



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΜΣ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ & ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Αλλαγές στα επίπεδα της λεπτίνης και ιντερλευκίνης-6 (IL-6) στην κυκλοφορία
μετά από διατροφική παρέμβαση με φυσική μαστίχα Χίου: Μελέτη σε
παχύσαρκους ασθενείς με μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD)**

Διπλωματική εργασία

ΛΑΠΑΤΙΝΑ ΠΑΡΘΕΝΑ

ΑΘΗΝΑ 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΜΣ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ & ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάννα Καλιώρα

**Επίκουρη Καθηγήτρια στη Διατροφή του Ανθρώπου και Τρόφιμα ,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Γεώργιος Δεδούσης

**Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Παπανικολάου Γεώργιος

**Λέκτορας στην Παθοφυσιολογία – Γενετική του Ανθρώπου,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Λαπατίνα Παρθένα 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.

*Αυτή η μεταπτυχιακή διατριβή είναι αφιερωμένη σ' αυτό το μικρό πλάσμα
που με συντροφεύει σιωπηλά τους 8 τελευταίους μήνες και μου έδειξε
ότι αν έχεις θέληση, μπορείς να τα καταφέρεις.*

Στην κόρη μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην επίκουρη καθηγήτρια κ.Καλιώρα για την ανάθεση του θέματος και την υποστήριξη της κατά την διάρκεια της μελέτης και της συγγραφής της παρούσας διατριβής. Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ.Δεδούση και τον λέκτορα κ.Παπανικολάου που μου έκαναν την τιμή να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Ένα ακόμα άτομο που συντέλεσε στην επιτυχή συγγραφή αυτής της εργασίας και βοήθησε καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης είναι η υποψήφια διδάκτωρ Χαρά Αμερικάνου. Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω όλη την ομάδα του MAST4HEALTH για την άψογη συνεργασία όλο αυτό το διάστημα και την κατανόηση τους για τα προσωπικά θέματα που προέκυψαν.

Το μεγαλύτερο ευχαριστώ το χρωστάω στους γονείς μου που με στηρίζουν ψυχολογικά, οικονομικά και συναισθηματικά όλα αυτά τα χρόνια της ακαδημαϊκής μου πορείας και είναι πάντα δίπλα μου σε οποιαδήποτε απόφαση μου. Τέλος, ένα ευχαριστώ οφείλω στον άντρα μου καθώς αποτελεί τον στυλοβάτη μου σε ότι κάνω.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελίδα
Περίληψη	9
Abstract	10
Κατάλογος εικόνων	11
Κατάλογος πινάκων	12
Κατάλογος σχημάτων	13
Συντομογραφίες	14
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
Κεφάλαιο 1. Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση του Ήπατος (NAFLD)	
1.1 Ορισμός της NAFLD	15
1.2 Επιπολασμός της NAFLD	15
1.3 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη NAFLD	16
1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες	16
1.3.1.1 Ηλικία	16
1.3.1.2 Φύλο	16
1.3.1.3 Φυλή-Εθνικότητα	16
1.3.1.4 Γονίδια-κληρονομικότητα	17
1.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες	18
1.3.2.1 Μεταβολικό Σύνδρομο	18
1.3.2.2 Οξειδωτικό Stress	20
1.3.2.3 Κυτταροκίνες	20
1.3.2.4 Διατροφή	22
1.3.2.5 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών	24
1.3.2.6 Κάπνισμα	24
1.3.2.7 Βαριατρική χειρουργική – Απότομη απώλεια βάρους	24
1.4 Παθογένεια της νόσου	25
1.5 Διάγνωση της νόσου	28
1.5.1 Βιοχημικοί δείκτες	28
1.5.2 Απεικονιστικές Μέθοδοι	29
1.5.2.1 Υπερηχογράφημα	29
1.5.2.2 Μαγνητική τομογραφία	29

1.5.3	Βιοψία ήπατος	31
1.5.4	Πολυπαραγοντικά διαγνωστικά μοντέλα	31
1.6	Θεραπευτικές προσεγγίσεις	33
1.6.1	Αλλαγή διατροφικών συμπεριφορών	33
1.6.2	Διατροφική αντιμετώπιση	34
1.6.3	Φαρμακοθεραπεία	36
1.6.4	Βαριατρική χειρουργική	36
Κεφάλαιο 2. Μαστίχα Χίου		
2.1	Εισαγωγικά στοιχεία – Το Μαστιχόδεντρο	37
2.2	Η συγκομιδή-καλλιέργεια της Μαστίχας	38
2.3	Προστατευόμενη Ονομασία	39
2.4	Οργανοληπτικές ιδιότητες της Μαστίχας	40
2.5	Χημική σύσταση Μαστίχας	40
2.5.1	Μαστιχέλαιο	40
2.5.2	Τερπένια	41
2.5.3	Φαινολικά συστατικά	41
2.6	Χρήσεις της Μαστίχας Χίου	41
2.7	Ευεργετικές Ιδιότητες της Μαστίχας Χίου	41
2.7.1	Αντιοξειδωτική – Υπολιπιδαιμική – Καρδιοπροστατευτική δράση	42
2.7.2	Αντιμικροβιακή δράση	43
2.7.3	Αντικαρκινική δράση	45
2.7.4	Αντιφλεγμονώδη δράση	46
2.8	Τοξικότητα της Μαστίχας Χίου	47
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ		
Κεφάλαιο 3		48
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ		
Κεφάλαιο 4		49
4.1	Πληθυσμός μελέτης	50
4.2	Διεξαγωγή μελέτης	52
4.3	Μέτρηση της συμμόρφωσης	56
4.4	Παρενέργειες και ανεπιθύμητα συμβάντα	56
4.5	Έγκριση Βιοηθικής	56

4.6 Εργαστηριακές εξετάσεις-απομονώσεις	56
4.7 Στατιστική Ανάλυση	58
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
Κεφάλαιο 5	
5.1 Επιλογή δείγματος	60
5.2 Ποσοτικά χαρακτηριστικά δείγματος στην έναρξη της μελέτης	61
5.3 Προσδιορισμός επιπέδων λεπτίνης και IL-6	63
5.4 Μεταβολή της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 στις 2 ομάδες κατά τη διάρκεια της παρέμβασης	65
5.5 Συσχέτιση της λεπτίνης και της IL-6 με άλλες μεταβλητές σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης)	66
5.6 Σχολιασμός-ανακεφαλαίωση αποτελεσμάτων	68
5.7 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα μελέτης	70
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	
Κεφάλαιο 6	71
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	72
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	79

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (NAFLD) αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο που χαρακτηρίζεται από στεάτωση, ίνωση και φλεγμονή. Το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία και η ινσουλινοαντίσταση αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη της. Η μαστίχα Χίου είναι μία φυσική αρωματική ρητίνη που εκκρίνεται από τον θάμνο της οικογένειας *Pistacia lentiscus* var *Chia*. Η ρητίνη της είναι πλούσια σε φαινολικά και τερπενικά συστατικά και εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές και αντικαρκινικές δράσεις.

Σκοπός: Η διερεύνηση της επίδρασης της χορήγησης μαστίχας Χίου σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD/NASH στα επίπεδα λεπτίνης και ιντερλευκίνης-6 (IL-6) στην κυκλοφορία.

Μεθοδολογία: Σε 22 εθελοντές που χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδα Α και ομάδα Β, χορηγήθηκε σκεύασμα μαστίχας Χίου (2,1γρ./ημέρα) ή placebo. Η παρέμβαση διήρκεσε 6 μήνες. Στο τέλος της μελέτης αξιολογήθηκε η αλλαγή των επιπέδων λεπτίνης και IL-6.

Αποτελέσματα: Μετά το τέλος της παρέμβασης παρατηρήθηκε αύξηση της λεπτίνης στην ομάδα Α, μείωση της λεπτίνης στην ομάδα Β, αύξηση της IL-6 στην ομάδα Α και αύξηση της IL-6 στην ομάδα Β, σε κάθε περίπτωση μη στατιστικά σημαντική. Η λεπτίνη δεν σχετίζεται στατιστικά με καμία μεταβλητή στον χρόνο 0 (έναρξη μελέτης), ενώ η IL-6 εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο με την ηλικία ($p=0,029$) και το FIB-4 score ($p=0,047$).

Συζήτηση: Από τα αποτελέσματα δεν μπορούμε να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση του φυσικού συμπληρώματος μαστίχας Χίου στην έκβαση της NAFLD/NASH και συγκεκριμένα στην αλλαγή της λεπτίνης και IL-6. Πιθανή αιτία είναι το μικρό δείγμα του πληθυσμού μελέτης που χρησιμοποιήσαμε.

Λέξεις κλειδιά: Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση Ήπατος, Μαστίχα Χίου, Κλινική Δοκιμή, Λεπτίνη, Ιντερλευκίνη- 6

Abstract

Introduction: Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a multifunctional disease characterized by steatosis, fibrosis and inflammation. Metabolic syndrome, obesity and insulin resistance are the most important risk factors for its development and progress. Chios Mastic Gum (CMG) is a natural aromatic resin excreted by the bush of *Pistachia lentiscus* var *Chia*. This resin is rich in phenolic and terpenic substances and has a lot anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial and anti-tumor activities.

Aim: The investigation of CMG supplementation in obese patients with NAFLD/NASH on leptin and interleukin-6 (IL-6) plasma concentration.

Methods: 22 subjects were separated randomly to group A or to group B. After this, CMG supplement (2,1g/day) or placebo was given to them. Intervention lasted 6 months. At the end of the study, we evaluated the changes in leptin and IL-6 levels.

Results: At the end of the study, we observed an increase of leptin in group A, a decrease of leptin in group B, an increase of IL-6 in group A and an increase of IL-6 in group B, but none of them was statistically significant. Moreover, leptin is not statistically associated with any other variable at the time 0 (start of the study), whereas IL-6 is associated only with age ($p=0,029$) and FIB-4 score ($p=0,047$).

Discussion: From these results, we cannot make safe conclusions about the effect of the natural CMG supplement at NAFLD/NASH progression or at leptin and IL-6 changes. The small sample that took part in our study may be the possible reason for this.

Key words: Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Chios Mastic Gum, Clinical Study, Leptin, Interleukin-6

Κατάλογος εικόνων

	Σελίδα
Εικόνα 1. Η φυσική πορεία της NAFLD	15
Εικόνα 2. Απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας με τη μέθοδο LiverMultiScan	30
Εικόνα 3. Συνοπτική παρουσίαση των πολυπαραγοντικών διαγνωστικών δεικτών, καθώς και των μεταβλητών που λαμβάνουν υπόψιν	32

Κατάλογος πινάκων

	Σελίδα
Πίνακα 1. Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού	50
Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της παρέμβασης	61
Πίνακας 3. Κλινικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της παρέμβασης	62
Πίνακας 4. Συγκέντρωση λεπτίνης και IL-6 στην έναρξη της παρέμβασης	63
Πίνακας 5. Σύγκριση της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 στην έναρξη της παρέμβασης στις ομάδες Α και Β	63
Πίνακας 6. Σύγκριση της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 στο τέλος της παρέμβασης (6μηνο follow-up) στις ομάδες Α και Β	64
Πίνακας 7. Σύγκριση της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 πριν και μετά την παρέμβαση (μεταξύ χρόνου 0 και 6)	64
Πίνακας 8. Αποτελέσματα συσχέτισης κατά Pearson της λεπτίνης με άλλες μεταβλητές σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης)	66
Πίνακας 9. Αποτελέσματα συσχέτισης κατά Pearson της IL-6 με άλλες μεταβλητές σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης)	67

Κατάλογος σχημάτων

	Σελίδα
Σχήμα 1. Η θεωρία των 2 χτυπημάτων	25
Σχήμα 2. Η τροποποιημένη θεωρία των 2 χτυπημάτων	26
Σχήμα 3. Η θεωρία των 3 χτυπημάτων	26
Σχήμα 4. Το διάγραμμα ροής για την επιλογή των εθελοντών που πήραν μέρος στη μελέτη	60
Σχήμα 5. Σύγκριση της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 πριν και μετά την παρέμβαση (μεταξύ χρόνου 0 και 6)	65
Σχήμα 6. Μεταβολή της συγκέντρωσης λεπτίνης σε κάθε ένα εθελοντή στην ομάδα Α και στην ομάδα Β μεταξύ χρόνου 0 (έναρξη παρέμβασης) και χρόνου 6 (6μηνο follow-up).	65
Σχήμα 7. Μεταβολή της συγκέντρωσης IL-6 σε κάθε ένα εθελοντή στην ομάδα Α και στην ομάδα Β μεταξύ χρόνου 0 (έναρξη παρέμβασης) και χρόνου 6 (6μηνο follow-up)	66

Συντομογραφίες

NAFLD	Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση του Ήπατος
NASH	Μη Αλκοολική Λιπώδης Στεατοηπατίτιδα
MX	Μαστίχα Χίου
AST	Αμινοτρανφεράση του ασπαρτικού
ALT	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
CHOL	Χοληστερόλη
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
HDL	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
VLDL	Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας
TG	Τριγλυκερίδια
FFA	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
GLU	Γλυκόζη
IL-6	Ιντερλευκίνη-6
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α
FIB-4	Fibrosis score
NFS	NAFLD fibrosis score
MΣ	Μεταβολικό σύνδρομο
ΣΒΙΙ	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος

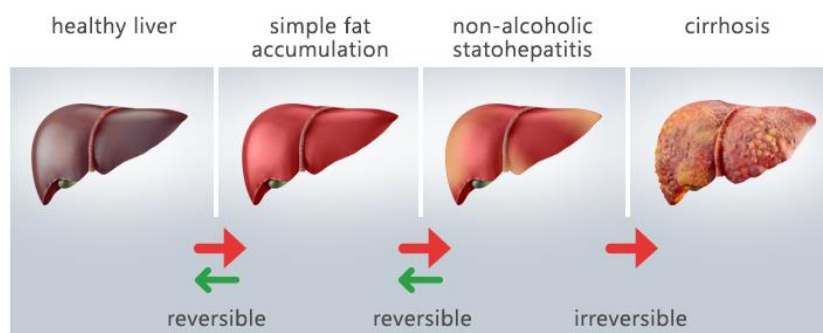
Κεφάλαιο 1. Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση του Ήπατος (NAFLD)

1.1 Ορισμός της NAFLD

Ως Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση του Ήπατος (NAFLD) ορίζεται η παρουσία συσσωρευμένου λίπους σε $\geq 5\%$ των ηπατοκυττάρων, όπως προκύπτει με χρήση απεικονιστικών μεθόδων ή βιοψίας, με απουσία σημαντικής πρόσληψης αλκοόλ ($<20\text{g}$ την ημέρα για άντρες και $<10\text{g}$ την ημέρα για γυναίκες), ιογενούς ηπατίτιδας, φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να προκαλέσει ηπατική στεάτωση, αυτοάνωσης ηπατίτιδας, αιμοχρωμάτωσης και νόσου Wilson's [1, 2].

Η NAFLD σε πολλές περιπτώσεις ασθενών μετατρέπεται σε Μη Αλκοολική Λιπώδη Στεατοηπατίτιδα (NASH), που είναι το επόμενο στάδιο της νόσου και χαρακτηρίζεται από τη παρουσία ηπατοκυτταρικής βλάβης, φλεγμονής ή/και αντικατάσταση ηπατικού ιστού από κολλαγόνο τύπου Ι. Η NASH αποτελεί σοβαρή έκβαση της νόσου, με τους ασθενείς να έχουν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ίνωσης, κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου [3]. Μάλιστα, το 10-29% των ασθενών αυτών θα εκδηλώσουν ηπατική κίρρωση εντός 10 ετών [4].

Η NAFLD αποτελεί μία από τις πιο συνηθισμένες ενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος, συμβάλλοντας σημαντικά στην θνητότητα και θνησιμότητα της νόσου. Ακόμα, ο υψηλός επιπολασμός της νόσου, αλλά και η συσχέτιση της με καρδιομεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, του Μεταβολικού Συνδρόμου και της Στεφανιαίας Νόσου, καθιστούν την NAFLD ως ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας [5].



Εικόνα 1. Η φυσική πορεία της NAFLD

1.2 Επιπολασμός της NAFLD

Η NAFLD είναι μία νόσος που μπορεί να προσβάλλει τόσο τον ενήλικο πληθυσμό, όσο και τα παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω. Ο επιπολασμός της νόσου στον γενικό πληθυσμό φτάνει κατά

μέσο όρο στο 25,24% σε παγκόσμιο επίπεδο, σύμφωνα με πρόσφατη μεταανάλυση. Μάλιστα, είναι υψηλότερος στη Νότια Αμερική (30,45%) και την Μέση Ανατολή (31,79%), ενώ το χαμηλότερο ποσοστό παθογένειας της νόσου παρουσιάζεται στην Αφρική (13,48%). Στην Ευρώπη, το ποσοστό παθογένειας είναι 23,71% [1].

1.3 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη NAFLD

Η NAFLD είναι μία πολυπαραγοντική νόσος με πολλές συνιστώσες. Οι παράγοντες κινδύνου που επιδρούν στην εμφάνιση και την πορεία της νόσου μπορούν να διαχωριστούν στους μη τροποποιήσιμους (ηλικία, φύλο, εθνικότητα, γονίδια) και τους τροποποιήσιμους (μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, οξειδωτικό stress, κυτταροκίνες, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, κάπνισμα, βαριατρική χειρουργική).

1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

1.3.1.1 Ηλικία

Τα αποτελέσματα 4 προοπτικών μελετών έδειξαν ότι η ηλικία δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση της NAFLD [6]. Παρόλα αυτά, η ηλικία επηρεάζει έμμεσα, καθώς σχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την NAFLD (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η υπέρταση, αλλά και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα) και όχι με την ίδια τη νόσο [3, 7].

1.3.1.2 Φύλο

Τα περισσότερα δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το φύλο επηρεάζει την πορεία της νόσου και μάλιστα οι άντρες παρουσιάζουν περισσότερες πιθανότητες για την εμφάνιση της νόσου σε σχέση με τις γυναίκες [3, 8]. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα μία μελέτης σε 26527 Ασιάτες, όπου ο επιπολασμός της νόσου ήταν 31% στον ανδρικό φύλο, έναντι του μόλις 16% στο γυναικείο [9]. Η διαφορετική κατανομή του λίπους (σε σπλαχνικό και υποδόριο) μεταξύ των 2 φύλων, και το αυξημένο ποσοστό σπλαχνικού λίπους που έχουν οι άντρες, φαίνεται να είναι ένας πιθανός μηχανισμός δράσης [8].

1.3.1.3 Φυλή-Εθνικότητα

Αναφορικά με την επιρροή της εθνικότητας στην εκδήλωση και πορεία της NAFLD, αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος στους Καυκάσιους πληθυσμούς, σε σχέση με τους Αφροαμερικανούς. Από την άλλη, όταν έγινε σύγκριση των Καυκάσιων με τους Ισπανόφωνους λαούς της Αμερικής, ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στους

δεύτερους [10-12]. Το γονιδιακό υπόβαθρο, ο τρόπος ζωής αλλά και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι τα πιο πιθανά αίτια για αυτή τη διαφορά μεταξύ των φυλών, παρόλα αυτά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες [3, 7].

1.3.1.4 Γονίδια-κληρονομικότητα

Αρκετοί πολυμορφισμοί έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της NAFLD. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί αλληλοεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες, και οδηγούν τελικά στην έναρξη και εξέλιξη της νόσου. Οι περισσότεροι από αυτούς τους πολυμορφισμούς αναφέρονται σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και μόρια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στην εξέλιξη της NASH, στη φλεγμονή, καθώς και γονίδια που σχετίζονται έμμεσα με την NAFLD, μέσω μεταβολικού συνδρόμου. Οι πιο απλοί πολυμορφισμοί είναι οι νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) κατά τους οποίους έχει γίνει απλή υποκατάσταση ενός νουκλεοτιδίου στο μόριο του DNA που οδηγεί στην αλλαγή της έκφρασης ενός γονιδίου, άρα και της λειτουργίας της πρωτεΐνης που αυτό κωδικοποιεί.

Ο πιο γνωστός πολυμορφισμός που παρατηρείται μεταξύ των ασθενών με NAFLD και έχει ταυτοποιηθεί ως πιθανός γενετικός τροποποιητής, είναι στο γονίδιο της PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing). Η PNPLA3 ή αδιπονουτρίνη (όπως ονομάζεται κανονικά) είναι μία πρωτεΐνη με δράση λιπάσης που λαμβάνει μέρος στο μεταβολισμό των τριακυλογλυκερολών. Εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό και αυξάνεται μεταγευματικά [13]. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2008 και είχε ως σκοπό των έλεγχο του γονιδιώματος που σχετίζεται με την ηπατική στεάτωση, φάνηκε ότι ο πολυμορφισμός rs738409 του γονιδίου (αντικατάσταση ισολευκίνης με μεθειονίνη στη θέση 148), ήταν αυτός με την πιο ισχυρή συσχέτιση με την συσσώρευση των τριγλυκεριδίων και την παρουσία της NAFLD μεταξύ των ασθενών [14]. Το εύρημα επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες, όπου η παρουσία του πολυμορφισμού αυτού σχετίζεται με 4πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης NAFLD/NASH [15]. Τα άτομα μάλιστα που είναι ομόζυγα για το μεταλλαγμένο αλληλίο, εμφανίζουν διπλάσια ποσότητα ηπατικού λίπους σε σχέση με τους μη-φέροντες το αλληλίο [16]. Ο πολυμορφισμός φαίνεται να είναι πιο συχνά παρατηρούμενος σε Καυκάσιους πληθυσμούς, συγκριτικά με Αφροαμερικάνους, εξηγώντας τον διαφορετικό επιπολασμό της νόσου μεταξύ τους [14]. Ακόμα, η παρουσία της μετάλλαξης, σχετίζεται με την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου, και συγκεκριμένα την ινσουλινοαντίσταση και την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, σε παχύσαρκους ασθενείς [17].

Ένας ακόμα γνωστός πολυμορφισμός που έχει ταυτοποιηθεί ως γενετικός τροποποιητής της νόσου, είναι ο πολυμορφισμός rs58542926 (αντικατάσταση γλουταμινικού οξέος με λυσίνη στη θέση 167) στο γονίδιο TM6SF2 [18]. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το μεταλλαγμένο γονίδιο επηρεάζει τη φυσιολογική έκκριση των VLDL μορίων, οδηγώντας σε αύξηση των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, που με τη σειρά του οδηγεί σε στεάτωση. Ακόμα, φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση της ποσότητας της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) και της τρανσαμινάσης του ασπαρτικού (AST) [19]. Επίσης, η ύπαρξη του αλληλομόρφου είναι άμεσα συνυφασμένη με τη σοβαρότητα της NAFLD, όπως παρατηρήθηκε από μελέτη σε ήδη διαγνωσμένους ασθενείς [20].

Πολλοί πολυμορφισμοί, ακόμα, έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD/NASH, είτε άμεσα, είτε έμμεσα μέσω του μεταβολικού συνδρόμου και της φλεγμονής, αλλά οι δύο που αναφέρθηκαν είναι οι πιο συχνοί.

1.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες

1.3.2.1 Μεταβολικό Σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένα σύνολο καταστάσεων που συνυπάρχουν (όπως παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, δυσλιπιδαιμία) και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και άλλες νόσους. Η NAFLD αποτελεί την κύρια ηπατική εκδήλωση του ΜΣ, με το ΜΣ να πυροδοτεί το 1^ο στάδιο εκδήλωσης της νόσου που είναι η στεάτωση [21].

Σαν ΜΣ ορίζεται η παρουσία 3 ή περισσότερων από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά [22]:

- Περιφέρεια μέσης >102 cm για τους άντρες και >88 cm για τις γυναίκες
- Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων ορού ≥ 150 mg/dl
- Συγκέντρωση HDL χοληστερόλης <40 mg/dl για τους άντρες και <50 mg/dl για τις γυναίκες
- Συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 85 mm Hg
- Συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας πλάσματος ≥ 110 ml/dl

Σύμφωνα με την μελέτη METs που έγινε σε ελληνικό πληθυσμό, το 61% των ασθενών με ΜΣ παρουσίαζε μόνο 3 χαρακτηριστικά-μεταβλητές, το 29% παρουσίαζε 4 χαρακτηριστικά και το 10% παρουσίαζε και τα 5 χαρακτηριστικά. Η παχυσαρκία, όπως ορίζεται με την αυξημένη περιφέρεια μέσης, και η υπέρταση, ήταν οι 2 πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου με ποσοστό εμφάνισης 72% και 66% αντίστοιχα στο σύνολο των ασθενών [23].

Από τις μελέτες προκύπτει ότι η NAFLD και το ΜΣ έχουν πολλά κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια, με σημαντικότερο αυτό της ινσουλινοαντίστασης. Η ινσουλινοαντίσταση είναι μία κατάσταση η οποία προωθεί την γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση, και αυξάνει την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) από τον λιπώδη ιστό. Η αυξημένη ποσότητα των κυκλοφορούντων FFA και η αυξημένη σύνθεση των τριγλυκεριδίων έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση και εναπόθεση λίπους στον ηπατικό ιστό [24-26]. Ακόμα, τα αυξημένα FFA πυροδοτούν την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως είναι ο παράγοντας TNF- α , προωθώντας με αυτό τον τρόπο την ανάπτυξη φλεγμονής, η οποία με την σειρά της εντείνει την ινσουλινοαντίσταση. Η συγκέντρωση του παράγοντα TNF- α είναι αυξημένη σε ασθενείς με NAFLD και ΜΣ. Από την άλλη, η αδιπονεκτίνη, είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία βελτιώνει την πρόσληψη των FFA, την οξείδωση των λιπαρών οξέων και την ινσουλινοευαισθησία. Είναι χαρακτηριστικό ότι η ποσότητα αδιπονεκτίνης μειώνεται στους ασθενείς με NAFLD και ΜΣ. Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της φλεγμονής [27]. Η NAFLD είναι άμεσα συσχετισμένη με τον κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ), με μηχανισμό δράσης που εμπλέκει τόσο την ινσουλινοαντίσταση, όσο και την φλεγμονή. Μάλιστα, ο επιπολασμός της νόσου σε πληθυσμό με ΣΔΙΙ μπορεί να φτάσει το 70%. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η στεάτωση είναι μια κατάσταση που προκαλεί διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔΙΙ, ο οποίος αυξάνεται, όσο αυξάνει η βαρύτητα της NAFLD [28].

Η παχυσαρκία αποτελεί μία ακόμα παράμετρο του ΜΣ. Είναι αξιοσημείωτο ότι μεγάλο ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων νοσούν από NAFLD, ενώ ο επιπολασμός της NAFLD παρουσιάζει ανοδική αύξηση ανάλογη με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτό που φαίνεται να έχει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου είναι η κατανομή του λίπους. Στη κεντρικού τύπου παχυσαρκία είναι αυξημένο το σπλαχνικό λίπος το οποίο έχει μεγαλύτερη λιπολυτική δράση σε σχέση με το υποδόριο. Τα FFA που απελευθερώνονται μεταφέρονται κατευθείαν μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στους ιστούς και κατ' επέκταση στο ήπαρ. Ακόμα, το σπλαχνικό λίπος σχετίζεται με την ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης [29].

Η δυσλιπιδαιμία είναι άλλη μία παράμετρος του ΜΣ που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με NAFLD, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρη η αιτιολογική σχέση μεταξύ τους. Μάλιστα, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, το 57%-68% των ασθενών με NAFLD φαίνεται να έχει διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ [30]. Το διαταραγμένο αυτό προφίλ χαρακτηρίζεται από αυξημένη LDL

χοληστερόλη, αυξημένα τριγλυκερίδια και μειωμένη HDL χοληστερόλη. Η παθογένεια της δυσλιπιδαιμίας δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά φαίνεται να σχετίζεται με την ηπατική υπερπαραγωγή των VLDL η οποία οδηγεί σε αυξημένη ποσότητα των τριγλυκεριδίων στη κυκλοφορία με ταυτόχρονη μείωση της HDL και αύξηση των μικρών μορίων της LDL [30, 31].

Η υπέρταση, ως μία ακόμα παράμετρος του ΜΣ, σχετίζεται άμεσα με την NAFLD, χωρίς ωστόσο να γνωρίζουμε την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ τους. Παρόλα αυτά, ο επιπολασμός της NAFLD φτάνει στο 49,5% σε υπερτασικούς ασθενείς, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ, τα άτομα που έχουν NAFLD έχουν 21,4% περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν υπέρταση, σε σχέση με τους υγιείς [32].

1.3.2.2 Οξειδωτικό Stress

Το οξειδωτικό stress είναι μία κατάσταση που συνυπάρχει με την στεάτωση στους ασθενείς με NAFLD. Μέχρι στιγμής, δεν είναι ξεκάθαρο ποια από τις 2 καταστάσεις προηγείται και αν είναι η οξείδωση που οδηγεί στην ηπατική βλάβη, ή η ίδια η στεάτωση προκαλεί απελευθέρωση ελεύθερων ριζών. Ο πιθανός μηχανισμός δράσης αναφέρει ότι το αυξημένο ενδοκυτταρικό οξειδωτικό stress διαταράσσει την έκκριση των VLDL, οδηγώντας σε συσσώρευση τριακυλογλυκερολών στα ηπατοκύτταρα, μία κατάσταση που αντιστρέφεται με χορήγηση αντιοξειδωτικής αγωγής. Τόσο η στεάτωση, όσο και το αυξημένο ενδοκυτταρικό stress, μπορούν να οδηγήσουν σε ινσουλινοαντίσταση, νεκρωτική φλεγμονή και ίνωση, μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού της πρωτεϊνικής κινάσης C [33]. Ένας άλλος μηχανισμός για την ανάπτυξη του οξειδωτικού stress εμπλέκει την δράση των μιτοχονδρίων. Σύμφωνα με αυτό το μηχανισμό, υπό φυσιολογικές συνθήκες τα μιτοχόνδρια είναι τα μόρια που ρυθμίζουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας. Σε καταστάσεις όμως υπερφόρτωσης λίπους και συσσώρευσης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, διαταράσσεται η β-οξείδωση και η λειτουργία των μιτοχονδρίων και έχουμε υπέρμετρη παραγωγή ROS τα οποία με την σειρά τους προκαλούν κυτταρικές βλάβες, οξειδωτικό stress και τελικά κυτταρικό θάνατο [34].

1.3.2.3 Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες είναι ουσίες που παράγονται από τόσο από τον λιπώδη, όσο και από άλλους ιστούς και παρουσιάζουν ενδοκρινή, αυτοκρινή και παρακρινή δράση. Φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην τόσο στην εμφάνιση, όσο και στην εξέλιξη της NAFLD. Οι πιο σημαντικές είναι η λεπτίνη, η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και ο παράγοντας TNF-α.

Η λεπτίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται κυρίως από τον λιπώδη ιστό, και σε μικρό ποσοστό στους σκελετικούς μύες, στο στομάχι, στο πλακούντα και στις ωθήκες. Αναφορικά με τις δράσεις της, συμμετέχει στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και σε αρκετές μεταβολικές, αναπαραγωγικές και νευροενδοκρινολογικές λειτουργίες [30]. Η λεπτίνη εμφανίζει αντιπαχυσαρκογόνο δράση καθώς μειώνει την ενεργειακή πρόσληψη και αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη σε καταστάσεις υπερβολικής ενέργειας, προκαλώντας την έκκριση ανορεξιογόνων παραγόντων [35]. Η σύνθεση της λεπτίνης αντανακλά τα ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού και τις αλλαγές στην ενεργειακή πρόσληψη. Σύμφωνα με μελέτη σε 2612 εθελοντές, τα επίπεδα της λεπτίνης στην κυκλοφορία ήταν υψηλότερα στους εθελοντές με NAFLD σε σχέση με τους υγιείς, ενώ ήταν ακόμα υψηλότερα σε ασθενείς με NASH σε σχέση τόσο με τους υγιείς, όσο και αυτούς με NAFLD. Τα ευρήματα δείχνουν ότι οι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης καθώς παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση αυτής, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή της. Έχει προταθεί ότι η λεπτίνη συμμετέχει στον παθογενετικό μηχανισμό εκδήλωσης της NAFLD. Αφετέρου στην εκδήλωση της ινσουλινοαντίστασης, μέσω της αποφωσφορλίωσης του υποδοχέα της ινσουλίνης, καθώς και στη μείωση της νεογλυκογένεσης, οδηγώντας έτσι σε ηπατική στεάτωση. Τέλος, στη λεπτίνη έχει αποδοθεί και προφλεγμονώδη δράση, καθώς ενισχύει την απελευθέρωση ουσιών όπως ο παράγοντας TNF- α , η IL-6, και η IL-12, που έχουν σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονής και ίνωσης [36, 37].

Η IL-6 είναι μία ακόμα σημαντική προφλεγμονώδη κυτταροκίνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και ενδοθηλιακού συστήματος [38]. Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας IL-6 αυξάνονται παρουσία παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης, ενώ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για ανάπτυξη ΣΔΙΙ [39]. Παρότι είναι μία προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, της έχει αποδοθεί και ηπατοπροστατευτική δράση, λόγω της ικανότητας της να καταστέλλει τις αντιδράσεις του οξειδωτικού stress και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Παρόλα αυτά, η μακροχρόνια έκθεση των ηπατοκυττάρων στην IL-6 έχει ως αποτέλεσμα την ευαισθητοποίηση του ήπατος, κάνοντας το πιο ευάλωτο σε τραύματα και ευνοώντας τελικά την ανάπτυξη φλεγμονής [40]. Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας IL-6 είναι πιο αυξημένα στους ασθενείς με NAFLD σε σχέση με τους υγιείς, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα αυτής σχετίζονται με προχωρημένα ιστολογικά ευρήματα. Με αυτό τον τρόπο, είναι κατανοητό ότι μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο μη-παρεμβατικό δείκτη για τον διαχωρισμό των ασθενών με NASH από τους ασθενείς με απλή στεάτωση [41].

Ο παράγοντας TNF-α είναι μια ακόμα σημαντική κυτταροκίνη με μεταβολικές, φλεγμονώδεις, πολλαπλασιαστικές, καθώς και νεκρωτικές δράσεις, με αυξημένη έκφραση στο λιπώδη ιστό και το ήπαρ, αποτελώντας αιτιολογικό παράγοντα για την εκδήλωση της NAFLD [42]. Ο TNF-α παράγεται από τα μακροφάγα του λιπώδους ιστού, από τα ηπατοκύτταρα και από τα κύτταρα Kupffer, ως απόκριση στη χρόνια φλεγμονή. Η εκτεταμένη βιβλιογραφία αναφέρει ότι η παραγωγή του παράγοντα σχετίζεται άμεσα με την παρουσία ινσουλινοαντίστασης, περιφερειακής λιπόλυσης, ηπατικής συσσώρευσης λίπους, φλεγμονής, νέκρωσης, απόπτωσης και ίνωσης [43].

1.3.2.4 Διατροφή

Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και πορεία της NAFLD. Αν και είναι δύσκολο να ανιχνευτούν με βεβαιότητα και ακρίβεια οι συνήθειες αυτές, είναι σημαντικό να τις εντοπίσουμε έτσι ώστε να μπορέσουμε να τις τροποποιήσουμε για την πορεία της νόσου. Οι περισσότερες από αυτές σχετίζονται με την εμφάνιση της παχυσαρκίας, που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση της NAFLD.

Το θετικό ισοζύγιο ενέργειας που χαρακτηρίζει τους περισσότερους ασθενείς με NAFLD, οδηγεί σταδιακά σε αύξηση του βάρους και ανάπτυξη παχυσαρκίας. Οι λόγοι για αυτή την υπερκατανάλωση ενέργειας που παρατηρείται τις τελευταίες δεκαετίες είναι η αυξανόμενη τάση κατανάλωσης γρήγορου φαγητού εκτός σπιτιού (που κατά κύριο λόγο είναι ενεργειακά πλούσια και πυκνά τρόφιμα), η αύξηση των μερίδων (στα εντός και εκτός σπιτιού γεύματα) τα τελευταία χρόνια και η τάση των ολοένα και περισσότερων all-you-can-eat εστιατορίων (που σερβίρουν ποικιλία φαγητών και γεύσεων) οδηγώντας ακόμα και σε 25% περισσότερη πρόσληψη ενέργειας [44].

Το γρήγορο φαγητό (τύπου fast food), τα γεύματα εκτός σπιτιού και τα τηγανητά τρόφιμα αντιπροσωπεύουν μία ενεργειακά πυκνή διατροφή. Από τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε υγιείς εθελοντές, που είχε ως σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης των fast food στην ηπατική λειτουργία, φάνηκε ότι η υπερκατανάλωση ενέργειας που προκύπτει από την αυξημένη κατανάλωση γρήγορου φαγητού (5753 ± 1495 kcal/day, fat: $43\% \pm 6.8\%$) για 4 εβδομάδες αύξησε σημαντικά το σωματικό βάρος, καθώς και τα επίπεδα του ηπατικού ALT από 22.1 ± 11.4 U/L σε 97 ± 103 U/L [45]. Είναι κατανοητό ότι μια πυκνά ενεργειακή δίαιτα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη παχυσαρκίας και NAFLD, ακόμα και σε υγιείς εθελοντές και θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση τέτοιων συμπεριφορών πριν από κάθε θεραπευτική παρέμβαση.

Μία άλλη διατροφική συνήθεια που παρατηρείται συχνά στους παχύσαρκους και στους ασθενείς με NAFLD είναι τα ακανόνιστα γεύματα εντός της ημέρας, η παράλειψη κύριων γευμάτων όπως του πρωινού, καθώς και η υπερβολική κατανάλωση φαγητού κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες [44].

Σχετικά με την κατανάλωση των υδατανθράκων, τα απλά σάκχαρα όπως η φρουκτόζη και η σουκρόζη είναι αυτά που έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου της NAFLD. Η κατανάλωση των αναψυκτικών, που αποτελούν μία πλούσια πηγή απλών υδατανθράκων, φαίνεται να αυξάνεται παγκοσμίως. Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ ασθενών με NAFLD και υγιών, οι πρώτοι κατανάλωναν αναψυκτικά με διπλάσια μέση ημερήσια ποσότητα και μέση συχνότητα, σε σχέση με τους δεύτερους [46]. Ακόμα, η κατανάλωση απλών σακχάρων και υδατανθράκων φαίνεται να επηρεάζει όχι μόνο την εμφάνιση της νόσου αλλά και την εξέλιξη αυτής, σύμφωνα με δεδομένα που δείχνουν ότι ο ρυθμός κατανάλωσης τους είναι υψηλότερος στους ασθενείς με NASH και σχέση με τους ασθενείς με NAFLD [47].

Αναφορικά με τα λιπαρά της τροφής, η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης και ΣΔΙΙ, δύο ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για εκδήλωση της NAFLD [48]. Από μελέτες παρατήρησης, έχει διαπιστωθεί ότι η κατανάλωση του ολικού λίπους αλλά και των SFA, είναι υψηλότερη σε ασθενείς με στεάτωση και στεατοηπατίτιδα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [47]. Η κατανάλωση της διαιτητικής χοληστερόλης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη και εξέλιξη της NAFLD, ανεξάρτητα από την παρουσία παχυσαρκίας [49]. Τα ευρήματα επαληθεύονται και από παρεμβάσεις σε μη παχύσαρκα ζωικά πρότυπα όπου η χορήγηση δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε χοληστερόλη προκάλεσε την εμφάνιση στεάτωσης σε αυτά [50]. Σημαντικά είναι, επίσης, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) και κυρίως τα Ω3 λιπαρά. Τα δεδομένα των μελετών αναφέρουν ότι ενώ γίνεται αυξημένη κατανάλωση λίπους μέσω της τροφής, η πρόσληψη τους είναι ιδιαίτερη χαμηλή στους ασθενείς με NAFLD σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [47]. Τα PUFAs είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στην ανάπτυξη και πορεία της νόσου, καθώς μπορούν να βελτιώσουν την ινσουλινοευαισθησία των ηπατοκυττάρων, να μειώσουν τον παράγοντα TNFα στο ήπαρ, να μειώσουν τη φλεγμονή, να καταστείλουν την σύνθεση των τριγλυκεριδίων και να αυξήσουν την οξειδωση αυτών [44].

Άλλοι διατροφικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση και την πορεία της NAFLD είναι η μειωμένη πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε βιταμίνες E και D. Η βιταμίνη E αποτελεί μία σημαντική αντιοξειδωτική ουσία που προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό stress και

σχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση της NAFLD και τον βαθμό ηπατικής στεάτωσης [44]. Αναφορικά με την βιταμίνη D, συμμετέχει στη διαδικασία της φλεγμονής, καθώς και στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η έλλειψη αυτής μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης, μεταβολικού συνδρόμου και NAFLD [51].

1.3.2.5 Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) είναι μία νόσος που εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό γυναικών και σχετίζεται με την NAFLD. Ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο σχετίζονται οι 2 νόσοι, φαίνεται να είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Από μελέτη σε γυναίκες με ΣΠΩ το 30% αυτών είχε αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ενώ το 42% αυτών είχαν NAFLD ή NASH [52].

1.3.2.6 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι άλλος ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου που ενισχύει μερικώς την πορεία της NAFLD. Παρότι είναι λίγα τα ερευνητικά δεδομένα για την δράση του καπνίσματος, φαίνεται να σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση, την υποξία και την αυξημένη παραγωγή του TNF-α και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών [7].

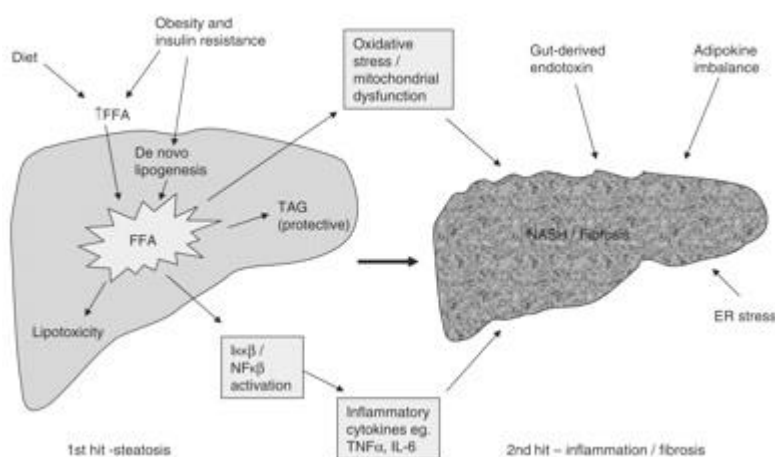
1.3.2.7 Βαριατρική χειρουργική – Απότομη απώλεια βάρους

Η βαριατρική χειρουργική και συγκεκριμένα το γαστρικό bypass αποτελεί την πιο συχνή χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της θνησιγόνου παχυσαρκίας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Παρόλα αυτά, είναι διφορούμενα τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα ή μη της επέμβασης στη πορεία της NAFLD. Οι Klein et al, σε μία μελέτη σε μόλις 7 άτομα, παρατήρησαν ότι στον 1^ο χρόνο μετά την επέμβαση, η μείωση του βάρους των εθελοντών είχε σαν αποτέλεσμα την βελτίωση των μεταβολικών ανωμαλιών και της ινσουλινοαντίστασης, καθώς και τη μείωση της στεάτωσης, των παραγόντων φλεγμονής και των τριγλυκεριδίων, χωρίς όμως ιστολογική βελτίωση [53]. Αντίστοιχα αποτελέσματα έδειξε και μία ακόμα μελέτη σε 16 άτομα, όπου μετά την επέμβαση, παρατηρήθηκε βελτίωση στους περισσότερους ασθενείς στο επίπεδο στεάτωσης, φλεγμονής και ίνωσης [54]. Λίγα χρόνια αργότερα, όμως, μια άλλη ερευνητική ομάδα υποστήριξε ότι η απότομη απώλεια βάρους μετεγχειρητικά μπορεί να αυξήσει την ηπατική φλεγμονή και τελικά την ίνωση. Υπέθεσαν ότι αυτό γίνεται εξαιτίας της μετατόπισης λίπους, λόγω της μείωσης του βάρους, και τελικά την αύξηση των FFA στη κυκλοφορία [55]. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να εξακριβωθεί κατά πόσο η βαριατρική χειρουργική είναι ευεργετική για την πορεία της νόσου ή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αυτή.

1.4 Παθογένεια της νόσου

Η παθογένεια της NAFLD δεν είναι πλήρως κατανοητή και υπάρχουν διάφορες θεωρίες που εξηγούν την ανάπτυξη και πορεία της νόσου. Η πιο γνωστή θεωρία είναι η “Θεωρία των δύο χτυπημάτων” που αναφέρθηκε 1^η φορά το 1998 από τους Day και James [56]. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, το πρώτο χτύπημα είναι μία μεταβολική διαταραχή που προκαλεί την εμφάνιση της NAFLD και το δεύτερο χτύπημα προκαλεί ηπατική βλάβη και φλεγμονή που έχει ως αποτέλεσμα την NASH.

Το πρώτο χτύπημα, που επάγεται από κάποιον παράγοντα κινδύνου (συνήθως την ινσουλινοαντίσταση), που προκαλεί την συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων. Η συσσώρευση αυτή σε συνδυασμό με την αυξημένη παροχή των FFA στο ήπαρ και την μειωμένη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων, έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης [57]. Αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η πιο κοινή αιτία για τη συσσώρευση του λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα, φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην ανάπτυξη της φλεγμονής και της ηπατοκυτταρικής βλάβης που χαρακτηρίζει το δεύτερο χτύπημα. Κατά το δεύτερο χτύπημα, το ήπαρ στο οποίο έχει προηγηθεί στεάτωση, είναι ευάλωτο σε στρεσογόνους παράγοντες, όπως οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) που παράγονται λόγω οξειδωτικού stress, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι βακτηριακές ενδοτοξίνες και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Η δράση αυτών των παραγόντων έχει ως αποτέλεσμα τη φλεγμονή και ίνωση (**Σχήμα 1**) [57, 58].

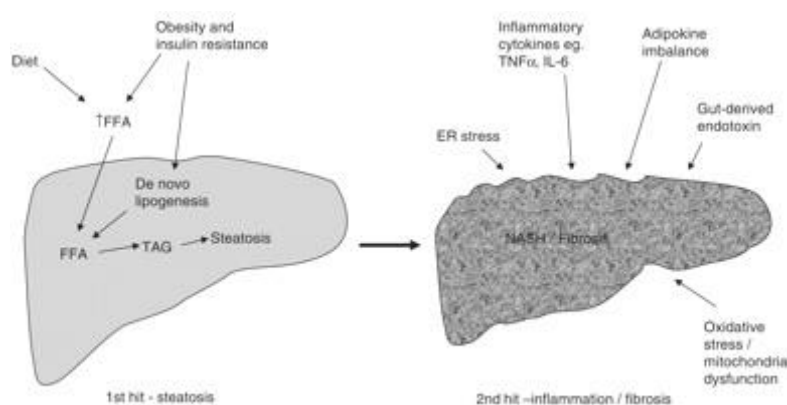


Σχήμα 1

Η θεωρία των 2 χτυπημάτων [58]

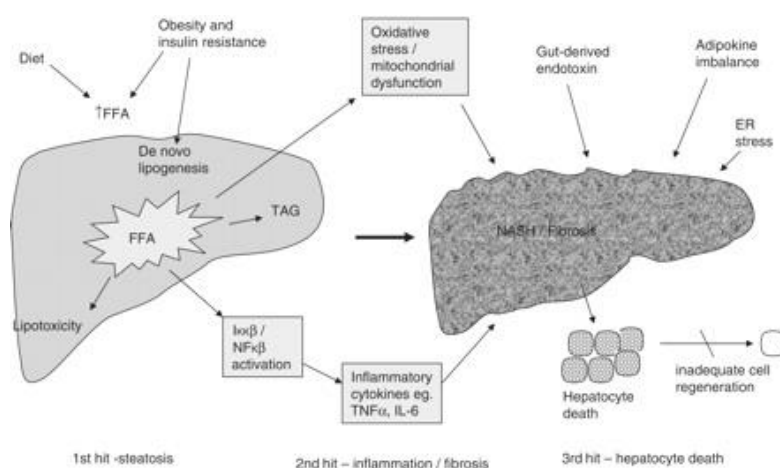
Παρόλα αυτά, η θεωρία αυτή τροποποιήθηκε και ονομάστηκε “Τροποποιημένη θεωρία των δύο χτυπημάτων” όταν παρατηρήθηκε ότι η εισροή των FFA στο ήπαρ μπορεί να έχει τοξική δράση, αυξάνοντας το οξειδωτικό stress και επάγοντας την φλεγμονή. Έτσι, είναι κατανοητό ότι η παραγωγή των τριακυλογλυκερολών μέσα στο ήπαρ αποτελεί ένα προστατευτικό και

προσαρμοστικό μηχανισμό του ίδιου του οργάνου έναντι της ίνωσης και τελικά κίρρωσης [59] **(Σχήμα 2)**. Την θεωρία αυτή έρχεται να διαδεχθεί η “Θεωρία των τριών χτυπημάτων” στην οποία προστίθεται και ο παράγοντας του μειωμένου πολλαπλασιασμού των ηπατοκυττάρων. Σε ένα φυσιολογικό ήπαρ, ο κυτταρικός θάνατος των κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα των πολλαπλασιασμό των ώριμων ηπατοκυττάρων, έτσι ώστε να μην παρουσιαστεί έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Ωστόσο, σε χρόνια ηπατική βλάβη, η παρουσία ίνωσης και κίρρωσης έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ηπατοκυτταρικής αναγεννητικής ικανότητας, η οποία σε συνδυασμό με τον κυτταρικό θάνατο, αποτελεί το τρίτο χτύπημα στη παθογένεια της NAFLD [60] **(Σχήμα 3)**.



Σχήμα 2

Η τροποποιημένη θεωρία των 2 χτυπημάτων [58]



Σχήμα 3

Η θεωρία των 3 χτυπημάτων [58]

Την τελευταία δεκαετία, την θέση αυτών των θεωριών κατέλαβε η σύγχρονη “Θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων”, σύμφωνα με την οποία μια πληθώρα παθοφυσιολογικών διεργασιών συμβαίνουν ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα την ηπατική φλεγμονή, που φαίνεται να προηγείται της στεάτωσης στη NASH. Τα πολλαπλά χτυπήματα τα οποία συμβαίνουν παράλληλα φαίνεται

να είναι η ινσουλινοαντίσταση, η διαταραγμένη λειτουργία του λιπώδους ιστού και η συσσώρευση των FFA και των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, το οξειδωτικό stress, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, και η βακτηριακή υπερανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας [61]. Για τα περισσότερα από αυτά έχει γίνει ήδη αναφορά στο μηχανισμό δράσης σύμφωνα με τον οποίο επιδρούν στο ήπαρ.

Όπως γνωρίζουμε, τα μιτοχόνδρια αποτελούν τα οργάνδια στα οποία γίνονται οι καύσεις εντός του κυττάρου και συγκεκριμένα η οξείδωση των λιπαρών οξέων. Αυτό σημαίνει ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του λίπους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αυξημένη παροχή υποστρώματος (λιπαρών οξέων), θα έπρεπε να είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ενέργειας (ATP). Από μετρήσεις όμως που έγιναν σε ασθενείς με NAFLD, τα επίπεδα της παραγόμενης ενέργειας ήταν χαμηλά, υποδεικνύοντας δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων σε καταστάσεις υπερφόρτωσης λίπους. Η διαταραγμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι ελάχιστα κατανοητή και οι λόγοι για τους οποίους συμβαίνει όχι πλήρως ξεκάθαροι. Παρόλα αυτά, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) που παράγονται μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας (λόγω διαρροής ηλεκτρονίων από την β-οξείδωση) φαίνεται να είναι τα μόρια που μειώνουν την ενζυματική δράση της αναπνευστικής αλυσίδας, προκαλούν βλάβη στα μόρια αυτής, ενεργοποιούν φλεγμονώδη μονοπάτια και είναι ικανά να προκαλέσουν μέχρι και μεταλλάξεις στο DNA των μιτοχονδρίων [58, 62, 63].

Το ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) είναι ένα σύστημα κοιλοτήτων με την μορφή αγωγών και κύστεων, που υπάρχει εντός του κυτταροπλάσματος. Κύριος ρόλος του ΕΔ στο κύτταρο είναι η σύνθεση, μορφοποίηση, αναδίπλωση και μεταφορά των πρωτεϊνών. Σε στρεσογόνες και παθολογικές συνθήκες παρατηρείται έκπτωση της λειτουργίας του ΕΔ στη σύνθεση, επιδιόρθωση και αναδίπλωση των μορίων [64]. Το διαταραγμένο ισοζύγιο μεταξύ της αυξημένης ζήτησης επιδιορθωμένων, αναδιπλωμένων πρωτεϊνών και της μειωμένης ικανότητας του ΕΔ, έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή λειτουργικών πρωτεϊνών, που χαρακτηρίζουν το στρες του ΕΔ. Οι στρεσογόνες αυτές καταστάσεις μπορούν να προκληθούν από μία πληθώρα βιολογικών διεργασιών, όπως είναι η υπερινσουλιναίμία και η υπερλιπιδαιμία, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν με τη σειρά τους σε ινσουλινοαντίσταση, φλεγμονή, απόπτωση και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Το στρες του ΕΔ είναι μία διαδικασία που παίζει σημαντικό ρόλο στην Αλκοολική Λιπώδη Διήθηση του Ήπατος (AFLD), ενώ ο ρόλος της στη NASH χρειάζεται περαιτέρω μελέτες [58, 65].

Τέλος, εκτεταμένη αναφορά γίνεται τον τελευταίο καιρό για τον ρόλο του εντερικού μικροβιόκοσμου στη παθογένεια της NASH. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη που συχνά παρατηρείται στους ασθενείς οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή αιθανόλης και απελευθέρωση βακτηριακών λιποσακχαριτών. Στη συνέχεια, τα μόρια αυτά ενεργοποιούν την παραγωγή του παράγοντα TNFα από τα κύτταρα Kupffer και τελικά την ανάπτυξη ηπατικής φλεγμονής [66]. Δεδομένα από μελέτες υποστηρίζουν ότι η χορήγηση αντιβιοτικών ή/και προβιοτικών είναι ικανή να προκαλέσει αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα και να μειώσει την ηπατική φλεγμονή τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε ζωικά μοντέλα [58].

1.5 Διάγνωση της νόσου

Οι περισσότεροι ασθενείς με NAFLD/NASH είναι ασυμπτωματικοί, χωρίς να έχουν κάποια ενόχληση που να υποδεικνύει τη παρουσία της νόσου. Τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσουν είναι μη ειδικά για το ήπαρ, όπως έντονη κόπωση και κοιλιακό άλγος [67]. Στους ασθενείς αυτούς, που θα προσέλθουν για κλινική εξέταση, θα πρέπει αρχικά να αποκλειστεί η ύπαρξη χρόνιων νόσων του ήπατος και κοινά αίτια ηπατικής βλάβης. Στη συνέχεια, θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου (παρουσία παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη, ινσουλινοαντίστασης), καθώς και αξιολόγηση της κατανάλωσης αλκοόλ, για να διαπιστωθεί αν ο ασθενής βρίσκεται σε ομάδα υψηλού κινδύνου [68]. Εφόσον διαπιστωθεί η πιθανότητα να νοσεί από NAFLD/NASH, στη συνέχεια θα χρησιμοποιηθεί κάποια από τις παρακάτω διαγνωστικές μεθόδους, ώστε να εξακριβωθεί η παρουσία της νόσου και η βαρύτητα αυτής.

1.5.1 Βιοχημικοί δείκτες

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι βιοχημικοί δείκτες είναι οι αμινοτρανσφεράσες AST (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) και ALT (αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού). Τα αυξημένα επίπεδα των δεικτών αυτών αποτελούν ένδειξη ηπατικής βλάβης, στεάτωσης, ίνωσης και φλεγμονής [69]. Μία ενδεικτική αύξηση αυτών σε καταστάσεις NAFLD, είναι από 1,5 έως 4 φορές, σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές [70]. Η αύξηση τους όμως δεν αντικατοπτρίζει την βαρύτητα της νόσου, αν και η αύξηση της AST φαίνεται να είναι μεγαλύτερη, όσο προχωράει η στεάτωση. Μάλιστα, σημαντικός είναι και ο λόγος AST/ALT όπου οι τιμές >1 υποδηλώνουν προχωρημένη έκβαση της νόσου [71]. Παρόλα αυτά, δεν είναι αξιόπιστα διαγνωστικά κριτήρια για NAFLD/NASH λόγω της χαμηλής ειδικότητας και ευαισθησίας τους, αλλά αποτελούν μια καλή πρώτη ένδειξη για την ύπαρξη ηπατικής βλάβης [72].

Ένας άλλος δείκτης ο οποίος εμφανίζεται αυξημένος στους ασθενείς με NAFLD είναι η τρανσπεπιδάση του γ-γλουταμινικού οξέος (γ-GT) και η αλκαλική φωσφατάση [70]. Τα μέτρια αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό είναι κάτι που παρατηρείται συχνά στους εθελοντές με NAFLD, χωρίς να είναι αποτέλεσμα αυξημένων αποθηκών σιδήρου στον οργανισμό [68]. Ακόμα, άλλοι δείκτες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν είναι η μέτρηση των προφλεγμονωδών παραγόντων TNF-α και IL-6, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης και ουσίες που παράγονται κατά το οξειδωτικό stress. Παρόλα αυτά, έχουν μικρή χρησιμότητα στη διάγνωση της νόσου καθώς οι συνυπάρχουσες μεταβολικές ανωμαλίες (ινσουλινοαντίσταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία) μπορούν επίσης να προκαλέσουν αύξηση αυτών [73].

1.5.2 Απεικονιστικές Μέθοδοι

1.5.2.1 Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα αποτελεί μία απεικονιστική, μη επεμβατική μέθοδο για τη διάγνωση της στεάτωσης και ίνωσης. Είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος διάγνωσης καθώς είναι γρήγορη, ασφαλής και οικονομικά συμφέρουσα. Παρουσιάζει σχετικά αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα, και χρησιμοποιείται κυρίως για την επιβεβαίωση της ύπαρξης NAFLD/NASH μετά από παρατήρηση αυξημένων τρανσαμινασών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι το μη στεατωμένο ηπατικό παρέγχυμα έχει ομοιογενή ηχωγένεια παρόμοια με αυτή του παρεγχύματος της σπλήνας και του νεφρικού φλοιού, σε αντίθεση με το λιπώδες ήπαρ το οποίο έχει μεγαλύτερη ηχωγένεια εξαιτίας της ενδοκυτταρικής συσσώρευσης λίπους [74]. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της ύπαρξης νόσου, αλλά η αδυναμία της να ποσοτικοποιήσει το λίπος που υπάρχει στο ηπατικό παρέγχυμα, την καθιστά μη ικανή για τον προσδιορισμό του σταδίου της νόσου [69].

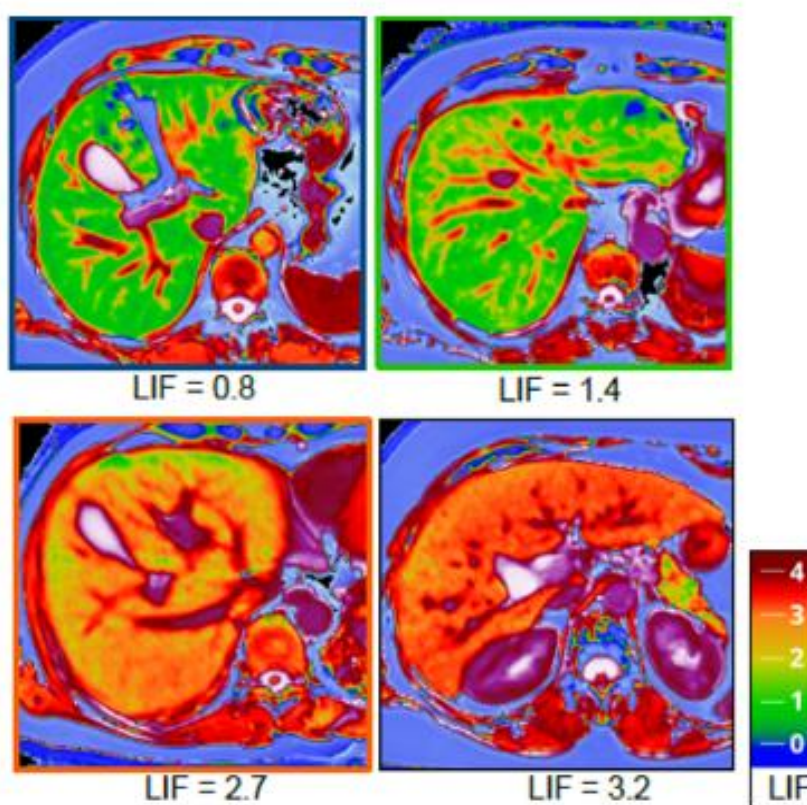
1.5.2.2 Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η μαγνητική φασματοσκοπία (MRS) αποτελούν τις πιο ευαίσθητες και ειδικές μεθόδους για διάγνωση της NAFLD. Μάλιστα, μπορούν να ανιχνεύσουν πολύ χαμηλά επίπεδα στεάτωσης της τάξης του 3%. Η μέθοδος που χρησιμοποιούν βασίζεται στην εφαρμογή της χημικής μετατόπισης, που προκαλείται από τη διαφορά της συχνότητας κινητικότητας μεταξύ πρωτονίων των μορίων νερού και λίπους. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ευαισθησία και ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας για ανίχνευση της ηπατικής στεάτωσης σε βαθμό $\geq 5\%$ είναι μεταξύ 77-90% και 87-91% αντίστοιχα. Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας έχει καλύτερη διαγνωστική αξία σε σχέση με την υπερηχογραφική μέθοδο, και

μπορεί να διακρίνει την εξέλιξη της νόσου, από απλή στεάτωση σε NASH. Παρόλα αυτά, ενώ είναι εύκολη στην εφαρμογή και κοινά διαθέσιμη, είναι μία μέθοδος υψηλού κόστους και αντενδείκνυται για ασθενείς που έχουν εμφυτεύματα ή αντιμετωπίζουν κλειστοφοβία [74].

Το 2014 αναπτύχθηκε η μέθοδος LiverMultiScan η οποία αποτελεί ένα πολυμετρικό εργαλείο, για τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης και στεατοηπατίτιδας. Η συγκεκριμένη τεχνική μετράει τη ποσότητα σιδήρου και λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα, και ποσοτικοποιεί τη φλεγμονή και την ίνωση υπολογίζοντας ένα σκορ που αναφέρεται ως LIF score. Στη συνέχεια, γίνεται κατηγοριοποίηση του LIF score σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης Ishak, όπως φαίνεται παρακάτω:

- απουσία ίνωσης - στάδιο F0 με τιμή LIF score 0 έως 1
- ήπια ίνωση – στάδιο F1-F2 με τιμή LIF score 1 έως 1,99
- μέτριου βαθμού ίνωση – στάδιο F3-F4 με τιμή LIF score 2 έως 2,99
- σοβαρού βαθμού ίνωση – στάδιο F5-F6 με τιμή LIF score 3 έως 5 [74]



Εικόνα 2. Απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας με τη μέθοδο LiverMultiScan. Σε κάθε φωτογραφία αναγράφεται το LIF score που αντιπροσωπεύει τον βαθμό βαρύτητας
(πηγή: perspectum-diagnostics.com)

1.5.3 Βιοψία ήπατος

Η βιοψία ήπατος αποτελεί την gold standard μέθοδο για τη διάγνωση και τη κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της νόσου. Με την χρήση της βιοψίας ήπατος μπορεί να γίνει διαχωρισμός μεταξύ NAFLD και NASH, και να μετρηθεί με ακρίβεια ο βαθμός ίνωσης και φλεγμονής του ήπατος. Παρόλα αυτά, είναι μία επεμβατική μέθοδος, υψηλού κόστους και δεν χρησιμοποιείται διαδεδομένα στη κλινική πράξη [69]. Η βιοψία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στεάτωση ή στεατοηπατίτιδα όπως διαγνωστήκαν με τις άλλες μεθόδους, σε σοβαρού βαθμού ίνωση, σε ασθενείς με μη ξεκάθαρη διάγνωση, ή σε ασθενείς όπου εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης φαρμακευτικής αγωγής [69].

1.5.4 Πολυπαραγοντικά διαγνωστικά μοντέλα

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί κάποια σκορ εκτίμησης της ίνωσης στους ασθενείς με NAFLD. Κάθε σκορ είναι πολυπαραγοντικό και λαμβάνει υπόψιν του διάφορες μεταβλητές. Το πιο γνωστό είναι το NAFLD Fibrosis Score (NFS), το οποίο λαμβάνει υπόψιν του το δείκτη μάζας σώματος, το λόγο AST/ALT, τον αριθμό των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα αλβουμίνης. Ο τύπος με τον οποίο υπολογίζεται είναι ο εξής:

$$\text{NFS} = (-1.675 + 0.037 \times \text{age (yr)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count (x10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{αλβουμίνη [g/dl]})$$

Το NFS εμφανίζει ευαισθησία 82% και ειδικότητα 98% και κατατάσσει τους ασθενείς σε 2 κατηγορίες, ανάλογα την τιμή του:

- χαμηλή πιθανότητα ίνωσης – στάδιο F0-F2 με τιμή NFS < -1,455
- υψηλή πιθανότητα ίνωσης – στάδιο F3-F4 με τιμή NFS > 0,675 [75]

Ένας άλλος ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι το Fibrotest, το οποίο λαμβάνει υπόψιν του βιοχημικές μεταβλητές όπως η α2 μακρογλοβουλίνη, η απτοσφαιρίνη, η απολιποπρωτεΐνη A1, η χολερυθρίνη και η γ-GT. Ο τύπος με τον οποίο υπολογίζεται είναι ο εξής:

$$\text{Fibrotest} = 4,467 \times \log_{10}[\alpha\text{-2 μακρογλοβουλίνη(g/L)}] - 1,357 \times \log_{10} [\text{απτοσφαιρίνη(g/L)}] + 1,017 \times \log_{10}[\gamma\text{-GT(IU/L)}] + 0,0281 \times [\text{age(years)}] + 1,737 \times \log_{10}[\text{χολερυθρίνη(mol/L)}] - 1,184 \times [\text{απολιποπρωτεΐνη A1(g/L)}] + 0,301 \times \text{φύλο(female=0,male=1)} - 5,54 \text{ (οι μεταβλητές θα πρέπει να είναι διορθωμένες ως προς την ηλικία)}$$

Το Fibrotest έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, συγκεκριμένα 77% και 98% αντίστοιχα. Είναι ένας δείκτης που χρησιμοποιείται για την ποσοτική αξιολόγηση της ίνωσης, τόσο στους ασθενείς με μη-αλκοολική στεάτωση, όσο και στους ασθενείς όπου η στεάτωση είναι αποτέλεσμα κατανάλωσης αλκοόλ ή σε χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας. Παρόλα αυτά, δεν είναι χρήσιμος δείκτης σε περιπτώσεις παρουσίας συνδρόμου Gilbert's, χολόστασης και οξεία φλεγμονής όπου έχουμε αυξημένες τιμές χολερυθρίνης και απτογλοβίνης αντίστοιχα και μη φυσιολογική συγκέντρωση απολιποπρωτεΐνης A1 [71].

Το FIB-4 αποτελεί έναν ακόμα δείκτη που χρησιμοποιείται, και ο οποίος λαμβάνει υπόψιν τους μεταβλητές όπως η ηλικία, οι τιμές AST και ALT και ο συνολικός αριθμός αιμοπεταλίων. Ο τύπος με τον οποίο υπολογίζεται είναι ο εξής:

$$\text{FIB-4} = \text{age (yr)} \times \text{AST Level (U/L)} / \text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

Το FIB-4 παρουσιάζει ευαισθησία 85% και ειδικότητα 65% και χρησιμοποιείται κυρίως για την διάγνωση της ίνωσης. Ανάλογα με την τιμή του, κατατάσσει τους ασθενείς σε 2 κατηγορίες:

- χαμηλή πιθανότητα ίνωσης – στάδιο F0-F1 με τιμή FIB-4 < 1,3
- υψηλή πιθανότητα ίνωσης – στάδιο F2-F4 με τιμή FIB-4 > 3,25[71]

Έχουν αναπτυχθεί και άλλοι μη επεμβατικοί προγνωστικοί δείκτες, πέρα από αυτούς που αναφέραμε. Οι δείκτες αυτοί, καθώς και οι μεταβλητές που λαμβάνουν υπόψιν τους, φαίνονται παρακάτω στην **Εικόνα 3**.

	NAFLD Fibrosis Score	Fibrotest	FIB-4	ELF	BARD	NICE	NASH test
Age	x	x	x	x			x
BMI	x				x		
AST	x		x		x		x
ALT	x		x		x	x	x
Platelet Count	x		x				
Albumin	x						
α2-MG		x					x
Total bilirubin		x					x
Apo A1		x					x
GGT		x					x
PIIINP				x			
HA				x			
TIMP				x			
DM					x		
MS						x	
CK-18						x	
Sex							x
Height							x
Weight							x
HG							x
TGL							x
CL							x

Εικόνα 3. Συνοπτική παρουσίαση των πολυπαραγοντικών διαγνωστικών δεικτών, καθώς και των μεταβλητών που λαμβάνουν υπόψιν [69]

1.6 Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η NAFLD είναι μία νόσος που εξελίσσεται με ρυθμό που εξαρτάται από την ύπαρξη των παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν και ευνοούν την εξέλιξη της. Είναι σημαντικό να παρέμβουμε πριν εμφανιστούν μη αναστρέψιμα συμπτώματα, όπως ίνωση και κίρρωση. Έχουν αναπτυχθεί αρκετές θεραπευτικές προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν συμπεριφοριστική αλλαγή, διατροφική αντιμετώπιση και φαρμακοθεραπεία.

1.6.1 Αλλαγή διατροφικών συμπεριφορών

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η διατροφή και οι συμπεριφορές που σχετίζονται με αυτή, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την πορεία της NAFLD. Η απώλεια βάρους της τάξης 5-10% είναι τις περισσότερες φορές η πρώτη αλλαγή που προτείνεται στους ασθενείς. Σύμφωνα με μελέτες, η απώλεια βάρους προκαλεί βελτίωση της στεάτωσης, των ηπατικών ενζύμων, της ινσουλινοαντίστασης και των ιστολογικών ευρημάτων [76, 77]. Μία προοπτική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα, παρατήρησε 293 ασθενείς με επιβεβαιωμένη NASH για ένα χρόνο. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, δόθηκαν οδηγίες στους ασθενείς για αλλαγή του τρόπου ζωής με σκοπό την απώλεια βάρους. Μετά τον ένα χρόνο, τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς το 24,57% ανέστρεψε τη NASH, το 47% βελτίωσε τον βαθμό στεάτωσης και το 19,1% βελτίωσε το βαθμό ίνωσης [78]. Η Αμερικάνικη Εταιρία για την Μελέτη των Ασθενειών του Ήπατος (AASLD) προτείνει σαν θεραπευτική προσέγγιση την μέτρια απώλεια βάρους 3-5% με σκοπό την βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης, ή $\geq 10\%$ με σκοπό της βελτίωση της ίνωσης. Η απώλεια βάρους μπορεί να επιτευχθεί με υποθερμιδική διατροφή με ή χωρίς αύξηση της φυσικής δραστηριότητας [77]. Το διαιτολόγιο των ασθενών θα πρέπει είναι εξατομικευμένο και να ακολουθεί τις συστάσεις για τα μακροθρεπτικά συστατικά, να είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε απλά σάκχαρα και λίπη και να περιορίζει την κατανάλωση αλκοόλ. Όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα, μπορεί να είναι αερόβια ή αναερόβια με ασκήσεις αντιστάσεων και να είναι εξατομικευμένη στις ανάγκες του κάθε ασθενή. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η αερόβια άσκηση υπερτερεί έναντι των ασκήσεων με αντιστάσεις, καθώς προκαλεί μεγαλύτερη μείωση του κοιλιακού σπλαχνικού λίπους, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, σε ασθενείς με NAFLD [79]. Είναι κατανοητό, ότι η υιοθέτηση ενός υγιεινού προτύπου ζωής που θα αποτελεί συνδυασμό υποθερμιδικής δίαιτας και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, θα οδηγήσει σε απώλεια βάρους και κατ' επέκταση σε βελτίωση βιοχημικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων.

1.6.2 Διατροφική αντιμετώπιση

Στη βιβλιογραφία έχουν γίνει αρκετές αναφορές σχετικά με την σύσταση που θα πρέπει να έχει ένα διαιτολόγιο κατάλληλο για ασθενείς με NAFLD. Οι συστάσεις αφορούν τόσο τα μακρο- όσο και τα μικροθρεπτικά συστατικά. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να κάνουν υπερπρόσληψη λίπους και υδατανθράκων. Αναφορικά με ο λίπος, η διατροφή θα πρέπει να είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε SFA, με έμφαση στα PUFA και κυρίως στα $\omega 3$ λιπαρά οξέα. Η σύσταση προκύπτει από δεδομένα μελετών που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση $\omega 3$ λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD/NASH, μέσω συμπληρωμάτων ή μέσω διατροφής, προκαλεί βελτίωση των ηπατικών ενζύμων και της στεάτωσης, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους [80, 81].

Αναφορικά με τα μικροθρεπτικά συστατικά, ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στα αντιοξειδωτικά. Η βιταμίνη E, αποτελεί το κύριο αντιοξειδωτικό συστατικό που έχει μελετηθεί ευρέως για την θεραπεία της NAFLD/NASH, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Αν και οι μελέτες δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ο διαφορετικός σχεδιασμός της κάθε μελέτης και η διαφορετική χορηγούμενη ποσότητα της βιταμίνης στους ασθενείς, δεν μας επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων. Σε μία κλινική δοκιμή πριν λίγα χρόνια, μελετήθηκε η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης E σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη NASH, έναντι placebo, και οι ασθενείς παρατηρήθηκαν για 96 βδομάδες. Μετά το τέλος της κλινικής δοκιμής, η ομάδα που είχε λάβει το σκεύασμα με την αντιοξειδωτική βιταμίνη, παρουσίασε βελτίωση της φλεγμονής και των επιπέδων της ALT [82]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς με επιβεβαιωμένη με βιοψία NASH, συστήνεται η καθημερινή χορήγηση 800IU βιταμίνης E, με στόχο της βελτίωσης των ιστολογικών ευρημάτων [77].

Οι βιταμίνες C και D έχουν επίσης μελετηθεί για την συμβολή τους στη θεραπεία της NAFLD. Η βιταμίνη C μελετήθηκε όταν συγχρηγήθηκε με βιταμίνη E, και όχι μόνη της. Η βιταμίνη C βοηθάει στην αναγέννηση του οξειδωμένου μορίου της E. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που επιβεβαιώνουν το όφελος στην ηπατική υγεία από την συγχρηγή των 2 βιταμινών, και έτσι δεν μπορούν να προκύψουν ασφαλή αποτελέσματα. Αξιοσημείωτα είναι τα αποτελέσματα μόνο από μία μελέτη, σύμφωνα με την οποία, η ταυτόχρονη χορήγηση 1000IU βιταμίνης E και 1000mg βιταμίνης C την ημέρα, μπορεί να προκαλέσει βελτίωση των επιπέδων ηπατικής ίνωσης, όχι όμως της φλεγμονής και των επιπέδων ALT [83]. Η βιταμίνη D όπως έχει αναφερθεί, είναι μειωμένη στους ασθενείς με NAFLD και σχετίζεται με το ανοσοποιητικό σύστημα και την φλεγμονή. Παρόλο που υπάρχει η θεωρία ότι η συμπληρωματική χορήγηση

της σε ασθενείς με ηπατική νόσο θα μειώσει την φλεγμονή, ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες να το επιβεβαιώνουν. Για το λόγο αυτό, μέχρι στιγμής, δεν προτείνεται η συμπληρωματική χορήγηση της σε ασθενείς με στόχο την βελτίωση της ηπατικής υγείας [84].

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί γύρω από το εντερικό μικροβίωμα και τον ρόλο που διαδραματίζει στην ηπατική υγεία. Και σε αυτή την περίπτωση, δεν υπάρχουν πολλά διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν την θετική έκβαση από την χορήγηση προβιοτικών (με ή χωρίς χορήγηση πρεβιοτικών). Οι Wong et al., το 2003, μελέτησε την συγχορήγηση προβιοτικών και πρεβιοτικών σε 20 ασθενείς με NASH. Από τα αποτελέσματα, φάνηκε μείωση των ενδοηπατικών τριακυλογλυκερολών και της AST, στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης [85].

Τέλος, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες με σκοπό την διερεύνηση της επίδρασης των φυτοχημικών συστατικών στην εξέλιξη της νόσου. Τα φυτοχημικά που κατά κύριο λόγο έχουν μελετηθεί είναι τα φαινολικά συστατικά, τα τερπένια, τα καροτενοειδή και τα αλκαλοειδή. Τα φαινολικά συστατικά είναι γνωστά από την βιβλιογραφία για τις αντιφλεγμονώδεις, καρδιοπροστατευτικές και αντικαρκινικές τους δράσεις. Από τα φαινολικά συστατικά, η κερκετίνη, η ρουτίνη και τροξερουτίνη φαίνεται να έχουν ευεργετική δράση στην ηπατική λειτουργία. Από μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ζωικά πρότυπα, φάνηκε μείωση της συσσώρευσης λιπιδίων, της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress. Αντίστοιχα δεδομένα προκύπτουν και από άλλες *in vitro* μελέτες σχετικά με τη καμπφερόλη, τη λουτεολίνη και τη μυρικετίνη [86]. Τα τερπένια εμφανίζουν πληθώρα ευεργετικών δράσεων, με αποτέλεσμα να μελετώνται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Παρόλα αυτά, ελάχιστες μελέτες έχουν γίνει με σκοπό την διερεύνηση της θετικής τους δράσης στην ηπατική υγεία. Ένα καλά μελετημένο τερπένιο είναι το βετουλινικό, το οποίο συνιστά ένα πεντακυκλικό τριτερπένιο, και φαίνεται να μειώνει την συσσώρευση των τριγλυκεριδίων στο ηπατικό παρέγχυμα [87]. Τα καροτενοειδή είναι φυσικά συστατικά που βρίσκονται στα φρούτα και λαχανικά και εμφανίζουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Εικάζεται ότι η θετική δράση που παρουσιάζουν στην υγεία του ήπατος, είναι έμμεσα μέσω μείωσης της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την NAFLD/NASH και όχι απευθείας στο ήπαρ [88]. Οι μελέτες που εξετάζουν απευθείας την δράση των καροτενοειδών στο ήπαρ είναι μειωμένες και κατά κύριο λόγο έχουν γίνει *in vitro* ή σε ζωικά πρότυπα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η χορήγηση της ασταξανθίνης προκαλεί μείωση των τριακυλογλυκερολών στο ήπαρ, χωρίς όμως να μπορεί ακόμα να γενικευτεί [89]. Τέλος, το πιο

σημαντικό αλκαλοειδές που έχει μελετηθεί είναι η καφεΐνη, λόγω της ηπατοπροστατευτικής της δράσης. Η κατανάλωση καφέ έχει θετικές επιδράσεις, καθώς συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης NAFLD, στα επίπεδα ίνωσης και στην εξέλιξη της νόσου, σε ήδη διαγνωσμένους ασθενείς με NASH. Ωστόσο, σύμφωνα με τους ερευνητές, χρειάζονται περαιτέρω κλινικές δοκιμές για να διαπιστωθεί εάν αυτή η δράση οφείλεται στην ίδια την καφεΐνη ή στο συνδυασμό των βιοδραστικών συστατικών που περιέχει ο καφές [69].

1.6.3 Φαρμακοθεραπεία

Μέχρι στιγμής, κανένα φάρμακο δεν έχει εγκριθεί για την μείωση του ηπατικού λίπους σε ασθενείς με NAFLD. Όμως, έχει μελετηθεί η δράση κάποιων φαρμακευτικών ουσιών που φαίνεται να συμβάλλουν στην ηπατική υγεία. Η μετφορμίνη, που αποτελεί πρώτο φάρμακο επιλογής μεταξύ των ασθενών με ΣΔΙΙ, φαίνεται να σχετίζεται με βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, και κατ' επέκταση των παραγόντων κινδύνου για την NAFLD/NASH. Η χορήγηση της όμως, για διάστημα 6-12 μηνών, δεν σχετίζεται με βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας και των αμινοτρανσφερασών, σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση. Για το λόγο αυτό, οι συστάσεις της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας αναφέρουν ότι η χορήγηση μετφορμίνης δεν αποτελεί θεραπευτική προσέγγιση της NAFLD [68].

Μία άλλη κατηγορία ουσιών που έχει μελετηθεί, είναι οι θειαζολιδινεδιόνες και συγκεκριμένα η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη. Η ροσιγλιταζόνη έχει φανεί ότι είναι ικανή να μειώσει τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, την φλεγμονή και τη στεάτωση σε ασθενείς με NASH [90]. Αντίστοιχα, η χορήγηση της πιογλιταζόνης βελτίωσε τη στεάτωση και τη φλεγμονή, αλλά όχι την ίνωση, σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση [91]. Οι συστάσεις της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας αναφέρουν ότι η ροσιγλιταζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία της στεατοηπατίτιδας σε ασθενείς με να αποδεδειγμένη με βιοψία NASH, αλλά δεν έχει εξακριβωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μετά από μακροχρόνια χρήση. Η ροσιγλιταζόνη, από την άλλη, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των ερευνών, έχει αποσυρθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση καθώς η χρήση της προκαλούσε αύξηση της εμφάνισης των στεφανιαίων επεισοδίων [68].

1.6.4 Βαριατρική χειρουργική

Όπως αναφέραμε, η βαριατρική χειρουργική προτείνεται κυρίως σε πολύ σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς, η οποίοι ως επί το πλείστο έχουν και λιπώδες ήπαρ. Παρόλα αυτά, δεν έχουν γίνει μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα τέτοιου είδους επεμβάσεων σε

ασθενείς με NAFLD/NASH. Για τον λόγο αυτό, η Αμερικάνικη Γαστρεντερολογική Εταιρεία αναφέρει ότι οι βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις δεν ενδείκνυται σε ακιρρωτικούς παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD/NASH, ενώ η αποτελεσματικότητά τους σε κιρρωτικούς παχύσαρκους ασθενείς είναι υπό διερεύνηση [68].

Κεφάλαιο 2. Μαστίχα Χίου

2.1 Εισαγωγικά στοιχεία – Το Μαστιχόδεντρο

Η μαστίχα Χίου είναι η αρωματική ρητινώδης έκκριση του Μαστιχόδεντρου και φαίνεται ότι χρησιμοποιείται ως θεραπευτικό βότανο στη Μεσόγειο και Μέση Ανατολή για πάνω από 3000 χρόνια, σύμφωνα με τις ιστορικές αναδρομές [92].

Το μαστιχόδεντρο ή σχίνος, επιστημονικά *Pistacia Lentiscus* var *Chia*, ανήκει στην οικογένεια *Anacardiaceae* και ευδοκμεί αποκλειστικά στο νότιο τμήμα του νησιού της Χίου [93, 94]. Ο σχίνος είναι αειθαλής θάμνος που φτάνει τα 2-3 μέτρα ύψος. Μετά την καλλιέργεια του, αναπτύσσεται αργά και παίρνει την πλήρη ανάπτυξή του μετά από 40-50 χρόνια φτάνοντας μέχρι τα 5 μέτρα ύψος. Η διάρκεια ζωής του φυτού φτάνει έως τα 100 χρόνια, με ικανότητα παραγωγής μαστίχας μετά τον 5^ο-6^ο χρόνο ζωής, με μέγιστο αυτής μετά τον 15^ο χρόνο. Από τα 70 χρόνια και μετά η απόδοση του μαστιχόδεντρου μειώνεται σημαντικά. Η μέση ετήσια απόδοση ανά δέντρο είναι 150-180 γραμμάρια μαστίχας. Οι αρσενικοί σχίνοι είναι αυτοί που καλλιεργούνται κατά κύριο λόγο, επειδή είναι πιο παραγωγικοί. Στην αποδοτικότητα σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τόσο οι καλλιεργητικές και κλιματικές συνθήκες, καθώς και το έδαφος [95].

Ο σχίνος είναι ένα ανθεκτικό φυτό με ελάχιστες απαιτήσεις, γι' αυτό μπορεί και αναπτύσσεται σε μέρη άγονα, πετρώδη με ελάχιστη έως και καθόλου υγρασία. Μάλιστα, σε υγρά και ψυχρά κλίματα δυσχεραίνεται ακόμα περισσότερο η ανάπτυξη του. Οι καταστάσεις αυτές είναι και ευνοούν την ανάπτυξη του στο ξηρό και θερμό κλίμα της Νότιας Χίου, στα γνωστά Μαστιχοχώρια, όπου το κλίμα σε συνδυασμό με τα συστατικά του εδάφους αλλά και τις παραδοσιακή καλλιέργεια, επιφέρουν ένα εντυπωσιακό αποτέλεσμα και διαμορφώνουν την μοναδικότητα αυτής της ρητίνης [95].

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το μαστιχόδεντρο δεν καλλιεργείται σε κανένα άλλο μέρος της νησιωτικής και ηπειρωτικής Ελλάδας, καθώς και σε άλλες περιοχές της Ανατολικής Μεσογείου [94-96].

2.2 Η συγκομιδή-καλλιέργεια της Μαστίχας

Η παραγωγή της μαστίχας δεν είναι μια εύκολη διεργασία, καθώς απαιτεί εργασία και φροντίδα σ όλη την διάρκεια του χρόνου. Η παραγωγική διαδικασία περνάει από διάφορα στάδια (αναλυτικά παρακάτω), τα οποία έχουν παραμείνει αναλλοίωτα στο χρόνο, συνδέοντας την μαστίχα με την παράδοση. Τα στάδια της παραγωγής της μαστίχας είναι:

A. Προκαταρκτικές διεργασίες (λίπανση, κλάδεμα, χωμάτισμα)

Από τον Δεκέμβριο κιόλας, ξεκινάει η διαδικασία λίπανσης του φυτού και το πρώτο κλάδεμα, το οποίο διευκολύνει την διέλευση του αέρα και φωτός στον θάμνο για την ανάπτυξη του. Κατά τους πρώτους καλοκαιρινούς μήνες, γίνεται το καθάρισμα και η ισοπέδωση του εδάφους, έτσι ώστε να είναι εύκολη η συλλογή της μαστίχας. Γύρω από κάθε θάμνο, γίνεται ένα κυκλικό καθάρισμα και απομακρύνονται πέτρες, χόρτα, ξύλα και το έδαφος σκουπίζεται ώστε να είναι λείο. Στη συνέχεια, απλώνεται από πάνω ένα λεπτό στρώμα κοκκινισμένου ασπροχώματος, πάνω στο οποίο θα πέσει η μαστίχα και θα διευκολύνει τόσο στο να αποκτήσει την γυαλιστερή κρυσταλλική υφή της, όσο και στην εύκολη συλλογή της, χωρίς να επηρεάσει τις οργανοληπτικές ιδιότητες της μαστίχας [95].

B. Πρώτο κέντημα

Το κέντημα, όπως λένε το χάραγμα των σχίνων, είναι η πιο σημαντική φάση στη διαδικασία παραγωγής της μαστίχας. Αρχίζει τον Ιούλιο και διαρκεί έως τον Αύγουστο. Με τη χρήση ενός αιχμηρού, σιδερένιου, αυλακωτού εργαλείου (γνωστό ως κεντητήρι), χαράζουν τον κορμό και τα μεγάλα κλαδιά του δέντρου, αρχίζοντας από χαμηλά στον κορμό και συνεχίζοντας προς τα κλαδιά. Οι τομές έχουν μήκος 10-15 χιλιοστά και βάθος 4-5 χιλιοστά. Ο αριθμός των τομών είναι ανάλογος με το μέγεθος και την ηλικία του δέντρου, αρχίζει από 10 με 20 και φθάνει στις 100 κεντιές σε όλη την περίοδο του κεντήματος. Το κέντημα γίνεται δύο φορές την εβδομάδα και διαρκεί 5 με 6 εβδομάδες. Οι κάθετες τομές προτιμώνται γιατί επουλώνονται ευκολότερα. Η μαστίχα, το ρετσίνι του σχίνου, βγαίνει από το φλοιό, όχι από την «ψίχα» του δένδρου. Γι' αυτό οι τομές πρέπει να γίνονται προσεκτικά, ώστε να μην πληγώνεται άσκοπα το δέντρο [95].

Γ. Πρώτη συλλογή

Η πρώτη συλλογή γίνεται μετά τις 15 Αυγούστου. Η μαστίχα αρχίζει να στερεοποιείται σε 15-20 μέρες μετά από το κέντημα. Όταν η μαστίχα σταθεροποιηθεί αρχίζει το μάζεμα της με ένα ειδικό εργαλείο (γνωστό ως τιμητήρι). Πρώτα συλλέγεται η χοντρή μαστίχα από το έδαφος και στη

συνέχεια η μαστίχα που έχει πήξει στον κορμό του δέντρου (γνωστή ως δάκρυα) και τέλος, αυτή που κρέμεται από τα κλαδιά. Η υπόλοιπη μαστίχα μαζεύεται με σκούπες ή με τα χέρια. Μετά χρησιμοποιώντας πανέρια, η μαστίχα τοποθετείται σε ξύλινα κιβώτια και αποθηκεύεται σε δροσερό χώρο [95].

Δ. Δεύτερο κέντημα

Μετά το πρώτο κέντημα (ρήνιασμα) ακολουθεί και ένας δεύτερος κύκλος χαράγματος για 5-6 εβδομάδες όπου ακολουθούνται οι ίδιες εργασίες με αυτές του πρώτου κεντήματος. Η διαδικασία αυτή κρατά μέχρι την τελευταία συλλογή του φθινοπώρου. Κάθε δέντρο πρέπει να κεντηθεί περίπου 10 με 12 φορές [95].

Ε. Δεύτερο τελικό μάζεμα

Το δεύτερο μάζεμα γίνεται το δεύτερο δεκαπενθήμερο του Σεπτεμβρίου και συλλέγονται όλα τα δάκρυα, τόσο από τον κορμό του σχίνου, όσο και από το έδαφος. Γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να συλλεχθούν ακόμα και τα πιο μικρά κομμάτια μαστίχας [95].

Μετά την τελική συλλογή της μαστίχας αρχίζει η διαδικασία του καθαρίσματος. Ο κάθε παραγωγός συγκεντρώνει την παραγωγή του και κοσκινίζει τη μαστίχα, για να την ξεχωρίσει από τα φύλλα, τα κλαδάκια και τα χώματα. Κατόπιν, αφού διαλύσει μέσα σε κρύο νερό σαπούνι, την ξεπλένει καλά και την απλώνει για να στεγνώσει. Όταν στεγνώσει η μαστίχα γίνεται το καθάρισμά της που είναι παραδοσιακά έργο των γυναικών, οι οποίες με μυτερά μαχαίρια απομακρύνουν τις κολλημένες ξένες ύλες. Μόλις ολοκληρωθεί το τελικό καθάρισμα, το προϊόν καταλήγει στην Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (Ε.Μ.Χ), όπου συγκεντρώνεται το σύνολο της παραγωγής του προϊόντος. Στη συνέχεια, τα ειδικά συνεργεία το επεξεργάζονται, το συσκευάζουν, και στη συνέχεια το προϊόν είναι έτοιμο να διατεθεί στο εμπόριο [95].

2.3 Προστατευόμενη Ονομασία

Η Μαστίχα Χίου από το 1997, έχει χαρακτηριστεί ως Προϊόν Προστατευόμενης Ονομασίας Προέλευσης (Π.Ο.Π.), βάσει του υπ' αριθμ. 123/1997 Κανονισμού (L0224/24-1-97) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και έχει καταχωρηθεί στον σχετικό Κοινοτικό Κατάλογο των Προϊόντων Π.Ο.Π. [95].

2.4 Οργανοληπτικές ιδιότητες της Μαστίχας

Η μαστίχα κατά την έκκριση της έχει την μορφή ημιπαχύρευστου, κολλώδους, διαυγούς υγρού και στερεοποιείται σε σφαιρικού ή ακανόνιστου σχήματος κόκκους με την βοήθεια των καιρικών συνθηκών του καλοκαιριού εντός 15-20 ημερών. Η ρητίνη έχει κρυσταλλική μορφή με λευκό-υποκίτρινο χρώμα, το οποίο γίνεται πιο έντονο κίτρινο με την οξείδωση της μαστίχας μέσα σε 12-18 μήνες. Η σκληρότητα της καθορίζεται από τον βαθμό πολυμερισμού της ρητίνης. Ο πολυμερισμός εξαρτάται από την θερμοκρασία περιβάλλοντος κατά την έκκριση, τον χρόνο έκθεσης, όσο και από το μέγεθος που έχει το εκκρινόμενο δάκρυ. Συγκεκριμένα, όταν η ροή της μαστίχας είναι συνεχής, τότε το δάκρυ είναι μεγάλου μεγέθους και σχετικά μαλακό, αντίθετα η μη συνεχής ροή αποδίδει μικρού μεγέθους δάκρυα, τα οποία όμως είναι μεγάλης σκληρότητας. Η γεύση της μαστίχας είναι αρχικά πικρή, η οποία όμως μειώνεται σταδιακά και προσδίδει στην ρητίνη την μοναδική αρωματική γεύση που χαρακτηρίζει το προϊόν. Η μαστίχα είναι αδιάλυτη στο νερό αλλά μερικώς διαλυτή σε οργανικούς διαλύτες (όπως η ισοπροπυλική αλκοόλη, η ακετόνη, το μεθάνιο, κ.ά.) και παρουσιάζει υψηλό σημείο τήξης, που κυμαίνεται μεταξύ 85°C και 105°C [95, 97].

2.5 Χημική σύσταση Μαστίχας

Η ρητίνη της μαστίχας αποτελείται από την ποικιλία συστατικών, συμπεριλαμβανομένων πτητικών και αρωματικών ενώσεων, που αποτελούν το μαστιχέλαιο, τα τερπένια και τα φαινολικά συστατικά, μαζί με δευτερογενείς μεταβολίτες.

2.5.1 Μαστιχέλαιο

Το μαστιχέλαιο είναι το αιθέριο έλαιο της μαστίχας. Κατά την έκκριση, η περιεκτικότητα της μαστίχας σε αιθέριο έλαιο είναι 17-20%, με σταδιακή μείωση που φτάνει στο 12-14% μετά την συλλογή. Η ψύξη της μαστίχας είναι μια διεργασία που μπορεί να επιβραδύνει την περαιτέρω μείωση του αιθέριου ελαίου [97]. Μέχρι τώρα, αρκετές ερευνητικές ομάδες επιχείρησαν να προσδιορίσουν τα συστατικά του ελαίου [94, 98, 99]. Αξιοσημείωτη είναι η πρόσφατη αναφορά των Miyamoto et al, κατά την οποία, με την χρήση της φασματομετρίας μάζας, προσδιόρισαν πάνω από 20 διαφορετικά μονοτερπένια στο αιθέριο έλαιο. Ακόμα, αναφέρουν ότι το κύριο συστατικό του ελαίου, σε ποσοστό >80%, είναι το α-πιπένιο, με τα υπόλοιπα συστατικά να βρίσκονται σε πολύ μικρότερα ποσοστά, συγκεκριμένα <3% [98].

2.5.2 Τερπένια

Αρκετές μελέτες έχουν γίνει επίσης για τον προσδιορισμό του τερπενικού περιεχομένου στη ρητίνη της μαστίχας. Οι Paraschos et al, μετά από διαχωρισμό του ελαίου από την ρητίνη, προσδιόρισαν περισσότερες από 10 τερπενικές ενώσεις, με πιο τις σημαντικές από αυτές να είναι το μαστιχαδιενονικό οξύ, το ισο-μαστιχαδιενονικό οξύ και το ολεανονικό οξύ [100].

2.5.3 Φαινολικά συστατικά

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί γύρω από το φαινολικό περιεχόμενο της μαστίχας. Ολοένα και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι είναι οι πολυφαινόλες της μαστίχας, είναι τα κύρια δραστικά συστατικά που της προσδίδουν τις ευεργετικές της ιδιότητες. Οι πολυφαινόλες είναι, επίσης, υπεύθυνες για τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά της μαστίχας, όπως η στυφή και πικρή γεύση. Το 2002, προσδιορίστηκε ένας μεγάλος αριθμός φαινολικών συστατικών στη ΜΧ με πιο σημαντικές από αυτές το γαλλικό οξύ, τα παράγωγα κινινικού οξέος, την κατεχίνη, τις γλυκοσίδες και την κερκيتينή [101]. Λίγα χρόνια αργότερα, η ερευνητική ομάδα των Kaliora et al., με τη χρήση της αέριας χρωματογραφίας μάζας, ανίχνευσε πληθώρα ενώσεων με πιο σημαντικές από αυτές: τη τυροσόλη, το βανιλικό οξύ, το γαλλικό οξύ, το p-υδροξυβενζοϊκό οξύ, το p-υδροξυφαινυλοξικό οξύ, το trans-κινναμινικό οξύ και τη κερκετίνη [102].

2.6 Χρήσεις της Μαστίχας Χίου

Οι πολλαπλές χρήσεις της μαστίχας είναι γνωστές από την αρχαιότητα. Ιδιαίτερα διαδεδομένη είναι η χρήση της στη μαγειρική ως μπαχαρικό, που προσδίδει ιδιαίτερη γεύση και άρωμα. Στη βιομηχανία τροφίμων, εκτός από ενισχυτικό γεύσης, χρησιμοποιείται και σαν συντηρητικό, χάρη στην αντιμικροβιακή και αντισηπτική δράση της. Ακόμα, πολλά προϊόντα στοματικής υγιεινής (στοματικά διαλύματα, οδοντόπαστες και τσίχλες) περιέχουν στα συστατικά τους εκχύλισμα μαστίχας. Τέλος, τα τελευταία χρόνια, αρκετά συμπληρώματα διατροφής κυκλοφορούν στο εμπόριο που ως στόχο έχουν την θεραπεία των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού συστήματος [93, 96].

2.7 Ευεργετικές Ιδιότητες της Μαστίχας Χίου

Οι ευεργετικές ιδιότητες της μαστίχας, αποτελούν αντικείμενο μελέτης από την αρχαιότητα. Μέχρι στιγμής, έχει αποδοθεί στη μαστίχα αντιοξειδωτική, καρδιοπροστατευτική, αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδης και αντικαρκινική δράση.

2.7.1 Αντιοξειδωτική – Υπολιπιδαιμική – Καρδιοπροστατευτική δράση

Η μαστίχα, όπως και οι υπόλοιπες ρητίνες, χρησιμοποιούνται σαν συντηρητικό ελαίων εδώ και εκατοντάδες χρόνια. Η χρήση αυτή από πληθυσμούς της Αιγύπτου, ώθησε το 1975 την ερευνητική ομάδα των Abdel-Rahman et al να διερευνήσει την αντιοξειδωτική δράση της μαστίχας για πρώτη φορά, η οποία φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτή της βουτυλικής υδροξυανισόλης (BHA) [103]. Η ίδια ερευνητική ομάδα, μάλιστα, ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της ρητίνης στο τάγγισμα του βαμβακελαίου και ηλιέλαιου σε θερμοκρασίες 25-45°C [104]. Από το 2003 και μετά έχει γίνει εκτενέστερη μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης της μαστίχας. Συγκεκριμένα, οι Andrikopoulos et al εξέτασαν την αντιοξειδωτική ικανότητα διαφόρων ρητινών και απέδειξαν ότι η ρητίνη της μαστίχας είναι η πιο αποτελεσματική στην προστασία της οξείδωσης της LDL σε ανθρώπινα κύτταρα. Μάλιστα, η ικανότητα αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη και μπορεί να φτάσει στο 99,9% όταν χορηγήθηκε εκχύλισμα μαστίχας 50mg [93]. Τα αποτελέσματα μιας αντίστοιχης έρευνας, που πραγματοποιήθηκε ένα χρόνο αργότερα, επιβεβαιώνουν τα ευρήματα. Στην έρευνα αυτή, εξετάστηκαν οι μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους επιδρά η οξειδωμένη LDL (ox-LDL) στα περιφερειακά μονοπύρηνια κύτταρα (PBMC). Τα κύτταρα τα οποία εκτίθενται στην ox-LDL παθαίνουν απόπτωση και, τελικά, νέκρωση που εξαρτάται από τον βαθμό και την διάρκεια της έκθεσης. Όταν, όμως, έγινε επώαση των κυττάρων σε πολικό εκχύλισμα ρητίνης, παρουσιάστηκε αναστολή και των δύο φαινομένων [92]. Λίγα χρόνια αργότερα, μια άλλη κλινική δοκιμή σε υγιείς εθελοντές, ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της μαστίχας στη μείωση της CHOL, της LDL και του λόγου TC/HDL για πρώτη φορά, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρο αν γίνεται με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Ακόμα, οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης-A και της απολιποπρωτεΐνης-B, δύο ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση της αθηρωματικής νόσου, που χρειάζονται όμως περαιτέρω διερεύνηση [105]. Η καρδιοπροστατευτική δράση της μαστίχας έχει αποδειχθεί και σε ζωικά πρότυπα σε in vivo μελέτες. Οι Vallianou et al, σε μία πρόσφατη έρευνα απέδειξαν την υπολιπιδαιμική επίδραση της ρητίνης και συγκεκριμένα την μείωση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων σε υπερλιπιδαιμικά ποντίκια. Διερεύνησαν, μάλιστα, τα επιμέρους δραστικά συστατικά και συμπέραναν ότι το τερπένιο καμφένιο είναι υπεύθυνο για την υπολιπιδαιμική δράση που εμφανίζει η ρητίνη [106]. Τέλος, μια άλλη μελέτη, σύγκρινε την επίδραση του ολικού εκχυλίσματος μαστίχας και του ουδέτερου κλάσματος της μαστίχας σε φυσιολογικά και υπερλιπιδαιμικά ποντίκια, τα οποία υπέστησαν καρδιακή ισχαιμία. Τα

αποτελέσματα έδειξαν μείωση των συμπτωμάτων εμφράγματος στα φυσιολογικά μοντέλα και προστατευτική δράση και των δύο ειδών εκχυλισμάτων μαστίχας. Όσον αφορά τα υπερλιπιδαιμικά ζωικά μοντέλα, καμία από τις δύο θεραπείες δεν ήταν αποτελεσματική στη μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων, αλλά και οι δύο παρουσίασαν αντιαθηρωματική και υπολιπιδαιμική δραστηριότητα [107].

2.7.2 Αντιμικροβιακή δράση

Η αντιμικροβιακή δράση της μαστίχας έχει αποδειχθεί εδώ και χρόνια, για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ευρέως για την εκρίζωση βακτηρίων, αλλά και σαν συστατικό σε προϊόντα στοματικής υγιεινής. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter Pylori*) είναι ένα gram αρνητικό, μικροαερόβιο, σπειροειδές βακτήριο που αποικίζει στο στομάχι και αποτελεί πρόβλημα για την δημόσια υγεία, καθώς προσβάλλει περίπου τον μισό πληθυσμό. Η μόλυνση από το *H.Pylori* συνδέεται με την εκδήλωση πεπτικού έλκους, ατροφικής γαστρίτιδας αλλά και καρκίνου του στομάχου, γι' αυτό η εξάλειψη του από το γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο αποτελεί πρωταρχικό ρόλο. Η εκρίζωση του βακτηρίου είναι αρκετά πολύπλοκη και σε πολλές περιπτώσεις απαιτεί θεραπεία με συνδυασμό αντιβιοτικών φαρμάκων, που όμως φαίνεται να μην είναι αποτελεσματικό λόγω της ανθεκτικότητας του *H.Pylori* στα αντιβιοτικά [108, 109]. Η μαστίχα χρησιμοποιούνταν από την αρχαιότητα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της κοιλιακής δυσφορίας, της δυσπεψίας και του πεπτικού έλκους, κάτι το οποίο αποδείχθηκε και κλινικά από πολύ νωρίς. Πρώτη, η ερευνητική ομάδα των Al-Habbal et al., πραγματοποίησε το 1984 μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή 38 εθελοντές διαγνωσμένους με δωδεκαδακτυλικό έλκος. Στην ομάδα παρέμβασης (20 άτομα) χορηγήθηκε 1 γραμμάριο μαστίχας/ημερησίως, ενώ στην ομάδα ελέγχου (18 άτομα) χορηγήθηκε 1 γραμμάριο λακτόζης/ημερησίως για διάστημα 2 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά καθώς παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων στο 80% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου και στο 50% των ασθενών στην ομάδα παρατήρησης, και ενδοσκοπική βελτίωση στο 70% και στο 22% αντίστοιχα. Ήταν η πρώτη καλά σχεδιασμένη κλινική δοκιμή που απέδειξε την προστατευτική δράση της μαστίχας αλλά χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση [110]. Μόλις 2 χρόνια αργότερα, μια άλλη ερευνητική ομάδα χορήγησε σε 6 εθελοντές 2 γρ. μαστίχας ημερησίως (διαιρούμενο σε 2 δόσεις του 1 γραμμαρίου) και τους παρακολούθησε για 4 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των συμπτωμάτων αλλά και κλινική ενδοσκοπική βελτίωση του γαστρικού επιθηλίου στους περισσότερους εθελοντές, κάτι το οποίο όμως δεν μπορεί να γενικευτεί, λόγω του μικρού αριθμού δείγματος [111]. Τότε ήταν που οι Barry Marshall και Robin Warren

πρότειναν ότι τόσο η γαστρική φλεγμονή, όσο και το πεπτικό έλκος, ήταν αποτέλεσμα μόλυνσης από το *H. Pylori* [108]. Τα επόμενα χρόνια, μελέτες *in vitro* επιχείρησαν να εξηγήσουν την δράση της μαστίχας έναντι του *H. Pylori*. Πιο συγκεκριμένα, απέδειξαν ότι τα δραστικά συστατικά της μαστίχας μπορούν να προκαλέσουν μορφολογικές ανωμαλίες, δοκιμές αλλαγές, κυτταρικό θρυμματισμό και τελικά απόπτωση στα κύτταρα του *H. Pylori* [112, 113]. Ποιο όμως από τα δραστικά συστατικά της μαστίχας ήταν υπεύθυνο για αυτή τη δράση; Το ερώτημα προσπάθησαν να απαντήσουν οι Paraschos et al., οι οποίοι χρησιμοποίησαν ολικό εκχύλισμα μαστίχας απαλλαγμένο από τα αδιάλυτα πολυμερή (TMEWP), ώστε να μην επηρεαστεί η διαλυτότητα και να ενισχυθεί η *in vivo* δράση του. Το διάλυμα αυτό χορηγήθηκε σε επιμολυσμένα με *H. Pylori* ποντίκια για διάστημα 3 μηνών, όπου και παρατηρήθηκε μείωση στον αποικισμό του βακτηρίου έως και 30 φορές. Στη συνέχεια, διαχώρισαν το TMEWP σε ουδέτερο και όξινο κλάσμα, και με χρωματογραφικό διαχωρισμό το ουδέτερο κλάσμα έδωσε τις τριτερπενικές αλκοόλες και αλδεΐδες, ενώ το δεύτερο τα τριπερνικά οξέα. Στη συνέχεια, απομονώθηκαν τα επιμέρους τριτερπενικά οξέα και εξετάστηκε η *in vitro* δραστηριότητα του καθενός έναντι του βακτηρίου. Τελικά διαπίστωσαν ότι το όξινο κλάσμα ήταν πιο δραστικό στη μείωση του αποικισμού του βακτηρίου σε σχέση με το ουδέτερο κλάσμα, και για την δράση αυτή υπεύθυνο είναι το ισομαστιχαδιενοϊκό οξύ [100].

Και ενώ υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την αντιμικροβιακή δράση της ρητίνης και την προστατευτική της δράση έναντι του ελικοβακτηρίου, υπάρχουν και κάποια αντικρουόμενα αποτελέσματα που υποδεικνύουν αναποτελεσματικότητα της μαστίχας στην εκρίζωση του βακτηρίου. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από τους Bebb et al., οι οποίοι χορήγησαν σε 9 επιμολυσμένους με *H. Pylori* εθελοντές 4 γραμμάρια μαστίχας ημερησίως για 14 ημέρες. Έπειτα από το Τεστ Ανίχνευσης Ουρίας που τους υποβλήθηκε, δεν φάνηκε καμία θετική επίδραση της μαστίχας *in vivo* [114]. Αντίστοιχα είναι και τα αποτελέσματα από παρέμβαση σε ζωικά πρότυπα, σύμφωνα με την οποία η μονοθεραπεία με μαστίχα, για διάστημα μίας εβδομάδας, δεν είναι επαρκής στην εξάλειψη του ελικοβακτηρίου [109]. Παρόλα αυτά, το πλήθος των μελετών, υποστηρίζει την θετική επίδραση της ρητίνης στη μείωση και εξάλειψη του *H. Pylori*.

Ακόμα, η αντιμικροβιακή δράση της μαστίχας αφορά και άλλα βακτήρια, εκτός από το *H. Pylori*. Μία μελέτη εξέτασε την δράση 3 διαφορετικών ελαίων και της μαστίχας έναντι στελεχών βακτηρίων και μυκήτων. Από τα δεδομένα φάνηκε η αποτελεσματικότητα της μαστίχας έναντι των βακτηρίων *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* και *Bacillus subtilis*, με κύριο δραστικό συστατικό το *trans*-καρυοφυλλένιο που περιέχεται στο αιθέριο έλαιο αυτής [99]. Η δράση αυτή

έχει αποδειχθεί και από τους Tassou et al., οι οποίοι ανέδειξαν ότι το μαστιχέλαιο εμφάνισε αντιμικροβιακή δράση έναντι των βακτηρίων *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus plantarum*, *Pseudomonas fragi* και *Salmonella enteritidis*, με πιθανό δοσοεξαρτώμενο μηχανισμό [115].

Όσον αφορά την αντιμικροβιακή δράση της μαστίχας έναντι των βακτηρίων της στοματικής κοιλότητας, έχει προταθεί ότι συμβάλλει στη μείωση της εμφάνισης και της εξέλιξης της οδοντικής πλάκας, κάτι το οποίο φάνηκε και από μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή όπου εξέτασε την αποτελεσματικότητα της μαστίχας σε μορφή τσίχλας, έναντι placebo. Μετά από 4 ώρες μεθοδική μάσησης, ήταν αξιοσημείωτη η μείωση του συνολικού αριθμού βακτηριδιακών αποικιών που υπήρχαν στη στοματική κοιλότητα στην ομάδα παρέμβασης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [116]. Η ρητίνη της μαστίχας αποτελεί “γιατρικό” για την αντιμετώπιση της στοματικής κακοσμίας βακτηριακής προέλευσης, εδώ και εκατοντάδες χρόνια. Κάτι το οποίο αποδείχθηκε και επιστημονικά, μέσα από έρευνες που αναδεικνύουν την συμβολή της ρητίνης στη μείωση του *Porphyromonas gingivalis*, ενός γνωστού περιοπαθογενετικού βακτηρίου του στόματος [117]. Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι βιοπροϊόντα μαστίχας χρησιμοποιούνται σε χειρουργικές επεμβάσεις ως αντισηπτικά διαλύματα, ως αυτοαπορροφούμενα ράμματα σε όλο το σώμα, αλλά και σε πληθώρα προϊόντων στοματικής υγιεινής (πχ. στοματικά διαλύματα και οδοντόπαστες), εξαιτίας της αντιμικροβιακής της δράσης [94].

2.7.3 Αντικαρκινική δράση

Η μαστίχα συνδέεται με ισχυρή αντικαρκινική δράση από μελέτες που έχουν γίνει τόσο *in vivo*, όσο και *in vitro*. Αρχικά, φαίνεται η αντικαρκινική της δράση να είναι άμεσα συσχετισμένη με την αντιφλεγμονώδη δράση που αυτή παρουσιάζει. Η χρόνια φλεγμονή έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη όγκων σε πολλούς ιστούς. Ένα πιθανός μηχανισμός σύνδεσης είναι η παραγωγή νιτρικού οξειδίου, υπεροξειδίου και άλλων ουσιών από τα ουδετερόφυλλα και τα μακροφάγα, οι οποίες διεισδύουν στις θέσεις φλεγμονής και προκαλούν με την σειρά τους κυτταρικές βλάβες, όπως βλάβες στο DNA, στη κυτταρική σηματοδότηση αλλά και κυτταρική απόπτωση [118]. Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός έναντι της ανάπτυξης όγκου είναι η ανασταλτική δράση της μαστίχας στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και της αγγειογένεσης. Σε μία μελέτη αξιολογήθηκε η κυτταροτοξική δράση στερεού και υγρού εκχυλίσματος μαστίχας έναντι 13 διαφορετικών κυτταρικών σειρών. Η κυτταρική σειρά HL-60 (προμυελοτική λευχαιμία) ήταν η πιο ευαίσθητη στη κυτταροτοξική δράση της μαστίχας, και ακολουθούν οι ML-1 και KG-1 (μυελοβλαστική λευχαιμία), η K-562 (ερυθρολευχαιμία), οι HSC-

2, HSC-3 και HSC-4 (καρκίνος του στόματος), η HepG2 (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) και τέλος οι T98G και U87MG (πολύμορφο γλοιοβλάστωμα). Φάνηκε, επίσης, από τα αποτελέσματα, ότι η μαστίχα δεν ήταν ικανή να προκαλέσει την διαφοροποίηση των κυττάρων μυελογενούς λευχαιμίας σε ώριμα κύτταρα, αλλά επέφερε κυτταρικό θάνατο, ο οποίος χαρακτηρίζεται από διάτμηση του DNA, αύξηση της κασπάσης-8 (μια ουσία που προκαλεί κυτταρική απόπτωση) και της ενδοκυτταρικής πουτρεσκίνης (μια άκυκλη αζωτούχα ένωση που παράγεται κατά την σήψη των ιστών). Τέλος, στη παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε και η επαγόμενη από την ρητίνη απόπτωση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων του στόματος, αναδεικνύοντας την ρητίνη ως μια πιθανή θεραπεία για τις διάφορες μορφές καρκίνου και την γενικότερη στοματική υγεία [119]. Τα τελευταία χρόνια, αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει εκτενώς την δράση της μαστίχας στην πορεία του καρκίνου του προστάτη. Η μασπίνη είναι μια εξειδικευμένη ουσία που ανήκει στη κατηγορία των αναστολέων των σερίνο-πρωτεασών και μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη του όγκου και την μετάσταση αυτού *in vivo*. Οι Mei-lan et al, έδειξαν ότι η μαστίχα μπορεί να προκαλέσει την αύξηση της έκφρασης του mRNA της μασπίνης σε καρκινικά κύτταρα προστάτη [120]. Η ίδια ερευνητική ομάδα εξέτασε την επίδραση που έχει το εκχύλισμα της ρητίνης στην έκφραση των υποδοχέων ανδρογόνων (Androgen Receptors) στα κύτταρα του προστάτη και στην εκδήλωση και ανάπτυξη του καρκίνου του προστάτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μαστίχα παρεμπόδιζε την έκφραση των πρωτεϊνικών υποδοχέων σε μεταφραστικό επίπεδο, μειώνοντας τόσο το mRNA, όσο και τα κυτταρικά επίπεδα των πρωτεϊνών. Αναμένεται να δούμε αν το φυσικό αυτό εκχύλισμα έχει την ίδια δράση και σε *in vivo* δοκιμές [121]. Τέλος, όσον αφορά τον καρκίνο του παχέος εντέρου, οι Balan et al. εξέτασαν *in vitro* την επίδραση που έχει το 50% αιθανολικό εκχύλισμα μαστίχας στη καρκινική κυτταρική σειρά HCT116. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά καθώς μέσω της επίδρασης της σε κασπασο-εξαρτώμενα μονοπάτια, επήλθε κυτταρικός θάνατος των καρκινικών κυττάρων, αναδεικνύοντας για άλλη μία φορά την θετική επίδραση που μπορεί να έχει αυτό το φυσικό τρόφιμο στην καταπολέμηση διαφόρων μορφών καρκίνου [122].

2.7.4 Αντιφλεγμονώδη δράση

Η αντιφλεγμονώδης δράση που παρουσιάζει η μαστίχα είναι αποτέλεσμα της δράσης των τερπενίων και των φαινολικών συστατικών που περιέχει, με μηχανισμούς δράσης όμως που είναι ακόμα υπό διερεύνηση [123]. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Triantafyllou et al., έλεγξε την προστατευτική δράση του εκχυλίσματος μαστίχας σε λεία μυϊκά κύτταρα που υπέστησαν διέγερση παρουσία του παράγοντα TNFα. Τα δεδομένα έδειξαν μείωση της

παραγωγής του υπεροξειδίου μέσω παρεμπόδισης της δράσης της πρωτεϊνικής κινάσης C και στη συνέχεια της NADPH οξειδάσης, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο [123]. Εξαιτίας της αντιφλεγμονώδους δράσης, η μαστίχα είναι χρήσιμη στη μείωση ή εξάλειψη των συμπτωμάτων σε άτομα που υποφέρουν από αυτοάνοσα νοσήματα, όπως είναι η νόσος Crohn [118]. Η νόσος Crohn είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, άγνωστης αιτιολογίας, που μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε επίπεδο του γαστρεντερικού σωλήνα [124]. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-6 και ο παράγοντας TNFα έχουν καθοριστικό ρόλο στην επαγωγή και ενίσχυση αυτής της φλεγμονώδους διαδικασίας. Ακόμα, η ιντερλευκίνη-6 ενισχύει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των β και τ λεμφοκυττάρων, τα οποία μεσολαβούν στην ηπατική έκφραση των πρωτεϊνών οξείας φάσης [125]. Ενώ μέχρι στιγμής έχουν προταθεί αρκετά θεραπευτικά πρωτόκολλα, φαίνεται ότι κανένα από αυτά δεν είναι πλήρως αποτελεσματικό ή χωρίς παρενέργειες. Για τον λόγο αυτό, εξετάζονται εναλλακτικές θεραπείες με φυσικά προϊόντα, όπως είναι η μαστίχα Χίου. Μία πιλοτική μελέτη από την ερευνητική ομάδα Kaliora et al., που διεξήχθη σε 10 ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας νόσο Crohn και 8 άτομα παρατήρησης, εξέτασε την αποτελεσματικότητα της κατανάλωσης 2,2γρ. μαστίχας/ημερησίως για διάστημα 4 εβδομάδων. Μετά από ένα μήνα τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά καθώς έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στη ποσότητα της IL-6 και της CRP στο πλάσμα της ομάδας παρέμβασης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ αυξήθηκε η απελευθέρωση του παράγοντα αναστολής μετανάστευσης μακροφάγων (MIF). Αξιοσημείωτο είναι ότι κανένας από τους εθελοντές που πήραν μέρος, δεν ανέφερε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια από την λήψη του συμπληρώματος [126].

2.8 Τοξικότητα της Μαστίχας Χίου

Η μαστίχα Χίου αποτελεί ένα φυσικό προϊόν με αρκετά δεδομένα μελετών να υποστηρίζουν τις θετικές της δράσεις. Όσον αφορά την ασφάλεια της, τα δεδομένα από δοκιμές σε ζωικά πρότυπα και κυτταρικές σειρές, δείχνουν ότι είναι ένα απόλυτα ασφαλές προϊόν, που μπορεί να καταναλώνεται σε καθημερινή βάση, χωρίς την εμφάνιση παρενεργειών (βιοχημικών, μεταβολικών και ψυχολογικών) [127].

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κεφάλαιο 3.

Έπειτα από βιβλιογραφική ανασκόπηση παρατηρήσαμε ότι η μαστίχα Χίου παρουσιάζει μία πληθώρα βιοδραστικών συστατικών που της αποδίδουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της καθημερινής χορήγησης του φυσικού εκχυλίσματος μαστίχας Χίου στην ηπατική υγεία σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η εκτίμηση των μεταβολών των επιπέδων της λεπτίνης και ιντερλευκίνης-6 μετά από 6μηνη παρέμβαση με φυσικό προϊόν στα πλαίσια της μελέτης MAST4HEALTH.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Κεφάλαιο 4.

Η μελέτη MAST4HEALTH συνιστά μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo), κλινική δοκιμή για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της συμπληρωματικής, εξάμηνης χορήγησης μαστίχας στη δόση των 2.1 γρ/ημέρα σε κάψουλες των 350 mg/κάψουλα σαν μη φαρμακολογική θεραπεία στους ασθενείς με NAFLD/NASH. Ο σχεδιασμός, η εφαρμογή και έλεγχος της μελέτης αποτέλεσε προϊόν συνεργασίας διαφόρων ειδικοτήτων, όπως διαιτολόγοι, κλινικοί, βιολόγοι, βιοχημικοί και βιοπληροφορικοί.

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης MAST4HEALTH είναι η εύρεση και καθιέρωση μιας νέας μη φαρμακολογικής προσέγγισης των ασθενών με NAFLD/NASH και η ανάδειξη της MX σαν μία εναλλακτική μη φαρμακολογική θεραπεία για αυτούς.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η βελτίωση της ιστοπαθολογίας του ήπατος, με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας, με βάση την τιμή του LIF Score, όπως προκύπτει από χρήση του πρωτοκόλλου LiverMultiScan.

Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίζονται:

- η βελτίωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων στον ορό/πλάσμα
- η μείωση των επιπέδων δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον ορό/πλάσμα
- η μείωση των τιμών της LDL χοληστερόλης, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, καθώς και η αύξηση των τιμών της HDL χοληστερόλης
- η μείωση της ινσουλινοαντίστασης και η επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου
- η βελτίωση των δεικτών NFS score και FIB-4 score
- η ανταπόκριση των ασθενών στη χορήγηση μαστίχας με βάση το γενετικό τους προφίλ
- οι επιγενετικές αλλαγές στα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA μετά την θεραπεία
- η σύγκριση του μεταβολομικού/μεταβολονομικού αποτυπώματος των συμμετεχόντων
- οι πιθανές αλλαγές στη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας
- οι αλλαγές στο σωματικό βάρος των συμμετεχόντων, στο ποσοστό σωματικού λίπους και στη κατανομή αυτού
- η εύρεση και καθιέρωση ενός βιοδείκτη κατάλληλου για τον εντοπισμό των ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου ή/και για τη διάγνωση της νόσου

4.1 Πληθυσμός μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης είναι ενήλικες, παχύσαρκοι ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD/NASH, ηλικίας 18 χρονών και άνω (λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησης της μαστίχας σε παιδιά και εφήβους) και με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ ή BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$. Η διάγνωση έγινε με μαγνητική τομογραφία ήπατος και τη χρήση του πρωτοκόλλου LiverMultiScan.

Στον **Πίνακα 1**, φαίνονται όλα τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού για το συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο:

Πίνακας 1. Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού για το συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο	
Κριτήρια Επιλογής	Κριτήρια Αποκλεισμού
Επιβεβαιωμένη NAFLD/NASH	Λήψη ηπατοτοξικής φαρμακευτικής αγωγής
Ηλικία 18-67 ετών	Συνυπάρχουσα ηπατική νόσος
	Αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης
ΔΜΣ $> 30 \text{ kg/m}^2$	Υπερθυρεοειδισμός, υποθυρεοειδισμός, υποφυσιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο Cushing
	Κατάχρηση αλκοόλ ή ουσιών
	Κλινικά ή βιοχημικά επιβεβαιωμένη συστηματική νόσος
	Εγκυμοσύνη, θηλασμός
	Αυστηρή χορτοφαγία, γαλακτο-χορτοφαγία, Ωο-γαλακτο-χορτοφαγία
	Ψυχιατρική ή πνευματική διαταραχή
	Πρόσφατη σημαντική απώλεια σωματικού βάρους ή σε πρόγραμμα απώλειας σωματικού βάρους
	Λήψη συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών ή συμπληρωμάτων πλούσιων σε φυτοχημικά συστατικά,

	προβιοτικών ή πρεβιοτικών τους τελευταίους 3 μήνες
--	---

Υποψήφιοι ηλικίας άνω των 67 ετών καθώς και άτομα τα οποία λαμβάνουν ηπατοτοξική φαρμακευτική αγωγή ή έχουν διαγνωστεί με κάποιο άλλο νόσημα του ήπατος, ασθενείς με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό, υποφυσιακή ανεπάρκεια ή σύνδρομο Cushing εξαιρούνται από τη μελέτη.

Όσον αφορά τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη η συμμετοχή τους στο πρωτόκολλο εγκρίνεται μόνο εφόσον ο σακχαρώδης διαβήτης είναι τουλάχιστον μετρίως ελεγχόμενος τιμές με $HbA1c \leq 7\%$, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ένωση για το σακχαρώδη διαβήτη, και η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν σταθερή, ως προς το είδος και τη δοσολογία, για τουλάχιστον 3 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης.

Ασθενείς με κλινικά ή βιοχημικά επιβεβαιωμένες συστηματικές νόσους δεν δύνανται επίσης να συμμετέχουν στη μελέτη. Εξάριση αποτελούν οι ασθενείς με ρυθμισμένη υπέρταση υπό σταθερή αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες πριν την παρέμβαση και κατά τη διάρκεια αυτής. Ρυθμισμένη θεωρείται η υπέρταση που οι τιμές συστολικής πίεσης δεν ξεπερνούν τα 140 mmHg και διαστολικής τα 90 mmHg στο γενικό πληθυσμό και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ στα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών οι τιμές συστολικής θα πρέπει να μην ξεπερνούν τα 150 mmHg και διαστολικής τα 90 mmHg.

Από τη μελέτη αποκλείονται επίσης οι ασθενείς με οποιαδήποτε ψυχιατρική ή πνευματική διαταραχή, οι αυστηρά χορτοφάγοι, οι γαλακτο- και ωο-γαλακτο-χορτοφάγοι, καθώς και τα άτομα με πρόσφατη σημαντική απώλεια σωματικού βάρους ή που βρίσκονται σε πρόγραμμα απώλειας σωματικού βάρους κατά την έναρξη της μελέτης. Άτομα τα οποία κάνουν κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων ουσιών επίσης δεν μπορούν να συμμετέχουν στο πρωτόκολλο. Η λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, συμπληρωμάτων πλούσιων σε φυτοχημικά συστατικά καθώς και η λήψη προβιοτικών, πρεβιοτικών και αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο πριν την έναρξη της μελέτης, είναι κριτήρια αποκλεισμού. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθώς σε περίπτωση εγκυμοσύνης κατά την διάρκεια της μελέτης, θα πρέπει να διακοπεί άμεσα η λήψη του συμπληρώματος και να παρακολουθηθεί η εγκυμοσύνη μέχρι να έρθει εις πέρας, ενώ πρέπει να ενημερωθεί και η επιτροπή Βιοηθικής.

4.2 Διεξαγωγή μελέτης

4.2.1 Τυχαιοποίηση – τυφλοποίηση

Με στόχο την ενίσχυση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων και την αποφυγή της υιοθέτησης λανθασμένης μεθοδολογίας και παραπλανητικών αποτελεσμάτων, γίνεται τυφλοποίηση των τεσσάρων ομάδων της κλινικής δοκιμής σε κάθε ένα εκ των κέντρων της MAST4HEALTH: των συμμετεχόντων, των κλινικών, των ατόμων που εμπλέκονται στη συλλογή και των ατόμων που εμπλέκονται στην ανάλυση των δεδομένων. Η τυφλοποίηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας πανομοιότυπες κάψουλες ως προς την εμφάνιση και τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά τους τόσο στην ομάδα του verum όσο και στην ομάδα του placebo. Με σκοπό την αποφυγή της μεροληψίας η τυχαιοποίηση είναι επίσης αναγκαία. Σε αυτή τη μελέτη έλαβε χώρα απλή τυχαιοποίηση με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού, όπου οι διαγνωσμένοι με NAFLD/NASH ασθενείς κατανεμήθηκαν ένας προς έναν είτε στην ομάδα του verum είτε στην ομάδα του placebo.

Μετά την επιβεβαίωση της ικανότητας συμμετοχής τους στο πρωτόκολλο και την τυχαιοποίηση τους σε μία εκ των δύο ομάδων (verum ή placebo), κάθε συμμετέχοντας έλαβε μία κάρτα ασθενούς με τον τίτλο της μελέτης, τον αριθμό συμμετοχής του σε αυτή (κωδικός μελέτης) λεπτομέρειες σχετικές με το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν (μαστίχα Χίου), τα στοιχεία επικοινωνίας με τον επικεφαλής ερευνητή και στοιχεία επικοινωνίας σε περίπτωση ανάγκης. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι μετά από την τυχαιοποίηση τα άτομα τα οποία θα αποσυρθούν από την μελέτη θα αντικατασταθούν αν ο αριθμός των drop-outs υπερβαίνει το ποσοστό που είχε υπολογιστεί στο σχεδιασμό της στατιστικής ανάλυσης.

4.2.2 Στρατολόγηση εθελοντών, επισκέψεις και μέτρηση συμμόρφωσης αυτών

Δυνητικά υποψήφιοι εθελοντές, νοσηλεύόμενοι αλλά και ασθενείς εξωτερικών ιατρείων με επιβεβαιωμένη NAFLD/NASH προσήλθαν σε κάθε ένα εκ των κέντρων της κλινικής δοκιμής. Όσον αφορά την Ελλάδα, οι ενδιαφερόμενοι ενημερώθηκαν για τη διεξαγωγή της μελέτης από σχετικές ανακοινώσεις σε συγκεκριμένα σημεία στην περιοχή της Αττικής καθώς και στο διαδίκτυο, ενώ υπήρχε συνεργασία της ερευνητικής ομάδας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου με ιατρούς σε δημόσιους ή ιδιωτικούς φορείς για τον εντοπισμό και την παραπομπή υποψηφίων, κατάλληλων σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Υποψήφιοι εθελοντές επιλέχθηκαν και από βάση προηγούμενης ερευνητικής εργασίας, που είχε διεξαχθεί στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, και απευθυνόταν σε ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD, αφού εξετάστηκε εκ νέου η καταλληλότητα της συμμετοχής τους στη συγκεκριμένη μελέτη.

Μετά από τηλεφωνική επικοινωνία των ενδιαφερόμενων με μέλη της ερευνητικής ομάδας, ορίστηκε η πρώτη συνάντηση η οποία έλαβε χώρα στη Μονάδα Μεταβολισμού του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Οι ενδιαφερόμενοι προσήλθαν στο προγραμματισμένο ραντεβού μετά από 12ωρη νηστεία, όπως είχαν ενημερωθεί από την ερευνητική ομάδα. Αφού έγινε εκτενής ενημέρωση από την ερευνητική ομάδα για τη φύση της μελέτης, τις υποχρεώσεις τους και τα πιθανά οφέλη που σχετίζονται με τη συμμετοχή τους, και εφόσον ήταν σύμφωνοι, υπέγραψαν την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

Στη συνέχεια ελήφθη μικρή ποσότητα αίματος για τον προσδιορισμό των βιοχημικών δεικτών που απαιτούνται για τον υπολογισμό του NFS score και FIB-4 score (με τους τύπους που αναγράφονται παρακάτω) και την πραγματοποίηση γενικής αίματος. Ακολούθησαν οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις, η μέτρηση του αναστήματος και του σωματικού βάρους για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος, καθώς και η μέτρηση της περιφέρειας μέσης και της περιφέρειας ισχίου για τον υπολογισμό του λόγου περιφέρειας μέσης/ισχίου. Η μέτρηση του σωματικού βάρους έγινε με χρήση ηλεκτρονικού ζυγού ακριβείας, ο οποίος χρησιμοποιείται και για την ανάλυση σύστασης σώματος (TANITA SC-330). Οι περίμετροι μέσης και ισχύων μετρήθηκαν σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Τέλος, μέσω ερωτηματολογίου συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικές με το ιατρικό ιστορικό, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το οικογενειακό ιστορικό και τις καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχόντων, ενώ με τη χρήση του ερωτηματολογίου FINDRISK εκτιμήθηκε εξατομικευμένα ο κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη (τα ερωτηματολόγια βρίσκονται στο παράρτημα της εργασίας).

NFS_{score} = (-1.675 + 0.037 x age (yr) + 0.094 x BMI (kg/m²) + 1.13 x IFG/diabetes (yes = 1, no = 0) + 0.99 x AST/ALT ratio - 0.013 x platelet count (x10⁹/L) - 0.66 x albumin [g/dl])

FIB-4_{score} = age (yr) x AST Level (U/L) / Platelet Count (10⁹/L) x √ALT (U/L)

Σε δεύτερη συνάντηση έλαβε χώρα η Μαγνητική Τομογραφία, τα αποτελέσματα της οποίας αξιολογούνται για τον προσδιορισμό του σταδίου της νόσου και τον υπολογισμό του LIF score. Αν η εξατομικευμένη, συνολική τιμή του LIF score είναι > 2 ή τουλάχιστον 2 εκ των εξεταζόμενων τμημάτων (slices) του ήπατος εμφανίζουν LIF score μεταξύ των τιμών 2 και 3 σε ποσοστό > 30%

με ταυτόχρονη παρουσία λίπους σε ποσοστό $> 5,6\%$, τότε ο εκάστοτε εθελοντής θεωρείται επιλέξιμος για τη μελέτη.

Έγινε, επίσης, αιμοληψία για την περαιτέρω αξιολόγηση του βιοχημικού προφίλ καθενός εκ των υποψηφίων, όπως μέτρηση ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, καθώς και γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης, υπολογισμό HOMA-IR (homeostasis model assessment) και καμπύλη γλυκόζης (OGTT). Συλλέχθηκαν, επίσης, 25 mL αίματος για την παραλαβή ορού, πλάσματος, ερυθροκυττάρων και buffy coat καθώς και δείγμα κοπράνων, τα οποία στάλθηκαν σε συνεργαζόμενα ερευνητικά κέντρα για την αξιολόγηση των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων της μελέτης.

Ακολούθησε αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών και της φυσικής δραστηριότητας. Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών έγινε με συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων 69 ερωτήσεων (69-item FFQ) το οποίο αφορά το τελευταίο 6μηνο και με μία ανάκληση 24ώρου, ενώ ο συμμετέχοντας έλαβε οδηγίες για την τήρηση ενός 3ήμερου ερωτηματολογίου καταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης, ώστε συνολικά να έχει καταγραφεί η διαιτητική του πρόσληψη για 4 ημέρες (2 καθημερινές και 2 ημέρες του Σαββατοκύριακου) μέχρι την επόμενη συνάντησή του με την ερευνητική ομάδα. Η ανάλυση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με χρήση του Nutritionist Pro και περιλαμβάνει τον υπολογισμό της θερμιδικής πρόσληψης, του ποσοστού των μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεϊνών, υδατανθράκων, λιπιδίων συμπεριλαμβανομένων κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων καθώς και χοληστερόλης), των διαιτητικών ινών και των συστατικών με αντιοξειδωτική δράση. Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας έγινε με συμπλήρωση του επικυρωμένου ερωτηματολογίου IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) το οποίο περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικές με τη φυσική δραστηριότητα του συμμετέχοντα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών (τα ερωτηματολόγια βρίσκονται στο παράρτημα της εργασίας).

Οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες χωρίζονται τυχαία σε 2 ομάδες: α) placebo και β) verum. Κάθε συμμετέχοντας έλαβε κατά την έναρξη της μελέτης δύο συσκευασίες, με συνολική ποσότητα 180 κάψουλες. Οι κάψουλες αυτές επαρκούσαν για διάστημα 1 μήνα. Στο τέλος του κάθε μήνα οι συμμετέχοντες ανεφοδιάζονται με ακόμα δύο συσκευασίες. Κατά τον ανεφοδιασμό, το είδος της χορηγούμενης θεραπείας (placebo ή verum) οφείλει να μην τροποποιηθεί. Παράλληλα καθένας εξ αυτών λαμβάνει καθοδήγηση από εξειδικευμένους διαιτολόγους-διατροφολόγους, μέλη της ερευνητικής ομάδας, για την απώλεια σωματικού βάρους σε ποσοστό μέχρι 5% του

παρόντος σωματικού βάρους, για τη μείωση της διαιτητικής πρόσληψης λίπους σε ποσοστό μέχρι 35% της ενεργειακής πρόσληψης και υδατανθράκων σε ποσοστό μέχρι 50% αυτής.

Η παρακολούθηση της συμμόρφωσης στο πρωτόκολλο καθώς και η καταγραφή οποιονδήποτε ανεπιθύμητων παρενεργειών σχετιζόμενων με τη λήψη του συμπληρώματος γίνεται μηνιαία, κατά κύριο λόγο μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας των συμμετεχόντων με την ερευνητική ομάδα.

Στον 3ο μήνα, όπως αναφέρθηκε, οι συμμετέχοντες προσήλθαν στο χώρο του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου, όπου η ερευνητική ομάδα αξιολόγησε τη συμμόρφωσή τους, καταγράφοντας τυχόν ανεπιθύμητες παρενέργειες ενώ έγινε επανάληψη των ανθρωπομετρήσεων που έλαβαν χώρα κατά την πρώτη συνάντηση. Οι συμμετέχοντες έλαβαν επίσης ένα ημερολόγιο καταγραφής της διαιτητικής τους πρόσληψης στο οποίο όφειλαν να συμπληρώσουν για 1 καθημερινή ημέρα και 2 ημέρες του Σαββατοκύριακου μέχρι την επόμενη συνάντησή τους με τους διαιτολόγους-διατροφολόγους. Έγινε εκ νέου αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας με τη σύντομη μορφή του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (IPAQ Short) που λαμβάνει πληροφορίες για τις τελευταίες 7 ημέρες (τα ερωτηματολόγια βρίσκονται στο παράρτημα της εργασίας). Έγινε λήψη αίματος για πραγματοποίηση γενικής αίματος και μέτρηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, σιδήρου, φερριτίνης και παραλαβή ορού, πλάσματος και buffy coat.

Η συμμετοχή στο ερευνητικό πρωτόκολλο ολοκληρώθηκε μετά το πέρας 6 μηνών. Στην τελευταία συνάντηση οι εθελοντές όφειλαν να επαναλάβουν τη μαγνητική τομογραφία για την εκ νέου εκτίμηση του LIF score και τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Παρελήφθησε, επίσης, δείγμα κοπράνων και έγινε επανάληψη της αιμοληψίας για εκ νέου προσδιορισμό του NFS score και FIB-4 score, όσο και για την αξιολόγηση του βιοχημικού προφίλ και την παραλαβή ορού, πλάσματος, ερυθροκυττάρων και buffy coat για την εκτίμηση των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων της μελέτης. Επανελήφθησαν επίσης όλες οι ανθρωπομετρήσεις, η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας και της διατροφικής πρόσληψης. Τέλος, συμπληρώθηκε εκ νέου το ιατρικό ιστορικό, συλλέχθηκαν πληροφορίες για τυχόν αλλαγές στις καπνιστικές συνήθειες και αξιολογήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Η διαδικασία στρατολόγησης και παρακολούθησης των εθελοντών καθώς και οι επισκέψεις συνοψίζονται σε πίνακα στο παράρτημα.

4.3 Μέτρηση της συμμόρφωσης

Ως συμμόρφωση στο πρωτόκολλο ορίζεται ο αριθμός των ημερών της μελέτης κατά τις οποίες το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν πραγματικά λήφθηκε από το συμμετέχοντα προς το συνολικό αριθμό των ημερών του follow-up, επιτρέποντας την πρόωρη διακοπή της θεραπείας κατά περίπτωση. Ως διακοπή της θεραπείας ορίζεται η παράλειψη λήψης του συμπληρώματος για τουλάχιστον 7 συνεχόμενες ημέρες.

4.4 Παρενέργειες και ανεπιθύμητα συμβάντα

Η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με την λήψη του συμπληρώματος γινόταν με μηνιαία συχνότητα. Στο τέλος της μελέτης συνοψίστηκαν ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών με οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν ή παρενέργεια που σχετίζεται με την λήψη του συμπληρώματος, καθώς και ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στο πρωτόκολλο εξαιτίας ανεπιθύμητων συμβάντων.

4.5 Έγκριση Βιοηθικής

Κάθε κέντρο στο οποίο πραγματοποιήθηκε η κλινική δοκιμή MAST4HEALTH έλαβε έγκριση από την αντίστοιχη Επιτροπή Βιοηθικής. Το ερευνητικό πρωτόκολλο, τα φυλλάδια ενημέρωσης καθώς και το έγγραφο συναίνεσης των εθελοντών, μεταφράστηκαν τόσο στην ελληνική γλώσσα, όσο και στις αντίστοιχες γλώσσες των κέντρων που διεξάγεται η μελέτη. Τέλος, όλα τα έγγραφα που σχετίζονται με την μελέτη, κατατέθηκαν και εγκρίθηκαν από τις αντίστοιχες επιτροπές Βιοηθικής πριν την έναρξη της μελέτης.

4.6 Εργαστηριακές εξετάσεις-απομονώσεις

4.6.1 Απομόνωση ορού, πλάσματος και buffy coat

Μετά την συλλογή του αίματος, έγινε διαχωρισμός του πλάσματος και του ορού μέσω φυγοκέντρησης στις 3000 στροφές/λεπτό, για 10 λεπτά σε θερμοκρασία 25°C με τη φυγόκεντρο Erppendorf 5810R. Μετά το διαχωρισμό, αποθηκεύτηκαν σε μικρά σωληνάκια (erppendorfs) στους -80°C για μετέπειτα ανάλυση. Αφού αφαιρέθηκε το πλάσμα, συλλέχθηκε η λευκή στοιβάδα (buffy coat) και αποθηκεύτηκε στους -80°C.

4.6.2 Προσδιορισμός ποσότητας λεπτίνης σε δείγματα πλάσματος

Για τον προσδιορισμό της λεπτίνης χρησιμοποιήθηκε το R&D Human Leptin Quantikine ELISA Kit. Το συγκεκριμένο kit μας επιτρέπει τον γρήγορο προσδιορισμό της ποσότητας λεπτίνης σε δείγμα

ορού ή πλάσματος χρησιμοποιώντας την μέθοδο ELISA. Η μέθοδος ELISA είναι μία βιοχημική μέθοδος ανίχνευσης και ποσοτικού προσδιορισμού ενός μορίου ή ενός αντιγόνου. Αρχικά, λαμβάνεται μια σταθερή επιφάνεια που έχει προσκολλημένο ένα αντίσωμα, εξειδικευμένο για την ουσία που θέλουμε να μελετήσουμε. Στη συνέχεια, προτίθενται το δείγμα μέσα στο οποίο υπάρχει η προς μελέτη ουσία και έχουμε πρόσδεση αντιγόνου-αντισώματος. Έπειτα, προστίθεται ένα δεύτερο αντίσωμα (διαφορετικό από το πρώτο) το οποίο όμως είναι και αυτό εξειδικευμένο για το συγκεκριμένο αντιγόνο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία ενός συμπλόκου αντισώματος-αντιγόνου-αντισώματος. Στη συνέχεια, για την ποσοτικοποίηση, θα προστεθεί συγκεκριμένο ένζυμο που δεσμεύεται στο σύμπλοκο. Η ενζυμική αντίδραση που θα πραγματοποιηθεί θα δώσει έγχρωμο προϊόν, του οποίου η ένταση μετριέται με φασματοφωτομετρία και γίνεται η ποσοτικοποίηση της ουσίας [128].

Για τον προσδιορισμό της λεπτίνης χρησιμοποιήθηκαν θέσεις (τόσες όσα και τα δείγματα των εθελοντών σε χρόνο 0 και χρόνο 6) με προσδεμένο μονοκλωνικό αντίσωμα, εξειδικευμένο για την λεπτίνη. Σε αυτές τις θέσεις προστέθηκαν 100μL Assay Diluent RD1-19 (ένα διάλυμα πρωτεΐνης) στη κάθε μία. Στη συνέχεια, προστέθηκε 100μL του δείγματος στη κάθε θέση και το δείγμα επώαστηκε για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το δείγμα το οποίο χρησιμοποιήσαμε ήταν δείγμα πλάσματος, στο οποίο έγινε αραιώση 1/100 με την χρήση του αραιωμένου διαλύτη RD5P (πρωτεϊνούχο διάλυμα). Μετά το πέρας των 2 ωρών, έγινε ξέπλυμα των θέσεων με προσθήκη 400μL Wash Buffer (διάλυμα έκπλυσης) στη κάθε θέση για συνολικό αριθμό 4 πλύσεων, που ως σκοπό είχε να απομακρύνει οποιαδήποτε ουσία προσκολλήθηκε στο αντίσωμα, πέρα της λεπτίνης. Στη συνέχεια προστέθηκαν 200μL Human Leptin Conjugate (μονοκλωνικό αντίσωμα εξειδικευμένο για την λεπτίνη, προσδεμένο με υπεροξειδάση) και έγινε επώαση για 1 ώρα. Επαναλήφθηκε η έκπλυση όπως ακριβώς έγινε και νωρίτερα και προστέθηκαν 200μL Substrate Solution (διάλυμα που προέκυψε από ισόποση ανάμιξη υπεροξειδάσης του υδρογόνου και τετραμεθυλβενζομιδίου). Μετά από μισή ώρα, προστέθηκαν 50μL Stop Solution (διάλυμα θειϊκού οξέος) και έγινε φασματομέτρηση στα 450nm. Στη φάση αυτή, έχουμε αλλαγή χρώματος από μπλε σε κίτρινο, που αποτελεί ένδειξη ύπαρξης υποστρώματος. Τις ενδείξεις που λάβαμε από το φασματοφωτόμετρο, τις αντιστοιχήσαμε στην πρότυπη καμπύλη που είχαμε ήδη φτιάξει με τον ίδιο τρόπο, ώστε να αντιστοιχήσουμε την απορροφούμενη ακτινοβολία με την ποσότητα λεπτίνης στο αρχικό δείγμα.

4.6.3 Προσδιορισμός ποσότητας IL-6 σε δείγματα πλάσματος

Για τον προσδιορισμό της IL-6 χρησιμοποιήθηκε το R&D Human IL-6 Immunoassay ELISA Kit. Το συγκεκριμένο kit μας επιτρέπει τον γρήγορο προσδιορισμό της ποσότητας IL-6 σε δείγμα ορού ή πλάσματος χρησιμοποιώντας την μέθοδο ELISA (η μέθοδος εξηγήθηκε αναλυτικά παραπάνω).

Για τον προσδιορισμό της IL-6 χρησιμοποιήθηκαν θέσεις (τόσες όσα και τα δείγματα των εθελοντών σε χρόνο 0 και χρόνο 6) με προσδεμένο μονοκλωνικό αντίσωμα, εξειδικευμένο για την ανθρώπινη IL-6. Σε αυτές τις θέσεις προστέθηκαν 100μL Assay Diluent RD1-75 (ένα διάλυμα ορού προερχόμενο από ζώα) στη κάθε μία. Στη συνέχεια, προστέθηκε 100μL του δείγματος στη κάθε θέση και το δείγμα επώαστηκε πάνω σε οριζόντια δονούμενη επιφάνεια για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας των 2 ωρών, έγινε ξέπλυμα των θέσεων με προσθήκη 400μL Wash Buffer (διάλυμα έκπλυσης) στη κάθε θέση για συνολικό αριθμό 6 πλύσεων, που ως σκοπό είχε να απομακρύνει οποιαδήποτε ουσία προσκολλήθηκε στο αντίσωμα, πέρα της IL-6. Στη συνέχεια προστέθηκαν 200μL Human IL-6 HS Conjugate (πολυκλωνικό αντίσωμα εξειδικευμένο για την IL-6, προσδεμένο με αλκαλική φωσφατάση) και έγινε επώαση πάνω σε οριζόντια δονούμενη επιφάνεια για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Επαναλήφθηκε η έκπλυση όπως ακριβώς έγινε και νωρίτερα και προστέθηκαν 50μL Substrate Solution (διάλυμα επώασης). Μετά από 1 ώρα που διατηρήθηκε σε οριζόντια σταθερή επιφάνεια, προστέθηκαν 50μL Amplifier Solution (διάλυμα που προέκυψε από ανάμιξη λυοφυλιωμένου ενζύμου και διαλύτη) και το διάλυμα παρέμεινε έτσι για 30 λεπτά. Τέλος, προστέθηκε το Stop Solution (διάλυμα θειϊκού οξέος) και έγινε φασματομέτρηση στα 490nm. Στην IL-6 λόγω της φύσης των ουσιών που χρησιμοποιήσαμε, δεν παρατηρήσαμε αλλαγή χρώματος στο δείγμα. Τις ενδείξεις που λάβαμε από το φασματοφωτόμετρο, τις αντιστοιχήσαμε στην πρότυπη καμπύλη που είχαμε ήδη φτιάξει με τον ίδιο τρόπο, ώστε να αντιστοιχήσουμε την απορροφούμενη ακτινοβολία με την ποσότητα IL-6 στο αρχικό δείγμα.

4.7 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με την χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS, έκδοση 20.0. Θεωρήθηκε ότι όλες οι μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή λόγω του μεγάλου δείγματος της μελέτης. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κατηγορικές και ποσοτικές. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως ποσοστά, δηλαδή συχνότητα (%), ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση. Για τη συσχέτιση μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Pearson. Για τη σύγκριση των

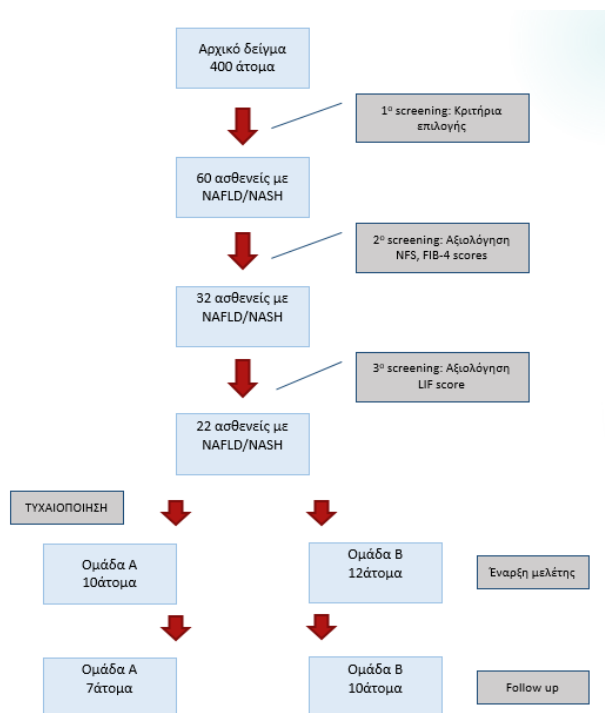
μέσων όρων ποσοτικών μεταβλητών στις κατηγορίες μίας ποιοτικής χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό κριτήριο T-test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις αναλύσεις ορίστηκε ως $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κεφάλαιο 5.

5.1 Επιλογή δείγματος

Το αρχικό δείγμα αποτελούνταν από 400 άτομα με NAFLD/NASH, οποίοι έλαβαν μέρος σε παλαιότερο ερευνητικό πρωτόκολλο ή προσήλθαν έπειτα από τις σχετικές ανακοινώσεις. Με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού για τη συγκεκριμένη μελέτη επιλέχθηκαν 60 δυνητικά υποψήφιοι εθελοντές οι οποίοι προσήλθαν στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Μετά από τη συνέντευξη, επανεξετάστηκαν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού και υπολογίστηκαν το NFS score και FIB-4 score για τον κάθε ένα. Αφού συνεκτιμήθηκαν οι τιμές των NFS και FIB-4, καθώς και ο ΔΜΣ και η ηλικία των υποψηφίων, επιλέχθηκαν 32 από τους 60 προκειμένου να πραγματοποιήσουν μαγνητική τομογραφία ώστε να υπολογιστεί το εξατομικευμένο LIF score τους και να κριθεί η ένταξη τους στη μελέτη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας, 22 άτομα κρίθηκαν κατάλληλα με βάση το LIF score και το % ποσοστό λίπους, ενώ 10 άτομα αποκλείστηκαν από την μελέτη. Τα 22 άτομα που τελικά επιλέχθηκαν χωρίστηκαν με τυχαίοποιημένο τρόπο σε ομάδα Α (10 άτομα) και ομάδα Β (12 άτομα). Μετά το τέλος της μελέτης στους 6 μήνες, προσήλθαν 17 άτομα από τα οποία ήταν 7 στην ομάδα Α και 10 στην ομάδα Β.



Σχήμα 4. Το διάγραμμα ροής για την επιλογή των εθελοντών που πήραν μέρος στη μελέτη

5.2 Ποσοτικά χαρακτηριστικά δείγματος στην έναρξη της μελέτης

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος (N=22) σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης) φαίνονται στο **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της παρέμβασης (N=22)		
Μεταβλητή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Φύλο	Άντρες 63,63%	-
Ηλικία (years)	48,72	7,66
Βάρος (kg)	110,46	21,92
ΔΜΣ (kg/m ²)	36,87	5,38
Λιπώδης μάζα (%)	39,76	7,33
Λιπώδης μάζα (kg)	44,09	12,67
Οστική μάζα (kg)	3,3	0,68
Άλιπη μάζα (kg)	66,36	14,87
Μυϊκή μάζα (kg)	63,06	14,18
Περιφέρεια μέσης (cm)	119,32	12,09
Περιφέρεια ισχίου (cm)	123,3	9,35
Λόγος περιφέρεια μέσης/ισχίου	0,969	0,076

Αναφορικά με τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τον χρόνο 0 (έναρξη μελέτης), η πλειοψηφία των εθελοντών ήταν άντρες (από τους 22 εθελοντές οι 14 ήταν άντρες και οι 8 γυναίκες) με μέση ηλικία αυτών τα 48,72 έτη. Με βάση το μέσο ΔΜΣ=36,87 kg/m² και την αυξημένη περιφέρεια μέσης των εθελοντών στα 119,32cm, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι εθελοντές πάσχουν από σοβαρού βαθμού κεντρική παχυσαρκία. Τα ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, στην οποία αναφέρεται ότι η ύπαρξη παχυσαρκίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση αυτής [29].

Ο **Πίνακας 3** παρουσιάζει τα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος (N=22) σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης).

Πίνακας 3. Κλινικά χαρακτηριστικά στην έναρξη της παρέμβασης (N=22)		
Μεταβλητή	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	194,91	23,94
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	150	68,77
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	48,41	10,92
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	116,59	22,78
Γλυκόζη (mg/dl)	101,64	6,85
Ινσουλίνη (μU/ml)	26,49	18,68
HOMA-IR	6,74	4,85
FIB-4 score	0,7126	0,28
NFS score	-2,27	0,968
AST (IU/l)	20,95	6,40
ALT (IU/l)	29,86	12,95
LIF score	2,542	0,815

Αναφορικά με τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος κατά τον χρόνο 0 (έναρξη μελέτης), η πλειοψηφία των εθελοντών παρουσιάζει φυσιολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (ολική Chol <200 mg/dl και τριγλυκερίδια <150 mg/dl). Η μέση τιμή της HDL Chol=48,41 mg/dl είναι μετρίως μειωμένη για τις γυναίκες εθελόντριες (HDL Chol > 50 mg/dl) αλλά θεωρείται φυσιολογική για τους άνδρες εθελοντές (HDL Chol > 40 mg/dl). Οι μέσες τιμές της γλυκόζης= 101,64 mg/dl και της LDL Chol=116,59 mg/dl είναι μετρίως αυξημένες σε σχέση με τα φυσιολογικά όρια του γενικού πληθυσμού. Ο δείκτης HOMA-IR είναι αυξημένος, υποδηλώνοντας την ύπαρξη ινσουλοαντίστασης, που με την σειρά της επηρεάζει την εμφάνιση και πορεία της NAFLD, όπως έχει ήδη αναφερθεί [24, 25]. Αν λάβουμε υπόψιν μας τιμές των NFS score και FIB-4 score, με βάση τις αναφορές που έχουν γίνει, μπορούμε να πούμε ότι οι ασθενείς έχουν χαμηλή πιθανότητα ανάπτυξης ίνωσης, το οποίο όμως πρέπει να επιβεβαιωθεί και από τις απεικονιστικές μεθόδους. Οι τιμές των ALT και AST είναι εντός φυσιολογικών ορίων, παρότι οι ασθενείς έχουν διαγνωσμένη NAFLD. Τα ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με την βιβλιογραφία που επισημαίνει ότι η μέτρηση των αμινοτρανσφερασών δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο, καθώς μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικές σε ασθενείς με στεάτωση [10].

5.3 Προσδιορισμός επιπέδων λεπτίνης και IL-6

Παρακάτω περιγράφονται η συγκέντρωση της λεπτίνης και της IL-6 στο γενικό δείγμα (**Πίνακας 4**) και στις επιμέρους ομάδες A και B (**Πίνακας 5**) σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης). Στην έναρξη της μελέτης γίνεται σύγκριση των συγκεντρώσεων των 2 μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 4. Συγκέντρωση λεπτίνης και IL-6 στην έναρξη της παρέμβασης			
Μεταβλητή	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Λεπτίνη (ng/ml)	22	36,73	22,55
IL-6 (pg/ml)	19	0,241	0,11

Η συγκέντρωση της λεπτίνης στην έναρξη της μελέτης είναι αυξημένη σε σχέση με τις τιμές που αντιστοιχούν στο φυσιολογικό πληθυσμό, όπου φυσιολογική θεωρείται η συγκέντρωση <14,3 ng/dl για τους άντρες και <37 ng/dl για τις γυναίκες [129]. Είναι κάτι που αναμέναμε σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η οποία αναφέρει ότι η λεπτίνη αυξάνεται στους ασθενείς με NAFLD/NASH σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [37]. Αναφορικά με την συγκέντρωση της IL-6, η μετρούμενη ποσότητα είναι πιο χαμηλή σε σχέση με τις τιμές που έχουν παρατηρηθεί σε φυσιολογικό πληθυσμό συγκριτικά με ασθενείς με ήπια και μέτρια NAFLD και ασθενείς με NASH (2,87 pg/ml, 4,69 pg/ml, 5,43 pg/ml, 5,71pg/ml αντίστοιχα) [130].

Πίνακας 5. Σύγκριση της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 στην έναρξη της παρέμβασης στις ομάδες A και B							
Μεταβλητή	Ομάδα A			Ομάδα B			p*
	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	
Λεπτίνη (ng/ml)	10	40,18	19,89	12	33,85	25,05	0,526
IL-6 (pg/ml)	9	0,267	0,121	10	0,218	0,1	0,358

*το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε <0,05

Στην έναρξη της μελέτης, η συγκέντρωση της λεπτίνης και της IL-6 δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εθελοντών στην ομάδα A και ομάδα B, όπως προκύπτει από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p > 0,05$). Αυτό σημαίνει ότι έχει γίνει σωστά η επιλογή και τυχαιοποίηση του δείγματος στις 2 ομάδες.

Στον **Πίνακα 6** περιγράφονται οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης και IL-6 στις ομάδες A και B στο τέλος της παρέμβασης (6μηνο follow-up).

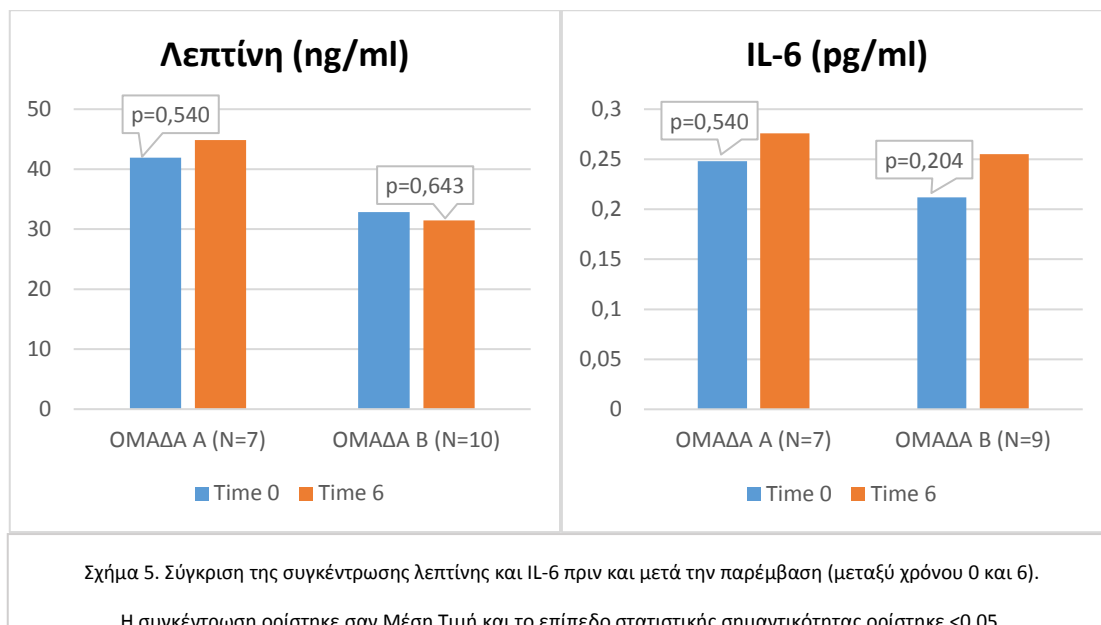
Πίνακας 6. Σύγκριση της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 στο τέλος της παρέμβασης (6μηνο follow-up) στις ομάδες A και B							
	Ομάδα A			Ομάδα B			
Μεταβλητή	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p*
Λεπτίνη (ng/ml)	7	44,84	29,34	10	31,47	26,55	0,343
IL-6 (pg/ml)	7	0,276	0,13	9	0,255	0,170	0,786

*το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε <0,05

Στο τέλος της μελέτης, η συγκέντρωση της λεπτίνης και της IL-6 δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εθελοντών στις 2 ομάδες A και B, όπως προκύπτει από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας p.

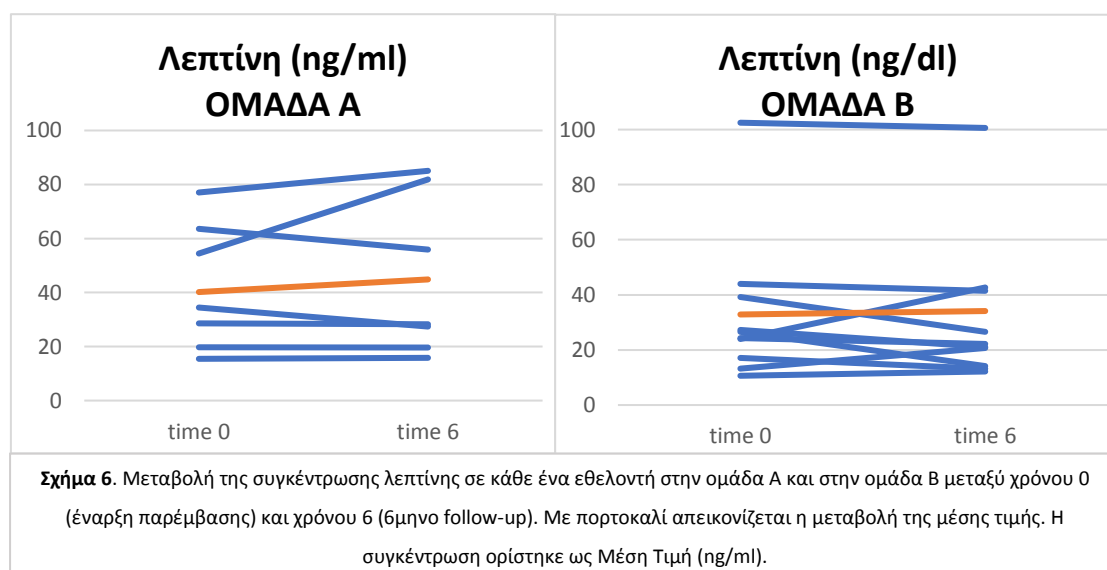
Πίνακας 7. Σύγκριση της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 πριν και μετά την παρέμβαση (μεταξύ χρόνου 0 και 6)						
	Ομάδα A			Ομάδα B		
Μεταβλητή	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση		p*	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση		p*
	Time 0	Time 6		Time 0	Time 6	
Λεπτίνη (ng/ml)	41,90 ±23,40 (N=7)	44,85 ±29,35 (N=7)	0,540	32,87 ±26,6 (N=10)	31,47 ±26,55 (N=10)	0,643
IL-6 (pg/ml)	0,248 ±0,12 (N=7)	0,276 ±0,13 (N=7)	0,540	0,212 ±0,104 (N=9)	0,255 ±0,17 (N=9)	0,204

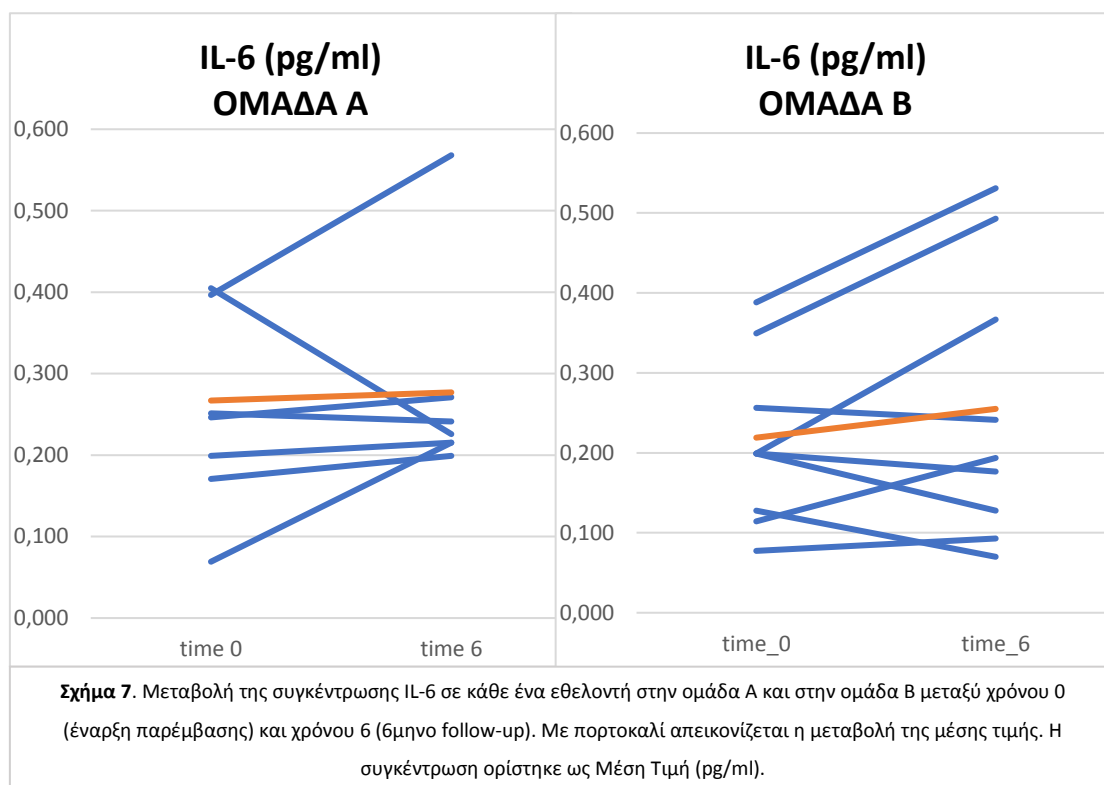
*το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε <0,05



Όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 7**, συγκρίναμε την συγκέντρωση της λεπτίνης των εθελοντών πριν και μετά την παρέμβαση, τόσο στην ομάδα A, όσο και στην ομάδα B. Από την σύγκριση, δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0,05$). Το ίδιο παρατηρήσαμε και για τις τιμές της IL-6. Αυτό σημαίνει ότι δεν είχαμε καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης στις δύο ομάδες.

5.4 Μεταβολή της συγκέντρωσης λεπτίνης και IL-6 στις 2 ομάδες κατά τη διάρκεια της παρέμβασης





5.5 Συσχέτιση της λεπτίνης και της IL-6 με άλλες μεταβλητές σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης)

Στους Πίνακες 8-9 περιγράφονται τα αποτελέσματα συσχέτισης κατά Pearson της λεπτίνης και IL-6 άλλες ποσοτικές μεταβλητές σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης).

Πίνακας 8. Αποτελέσματα συσχέτισης κατά Pearson της λεπτίνης με άλλες μεταβλητές σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης)			
	Συντελεστής συσχέτισης	p*	Συσχέτιση
ΔΜΣ	-0,01	0,858	Καμία
Ηλικία	0,061	0,786	Καμία
Λιπώδης μάζα	0,169	0,453	Καμία
Λιπώδης μάζα (%)	0,109	0,630	Καμία
Περιφέρεια μέσης	0,222	0,321	Καμία
Περιφέρεια Ισχύου	-0,027	0,905	Καμία
Ολική CHOL	0,181	0,420	Καμία
LDL CHOL	0,133	0,555	Καμία
HDL CHOL	-0,1	0,657	Καμία
TG	0,194	0,388	Καμία

NFS score	-0,058	0,798	Καμία
FIB-4 score	0,183	0,414	Καμία
IL-6	-0,154	0,528	Καμία

*το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε <0,05

Πίνακας 9. Αποτελέσματα συσχέτισης κατά Pearson της IL-6 με άλλες μεταβλητές σε χρόνο 0 (έναρξη μελέτης)

	Συντελεστής συσχέτισης	p*	Συσχέτιση**
ΔΜΣ	-0,221	0,363	Καμία
Ηλικία	-0,5	0,029	Μέτρια
Λιπώδης μάζα	-0,170	0,487	Καμία
Λιπώδης μάζα (%)	-0,084	0,733	Καμία
Περιφέρεια μέσης	-0,331	0,166	Καμία
Περιφέρεια Ισχύου	-0,304	0,206	Καμία
Ολική CHOL	-0,190	0,435	Καμία
LDL CHOL	-0,095	0,698	Καμία
HDL CHOL	-0,081	0,741	Καμία
TG	-0,190	0,435	Καμία
NFS score	-0,356	0,134	Καμία
FIB-4 score	-0,460	0,047	Μέτρια
Λεπτίνη	-0,154	0,528	Καμία

*το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε <0,05

**για βαθμό συσχέτισης $r=0-0,3$ θεωρείται ασθενής συσχέτιση, $r=0,3-0,6$ μέτρια και $r=0,6-1$ ισχυρή

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 9**, η λεπτίνη δεν φαίνεται να έχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάποια άλλη μεταβλητή στο χρόνο 0 (έναρξη παρέμβασης). Όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ Δείκτη Μάζας Σώματος και λεπτίνης, είναι πάρα πολλές οι μελέτες που υποστηρίζουν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ τους. Ο μηχανισμός σύνδεσης είναι ο λιπώδης ιστός, γι' αυτό και τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν υψηλότερη συγκέντρωση λεπτίνης σε σχέση με τους νορμοβαρείς [131-133]. Το ίδιο ισχύει και για την περιφέρεια μέσης και την λεπτίνη, όπου η θετική συσχέτιση μεταξύ τους αντανακλά την έκκριση της λεπτίνης από τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό [134, 135].

Στη βιβλιογραφία τα αποτελέσματα σχετικά με την σχέση λεπτίνης και ηλικίας είναι διφορούμενα. Τα περισσότερα δεδομένα εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των 2

μεταβλητών, καθώς η συγκέντρωση λεπτίνης μειώνεται με την πάροδο του χρόνου λόγω μείωσης του λιπώδους ιστού. Οι Ostlund et al. ανέφεραν στατιστικά αρνητική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης λεπτίνης και ηλικίας για τα άτομα ηλικίας 18-80 ετών, ανεξάρτητη από το σωματικό λίπος [132]. Από την άλλη, αρκετές πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν θετική συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών, και αύξηση της κυτταροκίνης σε σχέση με την ηλικία [133]. Αναφορικά με το λιπιδαιμικό προφίλ των εθελοντών και την συγκέντρωση λεπτίνης, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ τους σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας μας. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει θετική συσχέτιση με την συγκέντρωση τριγλυκεριδίων [136] και καμία συσχέτιση με την συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης [137, 138]. Όσον αφορά την HDL χοληστερόλη, τα δεδομένα των μελετών είναι αμφιλεγόμενα [134]. Σχετικά με την σχέση των δύο προφλεγμονώδων κυτταροκινών (λεπτίνη και IL-6), ενώ στη μελέτη μας δεν παρατηρήσαμε καμία συσχέτιση, η βιβλιογραφία αναφέρει ότι σχετίζονται θετικά με την λεπτίνη να επάγει την έκκριση της ιντερλευκίνης-6 [139].

Αναφορικά με την IL-6 (**Πίνακας 10**), εμφανίζει μέτρια αρνητική συσχέτιση με την ηλικία ($p<0,05$) και το FIB-4 score ($p<0,05$). Χρειάζεται, όμως, περαιτέρω διερεύνηση για να μπορέσουν να αξιολογηθούν αυτές οι συσχετίσεις και να έχουν κλινική αξία. Στη βιβλιογραφία τα δεδομένα είναι περιορισμένα για την IL-6 και την συσχέτιση της με άλλες μεταβλητές. Παρόλα αυτά, υποστηρίζεται ότι η παραγωγή της αυξάνεται στους παχύσαρκους σε σχέση με τους νορμοβαρείς, λόγω αύξησης του λιπώδους ιστού, δείχνοντας υποδεικνύοντας θετική συσχέτιση τόσο με τον ΔΜΣ [140], όσο και με το ποσοστό της λιπώδους μάζας [141]. Αναφορικά με τις μεταβλητές του λιπιδαιμικού προφίλ, ενώ στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση, μελέτη σε 300 υπέρβαρους ασθενείς ανέδειξε στατιστικά θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης IL-6 και της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης, και αρνητική συσχέτιση με την HDL χοληστερόλη [142]. Αναφορικά με την ηλικία, τα δεδομένα μας έδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ των 2 μεταβλητών. Η βιβλιογραφία έρχεται σε αντίθεση, καθώς σύμφωνα με αυτή, η συσχέτιση είναι ισχυρά θετική, με αύξηση της συγκέντρωσης της IL-6 με πάροδο της ηλικίας [143-145]. Τέλος, σχετικά με την συγκέντρωση της IL-6 και το FIB-4 score, τα ερευνητικά δεδομένα είναι περιορισμένα, ώστε να αξιολογήσουμε τα ευρήματά μας.

5.6 Σχολιασμός-ανακεφαλαίωση αποτελεσμάτων

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, είναι κατανοητό ότι οι 22 εθελοντές χωρίστηκαν αρχικά σε 2 ομάδες (10 άτομα στην ομάδα Α και 12 άτομα στην ομάδα Β) με τυχαίο τρόπο. Στην έναρξη

της παρέμβασης αξιολογήθηκαν τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Το δείγμα αποτελούνταν στην πλειοψηφία του από άντρες, μέσης ηλικίας με σοβαρού βαθμού κεντρική παχυσαρκία, με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους και περιφέρεια μέσης, φυσιολογικές τιμές συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων και ολικής χοληστερόλης, μετρίως αυξημένη συγκέντρωση LDL χοληστερόλης και γλυκόζης, και αυξημένο δείκτη HOMA-IR (ένδειξη ινσουλινοαντίστασης). Όσον αφορά τις δύο υπό διερεύνηση μεταβλητές (λεπτίνη και IL-6), οι εθελοντές χωρίστηκαν στις δύο ομάδες, χωρίς να διαφέρουν μεταξύ τους στην αρχική συγκέντρωση **(Πίνακας 5)**. Μετά την χορήγηση του συμπληρώματος (verum ή placebo) για 6 μήνες, αξιολογήθηκε εκ νέου η συγκέντρωση της λεπτίνης και IL-6 στις δύο ομάδες. Όταν συγκρίναμε την συγκέντρωση της λεπτίνης και IL-6 στην ομάδα A και B μετά το τέλος της παρέμβασης, συνέχιζε να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους **(Πίνακας 6)**. Στη συνέχεια, έγινε σύγκριση της συγκέντρωσης της κάθε μεταβλητής για την ίδια ομάδα, πριν και μετά την παρέμβαση **(Πίνακας 7)**. Από το γεγονός ότι καμία σύγκριση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, υποθέτουμε ότι το συμπλήρωμα που χορηγήθηκε (verum ή placebo) δεν ήταν ικανό να επηρεάσει σημαντικά τις δύο μεταβλητές, ούτε στην ομάδα A, ούτε στην ομάδα B. Το μικρό μέγεθος του δείγματος φαίνεται να είναι ο κύριος λόγος για τον οποίο δεν μπορούμε να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα. Εφόσον η μελέτη είναι υπό συνέχιση, η στρατολόγηση νέων εθελοντών θα δώσει ικανοποιητικό αριθμό αποτελεσμάτων ώστε να συγκρίνουμε εκ νέου, τόσο την μεταβολή των χαρακτηριστικών εντός της ίδιας ομάδας, αλλά και μεταξύ των δύο ομάδων. Όσον αφορά τη διερεύνηση της συσχέτισης της λεπτίνης και IL-6 με άλλες μεταβλητές, παρατηρήσαμε ότι η λεπτίνη δεν εμφανίζει καμία συσχέτιση, ενώ η IL-6 σχετίζεται μόνο με την ηλικία και το FIB-4 score.

Τέλος, σύμφωνα με την βιβλιογραφική ανασκόπηση, αναμέναμε η χορήγηση της μαστίχας Χίου να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης της IL-6. Η μαστίχα Χίου είναι γνωστή για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της και υπάρχουν ενθαρρυντικά δεδομένα για την δράση της έναντι της κυτταροκίνης IL-6. Η ερευνητική ομάδα των Kaliora et al., εξέτασε την αποτελεσματικότητα της μαστίχας Χίου ως θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με νόσο Crohn. Μετά τη χορήγηση συμπληρώματος μαστίχας Χίου 2,22γρ./ημέρα για διάστημα 4 εβδομάδων, αξιολογήθηκαν οι δείκτες φλεγμονής στην ομάδα παρέμβασης πριν και μετά την μελέτη. Η συγκέντρωση της IL-6 παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση μετά την χορήγηση της μαστίχας Χίου (από $21,2 \pm 9,3$ pg/ml μειώθηκε σε $7,2 \pm 2,8$ pg/ml, $p = 0,027$) [126]. Μία άλλη μελέτη, εξέτασε την επίδραση της μαστίχας Χίου σε ζωικά μοντέλα με NAFLD. Συγκεκριμένα, παρακολούθησαν 37 ποντίκια τα

οποία χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: ομάδα ελέγχου, ομάδα παρέμβασης χαμηλής περιεκτικότητας μαστίχας Χίου (20 mg/kg σωματικού βάρους), ομάδα παρέμβασης υψηλής περιεκτικότητας μαστίχας Χίου (500 mg/kg σωματικού βάρους), για διάστημα 8 εβδομάδων. Η μειωμένη συγκέντρωση της IL-6 στις 2 ομάδες παρέμβασης, παράλληλα με τη μείωση της ηπατικής στεάτωσης στο τέλος της μελέτης, είναι δείγμα της αντιοξειδωτικής και ηπατοπροστατευτικής δράσης που φαίνεται να έχει η μαστίχα Χίου στη πορεία της NAFLD. Βέβαια, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες και κλινικές δοκιμές για καλύτερη εξαγωγή συμπερασμάτων [146]. Αναφορικά με την δράση της μαστίχας Χίου στη συγκέντρωση λεπτίνης, τα δεδομένα είναι ελάχιστα. Μπορούμε, όμως, να υποθέσουμε ότι η λεπτίνη μειώνεται έμμεσα μέσω μείωσης των τριγλυκεριδίων και υπολιπιδαιμικής δράσης που έχει η μαστίχα Χίου [146, 147]. Παρόλα αυτά, υπάρχει ανάγκη σχεδιασμού και υλοποίησης καλά σχεδιασμένων μελετών για την επιβεβαίωση της υπόθεσης και τον ακριβή μηχανισμό δράσης.

5.7 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα μελέτης

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε είναι μία καλά σχεδιασμένη κλινική δοκιμή που έχει όμως πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η τυχαιοποίηση και τυφλοποίηση του δείγματος, ο placebo-control σχεδιασμός της, η χρήση σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων (LiverMultiScan) αλλά και η συνεργασία επιστημόνων διαφορετικών ειδικοτήτων αποτελούν τα θετικά χαρακτηριστικά αυτής.

Η στρατολόγηση μικρού δείγματος εθελοντών στην έναρξη της μελέτης, αλλά και τα drop-outs μέχρι το 6μηνο follow up, επηρέασαν αρνητικά την εξαγωγή αποτελεσμάτων και συσχετίσεων. Ακόμα, η αυτό-δηλούμενη συμμόρφωση των εθελοντών αποτελεί μειονέκτημα καθώς δεν υπάρχει τρόπος αξιολόγησης αυτής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κεφάλαιο 6.

Η παρέμβαση που πραγματοποιήσαμε λόγω του μικρού αριθμού εθελοντών, δεν κατάφερε να μας δώσει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τις μεταβλητές που ερευνούμε. Οι παρατηρούμενες μεταβολές στις συγκεντρώσεις λεπτίνης και IL-6 κατά την διάρκεια της παρέμβασης, μεταξύ των ατόμων της ομάδας Α και Β, όπως και μεταξύ των ατόμων της ίδιας ομάδας, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η μελέτη συνεχίζεται με συνεχή στρατολόγηση νέων εθελοντών, σε λίγο καιρό θα μπορέσουμε να εξάγουμε νέα αποτελέσματα για την επίδραση του φυσικού αυτού προϊόντος στην NAFLD και την γενικότερη ηπατική υγεία των παχύσαρκων ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
2. Sattar, N., E. Forrest, and D. Preiss, *Non-alcoholic fatty liver disease*. BMJ, 2014. **349**: p. g4596.
3. Vernon, G., A. Baranova, and Z.M. Younossi, *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(3): p. 274-85.
4. Argo, C.K. and S.H. Caldwell, *Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis*. Clin Liver Dis, 2009. **13**(4): p. 511-31.
5. Fabbri, E., S. Sullivan, and S. Klein, *Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications*. Hepatology, 2010. **51**(2): p. 679-89.
6. (UK), N.I.f.H.a.C.E., *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management*. NICE Guideline. **49**.
7. Souza, M.R., et al., *Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease*. Arq Gastroenterol, 2012. **49**(1): p. 89-96.
8. Arun, J., et al., *The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women*. Obes Surg, 2006. **16**(10): p. 1351-8.
9. Chen, Z.W., et al., *Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease*. J Zhejiang Univ Sci B, 2008. **9**(8): p. 616-22.
10. Browning, J.D., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1387-95.
11. Clark, J.M., F.L. Brancati, and A.M. Diehl, *The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(5): p. 960-7.
12. Solga, S.F., et al., *Race and comorbid factors predict nonalcoholic fatty liver disease histopathology in severely obese patients*. Surg Obes Relat Dis, 2005. **1**(1): p. 6-11.
13. Huang, Y., et al., *A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(17): p. 7892-7.
14. Romeo, S., et al., *Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Genet, 2008. **40**(12): p. 1461-5.
15. Anstee, Q.M. and C.P. Day, *The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2*. Semin Liver Dis, 2015. **35**(3): p. 270-90.
16. Speliotes, E.K., et al., *Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits*. PLoS Genet, 2011. **7**(3): p. e1001324.
17. Palmer, C.N., et al., *Paradoxical lower serum triglyceride levels and higher type 2 diabetes mellitus susceptibility in obese individuals with the PNPLA3 148M variant*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e39362.
18. Goffredo, M., et al., *Role of TM6SF2 rs58542926 in the pathogenesis of nonalcoholic pediatric fatty liver disease: A multiethnic study*. Hepatology, 2016. **63**(1): p. 117-25.
19. Kozlitina, J., et al., *Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Genet, 2014. **46**(4): p. 352-6.
20. Liu, Y.L., et al., *TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 4309.
21. Farrell, G.C., *The liver and the waistline: Fifty years of growth*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24 Suppl 3**: p. S105-18.
22. Puneet Puri, M.B.B.S., M.D. and Arun J. Sanyal, M.B.B.S., M.D., *Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup*. Clinical Liver Disease, An Official Learning Resource of AASLD, 2012. **1**(4).
23. Athyros, V.G., et al., *The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study*. Diabetes Obes Metab, 2005. **7**(4): p. 397-405.
24. Harrison, S.A. and B.A. Neuschwander-Tetri, *Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis*. Clin Liver Dis, 2004. **8**(4): p. 861-79, ix.

25. Chitturi, S. and G.C. Farrell, *Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis*. Semin Liver Dis, 2001. **21**(1): p. 27-41.
26. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 799-806.
27. Shikha S. Sundaram, P.Z.a.K.N., *The Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children*. Curr Opin Pediatr., 2009. **2**(4): p. 529-535.
28. Byrne, C.D. and G. Targher, *NAFLD: a multisystem disease*. J Hepatol, 2015. **62**(1 Suppl): p. S47-64.
29. Angulo, P., *GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **25**(8): p. 883-9.
30. Abenavoli, L., et al., *Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(31): p. 7006-16.
31. Chatrath, H., R. Vuppalandhi, and N. Chalasani, *Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Semin Liver Dis, 2012. **32**(1): p. 22-9.
32. Lopez-Suarez, A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011. **23**(11): p. 1011-7.
33. Musso, G., et al., *Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. 661-71.
34. Pessayre, D., *Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22 Suppl 1**: p. S20-7.
35. Meek, T.H. and G.J. Morton, *The role of leptin in diabetes: metabolic effects*. Diabetologia, 2016. **59**(5): p. 928-32.
36. Bekaert, M., et al., *Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review*. Obes Rev, 2016. **17**(1): p. 68-80.
37. Polyzos, S.A., et al., *Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. Diabetologia, 2016. **59**(1): p. 30-43.
38. Tilg, H., *The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Dis, 2010. **28**(1): p. 179-85.
39. Wolf, J., S. Rose-John, and C. Garbers, *Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system*. Cytokine, 2014. **70**(1): p. 11-20.
40. Tarantino, G., et al., *Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis?* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009. **21**(5): p. 504-11.
41. Grigorescu, M., et al., *A novel pathophysiological-based panel of biomarkers for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis*. J Physiol Pharmacol, 2012. **63**(4): p. 347-53.
42. Valenti, L., et al., *Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2002. **122**(2): p. 274-80.
43. Abenavoli, L. and V. Peta, *Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease*. Rev Recent Clin Trials, 2014. **9**(3): p. 134-40.
44. Yasutake, K., et al., *Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(7): p. 1756-67.
45. Kechagias, S., et al., *Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects*. Gut, 2008. **57**(5): p. 649-54.
46. Assy, N., et al., *Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors*. Can J Gastroenterol, 2008. **22**(10): p. 811-6.
47. Toshimitsu K, M.B., Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, Kawamura M, Ebihara K, Onji M, *Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis*. Nutrition, 2007 Jan. **23**(1): p. 46-52.
48. Maron, D.J., J.M. Fair, and W.L. Haskell, *Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff*. Circulation, 1991. **84**(5): p. 2020-7.
49. Yasutake, K., et al., *Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol*. Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(4): p. 471-7.

50. Wouters, K., et al., *Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology*, 2008. **48**(2): p. 474-86.
51. Alvarez, J.A. and A. Ashraf, *Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis*. *Int J Endocrinol*, 2010. **2010**: p. 351385.
52. Ντουράκης, Σ.Π., *Σύγχρονες απόψεις για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών*, 2009.
53. Klein, S., et al., *Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(6): p. 1564-72.
54. Clark, J.M., et al., *Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. *Obes Res*, 2005. **13**(7): p. 1180-6.
55. Rafiq, N. and Z.M. Younossi, *Effects of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease*. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(4): p. 427-33.
56. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* *Gastroenterology*, 1998. **114**(4): p. 842-5.
57. Basaranoglu, M. and B.A. Neuschwander-Tetri, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis*. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2006. **2**(4): p. 282-291.
58. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*. *QJM*, 2010. **103**(2): p. 71-83.
59. Yamaguchi K, Y.L., McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, *Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology*, 2007. **45**: p. 1366-74.
60. Jou, J., S.S. Choi, and A.M. Diehl, *Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease*. *Semin Liver Dis*, 2008. **28**(4): p. 370-9.
61. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis*. *Hepatology*, 2010. **52**(5): p. 1836-46.
62. Day, C.P., *Pathogenesis of steatohepatitis*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2002. **16**(5): p. 663-78.
63. Kujoth, G.C., et al., *Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging*. *Science*, 2005. **309**(5733): p. 481-4.
64. Hotamisligil, G.S., *Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease*. *Cell*, 2010. **140**(6): p. 900-17.
65. Day, C.P., *From fat to inflammation*. *Gastroenterology*, 2006. **130**(1): p. 207-10.
66. Solga, S.F. and A.M. Diehl, *Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics*. *J Hepatol*, 2003. **38**(5): p. 681-7.
67. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal*. *J Hepatol*, 2013. **58**(5): p. 1007-19.
68. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association*. *Am J Gastroenterol*, 2012. **107**(6): p. 811-26.
69. Hassan, K., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(34): p. 12082-101.
70. Townsend, S.A. and P.N. Newsome, *Non-alcoholic fatty liver disease in 2016*. *Br Med Bull*, 2016. **119**(1): p. 143-56.
71. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. **33**(5): p. 525-40.
72. Musso, G., et al., *Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity*. *Ann Med*, 2011. **43**(8): p. 617-49.

73. Kastorini, C.M., et al., *The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(11): p. 1299-313.
74. Koplay, M., et al., *Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Hepatol, 2015. **7**(5): p. 769-76.
75. Angulo, P., et al., *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. Hepatology, 2007. **45**(4): p. 846-54.
76. Petersen, K.F., et al., *Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes*. Diabetes, 2005. **54**(3): p. 603-8.
77. Fan, J.G. and H.X. Cao, *Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28 Suppl 4**: p. 81-7.
78. E., V.-G., *Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis*. Gastroenterology, 2005. **149**(2): p. 367-378.
79. Hossain, N., P. Kanwar, and S.R. Mohanty, *A Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD*. Gastroenterol Res Pract, 2016. **2016**: p. 7109270.
80. Capanni, M., et al., *Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**(8): p. 1143-51.
81. Asrih, M. and F.R. Jornayvaz, *Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad*. Clin Nutr, 2014. **33**(2): p. 186-90.
82. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1675-85.
83. Harrison, S.A., et al., *Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(11): p. 2485-90.
84. Chen, G., et al., *Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(9).
85. Wong, V.W., et al., *Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study*. Ann Hepatol, 2013. **12**(2): p. 256-62.
86. Yao, H., et al., *Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(30): p. 6890-905.
87. de Melo, C.L., et al., *Betulinic acid, a natural pentacyclic triterpenoid, prevents abdominal fat accumulation in mice fed a high-fat diet*. J Agric Food Chem, 2009. **57**(19): p. 8776-81.
88. Stanner, S.A., et al., *A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'*. Public Health Nutr, 2004. **7**(3): p. 407-22.
89. Ni, Y., et al., *Astaxanthin prevents and reverses diet-induced insulin resistance and steatohepatitis in mice: A comparison with vitamin E*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 17192.
90. Neuschwander-Tetri, B.A., et al., *Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone*. Hepatology, 2003. **38**(4): p. 1008-17.
91. Ratzliff, V., et al., *Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial*. Gastroenterology, 2008. **135**(1): p. 100-10.
92. Dedoussis, G.V., et al., *Antiatherogenic effect of Pistacia lentiscus via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression*. Atherosclerosis, 2004. **174**(2): p. 293-303.
93. Andrikopoulos, N.K., et al., *Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation*. Phytother Res, 2003. **17**(5): p. 501-7.
94. Koutsoudaki, C., M. Krsek, and A. Rodger, *Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of Pistacia lentiscus Var. chia*. J Agric Food Chem, 2005. **53**(20): p. 7681-5.
95. Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Ελλάδας, www.gummastic.gr.
96. Aksoy, A., et al., *Short-term effect of mastic gum on salivary concentrations of cariogenic bacteria in orthodontic patients*. Angle Orthod, 2007. **77**(1): p. 124-8.
97. Σαββίδης, Θ., *Το μαστιχόδεντρο της Χίου*. 2000, Οίκος Αδελφών Κυριακίδης Α.Ε.

98. Miyamoto, T., T. Okimoto, and M. Kuwano, *Chemical Composition of the Essential Oil of Mastic Gum and their Antibacterial Activity Against Drug-Resistant Helicobacter pylori*. Nat Prod Bioprospect, 2014. **4**(4): p. 227-31.
99. Magiatis, P., et al., *Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of Pistacia lentiscus var. chia*. Planta Med, 1999. **65**(8): p. 749-52.
100. Paraschos, S., et al., *In vitro and in vivo activities of Chios mastic gum extracts and constituents against Helicobacter pylori*. Antimicrob Agents Chemother, 2007. **51**(2): p. 551-9.
101. Romani, A., et al., *Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of Pistacia lentiscus L.* Phytochem Anal, 2002. **13**(2): p. 79-86.
102. A. C. Kaliora , A.M., A. Chiou , D. G. Petsios & N. K. Andrikopoulos *Detection and Identification of Simple Phenolics in Pistacia lentiscus Resin*. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 2004. **27**(2): p. 289-300.
103. Abdel-Rahman, A.-H.Y.Y.S., A.M. , *Mastich as an antioxidant*. Journal of the American Oil Chemists' Society, 1975. **52**(10): p. 423.
104. Abdel-Rahman, A.-H.Y.G.y.A.S., Spain) 1976, 27(3), 1757.
105. Triantafyllou, A., et al., *Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population*. J Ethnopharmacol, 2007. **111**(1): p. 43-9.
106. Vallianou, I., et al., *Camphene, a plant-derived monoterpene, reduces plasma cholesterol and triglycerides in hyperlipidemic rats independently of HMG-CoA reductase activity*. PLoS One, 2011. **6**(11): p. e20516.
107. Andreadou, I., et al., *"Pistacia lentiscus L." reduces the infarct size in normal fed anesthetized rabbits and possess antiatheromatic and hypolipidemic activity in cholesterol fed rabbits*. Phytomedicine, 2016. **23**(11): p. 1220-6.
108. Warren, J.R. and B. Marshall, *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*. Lancet, 1983. **1**(8336): p. 1273-5.
109. Loughlin, M.F., D.A. Ala'Aldeen, and P.J. Jenks, *Monotherapy with mastic does not eradicate Helicobacter pylori infection from mice*. J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(2): p. 367-71.
110. Al-Habbal, M.J., Z. Al-Habbal, and F.U. Huwez, *A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1984. **11**(5): p. 541-4.
111. Huwez, F.U. and M.J. Al-Habbal, *Mastic in treatment of benign gastric ulcers*. Gastroenterol Jpn, 1986. **21**(3): p. 273-4.
112. Marone, P., et al., *Bactericidal activity of Pistacia lentiscus mastic gum against Helicobacter pylori*. J Chemother, 2001. **13**(6): p. 611-4.
113. Huwez, F.U., et al., *Mastic gum kills Helicobacter pylori*. N Engl J Med, 1998. **339**(26): p. 1946.
114. Bebb, J.R., et al., *Mastic gum has no effect on Helicobacter pylori load in vivo*. J Antimicrob Chemother, 2003. **52**(3): p. 522-3.
115. Nycha, C.C.T.G.J.E., *Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Mastic Gum (Pistacia Zentiscus var. chia) on Gram Positive and Gram Negative Bacteria in Broth and in Model Food System* International Biodeterioration & Biodegradation 1995. **41**: p. 420.
116. Takahashi, K., et al., *A pilot study on antiplaque effects of mastic chewing gum in the oral cavity*. J Periodontol, 2003. **74**(4): p. 501-5.
117. Sterer, N., *Antimicrobial effect of mastic gum methanolic extract against Porphyromonas gingivalis*. J Med Food, 2006. **9**(2): p. 290-2.
118. Dimas, K.S., P. Pantazis, and R. Ramanujam, *Review: Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties*. In Vivo, 2012. **26**(5): p. 777-85.
119. Sakagami, H., et al., *Selective antibacterial and apoptosis-modulating activities of mastic*. In Vivo, 2009. **23**(2): p. 215-23.
120. He, M.L., et al., *Gum mastic increases maspin expression in prostate cancer cells*. Acta Pharmacol Sin, 2007. **28**(4): p. 567-72.
121. He, M.L., et al., *Gum mastic inhibits the expression and function of the androgen receptor in prostate cancer cells*. Cancer, 2006. **106**(12): p. 2547-55.

122. Balan, K.V., et al., *Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from Pistacia lentiscus L. var. chia*. Phytomedicine, 2007. **14**(4): p. 263-72.
123. Triantafyllou, A., et al., *Anti-inflammatory activity of Chios mastic gum is associated with inhibition of TNF-alpha induced oxidative stress*. Nutr J, 2011. **10**: p. 64.
124. Triantafyllidis, J.K., et al., *Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases*. Digestion, 2000. **61**(2): p. 121-8.
125. Grip, O., S. Janciauskiene, and S. Lindgren, *Circulating monocytes and plasma inflammatory biomarkers in active Crohn's disease: elevated oxidized low-density lipoprotein and the anti-inflammatory effect of atorvastatin*. Inflamm Bowel Dis, 2004. **10**(3): p. 193-200.
126. Kaliora, A.C., et al., *Chios mastic treatment of patients with active Crohn's disease*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(5): p. 748-53.
127. Kang, J.S., et al., *Evaluation of the toxicity of mastic gum with 13 weeks dietary administration to F344 rats*. Food Chem Toxicol, 2007. **45**(3): p. 494-501.
128. Yolken, R.H., *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): a practical tool for rapid diagnosis of viruses and other infectious agents*. Yale J Biol Med, 1980. **53**(1): p. 85-92.
129. Gijon-Conde, T., et al., *Leptin Reference Values and Cutoffs for Identifying Cardiometabolic Abnormalities in the Spanish Population*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015. **68**(8): p. 672-9.
130. Das, S.K. and V. Balakrishnan, *Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease*. Indian J Clin Biochem, 2011. **26**(2): p. 202-9.
131. Liuzzi A., S.G., Tagliaferri M. , *Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric, and metabolic factors*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**: p. 1066-1.
132. Ostlund R.E., J., Yang J.W., Klein S., Gingericj R. , *Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates*. J Clin Endocrinol Metab. . J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**: p. 3909-3913.
133. Shamsuzzaman A.S., W.M., Wolk R. , *Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans*. Circulation, 2004. **109**: p. 2181-2185.
134. Nergis Ekmen, a.A.H., Meral Gunaldi, a Hadi Sasani, c and Sembol Turkmen Yildirmak, *Leptin as an important link between obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction*. Indian Heart J, 2016. **68**(2): p. 132-137.
135. Minocci A., S.G., Lucantoni R., *Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients*. Int J Obes Telat Metab Disord., 2000. **24**: p. 1139-1144.
136. Lyoussi B., R.M.A., Mguil M., Chraibi A., Israili Z.H., *Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in Moroccans*. Clin Exp Hypertens, 2005. **4**: p. 377-394.
137. Lönnqvist F., W.A., Arner P., *Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1997. **21**: p. 255-260.
138. Smith J.D., A.-A.M., Sniderman A.D., Cianflone K., *Leptin and adiponectin in relation to body fat percentage, waist to hip ratio and the apoB/apoA1 ratio in Asian Indian and Caucasian men and women*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **3**: p. 18-26.
139. Tang CH1, L.D., Yang RS, Tsai HY, Kao MC, Fu WM, Chen YF., *Leptin-induced IL-6 production is mediated by leptin receptor, insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, NF-kappaB, and p300 pathway in microglia*. J Immunol, 2007. **179**(2): p. 1292-302.
140. Roytblat L, R.M., Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, Gelman S, *Raised interleukin-6 levels in obese patients*. Obes Res. , 2002. **8**(9): p. 673-5.
141. Juge-Aubry CE, H.E., Meier CA, *Adipose tissue: a regulator of inflammation*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. , 2005. **19**(4): p. 547-66.
142. Mahalle, N., et al., *Association of Inflammatory Cytokines with Traditional and Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in Indians with known Coronary Artery Disease*. Ann Med Health Sci Res, 2014. **4**(5): p. 706-12.
143. Wei, J., et al., *Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects*. Life Sci, 1992. **51**(25): p. 1953-6.

144. Ferrucci, L., et al., *The origins of age-related proinflammatory state*. Blood, 2005. **105**(6): p. 2294-9.
145. Sarkar, D. and P.B. Fisher, *Molecular mechanisms of aging-associated inflammation*. Cancer Lett, 2006. **236**(1): p. 13-23.
146. A. Tzani, E.B., I. P. Doulamis, M.L. Korou, P. Konstantopoulos, I.S. Vlachos, I. Georgiadis, D.N. Perrea *Hypolipidemic, hepatoprotective and anti-inflammatory role of Chios Mastic gum in Streptozotocin-induced diabetic mice with fatty liver disease*. Hellenic Atherosclerosis Society, OCTOBER - DECEMBER 2016. **7**(4).
147. Im JJ, J.H., Chung Y and Song *Beneficial Clinical Effects of Chios Mastic Gum: A Review*. Austin Biology, 2017. **2**(1).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ανάκληση 24ώρου και ημερολόγιο καταγραφής διαιτητικής πρόσληψης

	Καθημερινή 1	Καθημερινή 2	Σάββατο	Κυριακή
Γεύμα	Τρόφιμα (...../...../.....)	Τρόφιμα (...../...../.....)	Τρόφιμα (...../...../.....)	Τρόφιμα (...../...../.....)
Πρωινό				
Ενδιάμεσο				
Μεσημεριανό				
Απογευματινό				
Βραδινό				
Προ ύπνου				

Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων 69 ερωτήσεων

Φαγητό ή ρόφημα	Μέγεθος μερίδας αναφοράς	Συχνότητα Κατανάλωσης
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ		
Πλήρες γάλα/ γιαούρτι	1 κούπα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Χαμηλό σε λίπος γάλα/γιαούρτι	1 κούπα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Κίτρινο τυρί / κρεμάδες τυρί	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Λευκό τυρί (πχ τυρί φέτα)	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Χαμηλό σε λίπος τυρί (light/cottage)	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Αυγό (βραστό, τηγανητό, ομελέτα)	50g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ, ΑΜΥΓΙΟΥΧΑ ΤΡΟΦΙΜΑ		
Λευκό ψωμί / τوست	1 φέτα (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Ολικής άλεσης ψωμί / φρυγανιά	1 φέτα (30g), 2 τεμάχια	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Burger ψωμί	1 τεμάχιο (60g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Κράκερς	2 λεπτά τεμάχια (20g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Δημητριακά/ μπάρες δημητριακών	1/2κούπα (20g), 1τεμάχιο	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Ρύζι άσπρο	1κούπα (160g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Ρύζι καστανό	1κούπα (195g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Ζυμαρικά / αποφλοιωμένο κριθάρι	1κούπα (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Ζυμαρικά ολικής άλεσης	1κούπα (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Πατάτες βραστές/ ψητές/ πουρές	1 μέτρια (90g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Τηγανητές πατάτες	½ μερίδα (70g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
ΚΡΕΑΣ		
Μοσχάρι (μπιριζόλα, φιλέτο)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Μπιφτέκια/ κεφτεδάκια/ κιμάς	120g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Κοτόπουλο/γαλοπούλα (όλα τα είδη)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Χοιρινό (μπιριζόλα, φιλέτο)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ
Αρνί/ κατσίκι/ κουνήγι/ παϊδάκια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ήμ, ≥ 2 φ/ήμ

Αλλαντικά	1 φέτα (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Λουκάνικο/ μπέικον	1 μέτριο τηχ., 2 φέτες (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Τύπου light/ χωρίς λίπος αλλαντικά	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
ΨΑΡΙΑ		
Μικρά ψάρια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Μεγάλα ψάρια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Θαλασσινά (γαπύδι, καλαμαράκια, γαρίδες)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
ΟΣΠΡΙΑ, ΠΑΡΑΛΙΟΣΙΑΚΑ ΦΑΓΗΤΑ		
Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια, φάβα)	1 μερίδα (300g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Σπανακόρουζο / λαχανόρουζο	1 μερίδα (250g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Παστίτσιο/ μπουσαλιά/ παπουτσάκια	1 μερίδα (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
ΛΑΧΑΝΙΚΑ		
Αρακάς, φασολάκια, μπάμπες, αγκινάρα	200g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Ντομάτα, αγγούρι, καρότο, πλεριά	100g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα	80g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκι	100g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Χόρτα, σέλινο, σπανάκι	90g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
ΦΡΟΥΤΑ, ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ		
Πορτοκάλι	1 μέτριο (170g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Μήλο, αχλάδι	1 μέτριο (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Άλλα χειμερινά φρούτα	1 κομμάτι, ½ κούπα (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Μπανάνα	1 μέτρια (100g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα	1 κομμάτι, ½ κούπα (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Χυμοί φρούτων	1 ποτήρι (240g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Αποξηραμένα φρούτα	¼ ποτηριού (35g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
Ξηροί Καρποί	1 κούπα του καφέ (50g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$
SNACKS		
Σπιτικές μίτες (τυρόπιττα, σπανακόπιττα)	1 κομμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, $\geq 2\phi/\eta\mu$

Πίτες (άλλες)	1 κομμάτι (150g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Τοστ, σάντουιτς	1 κομμάτι (200g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
ΓΑΥΚΑ, ΛΑΜΠΡΑ SNACKS		
Γλυκά δίσκου	1 κομμάτι (150g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Γλυκά του κουταλιού, καμπόστα φρούτων, ζελέ φρούτων	1 μερίδα (100g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Gateau, σφολια	1 κομμάτι (150g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Κρουασάν, γκοφρέτα, κέικ, μπισκότα	1 τεμάχιο, 1 κομμάτι, 3-4 τμχ	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Σοκολάτα	1 μετρίδα (60g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Παγωτό, milk-shake, κρέμα, μούσγαλο	1 κομμάτι	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Πατατόπου, ποτ-κρεν'	1 σκευάσμα (70g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Μέλι, μαρμελάδα, ζαχαρή	1 κγ (5g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Ελιές	10 μικρές/ 5 μεγάλες	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
ΡΟΦΗΜΑΤΑ		
Κράσι	1 ποτήρι (125ml)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Μπίρα	1 ποτήρι (240ml)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Άλλα αλκοολούχα ποτά	1 ποτήρι (30ml)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Αναψυκτικά	1 κανάτα (330ml)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Αναψυκτικά light	1 κανάτα (330ml)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Καφές	1 κούπα (240ml)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Τσάι / άλλα αρεγμένα	1 κούπα (240ml)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
ΛΙΠΗ		
Μαγιονέζα, σως	1 κ.σ (15g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Light μαγιονέζα, light σως	1 κ.σ (15g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Ελαιόλαδο	3 κ.σ (45g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Σομπρόν	3 κ.σ (45g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Μαργαρίνη	1 κ.σ (15g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Βούτυρο	1 κ.σ (15g)	Ποτε/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ

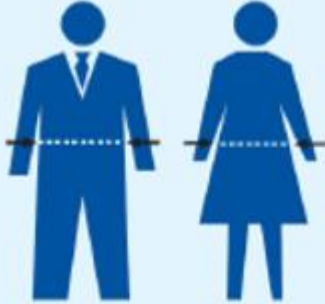
φ/μήνα: φορές στο μήνα; φ/εβδ: φορές στην εβδομάδα; φ/ημ: φορές στην ημέρα; τμχ: τεμάχιο

Ερωτηματολόγιο FINDRISK για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2

Αξιολόγηση Κινδύνου για Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Κυκλώσατε μία εκ των απαντήσεων και προσθέστε τους βαθμούς.

1. Ηλικία 0 βαθμοί Κάτω των 45 ετών 2 βαθμοί 45-54 ετών 3 βαθμοί 55-64 ετών 4 βαθμοί Άνω των 64 ετών	6. Έχετε λάβει ποτέ συστηματικά φαρμακευτική αγωγή για την υψηλή αρτηριακή πίεση; 0 βαθμοί Όχι 2 βαθμοί Ναι												
2. Δείκτης Μάζας Σώματος 0 βαθμοί Λιγότερο από 25 kg/m² 1 βαθμός 25-30 kg/m² 3 βαθμοί Περισσότερο από 30 kg/m²	7. Έχετε ποτέ υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (π.χ. σε εξέταση, κατά τη διάρκεια μιας ασθένειας, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης); 0 βαθμοί Όχι 5 βαθμοί Ναι												
3. Περίμετρος μέσης κάτω από τα πλευρά <table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>ΑΝΔΡΕΣ</th> <th>ΓΥΝΑΙΚΕΣ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 βαθμοί</td> <td>< 94 cm</td> <td>< 80 cm</td> </tr> <tr> <td>3 βαθμοί</td> <td>94-102 cm</td> <td>80-88 cm</td> </tr> <tr> <td>4 βαθμοί</td> <td>> 102 cm</td> <td>> 88 cm</td> </tr> </tbody> </table>		ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	0 βαθμοί	< 94 cm	< 80 cm	3 βαθμοί	94-102 cm	80-88 cm	4 βαθμοί	> 102 cm	> 88 cm	8. Έχει κάποιος από τα μέλη της άμεσης οικογένειάς σας ή άλλος συγγενής διαγνωσθεί με διαβήτη (τύπου 1 ή τύπου 2); 0 βαθμοί Όχι 3 βαθμοί Ναι: παππούς, γιαγιά, θεία, θείος ή πρώτος εξάδελφος (αλλά όχι γονείς, αδελφός, αδελφή ή παιδί) 5 βαθμοί Ναι: γονείς, αδελφός, αδελφή ή παιδί
	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ											
0 βαθμοί	< 94 cm	< 80 cm											
3 βαθμοί	94-102 cm	80-88 cm											
4 βαθμοί	> 102 cm	> 88 cm											



4. Συμβαίνει συχνά να είναι η καθημερινή σας φυσική δραστηριότητα τουλάχιστον 30 λεπτά (στην εργασία ή/και κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου σας, ενώ θα συμπεριλάβετε και τη δραστηριότητά σας για την προσποίηση σας υγιεινή, ένδυση και λήψη τροφής)

0 βαθμοί Ναι

2 βαθμοί Όχι

5. Πόσο συχνά τρώτε λαχανικά ή φρούτα;

0 βαθμοί Καθημερινά

1 βαθμός Όχι καθημερινά

Συνολικό σκορ κινδύνου

Ο κίνδυνος να αναπτύξετε Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στη 10ετία είναι

< 7	Χαμηλός: εκτιμάται ότι 1 στους 100 θα αναπτύξουν τη νόσο
7-11	Ελαφρώς αυξημένος εκτιμάται ότι 1 στους 25 θα αναπτύξουν τη νόσο
12-14	Μέτρια: εκτιμάται ότι 1 στα 6 θα αναπτύξουν τη νόσο
15-20	Υψηλός: εκτιμάται ότι 1 στους 3 θα αναπτύξουν τη νόσο
> 20	Πολύ υψηλός: εκτιμάται ότι 1 στους 2 θα αναπτύξουν τη νόσο

Ερωτηματολόγιο IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας

ΔΙΕΘΝΕΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (Οκτώβριος 2002)

ΕΚΤΕΝΗΣ ΜΟΡΦΗ 7 ΗΜΕΡΩΝ

Για χρήση σε νέους και μεσήλικες (15-69 ετών)

Το Διεθνές Ερωτηματολόγιο Σωματικής Δραστηριότητας (IPAQ) περιλαμβάνει ένα σύνολο 4 ερωτηματολογίων. Είναι διαθέσιμες η εκτενής (5 τομείς δραστηριότητας που ερωτώνται ανεξάρτητα) και η σύντομη (4 γενικά θέματα) έκδοση για χρήση είτε μέσω τηλεφώνου, είτε με μεθόδους αυτοδιαχείρισης. Σκοπός των ερωτηματολογίων είναι η παροχή συνήθων εργαλείων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απόκτηση διεθνώς συγκρίσιμων δεδομένων σωματικής δραστηριότητας που σχετίζονται με την υγεία.

Υπόβαθρο του IPAQ

Η ανάπτυξη μιας διεθνούς μονάδας μέτρησης της σωματικής δραστηριότητας ξεκίνησε στη Γενεύη το 1998. Ακολούθησαν εκτεταμένοι έλεγχοι αξιοπιστίας και εγκυρότητας που πραγματοποιήθηκαν σε 12 χώρες (14 τοποθεσίες) κατά τη διάρκεια του 2000. Το σύνολο των αποτελεσμάτων καταδεικνύουν ότι το παρόν ερωτηματολόγιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικά περιβάλλοντα και γλώσσες, και είναι κατάλληλο για εθνικές πληθυσμιακές μελέτες επιπολασμού σχετικές με τη σωματική δραστηριότητα.

Χρησιμοποιώντας το IPAQ

Η χρήση των εργαλείων του IPAQ για σκοπούς παρακολούθησης και έρευνας ενθαρρύνεται. Προτείνεται να μη γίνονται αλλαγές στη σειρά ή στη διατύπωση των ερωτήσεων, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει τις ψυχομετρικές ιδιότητες των εργαλείων.

Μετάφραση από τα Αγγλικά και Πολιτισμική Προσαρμογή

Η μετάφραση από τα Αγγλικά ενθαρρύνεται για να διευκολύνει την παγκόσμια χρήση του IPAQ. Πληροφορίες για τη διαθεσιμότητα του IPAQ σε διαφορετικές γλώσσες μπορούν να ληφθούν από το www.ipaq.ki.se. Εάν πραγματοποιηθεί μια καινούρια μετάφραση, συστήνουμε ιδιαίτερα τη χρήση των προβλεπόμενων μεθόδων της «προς τα πίσω» μετάφρασης που διατίθενται στην ιστοσελίδα του IPAQ. Εάν είναι δυνατό, παρακαλώ σκεφτείτε να διαβάσετε και σε άλλους τη μεταφρασμένη έκδοσή σας του IPAQ, προσφέροντάς την στην ιστοσελίδα του IPAQ. Περαιτέρω λεπτομέρειες για τη μετάφραση και την πολιτισμική προσαρμογή μπορούν να ληφθούν από την ιστοσελίδα.

Περαιτέρω Πληροφορίες

Για λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία του IPAQ και τις ερευνητικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάπτυξη των εργαλείων του IPAQ διατίθενται στο www.ipaq.ki.se και Booth, M.L. (2000). Assessment of Physical Activity: An International Perspective. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 71 (2): s114-20. Άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις σχετικά με τη χρήση του IPAQ συνοψίζονται στην ιστοσελίδα.

Διεθνές ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας IPAQ

Οι ερωτήσεις αφορούν στο χρόνο που περάσατε σωματικά δραστήριοι τις τελευταίες 7 ημέρες. Παρακαλώ απαντήστε σε κάθε ερώτηση, ακόμα και αν δεν θεωρείτε τον εαυτό σας ως ένα δραστήριο άτομο. Σκεφτείτε τις δραστηριότητες που κάνετε στη δουλειά, ως μέρος των δουλειών του σπιτιού και της αυλής, για να μετακινηθείτε από μέρος σε μέρος, και στον ελεύθερο χρόνο σας για ψυχαγωγία, άσκηση ή άθληση.

Σκεφτείτε όλες τις έντονες και μέτριες έντασης δραστηριότητες που κάνετε τις τελευταίες 7 ημέρες. Οι έντονες σωματικές δραστηριότητες αναφέρονται σε δραστηριότητες που απαιτούν έντονη σωματική προσπάθεια και σας κάνουν να αναπνέετε σημαντικά δυσκολότερα απ' ό,τι συνήθως. Οι μέτριες έντασης σωματικές δραστηριότητες αναφέρονται σε δραστηριότητες που απαιτούν μέτρια σωματική προσπάθεια και σας κάνουν να αναπνέετε κάπως δυσκολότερα απ' ό,τι συνήθως.

ΜΕΡΟΣ 1: ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΧΕΤΙΚΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

Το πρώτο μέρος είναι σχετικό με την εργασία σας. Αυτό περιλαμβάνει αμειβόμενα επαγγέλματα, αγροτικές εργασίες, εθελοντική εργασία, σπουδές και διάβασμα και όποια άλλη μη αμειβόμενη εργασία που κάνετε εκτός σπιτιού. Μην συμπεριλάβετε κάποια μη-αμειβόμενη εργασία που μπορεί να κάνετε γύρω από το σπίτι, όπως δουλειές του σπιτιού, δουλειές στην αυλή, γενική συντήρηση και φροντίδα της οικογένειάς σας. Αυτά ερωτώνται στο Μέρος 3.

1. Εργάζεστε αυτή την περίοδο ή κάνετε κάποια μη-αμειβόμενη εργασία εκτός σπιτιού;

☐ Ναι

☐ Όχι (Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 2)

Οι επόμενες ερωτήσεις είναι για όλη τη σωματική δραστηριότητα που κάνετε τις τελευταίες 7 ημέρες ως μέρος της αμειβόμενης ή μη-αμειβόμενης εργασίας σας. Δεν περιλαμβάνεται η μετακίνηση από και προς τη δουλειά.

2. Στη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσες ημέρες κάνετε έντονες σωματικές δραστηριότητες όπως να σηκώνετε βάρη, να σκάψετε, να κάνετε βαριές κατασκευές ή να ανεβήκατε σκάλες ως μέρος της δουλειάς σας; Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνετε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά.

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία έντονη σωματική δραστηριότητα σχετική με τη δουλειά
Περάστε στην ερώτηση 4

3. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες ως μέρος της δουλειάς σας;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

4. Ξανά, σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες, όπως κουβάλημα ελαφριών φορτίων ως μέρος της δουλειάς σας; Παρακαλώ μην συμπεριλάβετε το περπάτημα.

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα σχετική με τη δουλειά
Περάστε στην ερώτηση 6

5. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες ως μέρος της δουλειάς σας;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

6. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες περπατήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά ως μέρος της δουλειάς σας; Παρακαλώ μην υπολογίσετε κάποιο περπάτημα για να κινηθείτε από και προς τη δουλειά.

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καθόλου περπάτημα σχετικό με τη δουλειά
Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 2

7. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες περπατώντας ως μέρος της δουλειάς σας;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

ΜΕΡΟΣ 2: ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΕΙΣ Αυτές οι ερωτήσεις αφορούν στη μετακίνηση από μέρος σε μέρος, συμπεριλαμβανομένων και τοποθεσιών όπως η δουλειά, τα μαγαζιά, ο κινηματογράφος κ.α.

8. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες μετακινηθήκατε με αυτοκινούμενο όχημα όπως τρένο, λεωφορείο, αυτοκίνητο ή τραμ;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία μετακίνηση με αυτοκινούμενο όχημα
Περάστε στην ερώτηση 10

9. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες ταξιδεύοντας σε ένα τρένο, λεωφορείο, αυτοκίνητο, τραμ ή άλλο είδος αυτοκινούμενου οχήματος;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

Τώρα σκεφτείτε μόνο την **ποδηλασία** και το **περπάτημα** που μπορεί να κάνετε για να πάτε από και προς τη δουλειά, για να κάνετε εξωτερικές δουλειές, ή για να πάτε από μέρος σε μέρος.

10. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε ποδήλατο για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά για να πάτε από μέρος σε μέρος;

_____ μέρες την εβδομάδα

☐ Καθόλου ποδηλασία από μέρος σε μέρος
Περάστε στην ερώτηση 12

11. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες για να κάνετε ποδήλατο από μέρος σε μέρος;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

12. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες περπατήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά για να πάτε από μέρος σε μέρος;

_____ μέρες την εβδομάδα

☐ Καθόλου περπάτημα από μέρος σε μέρος
Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 3

13. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες για να περπατήσετε από μέρος σε μέρος;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

ΜΕΡΟΣ 3: ΔΟΥΛΕΙΕΣ ΣΠΙΤΙΟΥ, ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΣΠΙΤΙΟΥ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ Αυτό το μέρος είναι για σωματικές δραστηριότητες που κάνατε τις τελευταίες 7 ημέρες μέσα και γύρω από το σπίτι; συντήρηση σπιτιού, κηπουρική, αυλή, και φροντίδα οικογένειας.

14. Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε έντονες σωματικές δραστηριότητες όπως να σηκώνετε βαριά φορτία, να κόψετε ξύλα, να φτυαρίζετε χιόνι ή να σκάψετε στον κήπο ή στην αυλή;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία έντονη σωματική δραστηριότητα στον κήπο ή στην αυλή
Περάστε στην ερώτηση 16

15. Πόσο χρόνο περάσατε μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες στον κήπο ή στην αυλή;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

16. Σκεφτείτε μόνο τις δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά / φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε μέτριας έντασης δραστηριότητες (κουβάλημα ελαφρών φορτίων, σκούπισμα, καθάρισμα τζαμιών, σκάσιμο σε κήπο ή αυλή;)

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα στον κήπο ή στην αυλή
Περάστε στην ερώτηση 18

17. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες στον κήπο ή στην αυλή;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

18. Ακόμα μία φορά, σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες, όπως κουβάλημα ελαφρών φορτίων, καθάρισμα τζαμιών, τρίψιμο δαπέδων και σκούπισμα μέσα στο σπίτι;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα μέσα στο σπίτι
Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 4

19. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες μέσα στο σπίτι;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

ΜΕΡΟΣ 4: ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ, ΑΘΛΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΧΡΟΝΟ Αφορά σε δραστηριότητες που κάνατε τις τελευταίες 7 ημέρες για ψυχαγωγία, άθληση, άσκηση ή στον ελεύθερο χρόνο, όχι αυτές που έχετε ήδη αναφέρει.

20. Χωρίς να υπολογίσετε το περπάτημα που έχετε ήδη αναφέρει, τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες περπατήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καθόλου περπάτημα στον ελεύθερο χρόνο
Περάστε στην ερώτηση 22

21. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες περπατώντας στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

22. Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε έντονες σωματικές δραστηριότητες όπως αερόβικη, τρέξιμο, γρήγορη ποδηλασία, ή γρήγορη κολύμβηση στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία έντονη δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο
Περάστε στην ερώτηση 24

23. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

24. Σκεφτείτε τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά/ φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε μέτριας έντασης δραστηριότητες (ποδηλασία ή κολύμβηση σε φυσιολογικό ρυθμό, διπλό τένις) στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία μέτριας έντασης δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο
Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 5

25. Πόσο χρόνο περάσατε μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

ΜΕΡΟΣ 5: ΧΡΟΝΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΑΣΑΤΕ ΚΑΘΙΣΜΕΝΟΣ Αφορούν στο χρόνο που περάσατε καθισμένος στη δουλειά, στο σπίτι, διαβάζοντας, ελεύθερος χρόνος. Περιλαμβάνει το χρόνο που περάσατε καθισμένος σε γραφείο, επίσκεψη σε φίλους, διαβάζοντας ή εραυλωμένος μπροστά σε τηλεόραση. ΌΧΙ καθισμένος σε ένα όχημα για τον οποίο έχετε ήδη απαντήσει.

26. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσο χρόνο περάσατε συνήθως καθισμένος μία καθημερινή;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

27. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσο χρόνο περάσατε συνήθως καθισμένος μία ημέρα του Σαββατοκύριακου;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

**ΔΙΕΘΝΕΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ
(Αύγουστος 2002)**

ΣΥΝΤΟΜΗ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩΝ 7 ΗΜΕΡΩΝ

Για χρήση σε Νέους και Μεσήλικες (15-69 ετών)

Το Διεθνές Ερωτηματολόγιο Σωματικής Δραστηριότητας (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) αποτελεί ένα σύνολο 4 ερωτηματολογίων. Είναι διαθέσιμη η εκτεταμένη (5 πεδία δραστηριότητας που ερωτώνται ανεξάρτητα) και η σύντομη (4 γενικά στοιχεία) έκδοση για χρήση είτε μέσω τηλεφώνου είτε μέσω μεθόδων αυτοδιαχείρισης. Ο σκοπός των ερωτηματολογίων είναι να παράσχουν κοινά εργαλεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποκτηθούν διεθνώς συγκρίσιμα δεδομένα σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα που σχετίζεται με τη νόσο.

Υπόβαθρο του IPAQ

Η ανάπτυξη ενός διεθνούς μέτρου για τη σωματική δραστηριότητα ξεκίνησε στη Γενεύη το 1998 και ακολουθήθηκε από εκτεταμένο έλεγχο αξιοπιστίας και εγκυρότητας που επιχειρήθηκε σε 12 χώρες (14 τοποθεσίες) κατά τη διάρκεια του 2000. Τα τελικά αποτελέσματα προτείνουν ότι αυτά τα μέτρα έχουν αποδοκτικές ιδιότητες μέτρησης για χρήση σε διάφορες τοποθεσίες και σε διαφορετικές γλώσσες, και είναι κατάλληλα για πληθυσμιακές μελέτες επιπολασμού σε εθνικό επίπεδο για τη συμμετοχή στη σωματική δραστηριότητα.

Χρησιμοποιώντας το IPAQ

Ενθαρρύνεται η χρήση των εργαλείων του IPAQ για σκοπούς παρακολούθησης και έρευνας. Συνιστάται να μην γίνουν αλλαγές στη σειρά ή στη διατύπωση των ερωτήσεων καθώς αυτά θα επηρεάσει τις ψυχομετρικές ιδιότητες των εργαλείων.

Μετάφραση από τα Αγγλικά και Πολιτισμική Προσαρμογή

Η μετάφραση από τα Αγγλικά στηρίζεται για να διευκολύνει την παγκόσμια χρήση του IPAQ. Πληροφορίες για τη διαθεσιμότητα του IPAQ σε διάφορες γλώσσες μπορούν να ληφθούν στο <http://www.ipaq.ki.se>. Αν επιχειρηθεί μία νέα μετάφραση συνιστούμε ιδιαίτερα τη χρήση των προβλεπόμενων μεθόδων της προς τα πίσω μετάφρασης που διατίθενται στην ιστοσελίδα του IPAQ. Αν είναι εφικτό παρακαλούμε να λάβετε υπ' όψιν να κάνετε τη μεταφρασμένη σας έκδοση του IPAQ διαθέσιμη στους άλλους συμβάλλοντάς τη στην ιστοσελίδα του IPAQ. Περαιτέρω λεπτομέρειες για τη μετάφραση και την πολιτισμική προσαρμογή μπορούν να ληφθούν από την ιστοσελίδα.

Εισαγωγή Δεδομένων και Κωδικοποίηση

Στις κατηγορίες των απαντήσεων για κάθε ερώτηση επισυνάπτονται προτεινόμενα ονόματα μεταβλητών και έγκυρες κλίμακες για να βοηθήσουν στη διαχείριση των δεδομένων και στην εκπαίδευση των ερευνητών. Συνιστούμε να καταγράφεται η πραγματική απάντηση που δίνεται από τον ερωτώμενο. Για παράδειγμα, "120 λεπτά" καταγράφεται στο πεδίο απάντησης των λεπτών. "Δύο ώρες" θα πρέπει να καταγραφεί ως "2" στη στήλη των ωρών. Η απάντηση "μιάμιση ώρα" θα πρέπει να καταγραφεί ως "1" στη στήλη της ώρας και "30" στη στήλη των λεπτών.

Περαιτέρω Βελτιώσεις του IPAQ

Διεθνής συνεργασία για το IPAQ είναι εν εξέλιξη και μία Διεθνής Μελέτη Επιπολασμού για τη Σωματική Δραστηριότητα (International Physical Activity Prevalence Study) είναι υπό εξέλιξη. Για περαιτέρω πληροφορίες δείτε την ιστοσελίδα του IPAQ.

Περαιτέρω Πληροφορίες

Λεπτομερέστερες πληροφορίες για τη διεργασία του IPAQ και τις ερευνητικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάπτυξη των εργαλείων του IPAQ διατίθενται στο <http://www.ipaq.ki.se> και Booth, M.L. (2000). Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport, 71 (2): s114-20. Άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις σχετικά με τη χρήση του IPAQ συνοψίζονται στην ιστοσελίδα.

Σύντομο Τηλεφωνικό ΙΡΑQ Τελευταίων 7 Ημερών

Πρόκειται να σας ρωτήσω σχετικά με το χρόνο που δαπανήσατε όντας σωματικά δραστήριος τις τελευταίες 7 ημέρες. Παρακαλώ απαντήστε κάθε ερώτηση ακόμα και αν δεν θεωρείτε τον εαυτό σας δραστήριο άτομο. Σκεφτείτε τις δραστηριότητες που πραγματοποιείτε στην εργασία σας, ως μέρος των εργασιών του σπιτιού και του κήπου, για να πάτε από το ένα μέρος στο άλλο, και στον ελεύθερο χρόνο σας για ψυχαγωγία, άσκηση ή αθλητισμό.

1. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσες ημέρες κάνατε έντονες σωματικές δραστηριότητες; [Οι έντονες δραστηριότητες μας κάνουν να αναπνέουμε πολύ πιο έντονα από το κανονικό και μπορεί να περιλαμβάνουν άρση βαρών αντικειμένων, σκάψιμο, αερόβια άσκηση, ή γρήγορη ποδηλασία. Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που πραγματοποιείτε για τουλάχιστον 10min κάθε φορά. Σε απάντηση μιλούν, άρνηση ή «δεν γνωρίζω», >> Ερώτηση 3]

___ Ημέρες ανά εβδομάδα [VDAY; Range 0-7, 8,9]

8. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9. Αρνήθηκε

2. Πόσο χρόνο δαπανήσατε συνήθως κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες σε μία από αυτές τις ημέρες; [Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που πραγματοποιείτε για τουλάχιστον 10min κάθε φορά.

___ Ώρες ανά ημέρα [VDHRS; Range 0-16]

___ Λεπτά ανά ημέρα [VDMIN; Range 0-960, 998, 999]

998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

999. Αρνήθηκε

[Αν ο ερωτώμενος δεν μπορεί να απαντήσει επειδή το μοτίβο του δαπανηθέντος χρόνου ποικίλει σημαντικά από μέρο σε μέρα]

Πόσο χρόνο συνολικά δαπανήσατε τις τελευταίες 7 ημέρες κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες;

___ Ώρες ανά εβδομάδα [VWHRS; Range 0-112]

___ Λεπτά ανά εβδομάδα [VWMIN; Range 0-6720, 9998, 9999]

9998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9999. Αρνήθηκε

3. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσες ημέρες πραγματοποιήσατε μέτριες σωματικές δραστηριότητες; [Οι μέτριες σωματικές δραστηριότητες μας κάνουν να αναπνέουμε κάπως πιο έντονα από το κανονικό και μπορεί να περιλαμβάνουν μεταφορά ελαφρών φορτίων, ποδηλασία σε κανονικό ρυθμό, ή δειλό τένις. Μην συμπεριλάβετε το περπάτημα. Και πάλι, σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που πραγματοποιήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά κάθε φορά. Σε απάντηση μηδέν, άρνηση ή «δεν γνωρίζω», >> Ερώτηση 5].

_____ Ημέρες ανά εβδομάδα [MDAY; Range 0-7, 8,9]

8. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9. Αρνήθηκε

4. Πόσο χρόνο δαπανήσατε συνήθως κάνοντας μέτριες σωματικές δραστηριότητες σε μία από αυτές τις ημέρες;

_____ Ώρες ανά ημέρα [MDHRS; Range 0-16]

_____ Λεπτά ανά ημέρα [MDMIN; Range 0-960, 998, 999]

998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

999. Αρνήθηκε

[Αν ο ερωτώμενος δεν μπορεί να απαντήσει εκπαθί το μοτίβο του δαπανηθέντος χρόνου παύει σημαντικό από μέρα σε μέρα]

Πόσο χρόνο συνολικά δαπανήσατε τις τελευταίες 7 ημέρες κάνοντας μέτριες σωματικές δραστηριότητες;

_____ Ώρες ανά εβδομάδα [MWHRS; Range 0-112]

_____ Λεπτά ανά εβδομάδα [MWMIN; Range 0-6720, 9998, 9999]

9998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9999. Αρνήθηκε

5. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσες ημέρες περπατήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά κάθε φορά; [ο χρόνος αφορά σε αυτόν που δαπανήσατε περπατώντας σε εργασία και απή, περπάτημα για μετακίνηση, άλλο περπάτημα που έχετε πραγματοποιήσει για ψυχαγωγία, άσκηση, ή στον ελεύθερο χρόνο. Σε απάντηση μηδέν, άρνηση ή «δεν γνωρίζω», >> Ερώτηση 7]

_____ Ημέρες ανά εβδομάδα [WDAY; Range 0-7, 8,9]

8. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9. Αρνήθηκε

6. Πόσο χρόνο δαπανήσατε περπατώντας σε μία από αυτές τις ημέρες;

- ___ Ώρες ανά ημέρα [WDHRS; Range 0-16]
___ Λεπτά ανά ημέρα [WDMIN; Range 0-960, 998, 999]
998. Δεν γνωρίζω/δεν είμαι σίγουρος
999. Αρνήθηκε

[Αν ο ερωτώμενος δεν μπορεί να απαντήσει επειδή το μοτίβο του δαπανηθέντος χρόνου παύει σημαντικά από μέρα σε μέρα]

Πόσο χρόνο συνολικά δαπανήσατε περπατώντας τις τελευταίες 7 ημέρες;

- ___ Ώρες ανά εβδομάδα [WWHRS; Range 0-112]
___ Λεπτά ανά εβδομάδα [WWMIN; Range 0-6720, 9998, 9999]
9998. Δεν γνωρίζω/δεν είμαι σίγουρος
9999. Αρνήθηκε

7. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσο χρόνο δαπανήσατε καθισμένος (τυπική καθημερινή ημέρα της εβδομάδας); (ο χρόνος που δαπανήσατε καθισμένος, ή ξαπλωμένος όχι κοιμώμενος: στην εργασία, στο σπίτι, κάνοντας εργασίες, και κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου, σε γραφείο, σε επίσκεψη φίλων, διαβάζοντας, καθισμένος ή για να δείτε τηλεόραση.

- ___ Ώρες ανά ημέρα [SDHRS; Range 0-16]
___ Λεπτά ανά ημέρα [SDMIN; Range 0-960, 998, 999]
998. Δεν γνωρίζω/δεν είμαι σίγουρος
999. Αρνήθηκε

[Αν ο ερωτώμενος δεν μπορεί να απαντήσει επειδή το μοτίβο του δαπανηθέντος χρόνου παύει σημαντικά από μέρα σε μέρα]

Πόσο χρόνο συνολικά δαπανήσατε καθισμένος την περασμένη Τετάρτη;

- ___ Ώρες την Τετάρτη [SWHRS; Range 0-16]
___ Λεπτά ανά εβδομάδα [SWMIN; Range 0-960, 998, 999]
998. Δεν γνωρίζω/δεν είμαι σίγουρος
999. Αρνήθηκε

ΦΥΛΛΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ																							
ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΗ :																							
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ: ____ / ____ / ____																							
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ: ____ / ____ / ____																							
Νηστεία: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐																							
Λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐																							
<i>Παρακαλώ δηλώστε αν έχετε λάβει κάποιο φάρμακο πριν τη δειγματοληψία αίματος (το τελευταίο 24ωρο):</i>																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Φάρμακο</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Αιτιολογία</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="padding: 2px;">1.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">2.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">3.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">4.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">5.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">6.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">7.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">8.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">9.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">10.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> </tbody> </table>	Φάρμακο	Αιτιολογία	1.		2.		3.		4.		5.		6.		7.		8.		9.		10.		
Φάρμακο	Αιτιολογία																						
1.																							
2.																							
3.																							
4.																							
5.																							
6.																							
7.																							
8.																							
9.																							
10.																							
ΦΥΛΟ: Α ☐ Γ ☐																							
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: ____ / ____ / ____																							
ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΑΓΩΓΗΣ:																							
ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:																							
Καταγωγή πατέρα:																							
Καταγωγή μητέρας:																							
<u>Συγγενήνα σχετίζα στην κλινική κατανάλωση:</u>																							
1. Κλινικά δεδομένα 2. Ανθρωπομετρικά δεδομένα 3. Δεδομένα τρόπου ζωής 4. Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων 5. Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας 6. Έντυπο Αξιολόγησης Κινδύνου για Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II																							
<u>Συγόλια:</u>																							
1. 2. 3.																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Δυσάρεστα Συμβάντα (ΔΣ) / Σοβάρα Δυσάρεστα Συμβάντα (ΣΔΣ)</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Ημερομηνία</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="padding: 2px;">1.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">2.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">3.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">4.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">5.</td><td style="padding: 2px;"></td></tr> </tbody> </table>		Δυσάρεστα Συμβάντα (ΔΣ) / Σοβάρα Δυσάρεστα Συμβάντα (ΣΔΣ)	Ημερομηνία	1.		2.		3.		4.		5.											
Δυσάρεστα Συμβάντα (ΔΣ) / Σοβάρα Δυσάρεστα Συμβάντα (ΣΔΣ)	Ημερομηνία																						
1.																							
2.																							
3.																							
4.																							
5.																							

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

1. Ομάδα αίματος:.....

- Αρτηριακή πίεση / Καρδιακός ρυθμός
- Συστολική Αρτηριακή Πίεση:.....
- Διαστολική Αρτηριακή Πίεση:.....
- Καρδιακός ρυθμός (παλμοί ανά λεπτό):.....

2. Έμμηνος κύκλος

- Έχετε περίοδο; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Διάρκεια περιόδου:.....
- Ηλικία πρώτης περιόδου:.....
- Ηλικία τελευταίας περιόδου:.....
- Έχετε ποτέ αμηνόρροια; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ (διάρκεια..... ηλικία..... αιτιολογία.....)
- Έχετε χρησιμοποιήσει ποτέ αντισυλληπτικά χάπια; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Υπερτεκτομή? ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Ορμόνες ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Παιδιά:.....
- Αρσενικά:.....
- Θηλυκά:.....

3. Φαρμακευτική αγωγή

Λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή ή ακολουθείτε κάποια θεραπεία (π.χ. χημιοθεραπεία, ραδιοθεραπεία)

☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Εάν ΝΑΙ

Όνομα φαρμάκου ή θεραπείας	Αιτιολογία	Συχνότητα

4. Χειρουργικές επεμβάσεις

Έχετε κάνει χειρουργική επέμβαση?

☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Εάν ΝΑΙ

Είδος χειρουργείου	Αιτιολογία	Χρονολογία χειρουργείου

5. Σας έχει πει ποτέ ο γιατρός σας ότι πάσχετε από:

Μη Αλκοολική Λιπαώδη Διήθηση Ήπατος (NAFLD)	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH)	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Στεφανιαία Νόσο	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Σταθερή Στήθαιχλη	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Ασταθή Στήθαιχλη	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Εμφραγμα του Μυοκαρδίου	1. ☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:..... 2. ☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:..... ☐ ΟΧΙ
Καρδιακή Ανεπάρκεια	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Καρδιακή Αρρυθμία	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Θρόμβωση	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Εγκεφαλικό Επεισόδιο	☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:..... ☐ ΟΧΙ
Υπερλιπιδαιμία	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Αρτηριακή Υπέρταση	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Σακχ. Διαβήτης Τύπου Ι	☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:..... ☐ ΟΧΙ
Σακχ. Διαβήτης Τύπου ΙΙ	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Αυχενικό Σύνδρομο	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ηπατική ανεπάρκεια	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Νεφρική ανεπάρκεια	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ασθμα	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Χρόνιο άγχος, Κατάθλιψη	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ψωρίαση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Αλλεργία	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Οστεοπόρωση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκος	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Γαστρικά Έλκη	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Υποθυρεοειδισμός	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Υπερθυρεοειδισμός	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Καρκίνος	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Τέπος-προσδιορίστε:		
Άλλο- παρακαλώ προσδιορίστε:		

6. Βρίσκονται οι γονείς σας εν ζωή?

Πατέρας	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Μητέρα	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Εάν ΟΧΙ

Ηλικία θανάτου	Αιτία θανάτου
Πατέρας	
Μητέρα	

7. Οικογενειακό Ιστορικό:

Ασθενείς	Αδέρφια					Πατέρας	Μητέρα
	1	2	3	4	5		
Μη Αλκοολική Λιπώδη Νόσο του ήπατος (NAFLD)							
Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH)							
Στεφανιαία Νόσος							
Σταθερή Σπηλαιότητα							
Ασταθής Σπηλαιότητα							
Εμφραγμα του Μυοκαρδίου							
Καρδιακή Ανεπάρκεια							
Καρδιακή Αρρυθμία							
Θρόμβωση							
Εγκεφαλικό Επικράδιο							
Υπερλιπιδαιμία							
Αρτηριακή Υπέρταση							
Σακχ. Διαβήτης Τύπου Ι							
Σακχ. Διαβήτης Τύπου ΙΙ							
Γαστρικά Έλκη							
Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση							
Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου							
Υποθυρεοειδισμός							
Υπερθυρεοειδισμός							
Καρκίνος							
Είδος-προσδιορίστε:							
Άλλο- παρακαλώ προσδιορίστε:							

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

1. Σωματικό Βάρος (Kg)

Παρόν Σωματικό Βάρος:

Νηστείας: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

Σύνηθες Σωματικό Βάρος:

2. Ιστορικό

	Κιλά	Ηλικία	Χρονική Περίοδος	Αιτία/Λογία
Απώλεια Βάρους				
Αύξηση Βάρους				

Βάρος γέννησης:

3. Ύψος (m)

4. Περίμετροι Σώματος (cm)

Περίμετρος Μέσης (cm):

Περίμετρος Ισχίου (cm):

5. Σύνθεση Σώματος

Λιπώδης μάζα (Kg)

Λιπώδης Μάζα (%)

Μυϊκή Μάζα (Kg)

Μυϊκή Μάζα (%)

Οστική Μάζα (Kg)

Οστική Μάζα (% Σωμ. Βάρους)

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

1 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

- Παντρεμένος/η ☐
- Διαζευγμένος/η ☐
- Σε διάσταση ☐
- Χήρος/α ☐
- Σταθερή σχέση ☐
- Ελεύθερος/η ☐

2 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Χωρίς εκπαίδευση ☐
- Πρωτοβάθμια Εκπαίδευση ☐
- Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση ☐
- Τριτοβάθμια Εκπαίδευση ☐
- Άλλο ☐

Αριθμός συνολικών χρόνων εκπαίδευσης:.....

3 ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ

- Πλήρης απασχόληση – δημόσιος τομέας ☐
- Πλήρης απασχόληση – ιδιωτικός τομέας ☐
- Μερική απασχόληση – δημόσιος τομέας ☐
- Μερική απασχόληση – ιδιωτικός τομέας ☐
- Αυτοαπασχολούμενος ☐
- Οκισιάς ☐
- Άνεργος ☐
- Συνταξιούχος ☐

Παρακαλούμε περιγράψτε το επάγγελμά σας:.....

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

4 Ποια από τις παρακάτω προτάσεις σας εκφράζει καλύτερα;

- Καπνίζω καθημερινά ☐
- Καπνίζω περιστασιακά αλλά όχι καθημερινά ☐
- Συνήθιζα να καπνίζω καθημερινά αλλά το έχω σταματήσει ☐
- Συνήθιζα να καπνίζω περιστασιακά αλλά το έχω σταματήσει ☐
- Δεν καπνισα ποτέ ☐

5 Σε ποια ηλικία ξεκινήσατε το κάπνισμα;.....

6 Εάν συνηθίζατε να καπνίζετε αλλά το έχετε σταματήσει, παρακαλώ απαντήστε στις ερωτήσεις:

Πριν πόσο διάστημα σταματήσατε το κάπνισμα?.....
Διάστημα που καπνίζατε (σε χρόνια).....

7 Εάν καπνίζετε, κάνετε....

- Τσιγάρα (με φίλτρο) ☐
- Τσιγάρα (χωρίς φίλτρο) ☐
- Πούρο ☐
- Άλλο ☐

παρακαλώ διευκρινίστε:

8 Αριθμός τσιγάρων ημερησίως.....

Πλάνο επισκέψεων εθελοντών

ΠΛΑΝΟ ΕΠΙΣΚΕΨΕΩΝ	1 ^η επίσκεψη	2 ^η επίσκεψη	Επίσκεψη - παρακολούθηση				4 ^η επίσκεψη
ΜΗΝΑΣ		1	2	3 3 ^η ΕΠΙΣΚ.	4	5	6
Συγκατάθεση	X						
Χορήγηση verum ή placebo		X					
Ιατρικό ιστορικό	X						X
Δημογραφικά δεδομένα	X						
Οικογενειακό ιστορικό	X						
Καπνιστικές συνήθειες	X						X
FINDRISK	X						X
69-Item FFQ		X					
Ανάκληση 24ώρου		X					X
3ήμερο ημερολόγιο καταγραφής		X		X			
IPAQ		X					X
IPAQ phone				X			
Ανθρωπομετρία	X			X			X
MRI		X					X
Διατροφική παρακολούθηση		X					
NFS score	X						X
FIB-4 score	X						X
Βιοχημικό προφίλ		X					X
OGTT		X					X
Συλλογή αίματος (ορός, πλάσμα, ερυθροκύτταρα, DNA)		X					X
Δείγμα κοπράνων		X					X
Συμμόρφωση στο πρωτόκολλο			X	X	X	X	X
Δυσάρεστες παρενέργειες			X	X	X	X	X