση με την νόσο που έχουν προαναφερθεί. Το αλληλόμορφο γονίδιο που προκύπτει από την αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου, έχει συσχετιστεί με την βαρύτητα των ιστολογικών ευρημάτων για την NAFLD, *(Rotman et al., 2010)* δηλαδή τη σοβαρότητα της στεάτωσης, για την εμφάνιση στεατοηπατίτιδας *(Sookoian et al., 2009)* και την παρουσία ίνωσης, *(Valenti L et al., 2010)* ανεξάρτητα από το βαθμό της παχυσαρκίας και τους μεταβολικούς παράγοντες του ασθενή.

Το γονίδιο PNPLA3, κωδικοποιεί την αδιπονουτρίνη (adiponutrin, ADPN), η οποία αποτελείται από μια λιπάση TAG που μεσολαβεί για την υδρόλυση των TAGs στα ηπατοκύτταρα και στα λιποκύτταρα και είναι κυριώς συνδεδεμένη στις κυτταρικές μεμβράνες και στα λιποσταγονίδια *(Romeo et al., 2008).* Η ακριβής λειτουργία του γονιδίου δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως, αλλά εμπλέκεται στη διαδικασία σύνθεσης και υδρόλυσης της ακυλογλυκερόλης σε απόκριση της γλυκόζης και σε απόκριση στην ινσουλίνη. Στους ανθρώπους, αυτό εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ αλλά σε μύες στο λιπώδη ιστό *(Dubuquoy et al., 2011).*

Βρέθηκαν και άλλες γενετικές συσχετίσεις, σε μελέτες GWAS και επιβεβαιώνονται και από μελέτες ανίχνευσης υποψήφιων γονιδίων που εμπλέκονται με την νόσο. Εκτός από το πολυμορφισμό του γονιδίου PNPLA3, τα γονίδια που κωδικοποιούν την πυρινική πρωτεΐνη neurocan (NCAN), την πρωτεΐνη 1 τύπου λυσοφωσφολιπάσης (LYPLAL1), την ρυθμιστική πρωτεΐνη της γλυκοκινάσης [GCRP] και την ρυθμιστική υπομονάδα 3B της πρωτεινικής φωσφατάσης 1 (PPP1R3B) έδειξαν να σχετίζονται με την παρουσία στεάτωσης, φλεγμονής και με την εμφάνιση ίνωσης *(Palmer et al., 2013; Hernaez et al., 2013).*

Ένα μεγάλο ποσοστό γενετικών πολυμορφισμών έχει μελετηθεί αναφορικά με τη συσχέτιση γονιδίων με την NAFLD. Το γονίδιο SOD2, σχετίζεται με την εξουδετέρωση ριζών οξυγόνου. Συντίθεται στο κυτταρόπλασμα και, μετά από μεταμεταφραστικές αλλαγές, μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια. Οι ασθενείς με NAFLD παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα υπεροξειδιομαγγανίου δισμουτάσης στο ήπαρ *(Krautbauer S., 2013).*

Ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο C1183T, με υποκατάσταση της κυστεΐνης για θρεονίνη στο υπόλειμμα 47 (C47T), συνδέεται μειωμένη μεταφορά της πρωτεΐνης στα μιτοχόνδρια. Επίσης, μελέτη σε άνδρες με διαφορετικές εθνικότητες βρέθηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού αυτού με την παρουσία NASH και ηπατικής ίνωσης (*Stewart SF et al., 2002).* Ο KLF6 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που εκφράζεται σε ενεργοποιημένα αστεροειδή κύτταρα και ρυθμίζει την έκφραση αρκετών γονιδίων όπως του κολλαγόνου 1α, του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού (TGF) -β και των υποδοχέων του (*Narla et al., 2005).*

Από μελέτες βρέθηκε οτι ο πολυμορφισμος KLF6-IVS1-27G> A σχετίζεται με την στεάτωση, τη NASH, τη φλεγμονή και τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης (*Miele et al., 2008).* Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης επάγει την ηπατική ίνωση. Παραλλαγές στον υποδοχέα-1 της

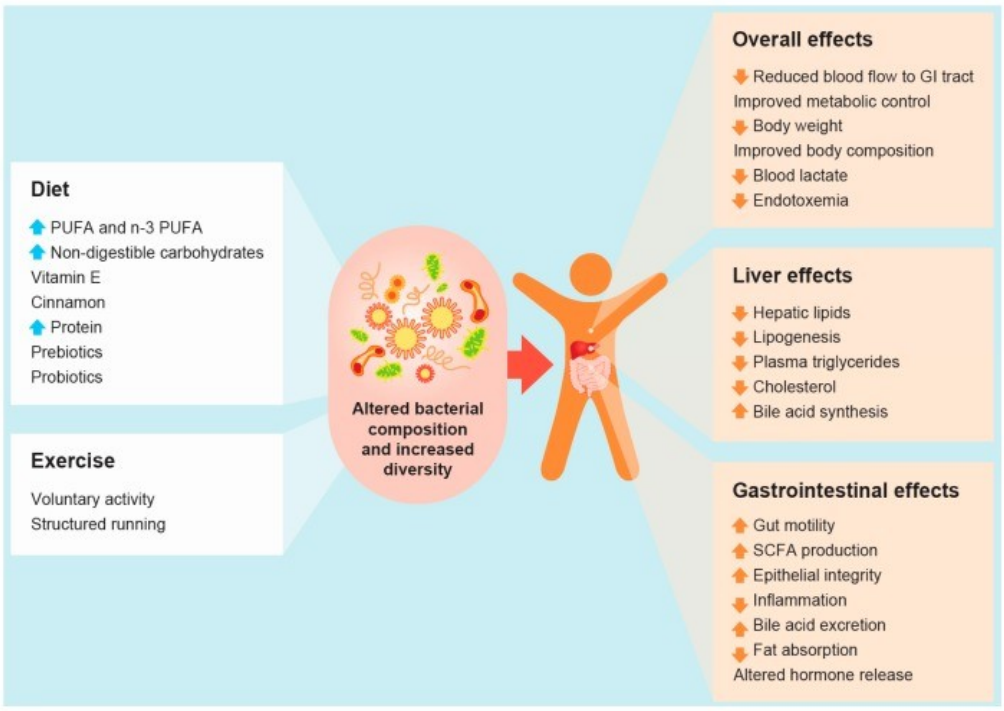
αγγειοτενσίνης ΙΙ (ATGR-1) συνδέθηκαν με την NAFLD και την ηπατική ίνωση (*Yoneda et al., 2009).*

1.2.6 Μικροβιακή χλωρίδα και συσχέτιση με NAFLD

Οι διάφορες διαταραχές στην μικροχλωρίδα του εντέρου έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία και το ΜΣ καθώς και με την πρόκληση των επιπλοκών που οδηγούν στην NAFLD. Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη διαθεσιμότητα θερμίδων από την διατροφή και αλλαγή του μεταβολισμού των λιπιδίων σε ολόκληρο το σώμα μετατρέποντάς την οξείδωση των λιπιδίων σε de novo παραγωγή. Αξίζει να σημειωθεί πως η διατροφή αυτή καθ'αυτή μπορεί να διαμορφώσει την μικροχλωρίδα του εντέρου. Οι δίαιτες υψηλές σε λιπαρά διαμορφώνουν ένα λιγότερο ευνοικό μεταβολικά μικροβίωμα *(Machado et al., 2012).* Με τον όρο dysbiota, εννοούμε την μικροβιακή ανισορροπία ή κακή προσαρμογή επί ή στο εσωτερικό του σώματος, όπως για παράδειγμα μια εξασθενημένη μικροχλωρίδα. Πιο συχνά ανευρίσκεται στο γαστρεντερικό σωλήνα, ιδίως κατά τη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου (SIBO) ή κατά την μυκητιακή υπερανάπτυξη λεπτού εντέρου (SIFO). Λόγω της στενής σχέσης μεταξύ του ήπατος και του γαστρεντερικού σωλήνα, είναι έκπληξη το γεγονός ότι η δυσβακτηρίωση της εντερικής μικροχλωρίδας έχει συνδεθεί με τη συσσώρευση ηπατικού λίπους και με όλα τα στάδια της NAFLD και στα ζώα και στους ανθρώπους. Πρόσφατα παρατηρήθηκε ένα μοντέλο ποντικού με dysbiota, η οποία προκαλείται στο έντερο ως απόρροια της φλεγμονής, που προωθεί την ανάπτυξη της NASH *(Henao-Mejia et al., 2012).* Αν και ο ακριβής μηχανισμός που συνδέει την μικροχλωρίδα του εντέρου με την ανάπτυξη και την εξέλιξη NAFLD παραμένει άγνωστος, πιθανές εξηγήσεις αποτελούν η βακτηριακή υπερανάπτυξη, η αυξημένη απορρόφηση ενδοτοξαιμίας και η φλεγμονή *(Machado et al., 2012).*

Η NAFLD έχει συσχετισθεί με μικρή εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη *(Sabaté et al., 2008)* και αυξημένη εντερική διαπερατότητα *(Miele et al., 2009).* Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενδοτοξίνης, του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) *(Thuy et al., 2008).* Ο TLR-4 είναι ένας υποδοχέας για τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS), ανήκει κυριώς στα Gram αρνητικά βακτήρια και θεωρείται υπεύθυνος για την ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Αποτελεί ένα από τους πιο ισχυρούς ενεργοποιητές των κυττάρων Kupffer.

Ωστόσο, όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου ως μια από τις προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις στη διαχείριση της NAFLD.



Εικόνα 6. Επίδραση των παρεμβάσεων του τρόπου ζωής στην μικροχλωρίδα εντέρου και επακολούθως στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) και τους παράγοντες κινδύνου της (τα βέλη με άνω κατεύθυνση δείχνουν αύξηση των μεταβλητών και τα βέλη με κατεύθυνση προς τα κάτω μείωση των μεταβλητων) *(Valenzuela et al., 2015)*.

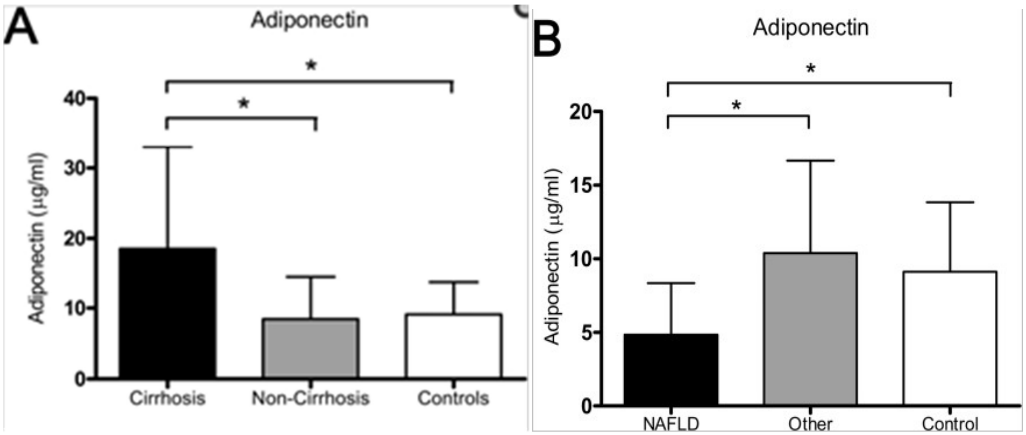
1.2.7 Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και συσχέτιση με NAFLD

Ο TNF-α έχει επίσης έναν βασικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Η αύξηση της παραγωγής του τόσο από τα κύτταρα του ήπατος όσο και από τα κύτταρα Kuppfer προκαλείται από το οξειδωτικό stress και από τοξίνες που απελευθερώνονται από βακτηρίδια του πεπτικού συστήματος. Ο TNF-α επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνει τα επίπεδα των FFAs και επάγει την απόπτωση και την νέκρωση των ηπατοκυττάρων *(Tilg H., 2000)*. Ο TNF-α είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που κατέχει σημαντικό ρόλο στην NAFLD. Δύο πολυμορφισμοί στον υποκινητή του TNF γονιδίου, ο -308A / G και ο -238A / G, που είναι γνωστό ότι σχετιζονται με αυξημένη έκφραση του TNP-α και της IR, έχουν αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες ως πιθανοί τροποποιητές του κινδύνου εκδήλωσης ασθένειας με αντικρουόμενα

αποτελέσματα. Πρόσφατα, σε μετανάλυση αποτελεσμάτων ερευνών στις οποίες συμμετείχαν πάνω από 1500 ασθενείς με NAFLD και υγιείς μάρτυρες, έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός -238G / A σε ομοζυγωτία συσχετιζόταν με διπλάσιο κίνδυνο για NAFLD, ενώ ο πολυμορφισμός -308A / G δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου (*Wang JK et al., 2012).*

Η IL-6 αποτελεί μια προφλεγμονώδη κυτοκίνη, που παράγεται από τον σπλαχνικό και υποδόριο λιπώδη ιστό στους παχύσαρκους ασθενείς. Από διάφορα αποτελέσματα ερευνών που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, τα επίπεδα της αυξάνονται σε ασθενείς που πάσχουν από την NAFLD. Έχει βρεθεί επίσης, θετική συσχέτιση της αύξησης των επιπέδων της με τον βαθμό φλεγμονής, με το στάδιο της ίνωσης και το βαθμό ινσουλινοαντίστασης *(Haukeland et al., 2006; Garcia-Galliano et al., 2007; Wieckowska et al., 2008).*

Η αδιπονεκτίνη αποτελεί μια ορμόνη που εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης, όπως επίσης και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων. Η ορμόνη αυτή εκκρίνεται αποκλειστικά από τον λιπώδη ιστό (και από τον πλακούντα σε περίπτωση εγκυμοσύνης) στην κυκλοφορία του αίματος. Τα επίπεδα της ορμόνης στο αίμα συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με το ποσοστό σωματικού λίπους στα ενήλικα άτομα. Η αδιπονεκτίνη παίζει ρόλο στην καταστολή των μεταβολικών διαταραχών που μπορεί να είναι αποτέλεσμα στις περιπτώσεις του διαβήτη τύπου 2, της παχυσαρκίας, της αθηροσκλήρωσης και άλλων μεταβολικών συνδρόμων. Η ορμόνη αυτή μαζί με την ινσουλίνη και τη λεπτίνη αποτελούν ρυθμιστές των διαφόρων φυσιολογικών διεργασιών που ρυθμίζουν τον ηπατικό μεταβολισμό των λιπιδίων *(Gong Z et al., 2016).* Η αδιπονεκτίνη, παίζει σημαντικό ρόλο στις μεταβολικές νόσους του ήπατος.



Εικόνα 7. Η αδιπονεκτίνη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς κίρρωση *(Clin Sci [Lond], 2010).*

Όπως φαίνεται, η αδιπονεκτίνη είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς κίρρωση (A), ενώ τα επίπεδα της μειώθηκαν σε ασθενείς με NAFLD σχετικά με άλλα άτομα που πάσχουν από άλλες παθήσεις του ήπατος ή είναι υγιης (B) *(Clin Sci [Lond], 2010).*

Η NAFLD θεωρείται ως η ηπατική εκδήλωση του ΜΣ και η αδιπονεκτίνη μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών με αυτόν τον όρο *(Shimada M et al., 2007).*

Η αδιπονεκτίνη αποτρέπει τη στεάτωση διεγείροντας τη μιτοχονδριακή β-οξείδωση μέσω της ενεργοποίησης του AMPK (AMP-ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση) και του PPAR-α και μείωση της SREBP-1c, κύριο ρυθμιστή της σύνθεσης των λιπαρών οξέων *(Shklyaev et al., 2003; Waki H et al., 2003).* Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη μειώνει το οξειδωτικό στρες και τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και βελτιώνει την ηπατική ίνωση μέσω της καταστολής των ενεργοποιημένων ηπατικών αστεροειδών κυττάρων. Ως εκ τούτου, τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη της NASH σε ασθενείς με στεάτωση και στην εξέλιξη της NASH προς κίρρωση. Έξω από το ήπαρ, μειωμένες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης σχετίζονται όχι μόνο με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας, αλλά και με την πρόοδο της αρτηριοσκλήρωσης σε στεφανιαία αγγεία *(Antoniades et al., 2009).* Έτσι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν ισχυρό αντίκτυπο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζονται με ασθένειες σε μία ποικιλία ασθενειών που σχετίζονται με το ΜΣ.

Τέλος, υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αδιπονεκτίνης ορού και του σωματικού βάρους των ασθενών. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα είναι

χαμηλότερα σε παχύσαρκα σε σύγκριση με μη-παχύσαρκα άτομα, καθώς και η μείωση του βάρους αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης συσχετίζονται σημαντικά με συγκεντρώσεις των TG στον ορό, που αποτελούν μια ακόμη σημαντική παράμετρο του ΜΣ *(Duncan B et al., 2004; Weyer C et al., 2001).*

1.3 Κλινική εικόνα και διάγνωση της νόσου

Η NAFLD είναι μια πολύπλοκη νόσος και δεν εμφανίζει συγκεκριμένα συμπτώματα. Συνήθως οι ασθενείς που νοσούν, δεν εμφανίζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, είναι στην πλειοψηφία τους ασυμπτωματικοί και η διάγνωση στους περισσότερους γίνεται τυχαία πχ. από τις βιοχημικές εξετάσεις ρουτίνας όταν παρατηρούνται αυξημένα τα ηπατικά ένζυμα ή από απεικονιστικές μεθόδους, στις οποίες φαίνεται η ηπατική στεάτωση *(Angulo P N Engl J Med., 2002).*

Τα συμπτώματα που ενδέχεται να εμφανιστούν είναι μη ειδικά, όπως κούραση και κοιλιακή δυσφορία και δεν προδίδουν άμεσα την ασθένεια.

Η διάγνωση της NAFLD απαιτεί την ύπαρξη ηπατικής στεάτωσης, η οποία ανιχνεύτηκε από απεικονιστική αξιολόγηση ή από ιστολογική ανάλυση. Πρέπει, επίσης, να υπάρχουν έντονες υπόνοιες όταν παρουσιάζονται χαρακτηριστικά, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αποφρακτική άπνοια ύπνου. Είναι απαραίτητο να αποκλείστουν άλλες αιτίες ηπατοπάθειας, όπως οι ιογενείς ηπατίτιδες, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η αιμοχρωμάτωση, η αυτοάνοση νόσος του ήπατος, η άλφα-1 ανεπάρκεια αντιθρυψίνης, η ασθένεια Wilson και ηπατική δυσλειτουργία που προκαλείται από φάρμακα.

Εργαστηριακά, δεν υπάρχει ένας αξιόπιστος δείκτης της παρουσίας της νόσου. Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να είναι φυσιολογικές ή ελαφρώς παθολογικές. Συνήθως η πρώτη υποψία ότι κάποιος πάσχει από τη μη αλκοολική νόσο του ήπατος έιναι να παρατηρηθούν αλλαγες στις τιμές των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT στις καθιερώμένες βιοχημικές εξετάσεις *(Browning et al., 2004).* Τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), με απουσία άλλων παθήσεων του ήπατος ενδέχεται να προδίδουν την NAFLD *(Adams et al., 2011).* Στο 50% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βιοχημικό έλεγχο και παρουσίασαν

αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, διαγνώστηκε απλή στεάτωση και στο 80% διαγνώστηκε NASH *(Adams et al., 2005).*

Η αναλογία AST:ALT αποτελεί άλλον ένα δείκτη για ανίχνευση της ασθένειας και συγκεκριμένα την ύπαρξη της στεατοηπατίτιδας, όταν είναι μικρότερη του 1. Ωστόσο, δεν είναι απαραίτητο οι βιοχημικές εξετάσεις να είναι μη φυσιολογικές για να πάσχει κάποιος από τη μη αλκοολική νόσο του ήπατος, καθώς υπάρχουν ασθενείς που ένώ έχουν φυσιολογικές εξετάσεις, πάσχουν από NAFLD και βρίσκονται και στο στάδιο της NASH *(Adams LA et al., 2005).*

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται διάφορες αλλαγές που ενδέχεται να υπάρξουν σε άτομα που πάσχουν από τη NAFLD και διανύουν διάφορα στάδια της ασθένειας.

Πίνακας 3. Εργαστηριακά ευρήματα.

Αμινοτρανσφεράσες-ALT-AST	Μέτρια αύξηση
Αλκαλική φωσφατάση	Σπάνια αύξηση
γ-GT	Σπάνια αύξηση
Πηλίκο ALT-AST	Είναι <1 και γίνεται >1 και <2 σε ίνωση & κίρρωση
Χολερυθρίνη	Φυσιολογικές, μέχρι την εκδήλωση του τελικού σταδίου ηπατικής κίρρωσης
Λευκωματίνες	Φυσιολογικές, μέχρι την εκδήλωση του τελικού σταδίου ηπατικής κίρρωσης
Χρόνος προθρομβίνης	Φυσιολογικές, μέχρι την εκδήλωση του τελικού σταδίου ηπατικής κίρρωσης
Φερριτίνη ορού	Ίσως είναι αυξημένη, γεγονός που οφείλεται σε απελευθέρωσή της από τα ηπατοκύτταρα λόγω της φλεγμονής
Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών	Ίσως είναι αυξημένη λόγω της πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναι

	μίας της χρόνιας ηπατικής νόσου
Ουρικό οξύ	Συχνά αυξημένο, αλλά δεν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασυμπτωματικά άτομα (χωρίς ουρική αρθρίτιδα ή νεφρολιθίαση)
LDL-HDL	Υπερτριγλυκεριδαιμία διαπιστώνεται στο 25–40% των περιπτώσεων. Η LDL αυξάνεται ενώ η HDL μειώνεται

(Trombini et al., 2007; Browning et al., 2004; Bugianesi et al., 2004)

Η σωστή διάγνωση και η ανάλογη θεραπευτική αγωγή της ηπατικής στεάτωσης μπορεί να αποτρέψει ή και να αντιστρέψει την εξέλιξη της νόσου *(Ueno et al., 1997).* Το γεγονός αυτό δημιουργεί την ανάγκη για την επέμβαση της τεχνολογίας στη ιατρική μέσω της δημιουργίας μιας απεικονίστικής εξέτασης που θα μπορούσε να εντοπίσει με ακρίβεια την ασθένεια έγκαιρα και να παρακολουθεί την εξέλιξη της.

Εκτός από τα εργαστηριακά ευρήματα ο απεικονιστικός έλεγχος παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση της νόσου. Διάφορες ακτινολογικές μέθοδοι ανιχνευουν την παρουσία του λίπους στο ήπαρ, όμως δεν έχουν την δυνατότητα να διαχωρίζουν εάν πρόκειται για μια ήπια μορφή στεάτωσης ή για προχωρημένη στεατοηπατίτιδα. Στις απεικονίστικες εξετάσεις ασθενών με NAFLD, συχνά το ήπαρ είναι διογκωμένο (25% των περιπτώσεων) και σε ένα επίσης μεγάλο ποσοστό της τάξης του 75% διαπιστώνεται μελανίζουσα ακάνθωση. Συνήθως τα άτομα που υπόκεινται στις εξετάσεις είναι παχύσαρκα και στο 50% των ασθενών ανευρίσκεται ηπατομεγαλία. *(Cheung et al.,2007; Javor et al.,2005).*

1.3.1 Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης

Υπερηχογράφημα

Ένας κοινός μη επεμβατικός τρόπος απεικόνισης του ήπατος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης είναι το υπερηχογράφημα. Ωστόσο, είναι ως επί το

πλείστον υποκειμενική εξέταση και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό απο τον χειριστή του υπερηχογραφήματος. Παρά το γεγονός ότι *(Webb et al., 2009)* έγινε προσπάθεια να αξιολογηθεί η ηπατική στεάτωση με τη χρήση του ηπατονεφρικού δείκτη, αυτή η τεχνική δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο (π.χ. απουσία δεξιού νεφρού) ή σε ασθενείς με απλές ή πολλαπλές εστιακές ανωμαλίες που στρεβλώνουν την αρχιτεκτονική του ήπατος. Το κοιλιακό υπερηχογράφημα συμβάλλει στην αναγνώριση της χαρακτηριστικής αύξησης της ηχογένειας ηπατικού παρεγχύματος ("bright liver") συγκρινόμενη με την ηχογένεια των νεφρών ή του παρεγχύματος του σπλήνα, τα οποία χρησιμοποιούνται ως στοιχεία αναφοράς γιατί εμφανίζουν την ίδια ηχογένεια με το φυσιολογικό ήπαρ. Ένα από τα χαρακτηριστικά της ύπαρξης λίπους στο ήπαρ είναι η εξασθένιση των δεσμών των υπερήχων, καθώς γίνεται η εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος *(Joy et al., 2003).* Επακολουθεί οπίσθια σκοτεινότητα και δεν παρατηρείται σκιαγράφηση του διαφράγματος. Επίσης, λόγω της ύπαρξης λίπους, κατά την διάρκεια του υπερηχογραφήματος μειώνεται η δυνατότητα παρατήρησης του ήπατος ενδοηπατικά, με αποτέλεσμα να διακρίνεται πολύ καλά η πυλαία φλέβα *(Schwenzer et al., 2009).*

Θεωρείται μη επεμβατική, φθηνή, ευρέως διαθέσιμη μέθοδος και παρουσιάζει εύλογη ακρίβεια για τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης, με 60% -94% ευαισθησία και 66% -97% ειδικότητα *(Schwenzer et al., 2009).* Ωστόσο, η ευαισθησία του μειώνεται εξαιρετικά για την ήπια στεάτωση καθώς είναι αξιόπιστο μόνο για στεάτωση ήπατος υψηλότερη από το 30% καθώς δεν ανιχνεύει την ήπια στεάτωση 5-30% *(Joy D et al., 2002).* Επίσης η ειδικότητα του τίθεται σε σφάλμα από την παρουσία ίνωσης, οιδήματος, τη νέκρωση και τον εξωηπατικό λιπώδη ιστό. Σε κάποιες περιπτώσεις η ηπατική ίνωση ενδέχεται να εμφανίσει αυξημένη ηχογένεια κατά την εξέταση. Όμως, ως σημείο αναφοράς την εναπόθεση λίπους και την δυνατότητα διάκρισης της πυλαίας φλέβας, η ίνωση αποδίδει πιο αδρή ηχοδομή σε σχέση με την στεάτωση *(Joy D et al., 2002).* Συνεπώς, το κοιλιακό υπερηχογράφημα δεν ενδύκνειται για την ακριβή ιστολογική διάγνωση και τη σταδιοποίηση και εξέλιξη της νόσου *(Siegelman & Rosen, 2001).*

Κάποιες άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι εκτός από το υπερηχογράφημα, όπως η αξονική τομογραφία (CT) και μαγνητική τομογραφία (MRI) χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της κατάστασης των υπόπτων, για ύπαρξη λίπους, ήπατων. Μεγάλο μειονέκτημα αυτών των μεθόδων είναι οτι δεν μπορούν να υπολογίσουν τη συχνότητα εμφάνισης της

NAFLD στον πληθυσμο, αφού οι απεικονίστικες μέθοδοι δεν μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν μεταξύ λιπώδους ήπατος και NASH. Επίσης, παραθέτονται κι άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι, που βασίζονται σε αλγόριθμους (FLI-Fatty Liver Index, NAFLD FIBROSIS SCORE) *(Siegelman & Rosen, 2001).*

Αξονική Τομογραφία

Η CT επιτρέπει ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση της ηπατικής στεάτωση με μεγαλύτερη ακρίβεια. Αξίζει να σημειώθει ότι η αξονική τομογραφία απουσία χρήσης σκιαγραφικού παρουσιάζει πιο ακριβή αποτελέσμα για την απεικόνιση της ηπατικής στεάτωσης από την αξονική με τη χρήση σκιαγραφικού *(Kodama et al., 2007).* Έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύει την ήπια στεάτωση (έως και 5%) στο ανθρώπινο ήπαρ. Υπάρχουν κάποιες παράμετροι στην αξονική, οι οποίες βοηθούν να εντοπιστεί η ύπαρξη λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα. Αυτές είναι α) η απόλυτη εξασθένιση των ακτίνων Χ, η οποία επέρχεται από την αύξηση του λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα και μετριέται με την μονάδα μέτρησης HU (Housefield Units), β) ο λόγος εξασθένισης του σπληνικού παρεγχύματος προς το ηπατικό παρέγχυμα και γ) η σύγκριση στις τιμές του σπληνικού παρεγχύματος και του ηπατικου παρεγχύματος *(Mehta et al., 2008).* Ο σπλήνας χρησιμοποιείται ως « μέτρο σύγκρισης» του ήπατος για τον εντοπισμό της ηπατικής στεάτωσης με σκοπό να περιορίσει το ποσοστό σφάλματος της αξονικής τομογραφίας που οφείλεται στην διαφοροποίηση του σώματος και των μεταλλικών οργάνων κάθε ασθενή *(Schwenzer et al., 2009).* Η αξονική τομογραφία αποδίδει καλύτερα αποτελέσματα για την ποιοτική εκτίμηση της ύπαρξης της ηπατικής στεάτωσης παρά για την ποσοτίκη εκτίμηση του βαθμού στεάτωσης. Παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα ευαισθησίας (54-93%) και υψηλή ειδικότητα (95-100%) *(Torres και Harrison, 2008).* Παρ'όλα αυτα, η αξονική τομογραφία είναι πιο δαπανηρή, εκθέτει τους ασθενείς σε ακτινοβολία και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με μοναδικό σκοπό την διάγνωση ηπατικής στεάτωσης *(Torres και Harrison, 2008).*

Μαγνητικός Συντονισμός

Ο Μαγνητικού Συντονισμός είναι μια τεχνική πιο ευαίσθητη από το υπερηχογράφημα, κυρίως για τη διάγνωση της ήπιας στεάτωσης (*Fishbein M et al., 2005)* αλλά είναι χρονοβόρα και δαπανηρή, γι 'αυτό σπάνια χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική *(Joy D et al., 2003).* Η απεικόνιση της εξέτασης αυτής οφείλεται στην χημική αλλαγή (chemical shift) *(Schwenzer et al., 2009).* Κατά τον μαγνητικό συντονισμό του ηπατικού παρεγχύματος, εκπέμπεται ένα σήμα με μια ποσότητα έντασης. Όταν το ηπατικό παρέγχυμα παρουσιάζει λιπώδη εκφύλιση τότε το σήμα του παρουσιάζει μεγαλύτερη ένταση σε σχέση με το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα *(Joy et al., 2003).*

Από αυτές, έχουν ξεχωρίσει η MRI και MRS οι οποίες μπορούν να μετρήσουν ποσοτικά το ηπατικό παρέγχυμα με τη βοήθεια του δείκτη PDFF (proton density fat fraction) που χρησιμοποείται συχνά εργαστηριακά *(Lee et al., 2014).*

Ο δείκτης αυτός είναι ο λόγος του αριθμού όλων των πρωτονίων του ήπατος προς τα πρωτόνια που είναι συνδεδεμένα με λίπος. Συγκεκριμένα, η MRI εμφανίζει ευαισθησία 76,7%-90,0% και ειδικότητα 87,1%-91,0% στην ανίχνευση στεάτωσης στα χαμηλότερα επίπεδα (≥ 5%) , ενώ για τη MRS οι αντίστοιχες επιδόσεις είναι 80,0%-91,0% και 80,2%-87,0% αντιστοίχως (*Werven et al., 2010).*

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων (H1-MRS) εχει μελετηθεί για τη διάγνωση και την ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης και επιτρέπει την μοριακή σύσταση των ιστών με μη επεμβατικό τρόπο *(Clark et al., 2002).* Έχει την δυνατότητα να ανιχνεύει την ποσότητα των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, ακόμη κι αν αυτή είναι χαμηλή τόσο ωστέ να μην σχηματίζεται ιστολογική εικόνα της νόσου *(Szczepaniak et al., 2005).* Η H1-MRS αποτελεί την πιο ακριβή ακτινολογική μέθοδο , αλλά είναι δαπανηρή και δεν προτιμάται από τον γενικό πληθυσμό, γι αυτό περιορίζεται η χρήση της στα έρευνητικά σύνολα. Δεν εκπέμπει ακτινοβολία και αυτό είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα σε σχέση με το υπερηχογράφημα *(Joy et al., 2003).*

Nafld Fibrosis Score

Μια άλλη μη επεμβατική μέθοδος που αξίζει να αναφερθεί είναι το NAFLD FIBROSIS SCORE, το οποίο αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο για τη διάγνωση της νόσου. Το NAFLD FIBROSIS SCORE υπολογίζεται μέσω μιας εφαρμογής στο διαδίκτυο στην διεύθυνση (http://nafldscore.com) και εξαρτάται από τις εξής μεταβλητές : ηλικία, ΔΜΣ, υπεργλυκαιμία, αριθμό αιμοπεταλίων και λογο AST/ALT. Κατασκευάστηκε χρησιμοποιώντας μια μεγάλη ομάδα 733 ασθενών με NAFLD, με διάγνωση μέσω βιοψίας σε διάφορα κέντρα σε όλο τον κόσμο. Δύο βαθμολογίες δημιουργήθηκαν για να προβλέψει την πιθανότητα της παρουσίας ή απουσίας προχωρημένης ίνωσης *(Angulo et al., 2007).* Στην αρχική μελέτη, με την εφαρμογή της χαμηλής βαθμολογίας (-1.455), το NFS είχε NPV(negative predictive value) 93% και 88 % στις ομάδες εκτίμησης και επικύρωσης αντίστοιχα για τον αποκλεισμό της παρουσίας προχωρημένης ίνωσης. Με την εφαρμογή της υψηλής βαθμολογίας (0.676), PPV (positive predictive value) 90% και 82% στις ομάδες εκτίμησης και επικύρωσης αντίστοιχα για την πρόβλεψη της παρουσίας προχωρημένης ίνωσης. Η AUROC (area under the receiver operating curve) ήταν 0,84, και αν η εφαρμογή αυτού του μοντέλου στον πληθυσμό της μελέτης είχε προηγηθεί τότε θα είχε αποφευχθεί η βιοψία ήπατος στο 75% των ασθενών, με ποσοστό σωστών προβλέψεων 90% *(Angulo et al., 2007).* Το NFS κατέδειξε επίσης εξαιρετική ακρίβεια στον αποκλεισμό παρουσίας ίνωσης σε νοσηρά παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD που υποβάλλονται σε βαριατρικές επεμβάσεις, όπου είχαν NPV 98%, 87% και 88% για την εξαίρεση προηγμένης, σημαντικής και οποιασδήποτε μορφης ίνωσης αντιστοιχα *(Qureshi et al., 2008).* Σε μια πρόσφατη ανάλυση αποτελεσμάτων, η NFS επιτυγχάνει αποτελέσματα AUROC, ευαισθησία και ειδικότητα 0,85 (0,80 - 0,93), 0,90 (0,82 - 0,99) και 0,97 (0,94 - 0,99) για τον προσδιορισμό της NASH με προχωρημένη ίνωση *(Musso et al., 2011).* Η βαθμολογία της ίνωσης στην NAFLD διευκολύνει την αναγνώριση των ασθενών με NAFLD, σε στάδια προχωρημένης νόσου, οι οποίοι χρειάζονται συνεχή παρακολούθηση και μειώνει σημαντικά την ανάγκη για βιοψία ήπατος στη μειοψηφία των ασθενών *(McPherson et al., 2010).*

Fatty Liver Index

Το FLI αποτελεί έναν απλό αλγόριθμο για την πρόβλεψη ύπαρξης λιπώδους ήπαρ. Το FLI χρησιμοποιεί τέσσερις μεταβλητές α) το ΔΜΣ, β) την περιφέρεια μέσης, γ) την γ-GT και δ) τα

επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό, και πέτυχε ακρίβεια 0,84 κατά την ανίχνευση *(Bedogni et al., 2009).*

Fib-4 Test

Η δοκιμή FIB-4 συνδυάζει τις τρεις κλασσικές βιοχημικές τιμές (αιμοπετάλια, ALT και AST) και χρησιμοποείται για την αξιολόγηση της ίνωσης. Σε μια εφαρμογή του τέστ, λήφθηκαν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της αναλογίας AST / ALT για τη διάγνωση της προχωρημένης ίνωσης *(McPherson et al., 2010).* Σε μελέτη στις ΗΠΑ, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των διαφόρων μη επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης της ίνωσης σε 541 ασθενείς με NAFLD και η FIB-4 είχε την υψηλότερη AUROC των 0.802, με PPV και NPV 80% και 90% αντίστοιχα για τη διάγνωση της προχωρημένης ίνωσης *(Shah et al., 2009).*

1.3.2 Ιστολογικά Ευρήματα

Πολλές φορές, η ιστολογική εικόνα ασθένων που πάσχουν από NASH έχει ομοιότητες με την ιστολογική εικόνα του ήπατος ασθενών που καταναλώνουν αλκοόλ , χωρίς να μοιάζουν απόλυτα. Η ιστολογική διάγνωση της NAFLD ορίζεται ως η παρουσία των λιπιδίων σε περισσότερο από 5% των ηπατοκυττάρων, δηλαδή η διάγνωση της στεάτωσης στο ηπατικό παρέγχυμα. Ακολουθεί η δυνατότητα διάκρισης για το αν η στεάτωση αυτή είναι μικροφυσαλιδώδης η μεγαλοφυσαλιδώδης. Η δυνατότητα ποσοτικοποίησης της στεάτωσης μέσω ιστολογικών ευρημάτων δεν μπορεί να γίνει πλήρως, καθώς εξαρτάται από τα ηπατικά κύτταρα που φέρουν λίπωση (στεατοκύτταρα) αλλά και από την αλλοίωση της αρχιτεκτονικής της ηπατικής αδενοκυψέλης.

Από τα προαναφερθέντα, εκτιμάται πως οι μη επεμβατικές μέθοδοι στερούνται της δυνατότητας διαχωρισμού της στεάτωσης ηπατικού παρεγχύματος και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Σημαντικό κομμάτι είναι η ικανότητα διάγνωσης της NASH, αρχικά διαχωρίζοντας την ορολογικά. Ο Brunt, το 1999 διάχωρισε την NAFLD σε τρία στάδια: σε ήπια, μέτρια και σοβαρή. Ομοίως, η κατάταξη της NAFLD κατά Matteoni βασίστηκε στη σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης ως εξής: τύπου 1- αποκλειστικά στεάτωση, τύπου 2-στεάτωση και λοβιακή φλεγμονή, τύπου 3- στεάτωση και αεροσφαιροειδής εκφύλιση των ηπατοκυττάρων

(αερόστατο) και τύπου 4, η οποία πρόσθεσε την παρουσία σωμάτων υαλώδη και ίνωσης συμπεριλαμβάνοντας και τα προηγούμενα στάδια. Τα στάδια 3 και 4 αποτελούν την NASH. Το 2005 προτάθηκε μια νέα ταξινόμηση σχετικά με την θεωρία Brunt και ορίζεται μια νέα κλίμακα που ονομάζεται NAS, με βάση το άθροισμα των τριών κριτηρίων: στεάτωση (βαθμολογείται σε 0-3), λοβιακή φλεγμονή (βαθμολογείται σε 0-3) και αερόστατο (βαθμολογείται σε 0 έως 2). Κατά τη NAS, σε αποτέλεσμα ≥ 5 πόντους συνεπάγεται μια προηγμένη φλεγμονώδη δραστηριότητα. Ωστόσο, αυτή η κλίμακα δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται για τη διάγνωση NASH επειδή πολλοί ασθενείς έχουν NASH με NAS <4 πόντους. Η NAS είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η λοβιακή φλεγμονή, η οποία στη στεατοηπατίτιδα είναι συνήθως ήπια, αποτελείται ιστολογικά από κύτταρα Kupffer, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφυλλα, μακροφάγα και πολυμορφοπύρηνα. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν και συσσωματώματα κυττάρων Kupffer και λιποκοκκιωμάτων. Με τον όρο αεροσφαιροειδής εκφύλιση (αερόστατο) αναφέρονται οι αλλοιώσεις των ηπατοκυττάρων που παρουσιάζουν βλάβη ορατή κυρίως με το οπτικό μικροσκόπιο υπό την μορφή της διόγκωσης, της απόκτησης υποστρόγγυλου σχήματος καθώς και της συγκεκριμένης διάταξης ενδοκυττάριων οργανιδίων. Τα κύτταρα με αεροσφαιροειδή εκφύλιση συχνά αναγνωρίζονται κυρίως σε διάφορες παθήσεις του ήπατος και η βρίσκονται συνήθως σε κεντρολοβιακές θέσεις. Η παρουσία κυττάρων με αεροσφαιροειδή εκφύλιση συχνά σχετίζεται με το σχηματισμό σωματίων Mallory. Τα τελευταία από αυτά συχνά, θεωρείται ότι είναι μικρά και χωρίς ατέλεια σχηματισμένα στη NASH και δεν παρουσιάζουν την τυπική «ροπαλοειδή» μορφολογία η οποία παρατηρείται στην αλκοολική ηπατίτιδα και στη χρόνια χολόσταση *(Ueno, Sugawara & Sujaku, 1997).* Επίσης αξίζει να αναφερθούν κάποια άλλα ιστολογικά ευρήματα που παρατηρούνται συχνά στην NAFLD, όπως η εναπόθεση σιδήρου στο ηπατικό παρέγχυμα, η χολαγγειακή αντίδραση, οι γλυκογονωμένοι πυρήνες κλπ.

Εξ'ορισμού, κατά την στεατοηπατίτιδα παρουσιάζεται ηπατοκυτταρική βλάβη. Η βλάβη αυτή εχει διάφορες μορφές. Ενδέχεται να παρουσιάζεται ως διογκωμένα ηπατοκύτταρα (ballooned hypatocytes, συνήθως περιέχουν σωμάτια Mallory-Denk) ή με την μορφή αποπτωτικών σωματίων.

Άλλο χαρακτηριστικό της NASH(οχι απαραίτητο) είναι η παρουσία ίνωσης. Η ίνωση της NAFLD ξεκινάει από την ζώνη 3 της ηπατικής ζώνης και έχει χαρακτηριστική μορφή

συρματοπλέγματος (εναποτίθεται κολλαγόνο και άλλα ινίδια εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στην ζώνη 3 και στα ηπατοκύτταρα) *(Merriman et al., 2006).*

Βιοψία Ήπατος

Τη μέθοδο εκλογής ή αλλιώς "gold standard" για την διάγνωση της νόσου, και κυριώς για την διάγνωση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH) και την σταδιοποίηση της ίνωσης, αποτελεί η βιοψία ήπατος. Η χρήση της δικαιολογείται όταν ο ασθενής εμφανίζει κάποιους από τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη NAFLD, όπως για παράδειγμα παχυσαρκία, υψηλα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα κλπ., και σε αυτό το σημείο εκτίμαται η προγνωστική της δυνατότητα. Η βιοψία ήπατος δεν χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας, δεδομένου ότι είναι μια επεμβατική και δαπανηρή διαδικασία. Με τη χρήση της βιοψίας ήπατος υπάρχει ένα χαμηλό ποσοστό σε επιπλοκές, που αν εφαρμοστεί μαζικά η εξέταση αυτή το χαμηλό ποσοστό αυτό θα αυξηθεί σημαντικά *(Merriman et al., 2006).*

Επίσης, έχει κάποιους περιορισμούς που δεν πρέπει να λησμονούνται: έχει αυξημένες πιθανότητες να προκύψουν λανθασμένα αποτελέσματα, δεδομένου ότι αξιολογεί μόνο ένα ασήμαντο σε μέγεθος όγκο του ήπατος. Η NAFLD είναι μια νόσος στην οποία οι βλάβες είναι άνισα κατανεμημένες σε όλο το ήπαρ και με την βιοψία ήπατος υπάρχει πιθανότητα λανθασμένου αποκλεισμού της μη αλκοολικής στεατοηπατιτίδας (NASH) και εσφαλμένης αξιολόγησης και ταξινόμησης του βαθμού της ίνωσης στο 1/3 των ασθενών *(Merriman et al., 2006).*

Πίνακας 4. Η θέση της ιστολογικής διάγνωσης της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος (υπέρ-κατά).

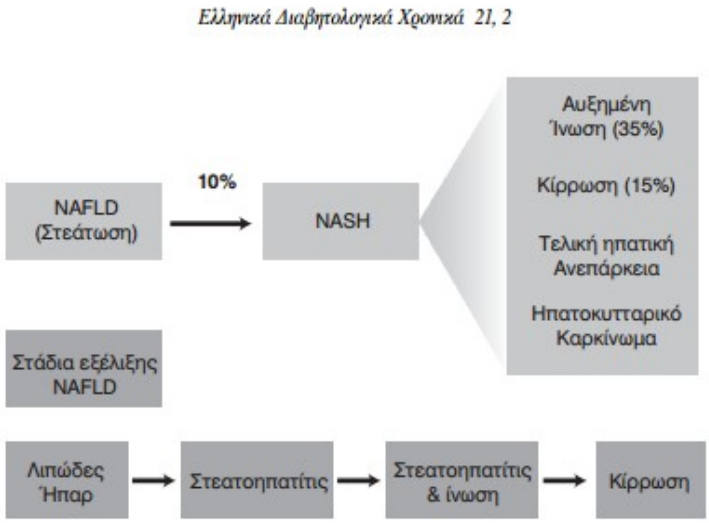
Υπέρ	Κατά
Αποκλεισμός άλλης νόσου	Έλλειψη αιτιολογικής θεραπείας
Λίπωση από στεατοηπατίτιδα	Κίνδυνοι βιοψίας
Ίνωση-πρόγνωση	Δε μπορούν να υποβληθούν όλοι

(Tiniakos et al., Annu Rev Pathol, 2010)

Πίνακας 5. Ποιά άτομα μπορούν να υποβληθούν σε ιστολογική διάγνωση.

ΔΕΝ πρέπει να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς παρά μόνο εκείνοι στους οποίους υπάρχει: *(Tiniakos et al, Annu Rev Pathol 2010)*

✓ Σοβαρή υποψία οτι πάσχει από τη νόσο ή αρχόμενη ίνωση	✓ Πάσχουν από ΜΣ, >45 ετών	✓ Πρόκειται να ωφεληθούν από ενδεχόμενη ειδική θεραπεία



Εικόνα 8: Στην εικόνα απεικονίζεται ένα ευρύ ιστολογικό φάσμα του ήπατος. Αυτή η σταδιακή ανάπτυξη της νόσου ονομάζεται σκορ στεάτωσης *(Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 2008).*

Ελαστογραφία Ήπατος

Η ελαστογραφία του ήπατος αποτελεί μία μέθοδο η οποία εκτιμά την ελαστικότητα ή αλλιώς τον βαθμό ακαμψίας του ηπατικού παρεγχύματος. Επηρεάζεται κατά πολύ από την ποσότητα του ινώδους ιστού, από την συμφόρηση του ήπατος καθώς και από την ύπαρξη χολόστασης. Η ίνωση του ήπατος θεωρείται ως μία μεταβλητή όπου λόγω της εξέλιξης από χρόνια

ηπατοπάθεια, μπορεί να θεωρηθεί ότι είναι διαταραχή της αρχιτεκτονικής του. Σε περιπτώσεις ίνωσης, υπάρχει αυξημένη σκληρότητα του ηπατικού παρεγχύματος *(Wong, 2010).*

Η ελαστογραφία του ήπατος προσθέτει επιπλέον κριτήρια στη διάγνωση ηπατικών βλαβών όπως είναι η ίνωση από χρόνια ηπατίτιδα ή η κίρρωση ήπατος, και μπορεί να βοηθήσει και στην σταδιοποίηση της νόσου και στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των θεραπείων που εφαρμόζονται ανάλογα με την πάθηση.

Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η επαναληψιμότητα και η δυνατότητα ποσοτικοποίησης των ευρημάτων *(Wong, 2010).*

Όλοι οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια πάθηση του ήπατος, όπως: χρόνια ηπατίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας, αλκοολική ηπατίτιδα, μη αλκοολική στεάτωση του ήπατος, στεατοηπατίτιδα, φαρμακευτική ηπατίτιδα, χολοστατικά σύνδρομα, αιμοχρωμάτωση θα πρέπει να ελέγχονται για την πιθανότητα ίνωσης πριν αναπτυχθεί κίρρωση του ήπατος, έτσι ώστε να προχωρούν άμεσα στην κατάλληλη θεραπεία *(Caspian J Intern Med., 2016).*

Η ελαστογραφία απο διάφορες μελέτες βρέθηκε πως έχει καλύτερα αποτελέσματα σε στάδια προχωρημένης ίνωσης (βρίσκεται υπο μελέτη) και υπερτερεί πως έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα σε ασθενείς με κίρρωση. Στα χαμηλότερα επίπεδα ίνωσης δεν παρουσιάζει μέγαλη διαγνωστική ικανότητα και αυτό ακόμη διερευνάται. Η ελαστογραφία πραγματοποιείται ιδίως, με τη βοήθεια ειδικού υπερηχογράφου και αποτελεί μία ανώδυνη, γρήγορη, απλή εξέταση και σε συνδυασμό κυρίως με τους ορολογικούς δείκτες που ελέγχουν το ήπαρ, ίσως να αντικαταστήσει τη βιοψία ήπατος σε πολλούς ασθενείς *(Caspian J Intern Med., 2016).*

Σημαντικό μειονέκτημα της εξέτασης, αποτελεί το γεγονός οτι δεν ενδείκνυται ως ακριβή εξέταση σε παχύσαρκα άτομα και κυρίως σε ασθενείς που εμφανίζουν σπλαχνική (κεντρικου τύπου) παχυσαρκία *(Mikolasevic et al., 2016).*

1.4 Φυσική πορεία και πρόγνωση της νόσου

Σε διάφορες έρευνες έχει αποδειχθεί πως οι ασθενείς οι οποίοι πάσχουν απο την νόσο NAFLD, έχουν μειωμένο ποσοστό επιβίωσης σχετικά με τον υγιή πληθυσμό. Η καρδιαγγειακή νόσος, που όπως προαναφέρθηκε συσχετίζεται με την εμφάνιση της ασθένειας του ήπατος, έχει κατηγορηθεί ως την πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς που πάσχουν από NAFLD και βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο. Ωστόσο, η κύρια αιτία θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς είναι η καρδιαγγειακή νόσος παρά η νόσος του ήπατος κατά δύο φορές πιο συχνά. Ακόμη και σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει κίρρωση του ήπατος, η καρδιαγγειακή νόσος θεωρείται ως η δεύτερη αιτία θανάτου. Η κίρρωση του ήπατος καταλαμβάνει την τρίτη θέση στις αιτίες θανάτου ατόμων που πάσχουν από NAFLD και στον γενικό πληθυσμό καταλαμβάνει την δέκατη τρίτη θέση αίτιών θνησιμότητας. Ωστόσο, ανάμεσα στην NAFL και στην NASH δεν υπάρχει διαφορά στο ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών που να οφείλεται είτε στην πρόοδο της ασθένειας είτε στην καρδιαγγειακή νόσο παρόλο που στην NASH υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες θνησιμότητας του ήπατος *(Rafiq N et al., 2009).*

Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με NAFLD μπορεί να εξηγηθεί, καθώς η νόσος αποτελεί συνιστώσα του ΜΣ και συνεισφέρει και στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2). Διάφορες διαχρονικές μελέτες που εφαρμόστηκαν σε ασθενείς που πάσχουν από NAFLD και η διάγνωση πραγματοποιήθηκε είτε από αλλαγές στις βιοχημικές εξετάσεις (κυρίως στα ηπατικά ένζυμα), είτε μέσω υπερηχογραφήματος, είτε από τα διάφορα μη επεμβατικά διαγνωστικα τέστς , έδειξαν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΣΔ2 και το ΜΣ. Στις μελέτες φάνηκε ακόμη πιο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ2 σε ασθενείς που πάσχουν από NASH παρά σε αυτούς που εμφανίζουν απλή στεάτωση *(Mazidi et al., 2016).*

Συνήθως η πρόγνωση της νόσου είναι επιτυχής και στην πλειονότητα δεν παρατηρείται εξέλιξη σε στεατοηπατίτιδα, ίνωση ή κίρρωση. Η εξέλιξη των ηπατικών ιστολογικών μεταβολών στους ασθενείς με NAFLD αλλά και με στεατοηπατίτιδα, έχει διερευνηθεί με αρκετές μελέτες σε άξιολογο αριθμό ασθενών και σχετικά μικρή διάρκεια, με αποτέλεσμα γρήγορη λήψη συμπερασμάτων με παρατήρηση των αποτελεσμάτων (follow up). Είναι γενικά αποδεκτό ότι ασθενείς με απλή στεάτωση έχουν πολύ αργή ιστολογική εξέλιξη, ενώ οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα (NASH) μπορεί να εμφανίζουν ιστολογική εξέλιξη σε σταδίο κίρρωσης. Σε έρευνα, απο τους 420 ασθενείς με μη αλκοολική νόσο του ήπατος μόνο δύο άτομα εμφάνισαν

ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα *(Adams et al., 2005).* Σε έρευνες έχει βρεθεί οτι η πρόγνωση εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα και την έναρξη της παρακολούθησης. Η NAFLD είναι μια βραδέως εξελισσόμενη ασθένεια. Η απλή στεάτωση πιστεύεται ότι είναι μια μη προοδευτική κατάσταση , ενώ κατά τη στεατοηπατίτιδα (NASH) μπορεί να αναπτυχθεί προοδευτική ίνωση σε περισσότερο από το ¼ των ασθενών σε 4 χρόνια και σχεδόν στους μισούς από τους ασθενείς σε 6 χρόνια *(Musso et al., 2011).* Έπειτα, η ίνωση μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος. Σε διάστημα πάνω από 14 χρόνια παρακολούθησης , 13 % των ασθενών σε στάδιο 2 της ίνωσης (περικολποειδική ίνωση στην ζώνη 3 και πυλαία/περιπυλαία ίνωση, κατά το NASH CRN) και 25 % σε στάδιο 3 (γεφυροποιός ίνωση) αναμένεται να αναπτύξουν κίρρωση του ήπατος. Τέλος, από αποτελέσματα μελετών φάνηκε ότι το 1/5 των ασθενών με NASH θα αναπτύξουν κίρρωση του ήπατος στο μέλλον.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση προχωρημένης ίνωσης σε ασθενείς που έχουν NAFLD είναι η ηλικία, η παρουσία παχυσαρκίας και κεντρικής παχυσαρκίας, ο ΣΔ2 και η υπέρταση. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της ίνωσης είναι η νεκρωτική φλεγμονή. Αυτό αποδείχθηκε από μια ανασκόπηση 10 μελετών όπου περιελάμβανε 221 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επαναληπτική εξέταση βιοψίας ήπατος, σε διάστημα 5 ετών και έγινε διάγνωση ανάπτυξη της ίνωσης κατά ένα στάδιο τουλάχιστον στο ένα τρίτο των ασθενών. Παρατηρήθηκε, ξανά βάσει μελετών, σε ασθενείς που έχουν οποιοδήποτε είδος φλεγμονής στο ήπαρ να αυξάνεται κατά 2,5 φορές η πιθανότητα ανάπτυξης προχωρημένης ίνωσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η σοβαρότητα της στεάτωσης δεν σχετίζεται με την εμφάνιση προχωρημένης ίνωσης. Αυτό που δεν μπόρεσε να διερευνηθεί μέσω των ερευνών είναι το φαινόμενο του «αερόστατου» ή αλλιώς ballooing (αεροσφαιροειδής εκφύλιση των ηπατοκυττάρων), το οποίο συσχετίζεται άμεσα με την σοβαρότητα της ίνωσης *(Mazidi et al., 2016).*

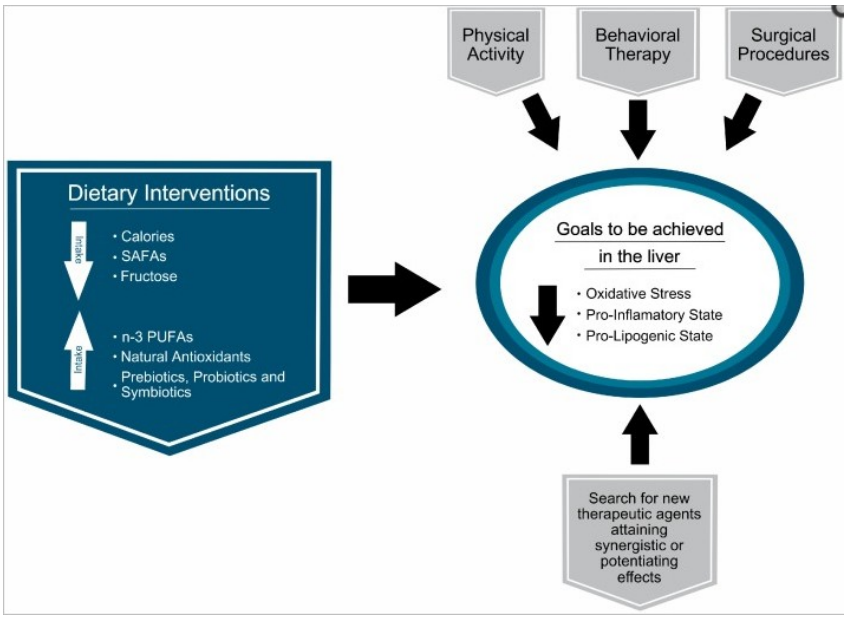
Σε ασθενείς με NAFLD μπορεί να παρουσιαστεί ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), ακόμη και χωρίς εμφάνιση του σταδίου της κίρρωσης. Ορισμένες περιπτώσεις εμφάνισης HCC αναφέρθηκαν σε ασθενείς με απλή στεάτωση, χωρίς NASH ή ίνωση. Το ποσοστό των ασθενών που δεν εμφάνισαν κίρρωση άλλα εξελίχτηκε η νόσος τους σε HCC είναι 3 % σε διάστημα πάνω από 20 χρόνων παρακολούθησης ενώ το ποσοστό των ασθενών με κίρρωση λόγω NAFLD που οδήγησε σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 15 -30 % *(Mazidi et al., 2016).*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

2.1 Διατροφική Υποστήριξη

Η απώλεια του σωματικού βάρους θεωρείται ευεργετική και αποτελεί βασικό συστατικό της στρατηγικής διαχείρισης των ασθενών με NAFLD. Η απώλεια βάρους σε συνδυασμό με τη φυσική δραστηριότητα και την υιοθέτηση ενός υγιούς τρόπου ζωής (lifestyle), θεωρείται πολύ σημαντικό βήμα για την αντιμετώπιση της νόσου γιατί ελαχιστοποιεί τους παράγοντες κινδύνου της όπως τα καρδιαγγειακά προβλήματα, την παχυσαρκία, το ΣΔ2 και την υπερλιπιδαιμία. Επίσης, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια βάρους επιτυγχάνει τη βελτίωση των ηπατικών ενζύμων και της ιστολογίας του ήπατος, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη μείωση της φλεγμονής *(Kantartzis et al., 2009).*

Αν η απώλεια βάρους είναι από 3% -5% σε ασθενείς με απλή στεάτωση και 7% -10% σε ασθενείς με NASH, με βασική πληροφορία πως αν η απώλεια βάρους ήταν το 5% του σωματικού βάρους ή περισσότερο, το ποσοστό ύφεσης της NAFLD φαίνεται να είναι 75% *(Chalasani et al., 2012) .*



Εικόνα 9. Θεραπευτικές στρατηγικές για την πρόληψη & την αντιμετώπιση της NAFLD *(Int J Mol Sci., 2015).*

Σύμφωνα με την εικόνα 9, οι παρεμβάσεις για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της νόσου αφορούν στις διατροφικές αλλαγές, στη φυσική δραστηριότητα, στην αλλαγή του μοτίβου ζωής και τις βαριατρικές επεμβάσεις. Οι διαιτητικές αλλαγές αφορούν στη μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων (μηδενικό ή αρνητικό ισοζύγιο), στη μείωση των κορεσμένων λιπαρών οξέων (SAFAs) καθώς και στη μείωση της φρουκτόζης, και στην αύξηση των ω-3 λιπαρών οξέων (n-3), στην αύξηση των φυσικών αντιοξειδωτικών, των πρεβιοτικών, των προβιοτικών και των συμβιωτικών *(Trovato et al., 2015).*

Πολλές μελέτες παρέμβασης που τείνουν να αυξάνουν την τήρηση της μεσογειακής διατροφής και το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας έχουν αναφέρει ότι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής θεωρείται σημαντικός προγνωστικός δείκτης των αλλαγών στο περιεχόμενο του ήπατος σε λίπος στους ασθενείς με λιπώδες ήπαρ, οι οποίοι είναι μη αλκοολικοί και υπέρβαροι και ότι η επίδραση της διατροφής είναι σταδιακή, ευνοϊκή και ανεξάρτητη από άλλες αλλαγές στον τρόπο ζωής. Ως εκ τούτου, η απώλεια βάρους και ο περιορισμός των θερμίδων μπορεί να είναι μια λανθασμένη προσέγγιση για το πρόβλημα της μεταβολικής νόσου του ήπατος. Άλλοι παράγοντες, όπως η ποιότητα των τροφίμων και ο τρόπος ζωής, έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη νόσο *(Trovato et al., 2015).*

Intervention	Model	Conclusions
Diets restricted in calories and carbohydrates with soy protein addition	Human	Intervention can have beneficial effects on serum levels of liver enzymes, malonaldehyde and fibrinogen in patients with NAFLD
Low calorie diet rich in proteins	Human	A protein diet is associated with improved lipid profile, glucose homeostasis, and improved liver enzymes in NAFLD, independently of decreases in body mass index (BMI) or in body fat mass
High protein diet	Animal	The high-protein diet prevents and reverses the steatosis, regardless of fat and carbohydrate intake, and is more efficient than a 20% reduction in energy intake
Soft drinks with fructose compared to glucose sodas	Human	Reducing fructose improves several important factors to cardiovascular disease, despite the lack of appreciable improvement in hepatic steatosis in overweight adolescents
Mediterranean diet	Human	The Mediterranean diet reduces hepatic steatosis and improves insulin sensitivity in insulin-resistant people with NAFLD compared to current dietary recommendations, even in the absence of weight loss

Εικόνα 10. Μελέτες για τις διατροφικές παρεμβάσεις σε μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος *(Trovato et al., 2015).*

Σχετικά με τη διατροφική πρόσληψη και τη συσχέτιση με τη NAFLD έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες, όπως φαίνεται στην εικόνα 10. Η κάθε έρευνα πρότεινε διαφορετικό τρόπο παρέμβασης όπως διατροφή με μειωμένη πρόσληψη θερμιδών ή αυξημένη πρόσληψη

πρωτεινών ή μεσογειακή διατροφή κλπ. Όλες οι έρευνες-παρεμβάσεις είχαν αντίκτυπο στη νόσο.

Σε έναν ασθενή με NAFLD, ο οποίος εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη, μια δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων θα μπορούσε να θεωρηθεί μια λογική θεραπευτική επιλογή. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δείξει οι έρευνες σε δίαιτα με μείωση του θερμιδικού περιεχομένου (ανεξάρτητα από την κατανομή ή την πρόσληψη υδατανθράκων) μαζί με ταυτόχρονη κατανάλωση προϊόντων σόγιας. Τα προϊόντα σόγιας έχουν επίσης θεωρηθεί σημαντικά συστατικά της διατροφής για την αντιμετώπιση της νόσου *(Yang et al., 2011)* αφού οι ισοφλαβόνες της σόγιας αυξάνουν την αντιοξειδωτική ικανότητα και μειώνουν τα ηπατικά αποθέματα των λιπιδίων *(Leng et al., 2011).*

Πραγματοποιήθηκαν για 6 εβδομάδες, 3 διαφορετικές δίαιτες σε ασθενείς που πάσχουν από την νόσο, έτσι ώστε να αξιολογηθούν μέσω διάφορων αποτελεσμάτων σε βιοχημικές εξετάσεις. Αυτές οι 3 διάιτες ήταν : α) η δίαιτα χαμηλών θερμίδων (περιορισμός 200-500 θερμίδων, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του κάθε συμμετέχοντα και με διανομή 55% από υδατάνθρακες, 15% από πρωτεΐνες και 30% από λίπος), β) η δίαιτα χαμηλή σε θερμίδες και χαμηλή σε υδατάνθρακες δίαιτα (τον ίδιο περιορισμό των θερμίδων, αλλά η κατανομή ήταν 45% υδατάνθρακες, 35% λίπος και 25% πρωτεΐνη) και γ) η δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και σε θερμίδες, που περιείχε σόγια (το ίδιο περιορισμό των θερμίδων, η κατανομή ήταν 45% υδατάνθρακες, 35% λίπος και 25% πρωτεΐνη, αλλά 30 g ξηρών καρπών σόγιας ενσωματώθηκε αντί του 30 g κόκκινου κρέατος). Διαπιστώθηκε ότι οι αλλαγές τόσο στο βάρος όσο και στο προφίλ των λιπιδίων δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των 3 ομάδων, αλλά η δίαιτα χαμηλή σε θερμίδες, χαμηλή σε υδατάνθρακες που περιείχε σόγια θα μπορούσε να μειώσει περαιτέρω τα επίπεδα της ALT ορού, της AST, του ινωδογόνου, και της μηλονικής διαλοειδής (MDA), παραπάνω από αυτές που επιτυγχάνονται με τις άλλες δίαιτες χαμηλών θερμίδων *(Leng et al., 2011).*

Φρουκτόζη και NAFLD

Σχετικά με τη φρουκτόζη, προτείνεται μείωση της κατανάλωσης της καθώς η πρόσληψη φρουκτόζης αυξάνει την συσσώρευση των λιπιδίων στο ήπαρ και των TGs στο πλάσμα, και προωθεί την αύξηση της de novo λιπογένεσης *(Bergheim et al.,2008) .* Έχει παρατηρηθεί ότι οι

ασθενείς με NAFLD έχουν πρόσληψη φρουκτόζης 2 φορές μεγαλύτερη από τη μέση πρόσληψη του πληθυσμού. Η μεγαλύτερη κατανάλωση φρουκτόζης, με τη μορφή των αναψυκτικών, έχει συσχετισθεί με την NAFLD *(Abid et al., 2009)* και το στάδιο της ίνωσης, της φλεγμονή, καθώς και με το ηπατοκυτταρικό αερόστατο *(Abelmalek et al., 2010).*

Στην πραγματικότητα, η στεατογενετική επίδραση της φρουκτόζης μπορεί να εξηγηθεί από το μεταβολισμό της, που παρακάμπτει τα ρυθμιστικά σημεία της γλυκόλυσης και έτσι μπορεί να δράσει ως μη ρυθμιζόμενη πηγή υποστρωμάτων για λιπόλυση. Ρυθμίζει την έκφραση των λιπογενετικών γονιδίων μέσω επαγωγής της SREBP-1c και της ChREBP, μειώνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων μέσω της προς τα κάτω ρύθμιση του PPAR-α, προωθεί την βακτηριακή υπερανάπτυξη και ως εκ τούτου αυξάνει το φορτίο της ενδοτοξίνης που φτάνει στο ήπαρ *(Nomura et al., 2012).*

Η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η οξειδωτική βλάβη που προκαλούνται από υψηλή πρόσληψη φρουκτόζης μπορούν να συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου για CVD που σχετίζεται άμεσα με την NAFLD *(Targher, 2007).*

Φυτικές ίνες και NAFLD

Πρόκειται για μια άλλη κατηγορία υδατανθράκων, οι οποίες λαμβάνονται από τρόφιμα φυτικής προέλευσης. Οι φυτικές ίνες δείχνουν να έχουν θετική επίδραση στο ΜΣ και στην ηπατική στεάτωση. Συγκεκριμένα, οι ζυμώσιμες φυτικές ίνες π.χ. οι ολιγοσακχαρίτες δεν απορροφώνται από το λεπτό έντερο και κατά την μεταφορά τους στο παχύ έντερο μεταβολίζονται από τη χλωρίδα του εντέρου, με αποτέλεσμα την παραγωγή βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα *(Vernia et al., 1995).* Τα λιπαρά οξέα βραχέας αλύσου μειώνουν την διαπερατότητα του εντέρου και ασκούν προστατευτικό ρόλο στο εντερικό επιθήλιο *(Wong et al., 2006).* Επίσης, οι φυτικές ίνες α) έχουν ευεργετική επίδραση στην IR και β) επιδρούν αρνητικά στην συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ. Το πρώτο (α), φάνηκε σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μύες και εδειξέ ότι η ολιγοφρουκτόζη μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη,μέσω αύξησης των επιπέδων του πεπτιδίου που μοιάζει με γλυκαγόνη-1 (GLP-1) . Το δεύτερο (β) οφείλεται στην μείωση της de novo σύνθεσης των λιπαρών οξέων από τα

ηπατοκύτταρα, αφού οι φυτικές ίνες αναστέλλουν ένζυμα που εμπλέκονται στην λιπογένεση *(Kok et al., 1996).*

Μεσογειακή Διατροφή και NAFLD

Η μεσογειακή διατροφή έχει ερευνηθεί εκτενώς όσον αφορά τα οφέλη στη μείωση των καρδιαγγειακών και τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Οι προστατευτικές επιδράσεις έχουν αποδοθεί στη μεσογειακή διατροφή, λόγω της υψηλής πρόσληψης αντιοξειδωτικών. Επιπλέον, τα πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα από τα ψάρια ρυθμίζουν αιμοστατικούς παραγόντες που επάγουν προστασία έναντι μιας ποικιλίας χρόνιων ασθενειών, και εκτός αυτού, το ελαιόλαδο αντιπροσωπεύει μια πηγή υψηλής πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και μια καλή πηγή φυτοχημικών *(Abenavoli et al., 2014).* Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που βρέθηκαν στη μεσογειακή διατροφή ήταν ευεργετικά στη μείωση της ηπατικής στεάτωσης *(Parker et al., 2012).* Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μεσογειακή διατροφή και δίαιτα ελέγχου (χαμηλή σε λιπαρά και υψηλή σε υδατάνθρακες) σε μια τυχαία σειρά σε μια περίοδο έξι εβδομάδων. Ως αποτέλεσμα, η απώλεια βάρους δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των δύο τύπων δίαιτας όμως υπήρξε σημαντική μείωση στην ιστολογία του ήπατος σχετικά με την ηπατική στεάτωση και βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη που παρατηρήθηκε μόνο με τη μεσογειακή διατροφή *(Ryan et al., 2013).*

Λιπαρά οξέα και NAFLD

Η κατανάλωση λίπους έχει συσχετιστεί άμεσα με τη NAFLD και αυτό είναι ευνόητο καθώς προάγει την ηπατική στεάτωση *(Ahmed et al., 2009),* την ηπατική φλεγμονή *(Zou et al., 2006)* και συμβάλλει στη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων καθώς και στην παρουσία του οξειδωτικού stress *(Lieber et al., 2004).* Έχει αποδειχτεί οτι οι διαφορετικοί τύποι λιπιδίων έχουν διαφορετικό αντίκτυπο στη NAFLD *(Tiniakos et al., 2010).*

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SAFAs) έχει δειχτεί, από έρευνα του Buettner et al., ότι μια δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα προάγει την στεάτωση μέσω της ενεργοποίησης του λιπογενετικού παράγοντα SREBR-1 *(Buettner et al., 2006).* Ωστόσο υπάρχουν αντικρουόμενα

αποτελέσματα σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους για την συμβολή των κορεσμένων λιπαρών οξέων στην δημιουργία φλεγμονής.

Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι ζωτικής σημασίας δομικά συστατικά των κυτταρικών λιπιδίων, υποστρώματα για τη βιοσύνθεση των φυσιολογικών μεσολαβητών και μόρια σηματοδότησης για τη ρύθμιση του μεταβολισμού των ηπατικών λιπιδίων. Όσον'αφορά το τελευταίο χαρακτηριστικό επιτυγχάνεται με (α) την μεταγραφική ενεργοποίηση της έκφρασης των ενζύμων που εμπλέκονται στην οξείδωση των λιπαρών οξέων και ενεργούν ως συνδέτες του PPAR-α και (ii) την καταστολή της de novo λιπογένεσης μέσω της από κάτω ρύθμισης της SREBP-1c *(Lombardo et al., 2006)*. Μια συστηματική ανασκόπηση από τον Parker et al. για τις μελέτες που αφορούν την επίδραση της ενίσχυσης σε ω-3 στη δίαιτα σε ασθενείς με NAFLD, επιβεβαίωσε μια σημαντική μείωση λιπιδίων στο ηπατικό παρέγχυμα. Ενδιαφέρον εμφανίζει η βελτίωση που προάγουν τα ω-3 λιπαρά οξέα στις κυκλοφορικές λειτουργίες των ηπατικών δεικτών και στα επιπεδα των TGs και TNF-α, καθώς η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη έκφραση του TNF-α και άλλων κυτοκινών που η εκφραση τους ρυθμίζεται απο το μονοπάτι NF-κβ *(Parker et al., 2012).*

Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν μελετηθεί ως προς την δράση τους στα καρδιαγγειακά νοσήματα και η κατανάλωση τους έχει δείξει να βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ. Ωστόσο, η σχέση τους με την NAFLD δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

Πρωτείνες και NAFLD

Η σχέση της πρόσληψης πρωτεινών και της NAFLD δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Στις λίγες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, έχουν βρεθεί βραχυπρόθεσμα οφέλη με την πρόσληψη πρωτεινών στην ηπατική στεάτωση αλλά και στο προφίλ των λιπιδίων κυρίως σε παχύσαρκες γυναίκες που τηρούν καθιστική ζωή *(Bortolotti M et al., 2011).* Μεγαλύτερη εστίαση δόθηκε στην πρωτεΐνη σόγιας και στο άζωτο καθώς η πρώτείνη σόγιας έχει δείξει θετικές επιδράσεις στην νόσο. Αποτελέσματα παρεμβάσεων με αυτά (25% της θερμιδικής αξίας από το λίπος (7% κορεσμένα λιπαρά, 10% μονοακόρεστα λιπαρά και 8% πολυακόρεστα λιπαρά), 35% από πρωτεΐνες (ζωικές και φυτικές) και 40% από υδατάνθρακες (50% από δημητριακά ολικής αλέσεως, ζάχαρη 25 g και 20 g πρωτεΐνης σίτου / ημέρα)) δείχνουν ότι ο δείκτης μάζας

σώματος (ΔΜΣ), η περίμετρος μέσης, και το σωματικό λίπος παρέμειναν σχετικά σταθερά, αυξήθηκε σημαντικά η HDL και μειώθηκαν σημαντικά τα επίπεδα των TC, LDL-C, VLDL-C, TG, AST, γ-GT, αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), γλυκόζης νηστείας του αίματος, και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) *(Bezerra Duarte et al., 2014).*

Γλουταμίνη και NAFLD

Τα τελευταία χρόνια, η γλουταμίνη έχει δειχθεί ότι βελτιώνει την ηπατική βλάβη μειώνοντας την αποδέσμευση των φλεγμονωδών κυτοκινών και θεωρείται σημαντική για τη ρύθμιση ανοσολογικών αντιδράσεων *(Lin et al., 2014).*

Η προσθήκη γλουταμίνης στη διατροφή έδειξε να μειώνει την οξειδωτική κατάσταση του ήπατος και να αναστέλλει την έκφραση του NF-κB, σε συνδυασμό με τη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης. Έτσι, υποδηλώνεται μια προστατευτική επίδραση της γλουταμίνης σε άτομα που πάσχουν από NAFLD *(Lin et al.,2014).*

L-καρνιτίνη και NAFLD

Η L-καρνιτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων, καθώς δρα ως ένας συμπαράγοντας για τη β-οξείδωση των PUFAs, διευκολύνοντας τη μεταφορά τους στη μιτοχονδριακή μήτρα μέσω της σύνδεσης τους με την καρνιτίνη παλμιτοϋλοτρανσφεράσης I (OPT-I), μετατρέποντας έτσι το λίπος σε ενέργεια *(Kerner et al., 1990).* Τα τελευταία χρόνια, η L-καρνιτίνη έχει προταθεί ως θεραπευτική επιλογή για διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων της ηπατικής νόσου *(Kerner et al.,1990).* Το συμπέρασμα των μελετών είναι ότι η L-καρνιτίνη δρα ως προστατευτικός παράγοντας για την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου ευνοώντας τα μιτοχονδριακά συστήματα οξειδοαναγωγής και την β-οξείδωση.

Προβιοτικά – Πρεβιοτικά- Συμβιωτικά και NAFLD

Τα τρόφιμα με προβιοτικά περιέχουν μια ζωντανή καλλιέργεια μικροοργανισμών ως αποτέλεσμα ζύμωσης ή μέσω της προσθήκης μιας καλλιέργειας. Καθώς τα διάφορα είδη της μικροχλωρίδας του εντέρου εμπλέκονται σε διαφορετικές βιολογικές εντερικές λειτουργίες, όπως είναι η άμυνα ενάντια στον αποικισμό παθογόνων, (εμποδίζουν την εισβολή και ανάπτυξη νέων μικροοργανισμών και προφυλάσσουν τον οργανισμό από την αύξηση παθογόνων που υπάρχουν υπάρχουν σε χαμηλούς πληθυσμούς), ρυθμίζουν την ανάπτυξη και την λειτουργία του ανοσοποιητικού, ενώ τέλος έχουν έντονη μεταβολική δραστηριότητα με αποτέλεσμα την πέψη της τροφής και την απορρόφηση της *(Round J.L et al,.2009).* Από την άποψη αυτή, έχει βρεθεί ότι ο σωστός «χειρισμός» της εντερικής χλωρίδας θα μπορούσε να αποτελεί τη θεραπεία κλειδί της NASH. Η πρόσληψη προβιοτικών (ζωντανούς μικροοργανισμούς), πρεβιοτικών (ολιγοσακχαρίτες), και συμβιοτικών (μίγμα των προβιοτικών και πρεβιοτικών) έχει αναφερθεί πως τροποποιεί τη σύνθεση της μικροχλωρίδας με τέτοιο τρόπο ώστε να επανέρχεται η αποκατάσταση της μικροβιακής ισορροπίας. Έτσι, ασκούν οφέλη για την προστασία της υγείας *(Malaguarnera et al., 2007).* Έρευνες σε ζώα έχουν δείξει οτι τα πρεβιοτικά μπορούν να μειώσουν την πρόοδο της NAFLD. Δύο τυχαιοποιημένες έρευνες με εικονικό φάρμακο (placebo) έδειξαν μια σημαντική μείωση στα επίπεδα της AST με τη χορήγηση προβιοτικών τόσο σε παιδιά όσο σε ενήλικες *(Aller et al.,2011).*

2.2 Φυσική δραστηριότητα

Η φυσική δραστηριότητα είναι γνωστό ότι θα οδηγήσει σε βελτίωση της ευαισθησίας της μυϊκής μάζας σε ινσουλίνη καθώς και των βιοχημικών και των ιστολογικών αλλοιώσεων του ήπατος. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η άσκηση από μόνη της, ακόμη και όταν η απώλεια βάρους δεν επιτυγχάνεται, έχει ευεργετικά αποτελέσματα για την NAFLD και για την IR. Επιπλέον, μια πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε ότι η σωματική άσκηση έχει μέτρια θεραπευτική επίδραση στη μείωση σπλαχνικού λίπους και βελτίωση στη δυσανεξία και στη γλυκόζη *(Trovato et al., 2015).*

Η φυσική δραστηριότητα μελετήθηκε και αποδείχθηκε πως μειώνει την ηπατική στεάτωση, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Σε μελέτη , σε ασθενείς με NAFLD που ακολουθούσαν

καθιστική ζωή, εξετάστηκαν οι επιδράσεις της άσκησης στα επίπεδα των ηπατικών λιπιδίων . Ο Hallsworth et al , παρατήρησαν ότι μετά από 8 εβδομάδες (με 3 φορές την εβδομάδα , άσκηση διάρκειας 45-60 λεπτών) χαρη της αντίστασης που βασίζεται άσκηση, οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση των λιπιδίων του ήπατος και βρέθηκαν βελτιώσεις στην οξείδωση των λιπιδίων, του ελέγχου της γλυκόζης και στην ινσουλινοαντίσταση (*Hallsworth et al., 2011).*

Η συχνότητα και η ένταση της άσκησης για την αντιμετώπιση της NAFLD παραμένει άγνωστη. Το είδος της άσκησης δεν έχει σημασία, εφ'όσον τουλάχιστον 400 kcal δαπανώνται ανά συνεδρία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να εκτελούν μέτρια άσκηση , κατά προτίμηση 3-4 φορές την εβδομάδα *(Lubrano & Balzan, 2015).*

2.3 Φαρμακοθεραπεία

Τα φάρμακα που έχουν αναφερθεί ότι έχουν ευεργετική επίδραση στους ασθενείς με NAFLD είναι**:**

- Η Μετφορμίνη, η οποία βελτιώνει τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων, ενίοτε και τις ιστολογικές αλλοιώσεις, βελτιώνει την υπερσουλιναιμία και την ευαισθησία στη γλυκόζη, προκαλεί μείωση του TNF-α.
- Η Ορλιστάτη, η οποία αποτελεί αναστολέα πρωτεινικής λιπάσης.
- Η Σιμπουτραμίνη, η οποία βελτιώνει τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και τις υπερηχογραφικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται σε ασθένεις με NAFLD.
- Η Πιογλιταζόνη, η οποία οδηγεί σε βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, μειώνοντας τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών και βελτίωση της στεάτωσης, αερόστατου και φλεγμονής, αλλά όχι σε βελτίωση της ηπατικής ίνωσης. Παρατηρήθηκε μειώση μόνο του ρυθμού εξέλιξης της ίνωσης.
- Οι Στατίνες και Φιμπράτες ,παράγοντες μείωσης των λιπιδίων στην NAFLD, οδηγούν σε ήπιο όφελος στεάτωσης και βαθμολογία NAS , χωρίς σαφή επίδραση στην ίνωση.
- Η Λοσαρτάνη,αντιυπερτασικό, μειώνεί την ηπατική ίνωση και την ηπατική ενεργοποίησης αστεροειδών κυττάρων
- Η τελμισαρτάνη, (αντιυπερτασικό)

Προς το παρόν, η παρουσία και μόνο της NAFLD δεν θα πρέπει να είναι μια ένδειξη για χρήση αντι-διαβητικών δισκίων, υπολιπιδαιμικών ή αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Ωστόσο, σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν τις εκάστοτε μεταβολικές διαταραχες, προτείνονται κάποια απο αυτά τα φάρμακα *(Ράπτης, 1998).*

2.4 Βαριατρικές Επεμβάσεις

Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση δεν είναι άμεση πρόταση θεραπείας της NAFLD, όμως βοηθάει στην θεραπεία της μέσω μείωσης του σωματικού βάρους. Μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση για να προωθήσει την απώλεια βάρους και τη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ σε παχύσαρκους ασθενείς που πάσχουν από NAFLD. Ακόμη και σε μέτρια παχύσαρκους ασθενείς, είχε ευεργετικά αποτελέσματα στην προώθηση του μεταβολικού ελέγχου *(Kareem et al., 2014).*

Σε μετα-ανάλυση μελετών στις οποίες έγινε η βαριατρική χειρουργική σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD χωρίς κίρρωση, και σε συνδυασμό με την εκτίμηση των βιοψίων ήπατος, φάνηκε βελτίωση στη στεάτωση στο 92% των ασθενών και στη στεατοηπατίτιδα και ίνωση στο 82% των ασθενών *(Lubrano & Balzan, 2015).*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΑ

3.1 Ορισμός και Κατηγορίες Φυτοχημικών

Τα φυτοχημικά είναι μια μεγάλη ομάδα μικροσυστατικών που απαντώνται φυσικά σε φρούτα, λαχανικά, βότανα και εκχυλίσματα βοτάνων. Είναι μη απαραίτητα, καθώς δεν απαιτούνται για τη συντήρηση του ανθρώπινου σώματος. Δεν είναι θρεπτικές ουσίες και δεν απαιτούνται από το ανθρώπινο σώμα για τη στήριξη της ζωής καθώς η έλλειψη τους δεν παρουσιάζει κλινικά συμπτώματα.

Είναι δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών και συμβάλλουν στην προστασία τους. Πιο συγκεκριμένα, τα φυτοχημικά προστατεύουν τα φυτά από τα βακτήρια, τους ιούς και τους μύκητες. Κάποια από αυτά έχουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και ορμονική δράση. Οι φυτοχημικές ουσίες εμφανίζονται φυσικά στα τρόφιμα και μέχρι σήμερα περισσότερο από 100.000 έχουν απομονωθεί και προσδιοριστεί. Ο Ιπποκράτης σύστηνε φύλλα ιτιάς για την αντιμετώπιση του πυρετού. Οι λειτουργικές ιδιότητες πολλών φυτοχημικών ουσιών, ερευνώνται για την πιθανή χρήση τους ως ευεργετικά συμπληρώματα, ιατρικά, θεραπευτικά και λειτουργικά τρόφιμα (π.χ το λυκοπένιο της ντομάτας ερευνάται στον άνθρωπο για CVD & καρκίνο του προστάτη, με υπαρκτά θετικά ερευνητικά δεδομένα, όπως και η λουτείνη και η ζεαξανθίνη, επίσης μελετώνται για οφθαλμικές παθήσεις). Αρχικά ταξινομήθηκαν ως βιταμίνες, όμως αυτό δεν καθιερώθηκε και τώρα οι φυτοχημικές ουσίες ταξινομούνται με βάση τη μοριακή τους δομή και με τη λειτουργία που εκτελούν στο σώμα.

Οι κύριες ομάδες φυτοχημικών είναι οι πολυφαινόλες, τα καροτενοειδή, οι αζωτούχες ενώσεις, τα αλκαλοειδή και οι θειούχες οργανικές ενώσεις και διαχωρίζονται λόγω δομικών και λειτουργικών ομοιοτήτων.

3.1.1 Οι Πολυφαινόλες

Σύμφωνα με μελέτες, οι φαινολικές ενώσεις, έχουν άρρηκτη σχέση με την πρόληψη ασθενειών. Είναι από τις μεγαλύτερες ομάδες φυτοχημικών οι οποίες συντίθενται από τα

φυτά *(Ververidis et al., 2007)*. Χημικά, οι φαινολικές ενώσεις έχουν ένα ή περισσότερα υδροξύλια συνδεδεμένα με ένα δακτύλιο βενζολίου ή άλλο αρωματικό δακτύλιο. Αυτή η χημική δομή των φαινολικών ενώσεων αποτελεί ιδανική δομή για αντιοξειδωτική δράση *(Blokhina et al., 2003).*

Η ευεργετική δράση τους συνδέεται με το γεγονός οτι δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ως προιόντα του μεταβολισμού τους. Δεν μπορούν να συντεθούν από τον ανθρώπινο οργανισμό και για αυτό τον λόγο κρίνεται αναγκαία η πρόσληψη τους από την τροφή, δηλαδή από τα φρούτα και τα λαχανικά *(Duthie et al., 2006).*

Σύμφωνα με μελέτες, το ήπαρ και το έντερο είναι κύρια όργανα μεταβολισμού. Τόσο το ήπαρ, όσο και το έντερο έχουν υψηλές συγκεντρώσεις ενζύμων που απαιτούν οι φαινολικές ενώσεις για τον μεταβολισμό τους. Με τη βοήθεια των ενζύμων αυτών γίνεται η μετατροπή του 90-95% των απορροφούμμενων φαινολικών ενώσεων σε εναλλασσόμενες δομές μονών και διπλών δεσμών. Η απορρόφηση των φαινολικών ενώσεων γίνεται από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί το μέγιστο της κυκλοφορίας των φαινολικών ενώσεων στο αίμα, είναι 1-6 ώρες ενώ η συγκέντρωση μπορεί να είναι τόσο χαμηλή όπως για παράδειγμα στις ανθοκυανίνες 0.03 mM *(Stevenson & Hurst, 2007).*

Πληθώρα μελετών έχει αποδείξει τις δράσεις των φαινολικών ενωσέων, τόσο τις αντιοξειδωτικές και τις αντιβιοτικές όσο και τις αντιφλεγμονώδεις. Παράλληλα, έχει βρεθεί πως η δράση τους συμβάλλει στο να θεωρούνται ευεργετικές ως προς την προστασία του ουροποιητικού συστήματος *(Duthie et al., 2006),* στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και στη ρύθμιση της υπέρτασης *(Kondratyuk & Pezzuto, 2004).* Τέλος, ακόμη μια θετική επίδραση των φαινολικών οξέων φάνηκε στον τομέα της νευρολογίας. Έρευνες απέδειξαν πως μια από τις δράσεις των φαινολικών οξέων αποτελεί η προστασία των κυττάρων του νευρικού συστήματος από το οξειδωτικό stress. Η δράση-λειτουργία αυτή στηρίζεται κυρίως στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες τους *(Stevenson & Hurst, 2007).*

Οι φαινολικές ενώσεις, μπορούν να διακριθούν στις εξής κατηγορίες:

- Φαινολικά οξέα [παράγωγα βενζοικού οξέους, παράγωγα κινναμωμικού οξέος]
- Φλαβονοειδή [Ανθοκυανίνες, φλαβόνες, φλαβονόνες, φλαβονόλες, φλαβανόλες]

- Κουμαρίνες
- Στιλβένια

(Sampson et al, 2002)

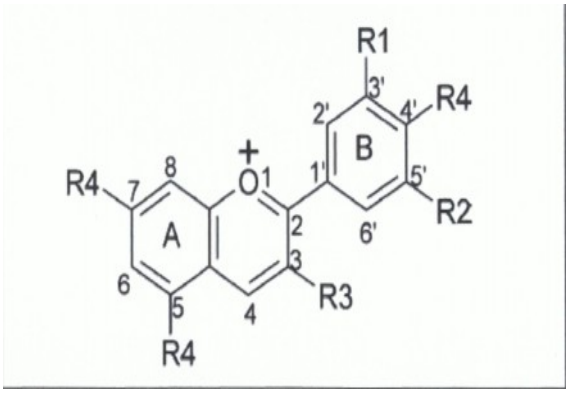
- **Φαινολικά οξέα [παράγωγα βενζοικού οξέους, παράγωγα κινναμωμικού οξέος]**

Το βενζοϊκό οξύ είναι το απλούστερο αρωματικό καρβοξυλικό οξύ. Το ίδιο και τα άλατά του χρησιμοποιούνται ως συντηρητικά τροφίμων και για συνθέσεις πολλών άλλων οργανικών ενώσεων. Το κινναμωνικό οξύ και τα παράγωγα του ταξονομούνται ως ακόρεστα οξέα και περιέχονται σε κάποια φυτά. Το κινναμωμικό οξύ χρησιμοποιείται σε καρικεύματα και σε κάποια φάρμακα *[Jay, J.M., (2000)].*

Τόσο τα παράγωγα του βενζοικού οξέους όσο και τα παράγωγα του κινναμωμικού οξέος δημιουργούν ένα όξινο, και συνεπώς δυσμενές, περιβάλλον μέσα στο οποίο τα παθογόνα βακτήρια δεν μπορούν να επιβιώσουν και να αναπτυχθούν. Επομένως, όσο πιο όξινο είναι το περιβάλλον ή ισχυρότερο το οξύ, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντιβακτηριακή δράση. Αυτό περιγράφεται ως «βακτηριοστατική δράση» επειδή τα βακτήρια δεν θανατώνονται άμεσα, αλλά αντ' αυτού αναστέλλονται οι λειτουργίες τους με αποτέλεσμα την καθυστέρηση στην ανάπτυξη των αποικιών τους *[Jay, J.M., (2000)].*

- **Φλαβονοειδή [Ανθοκυανίνες, φλαβόνες, φλαβονόνες, φλαβονόλες, φλαβανόλες]**

- Ανθοκυανίνες. Οι ανθοκυανίνες είναι μία από τις σημαντικότερες ομάδες υδατοδιαλυτών φυτικών χρωστικών ουσιών, η δομή της απεικονίζεται στην Εικόνα 11 .



Εικόνα 11. Απεικόνιση του χημικού τύπου των ανθοκυανινών *(Kong et al., 2008).*

Οι ανθοκυανίνες είναι υπεύθυνες για το χρώμα των φρούτων και των λαχανικών. Συνήθως βρίσκονται στα άνθη, στους στήμονες, στα φύλλα και στις ρίζες. Οι ανθοκυανίνες ενεργούν σε δύο επίπεδα. Έχουν μία συστηματική δράση από τη στιγμή που απορροφούνται και κυκλοφορούν στο αίμα, και μπορούν να δράσουν τοπικά σε ιστούς όπως για παράδειγμα στην προστασία του δέρματος από την ακτινοβολία UV. Οι ανθοκυανίνες έχουν την ικανότητα να δρουν σε διαφορετικά κύτταρα που εμπλέκονται στην πρόοδο της αρτηριοσκλήρωσης *(Garcia-Alonso et al., 2004).*

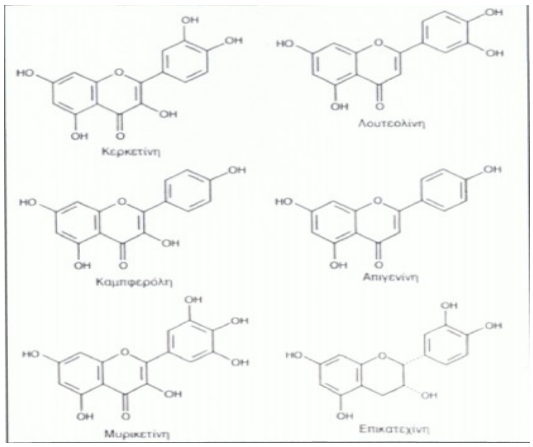
Τα οφέλη που προσφέρουν οι ανθοκυανίνες και η κατανάλωση τους είναι αναμφισβήτα σημαντικά . Αρχικά, προστατεύουν τον ανθρώπινο οργανισμό ενάντια στην οξείδωση του DNA, των πρωτεινών, των λιπιδίων και άλλων μορίων. Επίσης, εξίσου σημαντική δράση έχουν στα άτομα με διαβήτη. Η δράση τους είναι ευεργετική στα άτομα αυτά καθώς αφενώς μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση της γλυκόζης και αφετέρου μπορούν να προστατέψουν τα κύτταρα του παγκρέατος.

Η μακρόχρονη πρόσληψη ανθοκυανινών δεν έχει διευκρινηστεί ώστε να αξιολογηθούν και οι επιπτώσεις τους στον οργανισμό. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία στις βιολογικές ικανότητες, δίνει αρκετά στοιχεία για τις προστατευτικές δράσεις τους *(De PascualTeresa & Sanchez-Ballesta, 2008).* Σε έρευνα, το 2016, η κατανάλωση ανθοκυανινών, μέσω ενσωμάτωσης στη διατροφή ομάδας ατόμων τα βατόμουρα, έδειξε πως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Επιπλέον, οι βελτιώσεις στην ανοχή γλυκόζης μετά την κατανάλωση βατόμουρου αξιολογήθηκαν από δοκιμές ανοχής γλυκόζης. Ωστόσο, δεν μπορούν να εξαχθούν

σαφή συμπεράσματα σχετικά με την αντιδιαβητική δράση των βατόμουρων, λόγω του μικρού αριθμού των υφιστάμενων κλινικών μελετών *(Stull AJ., 2016).*

Μια ακόμη μελέτη, το 2016, απέδειξε πως η κατανάλωση ανθοκυανινών, μέσω φρούτων και λαχανικών, μπορεί να συσχετισθεί με την πρόληψη εμφάνισης καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση ανθοκυανινών μπορεί να μειώσει την παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, να επιφέρει εξασθένηση της φλεγμονής, να αυξήσει την προστασία από βλάβη του DNA, καθώς και από τα αποτελέσματα επί της απόπτωσης ή του πολλαπλασιασμού των ποσοστών κακοηθών κυττάρων, μερικούς δηλαδή από τους σημαντικότερους παράγοντες εμφάνισης καρκίνου *(Kristo AS et al., 2016).*

- Φλαβόνες, φλαβονόνες, φλαβονόλες, φλαβανόλες



Εικόνα 12. Απεικόνιση του χημικού τύπου των φλαβονόλων, φλαβόνων, φλαβανόλων *(Cassidy & Datais, 2008).*

Η εικόνα 12, παρουσιάζει τις συνηθέστερες φλαβονόλες όπως η κερκετίνη, η καμπφερόλη και μυρικετίνη. Οι ουσίες αυτές υπάρχουν σε υψηλές συγκεντρώσεις στα κρεμμύδια, στα μήλα, στο τσάι και στις λαχανίδες.

Οι φλαβόνες με όλες τις μορφές τους, προτείνονται για την θεραπεία των διαφόρων μεταβολικών διαταραχών. Η ευεργετική επίδραση αυτών των ενώσεων έχει συνδεθεί με τις

αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες και θεωρείται πως ασκούν επίσης ευεργετικές επιδράσεις στη νόσο του ήπατος *(Hashemi et al., 2016).*

Οι φλαβανόνες και χαλκόνες περιγράφονται ως δευτερεύοντα φλαβονοεϊδή, επειδή δεν εμφανίζονται στα τρόφιμα πολύ συχνά, αν και σε κάποια τρόφιμα περιέχονται σε σημαντικές συγκεντρώσεις. Οι φλαβανόνες μπορούν να μετατραπούν σε χαλκόνες σε αλκαλικό περιβάλλον, ενώ το αντίθετο συμβαίνει σε όξινες συνθήκες.

Οι ισοφλαβόνες είναι φλαβονοεϊδή αλλά ονομάζονται επίσης φυτοοιστρογόνα λόγω της οιστρογόνου δράσης τους. Ο μεταβολισμός και η απορρόφηση των ισοφλαβονών απαιτεί υδρόλυση μέσω των εντερικών γλυκοσιδασών που με τη σειρά τους απελευθερώνουν τα άγλυκα μέρη. Αυτά απορροφούνται ή μεταβολίζονται περαιτέρω σε άλλες οιστρογόνες ή μη-οιστρογόνες ενώσεις. Η ημιζωή αυτών των ενώσεων στο πλάσμα είναι περίπου 7-8 ώρες, με επίπεδα που κυμαίνονται μεταξύ 50- 800 ng/ml στους ενήλικες που καταναλώνουν τρόφιμα σόγιας. Οι ισοφλαβόνες αποβάλλονται κυρίως στα ούρα συζευγμένες με γλυκουρονικό οξύ ή θειικό οξύ. Οι ισοφλαβόνες είναι επίσης αντιοξειδωτικές ουσίες, προσθέτοντας στις πιθανές ευεργετικές τους δράσεις την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Δεδομένης της οιστρογόνου δράσης τους, έχει υποτεθεί ότι οι ισοφλαβόνες μπορούν να δράσουν παρόμοια με τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy, HRP). Μελέτες έχουν εξετάσει τον ρόλο της διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σόγιας και μεμονωμένων ισοφλαβονών σε υπεραιμία (εξάψεις) και άλλα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Το γενικό συμπέρασμα είναι ότι τα τρόφιμα πλούσια σε ισοφλαβόνες έχουν φυσιολογικές δράσεις σε γυναίκες με εμμηνόπαυση, αλλά οι επιπτώσεις στην υγεία δεν μπορούν να αποδοθούν στις ισοφλαβόνες και μόνο. Δηλαδή φαίνεται να μην υπάρχει δράση των ισοφλαβονών όταν χορηγούνται μεμονωμένα *(Hashemi et al., 2016).*

Πληθώρα μελετών έχουν αποδείξει πως η δράση τους μπορεί να είναι προστατευτική έναντι του καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, η καρκινογέννεση είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία που περιλαμβάνει μια σειρά από γεγονότα στα οποία, όπως φαίνεται, παρεμβαίνουν οι ανθοκυανίνες, οι φλαβανόνες,οι φλαβόνες, οι ισοφλαβόνες και οι προανθοκυανιδίνες. Η δράση τους περιλαμβάνει γενετικές και επιγενετικές αλλαγές που συμβάλλουν στην προφύλαξη καρκινογέννεσης *(George et al., 2016).*

- **Κουμαρίνες**

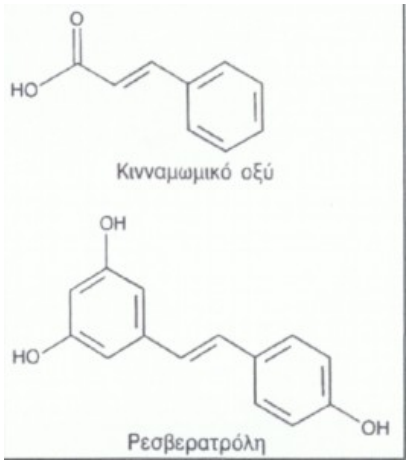
Οι κουμαρίνες ανήκουν στις διαιτητικές φαινόλες και χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενός βενζοϊκού δακτυλίου συνδεδεμένο με ένα πυρονικό δακτύλιο. Οι κουμαρίνες βρίσκονται σε πολλά είδη φυτών. Είναι ενώσεις που έχουν μεταξύ τους διαφορετικό τύπο αλλά και διαφορετικές αποκλίνουσες δράσεις. Είναι αρωματικές ενώσεις και η δράση τους είναι περιορισμένη στον οργανισμό. Υπάρχουν όμως προϊόντα του μεταβολισμού τους που έχουν αξιόλογη δράση όπως για παράδειγμα η δικουμαρόλη που είναι μια ισχυρή αντιθρομβωτική ένωση *(Kareem et al., 2014)*.

- **Στιλβένια**

Τα στιλβένια βρίσκονται σε μια μεγάλη γκάμα φυτών και συντίθενται από παράγωγα του κινναμωμικού οξέως. Η παραγωγή τους στα φυτά σχετίζεται με την προστασία τους από τη μούχλα και παράγονται λόγω αντίδρασης σε μικροβιακή μόλυνση ή στρες. Το σημαντικότερο δραστικό συστατικό είναι η trans-ρεσβερατρόλη.

Η ρεσβερατρόλη είναι γνωστή κατά κύριο λόγο για τις θετικές ιδιότητες που διαθέτει για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Έχοντας αυτές τις ιδιότητες συνδέεται με τα μειωμένα περιστατικά καρδιοαγγειακών παθήσεων στη Γαλλία απο την κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Αυτό είναι γνωστό και σαν Γαλλικό παράδοξο λόγω της αυξημένης δίαιτας των Γάλλων σε λιπαρά *(Delmas et al., 2005)*. Πολλές μελέτες εκτιμούν τη ρεσβερατρόλη σαν προστατευτικό παράγοντα σε ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση.

Η ρεσβερατρόλη κατέχει πολλές ευεργετικές ιδιότητες που δρουν σε πολλά επίπεδα, όπως σήματα στα κύτταρα, μονοπάτια ενζύμων, στην απόπτωση και στην έκφραση γονιδίων *(PaniaguaPérez et al., 2007)*.



Εικόνα 13. Χημική δομή στα στιλβένια *(Cassidy & Dalais, 2008).*

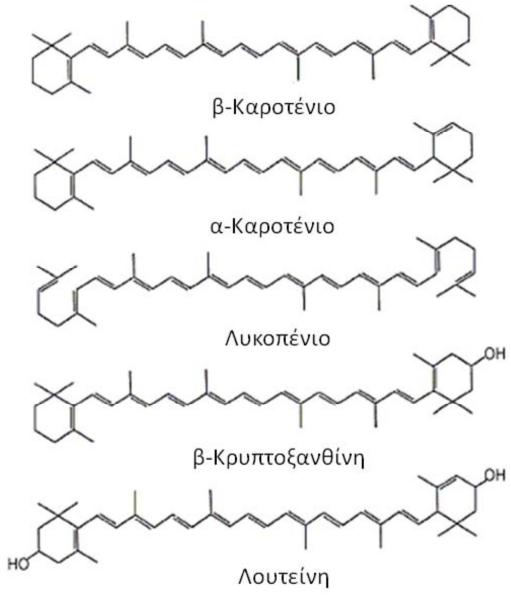
Άλλα Φαινολικά φυτοχημικά, περιλαμβάνουν:

- **Τανίνες**. Οι τανίνες διαφέρουν από τα φαινολικά στο γεγονός ότι είναι ενώσεις με υψηλό μοριακό βάρος. Έχουν πολλές ομάδες υδροξυλίου και μπορούν να σχηματίσουν μη-διαλυτά συμπλέγματα με υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Οι τανίνες μπορούν να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες ομάδες: υδρολυόμενες και συμπυκνωμένες τανίνες. Μπορούν περαιτέρω να διαχωριστούν σε γαλλοταννίνες και ελλαγιταννίνες, που προέρχονται από το γαλλικό οξύ και το εξαυδροξυδιφενικό οξύ αντίστοιχα. Συμπυκνωμένες τανίνες, γνωστές επίσης ως προανθοκυανιδίνες, είναι χημικές ενώσεις με υψηλό μοριακό βάρος, που είναι πιο συνήθεις στη δίαιτα από τις υδρολυόμενες τανίνες. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των συμπυκνωμένων τανινών είναι ότι παράγουν ανθοκυανιδίνες, όταν θερμανθούν σε όξινο περιβάλλον. Από εκεί προέρχεται και το όνομα προανθοκυανίνες *(Subsongsang et al., 2016).*

3.1.2. Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή είναι οικογένεια χρωστικών ουσιών και συντίθενται από φυτά και μικροοργανισμούς. Τα καροτενοειδή είναι κίτρινες, πορτοκαλί και κόκκινες χρωστικές. Βρίσκονται σε όλα τα φωτοσυνθετικά κύτταρα, όμως το χρώμα τους καλύπτεται από αυτό

της χλωροφύλλης. Είναι παρόντα σαν μικροσυστατικά σε φρούτα και λαχανικά και αποτελούν μία απο τις σημαντικότερες κατηγορίες χρωστικών (π.χ. είναι υπεύθυνα για το κίτρινο, πορτοκαλί, και κόκκινο χρώμα). Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν την κύρια πηγή καροτενοειδών στην ανθρώπινη δίαιτα. Τα καροτενοειδή έχουν συνδεθεί με την πρόληψη πολλών χρόνιων παθήσεων όπως των καρδιοαγγειακών, του καρκίνου κλπ *(Göncü et al., 2016).* Είναι μια κατηγορία ενώσεων, που ουσιαστικά αποτελούν τους προδρόμους των βιταμινών και των αντιοξειδωτικών. Στην ομάδα των καροτενοειδών ανήκουν επίσης ενώσεις όπως: β-κρυπτοξανθίνη, φουκοξανθίνη, ασταξανθίνη, καπσανθίνη, ζεαξανθίνη, το α και β καροτένιο.



Εικόνα 14: Χημική δομή των κυριότερων καροτενοειδών, του β-καροτενίου, του α-καροτενίου, του λυκοπενίου, του λυκοπενίου,της β-κρυπτοξανθίνης και της λουτείνης *(Rao and Rao, 2007).*

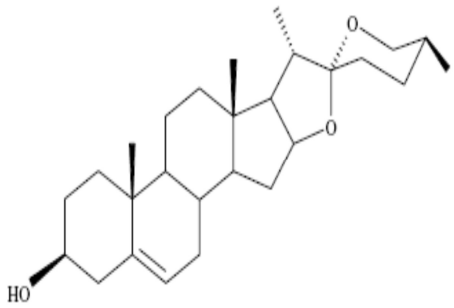
Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την υψηλή κατανάλωση καροτενοειδών (εμφανίζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις τους στους ιστούς) με την αποφυγή χρόνιων ασθενειών. Πιο συγκεκριμένα, το λυκοπένιο και η υψηλή κατανάλωση του έχει αποδειχθεί οτι συμβάλλει στη μείωση καρδιοαγγειακών παθήσεων και κάποιων ειδών καρκίνου. Πρόσφατες έρευνες αποδεικνύουν ότι τα καροτενοειδή διοχετεύουν τις ιδιότητές τους μέσω του ελέγχου

ανάπτυξης των κυττάρων, των μεταλλαγών στην έκφραση γονιδίου και των ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων *(Rao and Rao, 2007).*

3.1.3 Τερπένια (Τερπενοειδή)

Είναι δευτερογενείς μεταβολίτες και αποτελούν χημικές ενώσεις με μικρό μοριακό βάρος που παράγονται από οργανισμούς (φυτά, φαιοφύκη, μύκητες, βακτήρια). Οι φυτικοί οργανισμοί παράγουν έναν μεγάλο αριθμό οργανικών μορίων με τον αριθμό τους να ξεπερνά τις 100.000. Έχουν αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, προστατευτικές, και αλληλοπαθητικές δράσεις (*Hadacek F., 2002).*

Βασική ομάδα τερπενίων είναι οι σαπωνίνες. Οι σαπωνίνες στα τρόφιμα έχουν θεωρηθεί ως "αντιθρεπτικοί παράγοντες" και σε μερικές περιπτώσεις η χρήση τους έχει περιοριστεί λόγω της πικρής τους γεύσης. Οι σαπωνίνες έχουν ιδιότητες όπως βοήθεια στη ρύθμιση της χοληστερόλης και θωράκιση εναντίον του καρκίνου *(Guclu & Mazza, 2007).*

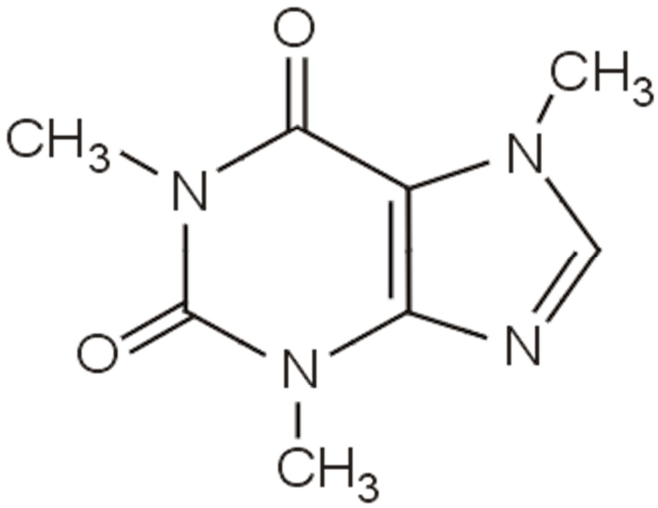


Εικόνα 15: Χημικός τύπος των σαπωνίνων *(Guclu & Mazza, 2007).*

3.1.4 Αλκαλοειδή

Τα αλκαλοειδή αποτελούν ιδιαίτερη κατηγορία οργανικών ενώσεων παντούν στη φύση και περιέχουν άζωτο. Πρόκειται για αλκαλικές ουσίες στην πλειονότητα, αν και υπάρχουν αλκαλοειδή τα οποία είναι ουδέτερα ή ελαφρώς όξινα *(PAC., 1995).* Κύρια δομικά στοιχεία τους είναι άτομα άνθρακα οξυγόνου και αζώτου ενώ σπανιότερα περιέχουν θείο, χλώριο, βρώμιο και φώσφορο.

Βρίσκονται ευρέως στα δικοτυλήδονα. Έχουν πολλές φαρμακευτικές ιδιότητες, όπως αντιβακτηριακή, αντιφλεγμονώδη, αναλγητική, αντικαρκινική, και αντιμυκητιακή δράση. Τα αλκαλοειδή εντοπίζονται σε φυτά (π.χ. στα μηκωνοειδή), βακτήρια, μύκητες και ζώα και μπορούν να παραληφθούν με όξινη εκχύλιση. Παρουσιάζουν ενδιαφέρον κυρίως λόγω του πλήθους των φαρμακολογικών τους δράσεων όπως η ανθελονοσιακή (κινίνη), αντιασθματική (εφεδρίνη), αγγειοδιασταλτική (βινκαμίνη), αναλγητική (μορφίνη) αντιυπεργλυκαιμική (πιπερίνη), αντιβακτηριακή (χελερυθρίνη). Ορισμένα αλκαλοειδή έχουν ψυχοτρόπες (ψιλοκυβίνη) ή διεγερτικές ιδιότητες (κοκαΐνη, καφεΐνη, νικοτίνη, θειοβρωμίνη) και έχουν χρησιμοποιηθεί ως ναρκωτικά ή παραισθησιογόνα. Αρκετά από τα αλκαλοειδή είναι τοξικά (στρυχνίνη, ατροπίνη) *(PAC., 1995).*



Εικόνα 16 : Χημικός τύπος της καφείνης (1,3,7, τριμεθυλοξανθίνη), φυτοχημικό που ανήκει στην ομάδα των αλκαλοειδών.

3.2 Βασικές πηγές Φυτοχημικών

Τα τρόφιμα που περιέχουν φυτοχημικά είναι ήδη μέρος της καθημερινής διατροφής του ανθρώπου. Στην πραγματικότητα, τα περισσότερα τρόφιμα περιέχουν φυτοχημικά εκτός από μερικά καθορισμένα τρόφιμα όπως η ζάχαρη ή το αλκοόλ. Τρόφιμα πλούσια σε φυτοχημικά είναι: ολόκληροι σπόροι δημητριακών, λαχανικά, φασόλια, φρούτα και χόρτα.

Πολυφαινόλες Η περιεκτικότητα διαφόρων τροφίμων σε φαινολικά κυμαίνεται από < 1mg/Kgμέχρι 3000 mg/Kg.	Μήλο, σταφύλια, αχλάδι, κεράσι, ροδάκινο, δαμάσκηνο, ελιά, τομάτα, τσάι, καφές, μπρόκολο, σόγια, πατάτα κόκκινο κρασί, τσάι, καφές, ελαιόλαδο, σόγια.

(Rossi et al., 2007)

Φλαβονοειδή

Φλαβονόλες	κρεμμύδι, μπρόκολο, μήλο, κεράσι, μούρα, τσάι, κόκκινο κρασί
Φλαβόνες	θυμάρι, μαϊντανός
Φλαβανόνες	Εσπεριδοειδή
Κατεχίνες	μήλο, τσάι
Ανθοκυανιδίνες	κεράσι, σταφύλι
Ισοφλαβόνες	σόγια, όσπρια

(Iwashina, 2000)

Ανθοκυανίνες	Μύρτιλλο, μαύρο σμέουρο και βατόμουρο, κεράσι, μελιτζάνα, τα κόκκινα σταφύλια, κόκκινο κρασί, κόκκινο λάχανο, φράουλα, παντζάρι και πολλά άλλα

	φρούτα και λαχανικά

(De Pascual & Sanchez-Ballesta, 2008)

Καροτενοειδή	τομάτες, μαιντανός, πορτοκάλια, ρόζ γκρέιπφρουτ, κόκκινες πιπεριές, μήλα, ροδάκινα, πατάτες, καρπούζι, σπανάκι, καρότο

(Rao and Rao, 2007)

Σαπωνίνες	όσπρια όπως σόγια, ρεβίθια, φασόλια, φιστίκια, φακές, βρώμη, πράσο, σκόρδο, σπαράγγι, τσάι, σπανάκι

(Guclu & Mazza, 2007)

Αλκαλοειδή	πιπεριά, τομάτα και πατάτα

(Dash & Gummadi, 2006)

Τερπένια	Μαιντανός, άνηθος, δενδρολίβανο, μέντα, θυμάρι

(Hadacek F., 2002)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΩΝ

Τα τελευταία χρόνια, έχουν απασχολήσει τους επιστήμονες τα φυτοχημικά συστατικά και η δράση η οποία έχουν στις διάφορες παθήσεις. Η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία, τα πρωτοπαθή δηλαδή αίτια της εμφάνισης της νόσου, σχετίζονται με μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης, φρουκτόζης και λίπους συσχετίζοντας τα φυτοχημικά έμμεσα με την εμφάνιση της νόσου. Δεδομένου οτι, τα φυτοχημικά βρίσκονται, ως επί το πλείστον, στα φρούτα και στα λαχανικά, η μειωμένη κατανάλωση τους συσχετίζεται με την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Έχει αναγνωριστεί πως η κατανάλωση φυτοχημικών μειώνει το οξειδωτικό stress, βελτιώνει τη μικροβιακή χλωρίδα, μειώνει τους δείκτες φλεγμονής και συντελεί στη σωστή λειτουργία τόσο του οργανισμού όσο και του ήπατος *(Ferenc Sipos et al., 2014).* Όλες οι οδηγίες για τη νόσο περιλαμβάνουν εκτός από την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, την αλλαγή του τρόπου ζωής, την υιοθέτηση υγιεινού τύπου διατροφής και τον εμπλουτισμό αυτής σε φυτοχημικά *(Ferenc Sipos et al., 2014).* Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση των φυτικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των βοτάνων, ακατέργαστων εκχυλίσματων από φαρμακευτικά φυτά και αγνά φυσικά προϊόντα) για τη θεραπεία της NAFLD. Αυτά τα φυτικά φάρμακα είναι οι φυσικοί πόροι, οι οποίοι ενθαρρύνουν μια καινοτόμο φαρμακευτική έρευνα και την ανάπτυξη θεραπειών για την NAFLD στο μέλλον *(Hong Yao et al., 2016).*

Έτσι, παρακάτω γίνεται μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την επίδραση των ομάδων των φυτοχημικών, αλλά και φυτικών προιόντων που τα περιέχουν, στην NAFLD. Οι έρευνες κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την προέλευση του φυτοχημικού ως εξής:

4.1 Πολυφαινόλες

Αρκετές πολυφαινόλες έχουν βρεθεί να έχουν διάφορες ευεργετικές δράσεις στην υγεία του ανθρώπου, με πιθανούς μηχανισμούς (i) την μη ειδική αντιοξειδωτική δράση λόγω της ύπαρξης μιας ομάδας φαινόλης, ικανής σαρώσεως ελευθέρων ριζών και (ii) ορισμένων

μηχανισμών που επικεντρώνονται σε αλληλεπιδράσεις συγκεκριμένων δομικών χαρακτηριστικών των πολυφαινολών με πρωτεΐνες *(Fraga et al., 2010).*

4.1.1 Ρεσβερατρόλη

Έχει αναφερθεί και προηγουμένως (βλ. Κεφάλαιο 3) πως η ρεσβερατρόλη (RSV), είναι μια πολυφαινόλη (φυτοαλεξίνη) που παρουσιάζει καρδιοπροστατευτικές, αντικαρκινικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της ρεσβερατρόλης έχουν αποδοθεί κυρίως στις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις που ασκούν στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον εγκέφαλο προστατεύοντας τα από μια ποικιλία δυσλειτουργιών που προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή *(Schmatz et al., 2012).* Έτσι, φαίνεται πως η ρεσβερατρόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε θεραπεία για διαταραχές του μεταβολισμού συμπεριλαμβανομένης και της λιπώδους νόσου του ήπατος *(Hou et al., 2015)*. Σε πρόσφατες μελέτες σε ζώα, η ρεσβερατρόλη έχει προστατευτικές επιδράσεις στο ήπαρ σχετικά με την συσσώρευση λίπους που προκαλείται από μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος *(Baur et al., 2006).* Η δράση της έγκειται στην ενεργοποίηση των SIRT , οι οποίες παρουσιάζουν ευεργετικές μεταβολικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Η ρεσβερατρόλη προκαλεί ενεργοποίηση της sirtuin 1 (SIRT1) σε συνδοιασμό με την διέγερση της AMP-ενεργοποιημένης κινάσης πρωτεΐνης (AMPK) *(Borra et al., 2005)* μέσω φωσφορυλίωσης που προκαλείται από την ηπατική κινάση B1 (LKB1) που προστατεύει το ήπαρ από τη συσσώρευση των λιπιδίων μειώνοντας την έκφρασης FAS που προκαλείται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης. Η SIRT είναι μία οικογένεια πρωτεϊνών, με μία ή περισσότερες sirtuins παρούσες σε σχεδόν όλα τα είδη των όντων, από βακτήρια εώς και σε θηλαστικά. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση των SIRT στο ήπαρ είναι σημαντικά μειωμένη σε μύες που πάσχουν από NAFLD και τρέφονται με δίαιτα υψηλή σε λίπος όπως επίσης ότι η μέτρια αύξηση της έκφρασης της SIRT1 προστατεύει τους μύες από την ανάπτυξη NAFLD, γιατί κατόπιν in vivo μελέτης, φάνηκε πως η αυξημένη έκφραση της SIRT1 μειώνει την ηπατική έκφραση του TNF-α και IL-6 μετά από χρόνια σίτιση με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος.

Ο Wang et al. πρότεινε ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να μετριάσει την εναπόθεση λίπους αναστέλλοντας την έκφραση SREBP-1c μέσω της οδού SIRT1-FOXO1 *(Wang et al., 2009).*

Πραγματοποιήθηκε, ωστόσο συγκεκριμένη μελέτη που σκοπός της ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος της ρεσβερατρόλης στην πρόληψη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσος του ήπατος (NAFLD) και η έκφραση των ήπατικών δεικτών φλεγμονής σε μύες που υπέστησαν αγωγή με δίαιτα υψηλή σε λίπος. Συγκεκριμένα, δεκαοκτώ αρσενικοί μύες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες (των 6) και τρέφονται, η μία ομάδα για 60 μέρες με τη standard δίαιτα [(ST, The standard diet (Labina, Purina, St. Louis, MO, USA)], 50,30% υδατάνθρακες, 41,90% πρωτεΐνη, και 7,80% λίπος), η άλλη ομάδα με υψηλή σε λίπος δίαιτα (HFD, 24,55% του υδατάνθρακα, 14,47% των πρωτεϊνών, και 60,98% λίπος) και η τελευταία ομάδα τρεφόταν με υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος δίαιτα συν κατανάλωση ρεσβερατρόλης(HFD þ RSV, 30 mg / kg / d). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η RSV επέφερε μείωση του σωματικού λίπους, των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της τριακυλογλυκερόλης, των τρανσαμινασών, και των επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος. Τα αποτελέσματα αυτά συνοδεύονται με μια σημαντική μείωση της έκφρασης του TNF-α, της IL-6, του mRNA του NF-κB στο ήπαρ. Αναλύσεις σε γονίδια του ήπατος σχετιζόμενα με αδιπογένεση, που αξιολογήθηκαν με ποσοτική πραγματικού χρόνου αντίστροφης μεταγραφάσης PCR (qRT-PCR), έδειξαν να έχει κατασταλθεί σημαντικά η έκφραση του ACC, του PPAR-γ και του mRNA του SREBP-1 και να έχει αυξηθεί η έκφραση της SIRT1 στους μύες της τρίτης ομάδας (HFD þ RSV) *(Andrade et al., 2014)*. Παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με ρεσβερατρόλη επιτυγχάνει βελτίωση στο μεταβολισμό των λιπιδίων, και μειώνει την τάση εμφάνισης NAFLD και την ηπατική λιπογένεση των μυών με παχυσαρκία που επάγεται από δίαιτες. Επομένως, αυτή η έρευνα θεωρείται σημαντική αναφορικά με την πρόληψη των ασθενειών του ήπατος.

Έπειτα πραγματοποιήθηκε μελέτη σε ασθενείς που πάσχουν από NAFLD, έτσι ώστε να αξιολογηθεί αν η ρεσβερατρόλη μπορεί να βελτιώσει περαιτέρω την αποτελεσματικότητα των αλλαγών του τρόπου ζωής στη διαχείριση των ασθενών με NAFLD. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, 50 ασθενείς με NAFLD χωρισμένοι σε δύο ομάδες, έλαβαν συμπλήρωμα με κάψουλα 500 mg ρεσβερατρόλης ή κάψουλα εικονικού φάρμακου για 12 εβδομάδες. Ομοίως, και οι δύο ομάδες καλούνται να ακολουθήσουν μια ενεργειακή ισορροπημένη διατροφή και έλαβαν συστάσεις για φυσική δραστηριότητα. Πραγματοποιήθηκε κατά την αρχή της έρευνας αλλά και στο τέλος αξιολόγηση των παρακάτω: ηπατικά ένζυμα ορού, δείκτες φλεγμονής, ηπατική στεάτωση και ίνωση, διαιτητική πρόσληψη, ανθρωπομετρικές μετρήσεις και φυσική δραστηριότητα. Ομοίως στις δύο ομάδες,

παρατηρήθηκε βελτίωση στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις (βάρος, δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος της μέσης), στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, και του βαθμού στεάτωσης. Στην ομάδα των ατόμων που έλαβε συμπλήρωμα ρεσβερατρόλης αξιολογήθηκε σημαντική μείωση των ηπατικών ενζύμων, της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, των φλεγμονωδών κυτοκινών, της δραστικότητας του NF- κΒ, των επιπέδων κυτοκερατίνης-18 ορού, και του βαθμού της ηπατικής στεάτωσης, σε σύγκριση με την ομάδα που χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο. Επομένως, τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής δείχνουν πως στις 12 εβδομάδες η χορήγηση συμπληρώματος ρεσβερατρόλης έχει βέλτιστες επιδράσεις στην αντιμετώπιση της NAFLD σε σχέση με την αλλαγή μόνο του τρόπου ζωής. Ωστόσο θα ήταν θεμιτό να πραγματοποιηθούν περισσότερες κλινικές εφαρμογές, με στόχο την εξακρίβωση και την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων *(Faghihzadeh et al., 2014).*

4.1.2 Κατεχίνη

Υπάρχει επιδημιολογική αναφορά, πως η πρόσληψη πράσινου τσαγιού έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με το λιπιδαιμικό προφίλ και με τα επίπεδα της ALT ορού, επομένως πως προστατεύει τη δημιουργία ηπατικής βλάβης (*Imai K et al,.1995.)* Κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε για την επίδραση της κατεχίνης (ή αλλιώς (-)-epigallocatechin-3-gallate , EGCG), πολυφαινόλης του πράσινου τσαγιού, στην σπλαχνική παχυσαρκία, στα συμπτώματα του ΜΣ και στο λιπώδες ήπαρ. Οι μύες τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε λίπος (60% ενέργεια ως λίπος), και τους χορηγήθηκε συμπλήρωμα EGCG (3,2 g / kg τροφής) για 16 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του σωματικού βάρους, μείωση του ποσοστού σωματικού και σπλαχνικού λίπους σε σύγκριση με τους μύες χωρίς θεραπεία EGCG. Επίσης, στους μύες που έλαβαν θεραπεία EGCG μειώθηκαν επίσης το βάρος του ήπατος, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ήπατος και των συγκεντρώσεων αμινοτρανσφεράσης αλανίνης πλάσματος. Η ιστολογική ανάλυση των δειγμάτων ήπατος αποκάλυψε μειωμένη συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα σε μύες που υπέστησαν αγωγή με EGCG σε σύγκριση μύες χωρίς θεραπεία EGCG του πειράματος. Συμπέρασμα αυτής της κλινικής μελέτης είναι ότι η μακροχρόνια θεραπεία EGCG εξασθένησε τις πιθανότητες για ανάπτυξη της παχυσαρκίας, για διέγερση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με το ΜΣ και για ανάπτυξη λιπώδους ήπατος στους μύες. Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση EGCG φαίνεται να έχει τη δυνατότητα να αντιστρέψει παθολογικές

μεταβολικές καταστάσεις σε παχύσαρκους μύες *(Bose et al., 2008).* Άλλη μια έρευνα που διεξήχθη σε επίμυες, παρέχει πληροφορίες για την δράση της κατεχίνης του εκχυλίσματος πράσινου τσαγιού (GTE), συγκεκριμένα για τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της, σχετικά με την NASH. Η μελέτη περιελάμβανε ενήλικες επίμυες που χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες : (α) επίμυες που τρέφονταν με δίαιτα χαμηλή σε λίπος, (β) επίμυες που τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε λίπος και (γ) επίμυες που τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε λίπος και λάμβαναν και 1% GTE και (δ) επίμυες που τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε λίπος και λάμβαναν και 2% GTE, για 8 εβδομάδες. Η ομάδα (β) είχε αυξημένα επίπεδα αλανίνης του ορού (ALT), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και ηπατικών λιπιδίων σε σχέση με την ομάδα (α). Και οι δύο ομάδες (γ) και (δ) είχαν χαμηλότερα επίπεδα ALT και ηπατικών λιπιδίων από την ομάδα (β). Οσον'άφορά το ήπαρ , η ομάδα (β) παρατηρήθηκε με χαμηλότερα επίπεδα γλουταθειόνης και μεγαλύτερη έκφραση του mRNA άλλα και της πρωτεΐνης TNF-α, όπως επίσης αυξημένη δραστηριότητα της μονοκυτταρικής χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 (MCP-1) και ενεργοποίηση του NF-κB σε σχέση με την ομάδα (α). Σε σύγκριση με την ομάδα (β), η ομάδα (δ) είχε υψηλότερα επίπεδα γλουταθειόνης και χαμηλότερα επίπεδα πρωτεΐνών και mRNA των φλεγμονωδών κυτοκινών στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό. Η ενεργοποίηση του NF-κB στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό ήταν επίσης μειωμένη στην ομάδα (δ), πιθανόν λόγω της αναστολής της φωσφορυλίωσης του αναστολέα του NF-κB. Η ενεργοποίηση του NF-κB στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό, συσχετίστηκε με τα επίπεδα ALT και με την ενεργοποίηση του NF-κB στο ήπαρ αντιστρόφως ανάλογα προς τα επίπεδα γλουταθειόνης του ήπατος. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το εκχύλισμα ενισχύει την βελτιώση στα επίπεδα της γλουταθειόνης που σχετίζεται με την αναστολή της ηπατικής και λιπώδους φλεγμονώδους απόκρισης που μεσολαβούνται από τον NF-κB. Συμπερασματικά, προστατεύεται το ήπαρ από την εμφάνιση NASH *(Hea Jin Park et al., 2012).*

Ωστόσο, δεν έχει πραγματοποιηθεί κλινική μελέτη σε ανθρώπους ώστε να επιβεβαιώσει τα παραπάνω, γεγονός που στο μέλλον θα ήταν θεμιτό να συμβεί.

4.1.3 Κερκετίνη

Η κερκετίνη ανήκει στην ομάδα των φλαβανοειδών και την συναντάμε συχνά στην καθημερινή δίαιτα *(Tuñón et al., 2009).* Έχει χαρακτηριστεί ως ευεργετική πρόληψη διάφορων ασθενειών

του ανθρώπου, μέσω των μηχανισμών που περιλαμβάνουν μείωση της ενεργοποίησης του NF-κB, επαγωγή έκφρασης της συνθάσης νιτρικού οξειδίου σε ενεργοποιημένα με IL-1β ηπατοκύτταρα επίμυων και επίσης βελτίωση της ηπατικής βλάβης σε επιμύες με απόφραξη των χοληφόρων *(Martínez-Flórez S et al., 2005).*

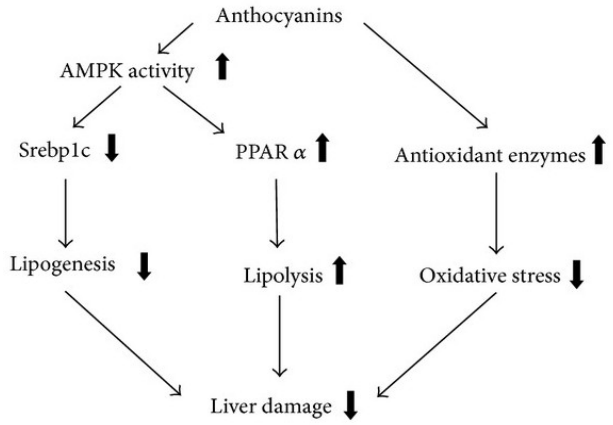
Σε μελέτη που πραγματοποίηθηκε σε επίμυες που καταναλώνουν τη Δυτική δίαιτα και έχουν εμφανίσει ηπατική στεάτωση λόγω δίαιτας, αναγνωρίστηκε η ευεργετική δράση της κερκετίνης να βελτιώνει την ιστολογική εικόνα του ηπατικού παρεγχύματος των μυών και να μειώνει τη στεάτωση *(Kobori et al., 2011).* Επίσης, παρατηρείται σε άλλη έρευνα πάλι σε μύες που καταναλώνουν δίαιτα MCD , η δράση της κερκετίνης να μειώνει τη φλεγμονή και την ίνωση *(Marcolin et al., 2012).* Σε ανθρώπους, έχει πραγματοποιηθεί μία μελέτη, στην οποία ασθενείς με υπερβολικό βάρος ύστερα από χορήγηση κερκετινής παρουσίασαν μείωση των συγκεντρώσεων της οξειδωμένης LDL στο πλάσμα *(Egert et al., 2009).*

4.1.4 Ανθοκυανιδίνες- Ανθοκυανίνες

Οι ανθοκυανιδίνες (ACNs) είναι υδατοδιαλυτά φλαβονοειδή και ανήκουν στην τάξη των πολυφαινολών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το κόκκινο, μοβ και μπλε χρώμα πολλών λουλουδιών, και απαντώνται σε σπόρους δημητριακών, φρούτα και λαχανικά *(Valenti et al., 2013).* Οι ανθοκυανιδίνες παρουσιάζουν ευεργετική δράση στην υπεργλυκαιμία, διαμορφώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, μειώνουν τη φλεγμονή (*Prior et al., 2006*) και είναι σε θέση να ρυθμίζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων και ευρύτερα του λίπους σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος (*Tsuda et al., 2003*). Επειδή η δράση των ACNs στην NAFLD δεν είναι καθορισμένη, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση βιβλιογραφίας σχετικά με αποτελέσματα in vitro και in vivo μελετών σε μοντέλα και δοκιμών σε ανθρώπους. Στις μελέτες in vitro η πρόσληψη ACNs φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της συσσώρευσης λίπους στα ηπατοκύτταρα , με την αναστολή της λιπογένεσης και, ενδεχομένως, με την προώθηση της λιπόλυσης. Στις in vivo μελέτες αναφέρεται βελτίωση στα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό και στη συστηματική και ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, που σχετίζονται συχνά με την απώλεια βάρους και την αυξημένη ενεργοποίηση του PPAR-α, που επάγει τη μείωση

της λιπογένεσης και την αύξηση της λιπόλυσης , μειώνοντας έτσι την περιεκτικότητα του ήπατος σε λίπος. Ακολούθως, παραθέτονται κάποιες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για την δράση των ανθοκυανινών στην NAFLD και στις διάφορες παραμέτρους της, που αποτελούν πιθανά αίτια εμφάνισης *(Valenti et al., 2013).*

Το 2013, πραγματοποιήθηκε ακόμα μια έρευνα μέσω της οποίας αποδείχθηκε πως η κατανάλωση των ανθοκυανινών σχετίζεται με την καλή λειτουργία του ήπατος. Ο κύριος στόχος της έρευνας ήταν να αποδειχθεί η δράση τους όσον αφορά τη μείωση των ηπατικών λιπιδίων, τη μείωση του οξειδωτικού stress, καθώς και τη μείωση της ηπατικής φλεγμονής. Σύμφωνα και με την εικόνα 17, οι ανθοκυανίνες ήταν δραστικές, μέσω τριών ανεξάρτητων μηχανισμών μειώνουν την καταστροφή του ήπατος.



Εικόνα 17. Η δράση των ανθοκυανινών στο ήπαρ *(Valenti et al., 2013).*

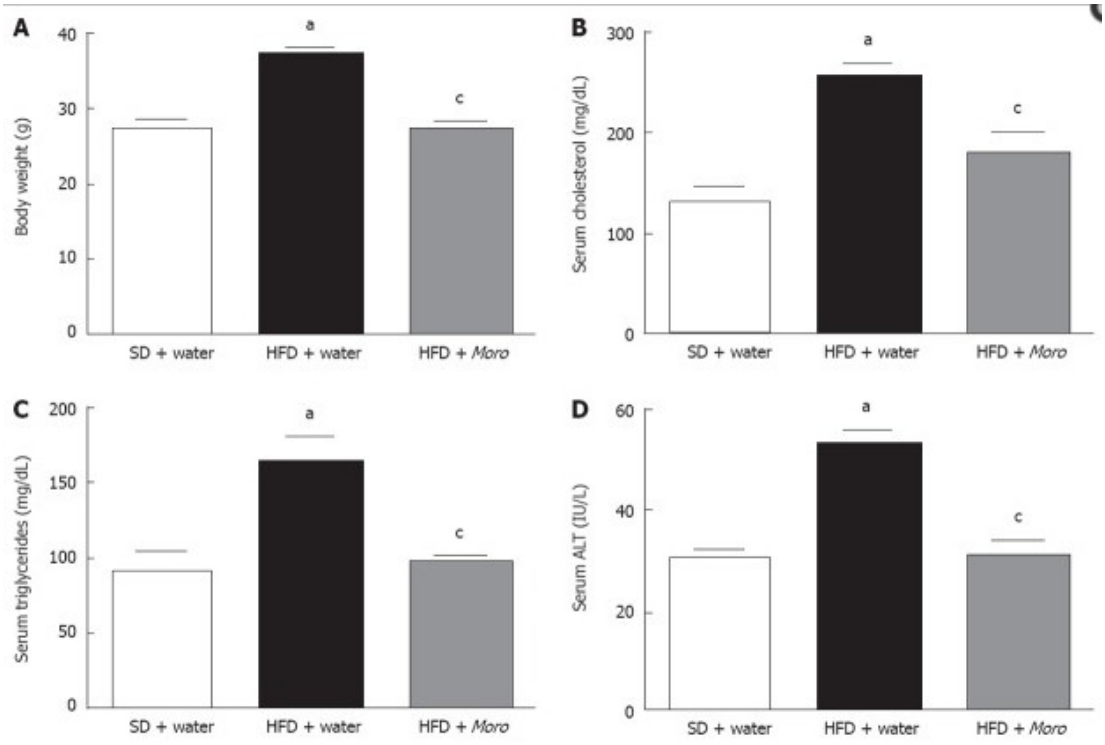
Μέσω της κατανάλωσης ανθοκυανινών, αυξάνεται η δραστηριότητα του ενζύμου AMPK το οποίο παίζει ρόλο στην ομοιόσταση της κυτταρικής ενέργειας. Η αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου AMPK έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή των αντιοξειδωτικών ενζύμων και των PPAR-α καρβονυλικών οξέων που αναγκάζουν τον οργανισμό να μετατρέψει την καύση της γλυκόζης σε καύση λιπιδίων. Τέλος, μέσω της αύξησης της δραστηριότητας του ενζύμου AMPK μειώνεται η πρωτεΐνη SREBP-1c με αποτέλεσμα να μειώνεται η λιπογένεση. Μέσω λοιπόν της αύξησης της δραστηριότητας του ενζύμου AMPK μειώνεται η πρωτεΐνη SREBP-1c, αυξάνεται ο PPAR-α καρβονυλικών οξέων και τα αντιοξειδωτικά ένζυμα. Με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί δράσεις των φυτοχημικών αυτών.

Μέσω όλης αυτής της διαδικασίας, που σαν έναρξη έχει την κατανάλωση ανθοκυανίνων, μειώνεται η καταστροφή του ήπατος που οφείλεται σε μη αλκοολική λιπώδη νόσο *(Valenti et al., 2013).*

Αξίζει να αναφερθεί μια κλινική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε 48 ενήλικες ασθενείς που εμφάνιζαν οριακά ηπατίτιδα με αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Τους χορηγήθηκε συμπλήρωμα 200 mg ANCs της μωβ γλυκοπατάτας σε ρόφημα δύο φορές την ημέρα για 8 εβδομάδες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ACNs συσχετίζονται με μειωμένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ιδιαίτερα με την γ-GT. Οι ερευνητές προτείνουν ότι το ρόφημα της μωβ γλυκοπατάτας μπορεί να προσφέρει ηπατοπροστατευτική δράση έναντι του οξειδωτικού στρες *(Suda et al., 2008).*

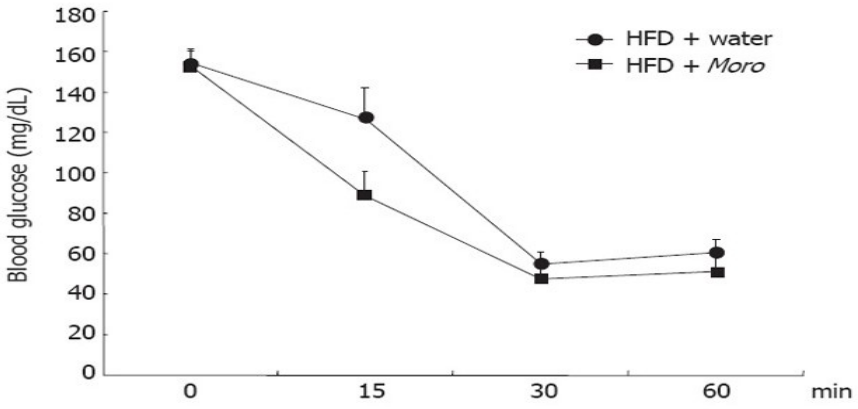
Ο Sasidharan et al., αξιολόγησε την βελτιωτική ικανότητα του περιβλήματος του σπόρου του Tamarindus indica (ETS)(περιέχει πολυφαινόλες, συμπεριλαμβανομένου τανίνες, ανθοκυανίνες και ανθοκυανιδίνές) σε επίμυες με NAFLD λόγω κατανάλωσης δίαιτας HFD. Η χορήγηση του σπόρου μετρίασε σημαντικά τις παθολογικές αλλαγές που σχετίζονται με NAFLD που προκαλείται από HFD, δηλαδή, την ηπατομεγαλία, τα αυξημένα λιπίδια στο ήπαρ και τα υπεροξείδια λιπιδίων, τα επίπεδα της ALT ορού, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και την ηπατική στεάτωση *(Sasidharan et al., 2014).*

Μια ακόμη έρευνα σχετικά με τις ανθοκυανίνες είχε ως στόχο να αποδείξει πως η κατανάλωση τους μπορεί να βελτιώσει την ηπατική βλάβη όταν ως πρωτοπαθή αίτιο είναι η παχυσαρκία. Πιο συγκεκριμένα, για δώδεκα εβδομάδες χορηγήθηκε σε επίμυες, δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και με χυμό πορτοκάλι πλούσιο σε ανθοκυανίνες. Η επίδραση των ανθοκυανίνων ήταν αφενώς στο κύριο αίτιο της λίπωσης, που στη συγκεκριμένη περίπτωση ήταν η παχυσαρκία, στις παραμέτρους της παχυσαρκίας (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια κλπ) και αφετέρου στην ηπατική λειτουργία.



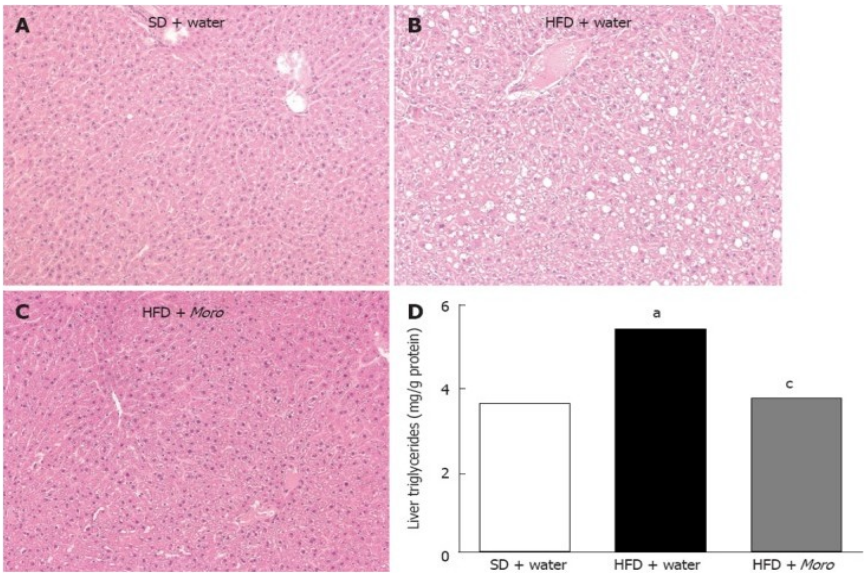
Εικόνα 18. Επιδράσεις στο σωματικό βάρος, τη χοληστερόλη ορού, τα τριγλυκερίδια ορού και την ALT ορού. (*Salamone et al., 2012*)

Όπως φαίνεται στην εικόνα 18 η επίδραση της δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και με χυμό πορτοκάλι πλούσιο σε ανθοκυανίνες (HFD+water) η δίαιτα επηράσε σημαντικά τόσο το σωματικό βάρος όσο και τη χοληστερόλη ορού, τα τριγλυκερίδια ορού και την ALT ορού.

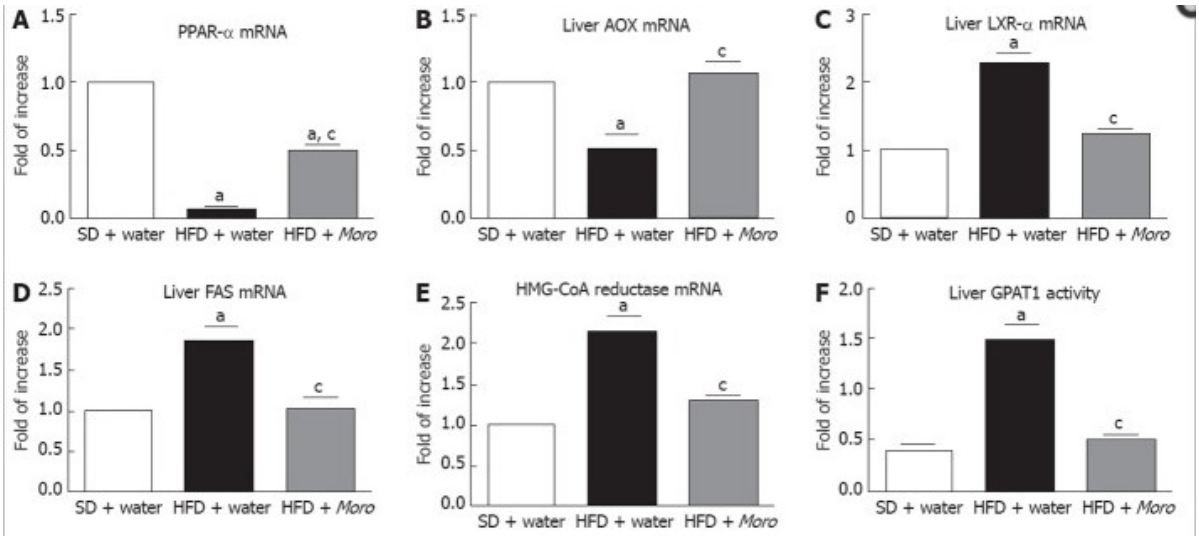


Εικόνα 19. Η επίδραση στη γλυκόζη αίματος *(Salamone et al., 2012).*

Η επίδραση του χυμού Moro δείχνει σημαντικά τη γλυκόζη αίματος να μειώνεται κάτω από τα 100 mg/dl επιβεβαιώνοντας πως η κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε ανθοκυανίνες οφελεί και στην IR/ ΣΔ.



Εικόνα 20. Η επίδραση στην ιστολογία του ήπατος και των τριγλυκεριδίων του ήπατος *(Salamone et al., 2012).*



Εικόνα 21.Η επίδραση στην ομοιόσταση των λιπιδίων του ήπατος *(Salamone et al., 2012).*

Όπως φαίνεται απο τις εικόνες 20 και 21 η επίδραση του χυμού Moro έχει ως αποτέλεσμα να βελτιωθεί η ηπατική λειτουργία τόσο ιστολογικά (εικόνα 21) όσο και στην ηπατική λειτουργία του (έκκριση ενζύμων, λειτουργία ενζύμων, πρωτεινών, ορμονών κλπ) (εικόνα 21).

Το αποτέλεσμα της έρευνας ήταν πως μέσω κατανάλωσης των ανθοκυανίνων, από το συγκεκριμένο χυμό, όχι μόνο βελτιώθηκε η ηπατική λειτουργία αλλά συχετίστηκε αρκετά με την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (ως κύριο αίτιο της νόσου) και έτσι μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πολλά υποσχόμενη διαιτητική επιλογή για την πρόληψη του λιπώδους ήπατος (*Salamone et al., 2012).*

4.1.5 Osthole

Το φυτοχημικό Osthole ή ostol ανήκει στην ομάδα των κουμαρινών (0-μεθυλιωμένη κουμαρίνη) και αποτελεί αναστολέα των διαύλων του ασβεστίου. Περιέχεται σε φυτά όπως Cnidium monnieri, Angelica archangelica και Angelica pubescens. Έχει διερευνηθεί ως προς τις ιδιότητες του στην υγεία του ανθρώπου και έχει περιγραφεί πως έχει αντιφλέγμονώδεις και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες έναντι της οξείδωσης του λίπους. Με βάση τη βιβλιογραφία και στην περίπτωση αυτού του φυτοχημικού, έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες σε ζώα και όχι σε ανθρώπους, ωστόσο με θετικά αποτελέσματα σχετικά με τη δράση του φυτοχημικού στην ηπατική στεάτωση.

Σε ζωικό πρότυπο του λιπώδους ήπατος σε επίμυες, η θεραπεία με πρόσληψη ostol προκάλεσε μείωση στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και την περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα στο ήπαρ, και βρέθηκε επίσης βελτιωμένη αντοχή στην ινσουλίνη *(Qi et al., 2011).* Μια άλλη μελέτη σε επίμυες, ανέφερε ότι η θεραπεία με πρόσληψη ostol έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ηπατικής έκφρασης του PPAR-α που οδηγεί σε μείωση της περιεκτικότητας λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα *(Zhang et al., 2008).* Ακόμη, έχει διερευνηθεί η δράση του φυτοχημικού αυτού στην βελτίωση της ιστολογίας του λιπώδους ήπατος σε μύες, αλλά σε περιπτώσεις κατανάλωσης αλκοόλ *(Zhang et al., 2011).*

4.1.6 Σιλυμαρίνη

Η Σιλυμαρίνη ή αλλιώς Silymarin είναι ένα πολύπλοκο μίγμα πολυφαινολικών μορίων, συμπεριλαμβανομένων των επτά στενά συνδεδεμένα λιγνανών (σιλυβίνη Α, σιλυβίνη Β, ισοσιλυβίνη Α, Β ισοσιλυβίνη, σιλυχριστίνη, isosilychristin, σιλυδιανίνη) και ενός φλαβονοειδούς (taxifolin) *(Kroll et al., 2007).* Το παραδοσιακό εκχύλισμα γαϊδουράγκαθου γίνεται από τους σπόρους του φυτού Silibum marianum, οι οποίοι περιέχουν περίπου 4-6% σιλυμαρίνη *(Greenlee et al., 2007).*

Το εκχύλισμα ή γάλα γαιδουράγκαθου βρέθηκε να επιδρά θετικά στις διαταραχές ήπατος και χοληδόχου κύστης και να έχει υπογλυκαιμικές και υπολιπιδαιμικές ιδιότητες *(Kazazis et al., 2014).*

Σε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έχει διερευνηθεί η δράση της σιλυμπίνης σε συνδυασμό με φωσφατιδυλοχολίνη και βιταμίνη Ε (Realsil, RA) σε ασθενείς με NAFLD. Η συλιμπίνη αναφέρεται ως ένα ημικαθαρισμένο κλάσμα της σιλυμαρίνης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1: 1 σε ομάδες πρόσληψης από του στόματος χορήγηση RA ή εικονικού φάρμακου (P) δύο φορές την ημέρα για 12 μήνες. Τα κύρια αποτελέσματα των ατόμων που προσλάμβαναν το RA ήταν η βελτίωση της κλινικής κατάστασης, η ομαλοποίηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στο πλάσμα και η βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης στην υπερηχογραφική εξέταση. Επίσης, φάνηκε μείωση της βαθμολογίας της NAFLD (NFS) και ιστολογική βελτίωση ήπατος, χωρίς επιδείνωση της ίνωσης και μεταβολές στις κυτοκίνες πλάσματος, στη φερριτίνη και στους δείκτες της ηπατικής ίνωσης *(Loguercio et al., 2012).*

4.2 Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή αποτελούν αντιοξειδωτικά μικροθρεπτικά συστατικά και υπάρχουν σε αφθονία στα φρούτα και λαχανικά. Τα καροτενοειδή συσσωρεύονται κυρίως στο ήπαρ και συμβάλλουν στην απελευθέρωση των λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία. Όταν λαμβάνονται τα καροτενοειδή μπορούν να συμμετέχουν σε ένα αντιοξειδωτικό σύστημα άμυνας κατά των ελεύθερων ριζών στο ήπαρ και είναι παρόντα σε υψηλές συγκεντρώσεις *(Stanner et al., 2004).*

4.2.1 Ασταξανθίνη

Η ασταξανίνη (ASTX, καροτενοειδές ξανθοφύλλης) ανήκει στην ομάδα των καροτενοειδών (βλ. Κεφάλαιο 3) και αποτελεί ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που ενεργεί ως «σαρωτής» ελευθέρων ριζών συμπεριλαμβανομένων των ROS (*Guerin et al., 2003*) και των ριζών υπεροξειδίου, προστατεύοντας έτσι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε βιολογικές μεμβράνες, από την λιπιδική υπεροξείδωση (*Goto et al., 2001*). Περιέχεται κυρίως σε θαλάσσια ζώα, όπως στο σολωμό και στα καρκινοειδή (*Hussein et al., 2005*). Σε παρελθοντικές μελέτες, αναφέρεται πως η ASTX μειώνει τις συνολικές συγκεντρώσεις χοληστερόλης και TAG στο πλάσμα σε μύες.

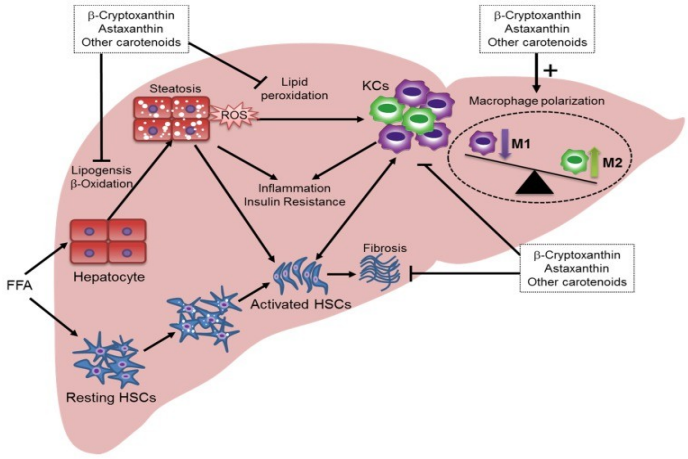
Αναφέρεται μελέτη σε μύες που κατανάλωναν δίαιτα υψηλή σε λίπος , στα οποία χορηγείται ASTX, για να διερευνηθεί εάν έχει τη δυνατότητα να αποτρέψει την ανάπτυξη της NAFLD στην παχυσαρκία. Αρσενικοί μύες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, όπου και στις τρεις ομάδες χορηγήθηκε συμπλήρωμα ασταξανθίνης με αυξανόμενη ποσότητα από την μια ομάδα στην άλλη. Η τρίτη ομάδα που κατανάλωνε τη μεγαλύτερη ποσότητα ασταξανθίνης (0,03% ASTX) παρουσίασε σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις TAG, ALT και AST στο πλάσμα, αύξησε την ηπατική έκφραση των ενδογενών αντιοξειδωτικών γονιδίων (αύξηση στην ηπατική έκφραση του mRNA του πυρηνικού παράγοντα ερυθροειδή 2-συγγενή παράγοντα 2 και στα γονίδια του, τα οποία θεωρούνται κρίσιμα για τη λειτουργία του ενδογενούς αντιοξειδωτικού μηχανισμού), και συνέβαλλε στο να καταστούν τα κύτταρα του σπλήνα λιγότερο ευαίσθητα στην LPS διέγερση (σημαντική μείωση του mRNA της IL-6 στα πρωτογενή σπληνοκύτταρα) *(Yang et al., 2014).*

4.2.2 Β-Κρυπτοξανθίνη

Η β-Κρυπτοξανθίνη είναι ένα καροτενοειδές ξανθοφύλλης που βρίσκεται συγκεκριμένα στο μανταρίνι Satsuma (Citrus unshiu Marc). Παρόμοια με άλλα καροτενοειδή (βλ. Ασταξανθίνη), η β-κρυπτοξανθίνη έχει αντιοξειδωτική δράση *(Lorenzo et al., 2009).*

Πρόσφατες διατροφικές επιδημιολογικές έρευνες έδειξαν ότι η β-κρυπτοξανθίνη ενεργεί αντίστροφα με με τους κινδύνους για την αντίσταση στην ινσουλίνη και την δυσλειτουργία

του ήπατος. Η κατανάλωση β-κρυπτοξανθίνης πιθανώς εμποδίζει την εξέλιξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH), η οποία προκαλείται από την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρες. Για να αξιολογηθεί η επίδραση της β-κρυπτοξανθίνης σε περιπτώσεις στεατοηπατίτιδας, πραγματοποιήθηκε κλινική μελέτη σε μύες που κατανάλωναν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και χοληστερόλη με συμπλήρωμα ή χωρίς β-κρυπτοξανθίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως στα μύες που χορηγήθηκε το συμπλήρωμα του καροτενοειδούς , παρατηρήθηκε να μειώνεται η συσσώρευση λίπους, οι αυξήσεις στα κύτταρα Kupffer και στα ενεργοποιημένα αστεροειδή κύτταρα, και η εξέλιξη της ίνωσης σε CL. Πλήρης ανάλυση γονιδιακής έκφρασης έδειξε ότι η β-κρυπτοξανθίνη ήταν πιο αποτελεσματική στην αναστολή φλεγμονωδών αλλαγών της γονιδιακής έκφρασης στην NASH. Η β-Κρυπτοξανθίνη μείωνε την μεταβολή της έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με τον κυτταρικό θάνατο, τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, τη διήθηση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων και άλλων λευκοκυττάρων , την ποσότητα των Τ κυττάρων, και την εκκαθάριση ελεύθερων ριζών. Επίσης, έδειξε να κατέστειλε την έκφραση των λιποπολυσακχαρίτη (LPS) ή / και του γονιδίου του TNF-α που επάγει τη NASH. Έτσι , η β-κρυπτοξανθίνη καταστέλλει τη φλεγμονή και την ίνωση πρωτίστως καταστέλλοντας την αύξηση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων και άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος *(Kobori et al., 2014).*



Εικόνα 22. Σχηματική αναπαράσταση της ηπατοπροστατευτικής επίδρασης των καροτενοειδών στην εξέλιξη της NAFLD / NASH.

Τα καροτενοειδή μπορούν να βελτιώσουν την NAFLD / NASH με αναστολή της λιπογένεσης, της β-οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της φλεγμονής και της ενεργοποίησης HSC. Επιπλέον, εκτός από τις κοινές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τα καροτενοειδή, όπως β-κρυπτοξανθίνη και ασταξανθίνη, μπορούν να συμβάλλουν στην ομοιόσταση του ήπατος με τη ρύθμιση της πόλωσης του M1 / M2 μακροφάγα / KCs *(Yinhua Ni et al., 2016).*

4.2.3 Λυκοπένιο

Το λυκοπένιο ανήκει στην ομάδα των καροτενοειδών και βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα κόκκινο φρούτα και λαχανικά όπως ντομάτες, κόκκινο γκρέιπφρουτ, καρπούζι, και τα βερύκοκα. Διαιτητικά συμπληρώματα με λυκοπένιο μειώνουν τον κίνδυνο του καρκίνου σε πολλά όργανα, και έχουν χημειοπροληπτική δράση αλλά και δράση έναντι της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας που προωθείται σε ηπατοκαρκινογένεσης. Το λυκοπένιο μειώνει επίσης την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης που προκαλείται από μια δίαιτα υψηλή σε λίπος *(Bahcecioglu et al., 2010).*

Σε κλινική έρευνα σε ασθενείς με NASH παρατηρήθηκαν σημαντικά μειωμένα τα επίπεδα λυκοπενίου στο πλάσμα, γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων λυκοπενίου και της ανάπτυξης των ασθενειών του ήπατος. Λαμβάνοντας υπόψη τα μειωμένα επίπεδα λυκοπενίου που βρέθηκαν στους ασθενείς με NASH, ενδέχεται η χορήγηση τους να είναι μια ορθολογική επιλογή θεραπείας προς την νόσο *(Erhardt et al., 2011).*

4.3 Τερπενοειδή

Τα τερπενοειδή είναι ενώσεις με μοριακό τύπο που περιέχει πολλαπλές μονάδες υδρογονανθρακικού ισοπρένιου και οξυγονούχων παραγώγων του. Τα τερπενοειδή υπάρχουν ευρέως στη φύση, αποτελούν κύρια συστατικά ουσιών κάποιων φυτών και ρητίνων χρωστικής *(Arendt et al., 2016).*

4.3.1 Βετουλινικό οξύ

Το βετουλινικό οξύ(Betulinic acid, BA) είναι ένα πεντακυκλικό τριτερπένιο που απαντάται σε πολλά φυτά, ειδικά στο φυτό Betula. Έχει δειχθεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της συσσώρευσης ηπατικού λίπους μέσω διαμόρφωσης του μονοπατιού σηματοδότησης AMPK-SREBP. (*Melo et al., 2009*)

Σε κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε επίμυες που τρέφονταν με δίαιτα πλούσια σε λίπος, το BA κατέστειλε σημαντικά την υπερβολική συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα κύτταρα HepG2 και στα ηπατικά κύτταρα των μυών που τρέφονταν με HFD. Βρέθηκε επίσης ότι το BA ενεργοποιεί την AMPK μέσω φωσφορυλίωσης, καταστέλλει την έκφραση του mRNA του SREBP1 και παράλληλα και την έκφραση του γονιδίου-στόχου SREBP1 σε κύτταρα HepG2 και πρωτογενή ηπατοκύτταρα, οδηγώντας σε μειωμένη λιπογένεση και συσσώρευση λιπιδίων. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι το BA βελτιώνει αποτελεσματικά την ενδοκυτταρική συσσώρευση λιπιδίων στα κύτταρα του ήπατος και ως εκ τούτου είναι ένας πιθανός θεραπευτικός παράγοντας για την πρόληψη της NAFLD *(Quan et al., 2013).*

4.3.2 Διοσκίνη

Η διοσκίνη είναι ένα φυσικό στεροειδές σαπωνίνης και έχει βρεθεί ευρέως σε διάφορα βότανα *(Yin et al., 2009).* Οι σαπωνίνες είναι μια κατηγορία χημικών ενώσεων που βρίσκονται σε ιδιαίτερη αφθονία σε διάφορα είδη φυτών και ανήκουν στα τερπενοειδή. Τα πρωτογενείς ενεργά συστατικά σε πολλά κινέζικα παραδοσιακά βότανα, όπως το Panax ginseng (Γ Α Mey.), Polygala tenuifolia (Willd.), Glycyrrhiza uralensis (Fisch), και Platycodon grandiflorus (Jacq.) είναι σαπωνίνες *(Li et al., 2015).* Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η διοσκίνη έχει αντικαρκινικές (*Hsieh et al., 2013)* , αντι-υπερλιπιδαιμικές (*Wright et al., 2010*) και αντιμυκητιακές ιδιότητες *(Li et al.2003).*

Σε κλινική μελέτη σε παχύσαρκα., μύες, η στοματική χορήγηση διοσκίνης έδειξε να μειώνει τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα, να βελτιώνει τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, να μειώνει την εναπόθεση χοληστερόλης, FA και τριγλυκεριδίων στο ήπαρ μέσω της αναστολής της FAS, να

προωθεί την β-οξείδωση FA και να μειώνει το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή (*Liu et al., 2015*).

4.4 Αλκαλοειδή

Τα αλκαλοειδή είναι μια ομάδα αζωτούχων οργανικών ενώσεων στη φύση. Βρίσκονται ευρέως στα δικοτυλήδονα. Έχουν πολλές φαρμακευτικές ιδιότητες, όπως αντιβακτηριακή, αντι-φλεγμονώδη, αναλγητική, αντικαρκινική, και αντιμυκητιακή δράση. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι τα αλκαλοειδή έχουν σημαντικές επιδράσεις στην NAFLD.

4.4.1 Οξυματρίνη

Η οξυματρίνη (oxymatrine, OMT), ένα ενεργό μονομερές που απομονώθηκε από το Sophora flavescens Ait. (Kushen) και ανήκει στην ομάδα των αλκαλοειδών.

Μελέτη σε επίμυες που έπασχαν και από υπερλιπιδαιμία (από αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης για 8 εβδομάδες), η χορήγηση 0MT για 4 εβδομάδες έδειξε να βελτιώνει την νόσο NAFLD. Οι επίμυες ανέπτυξαν δυσλιπιδαιμία, ηπατική στεάτωση και αντίσταση στην ινσουλίνη (IR). Η χορήγηση OMT για τέσσερις εβδομάδες, περιόρισε την αύξηση του σωματικού βάρους και του σπλαχνικού λίπους, μείωσε τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού (TG), της ολικής χοληστερόλης (TC), των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) και της ινσουλίνης νηστείας στον ορό (πτερύγια) καθώς και το περιεχόμενο TG στο ήπαρ. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της OMT επιβεβαιώθηκαν περαιτέρω από την παρατήρηση της μείωσης της συσσώρευσης λιπιδίων στην ιστολογία του ήπατος. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι OMT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της NAFLD σε μύες *(Lijuan Shi et al., 2013).*

4.4.2 Καφείνη και καφές

Η καφεΐνη είναι ένα πικρό, λευκό κρυσταλλικό αλκαλοειδές της ξανθίνης. Απαντάται σε ποικίλες ποσότητες στους κόκκους, στα φύλλα, και στους καρπούς ορισμένων φυτών και αποτελεί βασική ένωση του καφέ («caffeine — Definitions from Dictionary.com»). Ο καφές θεωρείται πως καταναλώνεται περισσότερο από κάθε άλλο ρόφημα σε όλο τον κόσμο. Έχει

αναφερθεί ότι η πρόσληψη του καφέ μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης ηπατικής νόσου και εξίσου του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ανεξάρτητως αιτιολογίας (*Montella et al., 2007*). Ωστόσο, παρά τα παραπάνω πλεονεκτήματα, οι μοριακοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην προστατευτική επίδραση του καφέ δεν έχουν αποσαφηνιστεί.

Από το 1994 έως το 1998, πραγματοποιήθηκε μελέτη, με σκοπό να ανιχνευθεί η επίδραση της κατανάλωσης καφεΐνης ,που περιέχουν ροφήματα, σχετικά με τον κίνδυνο της συμπτωματικής κίρρωσης του ήπατος (LC). Συνεπώς , όλοι οι κίρρωτικοί νοσηλευόμενοι, στους οποίους έγινε η διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος, για πρώτη φορά (274 περιπτώσεις), εισήχθηκαν σε 19 συνεργατικά νοσοκομεία για σημεία ηπατικής αντιρρόπησης. Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τα έτη εκπαίδευσης, το κάπνισμα, την πρόσληψη οινοπνευματωδών και καφεΐνούχων ποτων, συνήθη κατανάλωση 180 ειδών διατροφής, και τους δείκτες της ιογενούς ηπατίτιδας B και C. Παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική τάση προς μειωμένο κίνδυνο κίρρωσης με την αύξηση της πρόσληψης καφέ. Οι αναλογίες πιθανοτήτων LC μειώθηκαν από 1,0 (κατηγορία αναφοράς: διάρκεια ζωής απέχοντες από τον καφέ) σε 0,47 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,20, 1,10), 0,23 (0,10, 0,53), 0,21 (0,06, 0,74), και 0,16 (0,05, 0,50) σε 1, 2, 3, και 4 ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ, αντίστοιχα. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο καφές, αλλά όχι άλλα ποτά που περιέχουν καφεΐνη, μπορεί να αναστέλλει την εμφάνιση της κίρρωσης του ήπατος. Επομένως δεν μπορούμε να αποδώσουμε την ευεργετική δράση του καφέ στην καφείνη αποκλειστικά *(Corrao et al., 2001).*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος απασχολεί τους επιστήμονες υγείας τα τελευταία χρόνια, διότι όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενα κεφάλαια, αποτελεί την συχνότερη μορφή ηπατοπάθειας. Η θεραπεία της πάθησης δεν περιλαμβάνει συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή ή κάποια άλλη μορφή θεραπείας, αλλά είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον αιτιολογικό "προδιαθεσιακό" παράγοντα που την προκαλεί. Η αντιμετώπιση λοιπόν του "προδιαθεσιακού" παράγοντα δεν αφορά μόνο στην έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και στην αλλαγή του τρόπου ζωής όπως αναφέρεται με την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και την έναρξη φυσικής δραστηριότητας. Αναφορικά με την αλλαγή του τρόπου ζωής, σε αυτή συμπεριλαμβάνεται η υιοθέτηση ενός σωστού καθημερινού διαιτολογίου. Η διατροφή θεωρείται πολύ σημαντική για την αποφυγή και την πρόληψη πολλών ασθενειών, αλλά λειτουργεί και σαν θεραπευτικός παράγοντας σε πολλές παθήσεις. Άλλωστε πολλά από τα αίτια της νόσου σχετίζονται με τη λανθασμένη επιλογή καθημερινής διατροφής.

Αυτό που απασχολεί, τη συγκεκριμένη εργασία είναι κατα πόσο η ένταξη των φυτοχημικών, ουσιών που απαντώνται κυρίως σε φρούτα και λαχανικά, έχει τη δυνατότητα να βοηθήσει στην πρόληψη η την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος. Ενδιαφέρον αποτέλεσε για την βιβλιογραφική αυτή έρευνα και το αν τα φυτοχημικά συμβάλλουν στην πρόληψη ή στην αντιμετώπιση κάποιου παράγοντα κινδύνου της νόσου. Κατά πόσο δηλαδή, η κατανάλωση τους μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση του"προδιαθεσιακού" παράγοντα και έμμεσα στην πρόληψη ή στην αντιμετώπιση της νόσου. Προδιαθεσιακοι παράγοντες θεωρούνται η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία, το ΜΣ κ.α., οι οποίοι έχουν άμεση σχέση με την διατροφή. Θεωρείται, επομένως σημαντικό να εξεταστεί πως θα επιδρούσε η ένταξη των φυτοχημικών στην έκβαση της νόσου.

Αρκετά χρόνια τώρα, πραγματοποιούνται κλινικές έρευνες που σχετίζονται με την δράση των φυτοχημικών στην NAFLD, έτσι ώστε να δοθούν κάποιες απαντήσεις. Ωστόσο, οι έρευνες που πραγματοποιούνται αφενώς, βασίζονται , ως επί το πλείστον, σε δείγματα ζώων και όχι ανθρώπων γεγονός που οδηγεί σε αβεβαιότητα για την αξιοπιστία τους και αφετέρου, είναι περιορισμένες σε αριθμό. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι τα περισσότερα αποτελέσματα

δείχνουν θετικά αποτελέσμα σχετικά με την αντιμετώπιση της νόσου στα ζώα και σε ελάχιστες ομάδες ανθρώπων και αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως η βάση για την αύξηση των ερευνών και σε ανθρώπινο επίπεδο.

Στη βιβλιογραφική ανασκόπηση που διεξήχθη στο κεφάλαιο 4, καταγράφηκαν οι επιδράσεις των φυτοχημικών που έχουν εντοπιστεί, στην νόσο του ήπατος. Οι κύριες επιδράσεις των φυτοχημικών στην ηπατική λειτουργία είναι η διαχείριση ενός άρτιου μεταβολισμού λιπιδίων, η βελτίωση της έκφρασης και λειτουργίας ενζύμων ή πρωτεινών (αύξηση ή μείωση της έκκρισης τους), η μείωση του σωματικού βάρους και λίπους, η βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη ή ακόμη και η καλύτερη λειτουργία της γλυκόζης (γλυκόζη νηστείας κλπ) και σε κάποιες έρευνες αναφέρεται η βελτίωση της ιστολογίας του ηπατικού παρεγχύματος.

Έπειτα από την ανίχνευση της, η ρεσβερατρόλη μπορεί να θεωρηθεί πως χάρη στις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της είναι κατάλληλη τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση της νόσου. Όσον αφορά την πρόληψη της νόσου οι έρευνες έδειξαν πως η χρήση ρεσβερατρόλης ,σε δείγμα ποντικών, μείωσε το σωματικό λίπος, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της τριακυλογλυκερόλης, των τρανσαμινασών, και της ινσουλίνης πλάσματος. Ταυτόχρονα υπήρχε σημαντική μείωση της έκφρασης του TNF-α, της IL-6, του mRNA του NF-κB και βελτίωση του μεταβολισμού των λιπιδίων στο ήπαρ. Επιπροσθέτως, έχει μελετηθεί πως λόγω των αντιοξειδώτικών ιδιοτήτων της και της συμβολής της στην ενεργοποίηση των SIRT, η ρεσβερατρόλη μπορεί να συμβάλλει στην αντιμετώπιση της νόσου καθώς φάνηκε πως μειώνει τα ηπατικά ένζυμα, τους δείκτες φλεγμονής και κατ'επέκταση την εξέλιξη κάποιων από τα αίτια της νόσου. Σημαντικό γεγονός θεωρείται πως η ρεσβερατρόλη χρησιμοποιήθηκε σε παχύσαρκους μύες, που σημαίνει πως αρχικά βελτιώνει έναν πολύ σημαντικό προδιαθεσιακό παράγοντα. Η ρεσβερατρόλη, παραδόξως, είναι στην ομάδα φυτοχημικών που δοκιμάστηκαν και στους ανθρώπους. Στην κλινική μελέτη των ανθρώπων, σε συνδοιασμό με ισορροπημένη διατροφή και άσκηση μείωσε την ηπατική στεάτωση αλλά και βελτίωσε και πολλά βασικά χαρακτηριστικά που επιβαρύνουν την πάθηση της NAFLD.

Άλλο ένα φυτοχημικό που μελετήθηκε ήταν η κατεχίνη. Η κατεχίνη που και εκείνη βρίσκει κλινική μελέτη σε μοντέλο ζώων, αποδείχθηκε πως προστατεύει την ηπατική λειτουργία μέσω μείωσης του σωματικού βάρους, του ολικού και σπλαχνικού λίπους, μείωσης του ηπατικού

βάρους, των τριγλυκεριδίων και αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης πλάσματος, χαρακτηριστικά που επιβαρύνουν την προώθηση της νόσου. Στην κλινική αυτή μελέτη παρατηρήθηκε επίσης η αναστολή έκφρασης πολλών πρωτεινών που οδηγούν στην παθογένεια και στην εξέλιξη της νόσου σε στεατοηπατίτιδα.

Τρίτο στην σειρά αναφοράς φυτοχημικό αποτελεί η κερκετίνη που χορηγήθηκε σε επίμυες, με χρήση του οποίου η ιστολογική ανάλυση ήπατος έδειξε πως βελτιώνει την ιστολογική εικόνα του ηπατικού παρεγχύματος των ποντικών και μειώνει την ηπατική στεάτωση, η οποία οφείλεται στην δίαιτα. Σε ανθρώπους έχει πραγματοποιηθεί μία μελέτη για τη δράση της στην οποία ασθενείς με υπερβολικό βάρος ύστερα από χορήγηση της παρουσίασαν μείωση των συγκεντρώσεων της «κακής» χοληστερόλης, LDL, στο πλάσμα του αίματος.

Οι ανθοκυανιδίνες-ανθοκυανίνες έχουν μελετηθεί και ερευνηθεί σε μεγάλο σχετικά βαθμό καθώς φάνηκε να δρουν μέσω πολλών «μονοπατιών» με κοινό στόχο την πρόληψη και την αντιμετώπιση της νόσου. Θεωρείται πως δρουν μέσω τριών μηχανισμών α) μέσω αναστολής της λιπογένεσης β) μέσω αύξησης της λιπόλυσης και γ) μέσω μείωσης του οξειδωτικού stress. Τόσο στους ανθρώπους όσο και στους μύες, η χρήση τους έχει συσχετισθεί με καλή λειτουργία του ήπατος, βελτίωση των λιπιδίων του ορού, βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξημένη ενεργοποίηση του PPAR-α, που επάγει την μείωση της λιπογένεσης και την αύξηση της λιπόλυσης , μείωση του σωματικού βάρους κλπ.

Το φυτοχημικό Osthole επάγει την αύξηση της ηπατικής έκφρασης του PPAR-α, τη μειώση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και της περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα στο ήπαρ, και βρέθηκε να προσδίδει επίσης βελτιωμένη αντοχή στην ινσουλίνη. Ακόμη φάνηκε να προάγει τη βελτίωση στην στεάτωση και στη λίπωση του ηπατικού παρεγχύματος των ποντικών.

Η Σιλυμαρίνη αποτελεί ένα πολύπλοκο μίγμα πολυφαινολικών μορίων. Μικρό ποσοστό σιλυμαρίνης περιέχεται στο παραδοσιακο εκχύλισμα γαιδουράγκαθου, το οποίο φαίνεται να έχει θετική επίδραση στην ιστολογική εικόνα του ήπατος και της χοληδόχου κύστης και έχει υπογλυκαιμικές και υπολιπιδαιμικές ιδιότητες. Είναι αναγνωρισμένη η θετική επίδραση της βιταμίνης Ε στην πρόληψη της νόσου σε διάφορες έρευνες και έχει μάλιστα βρεθεί ότι όταν η βιταμίνη Ε παρέχεται για μία περίοδο 2 ετών σε ασθενείς με NAFLD, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου βελτιώνονται *(Musso et al., 2012).* Επομένως, δεν είναι εφικτό να

ειπωθεί με σιγουριά ότι η δράση του φυτοχημικού είναι θεραπευτική, απλώς εξάγεται συμπέρασμα πως δεν επιβαρύνει την νόσο.

Η ασταξανθίνη αποτελεί ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που ενεργεί ως «δεσμευτής» ελευθέρων ριζών συμπεριλαμβανομένων των ROS και ταυτόχρονα παρουσιάστηκε μείωση στις συγκεντρώσεις TAG, ALT και AST σε μύες. Από την άλλη η β-Κρυπτοξανθίνη είναι ένα καροτενοειδές ξανθοφύλλης που δρα ευεργετικά στη λειτουργία του ήπατος και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιθανολογείται η β-κρυπτοξανθίνη να εμποδίζει την εξέλιξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH), η οποία προκαλείται από την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό στρες που οδηγούν στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Το λυκοπένιο ανήκει επίσης στην ομάδα των καροτενοειδών, και βρέθηκε με χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα ασθενών με NASH δείχνοντας πιθανή συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων λυκοπενιού πλάσματος και ανάπτυξης ασθενειών του ήπατος και πως η χορήγηση τους θα αποτελούσε μια θεραπευτική οδό.

Το βετουλινικό οξύ ανήκει στα τερπενοειδή και έχει επίσης μελετηθεί για την επίδραση του στη νόσο σε ζωικούς οργανισμούς. Φαίνεται να καταστέλλει σημαντικά την υπερβολική συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατικά κύτταρα οδηγώντας σε μειωμένη λιπογένεση και συσσώρευση λιπιδίων.

Ένα ακόμη φυτοχημικό αποτελεί η διοσκίνη. Η διοσκίνη φάνηκε να βελτιώνει τα λιπίδια του ορού, η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και ην εναπόθεση χοληστερόλης, FA και τριγλυκεριδίων στο ήπαρ μέσω της αναστολής της FA ενώ ταυτόχρονα να προωθεί την β-οξείδωση FA και να μειώνει το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι τα αλκαλοειδή έχουν σημαντικές επιδράσεις στην NAFLD χάρη στην αντιφλεγμονώδη δράση τους.

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η δράση του καφέ στη πρόληψη της νόσου, καθώς μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης ηπατικής νόσου και εξίσου του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ανεξάρτητως αιτιολογίας. Πιθανολογείται πως η θετική επίδραση του καφέ βασίζεται στα πλούσια αντιοξειδωτικά του ενώ δεν μπορούμε να αποδώσουμε την ευεργετική δράση του καφέ προς την ασθένεια στην καφείνη.

Συνοπτικά , παρατηρείται μια θετική επίδραση των φυτοχημικών σε περιπτώσεις της νόσου, που στις περισσότερες υπάρχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά πληθυσμού όπως η παχυσαρκία, η αυξημένη πρόσληψη λίπους, η υπερλιπιδαιμία κλπ. Η δράση τους μπορεί να συσχετίζεται με θετική επίδραση σε αυτές τις παραμέτρους, κάτι που θα μπορούσε να διερευνηθεί ειδικώς. Σε κάποιες από τις κλινικές μελέτες, στις οποίες έχει φανεί θετική επίδραση των φυτοχημικών, αυτά βρίσκονται σε συνδιασμό με άλλες ουσίες, είτε όταν χορηγούνται ταυτόχρονα και με αλλαγές του τρόπου ζωής (διατροφή, φυσική δραστηριότητα). Έτσι σε αυτές τις περιπτώσεις δεν διευκρινίζεται, αν αυτή η θετική επίδραση οφείλεται στα φυτοχημικά, ή στην συνέργεια τους με άλλες παρεμβάσεις.

Ωστόσο, δεν πρέπει να παραληφθεί ότι σε κάποιες έρευνες, είναι ξεκάθαρο πως τα φυτοχημικά αναστέλλουν τη δημιουργία και την εξέλιξη της νόσου. Επομένως, θα ήταν θεμιτό να πραγματοποιηθούν περισσότερες κλινικές εφαρμογές, με στόχο την εξακρίβωση και την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων. Η επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων θα αποτελούσε δύσκολη υπόθεση καθώς θα ήταν πρακτικά δύσκολο να αποδειχθεί πως μια μόνο ουσία από κάθε τρόφιμο είναι υπεύθυνη για την εκάστοτε δράση. Παρόλα αυτά, νέες κλινικές εφαρμογές θα μπορούσαν να διευκρυνίσουν τη σχέση των φυτοχημικών με τη νόσο και το μηχανισμό δράση τους σε κάθε περίπτωση (δράση στο μεταβολισμό των λιπιδίων, δράση στην αντίσταση στην ινσουλίνη κλπ).

Τα φυτοχημικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν με φειδώ και συνετά να υπάρχει παρακολούθηση τόσο από τον γιατρό όσο και από τον Διατροφολόγο για την αποτελεσματικότητα τους. Θα πρέπει να τονιστεί πως τα φυτοχημικά δεν αποτελούν πανάκεια και θα πρέπει η χρήση τους να είναι σε συνδυασμό με φυσική δραστηριότητα και γενικότερα αλλαγή τρόπου ζωής και με την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Η χρήση τους θα πρέπει να είναι συνετή αφενώς διότι δε γνωρίζουμε αν είναι πραγματικά ευεργετικά στη νόσο και αφετέρου διότι στις ιδιότητες τους συγκαταλέγεται και η τοξικότητα γεγονός που μπορεί να αναστρέψει την ωφέλιμη χρήση τους είτε αλλάζοντας τη δραστικότητα των φαρμάκων είτε το μεταβολισμό τους (λόγω κατάχρησης).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 21,2: 111-122, 2008.

Ράπτης Σ.Α. Σακχαρώδης διαβήτης. Εσωτερική Παθολογία: Σ.Α. Ράπτη, Εκδόσεις Γρηγ. Παρισιανός, Αθήνα, 1998: 2144-2210.

Abenavoli L., Milic N., Peta V., Alfieri F., de Lorenzo A., Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. World J. Gastroenterol. 2014;20:16831–16840.

Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. Assy NJ Hepatol. 2009 Nov; 51(5):918-24.

Adams LA, Angulo P, Lindor KD Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ. 2005 Mar 29; 172(7):899-905.

Adams LA, Feldstein AEJ Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis. 2011 Feb; 12(1):10-6.

Ahmed U, Redgrave TG, Oates PS. Effects of dietary fat to produse non-alcoholic fatty liver in rat. J Gastroenterol Hepatol 2009;24:1463-1471.

Alazawi W, Mathur R, Abeysekera K, Hull S, Boomla K, Robson J′ Foster GR. Ethnicity and the diagnosis gap in liver disease: a population-based study. Br J Gen Pract. 2014 Nov;64(628):e694-702.

Andrade JM, Paraíso AF, de Oliveira MV, Martins AM, Neto JF, Guimarães AL, de Paula AM, Qureshi M,Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation Santos SH Nutrition. 2014 Jul-Aug; 30(7-8):915-9.

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Eng J Med 2002;346:1221-1231.

Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM,The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Day CP Hepatology. 2007 Apr; 45(4):846-54

Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Nov;10(11):645-55.

Arendt P, Pollier J, Callewaert N, Goossens A. Synthetic biology for production of natural and new-to-nature terpenoids in photosynthetic organisms. Plant J. 2016 Jul; 87(1):16-37.

Arner, P. Insulin resistance in type 2 diabetes: Role of fatty acids. Diabetes Metab. Res. Rev. 2002, 18 (Suppl. 2), S5–S9.

Bahcecioglu IH, Kuzu N, Metin K, Ozercan IH, Ustündag B, Sahin K, Kucuk O. Lycopene prevents development of steatohepatitis in experimental nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet. Vet Med Int. 2010 Oct 3; 2010.

Baran B, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning? WJG 2014; 20(39): 14219-14229.

Baur JA, Sinclair DA Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence Nat Rev Drug Discov. 2006 Jun; 5(6):493-506.

Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G, Ratziu V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010 Aug;53(2):372-84.

Bergheim I., Weber S., Vos M., Krämer S., Volynets V., Kaserouni S., McClain C.J., Bischoff S.C. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: Role of endotoxin. J. Hepatol. 2008;48:983–992.

Berlanga A, Guiu-Jurado E, Porras JA, Auguet T. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. Clin Exp Gastroenterol. 2014 Jul 5;7:221-39.

Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic hepatic steatosis and liver injury. J Clin Invest 2004;114:147-152.

Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis 1990;10:493–496.

Borra MT, Smith BC, Denu JM J. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. Biol Chem. 2005 Apr 29; 280(17):17187-95.

Bose M, Lambert JD, Ju J, Reuhl KR, Shapses SA, Yang CS. The major green tea polyphenol, (-)-epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. J Nutr. 2008 Sep; 138(9):1677-83.

Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR Am Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions J Gastroenterol. 1999 Sep; 94(9):2467-74.

Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. World J Gastroenterol 2011;17:2801-11.

Bugianesi Elisabetta, Melania Gaggini , Mariangela Morelli , Emma Buzzigoli , Ralph A. DeFronzo and Amalia Gastaldelli. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. Nutrients. 2013 May; 5(5): 1544–1560.

Bülent Baran and Filiz Akyüz. Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning? World J Gastroenterol. 2014 Oct 21; 20(39): 14219–14229.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ.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;2012 Jun; 142(7):1592-609.

Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2002;35:898-904.

Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Gastroenterology. 2011 Oct;141(4):1249-53.

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease.Gastroenterology 2002;122:1649-1657.

Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, D'Amicis A, Klatsky A; Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. Collaborative SIDECIR Group. Ann Epidemiol. 2001 Oct;11(7):458-65.

Cortez-Pinto H, et al. Non-alcoholic faty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH):diagnosis and clinical course. Best Prac Res Clin Gastroenterol 2004;18(6):1089-1104.

Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurum J, Boldt MD, Parks EJ.Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest 2005;115:1343-1351.

Dubuquoy C, Robichon C, Lasnier F, Langlois C, Dugail I, Foufelle F, Girard J, Burnol AF, Postic C.Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes. MJ Hepatol. 2011 Jul; 55(1):145-53.

Edvardsson U, Bergstrom M, Alexandersson M, Bamberg K, Ljung B, Dahllof B. Rosiglitazone (BRL49653), a PPARgamma-selective agonist, causes peroxisome proliferator-like liver effects in obese mice. J Lipid Res 1999;40:1177-1184.

Goto S, Kogure K, Abe K, Kimata Y, Kitahama K, Yamashita E, Terada H. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin. Biochim Biophys Acta. 2001 Jun 6; 1512(2):251-8.

Elizabeth K. Speliotes ,Laura M. Yerges-Armstrong , Jun Wu ,Ruben Hernaez ,Lauren J. Kim ,Cameron D. Palmer,Vilmundur Gudnason,Gudny Eiriksdottir, Melissa E. Garcia, Lenore J. Launer, Michael A. Nalls, Jeanne M. Clark, Braxton D. Mitchell. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits.2011;10:3.

Erhardt A, Stahl W, Sies H, Lirussi F, Donner A, Häussinger D Eur Plasma levels of vitamin E and carotenoids are decreased in patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). J Med Res. 2011 Feb 24; 16(2):76-8.

Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2008;134:424-431.

Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A.Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Nutr Res. 2014 Oct; 34(10):837-43.

Ferenc Sipos, István Fűri, Miklós Constantinovits, Zsolt Tulassay, Györgyi Műzes.Contribution of TLR signaling to the pathogenesis of colitis-associated cancer in inflammatory bowel disease.World J Gastroenterol . 2014; 20(36):12713-12721.

Fraga CG, Galleano M, Verstraeten SV, Oteiza PI. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. Mol Aspects Med. 2010 Dec; 31(6):435-45.

Fraser A, Longnecker MP, et al. Prevalence of Elevated Alanine Aminotransferase Among US Adolescents and Associated Factors: NHANES 1999–2004, Gastroenterology. 2007;133:1814-1820.

Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients. 2013 May 10;5(5):1544-60.

Garcia-Galliano D, Sanchez-Garrido MA, Espejo I et al, IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Obes Surg 2007;17:493-503.

Gastaldelli, A.; Cusi, K.; Pettiti, M.; Hardies, J.; Miyazaki, Y.; Berria, R.; Buzzigoli, E.; Sironi, A.M.; Cersosimo, E.; Ferrannini, E.; et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Gastroenterology 2007, 133, 496–506.

Gastaldelli, A.; Kozakova, M.; Hojlund, K.; Flyvbjerg, A.; Favuzzi, A.; Mitrakou, A.; Balkau, B. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. Hepatology 2009, 49, 1537–1544.

George VC, Dellaire G, Rupasinghe HP. Plant flavonoids in cancer chemoprevention: role in genome stability. J Nutr Biochem. 2016 Nov 28;45:1-14.

Göncü T, Oğuz E, Sezen H, Koçarslan S, Oğuz H, Akal A, Adıbelli FM, Çakmak S, Aksoy N. Anti-inflammatory effect of lycopene on endotoxin-induced uveitis in rats. Arq Bras Oftalmol. 2016 Nov-Dec;79(6):357-362.

Greenlee, H.; Abascal, K.; Yarnell, E.; Ladas, E. (2007). "Clinical Applications of Silybum marianum in Oncology". Integrative Cancer Therapies. 6 (2): 158–65.

Guerin M, Huntley ME, Olaizola M., Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition. Trends Biotechnol. 2003 May; 21(5):210-6.

Harrison SA, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. Am J Gastroenterol 2003;98:2042-7.

Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2004 Nov;8(4):861-79, ix.

Haukeland JW, Damas JK, Konopski Z et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease in characterized by elevated levels of CCL2. J Hepatol 2006;44:1167-1174.

Hea Jin Park, Ji-Young Lee, Min-Yu Chung, Young-Ki Park, Allyson M. Bower, Sung I. Koo, Charles Giardina, and Richard S. Bruno, Green Tea Extract Suppresses NFκB Activation and Inflammatory Responses in Diet-Induced Obese Rats with Nonalcoholic Steatohepatitis. 2012 American Society for Nutrition.

Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. Flavell RA Nature. 2012 Feb 1; 482(7384):179-85.

Hennige, A.M.; Staiger, H.; Wicke, C.; Machicao, F.; Fritsche, A.; Haring, H.U.; Stefan, N. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. PLoS One 2008, 3, e1765.

Hernaez R, McLean J, Lazo M, Brancati FL, Hirschhorn JN, Borecki IB, Harris TB, Genetics of Obesity-Related Liver Disease (GOLD) Consortium., Nguyen T, Kamel IR, Bonekamp S, Eberhardt MS, Clark JM, Kao WH, Speliotes EK.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 Sep; 11(9):1183-1190.e2.

Hong Yao, Yu-Jie Qiao, Ya-Li Zhao, Xu-Feng Tao, Li-Na Xu, Lian-Hong Yin, Yan Qi, and Jin-Yong Peng,Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease 2016 World J Gastroenterol.

Horton JD, Gordstein JL, Brown MS.SREBP's: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. J Clin Invest 2002;109:1125-1131.

Hou X, Xu S, Maitland-Toolan KA, Sato K, Jiang B, Ido Y, Lan F, Walsh K, Wierzbicki M, Verbeuren TJ, Cohen RA, Zang M. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. J Biol Chem. 2008 Jul 18; 283(29):20015-26.

Hsieh MJ, Tsai TL, Hsieh YS, Wang CJ, Chiou HL. Dioscin-induced autophagy mitigates cell apoptosis through modulation of PI3K/Akt and ERK and JNK signaling pathways in human lung cancer cell lines. Arch Toxicol. 2013 Nov; 87(11):1927-37.

Hussein G, Sankawa U, Goto H, Matsumoto K, Watanabe H. Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition.2005.

Hye Jin Yoo and Kyung Mook ChoI. Hepatokines as a Link between Obesity and Cardiovascular Diseases. Diabetes Metab J. 2015 Feb; 39(1): 10–15.

Imai K, Nakachi K BMJ. Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases.. 1995 Mar 18; 310(6981):693-6.

Jay, J.M. (2000) Modern Food Microbiology, 6th Edition, Aspen Publishers, Maryland, USA.

Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:539-543.

K Kantartzis, C Thamer,A Peter, J Machann, F Schick, C Schraml, A Königsrainer,I Königsrainer, S Kröber, A Niess, A Fritsche, H-U Häring, N Stefan.Hepatology High cardiorespiratory fitness is an

independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease.Gut 2009;58:1281-1288.

Kareem Hassan, Varun Bhalla, Mohammed Ezz El Regal, and H Hesham A-Kader. Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic. World J Gastroenterol. 2014 Sep 14; 20(34): 12082–12101.Published online 2014 Sep 14.

Kawagushi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K. Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription:regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. J Biol Chem 2002;277:3829-3835.

Kazazis CE, Evangelopoulos AA, Kollas A, Vallianou NG The therapeutic potential of milk thistle in diabetes. Rev Diabet Stud. 2014 Summer; 11(2):167-74.

Keith G Tolman and Anthony S Dalpiaz. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ther Clin Risk Manag. 2007 Dec; 3(6): 1153–1163.

Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y, Oike H Mol. Chronic dietary intake of quercetin alleviates hepatic fat accumulation associated with consumption of a Western-style diet in C57/BL6J mice. Nutr Food Res. 2011 Apr; 55(4):530-40.

Kobori M., Ni Y., Takahashi Y., Watanabe N., Sugiura M., Ogawa K., Nagashimada M., Kaneko S., Naito S., Ota T. Beta-cryptoxanthin alleviates diet-induced nonalcoholic steatohepatitis by suppressing inflammatory gene expression in mice. . 2014 May;23.

Kodama Y, Ng CW, Wu TT et al.Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. AJR Am J Roentgenol 2007;188:1307-1312.

Kok N, Roberfroid M, Robert A, Delzenne N. Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion indused by oligofructose in rats. Br J Nutr 1996;76:881-890.

Kong A, Masson G, Frigge M, Gylfason A, Zusmanovich P, Thorleifsson G, Olason P, Ingason A, Steinberg S, Rafnar T, Sulem P, Mouy M, Jonsson F, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson D, Stefansson H, Stefansson K. Detection of sharing by descent, long-range phasing and haplotype imputation. Nature Genetics 40, 1068 - 1075 (2008)

Koo SH. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. Clin Mol Hepatol. 2013 Sep;19(3):210-5.

Krautbauer S, Eisinger K, Lupke M, Wanninger J, Ruemmele P, Hader Y, Weiss TS, Buechler C .Manganese superoxide dismutase is reduced in the liver of male but not female humans and rodents with non-alcoholic fatty liver disease. Exp Mol Pathol. 2013 Dec; 95(3):330-5.

Kristo AS, Klimis-Zacas D′ Sikalidis AK. Protective Role of Dietary Berries in Cancer. Antioxidants (Basel). 2016 Oct 19;5(4).

Kroll, D. J.; Shaw, H. S.; Oberlies, N. H. (2007). "Milk Thistle Nomenclature: Why It Matters in Cancer Research and Pharmacokinetic Studies".Integrative Cancer Therapies. 6 (2): 110–9.

LaBrecque, Douglas R.; Abbas, Zaigham; Anania, Frank; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Journal of Clinical Gastroenterology . 48(6):467-473, July 2014.

Larter CZ, Yeh MM, Van Rooyen DM et al.Roles of adipose restriction and metabolic factors in progression of steatosis to steatohepatitis in obese, diabetic mice. J Gastrenterol Hepatol 2009;24:1658-1668.

Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis. 2008 Nov;28(4):339-50.

Lee SS, Park SH, et al. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. WJG 2014; 20(23): 7392-7402.

Leng L., Jiang Z.Q., Ji G.Y. Effects of soybean isoflavone on liver lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver rats. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2011;45:335–339.

Li J, Wang RF, Yang L, Wang ZT Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. Structure and biological action on cardiovascular systems of saponins from Panax notoginseng]. 2015 Sep; 40(17):3480-7.

Li M, Han X, Yu B. Synthesis of monomethylated dioscin derivatives and their antitumor activities. Carbohydr Res. 2003 Jan 20; 338(2):117-21.

Lieber CS, Leo MA, Mak KM et al. Model of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Clin Nutr 2004;79:502-509.

Lijuan Shi, Lei Shi, Hefang Zhang, Zhijuan Hu, Chao Wan, Donghui Zhang.Oxymatrine ameliorates non-alcoholic fatty liver disease in rats through peroxisome proliferator-activated receptor-α activation. 2013; June.(6). 439-445.

Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiaramonte M, Cursaro C, Danila M, de Sio I, Floreani A, Freni MA, Grieco A, Groppo M, Lazzari R, Lobello S, Lorefice E, Margotti M, Miele L, Milani S, Okolicsanyi L, Palasciano G, Portincasa P, Saltarelli P, Smedile A, Somalvico F, Spadaro A, Sporea I,Sorrentino P, Vecchione R, Tuccillo C, Del Vecchio Blanco C, Federico ASilybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial.2012;.

Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak Bet al.Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease.Hepatology 2012;55:1389-1397.

Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013 Nov;10(11):686-90.

Lorenzo Y, Azqueta A, Luna L, Bonilla F, Domínguez G, Collins AR The carotenoid beta-cryptoxanthin stimulates the repair of DNA oxidation damage in addition to acting as an antioxidant in human cells. Carcinogenesis. 2009 Feb; 30(2):308-14.

Manco M, et al. Does the hormone of eternal youth protect against nonalcoholic steatohepatitis? Hepatology 2008;48:1351.

Marceau P, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1513-7.

Machado R.M.D., Toledo M.C F., Garcia L.C., 2007.Effect of light and temperature on the formation of glycoalkaloids in potato tubers. Food Control 18: 503–508.

Machado MV, Cortez-Pinto H Ann. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol. 2012 Jul-Aug; 11(4):440-9.

Marchesini G′ Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003 Apr;37(4):917-23.

Marcolin E, San-Miguel B, Vallejo D, Tieppo J, Marroni N, González-Gallego J, Tuñón MJ Quercetin treatment ameliorates inflammation and fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. J Nutr. 2012 Oct; 142(10):1821-8.

Martínez-Flórez S, Gutiérrez-Fernández B, Sánchez-Campos S, González-Gallego J, Tuñón MJ Quercetin attenuates nuclear factor-kappaB activation and nitric oxide production in interleukin-1beta-activated rat hepatocytes. J Nutr. 2005 Jun; 135(6):1359-65.

Martínez-Flórez S, Gutiérrez-Fernández B, Sánchez-Campos S, González-Gallego J, Tuñón MJ Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. Martínez-Flórez S, Gutiérrez-Fernández B, Sánchez-Campos S, González-Gallego J, Tuñón MJ J Nutr. 2009 Oct; 102(7):1065-74.

Mazidi M, Nematy M, Heidari-Bakavoli AR, Namadchian Z, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA. The relationship between dietary intake and other cardiovascular risk factors with blood pressure in individuals without a history of a cardiovascular event: Evidence based study with 5670 subjects. Diabetes Metab Syndr. 2016 Dec 9.

McGarry JD, Mannaerts GP, Foster DW. A possible role for malonyl-CoA in the requlation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. J Clin Invest 1977;60:265-270.

McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD,Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Day CP Gut. 2010 Sep; 59(9):1265-9.

Melania Gaggini,Mariangela Morelli,Emma Buzzigoli,Ralph A. DeFronzo,Elisabetta Bugianesi and Amalia Gastaldelli. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. Nutrients 2013, 5(5), 1544-1560.

Melo CL, Queiroz MG, Arruda Filho AC, Rodrigues AM, de Sousa DF, Almeida JG, Pessoa OD, Silveira ER, Menezes DB, Melo TS, Santos FA. Betulinic acid, a natural pentacyclic triterpenoid, prevents abdominal fat accumulation in mice fed a high-fat diet. Rao VS J Agric Food Chem. 2009 Oct 14; 57(19):8776-81.

Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2009 Jun; 49(6):1877-87.

Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N′ Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography FibroScan with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? World J Gastroenterol. 2016 Aug 28;22(32):7236-51.

Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Dal Maso L, Crispo A, Crovatto M, Casarin P, Izzo F, Tommasi LG, Talamini R, Franceschi S Int J Cancer. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. 2007 Apr 1; 120(7):1555-9.

Murphy SK, Yang H, Moylan CA, Pang H, Dellinger A, Abdelmalek MF, Garrett ME, Ashley-Koch A, Suzuki A, Tillmann HL, Hauser MA, Diehl AM. Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013 Nov; 145(5):1076-87.

Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trialsDiabetologia. 2012 Apr; 55(4):885-904.

Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G Ann. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Med. 2011 Dec; 43(8):617-49.

Naga Chalasani, MD, FACG, Zobair Younossi, MD, FACG, Joel E. Lavine, MD, PhD, Anna Mae Diehl, MD, Elizabeth M. Brunt, MD, Kenneth Cusi, MD, Michael Charlton, MD and Arun J.

Sanyal, MD. 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: 811– 826.

Narla G, DiFeo A, Yao S, Banno A, Hod E, Reeves HL, Qiao RF, Camacho-Vanegas O, Levine A, Kirschenbaum A, Chan AM, Friedman SL, Martignetti JA Targeted inhibition of the KLF6 splice variant, KLF6 SV1, suppresses prostate cancer cell growth and spread Cancer Res.Reeves HL Gastroenterology. 2008 Jul; 135(1):282-291.e1.005 Jul 1; 65(13):5761-8.

Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. J Nutr Biochem. 2012 Mar;23(3):203-8.

PAC, 1995, 67, 1307 (Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995).

Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, Feitosa MF, Bielak LF, Hernaez R, Kahali B, Carr JJ, Harris TB, Jhun MA, Kardia SL, Langefeld CD, Mosley TH Jr, Norris JM, Smith AV, Taylor HA, Wagenknecht LE, Liu J, Borecki IB, Peyser PA, Speliotes EK.Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent.Hepatology. 2013 Sep; 58(3):966-75.

Panchal SK′ Brown L. Cardioprotective and hepatoprotective effects of ellagitannins from European oak bark (Quercus petraea L.) extract in rats. Eur J Nutr. 2013 Feb;52(1):397-408.

Parker H.M., Johnson N.A., Burdon C.A., Cohn J.S., O'Connor H.T., George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J. Hepatol. 2012;56:944–951.

Perry AC, Applegate EB, Jackson ML, Deprima S, Goldberg RB, Ross R, Kempner L, Feldman BB. Total and regional body composition across age in healthy Hispanic and white women of similar socioeconomic status. Casas YG, Schiller BC, DeSouza CA, Seals DR Am J Clin Nutr. 2001 Jan; 73(1):13-8)(Racial differences in visceral adipose tissue but not anthropometric markers of health-related variables.J Appl Physiol (1985). 2000 Aug; 89(2):636-43.

Pierkaski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. Radiology 1980;137:727-729.

Potent effects of dioscin against obesity in mice. Liu M, Xu L, Yin L, Qi Y, Xu Y, Han X, Zhao Y, Sun H, Yao J, Lin Y, Liu K, Peng J Sci Rep. 2015 Jan 22; 5():7973.

Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineeres mice. J Clin Invest 2008;118:829-838.

Prior RL, Wu X Free Radic Res. Anthocyanins: structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities. 2006 Oct; 40(10):1014-28

Qi Z, Xue J, Zhang Y, Wang H, Xie M. Osthole ameliorates insulin resistance by increment of adiponectin release in high-fat and high-sucrose-induced fatty liver rats. Planta Med. 2011 Feb; 77(3):231-5.

Quan HY, Kim DY, Kim SJ, Jo HK, Kim GW, Chung SH. Betulinic acid alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting SREBP1 activity via the AMPK-mTOR-SREBP signaling pathway. Biochem Pharmacol. 2013 May 1; 85(9):1330-4.

Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the "NAFLD fibrosis score" in morbidly obese subjects with NAFLD Obes Surg. 2008 Mar; 18(3):264-70.

Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. 2010 Aug;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008. Epub 2010 May 7.

Rodrigo Valenzuela,Maria Catalina Hernandez-Rodas, , and Luis A. VidelaRelevant Aspects of Nutritional and Dietary Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2015 Oct; 16(10): 25168–25198.

Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A., Boerwinkle E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2008;40:1461–5.

Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. NASH CRN.Hepatology. 2010 Sep; 52(3):894-903.

Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. Liver Transpl. 2002 Dec; 8(12):1114-22.

Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., O'Dea K., Desmond P.V., Johnson N.A., Wilson A.M. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2013;59:138–143.

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001 Apr;120(5):1183-92.

Sonia de Pascual-Teresa,Diego A. Moreno, Cristina García-Viguera. Flavanols and Anthocyanins in Cardiovascular Health: A Review of Current Evidence. Int J Mol Sci. 2010; 11(4): 1679–1703.

Stanner SA, Hughes J, Kelly CN. A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis' Buttriss J Public Health Nutr. 2004 May; 7(3):407-22.

Suda I, Ishikawa F, Hatakeyama M, Miyawaki M, Kudo T, Hirano K, Ito A, Yamakawa O, Horiuchi S Eur J. Intake of purple sweet potato beverage affects on serum hepatic biomarker levels of healthy adult men with borderline hepatitis. Clin Nutr. 2008 Jan; 62(1):60-7.

Sabaté JM, Jouët P, Harnois F, Mechler C, Msika S, Grossin M, High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. Coffin BObes Surg. 2008 Apr; 18(4):371-7.

Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives. Liver Int. 2016 Jan;36(1):5-20.

Salamone F, Li Volti G, Titta L, Puzzo L, Barbagallo I, La Delia F, Zelber-Sagi S, Malaguarnera M, Pelicci PG, Giorgio M, Galvano F.Moro orange juice prevents fatty liver in mice. World J Gastroenterol. 2012 Aug 7;18(29):3862-8.

Sasidharan S.R., Joseph J.A., Anandakumar S., Venkatesan V., Madhavan C.N., Agarwal A. Ameliorative potential of Tamarindus indica on high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease in rats. Sci. World J. 2014;2014:507197.

Schmatz R, Perreira LB, Stefanello N, Mazzanti C, Spanevello R, Gutierres J, Bagatini M, Martins CC, Abdalla FH, Daci da Silva Serres J, Zanini D, Vieira JM, Cardoso AM, Schetinger MR, Morsch VM. Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. Biochimie. 2012 Feb; 94(2):374-83.

Schwenzer, NF., Springer, F, Schraml, C, Stefan, N, Machann, J., and Schick, F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol 2009;51:433-445.

Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Apr;28(4):664-70.

Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, Gianotti TF, Rosselli MS. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. Pirola CJJ Lipid Res. 2009 Oct; 50(10):2111-6.

Stewart SF, Leathart JB, Chen Y, Daly AK, Rolla R, Vay D, Mottaran E, Vidali M, Albano E, Day CP . Valine-alanine manganese superoxide dismutase polymorphism is not associated with alcohol-induced oxidative stress or liver fibrosis. Hepatology. 2002 Dec; 36(6):1355-60.

Stull AJ. Blueberries' Impact on Insulin Resistance and Glucose Intolerance. Antioxidants (Basel). 2016 Nov 29;5(4).

Subsongsang R , Jiraungkoorskul W.An Updated Review on Phytochemical Properties of "Golden Dewdrop" Duranta erecta. Pharmacogn Rev. 2016 Jul-Dec;10(20):115-117.

Sunny, N.E.; Parks, E.J.; Browning, J.D.; Burgess, S.C. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease. Cell Metab. 2011, 14, 804–810.

Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: The plot thickens. Diabet. Med. 2007;24:1–6.

Thuy S, Ladurner R, Volynets V, Wagner S, Strahl S, Königsrainer A, Maier KP, Bischoff SC, Bergheim I. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. J Nutr. 2008 Aug; 138(8):1452-5.

Tilg H, Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2000; 343: 1467-1476.

Tiniakos D, Vos M, Brunt E.Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathology and Pathogenesis. Annu Rev Pathol: Mechanisms of Disease 2010;5:145-171.

Trovato F.M., Catalano D., Martines G.F., Pace P., Trovato G.M. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: The need of extended and comprehensive interventions. Clin. Nutr. 2015;34:86–88.

Tsuda T, Horio F, Uchida K, Aoki H, Osawa T. Dietary cyanidin 3-O-beta-D-glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. J Nutr. 2003 Jul; 133(7):2125-30.

Tuñón MJ, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, González-Gallego J. Potential of flavonoids as anti-inflammatory agents: modulation of pro-inflammatory gene expression and signal transduction pathways Curr Drug Metab. 2009 Mar; 10(3):256-71.

Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, Nobili V, Mozzi E, Roviaro G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010 Apr; 51(4):1209-17.

Valenti L, Riso P, Mazzocchi A, Porrini M, Fargion S, Agostoni C. Dietary anthocyanins as nutritional therapy for nonalcoholic fatty liver disease. Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013():145421.

Van Werven JR, Marsman HA, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and pointresolved 1H MR spectroscopy. Radiology 2010; 256: 159-168.

Vernon G' Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Aug;34(3):274-85.

Ververidis F, Xu P, Koffas M, Trantas E. When plants produce not enough or at all: metabolic engineering of flavonoids in microbial hosts. Front Plant Sci. 2015; 6: 7.

Wang GL, Fu YC, Xu WC, Feng YQ, Fang SR, Zhou X. Resveratrol inhibits the expression of SREBP1 in cell model of steatosis via Sirt1-FOXO1 signaling pathwayHBiochem Biophys Res Commun. 2009 Mar 13; 380(3):644-9.

Weikert, C.; Stefan, N.; Schulze, M.B.; Pischon, T.; Berger, K.; Joost, H.G.; Haring, H.U.; Boeing, H.; Fritsche, A. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Circulation 2008, 118, 2555–2562.

Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulation interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2008;103:1372-1379.

William Alazawi, Rohini Mathur, Kushala Abeysekera,Sally Hull, Kambiz Boomla, John Robson, Graham R Foster. Ethnicity and the diagnosis gap in liver disease: a population-based study. Br J Gen Pract. 2014 Nov; 64(628): 694–702.

Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic Health: fermentation and short chain fatty acids. J Clin Gastroenterol 2006;40:235-243.

Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, Chim AM, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. Gut. 2010 Jul;59(7):969-74.

Wright.Li H, Huang W, Wen Y, Gong G, Zhao Q, Yu G Fitoterapia. Anti-thrombotic activity and chemical characterization of steroidal saponins from Dioscorea zingiberensis 2010 Dec; 81(8):1147-56.

Yang H.Y., Tzeng Y.H., Chai C.Y., Hsieh A.T., Chen J.R., Chang L.S., Yang S.S. Soy protein retards the progression of non-alcoholic steatohepatitis via improvement of insulin resistance and steatosis. Nutrition. 2011;27:943–948.

Yang Y, Pham TX, Wegner CJ, Kim B, Ku CS, Park YK, Lee JY. Astaxanthin lowers plasma TAG concentrations and increases hepatic antioxidant gene expression in diet-induced obesity mice.. 2014 Dec 14;112(11):1797-804.Oct 20.

Yin LH, Xu LN, Wang XN, Lu BN, Liu YT, Peng JY., An Economical method for isolation of dioscin from Dioscorea nipponica Makino by HSCCC coupled with ELSD, and a computer-aided UNIFAC mathematical model. Chromatographia. 2009;71:15.

Yinhua Ni, Fen Zhuge, Mayumi Nagashimada, and Tsuguhito OtaNovel Action of Carotenoids on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Macrophage Polarization and Liver Homeostasis.. Nutrients. 2016 Jul; 8(7): 391.

Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, Endo H, Uchiyama T, Mawatari H, Iida H, Kato S, Fujita K, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Inamori M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Wada K, Nakajima A.Association between angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2009 Aug; 29(7):1078-85.

Zelman S. The liver in obesity. A M A Arch Intern Med 1952;90:141-156.

Zhang J, Xue J, Wang H, Zhang Y, Xie M. Osthole improves alcohol-induced fatty liver in mice by reduction of hepatic oxidative stress. Phytother Res. 2011 May; 25(5):638-43.

Zhang Y, Xie ML, Xue J, Gu ZL J Osthole regulates enzyme protein expression of CYP7A1 and DGAT2 via activation of PPARalpha/gamma in fat milk-induced fatty liver rats. Asian Nat Prod Res. 2008 Jul-Aug; 10(7-8):807-12.