



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

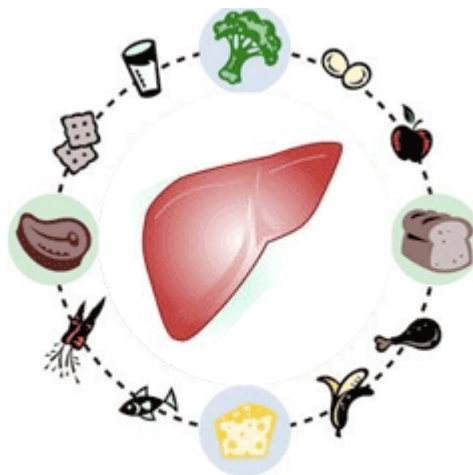
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τίτλος Εργασίας: Συσχέτιση των συνηθειών του τρόπου ζωής με την παρουσία μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Μελέτη ασθενών-μαρτύρων

Όνομα φοιτητή: Κωνσταντίνος Κρανιώτης



Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μερόπη Κοντογιάννη (Επιβλέπουσα)

**Επίκουρη καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Μαρία Γιαννακούλια

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Ελισάβετ Φραγκοπούλου

**Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Ο Κωνσταντίνος Κρανιώτης

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 προσβάλλει 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.

**«Το φάρμακό σας ας γίνει η τροφή σας, και η τροφή σας ας
γίνει το φάρμακό σας»**

Ιπποκράτης

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κυρία Μερóπη Κοντογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής για την άψογη συνεργασία που είχαμε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου, την καθοδήγησή της καθώς και τις συμβουλές και υποδείξεις της, που με βοήθησαν να φτάσω σε ένα ολοκληρωμένο αποτέλεσμα.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Μαρία Γιαννακούλια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς και την κυρία Ελισάβετ Φραγκοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων για τη συμμετοχή τους στην τριμελή εξεταστική επιτροπή και την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την διδάκτορα του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου κυρία Χριστίνα Κατσαγώνη για την πολύτιμη βοήθεια και την υποστήριξη που μου προσέφερε με υπομονή και κατανόηση από την αρχή της συνεργασίας μας, κατά τη διάρκεια της οποίας ήταν πάντα διαθέσιμη για να με βοηθήσει σε ό,τι χρειάστηκα. Με τη συμβολή της μπόρεσα να κατανοήσω αρκετά στοιχεία που ήταν απαραίτητα για την ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συμπαράσταση και την υποστήριξη που μου προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια στην πορεία μου και σε κάθε νέα προσπάθεια.

Κωνσταντίνος Κρανιώτης

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	7
Abstract.....	8
Κατάλογος Εικόνων.....	9
Κατάλογος Πινάκων.....	10
Συντομογραφίες.....	11
Εισαγωγή.....	12
Κεφάλαιο 1: Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος.....	12
1.1: Ορισμός.....	12
1.2: Επιδημιολογία.....	13
1.3: Φυσική ιστορία.....	15
1.4: Παθοφυσιολογία.....	16
1.5: Παράγοντες κινδύνου.....	19
-Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες.....	19
-Κλινικοί παράγοντες.....	22
-Συμπεριφορικοί παράγοντες.....	26
1.6: Διάγνωση.....	26
1.7: Κλινική εικόνα, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα.....	28
1.8: Αντιμετώπιση.....	29
-Μη φαρμακολογική προσέγγιση – Παρέμβαση στον τρόπο ζωής.....	29
-Φαρμακολογική προσέγγιση και συμπληρώματα διατροφής.....	33
-Βαριατρική χειρουργική.....	36
Κεφάλαιο 2: Η σχέση των συνηθειών του τρόπου ζωής με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.....	37
2.1: Διατροφικές συνήθειες.....	37
-Μακροθρεπτικά συστατικά.....	37
-Μικροθρεπτικά συστατικά.....	40
-Τρόφιμα και ομάδες τροφίμων.....	42
-Διατροφικά πρότυπα.....	44
2.2: Φυσική δραστηριότητα.....	46
2.3: Χρόνος τηλεθέασης.....	48
2.4: Κάπνισμα.....	49
2.5: Συνήθειες ύπνου.....	49
Σκοπός.....	51
Μεθοδολογία.....	52
Δείγμα.....	52
Αξιολόγηση των συνηθειών του τρόπου ζωής.....	53
Ανθρωπομετρική αξιολόγηση.....	54
Αξιολόγηση βιοχημικών δεικτών και δεικτών φλεγμονής.....	55
Shear-wave ελαστογραφία ήπατος.....	55

Ανάπτυξη και βαθμολόγηση του δείκτη MedLifestyleIndex.....	56
Στατιστική ανάλυση.....	57
Αποτελέσματα	59
Συζήτηση	67
Βιβλιογραφία.....	71

Περίληψη

Εισαγωγή: Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αποτελεί την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου στις χώρες του δυτικού κόσμου, ακολουθώντας τον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας και έχοντας ως κύριο υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Έχει φανεί ότι διάφορες παράμετροι του τρόπου ζωής όπως οι διατροφικές συνήθειες και η φυσική δραστηριότητα συσχετίζονται με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου αλλά και με το στάδιο αυτής.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η δημιουργία ενός δείκτη που θα αποτιμά το βαθμό προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής και η διερεύνηση της συσχέτισής του με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου, καθώς και με κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμμετείχαν εκατό ασθενείς με NAFLD και πενήντα πέντε υγιείς μάρτυρες εξομοιωμένοι για την ηλικία, το φύλο και τον δείκτη μάζας σώματος. Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών έγινε μέσω ενός ημιποσοτικού έγκυρου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, η αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας έγινε μέσω ενός έγκυρου ερωτηματολογίου, ενώ καταγράφηκαν οι συνήθειες ύπνου και οι καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχόντων. Επίσης έγινε αξιολόγηση ανθρωπομετρικών και βιοχημικών δεικτών καθώς και δεικτών φλεγμονής, ενώ αναπτύχθηκε και βαθμολογήθηκε ο δείκτης MedLifestyleIndex. Επιμέρους συνιστώσες του δείκτη ήταν ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος, η διάρκεια μέτριας έντασης φυσικής δραστηριότητας, η διάρκεια ύπνου και ο χρόνος τηλεθέασης. Οι τιμές που παίρνει κυμαίνονται από 0-6 με τις μεγαλύτερες τιμές να αντιστοιχούν σε έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, κάπνιζαν σε μικρότερο ποσοστό (27% έναντι 44% αντίστοιχα, $p=0,049$), εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ($p=0,006$) και περισσότερο χρόνο τηλεθέασης ($p=0,044$), ενώ οι δύο ομάδες δε διέφεραν όσον αφορά στον βαθμό υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας, τον δείκτη μάζας σώματος και τη διάρκεια ύπνου. Συνολικά, οι ασθενείς παρουσίαζαν χαμηλότερο βαθμό προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής ($p=0,017$). Ο δείκτης MedLifestyleIndex συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR ($\rho=-0,272$, $p=0,008$) και την ηπατική ακαμψία ($\rho=-0,438$, $p<0,001$), ενώ παρουσίασε τάση αρνητικής συσχέτισης με τα επίπεδα της ALT ($\rho=-0,193$, $p=0,06$). Όταν έγινε διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, ο συγκεκριμένος δείκτης συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη HOMA-IR ($\beta=-0,049$, $p=0,03$) και την ηπατική ακαμψία ($\beta=-0,061$, $p=0,004$) στο δείγμα ασθενών της μελέτης, ενώ δε φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD ($\Sigma\Lambda=0,78$, 95% ΔΕ 0,53-1,15, $p=0,22$).

Συμπεράσματα: Ο βαθμός προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής, μετρημένος μέσω του δείκτη MedLifestyleIndex, φαίνεται να συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και ηπατικής ακαμψίας ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και TNF-α σε δείγμα ασθενών με NAFLD.

Λέξεις κλειδιά: Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, Λιπώδες ήπαρ, Μεσογειακός τρόπος ζωής, Μεσογειακή δίαιτα, Διατροφικές συνήθειες

Abstract

Introduction: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease in the Western world, following the increasing prevalence of obesity and having insulin resistance as the main underlying mechanism. Lifestyle habits such as diet and physical activity have been associated with the likelihood of having NAFLD, as well as with its stage.

Aim: The aim of the present study was to combine certain healthy lifestyle habits in an index and try to explore the impact of the adherence to this lifestyle on the likelihood of having NAFLD as well as on clinical characteristics of patients.

Methods: One hundred patients with NAFLD and fifty five healthy controls matched for age, sex and body mass index were included in the study. Dietary habits were assessed through a semiquantitative validated food frequency questionnaire and physical activity levels were assessed with a validated questionnaire. Sleep habits and smoking habits were also recorded. Anthropometric, biochemical and inflammatory markers were assessed and the MedLifestyleIndex was developed. The components of the index were adherence to the mediterranean diet, smoking, body mass index, physical activity duration, sleep duration and TV viewing duration. The index scoring ranges from 0-6 with higher scores indicating a healthier lifestyle.

Results: Patients compared to controls smoked less (27% and 44% respectively, $p=0,049$), exhibited lower levels of physical activity ($p=0,006$) and higher duration of TV viewing ($p=0,044$), while the two groups did not differ regarding the adherence to the mediterranean diet, the body mass index and the sleep duration. Overall, patients exhibited a lower level of adherence to a healthy lifestyle ($p=0,017$). MedLifestyleIndex was inversely associated with HOMA-IR ($\rho=-0,272$, $p=0,008$) and liver stiffness ($\rho=-0,438$, $p<0,001$) and showed a trend of inverse association with the ALT levels ($\rho=-0,193$, $p=0,06$). After adjusting for several confounders, MedLifestyleIndex was inversely associated with HOMA-IR ($\beta=-0,049$, $p=0,03$) and liver stiffness ($\beta=-0,061$, $p=0,004$) in the sample of NAFLD patients, however it was not associated with the likelihood of NAFLD presence (OR=0,78, 95% CI 0,53-1,15, $p=0,22$).

Conclusions: The level of adherence to a healthy lifestyle, measured through MedLifestyleIndex, seems to be associated with reduced likelihood of insulin resistance and liver stiffness presence independently of age, sex and adiponectin and TNF- α levels in a sample of NAFLD patients.

Keywords: Non alcoholic fatty liver disease, Fatty liver, Mediterranean lifestyle, Mediterranean diet, Dietary habits

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση του τρόπου με τον οποίο οι διάφορες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου επηρεάζουν τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ.....	σ.14
Εικόνα 2: Η φυσική ιστορία της NAFLD.....	σ.16
Εικόνα 3: Η υπόθεση των πολλαπλών χτυπημάτων για την ανάπτυξη της NAFLD.....	σ.19
Εικόνα 4: Η επίδραση της απώλειας και της πρόσληψης βάρους στην εξέλιξη της NAFLD.....	σ.29

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ο επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανά ήπειρο.....	σ.13
Πίνακας 2: Προτεινόμενες τροποποιήσεις στις συνήθειες του τρόπου ζωής για ασθενείς με NAFLD ή στεατοηπατίτιδα.....	σ.33
Πίνακας 3: Οι συνιστώσες και ο τρόπος βαθμολόγησης του δείκτη MedLifestyleIndex.....	σ.57
Πίνακας 4: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με NAFLD και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων.....	σ.59
Πίνακας 5: Διαφορές σε κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων.....	σ.60
Πίνακας 6: Διαφορές σε χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων.....	σ.61
Πίνακας 7: Διαφορές σε ομάδες τροφίμων, MedDietScore και MedLifestyleIndex μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων.....	σ.62
Πίνακας 8: Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και των διάφορων βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με NAFLD.....	σ.63
Πίνακας 9: Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και του δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR (εξαρτημένη μεταβλητή).....	σ.64
Πίνακας 10: Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και της ηπατικής ακαμψίας (εξαρτημένη μεταβλητή).....	σ.65
Πίνακας 11: Αποτελέσματα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και της πιθανότητας παρουσίας της NAFLD.....	σ.66

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφία	Μετάφραση
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease - Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος Του Ήπατος
NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis - Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα
NAFL	Non Alcoholic Fatty Liver - Μη Αλκοολικό Λιπώδες Ήπαρ
ΣΔΤ2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
IR	Insulin Resistance – Ινσουλινοαντίσταση
ΜΣ	Μεταβολικό Σύνδρομο
KAN	Καρδιαγγειακή Νόσος
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ROS	Reactive Oxygen Species - Δραστικές Μορφές Οξυγόνου
ΕΔ	Ενδοπλασματικό Δίκτυο
TG	Triglycerides – Τριγλυκερίδια
HDL	High Density Lipoprotein – Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας
LDL	Low Density Lipoprotein – Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας
VLDL	Very Low Density Lipoprotein - Λιποπρωτεΐνη Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance – Ομοιοστατικό Μοντέλο Αξιολόγησης της Αντίστασης στη δράση της Ινσουλίνης
FFA	Free Fatty Acids – Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1 – Αναστολέας Ενεργοποιητή Πλασμινογόνου 1
CRP	C-Reactive Protein – C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
hsCRP	high sensitivity C-Reactive Protein – C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας
LPS	Lipopolysaccharide - Λιποπολυσακχαρίτης
IL-6	Ιντερλευκίνη 6
IL-1B	Ιντερλευκίνη 1B
TNF-α	Tumor Necrosis Factor α – Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α
GWAS	Genome-Wide Association Study
SNP	Single Nucleotide Polymorphism – Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός
HKK	Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος
ALT	Alanine Aminotransferase – Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης
AST	Aspartate Aminotransferase – Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση
ALP	Alkaline Phosphatase – Αλκαλική Φωσφατάση
γGT	γ-Glutamyl-Transpeptidase – γ-Γλουταμυλ-Τρανσπεπτιδάση
UPR	Unfolded Protein Response
SFA	Saturated Fatty Acids – Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα
MUFA	Monounsaturated Fatty Acids – Μονοακόρεστα Λιπαρά Οξέα
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids – Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα
EPA	Eicosapentaenoic Acid – Εικοσιπενταενοϊκό Οξύ
DHA	Docosahexaenoic Acid – Δοκοσαεξαενοϊκό Οξύ
ΜΔ	Μεσογειακή Δίαιτα
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension
ΓΔ	Γλυκαιμικός Δείκτης
FFQ	Food Frequency Questionnaire – Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων
MET	Metabolic Equivalent of Task – Μεταβολικό Ισοδύναμο
WC	Waist Circumference – Περίμετρος Μέσης
LSM	Liver Stiffness Measurement – Μέτρηση Ηπατικής Ακαμψίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) είναι μια κλινικοπαθολογική οντότητα με ευρύ ιστολογικό φάσμα, το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία έκτοπου λίπους στο ήπαρ και περιέχει την απλή στεάτωση, καθώς και την στεατοηπατίτιδα (NASH) (Hubscher, 2006, Kleiner et al., 2005), οι οποίες δεν μπορούν να αποδοθούν στην κατανάλωση αλκοόλ (Machado and Cortez-Pinto, 2014b). Η στεάτωση καθορίζεται με τον υπολογισμό του ποσοστού των ηπατοκυττάρων που περιέχουν σταγονίδια λίπους. Το χαμηλότερο συνιστώμενο ποσοστό ανέρχεται στο 5% των ηπατοκυττάρων. Τα χαρακτηριστικά της στεατοηπατίτιδας περιλαμβάνουν τον ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, τη φλεγμονή και την ίνωση (Hubscher, 2006, Kleiner et al., 2005). Τόσο η στεάτωση όσο και η στεατοηπατίτιδα μπορούν να εξελιχθούν σε κίρρωση και ηπατική νόσο τελικού σταδίου, η οποία περιλαμβάνει διάφορες επιπλοκές όπως ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (Machado and Cortez-Pinto, 2014b).

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος μπορεί να διακριθεί σε πρωτογενή και δευτερογενή ανάλογα με τα αίτια που την προκαλούν. Η πρωτογενής NAFLD σχετίζεται με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ άλλες αιτίες που μπορεί να προκαλέσουν NAFLD περιλαμβάνουν την παρεντερική διατροφή, την ασιτία, το χειρουργείο στην περιοχή της κοιλιάς και τη λήψη διάφορων φαρμάκων (π.χ. αμιοδαρόνη, ταμοξιφένη, γλυκοκορτικοειδή). Η NAFLD επίσης σχετίζεται με την ηπατίτιδα C, τη νόσο Wilson, τον ιό HIV και διάφορες μεταβολικές διαταραχές όπως η υπο-β-λιποπρωτεϊναιμία, η λιποδυστροφία και άλλες (Adams and Lindor, 2007, Duvnjak et al., 2007). Μελέτες επίσης δείχνουν ότι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να έχουν αυξημένο επιπολασμό της NAFLD (Setji et al., 2006).

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

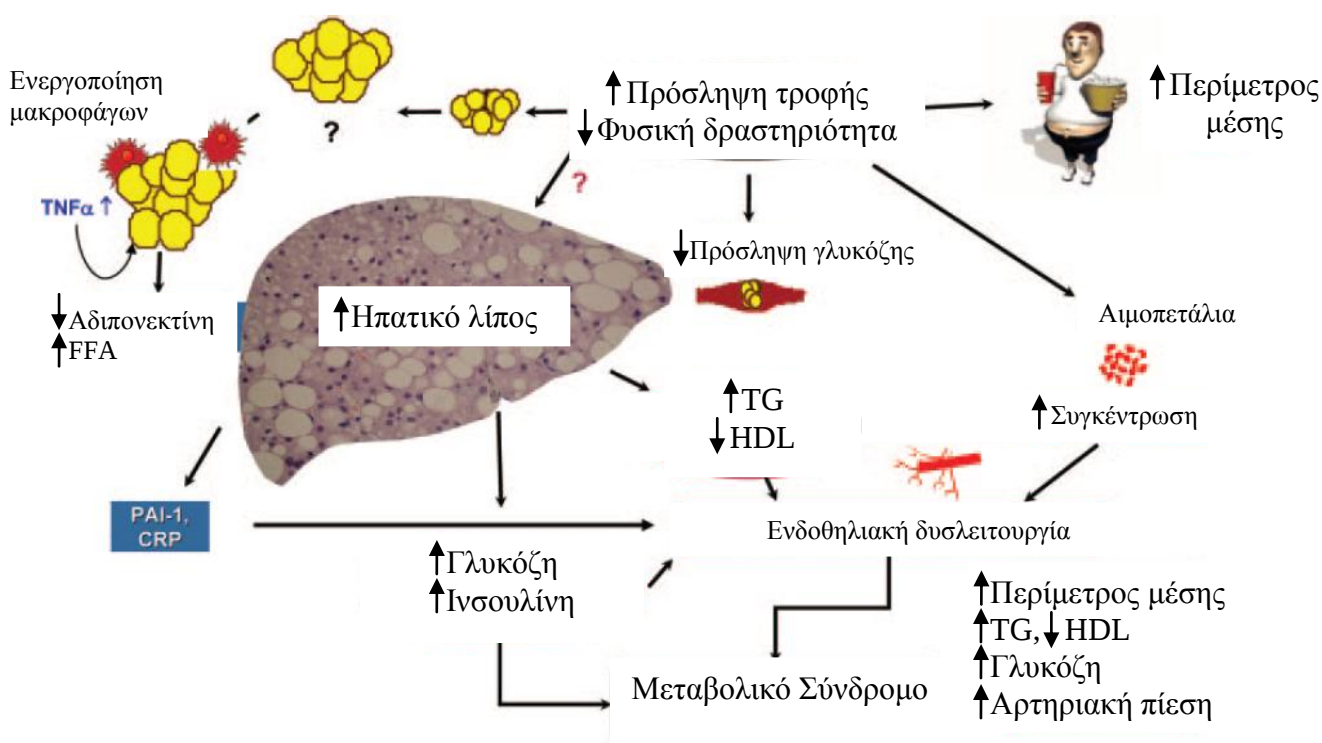
Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι η πανδημική ηπατική νόσος του 21^{ου} αιώνα. Έχει υπολογιστεί ότι περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι πάσχουν από τη νόσο παγκοσμίως (Loomba and Sanyal, 2013). Στον δυτικό κόσμο, όπου το 1/3 του πληθυσμού επηρεάζεται από τη νόσο (Vernon et al., 2011), η NAFLD είναι η 1^η αιτία διαταραχής των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών (Clark et al., 2003). Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, ο επιπολασμός της NAFLD βρίσκεται στα εξής ανά ήπειρο επίπεδα: 24% στην Ευρώπη, 27% στην Ασία, 13% στην Αφρική, 32% στη Μέση Ανατολή, 24% στη Βόρεια Αμερική και 30% στη Νότια Αμερική (Younossi et al., 2016). Στον **Πίνακα 1** φαίνεται συνοπτικά ο επιπολασμός της NAFLD ανά ήπειρο. Μεταξύ των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο, 1-2 στους 10 θα αναπτύξουν στεατοηπατίτιδα (Vernon et al., 2011). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η κίρρωση που σχετίζεται με την NAFLD είναι η 3^η ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος στις Η.Π.Α. και θα είναι η 1^η ένδειξη το 2020 (Charlton et al., 2011).

Περιοχή	Επιπολασμός (%)
Αφρική	13,48
Ασία	27,37
Ευρώπη	23,71
Μέση Ανατολή	31,79
Βόρεια Αμερική	24,13
Νότια Αμερική	30,45
Συνολικά	25,24

Πίνακας 1: Ο επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανά ήπειρο (Younossi et al., 2016)

Η NAFLD σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία, την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (IR), τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ), ενώ θεωρείται η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (Angulo, 2002). Η παχυσαρκία, κυρίως η κεντρικού τύπου, είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της στεάτωσης και της προόδου της νόσου (Fan et al., 2005b, Wong et al., 2010). Σε υπέρβαρα άτομα, η συχνότητα της στεάτωσης είναι τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (Bellentani and Tiribelli, 2001) και αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση του δείκτη

μάζας σώματος (ΔΜΣ) (Patt et al., 2003). Σε περιπτώσεις νοσογόνου παχυσαρκίας σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν στεάτωση και πάνω από το 1/3 έχουν στετοηπατίτιδα (Machado et al., 2006). Και η συσχέτιση όμως με τον ΣΔΤ2 είναι επίσης ισχυρή. Ο ΣΔΤ2 είναι 5-9 φορές πιο συχνός σε άτομα με NAFLD σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Anstee et al., 2013), ενώ αντίστοιχα πάνω από τα 2/3 των ασθενών με ΣΔΤ2 εμφανίζουν NAFLD (Targher et al., 2007). Ο ΣΔΤ2 σχετίζεται επίσης και με τη βαρύτητα της νόσου και πιο συγκεκριμένα με την στεατοηπατίτιδα, την ίνωση, την κίρρωση και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Anstee et al., 2013). Τέλος, τουλάχιστον το 1/3 των ατόμων με NAFLD πάσχουν από το μεταβολικό σύνδρομο, που είναι ένα σύνολο παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που περιλαμβάνουν την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Grundy et al., 2004) και το 80% έχουν τουλάχιστον 1 από τις συνιστώσες του (Browning et al., 2004, Marchesini et al., 2003). Η συχνότητα της NAFLD αυξάνεται όσο αυξάνεται και ο αριθμός των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου (Marchesini et al., 2003). Στην **Εικόνα 1** φαίνεται ο τρόπος με τον οποίο οι διάφορες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου επηρεάζουν τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ.



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση του τρόπου με τον οποίο οι διάφορες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου επηρεάζουν τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (Kotronen and Yki-Jarvinen, 2008), **Συντομογραφίες:** CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, FFA: Ελεύθερα λιπαρά οξέα,

HDL: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, **PAI-1:** Αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1, **TG:** Τριγλυκερίδια, **TNF-α:** Παράγοντας νέκρωσης όγκων α

Στην ευαισθησία στην NAFLD υπάρχουν και φυλετικές διαφορές. Μεγαλύτερη συχνότητα της NAFLD παρουσιάζουν οι ισπανόφωνοι πληθυσμοί και ακολουθούν οι ασιάτες, οι καυκάσιοι και οι αφροαμερικανοί (Loomba and Sanyal, 2013, Browning et al., 2004, Petersen et al., 2006, Schneider et al., 2014). Επίσης, μεταξύ των ατόμων με NAFLD, οι αφροαμερικανοί παρουσιάζουν NASH με χαμηλότερη συχνότητα σε σχέση με τους ισπανόφωνους. Μια πιθανή εξήγηση για αυτήν την παρατήρηση είναι ο υψηλότερος ΔΜΣ και η παχυσαρκία που παρατηρείται στους ισπανόφωνους (Kallwitz et al., 2009).

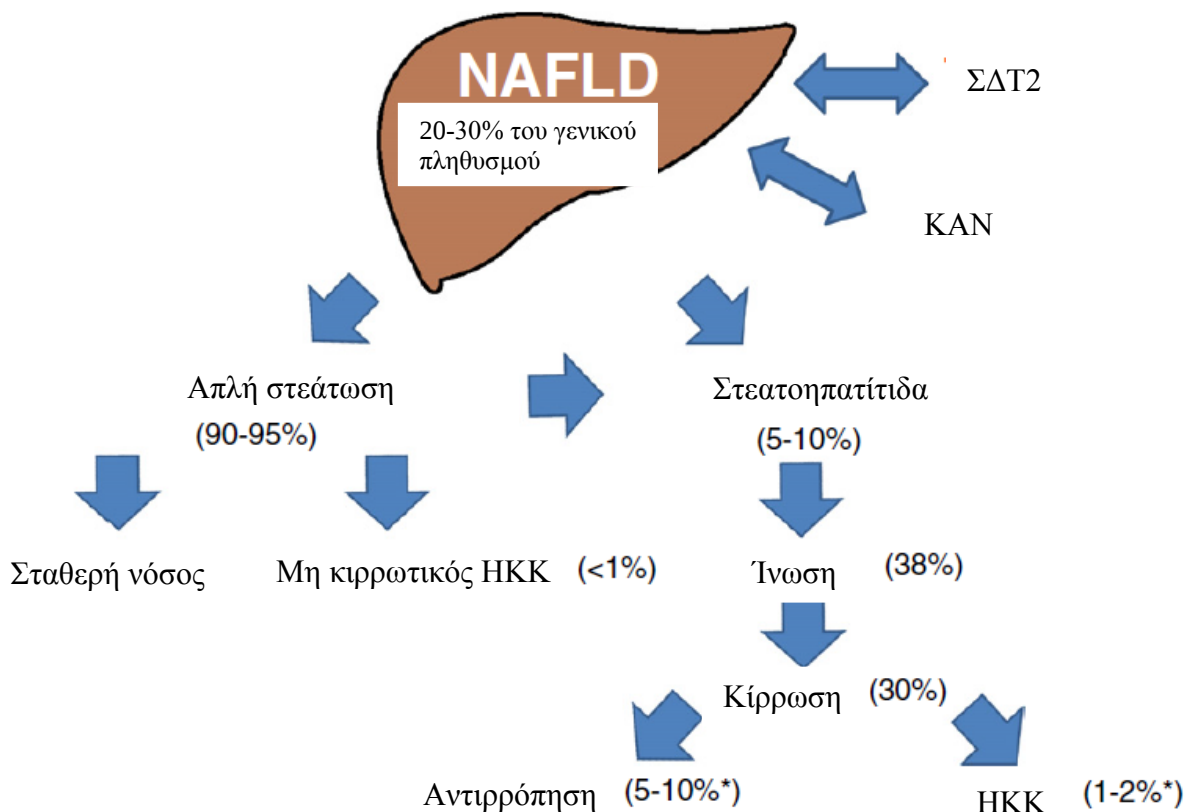
1.3 ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Η εξέλιξη των ηπατικών ιστολογικών αλλαγών σε ασθενείς με NAFLD και NASH έχει ερευνηθεί από αρκετές μελέτες, οι οποίες όμως περιείχαν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών και είχαν σχετικά μικρή διάρκεια επαναξιολόγησης. Παρόλα αυτά, είναι γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς με απλή στεάτωση έχουν πολύ αργή ιστολογική εξέλιξη, ενώ οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα μπορούν να παρουσιάσουν ιστολογική εξέλιξη σε νόσο κίρρωτικού σταδίου (Vernon et al., 2011, Musso et al., 2011). Οι μακροπρόθεσμες εκβάσεις των ασθενών με NAFLD και NASH έχουν αναφερθεί σε πολλές μελέτες (Adams et al., 2005a, Matteoni et al., 1999, Dam-Larsen et al., 2004, Ekstedt et al., 2006, Dunn et al., 2008b, Rafiq et al., 2009, Dam-Larsen et al., 2009, Stepanova et al., 2010, Soderberg et al., 2010). Τα ευρήματα των μελετών αυτών μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

- Οι ασθενείς με NAFLD έχουν αυξημένη ολική θνησιμότητα σε σχέση με τα άτομα του γενικού πληθυσμού.
- Η πιο κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς με NAFLD, NAFL ή NASH είναι η καρδιαγγειακή νόσος.
- Οι ασθενείς με NASH (αλλά όχι με NAFL) έχουν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με το ήπαρ.

Οι ασθενείς με NAFLD βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ηπατοκυτταρικό καρκίνο, αλλά αυτός ο κίνδυνος είναι πιθανότερο να περιορίζεται στα άτομα με προχωρημένη ίνωση και κίρρωση (Bugianesi et al., 2002, Hashimoto et al., 2009, Smedile and Bugianesi, 2005, Takuma

and Nouno, 2010, Ascha et al., 2010, Yasui et al., 2011). Μεταξύ των ασθενών με NAFLD η επίπτωση της κίρρωσης ανέρχεται σε 20%, η επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στο 1%, ενώ η επίπτωση του θανάτου που σχετίζεται με το ήπαρ στο 9% (Matteoni et al., 1999). Στην **Εικόνα 2** φαίνεται σχηματικά η φυσική ιστορία της NAFLD.



Εικόνα 2: Η φυσική ιστορία της NAFLD (Buzzetti et al., 2016), **Συντομογραφίες:** ΗΚΚ: Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος, ΣΔΤ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease

1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο υποκείμενος μηχανισμός για την ανάπτυξη και την πρόοδο της NAFLD είναι περίπλοκος και πολυπαραγοντικός. Πολλές διαφορετικές θεωρίες έχουν αναπτυχθεί, οδηγώντας αρχικά στην «υπόθεση των 2 χτύπημάτων». Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ που έρχεται ως αποτέλεσμα της καθιστικής ζωής, της παχυσαρκίας και της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης δρα ως το 1^ο χτύπημα, ευαισθητοποιώντας το ήπαρ σε μελλοντικές προσβολές, οι οποίες δρουν ως το 2^ο χτύπημα. Το 2^ο χτύπημα ενεργοποιεί τον καταρράκτη της φλεγμονής και την πρόκληση ίνωσης (Peverill et al., 2014). Αυτό έχει υποστηριχθεί από ζωικά μοντέλα για την παχυσαρκία, όπως τα ποντίκια ob/ob στα

οποία λείπει η λεπτίνη, τα οποία χαρακτηρίζονται από αυξημένη ηπατική συσσώρευση λίπους και όπου μια 2^η προσβολή είναι απαραίτητη για την έναρξη της φλεγμονής και της ίνωσης (Leamy et al., 2013).

Παρόλα αυτά, τον τελευταίο καιρό φαίνεται ότι αυτή η θεώρηση είναι αρκετά απλοϊκή για να συνοψίσει την πολυπλοκότητα της NAFLD στον άνθρωπο, όπου πολλαπλοί παράλληλοι παράγοντες, δρώντας συνεργιστικά σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, εμπλέκονται στην ανάπτυξη και στην πρόοδο της νόσου. Συνεπώς, μια θεωρία πολλών χτυπημάτων έρχεται τώρα να αντικαταστήσει τη θεωρία των 2 χτυπημάτων για την εξέλιξη της NAFLD (Buzzetti et al., 2016).

Οι διαιτητικές συνήθειες, καθώς και περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, στην παχυσαρκία με τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων και σε αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα (Buzzetti et al., 2016).

Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης είναι ένας από τους παράγοντες-κλειδιά για την ανάπτυξη της στεάτωσης και της στεατοηπατίτιδας και οδηγεί σε αύξηση της ηπατικής de novo λιπογένεσης και σε διαταραχή της έναρξης της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό. Αυτό έχει ως συνέπεια την αυξημένη ροή λιπαρών οξέων στο ήπαρ (Bugianesi et al., 2010). Επίσης, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης ευνοεί τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, με αποτέλεσμα την μεταβολή τόσο στην παραγωγή όσο και στην έκκριση των αδιποκινών και των φλεγμονωδών κυτταροκινών (Guilherme et al., 2008).

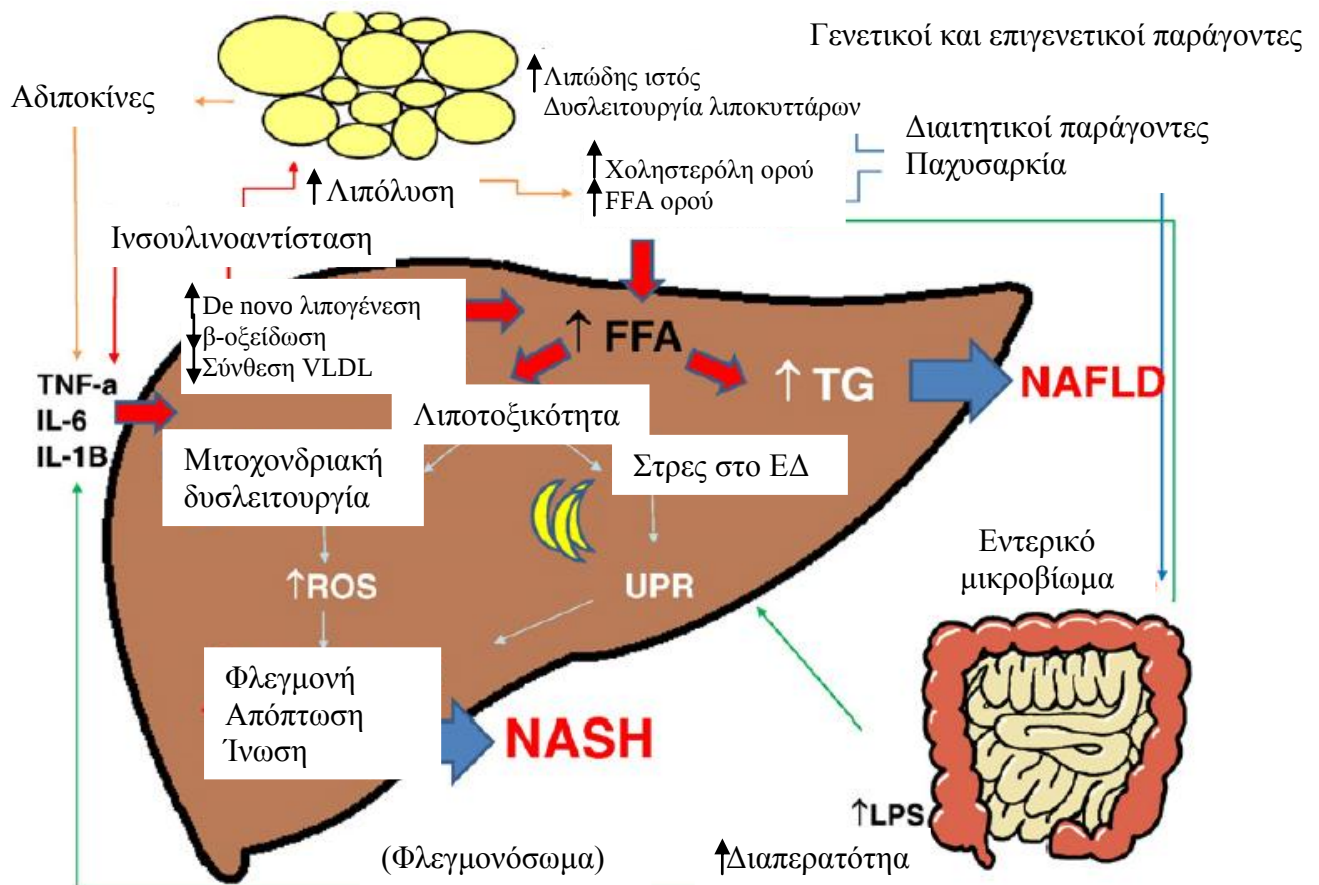
Το λίπος συσσωρεύεται στο ήπαρ με τη μορφή τριγλυκεριδίων και αυτό συμβαίνει συγχρόνως με την αυξημένη λιποτοξικότητα από τα υψηλά επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, ελεύθερης χοληστερόλης και άλλων λιποειδικών μεταβολιτών. Ως αποτέλεσμα έχουμε τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, το οξειδωτικό στρες που οδηγεί στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και την ενεργοποίηση μηχανισμών που συνδέονται με το στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Cusi, 2009).

Επίσης, οι αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα έχουν ως αποτέλεσμα την περεταίρω παραγωγή λιπαρών οξέων στο γαστρεντερικό σύστημα, την αυξημένη διαπερατότητα του λεπτού εντέρου

και επομένως την αυξημένη απορρόφηση λιπαρών οξέων. Αυτό οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα στην κυκλοφορία του αίματος μορίων τα οποία συνεισφέρουν στην ενεργοποίηση μονοπατιών φλεγμονής και στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο TNF-α (Kirpich et al., 2015).

Σε άτομα προδιατεθειμένα από γενετικούς παράγοντες ή επιγενετικές μεταβολές όλοι αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την περιεκτικότητα του ηπατοκυττάρου σε λίπος και το ηπατικό φλεγμονώδες περιβάλλον, οδηγώντας έτσι σε μια χρόνια ηπατική φλεγμονή μέσω ετερογενών μονοπατιών ηπατοκυτταρικής βλάβης με πιθανή εξέλιξη σε ηπατοκυτταρικό θάνατο, ενεργοποίηση των ηπατικών κυττάρων Kupffer και εναπόθεση ινώδους πλέγματος (Buzzetti et al., 2016). Στην **Εικόνα 3** φαίνεται σχηματικά η υπόθεση των πολλαπλών χτυπημάτων για την ανάπτυξη της NAFLD.

Παρόλο που πιστεύαμε ότι η στεάτωση πάντα προηγείται της φλεγμονής, τώρα είναι αποδεκτό ότι η στεατοηπατίτιδα μπορεί να είναι η αρχική ηπατική βλάβη: ο χρόνος και ο συνδυασμός γενετικών, εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών γεγονότων, παρά το σύνολο κάποιων ηπατικών προσβολών, θα οδηγήσει τελικά σε στεάτωση ή στεατοηπατίτιδα αντίστοιχα (Yilmaz, 2012).



Εικόνα 3: Η υπόθεση των πολλαπλών χτυπημάτων για την ανάπτυξη της NAFLD (Buzzetti et al., 2016), **Συντομογραφίες:** **ΕΔ:** Ενδοπλασματικό δίκτυο, **FFA:** Ελεύθερα λιπαρά οξέα, **IL-1B:** Ιντερλευκίνη 1B, **IL-6:** Ιντερλευκίνη 6, **LPS:** Λιποπολυσακχαρίτης, **NAFLD:** Non alcoholic fatty liver disease, **NASH:** Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα, **ROS:** Δραστικές Μορφές Οξυγόνου, **TG:** Τριγλυκερίδια, **TNF-α:** Παράγοντας νέκρωσης όγκων α, **UPR:** Unfolded Protein Response, **VLDL:** Λιποπρωτεΐνη Πολύ Χαμηλής Πυκνότητας

1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

➤ Φύλο και ηλικία

Η NAFLD είναι πιο συχνή στους άνδρες και ο επιπολασμός της αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας (Fan et al., 2005a, Lonardo et al., 2006, Hu et al., 2012, Eguchi et al., 2012). Στους άνδρες, η συχνότητα της νόσου αυξάνεται από τη νεαρή στη μέση ηλικία και αρχίζει να μειώνεται μετά την ηλικία των 50-60 ετών ακολουθώντας μια ανεστραμμένη καμπύλη U (Fan et al., 2005a, Eguchi et al., 2012). Αντίστροφα, οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μένουν

σχετικά ανεπηρέαστες από τη νόσο, η συχνότητα της οποίας αυξάνεται μετά τα 50 έτη, φτάνει στα ανώτατα επίπεδα στα 60-69 έτη και μειώνεται μετά την 7^η δεκαετία της ζωής τους (Fan et al., 2005a, Hu et al., 2012, Eguchi et al., 2012). Μετά την ηλικία των 50 ετών η συχνότητα της νόσου εξισώνεται στα 2 φύλα (Fan et al., 2005a, Wang et al., 2014). Επίσης, οι περισσότερες μελέτες (αν και όχι όλες) δείχνουν ότι η αύξηση της ηλικίας και το ανδρικό φύλο επηρεάζουν τον κίνδυνο για NAFLD ανεξάρτητα από τις συνυπάρχουσες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (Lee et al., 2007, Zhou et al., 2007, Caballeria et al., 2010, Shen et al., 2003, Zelber-Sagi et al., 2006, Wong et al., 2012). Η αύξηση της ηλικίας μπορεί επίσης να επηρεάσει τον κίνδυνο για στεατοηπατίτιδα και ίνωση, αλλά τα δεδομένα για το φύλο σε αυτόν τον τομέα είναι αντιφατικά. Οι ασθενείς μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας έχουν αυξημένη συχνότητα στεατοηπατίτιδας με ίνωση (Frith et al., 2009, Nouredin et al., 2013). Οι περισσότερες μελέτες (Wang et al., 2014, Wang et al., 2013, Singh et al., 2008, Bambha et al., 2012, Tapper et al., 2014) δείχνουν ότι η στεατοηπατίτιδα είναι ιστολογικά βαρύτερη στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Παρ' όλα αυτά, μια συστηματική ανασκόπηση καταλήγει στο ότι μόνο η ηλικία και η ηπατική νεκροφλεγμονώδης στεατοηπατίτιδα είναι προγνωστικοί παράγοντες της ανάπτυξης προχωρημένης ίνωσης σε ασθενείς με NASH, ενώ οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου και το φύλο δεν είναι (Argo et al., 2009). Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι οι άνδρες βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν πιο σοβαρή ηπατική ίνωση σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρουσιάζουν ίδια ποσοστά ίνωσης με τους άνδρες, γεγονός που μας οδηγεί στην υπόθεση ότι τα οιστρογόνα δρουν προστατευτικά απέναντι στην ίνωση (Yang et al., 2014). Η αύξηση της ηλικίας αυξάνει και τον κίνδυνο για τις ηπατικές αλλά και τις εξωηπατικές επιπλοκές της NAFLD (Bertolotti et al., 2014). Γι' αυτό αναμένουμε ότι οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς θα έχουν αυξημένη ολική και ειδική (σχετιζόμενη με τη νόσο) θνησιμότητα (Adams et al., 2005a, Ong et al., 2008, Rafiq et al., 2009, Stepanova et al., 2013). Το αν το φύλο επηρεάζει τη φυσική ιστορία και τη θνησιμότητα της νόσου δεν είναι ξεκάθαρο, αν και οι μελέτες προτείνουν ότι οι άνδρες ασθενείς έχουν γενικά χειρότερη έκβαση (Ong et al., 2008, Bedogni et al., 2007, Haring et al., 2009).

➤ Φυλή/εθνικότητα

Ο επιπολασμός της NAFLD είναι διαφορετικός στις διάφορες εθνικότητες και ακολουθεί την εξής σειρά: ισπανόφωνοι > ασιάτες > λευκοί/καυκάσιοι > αфроαμερικανοί (Browning et al., 2004, Weston et al., 2005, Lazo et al., 2013, Tota-Maharaj et al., 2014). Επίσης η εθνικότητα

μπορεί να τροποποιήσει τη σχέση της NAFLD με το φύλο και τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου. Για παράδειγμα, η νόσος είναι συχνότερη στους λευκούς άνδρες απ' ότι στις λευκές γυναίκες, δεν ισχύει όμως το ίδιο για τους ισπανόφωνους και τους αφροαμερικανούς (Browning et al., 2004). Επιπρόσθετα, παρ' όλο που οι αφροαμερικανοί έχουν τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου, ένα μικρότερο ποσοστό αυτών των παχύσαρκων έχει NAFLD. Αντίθετα, οι ισπανόφωνοι έχουν τα υψηλότερα ποσοστά NAFLD, συμπεριλαμβανομένου και του παχύσαρκου πληθυσμού (Tota-Maharaj et al., 2014). Τέλος, μεταξύ των ασθενών με NAFLD, η στεατοηπατίτιδα είναι λιγότερο συχνή στους αφροαμερικανούς σε σχέση με τους ισπανόφωνους (Kallwitz et al., 2009).

➤ Γενετικό υπόβαθρο

Σχετικές έρευνες έχουν καταλήξει στην εύρεση αρκετών γονιδίων που πιθανώς να εμπλέκονται στην ανάπτυξη και στην πρόοδο της NAFLD. Χρησιμοποιώντας την προσέγγιση GWAS (Genome-Wide Association Study), η οποία επιτρέπει την εξερεύνηση πολλών μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs), βρέθηκε ένας πολυμορφισμός του γονιδίου PNPLA3, ο οποίος σχετίζεται σημαντικά με την ενδοηπατική περιεκτικότητα σε λίπος και μπορεί να οδηγεί σε μορφές της νόσου που εξελίσσονται πιο γρήγορα. Το συγκεκριμένο γονίδιο κωδικοποιεί μια λιπάση, η οποία μπορεί να ρυθμίζει την ισορροπία ενεργειακής κατανάλωσης/αποθήκευσης στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό (Singal et al., 2014), ενώ ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός (rs738409) οδηγεί σε μειωμένη ενεργότητα του ενζύμου και σχετίζεται με αυξημένη ηπατική στεάτωση, φλεγμονή και ίνωση (Sookoian et al., 2009, Speliotes et al., 2010, Valenti et al., 2010a, Rotman et al., 2010, Valenti et al., 2010b).

Ένα άλλο γονίδιο που έχει ανιχνευθεί σε παρόμοιες μελέτες είναι το γονίδιο GCKR που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη (hepatic glycolysis regulatory protein) η οποία ρυθμίζει την δραστηριότητα της γλυκοκινάσης, ενός ενζύμου που εμπλέκεται στην ηπατική σύνθεση του γλυκογόνου και στη γλυκόλυση. Ο πολυμορφισμός rs780094 του συγκεκριμένου γονιδίου έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη και εξέλιξη της NAFLD (Beer et al., 2009, Petta et al., 2014). Επίσης, το γονίδιο της ιντερλευκίνης 28B πυροδοτεί την έκφραση πολλών άλλων γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν διάφορες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Ο πολυμορφισμός rs12979860 του συγκεκριμένου γονιδίου σχετίζεται με τη βαρύτητα της ηπατικής φλεγμονής και ίνωσης (Petta et al., 2012).

Τέλος, το γονίδιο της λιπίνης 1 (LPIN1) κωδικοποιεί μια μαγνησιοεξαρτώμενη λιπίνη, η οποία εμπλέκεται στη σύνθεση των τριγλυκεριδίων και παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ροής των λιποειδών προς το ήπαρ. Ο πολυμορφισμός rs13412852 του συγκεκριμένου γονιδίου συσχετίζεται στους ενήλικες με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος και χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας (Fawcett et al., 2008) και στα παιδιά με χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλότερο επιπολασμό στεατοηπατίτιδας (Valenti et al., 2012), δρώντας έτσι ως ένας πιθανός προστατευτικός παράγοντας και στις 2 ηλικιακές αυτές ομάδες.

Κλινικοί παράγοντες

➤ Μεταβολικό σύνδρομο

Παρόλο που ο ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου παραμένει αμφιλεγόμενος, η αρτηριακή υπέρταση είναι μια από τις 5 καθιερωμένες συνιστώσες του μαζί με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, τη δυσλιπιδαιμία, τη δυσγλυκαιμία και την κεντρικού τύπου παχυσαρκία (Alberti et al., 2009). Ανεξάρτητα από το πώς ορίζουμε το μεταβολικό σύνδρομο, είναι πλέον ξεκάθαρο ότι η NAFLD δεν είναι απλά και μόνο η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά θεωρείται ένας «παθογόνος παράγοντάς» του (Byrne and Targher, 2014, Byrne et al., 2009, Byrne, 2012). Όντως, η NAFLD σχετίζεται ισχυρά με το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο με τη σειρά του αυξάνει τον κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου σε στεατοηπατίτιδα. Επιπρόσθετα, όπως θα δούμε και παρακάτω, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη/ΣΔΤ2 και η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, οι οποίες συσχετίζονται ισχυρότερα με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD (Chalasani et al., 2012a, Anstee et al., 2013, Machado and Cortez-Pinto, 2014a, Lonardo et al., 2015a, Argo et al., 2009, Musso et al., 2011, Nascimbeni et al., 2013, Lonardo, 1999, Machado and Cortez-Pinto, 2014b, Loria et al., 2010, Byrne et al., 2009, Byrne, 2012).

Παρόλο που μέχρι σήμερα δεν υπήρχαν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συσχέτιση της υπέρτασης με τη NAFLD, πρόσφατα δείχθηκε ότι η υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με απλή στεάτωση ή στεατοηπατίτιδα. Αντίστροφα, και η NAFLD μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη υπέρτασης (Singh et al., 2015).

Τέλος, τα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζονται τόσο πολύ με τις υπόλοιπες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου που θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως μια ανεξάρτητη συνιστώσα (Loria et al., 2005, Perlstein et al., 2006, Afzali et al., 2010, Keenan et al., 2012, Xu et al., 2014). Υπάρχει μια διαβαθμισμένη, θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ουρικού οξέος και της σοβαρότητας της NAFLD, ενώ τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου ανεξάρτητα από τις συνυπάρχουσες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (Hu et al., 2012, Lonardo et al., 2002, Kuo et al., 2010, Hwang et al., 2011, Petta et al., 2011, Ryu et al., 2011, Vos et al., 2012, Sirota et al., 2013, Xu et al., 2010, Xie et al., 2013).

➤ Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο επιπολασμός της NAFLD σε ασθενείς με ΣΔΤ2 κυμαίνεται από 30% έως 75% (Anstee et al., 2013, Targher and Byrne, 2013, Maximos et al., 2015), ενώ ο επιπολασμός σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔΤ2 και φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων είναι υψηλότερος απ' ό,τι μέχρι σήμερα πιστεύαμε και υπολογίζεται στα επίπεδα του 76%, ενώ το 56% των ασθενών αυτών φαίνεται ότι έχουν ιστολογικά αποδεδειγμένη στεατοηπατίτιδα (Portillo-Sanchez et al., 2015). Οι ασθενείς με ΣΔΤ2 λοιπόν βρίσκονται σε πολύ υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη στεατοηπατίτιδας, ενώ έχουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ηπατικές επιπλοκές (Anstee et al., 2013, Sung et al., 2014, Michelotti et al., 2013). Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν πλήρως το ότι θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για την παρουσία NAFLD και/ή προχωρημένης ίνωσης σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (de Marco et al., 1999, Porepa et al., 2010, Campbell et al., 2012).

Όλο και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η NAFLD δε συσχετίζεται μόνο με αυξημένη ηπατική θνητότητα και θνησιμότητα, αλλά και με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου που είναι και η πιο συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (Byrne and Targher, 2014, Targher et al., 2007, Targher et al., 2010). Επίσης υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η NAFLD σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο μικροαγγειακών διαβητικών επιπλοκών (π.χ. χρόνια νεφρική νόσος και προχωρημένη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (Targher et al., 2014, Targher et al., 2008a, Targher et al., 2008b). Γενικά, η ισχυρή συσχέτιση της NAFLD με τον ΣΔΤ2 μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με ΣΔΤ2 θα πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση και αξιολόγηση της NAFLD (Lonardo et al., 2015b).

➤ **Κεντρικού τύπου παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία είναι ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της NAFLD. Η αυξανόμενη επιδημία της παχυσαρκίας βαδίζει παράλληλα με τον αυξανόμενο επιπολασμό της NAFLD. Παρόλο που ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σταθεροποιείται, το μέσο σωματικό βάρος του πληθυσμού καθώς και οι περιπτώσεις σοβαρής παχυσαρκίας συνεχίζουν να αυξάνονται (Sturm, 2003). Η πλειονότητα των ασθενών με NAFLD είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (Marchesini et al., 2003). Η NAFLD είναι 2 φορές συχνότερη σε υπέρβαρους και 4 φορές συχνότερη σε παχύσαρκους ανθρώπους (Bellentani and Tiribelli, 2001, Fabbri et al., 2010, Vernon et al., 2011). Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι ένας ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας για την ανάπτυξη της NAFLD, ενώ η παχυσαρκία συσχετίζεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο για στεατοηπατίτιδα, ίνωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Zelber-Sagi et al., 2012, Junior and Nonino-Borges, 2012, Angulo et al., 1999, Calle et al., 2003).

Ο τύπος του λίπους και η κατανομή του παίζουν σημαντικότερο ρόλο από το ποσό του λίπους. Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, σε αντίθεση με την υποδόρια παχυσαρκία, είναι μεταβολικά πιο ενεργή και συσχετίζεται με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, αυξημένη λιπόλυση και αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ (Kabir et al., 2005). Επιπρόσθετα, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι ένα ισχυρό ενδοκρινικό όργανο το οποίο όταν απορρυθμιστεί μπορεί να εκκρίνει διάφορους προφλεγμονώδεις και προϊνωματώδεις παράγοντες (π.χ. TNF-α) και να μειώσει την έκφραση ευεργετικών αδιποκινών όπως η αδιπονεκτίνη (Wajchenberg et al., 2002). Όντως, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός συσχετίζεται θετικά με το περιεχόμενο του ήπατος σε λίπος (Rocha et al., 2011), ενώ αναγνωρίζεται και ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για νεκροφλεγμονώδη στεατοηπατίτιδα και ίνωση (van der Poorten et al., 2013).

Βέβαια, μέχρι και το ¼ των ασθενών με NAFLD είναι φυσιολογικού βάρους, ενώ δεν έχουν NAFLD όλοι οι παχύσαρκοι ασθενείς (Pagadala and McCullough, 2012). Μέχρι και το ¼ των παχύσαρκων ατόμων δεν έχουν τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (Bluher, 2010) και αναφέρονται ως «μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι», παρόλο που δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτοί οι άνθρωποι προστατεύονται επίσης και από την καρδιαγγειακή νόσο (Hinnouho et al., 2013). Παρόλο που ο επιπολασμός της NAFLD είναι χαμηλότερος στους μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους, συνεχίζει να είναι διπλάσιος απ' ότι στους υγιείς ανθρώπους φυσιολογικού βάρους (Sung et al., 2014). Στην αντίθετη πλευρά, υπάρχουν άνθρωποι φυσιολογικού βάρους που είναι μεταβολικά μη υγιείς (Metabolically Obese Normal Weight) και ανέρχονται περίπου

στο 5% του πληθυσμού στο δυτικό κόσμο, ενώ συναντώνται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε ασιατικούς πληθυσμούς (Park et al., 2003, 2004). Αυτοί οι άνθρωποι συνήθως έχουν αυξημένη λιπώδη μάζα κατά την ενήλικη ζωή τους και τείνουν να κάνουν καθιστική ζωή, να παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και να βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Ruderman et al., 1998, Messier et al., 2010). Σε αυτά τα άτομα, η NAFLD είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με τα παχύσαρκα άτομα που παρουσιάζουν τις ίδιες μεταβολικές διαταραχές, ενώ παρουσιάζει την ίδια συχνότητα με τους μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους (Sung et al., 2014).

➤ Δυσλιπιδαιμία

Από τις μελέτες φαίνεται ότι η υπερτριγλυκεριδαμία είναι η πιο κοινή συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με NAFLD και ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της νόσου (Fallo et al., 2009, Zhang et al., 2011, Hou et al., 2011, Liao et al., 2013, Lonardo et al., 1997). Γι' αυτό προτείνεται οι ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία να ελέγχονται με υπέρηχο ήπατος (Lonardo et al., 2015b). Πιο συγκεκριμένα, η μικτού τύπου υπερλιπιδαιμία που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ALT προβλέπει με ακρίβεια τη νόσο (Browning et al., 2004). Τόσο η υπερλιπιδαιμία (κυρίως υπερτριγλυκεριδαμία), όσο και η NAFLD μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και της καθιστικής ζωής (Lonardo et al., 1997, Rudwill et al., 2015), ενώ η υπερτριγλυκεριδαμία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη φυσική πορεία της νόσου καθώς τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της ηπατικής κίρρωσης (Schult et al., 2011).

Μελέτες έχουν επίσης υπογραμμίσει τη σχέση ανάμεσα στη στεατοηπατίτιδα και στα αυξημένα επίπεδα non-HDL χοληστερόλης (Mannisto et al., 2014, Corey et al., 2012). Αυτό το εύρημα μπορεί να έχει σημασία στο διαχωρισμό της απλής στεάτωσης από τη στεατοηπατίτιδα (Mannisto et al., 2014) και προτείνει ότι οι περισσότεροι υπερλιπιδαιμικοί ασθενείς με αυξημένα επίπεδα non-HDL χοληστερόλης είναι πιθανοί υποψήφιοι για βιοψία ήπατος, δεδομένου του ότι είναι πιθανότερο να αναπτύξουν στεατοηπατίτιδα (Lonardo et al., 2015b).

Συμπεριφορικοί παράγοντες

Στους συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της NAFLD συγκαταλέγονται οι διατροφικές συνήθειες, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας/καθιστική ζωή, το κάπνισμα, οι συνήθειες του ύπνου καθώς και ο χρόνος τηλεθέασης. Η σχέση όλων αυτών των συμπεριφορικών παραγόντων με τη NAFLD θα αναλυθεί στο 2^ο κεφάλαιο.

1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η μέθοδος αναφοράς (gold standard) για τη διάγνωση της NAFLD είναι η βιοψία ήπατος, κυρίως για τη διάγνωση της στεατοηπατίτιδας και του σταδίου της ίνωσης. Παρόλα αυτά, για τη διάγνωση και την ποσοτικοποίηση της στεάτωσης η μαγνητική φασματοσκοπία μπορεί να είναι το νέο σημείο αναφοράς, καθώς αξιολογεί μεγαλύτερο όγκο του ήπατος και ανιχνεύει ποσότητες τριγλυκεριδίων που μπορεί να διαφεύγουν αξιολόγησης κατά τη βιοψία (Fierbinteanu-Braticевич et al., 2010). Η βιοψία ήπατος δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ευρέως, καθώς είναι μια επεμβατική και ακριβή μέθοδος στην οποία τα χαμηλά ποσοστά επιπλοκών θα αποκτούσαν σημασία αν εφαρμοζόταν σε όλους τους ασθενείς με NAFLD (Machado and Cortez-Pinto, 2014b). Επίσης, η μέθοδος αυτή έχει κάποιους περιορισμούς που δε θα πρέπει να ξεχνιούνται: 1)Υπάρχει η πιθανότητα του σφάλματος δείγματος, καθώς η μέθοδος αξιολογεί έναν μη σημαντικό όγκο του ήπατος και η NAFLD είναι μια νόσος στην οποία οι βλάβες είναι ανισομερώς κατανομημένες στο ήπαρ, γεγονός που καταλήγει στο λανθασμένο αποκλεισμό της στεατοηπατίτιδας στο ¼ των περιπτώσεων και στη λανθασμένη κατηγοριοποίηση της ίνωσης στο 1/3 των περιπτώσεων (Merriman et al., 2006). 2)Είναι μια μέθοδος που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον εξεταστή, ειδικά για τη διάγνωση της στεατοηπατίτιδας (Machado and Cortez-Pinto, 2014b).

Οι περισσότεροι ασθενείς με NAFLD θα λάβουν μια συμπτωματική διάγνωση, κυρίως επειδή η πλειονότητα των ασθενών παραμένει ασυμπτωματική, επίσης δε συνιστάται ο έλεγχος του πληθυσμού, ακόμα και των ατόμων που βρίσκονται στις ομάδες υψηλού κινδύνου, καθώς μέχρι σήμερα δεν έχει γίνει κάποια ανάλυση κόστους-οφέλους (Chalasani et al., 2012b).

Έχοντας αναφέρει όλα αυτά, η πρώτη μέθοδος που θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε κλινικό περιβάλλον για τη διάγνωση της NAFLD είναι το υπερηχογράφημα κοιλίας (Machado and Cortez-Pinto, 2014b). Είναι μια μη επεμβατική, φθηνή και ευρέως διαθέσιμη μέθοδος που

διαθέτει σχετικά καλή ακρίβεια για τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης με 60%-94% ευαισθησία και 66%-97% ειδικότητα (Machado and Cortez-Pinto, 2013). Βέβαια η ευαισθησία της μεθόδου μειώνεται σημαντικά σε περιπτώσεις ήπιας στεάτωσης, καθώς είναι αξιόπιστη μόνο για περιπτώσεις όπου η στεάτωση ξεπερνάει το 30% (Ryan et al., 2002), επίσης η ειδικότητα της μεθόδου επηρεάζεται από την παρουσία ίνωσης, οιδήματος, νέκρωσης και εξωηπατικού λιπώδους ιστού. Η αξονική τομογραφία δεν προσθέτει κάποια περισσότερη ακρίβεια στο υπερηχογράφημα και επειδή είναι ακριβότερη και εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται με αποκλειστικό σκοπό τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης (Machado and Cortez-Pinto, 2014b). Η μαγνητική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη από το υπερηχογράφημα, κυρίως για τη διάγνωση της ήπιας στεάτωσης, αλλά είναι πιο χρονοβόρα, ακριβή και σπανιότερα χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη (Fishbein et al., 2005). Η πιο ακριβής ραδιολογική μέθοδος είναι η μαγνητική φασματοσκοπία, αλλά είναι ακριβή και δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, γεγονός που περιορίζει τη χρήση της για ερευνητικούς σκοπούς μόνο (Szczepaniak et al., 2005).

Στη βιβλιογραφία (Kleiner et al., 2005) έχει προταθεί ένα ιστολογικό σκορ, το NAS, το οποίο αξιολογεί διάφορους βαθμούς στεάτωσης, ηπατοκυτταρικής διόγκωσης και φλεγμονής. Ο αρχικός σκοπός του δεν ήταν η διάγνωση της στεατοηπατίτιδας, παρόλο που πολλές μελέτες το χρησιμοποίησαν με αυτό το σκοπό. Αρχικά σχεδιάστηκε για να βοηθήσει στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων παρεμβάσεων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου. Βέβαια η αποτελεσματικότητά του ως προγνωστικού δείκτη έχει αμφισβητηθεί (Ekstedt et al., 2012, Younossi et al., 2011, Sanyal et al., 2011). Πιο πρόσφατα, μια άλλη ομάδα ερευνητών πρότεινε ένα διαφορετικό σκορ, το SAF (Steatosis Activity Fibrosis), το οποίο βαθμιαία προσθέτει τη στεάτωση, τη διόγκωση και τη φλεγμονή για τη διάγνωση της νόσου (Bedossa et al., 2012).

Όσον αφορά στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, διάφοροι βιοχημικοί δείκτες (Suzuki et al., 2005, Yoneda et al., 2007b, Yoneda et al., 2007a) και σκορ (Younossi et al., 2011, Ratziu et al., 2000, Rosenberg et al., 2004, Ratziu et al., 2006, Angulo et al., 2007, Harrison et al., 2008, Cales et al., 2009, McPherson et al., 2010) έχουν προταθεί, με το πιο αξιόπιστο να είναι το NAFLD Fibrosis Score (Angulo et al., 2007). Το σκορ αυτό αξιολογεί την ηλικία, τη γλυκαιμία, το ΔΜΣ, τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, την αλβουμίνη και το λόγο AST/ALT (Machado and Cortez-Pinto, 2014b). Η ελαστογραφία (Fibroscan), η οποία ήδη χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς

με χρόνια ηπατίτιδα C, επίσης διαθέτει καλή ακρίβεια στη διάγνωση της προχωρημένης ίνωσης. Ένα πρόβλημα είναι ότι η ελαστογραφία υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει σφάλμα σε περιπτώσεις παχυσαρκίας, αν και υπάρχουν πλέον διαθέσιμα μηχανήματα μεγαλύτερης ευαισθησίας για την αντιμετώπιση αυτού του περιορισμού. Επίσης η μέθοδος της ελαστογραφίας επηρεάζεται από τα γεύματα, την οξεία ηπατίτιδα, τη χολόσταση και την ηπατική συμφόρηση (Machado and Cortez-Pinto, 2014b).

1.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ, ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

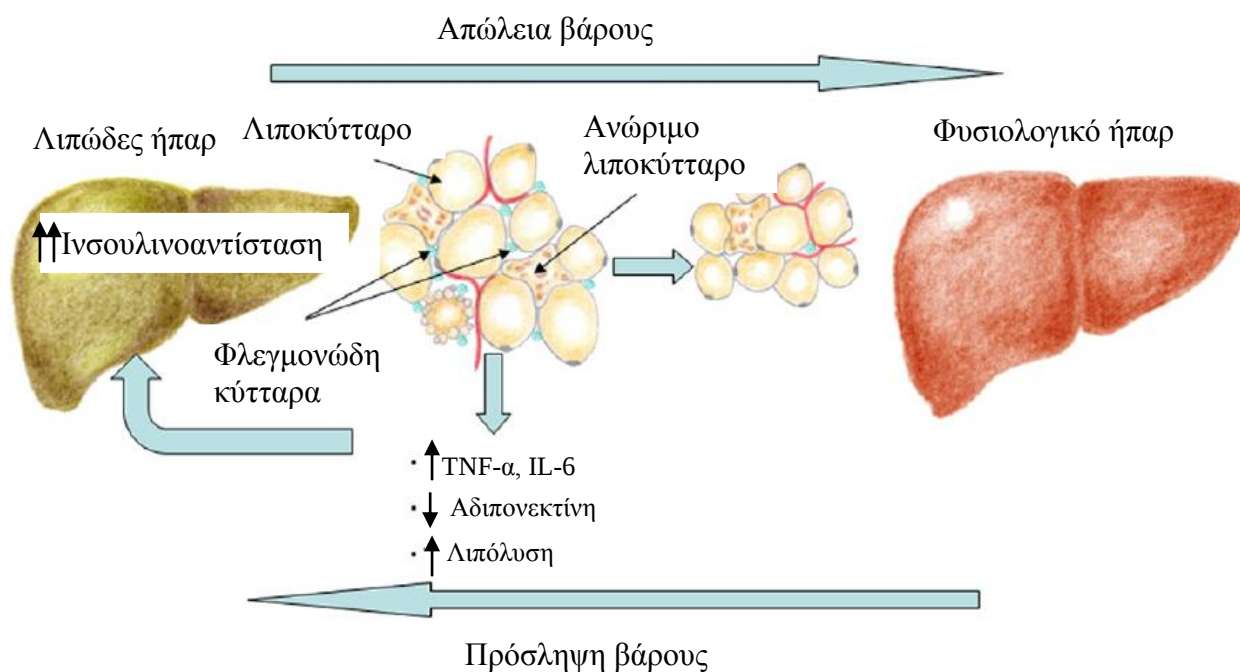
Οι περισσότεροι ασθενείς με NAFLD είναι ασυμπτωματικοί. Όταν υπάρχουν συμπτώματα αυτά είναι μη ειδικά και μη αξιόπιστα για την αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι η κόπωση και η δυσφορία στο δεξιό επάνω μέρος της κοιλιακής χώρας. Κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης δεν υπάρχουν παθολογικά σημεία, ενώ η πιο συχνή ανωμαλία είναι η ηπατομεγαλία, η οποία μπορεί να ανιχνεύεται μέχρι και στο 50% των ασθενών. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφανίζουν συμπτώματα που είναι χαρακτηριστικά σοβαρότερης ηπατικής νόσου όπως ασκίτης, ίκτερος και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Neuschwander-Tetri and Caldwell, 2003, Sanyal, 2002, Torres and Harrison, 2008, Wieckowska et al., 2007).

Το κύριο εργαστηριακό εύρημα είναι τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών (AST και ALT) στον ορό, τα οποία σπανίως είναι τριπλάσια ή τετραπλάσια του φυσιολογικού. Συνήθως τα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) είναι υψηλότερα από τα επίπεδα της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Βέβαια, περιστασιακά μπορεί και τα επίπεδα της AST να είναι υψηλότερα από τα αντίστοιχα της ALT, ειδικά σε περιπτώσεις κίρρωσης (Paschos and Paletas, 2009). Ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις όπου ασθενείς που παρουσιάζουν όλο το ιστολογικό φάσμα της NAFLD συνεχίζουν να έχουν φυσιολογικά επίπεδα αμινοτρανσφερασών (Mofrad et al., 2003), επίσης οι αλλαγές στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών δε συμβαδίζουν με τις αλλαγές στο στάδιο της ίνωσης. Η βελτίωση στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών φαίνεται να δείχνει βελτίωση της στεάτωσης και της φλεγμονής, όχι όμως και της ίνωσης (Adams et al., 2005b). Τέλος, σε ασθενείς με NAFLD τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT) μπορεί επίσης να είναι αυξημένα (Paschos and Paletas, 2009).

1.8 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Μη φαρμακολογική προσέγγιση – Παρέμβαση στον τρόπο ζωής

Μια εξατομικευμένη προσέγγιση με παρέμβαση στον τρόπο ζωής και με έμφαση στη διατροφή και στην άσκηση με σκοπό την απώλεια βάρους συνιστάται για όλους τους ασθενείς με NAFLD εκτός από τις σπάνιες εκείνες περιπτώσεις των ασθενών με φυσιολογικό βάρος. Προτείνεται η απώλεια του 3%-5% του βάρους για ασθενείς με απλή στεάτωση και του 7%-10% του βάρους για ασθενείς με στεατοηπατίτιδα (Chalasani et al., 2012b), ενώ ο μακροπρόθεσμος στόχος θα πρέπει να είναι η επίτευξη του φυσιολογικού βάρους και η διατήρηση αυτού (Machado and Cortez-Pinto, 2014b). Βέβαια, η απώλεια βάρους θα πρέπει να είναι σταδιακή καθώς έχει φανεί ότι η πολύ απότομη απώλεια βάρους λόγω (ημι)αστίας μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ιστολογίας του ήπατος επιταχύνοντας την ηπατική φλεγμονή και ίνωση σε παχύσαρκους ασθενείς μέσω της απότομης αύξησης του ενδοηπατικού περιεχομένου σε λίπος (Gan and Watts, 2008). Επίσης, επειδή η συμμόρφωση σε προγράμματα παρέμβασης στον τρόπο ζωής είναι δύσκολο να επιτευχθεί, είναι προτιμότερο τα προγράμματα αυτά να συνδυάζονται με προγράμματα που περιέχουν γνωσιακή-συμπεριφοριστική θεραπεία (Moscatiello et al., 2011).



Εικόνα 4: Η επίδραση της απώλειας και της πρόσληψης βάρους στην εξέλιξη της NAFLD (McCarthy and Rinella, 2012), **Συντομογραφίες:** IL-6: Ιντερλευκίνη 6, TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκων α

Η επίδραση της απώλειας βάρους στην εξέλιξη της NAFLD, που φαίνεται σχηματικά στην **Εικόνα 4**, είναι ανεξάρτητη από τη σύσταση της υποθερμιδικής διαίτας (Haufe et al., 2011, Kirk et al., 2009, Westerbacka et al., 2005, Browning et al., 2011, Musso et al., 2010), παρόλα αυτά θα πρέπει να γίνουν και κάποιες συστάσεις: Η συνολική πρόσληψη λίπους δε θα πρέπει να ξεπερνά το 35% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης, ενώ όσον αφορά στο είδος των λιπιδίων, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα θα πρέπει να προτιμώνται καθώς τα χαμηλά επίπεδα ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) στην κυκλοφορία συσχετίζονται με υψηλότερη *de novo* λιπογένεση (οπότε και αυξημένο ενδοηπατικό περιεχόμενο σε λίπος), αυξημένη ηπατική πρόσληψη των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων και μειωμένη οξειδωση των λιπαρών οξέων, γεγονότα που μπορεί να επιδεινώσουν την ηπατική στεάτωση (Araya et al., 2004). Τα διαθέσιμα δεδομένα προτείνουν ότι η χαμηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στη NAFLD και στα συνυπάρχοντα νοσήματα. Έτσι, η υψηλότερη κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων κυρίως από λιπαρά ψάρια και καρύδια μπορεί να βελτιώσει τη δυσλιπιδαιμία που συνοδεύει τη NAFLD. Μέχρι 25% του λίπους θα πρέπει να προέρχεται από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ενώ θα πρέπει να ενισχύεται η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων και των υδατανθράκων με αυτά (Zivkovic et al., 2007, Leclercq and Horsmans, 2008). Τέλος, η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων δε θα πρέπει να ξεπερνά το 7% (Stamler, 2010).

Όσον αφορά στην κατανάλωση υδατανθράκων, τουλάχιστον το 50% θα πρέπει να προέρχεται από προϊόντα ολικής άλεσης. Η κατανάλωση υδατανθράκων πλούσιων σε άπεπτες ίνες και χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη βοηθά στη διατήρηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης, ινσουλίνης και ελεύθερων λιπαρών οξέων σε ασθενείς με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και στεατοηπατίτιδα (Zivkovic et al., 2007, Leclercq and Horsmans, 2008), ενώ παράλληλα συνεισφέρει στην αύξηση του αισθήματος κορεσμού (Oliveira et al., 2016), επίσης η κατανάλωση σιροπιού με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη θα πρέπει να αποφεύγεται (Machado and Cortez-Pinto, 2014b), ενώ η κατανάλωση φρουκτόζης με τη μορφή αναψυκτικών έχει συσχετιστεί με την παρουσία της NAFLD (Abid et al., 2009), το στάδιο της ίνωσης, τη φλεγμονή και την ηπατοκυτταρική διόγκωση (Abdelmalek et al., 2010).

Όσον αφορά στην κατανάλωση πρωτεΐνης, δεν υπάρχουν αρκετά επιστημονικά δεδομένα ώστε να μπορέσουμε να δώσουμε μια ξεκάθαρη οδηγία (McCarthy and Rinella, 2012).

Όσον αφορά στην κατανάλωση αλκοόλ, φαίνεται ότι η κατανάλωση περισσότερων από 2-3 ποτών/ημέρα όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο ηπατικής κίρρωσης, αλλά και τον κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία (Fuchs et al., 1995, Thun et al., 1997, Gaziano et al., 2000, Smith-Warner et al., 1998). Παρόλο που σε κάποιες μελέτες έχει φανεί μια ευεργετική επίδραση της πολύ ήπιας κατανάλωσης αλκοόλ στη NAFLD (Dixon et al., 2001, Dunn et al., 2008a, Dunn et al., 2012, Gunji et al., 2009, Moriya et al., 2011, Suzuki et al., 2007), έστω και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ καλό είναι να μην ενθαρρύνεται σε ασθενείς με NAFLD (Machado and Cortez-Pinto, 2014b), ειδικά παχύσαρκους, καθώς φαίνεται ότι η κατανάλωση αλκοόλ και η παχυσαρκία δρουν συνεργιστικά στην πρόκληση NAFLD και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (Loomba et al., 2009, Loomba et al., 2013, Bellentani et al., 2000, Ruhl and Everhart, 2005b). Σε ασθενείς με κίρρωση που σχετίζεται με στεατοηπατίτιδα η κατανάλωση αλκοόλ θα πρέπει να αποτρέπεται, καθώς σε αυτή την κατηγορία ασθενών έστω και μια περιστασιακή κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου μέχρι και 3 φορές (Ascha et al., 2010).

Η κατανάλωση καφέ δε θα πρέπει να απαγορεύεται, καθώς υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που προτείνουν ότι έχει ευεργετική επίδραση στο μεταβολικό έλεγχο (Hino et al., 2007, Takami et al., 2013) και την ανάπτυξη και εξέλιξη της NAFLD (Gutierrez-Grobe et al., 2012, Catalano et al., 2010, Bircerdinc et al., 2012, Anty et al., 2012, Bambha et al., 2014, Molloy et al., 2012).

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η άσκηση από μόνη της, ακόμα και όταν δεν επιτυγχάνεται η απώλεια βάρους, έχει ευεργετική επίδραση στη NAFLD (Sreenivasa Baba et al., 2006, Thoma et al., 2012) και στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (Pan et al., 1997, Perseghin et al., 1996, Ross et al., 2000). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (Keating et al., 2012). Βέβαια, ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης έχει συνεργιστική δράση (Rice et al., 1999, Tamura et al., 2005), ενώ ο τύπος της άσκησης φαίνεται να μην έχει τόσο μεγάλη σημασία (Rice et al., 1999, Bacchi et al., 2013, Fenkci et al., 2006). Σίγουρα, οποιοσδήποτε όγκος φυσικής δραστηριότητας και σε οποιαδήποτε ένταση, ακόμα και οι δραστηριότητες που γίνονται κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου, παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία του ήπατος αν συγκριθεί με το χρόνο που δαπανάται σε καθιστικές δραστηριότητες (Marchesini et al., 2016). Γι' αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να πραγματοποιούν μέτριας έντασης άσκηση 3-4 φορές/εβδομάδα (Harrison and Day, 2007) με σκοπό την επίτευξη συνολικής διάρκειας

άσκησης της τάξης των 150 λεπτών τουλάχιστον/εβδομάδα, ενώ συστήνεται και η πραγματοποίηση άσκησης αντιστάσεων τουλάχιστον 2 φορές/εβδομάδα (McCarthy and Rinella, 2012). Η φυσική δραστηριότητα φαίνεται να αυξάνει συνολικά στο σώμα την οξείδωση των λιπαρών οξέων και να μειώνει την πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων από το ήπαρ (Hannukainen et al., 2007). Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η φυσική δραστηριότητα ασκεί την προστατευτική της δράση έναντι της ανάπτυξης της NAFLD είναι η μείωση του ηπατικού οξειδωτικού στρες μέσω της ρύθμισης των δραστικών μορφών οξυγόνου και της ενίσχυσης των αντιοξειδωτικών ενζύμων του οργανισμού, όπως η καταλάση και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, και η μείωση της ηπατικής φλεγμονής μέσω της αναστολής προφλεγμονωδών παραγόντων όπως ο TNF-α και η IL-1B (Guo et al., 2015).

Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση σχετικά με την επίδραση παρεμβάσεων σε παραμέτρους του τρόπου ζωής σε κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD, που δημοσιεύτηκε το 2017 και συμπεριέλαβε στην ανάλυση είκοσι σχετικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με συνολικό δείγμα 1073 ασθενών με NAFLD, φάνηκε ότι η άσκηση βελτίωσε τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών συγκρινόμενη με τη συνήθη θεραπεία, αλλά και τα επίπεδα ενδοηπατικού λίπους ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Όσον αφορά στον τύπο της άσκησης, η αεροβική άσκηση δεν οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση των ηπατικών παραμέτρων σε σχέση με την άσκηση αντιστάσεων, ενώ η συνεχόμενη προπόνηση μέτριας έντασης και μέτριας προς υψηλής διάρκειας φάνηκε να είναι πιο ωφέλιμη σε σχέση με τη συνεχόμενη προπόνηση μέτριας έντασης και χαμηλής προς μέτριας διάρκειας ή την υψηλής έντασης διαλειμματική προπόνηση. Οι παρεμβάσεις που συνδύασαν την άσκηση με τη δίαιτα έδειξαν μείωση στα επίπεδα της ALT και βελτίωση στο βαθμό ενεργότητας της νόσου. Τέλος, οι δίαιτες με μέτρια περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες οδήγησαν σε παρόμοιες μεταβολές των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων με τις δίαιτες χαμηλής ή μέτριας περιεκτικότητας σε λιπίδια (Katsagoni et al., 2017).

Η σύνοψη όλων των συστάσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω για την τροποποίηση διάφορων συνηθειών του τρόπου ζωής για ασθενείς με NAFLD ή στεατοηπατίτιδα φαίνεται στον **Πίνακα 2**.

Τροποποίηση	Οδηγία
Απώλεια βάρους	Αρχικός στόχος: 5-10% απώλεια σε ένα έτος Μακροπρόθεσμοι στόχοι: Επιθυμητό σωματικό βάρος Διατήρηση της απώλειας
Ενεργειακή πρόσληψη	1200-1500 Kcal/ημέρα
Συνολική πρόσληψη λίπους	<35% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα	Έως 25% της ημερήσιας πρόσληψης λίπους
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	Αύξηση ω-3 λιπαρών οξέων
Κορεσμένα λιπαρά οξέα	<7% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης
Συνολική πρόσληψη υδατανθράκων	≥50% από προϊόντα ολικής άλεσης Αποφυγή σιροπιού πλούσιου σε φρουκτόζη
Συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης	Από άλιπη ζωική πηγή ή φυτικής προέλευσης
Πρόσληψη αντιοξειδωτικών	Βιταμίνη Ε: 800 IU/ημέρα 1 g ιχθυελαίων (EPA και DHA)/ημέρα
Φυσική δραστηριότητα	≥150 λεπτά/εβδομάδα μέτριας-υψηλής έντασης Αερόβια (5 φορές/εβδομάδα) Αντιστάσεων (≥2 φορές/εβδομάδα)

Πίνακας 2: Προτεινόμενες τροποποιήσεις στις συνήθειες του τρόπου ζωής για ασθενείς με NAFLD ή στεατοηπατίτιδα (McCarthy and Rinella, 2012)

EPA: Εικοσιπενταενοϊκό Οξύ, **DHA:** Δοκοσαεξαενοϊκό Οξύ

Φαρμακολογική προσέγγιση και συμπληρώματα διατροφής

Καθώς δεν υπάρχει μια ξεκάθαρη θεραπεία για τη NAFLD, η διαχείριση αυτών των ασθενών βασίζεται κυρίως στον έλεγχο των συνυπαρχόντων νοσημάτων, οι οποίες είναι γνωστό ότι προάγουν όχι μόνο την ηπατική νόσο, αλλά και την καρδιαγγειακή νόσο και την ολική θνησιμότητα. Προς το παρόν, μόνη της η παρουσία της NAFLD δεν αποτελεί ένδειξη για τη χρήση αντιδιαβητικών, υπολιπιδαιμικών ή αντιυπερτασικών φαρμάκων. Παρόλα αυτά, σε ασθενείς που εκτός από τη NAFLD παρουσιάζουν και κάποια από αυτές τις μεταβολικές διαταραχές, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τα αντίστοιχα φάρμακα (Machado and Cortez-Pinto, 2014b).

➤ **Φάρμακα που στοχεύουν σε παράγοντες κινδύνου**

Ξεκινώντας με τα αντιδιαβητικά φάρμακα, δεν υπάρχουν δεδομένα που να μας οδηγούν στην προτίμηση μιας συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων. Οι θιαζολιδινεδιόνες έχουν μελετηθεί ευρέως στη NAFLD, κυρίως η πιогλιταζόνη (Machado and Cortez-Pinto, 2014b), η οποία φαίνεται να βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, να μειώνει τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών και να βελτιώνει τη στεάτωση και τη φλεγμονή, όχι όμως και την ίνωση (Belfort et al., 2006, Aithal et al., 2008, Sanyal et al., 2010). Υπάρχουν όμως και κάποιοι προβληματισμοί που εμποδίζουν τη συστηματική χρήση της σε ασθενείς με NAFLD: έχει συσχετιστεί με αύξηση βάρους το οποίο δε μειώνεται με τη διακοπή της χρήσης του φαρμάκου (Lutchman et al., 2007), ενώ έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Nissen et al., 2008). Ένας άλλος ευαισθητοποιητής της ινσουλίνης, η μετφορμίνη, έχει ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα καθώς βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, ενώ προάγει και την απώλεια βάρους, γεγονός που μπορεί να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμο, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Παρόλα αυτά, δεν έχει αποδεδειγμένα οφέλη στην ηπατική ιστολογία (Vernon et al., 2011, Musso et al., 2012, Haukeland et al., 2009).

Η επίδραση των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στη NAFLD δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Κάποιες μελέτες δείχνουν μια μικρή ευεργετική επίδραση στη στεάτωση, χωρίς όμως καθαρή επίδραση στην ίνωση. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να ισχύουν και για τις στατίνες (Hoggo et al., 2008), αλλά και για τις φιβράτες (Fernandez-Miranda et al., 2008, Athyros et al., 2006), την προβουχόλη (Ishitobi et al., 2014, Merat et al., 2003) και την εξετιμίμπη (Park et al., 2011, Yoneda et al., 2010). Βέβαια, τα οφέλη των στατινών σε αυτούς τους ασθενείς προχωρούν πέρα από το ήπαρ, μειώνοντας και τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Γι' αυτό προτείνεται ότι δε θα πρέπει να φοβόμαστε τη χρήση στατινών σε ασθενείς με NAFLD και αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών (Machado and Cortez-Pinto, 2014b).

Τέλος, όσον αφορά στη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων, μια συγκεκριμένη κατηγορία, οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II θα πρέπει να προτιμώνται σε ασθενείς με NAFLD (Machado and Cortez-Pinto, 2014b). Πιο συγκεκριμένα, η λοσαρτάνη έχει φανεί να μειώνει την ηπατική ίνωση και την ενεργοποίηση των ηπατικών κυττάρων Kupffer (Yokohama et al., 2006, Yokohama et al., 2004), ενώ και η τελμισαρτάνη φαίνεται να είναι πολλά

υποσχόμενη καθώς, σε αντίθεση με άλλα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, παρουσιάζει επιπλέον αντιστεατωγενετικές και ινσουλινοευαισθητοποιητικές δράσεις (Benson et al., 2004).

➤ **Φάρμακα και συμπληρώματα ειδικά για τη NAFLD**

Από τους παράγοντες που στοχεύουν κατευθείαν στη NAFLD, η βιταμίνη Ε είναι εκείνη με τις περισσότερες ενδείξεις. Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα και χωρίς ΣΔΤ2 έδειξαν μείωση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών, βελτίωση στην ηπατική ιστολογία, στη στεάτωση, στη στεατοηπατίτιδα, στη φλεγμονή και στη διόγκωση των ηπατοκυττάρων, όχι όμως και στην ίνωση. Επίσης σε ασθενείς που δεν έχασαν βάρος, η νόσος φάνηκε να προχωράει λιγότερο σε εκείνους που λάμβαναν βιταμίνη Ε. Και πάλι όμως δε συστήνεται η συστηματική της χρήση, καθώς περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς δεν εμφάνισαν κάποια ιστολογική βελτίωση. Επίσης, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της βιταμίνης Ε στη θεραπεία ασθενών με διαβήτη, απλή στεάτωση ή κίρρωση οπότε δε θα πρέπει να χορηγείται σε αυτές τις περιπτώσεις (Machado and Cortez-Pinto, 2014b). Τέλος, έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα σε δόσεις από 150 IU/ημέρα (Miller et al., 2005) και αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη μετά από λήψη για 3 χρόνια (Klein et al., 2011), επίσης η βιταμίνη D έχει συσχετιστεί με τη βαρύτητα της ηπατικής ίνωσης (Manco et al., 2010), πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου οξειδωτικού στρες που προκύπτει από την έλλειψή της (Wu et al., 2011), γι' αυτό προτείνεται ο έλεγχος των επιπέδων της πριν την έναρξη της διατροφικής θεραπείας για τη NAFLD (Yasutake et al., 2014).

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ έχει επίσης μελετηθεί πολύ, αλλά δεν έχει δείξει αποτελέσματα στη NAFLD (Musso et al., 2012, Lindor et al., 2004, Dufour et al., 2006, Leuschner et al., 2010, Ratzliff et al., 2011), παρόλο που μπορεί να βελτιώνει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης (Balmer et al., 2009) και την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (Ratzliff et al., 2011). Όσον αφορά στη χρήση ω-3 PUFA, τρεις κλινικές μελέτες υποστηρίζουν πως η χορήγηση 1-2,7 g ω-3 PUFA/ημέρα για 6-12 μήνες σε ασθενείς με NAFLD βελτίωσε την ηπατική στεάτωση, φλεγμονή και ίνωση (Caranni et al., 2006, Spadaro et al., 2008, Tanaka et al., 2008), με τα επίπεδα χορήγησης της τάξης του 1 g/ημέρα να μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων κατά μέσο όρο κατά 25-37 mg/dL στις μελέτες των Caranni και Spadaro αντίστοιχα. Επειδή η δυσλιπιδαιμία που συνοδεύει τη NAFLD χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 PUFA μπορεί να δράσει ευεργετικά. Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όσον αφορά στη χρήση των ω-3 λιπαρών οξέων στη NAFLD φάνηκε ότι υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για τη χρήση τους,

τα αποτελέσματα όμως προήλθαν από μελέτες με μικρό δείγμα και μεθοδολογικούς περιορισμούς (Masterton et al., 2010), ενώ σε μια νεότερη μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η συμπληρωματική χρήση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD είχε ευεργετική επίδραση στη μείωση του ηπατικού λίπους και των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών ξεκινώντας από μια ημερήσια δόση της τάξης των 0,83 g. Οι ερευνητές όμως δεν μπόρεσαν να καθορίσουν την ιδανική δόση λόγω της μεγάλης ετερογένειας που υπήρχε μεταξύ των μελετών. Η πεντοξυφυλλίνη (Adams et al., 2004, Lee et al., 2008, Van Wagner et al., 2011, Zein et al., 2011b), ένας αντι-TNF-α παράγοντας, καθώς και τα προβιοτικά (Aller et al., 2011, Loguercio et al., 2002, Loguercio et al., 2005, Malaguarnera et al., 2012, Wong et al., 2013) φαίνονται πολλά υποσχόμενα, όμως χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Τέλος, πολλοί αντι-ινωτικοί και αντιαποπρωτικοί παράγοντες, καθώς και διάφορες ανοσοθεραπείες βρίσκονται σε κλινικές μελέτες φάσης 2 και την επόμενη δεκαετία υπάρχει ελπίδα για την επίτευξη μιας πιο αποτελεσματικής, ειδικής για το ήπαρ, θεραπείας (Machado and Cortez-Pinto, 2014b).

Βαριατρική χειρουργική

Τελευταία, η βαριατρική χειρουργική ίσως να είναι μια εναλλακτική λύση με σκοπό την απώλεια βάρους και τη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία (Gloy et al., 2013). Ακόμα όμως και σε μέτριου βαθμού παχυσαρκία, η βαριατρική χειρουργική έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα (Ikramuddin et al., 2013). Μια μετα-ανάλυση σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, NAFLD και διαταραγμένες ηπατικές βιοψίες, αλλά χωρίς κίρρωση έδειξε βελτίωση στη στεάτωση στο 92% των ασθενών, βελτίωση της στεατοηπατίτιδας στο 82% των ασθενών και βελτίωση της ίνωσης στο 65% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βαριατρικό χειρουργείο (Mummadi et al., 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

2.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Η συσχέτιση ανάμεσα στις μακροχρόνιες διατροφικές συνήθειες και στην πιθανότητα παρουσίας της NAFLD έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Η σχετική έρευνα έχει εστιάσει τόσο σε επίπεδο μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών όσο και σε επίπεδο τροφίμων, ομάδων τροφίμων καθώς και διατροφικών προτύπων.

Μακροθρεπτικά συστατικά

Σε μία μελέτη που εξέτασε 91 ασθενείς με NAFLD, φάνηκε ότι οι ασθενείς που είχαν το μεταβολικό σύνδρομο κατανάλωναν περισσότερους υδατάνθρακες και λιγότερα λιπίδια σε σχέση με εκείνους που δεν το είχαν (Kang et al., 2006). Σε μία παρόμοια μελέτη με 96 ασθενείς με NAFLD δείχθηκε ότι η πλειονότητα των ασθενών ξεπερνούσε τις συστάσεις όσον αφορά στην κατανάλωση ενέργειας, ολικών και κορεσμένων λιπιδίων. Όλοι οι ασθενείς κατανάλωναν λιγότερα MUFA, ενώ το 52,1% και το 76,6% κατανάλωναν λιγότερα PUFA και λιγότερες φυτικές ίνες σε σχέση με τις προτεινόμενες από τις συστάσεις ποσότητες (Ferolla et al., 2013). Σε μία ακόμα μελέτη που αξιολόγησε 63 παχύσαρκους εθελοντές από την Ιταλία, η αυξημένη κατανάλωση συνολικών (>116 g/ημέρα) και ζωικών (>70 g/ημέρα) πρωτεϊνών συσχετίστηκε με αυξημένες τιμές ALT και HOMA-IR, η αυξημένη κατανάλωση λιπιδίων (>150 g/ημέρα) και υδατανθράκων (>394 g/ημέρα) συσχετίστηκε με αυξημένες τιμές στο σκορ ηπατικής ίνωσης (NAFLD Fibrosis Score - NFS), ενώ η κατανάλωση SFA (>19 g/ ημέρα) και συνολικής ενέργειας (3.367 kcal/ημέρα) συσχετίστηκε με αυξημένες τιμές HOMA-IR (Ricci et al., 2011).

Σε μία μελέτη 20 ασθενών με NAFLD και 10 υγιών μαρτύρων φάνηκε ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών, συνολικών υδατανθράκων, μονοσακχαριτών και δισακχαριτών σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Volynets et al., 2012). Όταν ανέλυσαν μια υποομάδα 375 συμμετεχόντων στην Israeli National Health and Nutrition Survey, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι άνδρες της ομάδας των ασθενών με NAFLD κατανάλωνε στατιστικά σημαντικά περισσότερες πρωτεΐνες σε σχέση με τους άνδρες που δεν είχαν NAFLD (Zelber-Sagi et al., 2007), ενώ η ανάλυση 427 ασθενών με NAFLD έδειξε ότι η υψηλή κατανάλωση

φρουκτόζης συσχετίστηκε με χαμηλό βαθμό στεάτωσης και προχωρημένο στάδιο ίνωσης, ενώ σε ασθενείς που είχαν ηλικία μεγαλύτερη από 48 έτη η καθημερινή κατανάλωση φρουκτόζης συσχετίστηκε με αυξημένη ηπατική φλεγμονή και διόγκωση (Abdelmalek et al., 2010). Ακόμα, σε μία μελέτη που εξέτασε αναδρομικά 74 νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς που ετοιμάζονταν να υποβληθούν σε βαριατρικό χειρουργείο, συμπέρανε ότι η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας ηπατικής φλεγμονής, ενώ το αντίστροφο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε για την κατανάλωση λιπιδίων (Solga et al., 2004). Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη 25 ασθενών με στεατοηπατίτιδα και 25 υγιών μαρτύρων προέκυψε ότι οι ασθενείς είχαν υψηλότερη πρόσληψη λιπιδίων και χοληστερόλης και χαμηλότερη πρόσληψη PUFA και φυτικών ινών σε σχέση με τους υγιείς, ενώ η πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων συσχετίστηκε με μειωμένη ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης (Musso et al., 2003). Σε μία παρόμοια μελέτη που εξέτασε 45 ασθενείς με στεατοηπατίτιδα και 856 υγιείς μάρτυρες φάνηκε ότι οι ασθενείς είχαν χαμηλότερη κατανάλωση υδατανθράκων και φυτικών ινών και υψηλότερη κατανάλωση λιπιδίων, ω-6 λιπαρών οξέων καθώς και υψηλότερο λόγο κατανάλωσης ω-6/ω-3 σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Cortez-Pinto et al., 2006).

Όταν μελετήθηκαν 98 άτομα με στεάτωση και 102 υγιείς μάρτυρες σε μία μελέτη από την Ινδία, φάνηκε ότι η ομάδα των ασθενών κατανάλωνε περισσότερα λιπίδια και υδατάνθρακες από την ομάδα των υγιών, ενώ η αυξημένη κατανάλωση λιπιδίων συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD (Sathiaraj et al., 2011). Κατά τη μελέτη 43 εφήβων 15-19 ετών, από τους οποίους οι 30 είχαν διαγνωστεί με NAFLD ενώ οι 13 όχι, φάνηκε ότι η ομάδα των ασθενών παρουσίαζε υψηλότερη κατανάλωση υδατανθράκων, πρωτεϊνών και χοληστερόλης σε σχέση με την ομάδα των υγιών (de Piano et al., 2007). Όπως φάνηκε από δεδομένα 19.749 συμμετεχόντων στη μελέτη Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), η κατανάλωση υδατανθράκων συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, παρουσίαζε μάλιστα μορφή καμπύλης J με το χαμηλότερο σημείο να εντοπίζεται στην κατανάλωση υδατανθράκων σε ποσοστό 50-60% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης, ενώ η κατανάλωση λιπιδίων συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών (Kwon et al., 2012). Σε μία μελέτη από τη Φινλανδία που εξέτασε 2003 άνδρες και γυναίκες, η υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης συσχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD σε σχέση με τη χαμηλή κατανάλωση (Kanerva et al., 2014).

Σε δείγμα 296 ανδρών και 496 γυναικών από την Ιαπωνία, οι οποίοι ήταν φαινομενικά υγιείς, φάνηκε πως η αυξημένη πρόσληψη EPA καθώς και EPA και DHA συνδυαστικά συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD στους άνδρες, ενώ τα αντίστοιχα αποτελέσματα στην ομάδα των γυναικών δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (Oga et al., 2010). Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη με 12 ασθενείς με NAFLD και 6 υγιείς μάρτυρες προέκυψε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα φρουκτόζης σε σχέση με τους υγιείς (Thuy et al., 2008), ενώ κατά την αξιολόγηση 28 ασθενών με στεατοηπατίτιδα και 18 ασθενών με απλή στεάτωση από την Ιαπωνία δείχθηκε ότι τα άτομα με NASH κατανάλωναν περισσότερους συνολικούς και απλούς υδατάνθρακες και λιγότερες πρωτεΐνες σε σχέση με τα άτομα με απλή στεάτωση, ενώ και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε χαμηλότερος λόγος κατανάλωσης PUFA/SFA σε σχέση με το γενικό ιαπωνικό πληθυσμό (Toshimitsu et al., 2007). Ακόμα, σε μία παρόμοια μελέτη με 16 ασθενείς με NASH και 9 με απλή στεάτωση, φάνηκε ότι οι ασθενείς με NASH κατανάλωναν περισσότερα λιπίδια και λιγότερους υδατάνθρακες και πρωτεΐνες σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση (Vilar et al., 2008). Όταν σε μια ομάδα ασθενών με NAFLD έγιναν συγκρίσεις μεταξύ των παχύσαρκων και των μη παχύσαρκων ατόμων, προέκυψε ότι οι παχύσαρκοι κατανάλωναν περισσότερους υδατάνθρακες σε σχέση με τους μη παχύσαρκους, ενώ οι μη παχύσαρκοι κατανάλωναν περισσότερη χοληστερόλη και λιγότερα PUFA σε σχέση με τους παχύσαρκους (Yasutake et al., 2009). Σε μία ακόμα μελέτη ασθενών-μαρτύρων με 100 ασθενείς με NAFLD και 100 υγιείς μάρτυρες φάνηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν περισσότερα λιπίδια και υδατάνθρακες σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Hashemi Kani et al., 2013)

Μία μελέτη που αξιολόγησε τις διατροφικές συνήθειες 38 παιδιών ηλικίας 5-19 ετών με NAFLD, συμπέρανε ότι η δίαιτά τους χαρακτηριζόταν από αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπιδίων, φρουκτόζης και σακχαρόζης και από χαμηλή κατανάλωση ω-3 PUFA. Η αυξημένη κατανάλωση φρουκτόζης και η μειωμένη κατανάλωση ω-3 PUFA συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (Mager et al., 2010). Τέλος, σε δύο δημοσιεύσεις από την ίδια επιστημονική ομάδα που ανέλυσαν δεδομένα από παχύσαρκα παιδιά, φάνηκε ότι τα παιδιά που διαγνώστηκαν με NAFLD κατανάλωναν περισσότερα SFA, χοληστερόλη και σάκχαρα και η αυξημένη κατανάλωση χοληστερόλης συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD στη μία περίπτωση (Papandreou et al., 2012b), ενώ στη δεύτερη περίπτωση φάνηκε ότι τα παιδιά με NAFLD κατανάλωναν περισσότερους υδατάνθρακες και SFA, ενώ η αυξημένη κατανάλωση των δύο αυτών θρεπτικών συστατικών

καθώς και η μειωμένη κατανάλωση φυτικών ινών και ω-3 PUFA συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD (Papandreou et al., 2012a).

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με NAFLD φαίνεται ότι σε πολλές περιπτώσεις ξεπερνούν τις συστάσεις όσον αφορά στην κατανάλωση λιπιδίων και υδατανθράκων, γεγονός που φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Η ίδια τάση μεταξύ των ασθενών με NAFLD φαίνεται να υπάρχει και σχετικά με την κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και απλών υδατανθράκων, ιδιαίτερα μάλιστα φρουκτόζης. Τα δεδομένα δεν καταλήγουν σε ένα ξεκάθαρο συμπέρασμα σχετικά με την κατανάλωση πρωτεϊνών, ενώ η κατανάλωση φυτικών ινών και ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται να είναι συστηματικά μειωμένη μεταξύ των ατόμων με τη νόσο.

Μικροθρεπτικά συστατικά

Όσον αφορά τη διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στην κατανάλωση μικροθρεπτικών συστατικών και στην πιθανότητα παρουσίας της νόσου, από επιδημιολογικές μελέτες έχουν προκύψει δεδομένα για διάφορα μικροθρεπτικά συστατικά όπως βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, καφεΐνη και χολίνη.

➤ Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

Στις μελέτες των Ferolla (Ferolla et al., 2013), Toshimitsu (Toshimitsu et al., 2007), Hashemi (Hashemi Kani et al., 2013) και Cortez-Pinto (Cortez-Pinto et al., 2006) που παρουσιάστηκαν και πιο πάνω φάνηκε ότι: 1)Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν λιγότερο ασβέστιο, κάλιο, βιταμίνη C και πυριδοξίνη σε σχέση με τις συστάσεις, ενώ περισσότερο από το 50% αυτών είχε χαμηλή πρόσληψη ρετινόλης, θειαμίνης, μαγνησίου και μαγγανίου (Ferolla et al., 2013), 2)Οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα είχαν χαμηλότερη κατανάλωση ψευδαργύρου σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση (Toshimitsu et al., 2007), 3)Οι ασθενείς με NAFLD είχαν χαμηλότερη κατανάλωση βιταμινών C, A, D και E, σεληνίου και ασβεστίου σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Hashemi Kani et al., 2013) και 4)Οι ασθενείς με NAFLD εμφάνισαν υψηλότερη κατανάλωση φυλλικού οξέος και βιταμινών A και E (η οποία αποδόθηκε στην υψηλότερη κατανάλωση λίπους που εμφάνιζαν) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Cortez-Pinto et al., 2006), ενώ στη μελέτη των Musso και συνεργατών φάνηκε ότι οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα παρουσίαζαν χαμηλότερη κατανάλωση βιταμινών C και E σε σχέση με τους

υγιείς μάρτυρες (Musso et al., 2003). Η ίδια ερευνητική ομάδα όταν μελέτησε 64 ασθενείς με NAFLD και 74 υγιείς μάρτυρες συμπέρανε ότι οι ασθενείς είχαν χαμηλότερη κατανάλωση βιταμινών Α και Ε σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Musso et al., 2007).

➤ **Καφεΐνη**

Η κατανάλωση καφεΐνης έχει βρεθεί να είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε άτομα που δεν έπασχαν από NAFLD σε σχέση με άτομα που είχαν τη νόσο, ενώ φάνηκε ότι συσχετιζόταν αρνητικά με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD (Birerdinc et al., 2012). Δεδομένα από προοπτικές μελέτες έχουν συσχετίσει την κατανάλωση καφεΐνης με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης υψηλών επιπέδων ηπατικών ενζύμων, ηπατικής κίρρωσης και θνησιμότητας από αυτήν (Klatsky et al., 2006, Ruhl and Everhart, 2005a, Tverdal and Skurtveit, 2003). Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων η κατανάλωση καφεΐνης συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας ΗΚΚ (Gelatti et al., 2005), ενώ σε μία μελέτη επιπολασμού, η κατανάλωση καφεΐνης συσχετίστηκε αντίστροφα με την πιθανότητα παρουσίας ηπατικής ίνωσης (Molloy et al., 2012), αποτέλεσμα το οποίο παρατηρήθηκε σε μία ακόμα μελέτη, στην οποία 177 ασθενείς, στους οποίους πραγματοποιήθηκε ηπατική βιοψία, συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο κατανάλωσης καφεΐνης 3 φορές σε μία περίοδο 6 μηνών (Modi et al., 2010). Τέλος, σε μία μελέτη που παρακολούθησε 766 ασθενείς με ηπατίτιδα C για 3,8 χρόνια, η αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης συσχετίστηκε με λιγότερο σοβαρή στεάτωση κατά τη βιοψία και χαμηλότερα επίπεδα αμινοτρανσφερασών (Freedman et al., 2009).

➤ **Χολίνη**

Σε μία μελέτη με 664 ασθενείς με NAFLD δείχθηκε ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή πρόσληψη χολίνης είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν σοβαρή ίνωση, ενώ το ίδιο αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε παιδιά, άνδρες ή προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Guerrero et al., 2012), ενώ σε μία μελέτη από την Κίνα που συμπεριέλαβε δεδομένα από 56.195 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 40-75 ετών φάνηκε ότι η πρόσληψη χολίνης συσχετίστηκε αντίστροφα με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Yu et al., 2014).

Τρόφιμα και ομάδες τροφίμων

Προχωρώντας από το επίπεδο των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών στο επίπεδο των τροφίμων και των ομάδων τροφίμων, υπάρχουν στη βιβλιογραφία αρκετά δεδομένα που συσχετίζουν την κατανάλωση τόσο μεμονωμένων τροφίμων όσο και ομάδων τροφίμων γενικότερα με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD.

➤ Γαλακτοκομικά προϊόντα

Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που ανέλυσε δεδομένα από 200 ασθενείς με NAFLD και 200 υγιείς μάρτυρες φάνηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν μικρότερη ποσότητα γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Shi et al., 2012), ενώ το ίδιο αποτέλεσμα φάνηκε και στους ασθενείς της μελέτης των Ferolla και συνεργατών (Ferolla et al., 2013).

➤ Λαχανικά και φρούτα

Δεδομένα από τη μελέτη των Shi και συνεργατών έδειξαν ότι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν σημαντικά χαμηλότερες ποσότητες λαχανικών και φρούτων σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Shi et al., 2012), ενώ δεδομένα από τη μελέτη των Ferolla και συνεργατών έδειξαν ότι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν μειωμένες ποσότητες φρούτων (Ferolla et al., 2013). Σε μία μελέτη που ανέλυσε δεδομένα διαιτητικής πρόσληψης από 797 φαινομενικά υγιείς συμμετέχοντες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών αλλά και αποξηραμένων φρούτων συσχετίστηκε αρνητικά με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD (Chan et al., 2015).

➤ Αμυλούχα τρόφιμα

Δεδομένα από τη μελέτη των Shi και συνεργατών έδειξαν ότι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν σημαντικά χαμηλότερες ποσότητες δημητριακών και πατάτας, ενώ κατανάλωναν υψηλότερες ποσότητες γλυκών σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Shi et al., 2012), ενώ δεδομένα από τη μελέτη των Ferolla και συνεργατών έδειξαν ότι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν μειωμένες ποσότητες δημητριακών (Ferolla et al., 2013), ενώ και στη μελέτη των Toshimitsu και συνεργατών φάνηκε ότι οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες δημητριακών και μεγαλύτερες ποσότητες γλυκών σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεατώση (Toshimitsu et al., 2007).

Σε μία ανάλυση 58 ασθενών με NAFLD και 58 υγιών μαρτύρων, η κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στην ομάδα των ασθενών και η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD (Georgoulis et al., 2014), ενώ δεδομένα από μία επόμενη δημοσίευση της ίδιας επιστημονικής ομάδας έδειξαν ότι η κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών με υψηλότερη πιθανότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με NAFLD (Georgoulis et al., 2015).

➤ **Ομάδα κρέατος**

Όπως προέκυψε από τη μελέτη των Zelber-Sagi και συνεργατών, η πρόσληψη πρωτεΐνης από όλους τους τύπους κρέατος συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD, ενώ η πρόσληψη πρωτεΐνης από ψάρια πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα εμφάνιζε την τάση να μειώνει αυτή την πιθανότητα (Zelber-Sagi et al., 2007). Στη μελέτη των Shi και συνεργατών φάνηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα κόκκινου κρέατος και εντοσθίων (Shi et al., 2012), ενώ στη μελέτη των Georgoulis και συνεργατών φάνηκε ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και των προϊόντων του συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με NAFLD (Georgoulis et al., 2015).

➤ **Σακχαρούχα αναψυκτικά και ροφήματα**

Στη μελέτη των Zelber-Sagi φάνηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν σχεδόν διπλάσια ποσότητα υδατανθράκων από σακχαρούχα αναψυκτικά σε σχέση με τους συμμετέχοντες που δεν είχαν τη νόσο, ενώ η κατανάλωση των συγκεκριμένων υδατανθράκων συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου (Zelber-Sagi et al., 2007). Σε άλλη μελέτη με 49 ασθενείς με NAFLD και 24 υγιείς μάρτυρες φάνηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν περισσότερο σιρόπι πλούσιο σε φρουκτόζη και περισσότερα σακχαρούχα ροφήματα (365 kcal/ημέρα) σε σχέση με τους υγιείς (170 kcal/ημέρα) (Ouyang et al., 2008). Παρόμοια μελέτη με 31 ασθενείς με NAFLD και 30 υγιείς μάρτυρες παρατήρησε ότι το 80% των ασθενών κατανάλωνε αυξημένη ποσότητα σακχαρούχων αναψυκτικών (>50 g πρόσθετων σακχάρων/ημέρα). Το 20% των ασθενών κατανάλωνε 1 αναψυκτικό/ημέρα, το 40% 2-3 αναψυκτικά/ημέρα και το υπόλοιπο 40% περισσότερα από 4 αναψυκτικά/ημέρα. Μετά τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες,

η κατανάλωση αναψυκτικών ήταν ο μόνος παράγοντας που μπορούσε να προβλέψει την παρουσία της NAFLD με ευαισθησία 100% και ειδικότητα 76% (Assy et al., 2008), ενώ σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και μία ακόμα μελέτη με 60 ασθενείς με NAFLD και 30 υγιείς μάρτυρες όπου φάνηκε ότι το 80% των ασθενών κατανάλωνε αυξημένες ποσότητες σακχαρούχων αναψυκτικών (>500 ml/ημέρα), με μόλις το 17% των υγιών μαρτύρων να εμφανίζει ανάλογη κατανάλωση. Το 7% των ασθενών κατανάλωνε 1 αναψυκτικό/ημέρα, το 55% 2-3 αναψυκτικά/ημέρα και το υπόλοιπο 38% περισσότερα από 4 αναψυκτικά/ημέρα τις περισσότερες ημέρες για ένα διάστημα 6 μηνών (Abid et al., 2009).

➤ Καφές

Σε μία μελέτη, με δείγμα 157 ασθενών με NAFLD και 153 υγιών μαρτύρων, στην οποία αξιολογήθηκε η πρόσληψη καφέ, φάνηκε ότι η υψηλή κατανάλωση καφέ (≥ 3 φλιτζάνια/ημέρα) συσχετίστηκε αρνητικά με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης (Catalano et al., 2010), ενώ όταν στη μελέτη των Molloy και συνεργατών διαχωρίστηκε η κατανάλωση καφεΐνης από καφέ και από άλλες πηγές, η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε αρνητικά με το στάδιο της ηπατικής ίνωσης (Molloy et al., 2012). Επίσης σε ένα δείγμα 782 ατόμων με στεατοηπατίτιδα φάνηκε ότι η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε αντίστροφα με την πιθανότητα παρουσίας προχωρημένης ίνωσης στους ασθενείς με μειωμένα επίπεδα αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και το αντίστροφο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα αντίστασης (Bambha et al., 2014).

Διατροφικά πρότυπα

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν κάποιες μελέτες που έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στην υιοθέτηση συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων και την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Στα διατροφικά πρότυπα που έχουν διερευνηθεί ανήκει το πρότυπο της μεσογειακής δίαιτας και το πρότυπο της δίαιτας δυτικού τύπου.

Στη μελέτη των Ferolla και συνεργατών που θέλησαν να μελετήσουν τα διατροφικά πρότυπα που ακολουθούσαν ασθενείς με NAFLD, βρήκαν ότι το διατροφικό πρότυπο των συγκεκριμένων ασθενών χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση οσπρίων, λαχανικών, κρέατος, λίπους και ζάχαρης και αντίστοιχα χαμηλή κατανάλωση δημητριακών, φρούτων και γαλακτοκομικών προϊόντων (Ferolla et al., 2013). Σε μία μελέτη από την Αυστραλία, η οποία

παρακολούθησε 995 εφήβους από την ηλικία των 14 ετών για 3 χρόνια, παρατηρήθηκε ότι η υιοθέτηση ενός διατροφικού προτύπου δυτικού τύπου (που περιλαμβάνει σακχαρούχα αναψυκτικά, πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, επεξεργασμένα δημητριακά, κόκκινο κρέας και επεξεργασμένα προϊόντα του, τηγανητές πατάτες, σάλτσες, γλυκά και έτοιμο φαγητό) στην ηλικία των 14 ετών συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD στην ηλικία των 17 ετών. Βέβαια το αποτέλεσμα αυτό έπαψε να είναι στατιστικά σημαντικό μετά τη διόρθωση για το ΔΜΣ, δείχνοντας ότι το διατροφικό πρότυπο δυτικού τύπου επηρεάζει την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD μέσω της αύξησης της παχυσαρκίας, όπως σχολίασαν οι ερευνητές. Σε περαιτέρω ανάλυση, μεταξύ των παχύσαρκων εφήβων φάνηκε ότι η υιοθέτηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου στην ηλικία των 14 ετών συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου στην ηλικία των 17 ετών (Oddy et al., 2013).

Στην πρώτη μελέτη που εξέτασε τη συσχέτιση ανάμεσα στην υιοθέτηση του προτύπου της μεσογειακής δίαιτας και στην πιθανότητα παρουσίας της NAFLD, καθώς και στη σοβαρότητα αυτής σε 73 ασθενείς και 58 υγιείς μάρτυρες, φάνηκε ότι ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας (που μετρήθηκε με το δείκτη MedDietScore) συσχετίστηκε στους ασθενείς αρνητικά με τα επίπεδα ALT και ινσουλίνης, τον δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR και τη σοβαρότητα της στεάτωσης, ενώ συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα αδιπνεκτίνης. Επίσης, οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα φάνηκε να υιοθετούν σε χαμηλότερο βαθμό το μεσογειακό πρότυπο δίαιτας σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση, ενώ η αύξηση στη βαθμολογία του MedDietScore κατά 1 μονάδα συσχετίστηκε με 36% μειωμένη πιθανότητα παρουσίας στεατοηπατίτιδας μετά τη διόρθωση για το φύλο και το ενδοκοιλιακό λίπος (Kontogianni et al., 2014). Σε μία ακόμα μελέτη που αξιολόγησε τον βαθμό υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας σε ένα δείγμα 708 μη διαβητικών νεαρών ατόμων ηλικίας 15-35 ετών φάνηκε ότι άτομα με NAFLD υιοθετούν σε χαμηλότερο βαθμό τη μεσογειακή δίαιτα (Trovato et al., 2016a), ενώ παρόμοιο αποτέλεσμα φάνηκε και σε μία επόμενη δημοσίευση της ίδιας επιστημονικής ομάδας με 532 ασθενείς με NAFLD και 667 υγιείς μάρτυρες, όπου εκτός από το χαμηλό βαθμό υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας φάνηκε ότι άτομα με NAFLD υιοθετούν σε αυξημένο βαθμό ένα πρότυπο δίαιτας δυτικού τύπου (Trovato et al., 2016b).

2.2 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η φυσική δραστηριότητα είναι ένας παράγοντας του τρόπου ζωής που, εκτός από το σημαντικό ρόλο που παίζει στην αντιμετώπιση της NAFLD, συσχετίζεται σημαντικά και με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες (τόσο αναδρομικές όσο και συγχρονικές και προοπτικές) οι οποίες έχουν διερευνήσει αυτή τη συσχέτιση.

Σε μια αναδρομική μελέτη 813 ενηλίκων με NAFLD μέσης ηλικίας 48 ετών, φάνηκε ότι η επίτευξη των συστάσεων για έντονη φυσική δραστηριότητα συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας στεατοηπατίτιδας, ενώ η συμμετοχή σε φυσική δραστηριότητα υψηλής έντασης για διπλάσιο χρόνο από τον συνιστώμενο (με σκοπό την επίτευξη επιπλέον οφελών υγείας) συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας προχωρημένης ίνωσης (Kistler et al., 2011). Σε μία ακόμα μελέτη που αξιολόγησε 1.399 ενήλικες άνδρες (με επιπολασμό της NAFLD στο δείγμα 37%) φάνηκε ότι εκείνοι που ήταν λιγότερο φυσικά δραστήριοι είχαν αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου σε σχέση με τους περισσότερους φυσικά δραστήριους (Pinto et al., 2015). Μία παρόμοια μελέτη με 37 ασθενείς με NAFLD και 37 υγιείς μάρτυρες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με NAFLD δαπανούσαν μισή ώρα περισσότερο/ημέρα σε καθιστικές δραστηριότητες και περπατούσαν 18% λιγότερα βήματα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Ως αποτέλεσμα η ενεργειακή τους δαπάνη λόγω άσκησης ήταν μειωμένη κατά 40% σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Hallsworth et al., 2015)

Σε μια συγχρονική μελέτη που εξέτασε 3.331 Ιάπωνες άνδρες παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός της NAFLD ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα των ατόμων που ασκούσαν τουλάχιστον 30 λεπτά/ημέρα για τουλάχιστον 2 φορές/εβδομάδα σε σχέση με την ομάδα των ατόμων που έκαναν μία καθιστική ζωή (Hsieh et al., 1998), ενώ σε μία παρόμοια μελέτη από την Κορέα που εξέτασε 72.359 φαινομενικά υγιείς ενήλικες, στους οποίους οι 19.921 διαγνώστηκαν με NAFLD, φάνηκε ότι ο επιπολασμός της νόσου ήταν σημαντικά μειωμένος στην ομάδα της άσκησης (τουλάχιστον 30 λεπτά/ημέρα για τουλάχιστον 3 φορές/εβδομάδα σε ένα διάστημα 3 συνεχόμενων μηνών). Όταν τα άτομα με NAFLD αναλύθηκαν ξεχωριστά, φάνηκε ότι όσοι ασκούσαν συστηματικά είχαν μειωμένη πιθανότητα να εμφανίζουν υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε σχέση με εκείνους που δεν ασκούσαν (Bae et al., 2012). Σε μία ακόμα συγχρονική μελέτη με 37 ασθενείς με NAFLD φάνηκε ότι

λιγότερο από το 20% αυτών ακολουθούσαν τις συστάσεις για φυσική δραστηριότητα, ενώ το 97,3% των ασθενών αυτών κατηγοριοποιήθηκε με βάση το ποσοστό λίπους ως υψηλού κινδύνου για θνησιμότητα και θνητότητα (Krasnoff et al., 2008), επίσης σε μια μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από μια υποομάδα 349 συμμετεχόντων στην Israeli National Health and Nutrition Survey, φάνηκε ότι τα άτομα με NAFLD συμμετέχουν λιγότερο σε αερόβια άσκηση, άσκηση αντιστάσεων ή οποιαδήποτε άλλη μορφή φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφανίζουν τη νόσο, ενώ βρέθηκε μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη συμμετοχή σε οποιουδήποτε είδους σπορ και στην πιθανότητα παρουσίας της NAFLD (Zelber-Sagi et al., 2008). Μία μελέτη 191 φαινομενικά υγιών ατόμων εντόπισε μειωμένο επιπολασμό της NAFLD στα άτομα που ήταν περισσότερο φυσικά δραστήρια, ενώ παρατηρήθηκε μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη φυσική δραστηριότητα και το ενδοηπατικό περιεχόμενο σε λίπος, μετά τη διόρθωση για φύλο, ηλικία, ΔΜΣ, HOMA-IR και αδιπνονεκτίνη (Perseghin et al., 2007).

Σε μία ακόμα μελέτη με 218 φαινομενικά υγιείς άνδρες συμμετέχοντες (24 από τους οποίους πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση της NAFLD) στους οποίους έγινε αξιολόγηση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής με δοκιμασία σε δαπεδοεργόμετρο, παρατηρήθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη καρδιοαναπνευστική αντοχή και τον επιπολασμό της NAFLD (Church et al., 2006). Σε ένα δείγμα 5.743 φαινομενικά υγιών ατόμων από τη Βραζιλία με επιπολασμό της NAFLD 36% φάνηκε ότι ο επιπολασμός της νόσου ήταν χαμηλότερος στα άτομα που ανέφεραν υψηλότερη φυσική δραστηριότητα, ενώ μετά τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες βρέθηκε ότι τα άτομα που παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας είχαν μειωμένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου σε σχέση με τα άτομα που παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας (Oni et al., 2015).

Σε μία ακόμα συγχρονική μελέτη με 3.178 φαινομενικά υγιείς συμμετέχοντες παρατηρήθηκε ότι μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ, το κάπνισμα, την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη και την κατανάλωση αναψυκτικών και καφέ, η συνολική φυσική δραστηριότητα συσχετίστηκε αντιστρόφως με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD (Kwak et al., 2015). Τέλος, σε μία ανάλυση που συμπεριέλαβε 3.056 συμμετέχοντες από τη μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) φάνηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD δαπανούσαν λιγότερη ώρα για φυσική δραστηριότητα οποιασδήποτε έντασης σε σχέση με

όσους δεν είχαν τη νόσο, ενώ όσοι παράλληλα με τη NAFLD έπασχαν και από σακχαρώδη διαβήτη βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα (Gerber et al., 2012).

Μία προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε 156 ασθενείς με NAFLD και μια ομάδα υγιών ατόμων συμπέρανε ότι η αναφερόμενη κόπωση ήταν υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών, ενώ τα άτομα με NAFLD παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη φυσική δραστηριότητα από τους υγιείς σε μια περίοδο 6 ημερών (Newton et al., 2008), επίσης σε μία παρόμοια μελέτη με περίοδο επαναξιολόγησης 4,4 χρόνια που παρακολούθησε 7.803 άτομα που παρουσίαζαν καθόλου ή μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, φάνηκε ότι όσοι πραγματοποιούσαν φυσική δραστηριότητα τουλάχιστον 3 φορές/εβδομάδα είχαν σημαντικά χαμηλότερο επιπολασμό της NAFLD σε σχέση με εκείνους που πραγματοποιούσαν φυσική δραστηριότητα λιγότερες από 1 φορές/εβδομάδα. Τα ευρήματα αυτά ίσχυαν ανεξάρτητα από την ένταση της φυσικής δραστηριότητας (Tsunoda et al., 2014). Σε αποτελέσματα από την προοπτική μελέτη «The Rotterdam Study», η οποία αξιολόγησε 2.800 ηλικιωμένους συμμετέχοντες, φάνηκε ότι το συνολικό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας συσχετίστηκε αντίστροφα με την πιθανότητα παρουσίας αλλά και την βαρύτητα της NAFLD, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και τον ΔΜΣ (Koehler et al., 2012).

2.3 ΧΡΟΝΟΣ ΤΗΛΕΘΕΑΣΗΣ

Ο χρόνος τηλεθέασης είναι ένας παράγοντας του τρόπου ζωής που δεν έχει μελετηθεί σχεδόν καθόλου όσον αφορά στη σχέση του με την εμφάνιση και την παρουσία της NAFLD. Σε μια μελέτη από τη Φινλανδία, η οποία χρησιμοποίησε δεδομένα από 1.367 ενήλικες που παρακολουθήθηκαν για 10 χρόνια, φάνηκε ότι η συστηματική παρακολούθηση τηλεόρασης για πάνω από 3 ώρες την ημέρα συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα γGT και δείκτη FLI (Fatty Liver Index), ενός δείκτη που λαμβάνει υπόψη του τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και γGT, τον ΔΜΣ και την περίμετρο μέσης. Επίσης ο αυξημένος χρόνος τηλεθέασης συσχετίστηκε με 2-3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης NAFLD ανεξάρτητα από διάφορους άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλο, η φυσική δραστηριότητα, η ενεργειακή πρόσληψη, η σύσταση της δίαιτας, η κατανάλωση αλκοόλ, η διάρκεια του ύπνου, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το κάπνισμα (Helajarvi et al., 2015).

2.4 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα ως παράγοντας κινδύνου για την παρουσία και την εμφάνιση της NAFLD δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα. Σε μια παλιότερη μελέτη ασθενών-μαρτύρων από το Μεξικό που εξέτασε τη σχέση του καπνίσματος με τη NAFLD, δε βρέθηκε κάποια στατιστική σημαντική διαφορά στον επιπολασμό της νόσου μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών (Chavez-Tapia et al., 2006). Σε μια πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη που εξέτασε την εμφάνιση της NAFLD σε μια περίοδο 10 ετών σε 2.029 περίπου άτομα, φάνηκε ότι το κάπνισμα ήταν ένας από τους παράγοντες κινδύνους για την εμφάνιση της NAFLD μαζί με την ηλικία, το ανδρικό φύλο, τον ΔΜΣ και τη δυσλιπιδαιμία (Hamabe et al., 2011). Σε αποτελέσματα από τη μελέτη των Koehler και συνεργατών φάνηκε ότι δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και τη NAFLD, βρέθηκε όμως ότι τα πακετο-έτη που έχει καπνίσει κάποιος συνδέονταν με υψηλότερο επιπολασμό της νόσου ανεξάρτητα από το αν κάποιος ήταν πρώην καπνιστής ή αν κάπνιζε τώρα (Koehler et al., 2012). Τέλος, σε μια ακόμα μελέτη από την Κίνα βρέθηκε ότι όσο αυξανόταν ο αριθμός των τσιγάρων που κάπνιζε κάποιος τόσο αυξανόταν και η πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Σε αυτή τη μελέτη εξετάστηκε και η σχέση του παθητικού καπνίσματος με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου και βρέθηκε ότι στις γυναίκες το παθητικό κάπνισμα κατά την παιδική και εφηβική ηλικία συσχετιζόταν με στατιστικά σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης της NAFLD, εύρημα που δεν παρατηρήθηκε και στους άνδρες (Liu et al., 2013).

Και σε ασθενείς όμως που ήδη πάσχουν από τη NAFLD το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, το ιστορικό καπνίσματος για πάνω από 10 πακετο-έτη έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας προχωρημένης ίνωσης (Zein et al., 2011a).

2.5 ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΥΠΝΟΥ

Οι συνήθειες του ύπνου φαίνεται να είναι ένας «παραμελημένος» παράγοντας του τρόπου ζωής, του οποίου η σχέση με την εμφάνιση και την παρουσία της NAFLD δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Δύο πρόσφατες μελέτες της ίδιας επιστημονικής ομάδας που μελέτησαν την επίδραση διάφορων παραγόντων του τρόπου ζωής στη NAFLD, παρουσίασαν δεδομένα σχετικά με τις συνήθειες του ύπνου. Στην 1^η μελέτη, οι συνήθειες του ύπνου δεν έδειξαν κάποια σημαντική επίδραση όταν χρησιμοποιήθηκαν σε ένα πολυμεταβλητό μοντέλο, σε

ξεχωριστή όμως ανάλυση φάνηκε ότι η σχέση του ύπνου με τη βαρύτητα της νόσου ακολουθεί μια καμπύλη σχήματος U δείχνοντας ότι οι πολύ λίγες αλλά και οι πολλές ώρες ύπνου σχετίζονται με μεγαλύτερη βαρύτητα της νόσου (Trovato et al., 2016b). Στη 2^η μελέτη φάνηκε ότι η έλλειψη ή η κακή ποιότητα του ύπνου συσχετίζονται σημαντικά με την παρουσία της NAFLD. Οι ερευνητές σχολιάζουν πως η μειωμένη συνολική διάρκεια ύπνου είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη παχυσαρκίας καθώς σχετίζεται τόσο με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας όσο και με την υπερκατανάλωση τροφής (Trovato et al., 2016a).

Σε μία άλλη μελέτη από την Κορέα, στην οποία συμμετείχαν περίπου 45.000 άνδρες και γυναίκες μέσης ηλικίας χωρίς διαγνωσμένη NAFLD βρέθηκε ότι εκείνοι που κοιμόνταν λιγότερο από 7 ώρες είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι και να έχουν ΣΔΤ2, υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο. Μετά τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες, η μικρή διάρκεια ύπνου (κάτω από 5 ώρες) συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (Kim et al., 2013). Σε μια άλλη προοπτική μελέτη από την Ιαπωνία που παρακολούθησε περίπου 2.500 άτομα από το 2003 μέχρι το 2010 και θέλησε να συσχετίσει τη διάρκεια του ύπνου με την εμφάνιση της NAFLD, βρέθηκε ότι οι άνδρες που είχαν μικρή διάρκεια ύπνου (κάτω από 6 ώρες) είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες να εμφανίσουν τη νόσο, ενώ δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχο εύρημα και στις γυναίκες (Miyake et al., 2015). Σε μια αντίστοιχη μελέτη που παρακολούθησε 2.100 άτομα τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τη διάρκεια του ύπνου, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, παρατηρήθηκε όμως μια τάση μείωσης των ποσοστών NAFLD καθώς αυξανόταν η διάρκεια του ύπνου στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες η συσχέτιση είχε τη μορφή καμπύλης σχήματος U (Imaizumi et al., 2015). Επίσης, σε μια μελέτη που εξέτασε 47 ασθενείς με NAFLD και 22 υγιείς μάρτυρες, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς χρειάζονταν περισσότερο χρόνο μέχρι να κοιμηθούν, ενώ κοιμόνταν στατιστικά σημαντικά λιγότερες ώρες από τους υγιείς μάρτυρες με αποτέλεσμα να νιώθουν περισσότερη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, η οποία συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (Bernsmeier et al., 2015).

ΣΚΟΠΟΣ

Η NAFLD αποτελεί την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου στις χώρες του δυτικού κόσμου, ακολουθώντας τον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας και έχοντας ως κύριο υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Δεδομένου του γεγονότος ότι δεν υπάρχει κάποια εξειδικευμένη για τη νόσο θεραπεία, η αντιμετώπιση της νόσου εστιάζει στους επιμέρους παράγοντες κινδύνου όπως ο ΣΔΤ2 και το μεταβολικό σύνδρομο.

Για το λόγο αυτό, είναι πολύ σημαντική η μελέτη και η κατανόηση των παραγόντων εκείνων του τρόπου ζωής που αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Ο ρόλος της διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD έχει κυρίως πρόσφατα μελετηθεί στη βιβλιογραφία, υπάρχουν όμως και κάποιοι άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής οι οποίοι έχουν μελετηθεί πολύ λίγο ή και καθόλου όσον αφορά τη σχέση τους με την παρουσία της νόσου. Η μεταπτυχιακή αυτή διατριβή αποτελεί μέρος μιας επιδημιολογικής μελέτης ασθενών-μαρτύρων που έχει σκοπό να ερευνήσει την επίδραση διαφόρων παραμέτρων του τρόπου ζωής όπως του καπνίσματος, των συνηθειών ύπνου και του χρόνου τηλεθέασης στην πιθανότητα παρουσίας της νόσου, σε συνδυασμό με τις συνήθειες διατροφής και σωματικής δραστηριότητας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάπτυξη ενός δείκτη που θα αποτιμά τον βαθμό προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής, περιλαμβάνοντας τις προαναφερθείσες συνιστώσες και η διερεύνηση της συσχέτισής του με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Δείγμα

Εκατό διαδοχικοί ενήλικες ασθενείς 18-67 ετών με πρόσφατα (τους τελευταίους 6 μήνες) διαγνωσμένη NAFLD, οι οποίοι επισκέφθηκαν δύο εξωτερικά ηπατολογικά ιατρεία (Τμήμα Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» και 2^ο Τμήμα Εσωτερικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο») από το Μάιο του 2013 μέχρι το Δεκέμβριο του 2015 και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Η διάγνωση της NAFLD βασίστηκε στα παρακάτω κριτήρια: αυξημένα επίπεδα ALT και/ή γGT, ενδείξεις ηπατικής στεάτωσης στο υπερηχογράφημα και/ή συμβατή ηπατική ιστολογία και καμία άλλη αιτία ηπατικής βλάβης ή στεάτωσης. Οι ασθενείς αποκλείονταν σε περίπτωση θετικών ορολογικών δεικτών για ηπατίτιδα Β (HBsAg), ηπατίτιδα C (αντι-HCV) και τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (αντι-HIV), εβδομαδιαίας κατανάλωσης αλκοόλ που ξεπερνούσε τα 210 g για τους άνδρες και τα 140 g για τις γυναίκες ή χρήσης δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων, ενδείξεων μεταβολικής ή αυτοάνοσης ηπατικής νόσου και παρουσίας γνωστών συστημικών νόσων με πιθανή συμμετοχή του ήπατος. Ασθενείς με ΔΜΣ>40 kg/m² επίσης αποκλείστηκαν. Ομοίως, ασθενείς που είχαν τροποποιήσει τις διατροφικές τους συνήθειες μετά από τη διάγνωση της NAFLD, βρίσκονταν σε μια δίαιτα απώλειας βάρους και είχαν σακχαρώδη διαβήτη ή κάποια άλλη διαγνωσμένη κακοήθεια δε συμμετείχαν στη μελέτη.

Οι πληροφορίες σχετικά με τους δείκτες HBsAg, αντι-HBc, αντι-HBs, αντι-HCV, αντι-HIV, καθώς και για τους δείκτες ηπατικών αυτοαντισωμάτων (anti-nuclear, anti-smooth muscles, anti-mitochondrial, anti-mitochondrial) ανακτήθηκαν από τα ιατρικά ιστορικά και τις πρόσφατες εργαστηριακές εξετάσεις. Το ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ λήφθηκε και επιβεβαιώθηκε από τους συγγενείς ή τους φίλους των ασθενών. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε καθιστή θέση και η υπέρταση ορίστηκε ως συστολική αρτηριακή πίεση≥140 mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση≥90 mmHg ή αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή. Μετά την αρχική αξιολόγηση, οι ασθενείς με NAFLD ενθαρρύνθηκαν να συμμετέχουν σε μια ήδη τρέχουσα κλινική μελέτη με στόχο την αξιολόγηση του πιθανού οφέλους μιας παρέμβασης βασισμένης

είτε στη μεσογειακή δίαιτα είτε στο μεσογειακό τρόπο ζωής σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία (κωδικός αριθμός ClinicalTrials.gov: NCT01894438).

Στη μελέτη επίσης συμμετείχε και μια ομάδα πενήντα πέντε υγιών μαρτύρων. Οι μάρτυρες ήταν άτομα που επισκέφθηκαν άλλα εξωτερικά ιατρεία των ίδιων νοσοκομείων για εξετάσεις ρουτίνας ή υπάλληλοι των νοσοκομείων ή του πανεπιστημίου κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της προαναφερθείσας μελέτης. Οι μάρτυρες είχαν φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης, φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, σταθερό βάρος και σταθερές συνήθειες διατροφής και άσκησης κατά τον τελευταίο χρόνο, ενώ δεν εμφάνιζαν ενδείξεις ηπατικής στεάτωσης στο υπερηχογράφημα. Η μελέτη είχε στόχο τη συμμετοχή μιας ομάδας ελέγχου που να μη διαφέρει από την ομάδα των ασθενών στην ηλικία (± 3 έτη), στην κατανομή του φύλου και στον ΔΜΣ (± 1 kg/m²). Η αντιστοίχιση της ομάδα ελέγχου όσον αφορά στον ΔΜΣ θεωρήθηκε πολύ σημαντική καθώς η σωματική λιπώδης μάζα έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της NAFLD. Παρόλα αυτά, η εύρεση παχύσαρκων ατόμων χωρίς στεάτωση ήταν πολύ δύσκολη, γι' αυτό και μια αντιστοίχιση 1:1 δεν επιτεύχθηκε.

Η μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» και την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1997).

Αξιολόγηση των συνηθειών του τρόπου ζωής

Η συνήθης διατροφική πρόσληψη των συμμετεχόντων (τόσο των ασθενών όσο και των υγιών μαρτύρων) κατά τη διάρκεια των 6 τελευταίων μηνών αξιολογήθηκε μέσω ενός έγκυρου για τον ελληνικό πληθυσμό, ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food Frequency Questionnaire - FFQ) 69 σημείων (Bountziouka et al., 2012). Η κατανάλωση κύριων ομάδων τροφίμων, συνολικών, χαμηλών και πλήρων σε λιπαρά γαλακτοκομικών προϊόντων, συνολικών, επεξεργασμένων και μη δημητριακών, κόκκινου κρέατος, πουλερικών, ψαριού, οσπρίων, λαχανικών, φρούτων, γλυκών, αναψυκτικών και ξηρών καρπών υπολογίστηκε σε μερίδες ανά ημέρα. Οι μερίδες προσδιορίστηκαν με βάση τις διατροφικές οδηγίες για τον ενήλικο ελληνικό πληθυσμό που δημοσιεύτηκαν το 1999 (1999). Η κατανάλωση αλκοόλ εκφράστηκε σε γραμμάρια αιθανόλης ανά ημέρα, η κατανάλωση καφέ σε

φορές κατανάλωσης καφέ ανά ημέρα, η κατανάλωση γλυκών σε μερίδες ανά ημέρα (1 μερίδα=1 μπάλα/κομμάτι παγωτού, 60 g σοκολάτας, 3-4 μπισκότα κ.λπ.) και η κατανάλωση αναψυκτικών σε μερίδες ανά ημέρα (1 μερίδα=1 κουτάκι 330 mL). Η διατροφική πρόσληψη αξιολογήθηκε επίσης μέσω 2 μη διαδοχικών διατροφικών ανακλήσεων 24ώρου, οι οποίες αναλύθηκαν όσον αφορά στην ενέργεια και στην κατανάλωση μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών με τη χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro, έκδοση 2.2 (Axxya Systems).

Το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας αξιολογήθηκε μέσω ενός έγκυρου για τον ελληνικό πληθυσμό ερωτηματολογίου (Athens Physical Activity Questionnaire – APAQ) (Kavouras, 2016). Ο συνολικός όγκος της φυσικής δραστηριότητας προσδιορίστηκε με τον υπολογισμό των συνολικών μεταβολικών ισοδυνάμων (MET) ανά λεπτό ανά ημέρα (MET-min/ημέρα). Τα MET-min/ημέρα υπολογίστηκαν επίσης και για την μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα, όπως το τένις και η γιόγκα. Επίσης εκτιμήθηκε και η διάρκεια των καθιστικών δραστηριοτήτων του ελεύθερου χρόνου όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης, τα ηλεκτρονικά παιχνίδια και το διάβασμα.

Οι συνολικές ώρες νυχτερινού ύπνου καθώς και η διάρκεια του μεσημεριανού ύπνου (σιέστα) ή άλλων τρόπων μεσημεριανής ξεκούρασης (π.χ. παρακολούθηση τηλεόρασης ή ανάπαυση στον καναπέ) καταγράφηκαν τόσο για τις καθημερινές όσο και για τα σαββατοκύριακα. Η σύντομη σιέστα ορίστηκε ως μεσημεριανός ύπνος ή ξεκούραση ≤ 1 ώρα/ημέρα και η ιδανική διάρκεια ύπνου ορίστηκε ως ώρες ύπνου ≥ 7 και ≤ 9 ώρες/ημέρα (Mukherjee et al., 2015).

Επίσης καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες και τη φαρμακευτική αγωγή τόσο των ασθενών όσο και των υγιών μαρτύρων.

Ανθρωπομετρική αξιολόγηση

Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (Seca Robusta 813, Hamburg, Germany) με ακρίβεια 100 g, ενώ το ύψος μετρήθηκε με αναστημόμετρο με ακρίβεια 0,5 cm. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε ως βάρος (kg) $\div$ ύψος στο τετράγωνο (m^2). Η περίμετρος μέσης (Waist Circumference – WC) (Yumuk et al., 2015) μετρήθηκε με μεζούρα με ακρίβεια 0,1 cm. Η αυξημένη περίμετρος μέσης ορίστηκε ως >102 cm για τους άνδρες και >88 cm για τις γυναίκες.

Αξιολόγηση βιοχημικών δεικτών και δεικτών φλεγμονής

Η συλλογή του αίματος έγινε τόσο στους ασθενείς όσο και στους υγιείς μάρτυρες μετά από 12ωρη νηστεία. Τα δείγματα ορού και πλάσματος φυλάχθηκαν αμέσως στους -80°C . Η γλυκόζη, η ολική χοληστερόλη και η HDL χοληστερόλη μετρήθηκαν με τη χρήση ενζυμικής χρωματομετρικής μεθόδου (Cobas 8000 analyzer; Roche), ενώ η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Friedewald (Friedewald et al., 1972). Τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο (Cobas 8000 analyzer; Roche) και η ινσουλίνη με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας (E170 modular analyzer; Roche). Ο δείκτης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance – Ομοιοστατικό Μοντέλο Αξιολόγησης της Αντίστασης στη δράση της Ινσουλίνης) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Matthews (Matthews et al., 1985). Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουν δημοσιευτεί το 2009 (Alberti et al., 2009).

Η ALT, η AST και η γGT μετρήθηκαν με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο (Cobas 8000 analyzer; Roche), ενώ η CRP υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) μετρήθηκε με τη χρήση της μεθόδου της νεφελομετρίας (BN II nephelometer; Siemens). Ο TNF- α και η αδιπονεκτίνη μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (Quantikine/immunoassay kit; R&D Systems, Minneapolis). Ο συντελεστής ενδο-διακύμανσης ήταν $<7\%$ για τον TNF- α και $<5\%$ για την αδιπονεκτίνη. Ο συντελεστής δια-διακύμανσης ήταν $<8\%$ για τις μετρήσεις τόσο του TNF- α όσο και της αδιπονεκτίνης.

Shear-wave ελαστογραφία ήπατος

Ογδόντα πέντε από τους εκατό ασθενείς είχαν αξιόπιστες μετρήσεις ηπατικής ακαμψίας (Liver Stiffness Measurements – LSM) (σε kPa) μέσω της χρήσης εγκάρσιων κυμάτων δύο διαστάσεων που εφαρμόστηκαν με τη χρήση του συστήματος υπερήχων Aixplorer Multi-WaveTM (Supersonic Imagine S.A., Aix-en-Provence, France). Η εξέταση θεωρήθηκε αξιόπιστη αν είχαν ληφθεί τουλάχιστον πέντε έγκυρες μετρήσεις βασισμένες σε καλό υπερηχογραφικό σήμα σε συνδυασμό με χαμηλό κλάσμα της διακύμανσης προς τη μέση τιμή όλων των έγκυρων μετρήσεων ανά εξέταση ($<25\%$).

Ανάπτυξη και βαθμολόγηση του δείκτη MedLifestyleIndex

Στη βιβλιογραφία, εκτός από τους δείκτες που μετρούν την ποιότητα της διατροφής των ατόμων, έχουν αναπτυχθεί και δημοσιευτεί και αρκετοί δείκτες με σκοπό τη μέτρηση του βαθμού προσκόλλησης των ατόμων σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής γενικότερα (Kim et al., 2004, Parekh et al., 2009, Manios et al., 2010, Darviri et al., 2014, Agha et al., 2014, McKenzie et al., 2014, Chiuve et al., 2014, Tabung et al., 2015, Manios et al., 2015, Sotos-Prieto et al., 2015, Buckland et al., 2015, McKenzie et al., 2015, Kenfield et al., 2016). Αυτοί οι δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο για την αποτίμηση της ποιότητας ζωής των ατόμων όσο και για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής και της πιθανότητας παρουσίας διάφορων νόσων και παθολογικών καταστάσεων. Στην παρούσα μελέτη αναπτύχθηκε ο δείκτης MedLifestyleIndex. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιήθηκε με στόχο τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής και των διάφορων κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με NAFLD καθώς και της πιθανότητας παρουσίας της νόσου. Συνιστώσες του δείκτη αυτού αποτέλεσαν οι εξής παράμετροι του τρόπου ζωής: 1)Ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας, ο οποίος αποτιμήθηκε με τη χρήση του δείκτη MedDietScore με εύρος τιμών 0-55 (Panagiotakos et al., 2006). Σε αυτή την περίπτωση το δείγμα μας χωρίστηκε με βάση τη διάμεσο (32), με τους συμμετέχοντες που είχαν βαθμολογία<32 στο δείκτη MedDietScore να παίρνουν 0 βαθμούς στο δείκτη μας και με τους συμμετέχοντες που είχαν βαθμολογία≥32 στο δείκτη MedDietScore να παίρνουν 1 βαθμό στο δείκτη μας, 2)Το κάπνισμα, με τους συμμετέχοντες που καπνίζουν να παίρνουν 0 βαθμούς και εκείνους που δεν καπνίζουν 1 βαθμό στο δείκτη, 3)Ο ΔΜΣ, με τους συμμετέχοντες που ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (ΔΜΣ≥25) να παίρνουν 0 βαθμούς και εκείνους που είχαν φυσιολογικό βάρος (ΔΜΣ<25) να παίρνουν 1 βαθμό στο δείκτη, 4)Η διάρκεια μέτριας έντασης φυσικής δραστηριότητας, με τους συμμετέχοντες που δεν επιτύγχαναν τη σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τουλάχιστον 150 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα με σκοπό την επίτευξη καλύτερης υγείας (WHO, 2010) να παίρνουν 0 βαθμούς και εκείνους που την επιτύγχαναν να παίρνουν 1 βαθμό στο δείκτη, 5)Η διάρκεια ύπνου, με τους συμμετέχοντες που δεν επιτύγχαναν την ιδανική διάρκεια ύπνου σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας (7-9 ώρες/ημέρα) (Mukherjee et al., 2015) να παίρνουν 0 βαθμούς και εκείνους που την επιτύγχαναν να παίρνουν 1 βαθμό στο δείκτη και 6)Ο χρόνος τηλεθέασης, με τους συμμετέχοντες που έβλεπαν τηλεόραση για 2 ή περισσότερες ώρες/ημέρα να παίρνουν 0

βαθμούς και εκείνους που έβλεπαν τηλεόραση για λιγότερο από 2 ώρες/ημέρα να παίρνουν 1 βαθμό στο δείκτη. Με βάση την παραπάνω βαθμολόγηση προκύπτει ότι ο δείκτης MedLifestyleIndex έχει εύρος τιμών 0-6, με μεγαλύτερες τιμές να φανερώνουν έναν υψηλότερο βαθμό προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής. Οι συνιστώσες του δείκτη MedLifestyleIndex καθώς και ο τρόπος με τον οποίο βαθμολογήθηκε φαίνονται συνοπτικά στον **Πίνακα 3**.

Συνιστώσα	Τιμή συνιστώσας	Βαθμολογία δείκτη
MedDietScore	<32	0
	≥32	1
Κάπνισμα	Ναι	0
	Όχι	1
Δείκτης Μάζας Σώματος	≥25	0
	<25	1
Διάρκεια μέτριας έντασης φυσικής δραστηριότητας (λεπτά/εβδομάδα)	<150	0
	≥150	1
Διάρκεια ύπνου (ώρες/ημέρα)	<7 ή >9	0
	≥7 και ≤9	1
Χρόνος τηλεθέασης (ώρες/ημέρα)	≥2	0
	<2	1

Πίνακας 3: Οι συνιστώσες και ο τρόπος βαθμολόγησης του δείκτη MedLifestyleIndex

Στατιστική ανάλυση

Από την ανάλυση στατιστικής ισχύος για τον ορισμό του μεγέθους του δείγματος προέκυψε ότι για να επιτευχθεί ένα αποτέλεσμα επίδρασης ίσο με 0,5, παράλληλα με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5% και στατιστική ισχύ μεγαλύτερη του 80%, απαιτούνταν πενήντα πέντε άτομα σε κάθε ομάδα [οι υπολογισμοί εκτελέστηκαν στο λογισμικό STATA software (Texas, USA)].

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση και οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτη συχνότητα. Η κανονικότητα των δεδομένων ελέγχθηκε με τη χρήση του τεστ Shapiro-Wilk και γραφικά μέσω ιστογραμμάτων. Τα τεστ χ^2 , t-τεστ του Student για

δύο ανεξάρτητα δείγματα ή Mann-Whitney U χρησιμοποιήθηκαν όπου χρειαζόταν για την αξιολόγηση των διαφορών ανάμεσα στους ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες. Οι συσχετίσεις μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και των διάφορων κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με NAFLD αξιολογήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης του Spearman (ρ). Το μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και του δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR, καθώς και της ηπατικής ακαμψίας, μετά τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και της πιθανότητας παρουσίας της NAFLD, μετά τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (έκδοση 21.0; SPSS 2012, Chicago).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά τόσο των ασθενών με NAFLD όσο και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων φαίνονται στον **Πίνακα 4**. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 46 έτη και των μαρτύρων 45 έτη. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν άνδρες και υπέρβαροι. Παρόλο που οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς την ηλικία, το φύλο και τον ΔΜΣ, οι ασθενείς έτειναν να έχουν μεγαλύτερη περίμετρο μέσης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Πίνακας 4: Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με NAFLD και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων			
Χαρακτηριστικό	Ασθενείς (N=100)	Μάρτυρες (N=55)	p*
Ηλικία (έτη)	46±12	45±12	0,73
Φύλο (άνδρες) N (%)	72 (72%)	34 (62%)	0,21
Σωματικό βάρος (kg)	84±12,1	81,9±12,3	0,29
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,3±2,6	27,9±3,5	0,39
Αυξημένη περίμετρος μέσης ^a (ναι) N (%)	56 (56%)	22 (40%)	0,07

^a>102 cm για τους άνδρες και >88 cm για τις γυναίκες

* p≤0,05

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

Όσον αφορά στα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, οι ασθενείς εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ALT, AST, γGT και TNF-α (p<0,05), ενώ είχαν σε στατιστικά μεγαλύτερη συχνότητα μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (p<0,05) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Επίσης οι ασθενείς εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης (p<0,001) και αδιπνεκτίνης (p=0,001) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι σχετικές διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων φαίνονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5: Διαφορές σε κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων			
Χαρακτηριστικό	Ασθενείς (N=100)	Μάρτυρες (N=55)	p*
Μεταβολικό σύνδρομο (ναι) N (%)	33 (33%)	5 (9,1%)	0,001
Υπέρταση (ναι) N (%)	31 (31%)	5 (9,1%)	0,002
HOMA-IR	2,9±1,8	1,9±1,6	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	207,6±40,9	205,7±44,3	0,73
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	144,5±40,5	135,2±37,4	0,26
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	37,7±18,1	50,1±16,5	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	126,9±56,1	101,8±59,5	0,001
ALT (IU/L)	69,3±46	15,3±5,8	<0,001
AST (IU/L)	37,8±19,4	24,8±6,9	<0,001
γGT (IU/L)	105,3±113,1	20,2±12,2	<0,001
Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	6,2±4,7	9,9±7,8	0,001
TNF-α (pg/mL)	4,2±3	2,4±3,5	<0,001
Ηπατική ακαμψία (kPa) (N=85)	7,2±4,7	-	-

* p≤0,05

γGT: γ-Γλουταμυλ-Τρανσπεπτιδάση, **ALT:** Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, **AST:** Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, **HDL:** Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, **HOMA-IR:** Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, **LDL:** Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, **TNF-α:** Παράγοντας νέκρωσης όγκων α

Στον **Πίνακα 6** φαίνονται οι διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων όσον αφορά σε διάφορα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα συνολικής και μέτριας έντασης φυσικής δραστηριότητας ($p<0,05$), μεγαλύτερη διάρκεια τηλεθέασης ($p=0,044$), ενώ κάπνιζαν σε μικρότερο ποσοστό σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($p=0,049$).

Πίνακας 6: Διαφορές σε χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων			
Χαρακτηριστικό	Ασθενείς (N=100)	Μάρτυρες (N=55)	p*
Συνολικά MET/ημέρα	2045±286,5	2164,6±259,1	0,006
MET μέτριας έντασης/ημέρα	229,1±273,8	330,3±269,5	0,004
Διάρκεια ύπνου (ώρες/ημέρα)	7,4±1,4	7,6±1,7	0,41
Ιδανική διάρκεια ύπνου ^a (ναι) N (%)	69 (69%)	32 (58,2%)	0,47
Χρόνος τηλεθέασης (ώρες/ημέρα)	3,3±1,9	2,7±1,4	0,044
Κάπνισμα (ναι) N (%)	27 (27%)	24 (43,6%)	0,049

^a≥7 ώρες και ≤9 ώρες/ημέρα

* p≤0,05

MET: Μεταβολικό ισοδύναμο

Στον **Πίνακα 7** παρουσιάζονται οι διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων όσον αφορά στην κατανάλωση διάφορων ομάδων τροφίμων και στην προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα (δείκτης MedDietScore) καθώς και σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής (δείκτης MedLifestyleIndex). Σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, οι ασθενείς κατανάλωναν λιγότερους ξηρούς καρπούς (p=0,03), λιγότερα πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα (p=0,032), λιγότερα λαχανικά (p=0,006), περισσότερα γλυκά (p=0,003), ενώ έπιναν λιγότερο αλκοόλ (p=0,006) και καφέ (p=0,012). Τέλος, εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη προσκόλληση σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής (p=0,017) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Πίνακας 7: Διαφορές σε ομάδες τροφίμων, MedDietScore και MedLifestyleIndex μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των αντίστοιχων υγιών μαρτύρων			
Ομάδα τροφίμων (μερίδες/ημέρα)	Ασθενείς (N=100)	Μάρτυρες (N=55)	p*
Ξηροί καρποί	0,4±0,5	0,9±1,6	0,03
Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα	2,1±2,2	2,9±2,6	0,032
Γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών	1,3±1,5	0,9±1	0,13
Επεξεργασμένα δημητριακά	5,9±4,3	5,8±3,4	0,39
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	1±1,4	1,1±1,4	0,24
Πατάτες	0,7±0,8	0,9±0,7	0,012
Φρούτα	2±1,8	2,3±2,2	0,68
Λαχανικά	3,1±2	3,7±1,8	0,006
Όσπρια	0,5±0,4	0,4±0,3	0,049
Ψάρι	0,7±0,6	0,7±0,6	0,89
Κόκκινο κρέας	1,8±1,2	1,6±1,5	0,15
Πουλερικά	0,6±0,4	0,6±0,6	0,55
Γλυκά	1,5±1,3	0,9±0,8	0,003
Αναψυκτικά	0,2±0,3	0,1±0,3	0,25
Αλκοόλ (g αιθανόλης/ημέρα)	7,5±11,1	13,2±17,8	0,006
Καφές (φορές κατανάλωσης/ημέρα)	1,6±1,1	2,2±1,6	0,012
MedDietScore	32,4±4,5	33,0±4,6	0,37
MedLifestyleIndex	2,7±1	3,2±1,3	0,017

* p≤0,05

Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζονται οι μονοπαραγοντικές συσχετίσεις ανάμεσα στο δείκτη MedLifestyleIndex και σε διάφορα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών με NAFLD. Ο δείκτης MedLifestyleIndex συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR (p=0,008) και με την ηπατική ακαμψία (p<0,001), ενώ παρουσίασε τάση αρνητικής συσχέτισης με τα επίπεδα της ALT (p=0,06).

Πίνακας 8: Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και των διάφορων κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών με NAFLD

	MedLifestyleIndex	
	rho	p*
HOMA-IR	-0,272	0,008
Ολική χοληστερόλη	0,103	0,32
LDL χοληστερόλη	0,091	0,38
HDL χοληστερόλη	0,114	0,27
Τριγλυκερίδια	-0,086	0,41
ALT	-0,193	0,06
AST	-0,152	0,14
γGT	0,002	0,99
Αδιπονεκτίνη	0,118	0,31
TNF-α	0,039	0,74
hsCRP	-0,149	0,15
Ηπατική ακαμψία	-0,438	<0,001

rho: Συντελεστής συσχέτισης του Spearman

* $p \leq 0,05$

γGT: γ-Γλουταμυλ-Τρανσπεπτιδάση, **ALT:** Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, **AST:** Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, **HDL:** Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, **HOMA-IR:** Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, **hsCRP:** C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας, **LDL:** Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, **TNF-α:** Παράγοντας νέκρωσης όγκων α

Πίνακας 9: Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και του δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR (εξαρτημένη μεταβλητή)				
Εξαρτημένη μεταβλητή: logHOMA-IR	Μοντέλο 1^a		Μοντέλο 2^b	
	Συντελεστής β	p*	Συντελεστής β	p*
MedLifestyleIndex	-0,058	0,014	-0,049	0,03
Ηλικία (έτη)	0,003	0,28	0,005	0,05
Φύλο (άνδρες)	0,093	0,14	0,017	0,81
Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	-	-	-0,019	0,003
TNF-α (pg/mL)	-	-	0,015	0,06

^aΜοντέλο 1: Διόρθωση για ηλικία και φύλο

^bΜοντέλο 2: Διόρθωση για ηλικία, φύλο, αδιπονεκτίνη και TNF-α

* p≤0,05

logHOMA-IR: Λογάριθμος του ομοιοστατικού μοντέλου αξιολόγησης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (HOMA-IR), **TNF-α:** Παράγοντας νέκρωσης όγκων α

Η αξιολόγηση της συσχέτισης του δείκτη MedLifestyleIndex με τον δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR έγινε μέσω του μοντέλου της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης όπως φαίνεται στον **Πίνακα 9**. Μετά από διόρθωση για ηλικία και φύλο (μοντέλο 1) ή για ηλικία, φύλο, αδιπονεκτίνη και TNF-α (μοντέλο 2) ο δείκτης MedLifestyleIndex συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη logHOMA-IR (συντελεστής β= -0,058, p=0,014 και συντελεστής β= -0,049, p=0,03 αντίστοιχα) στο δείγμα ασθενών της μελέτης. Με παρόμοιο τρόπο αξιολογήθηκε και η συσχέτιση του δείκτη MedLifestyleIndex με την ηπατική ακαμψία. Στο 1^ο μοντέλο έγινε διόρθωση για ηλικία και φύλο και ο δείκτης MedLifestyleIndex συσχετίστηκε αρνητικά με την ηπατική ακαμψία (συντελεστής β= -0,068, p<0,001). Στο 2^ο μοντέλο έγινε διόρθωση για ηλικία, φύλο και το δείκτη HOMA-IR και παρατηρήθηκε παρόμοια αρνητική συσχέτιση (συντελεστής β= -0,065, p=0,001), ενώ ο δείκτης MedLifestyleIndex συσχετίστηκε αρνητικά με την ηπατική ακαμψία και στο 3^ο μοντέλο, στο οποίο έγινε διόρθωση για ηλικία, φύλο, αδιπονεκτίνη, TNF-α και το δείκτη HOMA-IR (συντελεστής β= -0,061, p=0,004). Τα αντίστοιχα μοντέλα και οι συσχετίσεις φαίνονται στον **Πίνακα 10**.

Πίνακας 10: Αποτελέσματα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και της ηπατικής ακαμψίας (εξαρτημένη μεταβλητή)						
Εξαρτημένη μεταβλητή: logStiffness	Μοντέλο 1^a		Μοντέλο 2^b		Μοντέλο 3^c	
	Συντελεστής β	p*	Συντελεστής β	p*	Συντελεστής β	p*
MedLifestyleIndex	-0,068	<0,001	-0,065	0,001	-0,061	0,004
Ηλικία (έτη)	<0,001	0,86	<0,001	0,94	-0,002	0,32
Φύλο (άνδρες)	0,008	0,87	0,008	0,87	0,033	0,59
HOMA-IR	-	-	0,006	0,53	0,012	0,28
Αδιπονεκτίνη (μg/mL)	-	-	-	-	0,003	0,54
TNF-α (pg/mL)	-	-	-	-	0,002	0,74

^aΜοντέλο 1: Διόρθωση για ηλικία και φύλο

^bΜοντέλο 2: Διόρθωση για ηλικία, φύλο και δείκτη HOMA-IR

^cΜοντέλο 3: Διόρθωση για ηλικία, φύλο, δείκτη HOMA-IR, αδιπονεκτίνη και TNF-α

* p≤0,05

HOMA-IR: Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, **logStiffness:** Λογάριθμος της ηπατικής ακαμψίας (Stiffness), **TNF-α:** Παράγοντας νέκρωσης όγκων α

Τέλος, πραγματοποιήθηκε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση με σκοπό την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και της πιθανότητας παρουσίας της NAFLD. Όταν έγινε διόρθωση τόσο για ηλικία και φύλο (μοντέλο 1), όσο και για ηλικία, φύλο και το δείκτη HOMA-IR (μοντέλο 2), όσο και για ηλικία, φύλο, αδιπονεκτίνη, TNF-α και τον δείκτη HOMA-IR (μοντέλο 3), ο δείκτης MedLifestyleIndex δε φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με χαμηλότερη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 11**.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του δείκτη MedLifestyleIndex και της πιθανότητας παρουσίας της NAFLD									
	Μοντέλο 1^a			Μοντέλο 2^b			Μοντέλο 3^c		
	ΣΛ	95% ΔΕ	p*	ΣΛ	95% ΔΕ	p*	ΣΛ	95% ΔΕ	p*
MedLifestyleIndex	0,74	0,54-1,02	0,07	0,82	0,59-1,14	0,24	0,78	0,53-1,15	0,22

^aΜοντέλο 1: Διόρθωση για ηλικία και φύλο

^bΜοντέλο 2: Διόρθωση για ηλικία, φύλο και δείκτη HOMA-IR

^cΜοντέλο 3: Διόρθωση για ηλικία, φύλο, δείκτη HOMA-IR, αδιπονεκτίνη και TNF-α

* p≤0,05

ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης, **ΣΛ:** Λόγος σχετικών πιθανοτήτων, **HOMA-IR:** Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, **TNF-α:** Παράγοντας νέκρωσης όγκων α

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία είχε ως στόχο τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων ανάμεσα σε διάφορες παραμέτρους του τρόπου ζωής και στην πιθανότητα παρουσίας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Οι παράμετροι του τρόπου ζωής που μελετήθηκαν ήταν ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής διαίτας, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος, η διάρκεια μέτριας έντασης φυσικής δραστηριότητας, η διάρκεια ύπνου και ο χρόνος τηλεθέασης. Για το σκοπό αυτό αναπτύχθηκε και βαθμολογήθηκε ο δείκτης MedLifestyleIndex, στον οποίο συμπεριλήφθηκαν όλες οι παραπάνω παράμετροι του τρόπου ζωής. Όπως φάνηκε από την ανάλυση των δεδομένων, ο δείκτης αυτός διέφερε μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των υγιών μαρτύρων, με τους ασθενείς να εμφανίζουν έναν χαμηλότερο βαθμό προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής. Παρόλα αυτά, ο δείκτης MedLifestyleIndex δε συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Μεταξύ των ασθενών ο δείκτης αυτός συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και TNF-α και με την ηπατική ακαμψία μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης HOMA-IR και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και TNF-α.

Σε δύο δημοσιεύσεις που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη φάνηκε ότι τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και η ιδανική διάρκεια ύπνου συσχετίστηκαν με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου και η κατανάλωση γλυκών με αυξημένη πιθανότητα, μετά τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες στη μία περίπτωση (Katsagoni et al., 2016a), ενώ στη δεύτερη περίπτωση φάνηκε ότι η προσκόλληση σε ένα πρότυπο του τρόπου ζωής το οποίο χαρακτηρίζεται από υγιεινές διατροφικές συνήθειες (αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών, λαχανικών και ψαριού) και ιδανική διάρκεια ύπνου συσχετίστηκε αρνητικά με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και την ηπατική ακαμψία μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, ενώ η προσκόλληση σε ένα πρότυπο που περιλαμβάνει αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρων σε λιπαρά, επεξεργασμένων δημητριακών, πατάτας και κόκκινου κρέατος καθώς και αυξημένο χρόνο τηλεθέασης συσχετίστηκε θετικά με την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (Katsagoni et al., 2016b).

Ελάχιστες μελέτες στη βιβλιογραφία έχουν προσπαθήσει να αποτιμήσουν συνολικότερα τον τρόπο ζωής και να τον συσχετίσουν με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Δύο μελέτες από την ίδια επιστημονική ομάδα έχουν συσχετίσει παραμέτρους του τρόπου ζωής με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Στην πρώτη περίπτωση τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, ο αυξημένος ΔΜΣ και η μειωμένη διάρκεια ύπνου (Trovato et al., 2016a) και στη δεύτερη περίπτωση ο αυξημένος ΔΜΣ, ο χαμηλός βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας, τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, η μειωμένη έκθεση στον ήλιο και η υιοθέτηση ενός προτύπου δίαιτας δυτικού τύπου (Trovato et al., 2016b) συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου, ενώ ο αυξημένος ΔΜΣ, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και ο χαμηλός βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας φάνηκαν να είναι οι ισχυρότεροι παράγοντες που συσχετίστηκαν με τη βαρύτητα της νόσου. Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη MedLifestyleIndex και στην πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Μία πιθανή εξήγηση για το γεγονός αυτό είναι ότι άλλοι παράγοντες, πιο σημαντικοί για τον καθορισμό της παρουσίας της νόσου, μπορεί να επηρεάζουν αυτή τη σχέση. Για παράδειγμα, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (μετρημένη μέσω του δείκτη HOMA-IR) που είναι και παθογενετικός μηχανισμός της νόσου μπορεί να αποτελεί έναν πιο σημαντικό παράγοντα, με αποτέλεσμα η σχέση ανάμεσα στο δείκτη και την πιθανότητα παρουσίας της νόσου να αποδυναμώνεται. Παρόλα αυτά, η παρούσα μελέτη ήταν η πρώτη που μελέτησε συνδυαστικά έξι παραμέτρους του τρόπου ζωής (βαθμός προσκόλλησης στη μεσογειακή δίαιτα, κάπνισμα, ΔΜΣ, επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, διάρκεια ύπνου και χρόνος τηλεθέασης) σε σχέση με την παρουσία της NAFLD, ενώ ήταν και η πρώτη μελέτη που δημιούργησε έναν δείκτη που τις συμπεριέλαβε όλες, αποτιμώντας συνολικά την προσκόλληση σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής και διερευνώντας την πιθανή συσχέτισή της με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων, ο δείκτης MedLifestyleIndex συσχετίστηκε αρνητικά με την ηπατική ακαμψία. Σε άλλες μελέτες που έχουν συσχετίσει κάποιες από τις συνιστώσες του δείκτη με την ηπατική ακαμψία έχει φανεί ότι η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, η οποία είναι αποτέλεσμα ενός μικρού σε διάρκεια ύπνου συσχετίζεται θετικά με το βαθμό της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς που εμφανίζουν ίνωση (Bernsmeier et al., 2015), ενώ το ιστορικό καπνίσματος για περισσότερα από 10 πακετο-έτη έχει συσχετιστεί με προχωρημένη ίνωση (Zein et al., 2011a). Ο αυξημένος ΔΜΣ έχει επίσης ανιχνευθεί ως ένας παράγοντας που

συμβάλλει στην παρουσία ίνωσης σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD (Zelber-Sagi et al., 2017).

Όσον αφορά στη συσχέτιση του δείκτη MedLifestyleIndex με το δείκτη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης HOMA-IR, σε παρόμοιες μελέτες έχει φανεί ότι η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρα ως αποτέλεσμα ενός μικρού σε διάρκεια ύπνου συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης σε ασθενείς με NAFLD (Bernsmeier et al., 2015). Όσον αφορά στη συνιστώσα της διατροφής, φαίνεται ότι ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης (Kontogianni et al., 2014). Η συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με τα βελτιωμένα επίπεδα ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης είναι επίσης καλά τεκμηριωμένη (Borghouts and Keizer, 2000).

Η παρούσα μελέτη είχε κάποιους περιορισμούς. Καθώς πρόκειται για μια επιδημιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε αιτιολογικά συμπεράσματα ή να διευκρινίσουμε υποκείμενους μηχανισμούς. Δεδομένου του γεγονότος ότι οι ασθενείς και οι υγιείς μάρτυρες διέφεραν σε αρκετά κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά και παρόλο που αρκετοί συγχυτικοί παράγοντες επιλέχθηκαν με προσοχή για την ανάλυση των δεδομένων, η πιθανότητα κάποιος συγχυτικός παράγοντας να έχει παραμείνει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επιπρόσθετα η μελέτη ήταν ευάλωτη στο σφάλμα ανάκλησης. Τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, παρόλο που είναι εύκολα στη χρήση τους και δεν κοστίζουν πολύ, απαιτούν την ανάκληση πληροφοριών σχετικά με την κατανάλωση τροφής στο παρελθόν, πολλές φορές αποτελούν μια σχετικά δύσκολη διανοητική εργασία για εκείνους που τα συμπληρώνουν, δεν ποσοτικοποιούν τα τρόφιμα με μεγάλη ακρίβεια και τα συγκεντρώνουν σε ομάδες περιορίζοντας τη συνήθη ποικιλομορφία της διαιτητικής πρόσληψης. Επίσης η αξιολόγηση της NAFLD έγινε κυρίως με τη χρήση της ελαστογραφίας ήπατος αντί για τη βιοψία ήπατος που είναι και η μέθοδος αναφοράς. Βέβαια, επειδή η βιοψία ήπατος είναι μια επεμβατική διαδικασία με πιθανούς κινδύνους για διάφορες επιπλοκές, η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων για την αξιολόγηση της ηπατικής ακαμψίας και της ίνωσης έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται ευρέως. Συγκεκριμένα, η shear-wave ελαστογραφία παρέχει αυξημένη διαγνωστική ακρίβεια σε σχέση με άλλες μεθόδους ελαστογραφίας και περιορίζει κάποιους φυσικούς περιορισμούς όπως η παρουσία παχυσαρκίας.

Συμπερασματικά, ο βαθμός προσκόλλησης σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής μετρημένος μέσω του δείκτη MedLifestyleIndex συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα ηπατικής ακαμψίας και αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στο δείγμα ασθενών της μελέτης μας ανεξάρτητα από διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, ενώ δε φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1997. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA*, 277, 925-6.
1999. Ministry of Health & Welfare of Greece. Dietary guidelines for adults in Greece. *Arch Hellenic Med*, 516-524.
2004. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363, 157-63.
- ABDELMALEK, M. F., SUZUKI, A., GUY, C., UNALP-ARIDA, A., COLVIN, R., JOHNSON, R. J. & DIEHL, A. M. 2010. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51, 1961-71.
- ABID, A., TAHA, O., NSEIR, W., FARAH, R., GROSOVSKI, M. & ASSY, N. 2009. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol*, 51, 918-24.
- ADAMS, L. A. & LINDOR, K. D. 2007. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol*, 17, 863-9.
- ADAMS, L. A., LYMP, J. F., ST SAUVER, J., SANDERSON, S. O., LINDOR, K. D., FELDSTEIN, A. & ANGULO, P. 2005a. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 129, 113-21.
- ADAMS, L. A., SANDERSON, S., LINDOR, K. D. & ANGULO, P. 2005b. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*, 42, 132-8.
- ADAMS, L. A., ZEIN, C. O., ANGULO, P. & LINDOR, K. D. 2004. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 99, 2365-8.
- AFZALI, A., WEISS, N. S., BOYKO, E. J. & IOANNOU, G. N. 2010. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*, 52, 578-89.
- AGHA, G., LOUCKS, E. B., TINKER, L. F., WARING, M. E., MICHAUD, D. S., FORAKER, R. E., LI, W., MARTIN, L. W., GREENLAND, P., MANSON, J. E. & EATON, C. B. 2014. Healthy lifestyle and decreasing risk of heart failure in women: the Women's Health Initiative observational study. *J Am Coll Cardiol*, 64, 1777-85.
- AITHAL, G. P., THOMAS, J. A., KAYE, P. V., LAWSON, A., RYDER, S. D., SPENDLOVE, I., AUSTIN, A. S., FREEMAN, J. G., MORGAN, L. & WEBBER, J. 2008. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 135, 1176-84.
- ALBERTI, K. G., ECKEL, R. H., GRUNDY, S. M., ZIMMET, P. Z., CLEEMAN, J. I., DONATO, K. A., FRUCHART, J. C., JAMES, W. P., LORIA, C. M. & SMITH, S. C., JR. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, 1640-5.
- ALLER, R., DE LUIS, D. A., IZAOLA, O., CONDE, R., GONZALEZ SAGRADO, M., PRIMO, D., DE LA FUENTE, B. & GONZALEZ, J. 2011. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 15, 1090-5.
- ANGULO, P. 2002. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 346, 1221-31.
- ANGULO, P., HUI, J. M., MARCHESINI, G., BUGIANESI, E., GEORGE, J., FARRELL, G. C., ENDERS, F., SAKSENA, S., BURT, A. D., BIDA, J. P., LINDOR, K., SANDERSON, S. O., LENZI, M., ADAMS, L. A., KENCH, J., THERNEAU, T. M. & DAY, C. P. 2007. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45, 846-54.

- ANGULO, P., KEACH, J. C., BATTS, K. P. & LINDOR, K. D. 1999. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 30, 1356-62.
- ANSTEE, Q. M., TARGHER, G. & DAY, C. P. 2013. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10, 330-44.
- ANTY, R., MARJOUX, S., IANNELLI, A., PATOURAUX, S., SCHNECK, A. S., BONNAFOUS, S., GIRE, C., AMZOLINI, A., BEN-AMOR, I., SAINT-PAUL, M. C., MARINE-BARJOAN, E., PARIENTE, A., GUGENHEIM, J., GUAL, P. & TRAN, A. 2012. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*, 57, 1090-6.
- ARAYA, J., RODRIGO, R., VIDELA, L. A., THIELEMANN, L., ORELLANA, M., PETTINELLI, P. & PONIACHIK, J. 2004. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*, 106, 635-43.
- ARGO, C. K., NORTHUP, P. G., AL-OSAIMI, A. M. & CALDWELL, S. H. 2009. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 51, 371-9.
- ASCHA, M. S., HANOUNEH, I. A., LOPEZ, R., TAMIMI, T. A., FELDSTEIN, A. F. & ZEIN, N. N. 2010. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 51, 1972-8.
- ASSY, N., NASSER, G., KAMAYSE, I., NSEIR, W., BENIASHVILI, Z., DJIBRE, A. & GROSOVSKI, M. 2008. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol*, 22, 811-6.
- ATHYROS, V. G., MIKHAILIDIS, D. P., DIDANGELOS, T. P., GIOULEME, O. I., LIBEROPOULOS, E. N., KARAGIANNIS, A., KAKAFIKA, A. I., TZIOMALOS, K., BURROUGHS, A. K. & ELISAF, M. S. 2006. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin*, 22, 873-83.
- BACCHI, E., NEGRI, C., TARGHER, G., FACCIOLI, N., LANZA, M., ZOPPINI, G., ZANOLIN, E., SCHENA, F., BONORA, E. & MOGHETTI, P. 2013. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*, 58, 1287-95.
- BAE, J. C., SUH, S., PARK, S. E., RHEE, E. J., PARK, C. Y., OH, K. W., PARK, S. W., KIM, S. W., HUR, K. Y., KIM, J. H., LEE, M. S., LEE, M. K., KIM, K. W. & LEE, W. Y. 2012. Regular exercise is associated with a reduction in the risk of NAFLD and decreased liver enzymes in individuals with NAFLD independent of obesity in Korean adults. *PLoS One*, 7, e46819.
- BALMER, M. L., SIEGRIST, K., ZIMMERMANN, A. & DUFOUR, J. F. 2009. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*, 29, 1184-8.
- BAMBHA, K., BELT, P., ABRAHAM, M., WILSON, L. A., PABST, M., FERRELL, L., UNALP-ARIDA, A. & BASS, N. 2012. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 55, 769-80.
- BAMBHA, K., WILSON, L. A., UNALP, A., LOOMBA, R., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., BRUNT, E. M. & BASS, N. M. 2014. Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int*, 34, 1250-8.
- BEDOJNI, G., MIGLIOLI, L., MASUTTI, F., CASTIGLIONE, A., CROCE, L. S., TIRIBELLI, C. & BELLENTANI, S. 2007. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*, 46, 1387-91.
- BEDOSSA, P., POITOU, C., VEYRIE, N., BOUILLLOT, J. L., BASDEVANT, A., PARADIS, V., TORDJMAN, J. & CLEMENT, K. 2012. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*, 56, 1751-9.
- BEER, N. L., TRIBBLE, N. D., MCCULLOCH, L. J., ROOS, C., JOHNSON, P. R., ORHO-MELANDER, M. & GLOYN, A. L. 2009. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose

- and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*, 18, 4081-8.
- BELFORT, R., HARRISON, S. A., BROWN, K., DARLAND, C., FINCH, J., HARDIES, J., BALAS, B., GASTALDELLI, A., TIO, F., PULCINI, J., BERRIA, R., MA, J. Z., DWIVEDI, S., HAVRANEK, R., FINCKE, C., DEFRONZO, R., BANNAYAN, G. A., SCHENKER, S. & CUSI, K. 2006. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 355, 2297-307.
- BELLENTANI, S., SACCOCCIO, G., MASUTTI, F., CROCE, L. S., BRANDI, G., SASSO, F., CRISTANINI, G. & TIRIBELLI, C. 2000. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*, 132, 112-7.
- BELLENTANI, S. & TIRIBELLI, C. 2001. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol*, 35, 531-7.
- BENSON, S. C., PERSHADSINGH, H. A., HO, C. I., CHITTIBOYINA, A., DESAI, P., PRAVENEC, M., QI, N., WANG, J., AVERY, M. A. & KURTZ, T. W. 2004. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*, 43, 993-1002.
- BERNSMEIER, C., WEISSKOPF, D. M., PFLUEGER, M. O., MOSIMANN, J., CAMPANA, B., TERRACCIANO, L., BEGLINGER, C., HEIM, M. H. & CAJOCHEN, C. 2015. Sleep Disruption and Daytime Sleepiness Correlating with Disease Severity and Insulin Resistance in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Comparison with Healthy Controls. *PLoS One*, 10, e0143293.
- BERTOLOTTI, M., LONARDO, A., MUSSI, C., BALDELLI, E., PELLEGRINI, E., BALLESTRI, S., ROMAGNOLI, D. & LORIA, P. 2014. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol*, 20, 14185-204.
- BIRERDINC, A., STEPANOVA, M., PAWLOSKI, L. & YOUNOSSI, Z. M. 2012. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 35, 76-82.
- BLUHER, M. 2010. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*, 21, 38-43.
- BORGHOUTS, L. B. & KEIZER, H. A. 2000. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*, 21, 1-12.
- BOUNTZIOUKA, V., BATHRELLOU, E., GIOTOPOULOU, A., KATSAGONI, C., BONOU, M., VALLIANOU, N., BARBETSEAS, J., AVGERINOS, P. C. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2012. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 22, 659-67.
- BROWNING, J. D., BAKER, J. A., ROGERS, T., DAVIS, J., SATAPATI, S. & BURGESS, S. C. 2011. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr*, 93, 1048-52.
- BROWNING, J. D., SZCZEPANIAK, L. S., DOBBINS, R., NUREMBERG, P., HORTON, J. D., COHEN, J. C., GRUNDY, S. M. & HOBBS, H. H. 2004. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 40, 1387-95.
- BUCKLAND, G., TRAVIER, N., HUERTA, J. M., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., SIERSEMA, P. D., SKEIE, G., WEIDERPASS, E., ENGESET, D., ERICSON, U., OHLSSON, B., AGUDO, A., ROMIEU, I., FERRARI, P., FREISLING, H., COLORADO-YOHAR, S., LI, K., KAAKS, R., PALA, V., CROSS, A. J., RIBOLI, E., TRICHOPOULOU, A., LAGIOU, P., BAMIA, C., BOUTRON-RUAULT, M. C., FAGHERAZZI, G., DARTOIS, L., MAY, A. M., PEETERS, P. H., PANICO, S., JOHANSSON, M., WALLNER, B., PALLI, D., KEY, T. J., KHAW, K. T., ARDANAZ, E., OVERVAD, K., TJONNELAND, A., DORRONSORO, M., SANCHEZ, M. J., QUIROS, J. R.,

- NACCARATI, A., TUMINO, R., BOEING, H. & GONZALEZ, C. A. 2015. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*, 137, 598-606.
- BUGIANESI, E., LEONE, N., VANNI, E., MARCHESINI, G., BRUNELLO, F., CARUCCI, P., MUSSO, A., DE PAOLIS, P., CAPUSSOTTI, L., SALIZZONI, M. & RIZZETTO, M. 2002. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 123, 134-40.
- BUGIANESI, E., MOSCATIELLO, S., CIARAVELLA, M. F. & MARCHESINI, G. 2010. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des*, 16, 1941-51.
- BUZZETTI, E., PINZANI, M. & TSOCHATZIS, E. A. 2016. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65, 1038-48.
- BYRNE, C. D. 2012. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabet Med*, 29, 1098-107.
- BYRNE, C. D., OLUFADI, R., BRUCE, K. D., CAGAMPANG, F. R. & AHMED, M. H. 2009. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*, 116, 539-64.
- BYRNE, C. D. & TARGHER, G. 2014. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34, 1155-61.
- CABALLERIA, L., PERA, G., AULADELL, M. A., TORAN, P., MUNOZ, L., MIRANDA, D., ALUMA, A., CASAS, J. D., SANCHEZ, C., GIL, D., AUBA, J., TIBAU, A., CANUT, S., BERNAD, J. & AIZPURUA, M. M. 2010. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22, 24-32.
- CALES, P., LAINE, F., BOURSIER, J., DEUGNIER, Y., MOAL, V., OBERTI, F., HUNAULT, G., ROUSSELET, M. C., HUBERT, I., LAAFI, J., DUCLUZEAUX, P. H. & LUNEL, F. 2009. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol*, 50, 165-73.
- CALLE, E. E., RODRIGUEZ, C., WALKER-THURMOND, K. & THUN, M. J. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 348, 1625-38.
- CAMPBELL, P. T., NEWTON, C. C., PATEL, A. V., JACOBS, E. J. & GAPSTUR, S. M. 2012. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care*, 35, 1835-44.
- CAPANNI, M., CALELLA, F., BIAGINI, M. R., GENISE, S., RAIMONDI, L., BEDOGNI, G., SVEGLIATI-BARONI, G., SOFI, F., MILANI, S., ABBATE, R., SURRENTI, C. & CASINI, A. 2006. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 23, 1143-51.
- CATALANO, D., MARTINES, G. F., TONZUSO, A., PIRRI, C., TROVATO, F. M. & TROVATO, G. M. 2010. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*, 55, 3200-6.
- CHALASANI, N., YOUNOSSI, Z., LAVINE, J. E., DIEHL, A. M., BRUNT, E. M., CUSI, K., CHARLTON, M. & SANYAL, A. J. 2012a. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55, 2005-23.
- CHALASANI, N., YOUNOSSI, Z., LAVINE, J. E., DIEHL, A. M., BRUNT, E. M., CUSI, K., CHARLTON, M. & SANYAL, A. J. 2012b. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American

- Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 142, 1592-609.
- CHAN, R., WONG, V. W., CHU, W. C., WONG, G. L., LI, L. S., LEUNG, J., CHIM, A. M., YEUNG, D. K., SEA, M. M., WOO, J., CHAN, F. K. & CHAN, H. L. 2015. Diet-Quality Scores and Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. *PLoS One*, 10, e0139310.
- CHARLTON, M. R., BURNS, J. M., PEDERSEN, R. A., WATT, K. D., HEIMBACH, J. K. & DIERKHISING, R. A. 2011. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*, 141, 1249-53.
- CHAVEZ-TAPIA, N. C., LIZARDI-CERVERA, J., PEREZ-BAUTISTA, O., RAMOS-OSTOS, M. H. & URIBE, M. 2006. Smoking is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 12, 5196-200.
- CHIUVE, S. E., COOK, N. R., SHAY, C. M., REXRODE, K. M., ALBERT, C. M., MANSON, J. E., WILLETT, W. C. & RIMM, E. B. 2014. Lifestyle-based prediction model for the prevention of CVD: the Healthy Heart Score. *J Am Heart Assoc*, 3, e000954.
- CHURCH, T. S., KUK, J. L., ROSS, R., PRIEST, E. L., BILTOFT, E. & BLAIR, S. N. 2006. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 130, 2023-30.
- CLARK, J. M., BRANCATI, F. L. & DIEHL, A. M. 2003. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*, 98, 960-7.
- COREY, K. E., LAI, M., GELRUD, L. G., MISDRAJI, J., BARLOW, L. L., ZHENG, H., ANDERSSON, K. L., THIIM, M., PRATT, D. S. & CHUNG, R. T. 2012. Non-high-density lipoprotein cholesterol as a biomarker for nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10, 651-6.
- CORTEZ-PINTO, H., JESUS, L., BARROS, H., LOPES, C., MOURA, M. C. & CAMILO, M. E. 2006. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr*, 25, 816-23.
- CUSI, K. 2009. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*, 13, 545-63.
- DAM-LARSEN, S., BECKER, U., FRANZMANN, M. B., LARSEN, K., CHRISTOFFERSEN, P. & BENDTSEN, F. 2009. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol*, 44, 1236-43.
- DAM-LARSEN, S., FRANZMANN, M., ANDERSEN, I. B., CHRISTOFFERSEN, P., JENSEN, L. B., SORENSEN, T. I., BECKER, U. & BENDTSEN, F. 2004. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*, 53, 750-5.
- DARVIRI, C., ALEXOPOULOS, E. C., ARTEMIADIS, A. K., TIGANI, X., KRANIOTOU, C., DARVYRI, P. & CHROUSOS, G. P. 2014. The Healthy Lifestyle and Personal Control Questionnaire (HLPCQ): a novel tool for assessing self-empowerment through a constellation of daily activities. *BMC Public Health*, 14, 995.
- DE MARCO, R., LOCATELLI, F., ZOPPINI, G., VERLATO, G., BONORA, E. & MUGGEO, M. 1999. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*, 22, 756-61.
- DE PIANO, A., PRADO, W. L., CARANTI, D. A., SIQUEIRA, K. O., STELLA, S. G., LOFRANO, M., TOCK, L., CRISTOFALO, D. M., LEDERMAN, H., TUFIK, S., DE MELLO, M. T. & DAMASO, A. R. 2007. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 44, 446-52.
- DIXON, J. B., BHATHAL, P. S. & O'BRIEN, P. E. 2001. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 121, 91-100.

- DUFOUR, J. F., ONETA, C. M., GONVERS, J. J., BIHL, F., CERNY, A., CEREDA, J. M., ZALA, J. F., HELBLING, B., STEUERWALD, M. & ZIMMERMANN, A. 2006. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4, 1537-43.
- DUNN, W., SANYAL, A. J., BRUNT, E. M., UNALP-ARIDA, A., DONOHUE, M., MCCULLOUGH, A. J. & SCHWIMMER, J. B. 2012. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol*, 57, 384-91.
- DUNN, W., XU, R. & SCHWIMMER, J. B. 2008a. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 47, 1947-54.
- DUNN, W., XU, R., WINGARD, D. L., ROGERS, C., ANGULO, P., YOUNOSSI, Z. M. & SCHWIMMER, J. B. 2008b. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*, 103, 2263-71.
- DUVNJAK, M., LEROTIC, I., BARSIC, N., TOMASIC, V., VIROVIC JUKIC, L. & VELAGIC, V. 2007. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 13, 4539-50.
- EGUCHI, Y., HYOGO, H., ONO, M., MIZUTA, T., ONO, N., FUJIMOTO, K., CHAYAMA, K. & SAIBARA, T. 2012. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol*, 47, 586-95.
- EKSTEDT, M., FRANZEN, L. E., MATHIESEN, U. L. & KECHAGIAS, S. 2012. Low clinical relevance of the nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) in predicting fibrosis progression. *Scand J Gastroenterol*, 47, 108-15.
- EKSTEDT, M., FRANZEN, L. E., MATHIESEN, U. L., THORELIUS, L., HOLMQVIST, M., BODEMAR, G. & KECHAGIAS, S. 2006. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 44, 865-73.
- FABBRINI, E., SULLIVAN, S. & KLEIN, S. 2010. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*, 51, 679-89.
- FALLO, F., DALLA POZZA, A., SONINO, N., LUPA, M., TONA, F., FEDERSPIG, G., ERMANI, M., CATENA, C., SOARDO, G., DI PIAZZA, L., BERNARDI, S., BERTOLOTTO, M., PINAMONTI, B., FABRIS, B. & SECHI, L. A. 2009. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19, 646-53.
- FAN, J. G., ZHU, J., LI, X. J., CHEN, L., LI, L., DAI, F., LI, F. & CHEN, S. Y. 2005a. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol*, 43, 508-14.
- FAN, J. G., ZHU, J., LI, X. J., CHEN, L., LU, Y. S., LI, L., DAI, F., LI, F. & CHEN, S. Y. 2005b. Fatty liver and the metabolic syndrome among Shanghai adults. *J Gastroenterol Hepatol*, 20, 1825-32.
- FAWCETT, K. A., GRIMSEY, N., LOOS, R. J., WHEELER, E., DALY, A., SOOS, M., SEMPLER, R., SYDDALL, H., COOPER, C., SINIOSSOGLU, S., O'RAHILLY, S., WAREHAM, N. J. & BARROSO, I. 2008. Evaluating the role of LPIN1 variation in insulin resistance, body weight, and human lipodystrophy in U.K. Populations. *Diabetes*, 57, 2527-33.
- FENKCI, S., SANSAN, A., ROTA, S. & ARDIC, F. 2006. Effects of resistance or aerobic exercises on metabolic parameters in obese women who are not on a diet. *Adv Ther*, 23, 404-13.
- FERNANDEZ-MIRANDA, C., PEREZ-CARRERAS, M., COLINA, F., LOPEZ-ALONSO, G., VARGAS, C. & SOLIS-HERRUZO, J. A. 2008. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 40, 200-5.

- FEROLLA, S. M., FERRARI, T. C., LIMA, M. L., REIS, T. O., TAVARES-JR, W. C., COUTO, O. F., VIDIGAL, P. V., FAUSTO, M. A. & COUTO, C. A. 2013. Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo)*, 68, 11-7.
- FIERBINTEANU-BRATICEVICI, C., DINA, I., PETRISOR, A., TRIBUS, L., NEGREANU, L. & CARSTOIU, C. 2010. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 16, 4784-91.
- FISHBEIN, M., CASTRO, F., CHERUKU, S., JAIN, S., WEBB, B., GLEASON, T. & STEVENS, W. R. 2005. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol*, 39, 619-25.
- FREEDMAN, N. D., EVERHART, J. E., LINDSAY, K. L., GHANY, M. G., CURTO, T. M., SHIFFMAN, M. L., LEE, W. M., LOK, A. S., DI BISCEGLIE, A. M., BONKOVSKY, H. L., HOEFS, J. C., DIENSTAG, J. L., MORISHIMA, C., ABNET, C. C. & SINHA, R. 2009. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 50, 1360-9.
- FRIEDEWALD, W. T., LEVY, R. I. & FREDRICKSON, D. S. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18, 499-502.
- FRITH, J., DAY, C. P., HENDERSON, E., BURT, A. D. & NEWTON, J. L. 2009. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*, 55, 607-13.
- FUCHS, C. S., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., GIOVANNUCCI, E. L., MANSON, J. E., KAWACHI, I., HUNTER, D. J., HANKINSON, S. E., HENNEKENS, C. H. & ROSNER, B. 1995. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med*, 332, 1245-50.
- GAN, S. K. & WATTS, G. F. 2008. Is adipose tissue lipolysis always an adaptive response to starvation?: implications for non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*, 114, 543-5.
- GAZIANO, J. M., GAZIANO, T. A., GLYNN, R. J., SESSO, H. D., AJANI, U. A., STAMPFER, M. J., MANSON, J. E., HENNEKENS, C. H. & BURING, J. E. 2000. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol*, 35, 96-105.
- GELATTI, U., COVOLO, L., FRANCESCHINI, M., PIRALI, F., TAGGER, A., RIBERO, M. L., TREVISI, P., MARTELLI, C., NARDI, G. & DONATO, F. 2005. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol*, 42, 528-34.
- GEORGOULIS, M., KONTOGIANNI, M. D., MARGARITI, A., TINIAKOS, D., FRAGOPOULOU, E., ZAFIROPOULOU, R. & PAPATHEODORIDIS, G. 2015. Associations between dietary intake and the presence of the metabolic syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet*, 28, 409-15.
- GEORGOULIS, M., KONTOGIANNI, M. D., TILELI, N., MARGARITI, A., FRAGOPOULOU, E., TINIAKOS, D., ZAFIROPOULOU, R. & PAPATHEODORIDIS, G. 2014. The impact of cereal grain consumption on the development and severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Nutr*, 53, 1727-35.
- GERBER, L., OTGONSUREN, M., MISHRA, A., ESCHEIK, C., BIRERDINC, A., STEPANOVA, M. & YOUNOSSI, Z. M. 2012. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*, 36, 772-81.
- GLOY, V. L., BRIEL, M., BHATT, D. L., KASHYAP, S. R., SCHAUER, P. R., MINGRONE, G., BUCHER, H. C. & NORDMANN, A. J. 2013. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 347, f5934.
- GRUNDY, S. M., BREWER, H. B., JR., CLEEMAN, J. I., SMITH, S. C., JR. & LENFANT, C. 2004. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood

- Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 433-8.
- GUERRERIO, A. L., COLVIN, R. M., SCHWARTZ, A. K., MOLLESTON, J. P., MURRAY, K. F., DIEHL, A., MOHAN, P., SCHWIMMER, J. B., LAVINE, J. E., TORBENSON, M. S. & SCHEIMANN, A. O. 2012. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*, 95, 892-900.
- GUILHERME, A., VIRBASIU, J. V., PURI, V. & CZECH, M. P. 2008. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9, 367-77.
- GUNJI, T., MATSUHASHI, N., SATO, H., FUJIBAYASHI, K., OKUMURA, M., SASABE, N. & URABE, A. 2009. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. *Am J Gastroenterol*, 104, 2189-95.
- GUO, R., LIONG, E. C., SO, K. F., FUNG, M. L. & TIPOE, G. L. 2015. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 14, 139-44.
- GUTIERREZ-GROBE, Y., CHAVEZ-TAPIA, N., SANCHEZ-VALLE, V., GAVILANES-ESPINAR, J. G., PONCIANO-RODRIGUEZ, G., URIBE, M. & MENDEZ-SANCHEZ, N. 2012. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. *Ann Hepatol*, 11, 350-5.
- HALLSWORTH, K., THOMA, C., MOORE, S., PLOETZ, T., ANSTEE, Q. M., TAYLOR, R., DAY, C. P. & TRENELL, M. I. 2015. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. *Frontline Gastroenterol*, 6, 44-51.
- HAMABE, A., UTO, H., IMAMURA, Y., KUSANO, K., MAWATARI, S., KUMAGAI, K., KURE, T., TAMAI, T., MORIUCHI, A., SAKIYAMA, T., OKETANI, M., IDO, A. & TSUBOUCHI, H. 2011. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol*, 46, 769-78.
- HANNUKAINEN, J. C., NUUTILA, P., BORRA, R., KAPRIO, J., KUJALA, U. M., JANATUINEN, T., HEINONEN, O. J., KAPANEN, J., VILJANEN, T., HAAPARANTA, M., RONNEMAA, T., PARKKOLA, R., KNUUTI, J. & KALLIOKOSKI, K. K. 2007. Increased physical activity decreases hepatic free fatty acid uptake: a study in human monozygotic twins. *J Physiol*, 578, 347-58.
- HARING, R., WALLASCHOFSKI, H., NAUCK, M., DORR, M., BAUMEISTER, S. E. & VOLZKE, H. 2009. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology*, 50, 1403-11.
- HARRISON, S. A. & DAY, C. P. 2007. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut*, 56, 1760-9.
- HARRISON, S. A., OLIVER, D., ARNOLD, H. L., GOGIA, S. & NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. 2008. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*, 57, 1441-7.
- HASHEMI KANI, A., ALAVIAN, S. M., ESMAILZADEH, A., ADIBI, P. & AZADBAKHT, L. 2013. Dietary Quality Indices and Biochemical Parameters Among Patients With Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Hepat Mon*, 13, e10943.
- HASHIMOTO, E., YATSUJI, S., TOBARI, M., TANIAI, M., TORII, N., TOKUSHIGE, K. & SHIRATORI, K. 2009. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 44 Suppl 19, 89-95.
- HAUFE, S., ENGELI, S., KAST, P., BOHNKE, J., UTZ, W., HAAS, V., HERMSDORF, M., MAHLER, A., WIESNER, S., BIRKENFELD, A. L., SELL, H., OTTO, C., MEHLING, H., LUFT, F. C., ECKEL, J., SCHULZ-MENGER, J., BOSCHMANN, M. & JORDAN, J. 2011. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*, 53, 1504-14.

- HAUKELAND, J. W., KONOPSKI, Z., EGGESBO, H. B., VON VOLKMANN, H. L., RASCHPICHLER, G., BJORO, K., HAALAND, T., LOBERG, E. M. & BIRKELAND, K. 2009. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 44, 853-60.
- HELAJARVI, H., PAHKALA, K., HEINONEN, O. J., JUONALA, M., OIKONEN, M., TAMMELIN, T., HUTRI-KAHONEN, N., KAHONEN, M., LEHTIMAKI, T., MIKKILA, V., VIIKARI, J. & RAITAKARI, O. T. 2015. Television viewing and fatty liver in early midlife. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med*, 47, 519-26.
- HINNOUHO, G. M., CZERNICHOW, S., DUGRAVOT, A., BATTY, G. D., KIVIMAKI, M. & SINGH-MANOUX, A. 2013. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*, 36, 2294-300.
- HINO, A., ADACHI, H., ENOMOTO, M., FURUKI, K., SHIGETOH, Y., OHTSUKA, M., KUMAGAE, S., HIRAI, Y., JALALDIN, A., SATOH, A. & IMAIZUMI, T. 2007. Habitual coffee but not green tea consumption is inversely associated with metabolic syndrome: an epidemiological study in a general Japanese population. *Diabetes Res Clin Pract*, 76, 383-9.
- HOU, X. H., ZHU, Y. X., LU, H. J., CHEN, H. F., LI, Q., JIANG, S., XIANG, K. S. & JIA, W. P. 2011. Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol*, 26, 722-30.
- HSIEH, S. D., YOSHINAGA, H., MUTO, T. & SAKURAI, Y. 1998. Regular physical activity and coronary risk factors in Japanese men. *Circulation*, 97, 661-5.
- HU, X., HUANG, Y., BAO, Z., WANG, Y., SHI, D., LIU, F., GAO, Z. & YU, X. 2012. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC Gastroenterol*, 12, 123.
- HUBSCHER, S. G. 2006. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology*, 49, 450-65.
- HWANG, I. C., SUH, S. Y., SUH, A. R. & AHN, H. Y. 2011. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci*, 26, 386-91.
- HYOGO, H., TAZUMA, S., ARIHIRO, K., IWAMOTO, K., NABESHIMA, Y., INOUE, M., ISHITOBI, T., NONAKA, M. & CHAYAMA, K. 2008. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism*, 57, 1711-8.
- IKRAMUDDIN, S., KORNER, J., LEE, W. J., CONNETT, J. E., INABNET, W. B., BILLINGTON, C. J., THOMAS, A. J., LESLIE, D. B., CHONG, K., JEFFERY, R. W., AHMED, L., VELLA, A., CHUANG, L. M., BESSLER, M., SARR, M. G., SWAIN, J. M., LAQUA, P., JENSEN, M. D. & BANTLE, J. P. 2013. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*, 309, 2240-9.
- IMAIZUMI, H., TAKAHASHI, A., TANJI, N., ABE, K., SATO, Y., ANZAI, Y., WATANABE, H. & OHIRA, H. 2015. The Association between Sleep Duration and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among Japanese Men and Women. *Obes Facts*, 8, 234-42.
- ISHITOBI, T., HYOGO, H., TOKUMO, H., ARIHIRO, K. & CHAYAMA, K. 2014. Efficacy of probucol for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label pilot study. *Hepatol Res*, 44, 429-35.
- JUNIOR, W. S. & NONINO-BORGES, C. B. 2012. Clinical predictors of different grades of nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg*, 22, 248-52.
- KABIR, M., CATALANO, K. J., ANANTHARAYAN, S., KIM, S. P., VAN CITTERS, G. W., DEA, M. K. & BERGMAN, R. N. 2005. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288, E454-61.

- KALLWITZ, E. R., GUZMAN, G., TENCATE, V., VITELLO, J., LAYDEN-ALMER, J., BERKES, J., PATEL, R., LAYDEN, T. J. & COTLER, S. J. 2009. The histologic spectrum of liver disease in African-American, non-Hispanic white, and Hispanic obesity surgery patients. *Am J Gastroenterol*, 104, 64-9.
- KANERVA, N., SANDBOGE, S., KAARTINEN, N. E., MANNISTO, S. & ERIKSSON, J. G. 2014. Higher fructose intake is inversely associated with risk of nonalcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. *Am J Clin Nutr*, 100, 1133-8.
- KANG, H., GREENSON, J. K., OMO, J. T., CHAO, C., PETERMAN, D., ANDERSON, L., FOESS-WOOD, L., SHERBONDY, M. A. & CONJEEVARAM, H. S. 2006. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol*, 101, 2247-53.
- KATSAGONI, C. N., GEORGOULIS, M., PAPATHEODORIDIS, G. V., FRAGOPOULOU, E., IOANNIDOU, P., PAPAGEORGIOU, M., ALEXOPOULOU, A., PAPADOPOULOS, N., DEUTSCH, M. & KONTOGIANNI, M. D. 2016a. Associations Between Lifestyle Characteristics and the Presence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Metab Syndr Relat Disord*.
- KATSAGONI, C. N., GEORGOULIS, M., PAPATHEODORIDIS, G. V., PANAGIOTAKOS, D. B. & KONTOGIANNI, M. D. 2017. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*, 68, 119-132.
- KATSAGONI, C. N., PAPATHEODORIDIS, G. V., PAPAGEORGIOU, M. V., IOANNIDOU, P., DEUTSCH, M., ALEXOPOULOU, A., PAPADOPOULOS, N., FRAGOPOULOU, E. & KONTOGIANNI, M. D. 2016b. A "healthy diet-optimal sleep" lifestyle pattern is inversely associated with liver stiffness and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Appl Physiol Nutr Metab*, 1-7.
- KAVOURAS, S., MARAKI, MI, KOLLIA, M, ET AL 2016. Development, reliability and validity of a physical activity questionnaire for estimating energy expenditure in Greek adults. *Science Sports*.
- KEATING, S. E., HACKETT, D. A., GEORGE, J. & JOHNSON, N. A. 2012. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 57, 157-66.
- KEENAN, T., BLAHA, M. J., NASIR, K., SILVERMAN, M. G., TOTA-MAHARAJ, R., CARVALHO, J. A., CONCEICAO, R. D., BLUMENTHAL, R. S. & SANTOS, R. D. 2012. Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis. *Am J Cardiol*, 110, 1787-92.
- KENFIELD, S. A., BATISTA, J. L., JAHN, J. L., DOWNER, M. K., VAN BLARIGAN, E. L., SESSO, H. D., GIOVANNUCCI, E. L., STAMPFER, M. J. & CHAN, J. M. 2016. Development and Application of a Lifestyle Score for Prevention of Lethal Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 108.
- KIM, C. W., YUN, K. E., JUNG, H. S., CHANG, Y., CHOI, E. S., KWON, M. J., LEE, E. H., WOO, E. J., KIM, N. H., SHIN, H. & RYU, S. 2013. Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. *J Hepatol*, 59, 351-7.
- KIM, S., POPKIN, B. M., SIEGA-RIZ, A. M., HAINES, P. S. & ARAB, L. 2004. A cross-national comparison of lifestyle between China and the United States, using a comprehensive cross-national measurement tool of the healthfulness of lifestyles: the Lifestyle Index. *Prev Med*, 38, 160-71.
- KIRK, E., REEDS, D. N., FINCK, B. N., MAYURRANJAN, S. M., PATTERSON, B. W. & KLEIN, S. 2009. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*, 136, 1552-60.

- KIRPICH, I. A., MARSANO, L. S. & MCCLAIN, C. J. 2015. Gut-liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*, 48, 923-30.
- KISTLER, K. D., BRUNT, E. M., CLARK, J. M., DIEHL, A. M., SALLIS, J. F. & SCHWIMMER, J. B. 2011. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*, 106, 460-8; quiz 469.
- KLATSKY, A. L., MORTON, C., UDALTSOVA, N. & FRIEDMAN, G. D. 2006. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*, 166, 1190-5.
- KLEIN, E. A., THOMPSON, I. M., JR., TANGEN, C. M., CROWLEY, J. J., LUCIA, M. S., GOODMAN, P. J., MINASIAN, L. M., FORD, L. G., PARNES, H. L., GAZIANO, J. M., KARP, D. D., LIEBER, M. M., WALTHER, P. J., KLOTZ, L., PARSONS, J. K., CHIN, J. L., DARKE, A. K., LIPPMAN, S. M., GOODMAN, G. E., MEYSKENS, F. L., JR. & BAKER, L. H. 2011. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 306, 1549-56.
- KLEINER, D. E., BRUNT, E. M., VAN NATTA, M., BEHLING, C., CONTOS, M. J., CUMMINGS, O. W., FERRELL, L. D., LIU, Y. C., TORBENSON, M. S., UNALP-ARIDA, A., YEH, M., MCCULLOUGH, A. J. & SANYAL, A. J. 2005. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41, 1313-21.
- KOEHLER, E. M., SCHOUTEN, J. N., HANSEN, B. E., VAN ROOIJ, F. J., HOFMAN, A., STRICKER, B. H. & JANSSEN, H. L. 2012. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol*, 57, 1305-11.
- KONTOGIANNI, M. D., TILELI, N., MARGARITI, A., GEORGOULIS, M., DEUTSCH, M., TINIAKOS, D., FRAGOPOULOU, E., ZAFIROPOULOU, R., MANIOS, Y. & PAPATHEODORIDIS, G. 2014. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*, 33, 678-83.
- KOTRONEN, A. & YKI-JARVINEN, H. 2008. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28, 27-38.
- KRASNOFF, J. B., PAINTER, P. L., WALLACE, J. P., BASS, N. M. & MERRIMAN, R. B. 2008. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 47, 1158-66.
- KUO, C. F., YU, K. H., LUO, S. F., CHIU, C. T., KO, Y. S., HWANG, J. S., TSENG, W. Y., CHANG, H. C., CHEN, H. W. & SEE, L. C. 2010. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Rheumatol*, 39, 466-71.
- KWAK, M. S., KIM, D., CHUNG, G. E., KIM, W., KIM, Y. J. & YOON, J. H. 2015. Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance. *Liver Int*, 35, 944-52.
- KWON, O. W., JUN, D. W., LEE, S. M., LEE, K. N., LEE, H. L., LEE, O. Y., YOON, B. C. & CHOI, H. S. 2012. Carbohydrate but not fat is associated with elevated aminotransferases. *Aliment Pharmacol Ther*, 35, 1064-72.
- LAZO, M., HERNAEZ, R., EBERHARDT, M. S., BONEKAMP, S., KAMEL, I., GUALLAR, E., KOTEISH, A., BRANCATI, F. L. & CLARK, J. M. 2013. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*, 178, 38-45.
- LEAMY, A. K., EGNATCHIK, R. A. & YOUNG, J. D. 2013. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res*, 52, 165-74.
- LECLERCQ, I. A. & HORSMANS, Y. 2008. Nonalcoholic fatty liver disease: the potential role of nutritional management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11, 766-73.
- LEE, J. Y., KIM, K. M., LEE, S. G., YU, E., LIM, Y. S., LEE, H. C., CHUNG, Y. H., LEE, Y. S. & SUH, D. J. 2007. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living

- liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol*, 47, 239-44.
- LEE, Y. M., SUTEDJA, D. S., WAI, C. T., DAN, Y. Y., AUNG, M. O., ZHOU, L., CHENG, C. L., WEE, A. & LIM, S. G. 2008. A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Int*, 2, 196-201.
- LEUSCHNER, U. F., LINDENTHAL, B., HERRMANN, G., ARNOLD, J. C., ROSSLE, M., CORDES, H. J., ZEUZEM, S., HEIN, J. & BERG, T. 2010. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*, 52, 472-9.
- LIAO, X. H., CAO, X., LIU, J., XIE, X. H., SUN, Y. H. & ZHONG, B. H. 2013. Prevalence and features of fatty liver detected by physical examination in Guangzhou. *World J Gastroenterol*, 19, 5334-9.
- LINDOR, K. D., KOWDLEY, K. V., HEATHCOTE, E. J., HARRISON, M. E., JORGENSEN, R., ANGULO, P., LYMP, J. F., BURGART, L. & COLIN, P. 2004. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*, 39, 770-8.
- LIU, Y., DAI, M., BI, Y., XU, M., XU, Y., LI, M., WANG, T., HUANG, F., XU, B., ZHANG, J., LI, X., WANG, W. & NING, G. 2013. Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China. *J Epidemiol*, 23, 115-21.
- LOGUERCIO, C., DE SIMONE, T., FEDERICO, A., TERRACCIANO, F., TUCCILLO, C., DI CHICCO, M. & CARTENI, M. 2002. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol*, 97, 2144-6.
- LOGUERCIO, C., FEDERICO, A., TUCCILLO, C., TERRACCIANO, F., D'AURIA, M. V., DE SIMONE, C. & DEL VECCHIO BLANCO, C. 2005. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*, 39, 540-3.
- LONARDO, A. 1999. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Where do we stand and where are we going? *Dig Dis*, 17, 80-9.
- LONARDO, A., BALLESTRI, S., MARCHESINI, G., ANGULO, P. & LORIA, P. 2015a. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*, 47, 181-90.
- LONARDO, A., BELLENTANI, S., ARGO, C. K., BALLESTRI, S., BYRNE, C. D., CALDWELL, S. H., CORTEZ-PINTO, H., GRIECO, A., MACHADO, M. V., MIELE, L. & TARGHER, G. 2015b. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*, 47, 997-1006.
- LONARDO, A., BELLINI, M., TARTONI, P. & TONDELLI, E. 1997. The bright liver syndrome. Prevalence and determinants of a "bright" liver echopattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 29, 351-6.
- LONARDO, A., LOMBARDINI, S., SCAGLIONI, F., BALLESTRI, S., VERRONE, A. M., BERTOLOTTI, M., CARULLI, L., GANAZZI, D., CARULLI, N. & LORIA, P. 2006. Fatty liver, carotid disease and gallstones: a study of age-related associations. *World J Gastroenterol*, 12, 5826-33.
- LONARDO, A., LORIA, P., LEONARDI, F., BORSATTI, A., NERI, P., PULVIRENTI, M., VERRONE, A. M., BAGNI, A., BERTOLOTTI, M., GANAZZI, D. & CARULLI, N. 2002. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study. *Dig Liver Dis*, 34, 204-11.
- LOOMBA, R., BETTENCOURT, R. & BARRETT-CONNOR, E. 2009. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Aliment Pharmacol Ther*, 30, 1137-49.
- LOOMBA, R. & SANYAL, A. J. 2013. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10, 686-90.

- LOOMBA, R., YANG, H. I., SU, J., BRENNER, D., BARRETT-CONNOR, E., ILOEJE, U. & CHEN, C. J. 2013. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*, 177, 333-42.
- LORIA, P., ADINOLFI, L. E., BELLENTANI, S., BUGIANESI, E., GRIECO, A., FARGION, S., GASBARRINI, A., LOGUERCIO, C., LONARDO, A., MARCHESINI, G., MARRA, F., PERSICO, M., PRATI, D. & BARONI, G. S. 2010. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis*, 42, 272-82.
- LORIA, P., LONARDO, A., LOMBARDINI, S., CARULLI, L., VERRONE, A., GANAZZI, D., RUDILOSSO, A., D'AMICO, R., BERTOLOTTI, M. & CARULLI, N. 2005. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol*, 20, 1176-84.
- LUTCHMAN, G., MODI, A., KLEINER, D. E., PROMRAT, K., HELLER, T., GHANY, M., BORG, B., LOOMBA, R., LIANG, T. J., PREMKUMAR, A. & HOOFNAGLE, J. H. 2007. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 46, 424-9.
- MACHADO, M., MARQUES-VIDAL, P. & CORTEZ-PINTO, H. 2006. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*, 45, 600-6.
- MACHADO, M. V. & CORTEZ-PINTO, H. 2013. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol*, 58, 1007-19.
- MACHADO, M. V. & CORTEZ-PINTO, H. 2014a. Management of fatty liver disease with the metabolic syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 8, 487-500.
- MACHADO, M. V. & CORTEZ-PINTO, H. 2014b. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. *World J Gastroenterol*, 20, 12956-80.
- MAGER, D. R., PATTERSON, C., SO, S., ROGENSTEIN, C. D., WYKES, L. J. & ROBERTS, E. A. 2010. Dietary and physical activity patterns in children with fatty liver. *Eur J Clin Nutr*, 64, 628-35.
- MALAGUARNERA, M., VACANTE, M., ANTIC, T., GIORDANO, M., CHISARI, G., ACQUAVIVA, R., MASTROJENI, S., MALAGUARNERA, G., MISTRETTA, A., LI VOLTI, G. & GALVANO, F. 2012. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*, 57, 545-53.
- MANCO, M., CIAMPALINI, P. & NOBILI, V. 2010. Low levels of 25-hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51, 2229; author reply 2230.
- MANIOS, Y., KOURLABA, G., GRAMMATIKAKI, E., KOUBITSKI, A., SIATITSA, P. E., VANDOROU, A., KYRIAKOU, K., DEDE, V. & MOSCHONIS, G. 2010. Development of a lifestyle-diet quality index for primary schoolchildren and its relation to insulin resistance: the Healthy Lifestyle-Diet Index. *Eur J Clin Nutr*, 64, 1399-406.
- MANIOS, Y., MOSCHONIS, G., PAPANDREOU, C., POLITIDOU, E., NAOUMI, A., PEPPAS, D., MAVROGIANNI, C., LIONIS, C. & CHROUSOS, G. P. 2015. Revised Healthy Lifestyle-Diet Index and associations with obesity and iron deficiency in schoolchildren: The Healthy Growth Study. *J Hum Nutr Diet*, 28 Suppl 2, 50-8.
- MANNISTO, V. T., SIMONEN, M., SOININEN, P., TIAINEN, M., KANGAS, A. J., KAMINSKA, D., VENESMAA, S., KAKELA, P., KARJA, V., GYLLING, H., ALA-KORPELA, M. & PIHLAJAMAKI, J. 2014. Lipoprotein subclass metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *J Lipid Res*, 55, 2676-84.
- MARCHESINI, G., BUGIANESI, E., FORLANI, G., CERRELLI, F., LENZI, M., MANINI, R., NATALE, S., VANNI, E., VILLANOVA, N., MELCHIONDA, N. & RIZZETTO, M. 2003. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37, 917-23.

- MARCHESINI, G., PETTA, S. & DALLE GRAVE, R. 2016. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology*, 63, 2032-43.
- MASTERTON, G. S., PLEVRIS, J. N. & HAYES, P. C. 2010. Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 31, 679-92.
- MATTEONI, C. A., YOUNOSSI, Z. M., GRAMLICH, T., BOPARAI, N., LIU, Y. C. & MCCULLOUGH, A. J. 1999. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*, 116, 1413-9.
- MATTHEWS, D. R., HOSKER, J. P., RUDENSKI, A. S., NAYLOR, B. A., TREACHER, D. F. & TURNER, R. C. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412-9.
- MAXIMOS, M., BRIL, F., PORTILLO SANCHEZ, P., LOMONACO, R., ORSAK, B., BIERNACKI, D., SUMAN, A., WEBER, M. & CUSI, K. 2015. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 61, 153-60.
- MCCARTHY, E. M. & RINELLA, M. E. 2012. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet*, 112, 401-9.
- MCKENZIE, F., ELLISON-LOSCHMANN, L., JEFFREYS, M., FIRESTONE, R., PEARCE, N. & ROMIEU, I. 2014. Healthy lifestyle and risk of breast cancer for indigenous and non-indigenous women in New Zealand: a case control study. *BMC Cancer*, 14, 12.
- MCKENZIE, F., FERRARI, P., FREISLING, H., CHAJES, V., RINALDI, S., DE BATLLE, J., DAHM, C. C., OVERVAD, K., BAGLIETTO, L., DARTOIS, L., DOSSUS, L., LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., TRICHOPOULOU, A., KROGH, V., PANICO, S., TUMINO, R., ROSSO, S., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., MAY, A., PEETERS, P. H., WEIDERPASS, E., BUCKLAND, G., SANCHEZ, M. J., NAVARRO, C., ARDANAZ, E., ANDERSSON, A., SUND, M., ERICSON, U., WIRFALT, E., KEY, T. J., TRAVIS, R. C., GUNTER, M., RIBOLI, E., VERGNAUD, A. C. & ROMIEU, I. 2015. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. *Int J Cancer*, 136, 2640-8.
- MCPHERSON, S., STEWART, S. F., HENDERSON, E., BURT, A. D. & DAY, C. P. 2010. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 59, 1265-9.
- MERAT, S., MALEKZADEH, R., SOHRABI, M. R., SOTOUDEH, M., RAKHSHANI, N., SOHRABPOUR, A. A. & NASERIMOGHADAM, S. 2003. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol*, 38, 414-8.
- MERRIMAN, R. B., FERRELL, L. D., PATTI, M. G., WESTON, S. R., PABST, M. S., AOUIZERAT, B. E. & BASS, N. M. 2006. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 44, 874-80.
- MESSIER, V., KARELIS, A. D., ROBILLARD, M. E., BELLEFEUILLE, P., BROCHU, M., LAVOIE, J. M. & RABASA-LHORET, R. 2010. Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism*, 59, 20-4.
- MICHELOTTI, G. A., MACHADO, M. V. & DIEHL, A. M. 2013. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10, 656-65.
- MILLER, E. R., 3RD, PASTOR-BARRIUSO, R., DALAL, D., RIEMERSMA, R. A., APPEL, L. J. & GUALLAR, E. 2005. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 142, 37-46.
- MIYAKE, T., KUMAGI, T., FURUKAWA, S., HIROOKA, M., KAWASAKI, K., KOIZUMI, M., TODO, Y., YAMAMOTO, S., TOKUMOTO, Y., IKEDA, Y., ABE, M., KITAI, K., MATSUURA, B. & HIASA,

- Y. 2015. Short sleep duration reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease onset in men: a community-based longitudinal cohort study. *J Gastroenterol*, 50, 583-9.
- MODI, A. A., FELD, J. J., PARK, Y., KLEINER, D. E., EVERHART, J. E., LIANG, T. J. & HOOFNAGLE, J. H. 2010. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology*, 51, 201-9.
- MOFRAD, P., CONTOS, M. J., HAQUE, M., SARGEANT, C., FISHER, R. A., LUKETIC, V. A., STERLING, R. K., SHIFFMAN, M. L., STRAVITZ, R. T. & SANYAL, A. J. 2003. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*, 37, 1286-92.
- MOLLOY, J. W., CALCAGNO, C. J., WILLIAMS, C. D., JONES, F. J., TORRES, D. M. & HARRISON, S. A. 2012. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology*, 55, 429-36.
- MORIYA, A., IWASAKI, Y., OHGUCHI, S., KAYASHIMA, E., MITSUMUNE, T., TANIGUCHI, H., IKEDA, F., SHIRATORI, Y. & YAMAMOTO, K. 2011. Alcohol consumption appears to protect against non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 33, 378-88.
- MOSCATIELLO, S., DI LUZIO, R., BUGIANESI, E., SUPPINI, A., HICKMAN, I. J., DI DOMIZIO, S., DALLE GRAVE, R. & MARCHESINI, G. 2011. Cognitive-behavioral treatment of nonalcoholic Fatty liver disease: a propensity score-adjusted observational study. *Obesity (Silver Spring)*, 19, 763-70.
- MUKHERJEE, S., PATEL, S. R., KALES, S. N., AYAS, N. T., STROHL, K. P., GOZAL, D. & MALHOTRA, A. 2015. An Official American Thoracic Society Statement: The Importance of Healthy Sleep. Recommendations and Future Priorities. *Am J Respir Crit Care Med*, 191, 1450-8.
- MUMMADI, R. R., KASTURI, K. S., CHENNAREDDYGARI, S. & SOOD, G. K. 2008. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 1396-402.
- MUSSO, G., CASSADER, M., ROSINA, F. & GAMBINO, R. 2012. 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 trials. *Diabetologia*, 55, 885-904.
- MUSSO, G., GAMBINO, R., CASSADER, M. & PAGANO, G. 2010. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 52, 79-104.
- MUSSO, G., GAMBINO, R., CASSADER, M. & PAGANO, G. 2011. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*, 43, 617-49.
- MUSSO, G., GAMBINO, R., DE MICHELIELI, F., BIROLI, G., PREMOLI, A., PAGANO, G., BO, S., DURAZZO, M. & CASSADER, M. 2007. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake. *Am J Clin Nutr*, 86, 661-71.
- MUSSO, G., GAMBINO, R., DE MICHELIELI, F., CASSADER, M., RIZZETTO, M., DURAZZO, M., FAGA, E., SILLI, B. & PAGANO, G. 2003. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 37, 909-16.
- NASCIMBENI, F., PAIS, R., BELLENTANI, S., DAY, C. P., RATZIU, V., LORIA, P. & LONARDO, A. 2013. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol*, 59, 859-71.
- NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. & CALDWELL, S. H. 2003. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 37, 1202-19.
- NEWTON, J. L., JONES, D. E., HENDERSON, E., KANE, L., WILTON, K., BURT, A. D. & DAY, C. P. 2008. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates

- with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut*, 57, 807-13.
- NISSEN, S. E., NICHOLLS, S. J., WOLSKI, K., NESTO, R., KUPFER, S., PEREZ, A., JURE, H., DE LAROCHELLIERE, R., STANILOAE, C. S., MAVROMATIS, K., SAW, J., HU, B., LINCOFF, A. M. & TUZCU, E. M. 2008. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*, 299, 1561-73.
- NOUREDDIN, M., YATES, K. P., VAUGHN, I. A., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., SANYAL, A. J., MCCULLOUGH, A., MERRIMAN, R., HAMEED, B., DOO, E., KLEINER, D. E., BEHLING, C. & LOOMBA, R. 2013. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology*, 58, 1644-54.
- ODDY, W. H., HERBISON, C. E., JACOBY, P., AMBROSINI, G. L., O'SULLIVAN, T. A., AYONRINDE, O. T., OLYNYK, J. K., BLACK, L. J., BEILIN, L. J., MORI, T. A., HANDS, B. P. & ADAMS, L. A. 2013. The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *Am J Gastroenterol*, 108, 778-85.
- OLIVEIRA, C. P., DE LIMA SANCHES, P., DE ABREU-SILVA, E. O. & MARCADENTI, A. 2016. Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Res*, 2016, 4597246.
- ONG, J. P., PITTS, A. & YOUNOSSI, Z. M. 2008. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 49, 608-12.
- ONI, E. T., KALATHIYA, R., ANENI, E. C., MARTIN, S. S., BLAHA, M. J., FELDMAN, T., AGATSTON, A. S., BLUMENTHAL, R. S., CONCEICAO, R. D., CARVALHO, J. A., SANTOS, R. D. & NASIR, K. 2015. Relation of physical activity to prevalence of nonalcoholic Fatty liver disease independent of cardiometabolic risk. *Am J Cardiol*, 115, 34-9.
- OUYANG, X., CIRILLO, P., SAUTIN, Y., MCCALL, S., BRUCHETTE, J. L., DIEHL, A. M., JOHNSON, R. J. & ABDELMALEK, M. F. 2008. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 48, 993-9.
- OYA, J., NAKAGAMI, T., SASAKI, S., JIMBA, S., MURAKAMI, K., KASAHARA, T., WASADA, T., SEKIGUCHI, H., HASEGAWA, M., ENDO, Y. & IWAMOTO, Y. 2010. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr*, 64, 1179-85.
- PAGADALA, M. R. & MCCULLOUGH, A. J. 2012. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: not all about body mass index. *Am J Gastroenterol*, 107, 1859-61.
- PAN, X. R., LI, G. W., HU, Y. H., WANG, J. X., YANG, W. Y., AN, Z. X., HU, Z. X., LIN, J., XIAO, J. Z., CAO, H. B., LIU, P. A., JIANG, X. G., JIANG, Y. Y., WANG, J. P., ZHENG, H., ZHANG, H., BENNETT, P. H. & HOWARD, B. V. 1997. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20, 537-44.
- PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C. & STEFANADIS, C. 2006. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 16, 559-68.
- PAPANDREOU, D., KARABOUTA, Z., PANTOLEON, A. & ROUSSO, I. 2012a. Investigation of anthropometric, biochemical and dietary parameters of obese children with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Appetite*, 59, 939-44.
- PAPANDREOU, D., KARABOUTA, Z. & ROUSSO, I. 2012b. Are dietary cholesterol intake and serum cholesterol levels related to nonalcoholic Fatty liver disease in obese children? *Cholesterol*, 2012, 572820.

- PAREKH, S., KING, D., OWEN, N. & JAMROZIK, K. 2009. Spousal concordance and reliability of the 'Prudence Score' as a summary of diet and lifestyle. *Aust N Z J Public Health*, 33, 320-4.
- PARK, H., SHIMA, T., YAMAGUCHI, K., MITSUYOSHI, H., MINAMI, M., YASUI, K., ITOH, Y., YOSHIKAWA, T., FUKUI, M., HASEGAWA, G., NAKAMURA, N., OHTA, M., OBAYASHI, H. & OKANOUE, T. 2011. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 46, 101-7.
- PARK, Y. W., ZHU, S., PALANIAPPAN, L., HESHKA, S., CARNETHON, M. R. & HEYMSFIELD, S. B. 2003. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 163, 427-36.
- PASCHOS, P. & PALETAS, K. 2009. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*, 13, 9-19.
- PATT, C. H., YOO, H. Y., DIBADJ, K., FLYNN, J. & THULUVATH, P. J. 2003. Prevalence of transaminase abnormalities in asymptomatic, healthy subjects participating in an executive health-screening program. *Dig Dis Sci*, 48, 797-801.
- PERLSTEIN, T. S., GUMIENIAK, O., WILLIAMS, G. H., SPARROW, D., VOKONAS, P. S., GAZIANO, M., WEISS, S. T. & LITONJUA, A. A. 2006. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension*, 48, 1031-6.
- PERSEGHIN, G., LATTUADA, G., DE COBELLI, F., RAGOGNA, F., NTALI, G., ESPOSITO, A., BELLONI, E., CANU, T., TERRUZZI, I., SCIFO, P., DEL MASCHIO, A. & LUZI, L. 2007. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care*, 30, 683-8.
- PERSEGHIN, G., PRICE, T. B., PETERSEN, K. F., RODEN, M., CLINE, G. W., GEROW, K., ROTHMAN, D. L. & SHULMAN, G. I. 1996. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med*, 335, 1357-62.
- PETERSEN, K. F., DUFOUR, S., FENG, J., BEFROY, D., DZIURA, J., DALLA MAN, C., COBELLI, C. & SHULMAN, G. I. 2006. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 18273-7.
- PETTA, S., CAMMA, C., CABIBI, D., DI MARCO, V. & CRAXI, A. 2011. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 34, 757-66.
- PETTA, S., GRIMAUDO, S., CAMMA, C., CABIBI, D., DI MARCO, V., LICATA, G., PIPITONE, R. M. & CRAXI, A. 2012. IL28B and PNPLA3 polymorphisms affect histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 56, 1356-62.
- PETTA, S., MIELE, L., BUGIANESI, E., CAMMA, C., ROSSO, C., BOCCIA, S., CABIBI, D., DI MARCO, V., GRIMAUDO, S., GRIECO, A., PIPITONE, R. M., MARCHESINI, G. & CRAXI, A. 2014. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 9, e87523.
- PEVERILL, W., POWELL, L. W. & SKOIEN, R. 2014. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci*, 15, 8591-638.
- PINTO, C. G., MAREGA, M., CARVALHO, J. A., CARMONA, F. G., LOPES, C. E., CESCHINI, F. L., BOCALINI, D. S. & FIGUEIRA JUNIOR, A. J. 2015. Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men. *Einstein (Sao Paulo)*, 13, 34-40.
- POREPA, L., RAY, J. G., SANCHEZ-ROMEY, P. & BOOTH, G. L. 2010. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ*, 182, E526-31.
- PORTILLO-SANCHEZ, P., BRIL, F., MAXIMOS, M., LOMONACO, R., BIERNACKI, D., ORSAK, B., SUBBARAYAN, S., WEBB, A., HECHT, J. & CUSI, K. 2015. High Prevalence of Nonalcoholic

- Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 2231-8.
- RAFIQ, N., BAI, C., FANG, Y., SRISHORD, M., MCCULLOUGH, A., GRAMLICH, T. & YOUNOSSI, Z. M. 2009. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 234-8.
- RATZIU, V., DE LEDINGHEN, V., OBERTI, F., MATHURIN, P., WARTELE-BLADOU, C., RENOU, C., SOGNI, P., MAYNARD, M., LARREY, D., SERFATY, L., BONNEFONT-ROUSSELOT, D., BASTARD, J. P., RIVIERE, M. & SPENARD, J. 2011. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 54, 1011-9.
- RATZIU, V., GIRAL, P., CHARLOTTE, F., BRUCKERT, E., THIBAUT, V., THEODOROU, I., KHALIL, L., TURPIN, G., OPOLON, P. & POYNARD, T. 2000. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, 118, 1117-23.
- RATZIU, V., MASSARD, J., CHARLOTTE, F., MESSOUS, D., IMBERT-BISMUT, F., BONYHAY, L., TAHIRI, M., MUNTEANU, M., THABUT, D., CADRANEL, J. F., LE BAIL, B., DE LEDINGHEN, V. & POYNARD, T. 2006. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*, 6, 6.
- RICCI, G., CANDUCCI, E., PASINI, V., ROSSI, A., BERSANI, G., RICCI, E. & ALVISI, V. 2011. Nutrient intake in Italian obese patients: relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*, 27, 672-6.
- RICE, B., JANSSEN, I., HUDSON, R. & ROSS, R. 1999. Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. *Diabetes Care*, 22, 684-91.
- ROCHA, P. M., BARATA, J. T., MINDERICO, C. S., SILVA, A. M., TEIXEIRA, P. J. & SARDINHA, L. B. 2011. Visceral abdominal and subfascial femoral adipose tissue have opposite associations with liver fat in overweight and obese premenopausal caucasian women. *J Lipids*, 2011, 154672.
- ROSENBERG, W. M., VOELKER, M., THIEL, R., BECKA, M., BURT, A., SCHUPPAN, D., HUBSCHER, S., ROSKAMS, T., PINZANI, M. & ARTHUR, M. J. 2004. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, 127, 1704-13.
- ROSS, R., DAGNONE, D., JONES, P. J., SMITH, H., PADDAGS, A., HUDSON, R. & JANSSEN, I. 2000. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 133, 92-103.
- ROTMAN, Y., KOH, C., ZMUDA, J. M., KLEINER, D. E. & LIANG, T. J. 2010. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 52, 894-903.
- RUDERMAN, N., CHISHOLM, D., PI-SUNYER, X. & SCHNEIDER, S. 1998. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*, 47, 699-713.
- RUDWILL, F., BERGOUIGNAN, A., GASTEBOIS, C., GAUQUELIN-KOCH, G., LEFAI, E., BLANC, S. & SIMON, C. 2015. Effect of enforced physical inactivity induced by 60-day of bed rest on hepatic markers of NAFLD in healthy normal-weight women. *Liver Int*, 35, 1700-6.
- RUHL, C. E. & EVERHART, J. E. 2005a. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology*, 129, 1928-36.
- RUHL, C. E. & EVERHART, J. E. 2005b. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3, 1260-8.

- RYAN, C. K., JOHNSON, L. A., GERMIN, B. I. & MARCOS, A. 2002. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl*, 8, 1114-22.
- RYU, S., CHANG, Y., KIM, S. G., CHO, J. & GUALLAR, E. 2011. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*, 60, 860-6.
- SANYAL, A. J. 2002. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123, 1705-25.
- SANYAL, A. J., BRUNT, E. M., KLEINER, D. E., KOWDLEY, K. V., CHALASANI, N., LAVINE, J. E., RATZIU, V. & MCCULLOUGH, A. 2011. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 54, 344-53.
- SANYAL, A. J., CHALASANI, N., KOWDLEY, K. V., MCCULLOUGH, A., DIEHL, A. M., BASS, N. M., NEUSCHWANDER-TETRI, B. A., LAVINE, J. E., TONASCIA, J., UNALP, A., VAN NATTA, M., CLARK, J., BRUNT, E. M., KLEINER, D. E., HOOFNAGLE, J. H. & ROBUCK, P. R. 2010. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 362, 1675-85.
- SATHIARAJ, E., CHUTKE, M., REDDY, M. Y., PRATAP, N., RAO, P. N., REDDY, D. N. & RAGHUNATH, M. 2011. A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population. *Eur J Clin Nutr*, 65, 533-7.
- SCHNEIDER, A. L., LAZO, M., SELVIN, E. & CLARK, J. M. 2014. Racial differences in nonalcoholic fatty liver disease in the U.S. population. *Obesity (Silver Spring)*, 22, 292-9.
- SCHULT, A., ERIKSSON, H., WALLERSTEDT, S. & KACZYNSKI, J. 2011. Overweight and hypertriglyceridemia are risk factors for liver cirrhosis in middle-aged Swedish men. *Scand J Gastroenterol*, 46, 738-44.
- SETJI, T. L., HOLLAND, N. D., SANDERS, L. L., PEREIRA, K. C., DIEHL, A. M. & BROWN, A. J. 2006. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 1741-7.
- SHEN, L., FAN, J. G., SHAO, Y., ZENG, M. D., WANG, J. R., LUO, G. H., LI, J. Q. & CHEN, S. Y. 2003. Prevalence of nonalcoholic fatty liver among administrative officers in Shanghai: an epidemiological survey. *World J Gastroenterol*, 9, 1106-10.
- SHI, L., LIU, Z. W., LI, Y., GONG, C., ZHANG, H., SONG, L. J., HUANG, C. Y. & LI, M. 2012. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle/dietary habits among university faculty and staff in Chengdu. *Biomed Environ Sci*, 25, 383-91.
- SINGAL, A. G., MANJUNATH, H., YOPP, A. C., BEG, M. S., MARRERO, J. A., GOPAL, P. & WALJEE, A. K. 2014. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 109, 325-34.
- SINGH, D. K., SAKHUJA, P., MALHOTRA, V., GONDAL, R. & SARIN, S. K. 2008. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*, 53, 1967-76.
- SINGH, S., ALLEN, A. M., WANG, Z., PROKOP, L. J., MURAD, M. H. & LOOMBA, R. 2015. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13, 643-54 e1-9; quiz e39-40.
- SIROTA, J. C., MCFANN, K., TARGHER, G., JOHNSON, R. J., CHONCHOL, M. & JALAL, D. I. 2013. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*, 62, 392-9.
- SMEDILE, A. & BUGIANESI, E. 2005. Steatosis and hepatocellular carcinoma risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 9, 291-3.

- SMITH-WARNER, S. A., SPIEGELMAN, D., YAUN, S. S., VAN DEN BRANDT, P. A., FOLSOM, A. R., GOLDBOHN, R. A., GRAHAM, S., HOLMBERG, L., HOWE, G. R., MARSHALL, J. R., MILLER, A. B., POTTER, J. D., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C., WOLK, A. & HUNTER, D. J. 1998. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*, 279, 535-40.
- SODERBERG, C., STAL, P., ASKLING, J., GLAUMANN, H., LINDBERG, G., MARMUR, J. & HULTCRANTZ, R. 2010. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*, 51, 595-602.
- SOLGA, S., ALKHURAISSHE, A. R., CLARK, J. M., TORBENSON, M., GREENWALD, A., DIEHL, A. M. & MAGNUSON, T. 2004. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*, 49, 1578-83.
- SOOKOIAN, S., CASTANO, G. O., BURGUENO, A. L., GIANOTTI, T. F., ROSSELLI, M. S. & PIROLA, C. J. 2009. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res*, 50, 2111-6.
- SOTOS-PRIETO, M., MORENO-FRANCO, B., ORDOVAS, J. M., LEON, M., CASASNOVAS, J. A. & PENALVO, J. L. 2015. Design and development of an instrument to measure overall lifestyle habits for epidemiological research: the Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE) index. *Public Health Nutr*, 18, 959-67.
- SPADARO, L., MAGLIOCCO, O., SPAMPINATO, D., PIRO, S., OLIVERI, C., ALAGONA, C., PAPA, G., RABUAZZO, A. M. & PURRELLO, F. 2008. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 40, 194-9.
- SPELIOTES, E. K., BUTLER, J. L., PALMER, C. D., VOIGHT, B. F. & HIRSCHHORN, J. N. 2010. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology*, 52, 904-12.
- SREENIVASA BABA, C., ALEXANDER, G., KALYANI, B., PANDEY, R., RASTOGI, S., PANDEY, A. & CHOUDHURI, G. 2006. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 21, 191-8.
- STAMLER, J. 2010. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr*, 91, 497-9.
- STEPANOVA, M., RAFIQ, N., MAKHLOUF, H., AGRAWAL, R., KAUR, I., YOUNOSZAI, Z., MCCULLOUGH, A., GOODMAN, Z. & YOUNOSSI, Z. M. 2013. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*, 58, 3017-23.
- STEPANOVA, M., RAFIQ, N. & YOUNOSSI, Z. M. 2010. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*, 59, 1410-5.
- STURM, R. 2003. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med*, 163, 2146-8.
- SUNG, K. C., WILD, S. H. & BYRNE, C. D. 2014. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*, 60, 1040-5.
- SUZUKI, A., ANGULO, P., LYMP, J., LI, D., SATOMURA, S. & LINDOR, K. 2005. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 25, 779-86.
- SUZUKI, A., ANGULO, P., ST SAUVER, J., MUTO, A., OKADA, T. & LINDOR, K. 2007. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. *Am J Gastroenterol*, 102, 1912-9.
- SZCZEPANIAK, L. S., NURENBERG, P., LEONARD, D., BROWNING, J. D., REINGOLD, J. S., GRUNDY, S., HOBBS, H. H. & DOBBINS, R. L. 2005. Magnetic resonance spectroscopy to measure

- hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288, E462-8.
- TABUNG, F. K., STECK, S. E., BURCH, J. B., CHEN, C. F., ZHANG, H., HURLEY, T. G., CAVICCHIA, P., ALEXANDER, M., SHIVAPPA, N., CREEK, K. E., LLOYD, S. C. & HEBERT, J. R. 2015. A healthy lifestyle index is associated with reduced risk of colorectal adenomatous polyps among non-users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Prim Prev*, 36, 21-31.
- TAKAMI, H., NAKAMOTO, M., UEMURA, H., KATSUURA, S., YAMAGUCHI, M., HIYOSHI, M., SAWACHIKA, F., JUTA, T. & ARISAWA, K. 2013. Inverse correlation between coffee consumption and prevalence of metabolic syndrome: baseline survey of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study in Tokushima, Japan. *J Epidemiol*, 23, 12-20.
- TAKUMA, Y. & NOUSO, K. 2010. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol*, 16, 1436-41.
- TAMURA, Y., TANAKA, Y., SATO, F., CHOI, J. B., WATADA, H., NIWA, M., KINOSHITA, J., OOKA, A., KUMASHIRO, N., IGARASHI, Y., KYOGOKU, S., MAEHARA, T., KAWASUMI, M., HIROSE, T. & KAWAMORI, R. 2005. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 3191-6.
- TANAKA, N., SANO, K., HORIUCHI, A., TANAKA, E., KIYOSAWA, K. & AOYAMA, T. 2008. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 42, 413-8.
- TAPPER, E. B., KRAJEWSKI, K., LAI, M., CHALLIES, T., KANE, R., AFDHAL, N. & LAU, D. 2014. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2, 276-80.
- TARGHER, G., BERTOLINI, L., RODELLA, S., TESSARI, R., ZENARI, L., LIPPI, G. & ARCARO, G. 2007. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 30, 2119-21.
- TARGHER, G., BERTOLINI, L., RODELLA, S., ZOPPINI, G., LIPPI, G., DAY, C. & MUGGEO, M. 2008a. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 51, 444-50.
- TARGHER, G. & BYRNE, C. D. 2013. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 483-95.
- TARGHER, G., CHONCHOL, M., BERTOLINI, L., RODELLA, S., ZENARI, L., LIPPI, G., FRANCHINI, M., ZOPPINI, G. & MUGGEO, M. 2008b. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol*, 19, 1564-70.
- TARGHER, G., CHONCHOL, M. B. & BYRNE, C. D. 2014. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis*, 64, 638-52.
- TARGHER, G., DAY, C. P. & BONORA, E. 2010. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 363, 1341-50.
- THOMA, C., DAY, C. P. & TRENELL, M. I. 2012. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*, 56, 255-66.
- THUN, M. J., PETO, R., LOPEZ, A. D., MONACO, J. H., HENLEY, S. J., HEATH, C. W., JR. & DOLL, R. 1997. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*, 337, 1705-14.
- THUY, S., LADURNER, R., VOLYNETS, V., WAGNER, S., STRAHL, S., KONIGSRAINER, A., MAIER, K. P., BISCHOFF, S. C. & BERGHEIM, I. 2008. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is

- associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr*, 138, 1452-5.
- TORRES, D. M. & HARRISON, S. A. 2008. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 134, 1682-98.
- TOSHIMITSU, K., MATSUURA, B., OHKUBO, I., NIIYA, T., FURUKAWA, S., HIASA, Y., KAWAMURA, M., EBIHARA, K. & ONJI, M. 2007. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition*, 23, 46-52.
- TOTA-MAHARAJ, R., BLAHA, M. J., ZEB, I., KATZ, R., BLANKSTEIN, R., BLUMENTHAL, R. S., BUDOFF, M. J. & NASIR, K. 2014. Ethnic and sex differences in fatty liver on cardiac computed tomography: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*, 89, 493-503.
- TROVATO, F. M., MARTINES, G. F., BRISCHETTO, D., CATALANO, D., MUSUMECI, G. & TROVATO, G. M. 2016a. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int*, 36, 427-33.
- TROVATO, F. M., MARTINES, G. F., BRISCHETTO, D., TROVATO, G. & CATALANO, D. 2016b. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*, 8, 1459-1465.
- TSUNODA, K., KAI, Y., UCHIDA, K., KUCHIKI, T. & NAGAMATSU, T. 2014. Physical activity and risk of fatty liver in people with different levels of alcohol consumption: a prospective cohort study. *BMJ Open*, 4, e005824.
- TVERDAL, A. & SKURTVEIT, S. 2003. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol*, 13, 419-23.
- VALENTI, L., AL-SERRI, A., DALY, A. K., GALMOZZI, E., RAMETTA, R., DONGIOVANNI, P., NOBILI, V., MOZZI, E., ROVIARO, G., VANNI, E., BUGIANESI, E., MAGGIONI, M., FRACANZANI, A. L., FARGION, S. & DAY, C. P. 2010a. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51, 1209-17.
- VALENTI, L., ALISI, A., GALMOZZI, E., BARTULI, A., DEL MENICO, B., ALTERIO, A., DONGIOVANNI, P., FARGION, S. & NOBILI, V. 2010b. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 52, 1274-80.
- VALENTI, L., MOTTA, B. M., ALISI, A., SARTORELLI, R., BUONAIUTO, G., DONGIOVANNI, P., RAMETTA, R., PELUSI, S., FARGION, S. & NOBILI, V. 2012. LPIN1 rs13412852 polymorphism in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54, 588-93.
- VAN DER POORTEN, D., SAMER, C. F., RAMEZANI-MOGHADAM, M., COULTER, S., KACEVSKA, M., SCHRIJNDERS, D., WU, L. E., MCLEOD, D., BUGIANESI, E., KOMUTA, M., ROSKAMS, T., LIDDLE, C., HEBBARD, L. & GEORGE, J. 2013. Hepatic fat loss in advanced nonalcoholic steatohepatitis: are alterations in serum adiponectin the cause? *Hepatology*, 57, 2180-8.
- VAN WAGNER, L. B., KOPPE, S. W., BRUNT, E. M., GOTTSTEIN, J., GARDIKIOTES, K., GREEN, R. M. & RINELLA, M. E. 2011. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*, 10, 277-86.
- VERNON, G., BARANOVA, A. & YOUNOSSI, Z. M. 2011. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 34, 274-85.
- VILAR, L., OLIVEIRA, C. P., FAINTUCH, J., MELLO, E. S., NOGUEIRA, M. A., SANTOS, T. E., ALVES, V. A. & CARRILHO, F. J. 2008. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition*, 24, 1097-102.

- VOLYNETS, V., KUPER, M. A., STRAHL, S., MAIER, I. B., SPRUSS, A., WAGNERBERGER, S., KONIGSRAINER, A., BISCHOFF, S. C. & BERGHEIM, I. 2012. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*, 57, 1932-41.
- VOS, M. B., COLVIN, R., BELT, P., MOLLESTON, J. P., MURRAY, K. F., ROSENTHAL, P., SCHWIMMER, J. B., TONASCIA, J., UNALP, A. & LAVINE, J. E. 2012. Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 54, 90-6.
- WAJCHENBERG, B. L., GIANNELLA-NETO, D., DA SILVA, M. E. & SANTOS, R. F. 2002. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*, 34, 616-21.
- WANG, Z., XU, M., HU, Z., HULTSTROM, M. & LAI, E. 2014. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26, 1015-21.
- WANG, Z., XU, M., PENG, J., JIANG, L., HU, Z., WANG, H., ZHOU, S., ZHOU, R., HULTSTROM, M. & LAI, E. Y. 2013. Prevalence and associated metabolic factors of fatty liver disease in the elderly. *Exp Gerontol*, 48, 705-9.
- WESTERBACKA, J., LAMMI, K., HAKKINEN, A. M., RISSANEN, A., SALMINEN, I., ARO, A. & YKI-JARVINEN, H. 2005. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2804-9.
- WESTON, S. R., LEYDEN, W., MURPHY, R., BASS, N. M., BELL, B. P., MANOS, M. M. & TERRAULT, N. A. 2005. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology*, 41, 372-9.
- WHO 2010. Global recommendations on physical activity for health.
- WIECKOWSKA, A., MCCULLOUGH, A. J. & FELDSTEIN, A. E. 2007. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*, 46, 582-9.
- WONG, V. W., CHU, W. C., WONG, G. L., CHAN, R. S., CHIM, A. M., ONG, A., YEUNG, D. K., YIU, K. K., CHU, S. H., WOO, J., CHAN, F. K. & CHAN, H. L. 2012. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*, 61, 409-15.
- WONG, V. W., WONG, G. L., CHIM, A. M., CHU, W. C., YEUNG, D. K., LI, K. C. & CHAN, H. L. 2013. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol*, 12, 256-62.
- WONG, V. W., WONG, G. L., CHOI, P. C., CHAN, A. W., LI, M. K., CHAN, H. Y., CHIM, A. M., YU, J., SUNG, J. J. & CHAN, H. L. 2010. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*, 59, 969-74.
- WU, C. C., CHANG, J. H., CHEN, C. C., SU, S. B., YANG, L. K., MA, W. Y., ZHENG, C. M., DIANG, L. K. & LU, K. C. 2011. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med*, 223, 153-9.
- XIE, Y., WANG, M., ZHANG, Y., ZHANG, S., TAN, A., GAO, Y., LIANG, Z., SHI, D., HUANG, Z., ZHANG, H., YANG, X., LU, Z., WU, C., LIAO, M., SUN, Y., QIN, X., HU, Y., LI, L., PENG, T., LI, Z. & MO, Z. 2013. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men. *PLoS One*, 8, e67152.
- XU, C., YU, C., XU, L., MIAO, M. & LI, Y. 2010. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*, 5, e11578.
- XU, J., PENG, H., MA, Q., ZHOU, X., XU, W., HUANG, L., HU, J. & ZHANG, Y. 2014. Associations of non-high density lipoprotein cholesterol and traditional blood lipid profiles with

- hyperuricemia among middle-aged and elderly Chinese people: a community-based cross-sectional study. *Lipids Health Dis*, 13, 117.
- YANG, J. D., ABDELMALEK, M. F., PANG, H., GUY, C. D., SMITH, A. D., DIEHL, A. M. & SUZUKI, A. 2014. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 59, 1406-14.
- YASUI, K., HASHIMOTO, E., KOMORIZONO, Y., KOIKE, K., ARII, S., IMAI, Y., SHIMA, T., KANBARA, Y., SAIBARA, T., MORI, T., KAWATA, S., UTO, H., TAKAMI, S., SUMIDA, Y., TAKAMURA, T., KAWANAKA, M. & OKANOUE, T. 2011. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 428-33; quiz e50.
- YASUTAKE, K., KOHJIMA, M., KOTOH, K., NAKASHIMA, M., NAKAMUTA, M. & ENJOJI, M. 2014. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 20, 1756-67.
- YASUTAKE, K., NAKAMUTA, M., SHIMA, Y., OHYAMA, A., MASUDA, K., HARUTA, N., FUJINO, T., AOYAGI, Y., FUKUIZUMI, K., YOSHIMOTO, T., TAKEMOTO, R., MIYAHARA, T., HARADA, N., HAYATA, F., NAKASHIMA, M. & ENJOJI, M. 2009. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol*, 44, 471-7.
- YILMAZ, Y. 2012. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther*, 36, 815-23.
- YOKOHAMA, S., TOKUSASHI, Y., NAKAMURA, K., TAMAKI, Y., OKAMOTO, S., OKADA, M., ASO, K., HASEGAWA, T., AOSHIMA, M., MIYOKAWA, N., HANEDA, M. & YONEDA, M. 2006. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 12, 322-6.
- YOKOHAMA, S., YONEDA, M., HANEDA, M., OKAMOTO, S., OKADA, M., ASO, K., HASEGAWA, T., TOKUSASHI, Y., MIYOKAWA, N. & NAKAMURA, K. 2004. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 40, 1222-5.
- YONEDA, M., FUJITA, K., NOZAKI, Y., ENDO, H., TAKAHASHI, H., HOSONO, K., SUZUKI, K., MAWATARI, H., KIRIKOSHI, H., INAMORI, M., SAITO, S., IWASAKI, T., TERAUCHI, Y., KUBOTA, K., MAEYAMA, S. & NAKAJIMA, A. 2010. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatol Res*, 40, 566-73.
- YONEDA, M., MAWATARI, H., FUJITA, K., IIDA, H., YONEMITSU, K., KATO, S., TAKAHASHI, H., KIRIKOSHI, H., INAMORI, M., NOZAKI, Y., ABE, Y., KUBOTA, K., SAITO, S., IWASAKI, T., TERAUCHI, Y., TOGO, S., MAEYAMA, S. & NAKAJIMA, A. 2007a. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol*, 42, 573-82.
- YONEDA, M., MAWATARI, H., FUJITA, K., YONEMITSU, K., KATO, S., TAKAHASHI, H., KIRIKOSHI, H., INAMORI, M., NOZAKI, Y., ABE, Y., KUBOTA, K., SAITO, S., IWASAKI, T., TERAUCHI, Y., TOGO, S., MAEYAMA, S. & NAKAJIMA, A. 2007b. Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *J Gastroenterol*, 42, 375-81.
- YOUNOSSI, Z. M., KOENIG, A. B., ABDELATIF, D., FAZEL, Y., HENRY, L. & WYMER, M. 2016. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64, 73-84.

- YOUNOSSI, Z. M., STEPANOVA, M., RAFIQ, N., MAKHLOUF, H., YOUNOSZAI, Z., AGRAWAL, R. & GOODMAN, Z. 2011. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*, 53, 1874-82.
- YU, D., SHU, X. O., XIANG, Y. B., LI, H., YANG, G., GAO, Y. T., ZHENG, W. & ZHANG, X. 2014. Higher dietary choline intake is associated with lower risk of nonalcoholic fatty liver in normal-weight Chinese women. *J Nutr*, 144, 2034-40.
- YUMUK, V., TSIGOS, C., FRIED, M., SCHINDLER, K., BUSETTO, L., MICIC, D. & TOPLAK, H. 2015. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*, 8, 402-24.
- ZEIN, C. O., UNALP, A., COLVIN, R., LIU, Y. C. & MCCULLOUGH, A. J. 2011a. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 54, 753-9.
- ZEIN, C. O., YERIAN, L. M., GOGATE, P., LOPEZ, R., KIRWAN, J. P., FELDSTEIN, A. E. & MCCULLOUGH, A. J. 2011b. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*, 54, 1610-9.
- ZELBER-SAGI, S., LOTAN, R., SHLOMAI, A., WEBB, M., HARRARI, G., BUCH, A., NITZAN KALUSKI, D., HALPERN, Z. & OREN, R. 2012. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*, 56, 1145-51.
- ZELBER-SAGI, S., NITZAN-KALUSKI, D., GOLDSMITH, R., WEBB, M., BLENDIS, L., HALPERN, Z. & OREN, R. 2007. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol*, 47, 711-7.
- ZELBER-SAGI, S., NITZAN-KALUSKI, D., GOLDSMITH, R., WEBB, M., ZVIBEL, I., GOLDINER, I., BLENDIS, L., HALPERN, Z. & OREN, R. 2008. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology*, 48, 1791-8.
- ZELBER-SAGI, S., NITZAN-KALUSKI, D., HALPERN, Z. & OREN, R. 2006. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*, 26, 856-63.
- ZELBER-SAGI, S., SHOHAM, D., ZVIBEL, I., ABU-ABEID, S., SHIBOLET, O. & FISHMAN, S. 2017. Predictors for advanced fibrosis in morbidly obese non-alcoholic fatty liver patients. *World J Hepatol*, 9, 91-98.
- ZHANG, H., HE, S. M., SUN, J., WANG, C., JIANG, Y. F., GU, Q., FENG, X. W., DU, B., WANG, W., SHI, X. D., ZHANG, S. Q., LI, W. Y. & NIU, J. Q. 2011. Prevalence and etiology of abnormal liver tests in an adult population in Jilin, China. *Int J Med Sci*, 8, 254-62.
- ZHOU, Y. J., LI, Y. Y., NIE, Y. Q., MA, J. X., LU, L. G., SHI, S. L., CHEN, M. H. & HU, P. J. 2007. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol*, 13, 6419-24.
- ZIVKOVIC, A. M., GERMAN, J. B. & SANYAL, A. J. 2007. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*, 86, 285-300.