



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: “ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ”

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Αλλαγές σε δείκτες φλεγμονής ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος μετά από εξάμηνη παρέμβαση τροποποίησης του τρόπου ζωής.

Διπλωματική Εργασία

Ντούσκα Κωνσταντίνα



Αθήνα, 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: “ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ”**

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κοντογιάννη Μερόπη (Επιβλέπουσα καθηγήτρια)

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Τσίγκος Κωνσταντίνος

Καθηγητής Διατροφής & Μεταβολισμού, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Φραγκοπούλου Ελισάβετ

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο

Η Ντούσκα Κωνσταντίνα,

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.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Μερόπη Κοντογιάννη, επιβλέπουσα καθηγήτρια της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, για την άψογη συνεργασία που είχαμε, την συνεχή, πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση που μου προσέφερε όλο το διάστημα εκπόνησης της παρούσας μελέτης, καθώς και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την κα Χριστίνα Κατσαγώνη για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε από την πρώτη στιγμή, την συνεχή υποστήριξή της και που ήταν πάντα διαθέσιμη για επίλυση αποριών.

Θα ήθελα, ακόμη να ευχαριστήσω θερμά την κα Ελισάβετ Φραγκοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων και τον κο Κων/νο Τσίγκο, Καθηγητή Διατροφής & Μεταβολισμού για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν ως μέλη στην τριμελή μου επιτροπή.

Τέλος, αφιερώνω την πτυχιακή αυτή εργασία στην οικογένειά μου και τους ανθρώπους που είναι κοντά μου και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	11
1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ (NAFLD).	12
1.1 Ορισμός και φυσική πορεία της νόσου	12
1.2 Επιδημιολογία	13
1.3 Παράγοντες κινδύνου.....	14
1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	14
1.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	15
1.4 Παθογένεια	19
1.4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη και λιποτοξικότητα.....	19
1.4.2 Οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.....	20
1.4.3 Φλεγμονή και κυτταρική απόπτωση.....	20
1.4.4 Εντερική μικροχλωρίδα/Βακτηριακή υπερανάπτυξη.....	20
1.5 Διάγνωση.....	21
1.5.1 Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος.....	21
1.5.2 Απεικονιστικές Μέθοδοι.....	22
1.5.3 Ηπατική Βιοψία.....	22
1.5.4 Άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης της ίνωσης.....	23
1.6 Θεραπευτική Προσέγγιση	23
1.6.1 Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.....	23
1.6.2 Φαρμακοθεραπεία	27
1.6.3 Βαριατρική χειρουργική.....	30
2. Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ NAFLD ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ	31
2.1 Φλεγμονή και NAFLD.....	31
2.1.1 Η φλεγμονή ως βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD.....	31

2.1.2 Δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με NAFLD.....	33
2.2 Δίαιτα και φλεγμονή.....	40
2.2.1 Δίαιτα σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών και φλεγμονή.....	40
2.2.2 Δίαιτα σε επίπεδο ομάδων τροφίμων, τροφίμων και φλεγμονή	45
2.2.3 Δίαιτα σε επίπεδο διατροφικών προτύπων και φλεγμονή.....	48
2.3 Άσκηση και φλεγμονή	50
2.4 Ύπνος και φλεγμονή	51
3. ΣΚΟΠΟΣ.....	54
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	55
4.1 Πληθυσμός μελέτης.....	55
4.2 Σχεδιασμός μελέτης.....	56
4.3 Δομή συνεδριών των ομάδων ΟΜΔ και ΟΜΤΖ.....	57
4.4 Εξεταζόμενες παράμετροι.....	57
4.4.1 Κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες κατανάλωσης αλκοόλ και καπνίσματος.....	57
4.4.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και κλινική αξιολόγηση.....	58
4.4.3 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας.....	59
4.4.4 Αξιολόγηση ύπνου.....	59
4.4.5 Εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης και της προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα.....	59
4.4.6 Παραλαβή βιολογικού υλικού, βιοχημικές αναλύσεις και δείκτες φλεγμονής.....	60
4.4.7 Ελαστογραφία ήπατος	61
4.5 Στατιστική ανάλυση.....	61
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	63
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	76
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	81
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	95

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Η NAFLD αποτελεί τη συχνότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως και μέχρι σήμερα, η αντιμετώπισή της βασίζεται στην τροποποίηση του τρόπου ζωής. Η Μεσογειακή δίαιτα(ΜΔ) έχει συσχετιστεί με πολλές ευνοϊκές επιδράσεις για την υγεία γενικότερα, καθώς και με βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης και άλλων κλινικών και βιοχημικών δεικτών της NAFLD. Δεδομένου ότι ο μηχανισμός της φλεγμονής συμμετέχει στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD, καθώς και ότι μία από τις ευεργετικές ιδιότητες της ΜΔ είναι η αντιφλεγμονώδη δράση της, ενδιαφέρον θα είχε η διερεύνηση της επίδρασης της ΜΔ σε δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με NAFLD. Σκοπός της παρούσας κλινικής μελέτης ήταν να διερευνήσει την επίδραση μιας 6μηνης παρέμβασης, με στόχο της αύξηση στην προσκόλληση στη ΜΔ ή στον Μεσογειακό τρόπο ζωής περιλαμβάνοντας επιπλέον αλλαγές στις συνήθειες σωματικής δραστηριότητας και ύπνου, παράλληλα με απώλεια βάρους, σε δείκτες φλεγμονής, σε ασθενείς με NAFLD.

Μεθοδολογία-Υλικό: Εξήντα τρεις υπέρβαροι ή παχύσαρκοι εθελοντές με NAFLD (κριτήρια εισαγωγής: αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση και/ή γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, ένδειξη ηπατικής στεάτωσης σε υπερηχογράφημα και/ή βιοψία και αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής νόσου), εντάχθηκαν τυχαία στις ομάδες Μεσογειακής δίαιτας(ΟΜΔ, n=21), Μεσογειακού τρόπου ζωής(ΟΜΤΖ, n=21) και στην ομάδα ελέγχου(ΟΕ, n=21). Η ΟΕ έλαβε υπόδειγμα διαιτολογίου και γενικές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής στην έναρξη, ενώ οι ΟΜΔ και ΟΜΤΖ ακολούθησαν πιο εντατικοποιημένη παρέμβαση απώλειας βάρους με 7 συμβουλευτικές συνεδρίες βασισμένες είτε στην αύξηση της προσκόλλησης στη ΜΔ για την ΟΜΔ, είτε επιπλέον και στη βελτίωση των συνηθειών σωματικής δραστηριότητας και ύπνου για την ΟΜΤΖ. Αξιολόγηση έγινε στην αρχή της μελέτης και 6 μήνες μετά. Έγινε λήψη ιατρικού ιστορικού, κοινωνικο-δημογραφικών, ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, διατροφική αξιολόγηση (χρήση ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, 2 ανακλήσεις 24ώρου, εκτίμηση βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ με το δείκτη MedDietScore) αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας, ύπνου, βιοχημικών δεικτών και της ηπατικής ακαμψίας. Όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής μετρήθηκαν η αδιπονεκτίνη, η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη(hs-CRP), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων(TNF-α) και οι ιντερλευκίνες 6(IL-6) και 10(IL-10).

Αποτελέσματα: Κατά την 6μήνη αξιολόγηση οι ομάδες της μελέτης διέφεραν σημαντικά ως προς την προσκόλληση στην ΜΔ ($P<0,001$), με τις ΟΜΔ και ΟΜΤΖ να αυξάνουν τον δείκτη MedDietScore περισσότερο συγκριτικά με την ΟΕ [διαφορά 5,3(Διάστημα Εμπιστοσύνης-ΔΕ:2,3, 8,3) και 6,9(ΔΕ:3,7, 10,1), αντίστοιχα]. Επίσης, και οι 3 ομάδες της μελέτης πέτυχαν απώλεια βάρους στο τέλος της μελέτης, αλλά παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό απώλειας βάρους ($P=0,01$) και στον δείκτη ΔΜΣ ($P=0,008$) μεταξύ των ομάδων, με τις ομάδες ΟΜΔ και ΟΜΤΖ να επιτυγχάνουν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό απώλειας βάρους συγκριτικά με την ΟΕ [διαφορά -2,1(ΔΕ:-1,1, -4,1) και -1,8(ΔΕ:-1,0, -3,5), αντίστοιχα] και μεγαλύτερη μείωση του ΔΜΣ συγκριτικά με την ΟΕ [διαφορά -1,0 (ΔΕ:-0,9, -1,0) και -1,0(ΔΕ:-0,9, 1,0), αντίστοιχα]. Επίσης, οι ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς το επίπεδο ηπατικής ακαμψίας ($P=0,002$), με σημαντική μείωση στις ΟΜΔ και ΟΜΤΖ συγκριτικά με την ΟΕ[προσαρμοσμένη διαφορά -0,8(ΔΕ:-0,7, -1,0) και -0,8(ΔΕ:-0,7, -0,9), αντίστοιχα], λαμβάνοντας υπόψη την απώλεια βάρους. Τέλος, όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη η 6μηνη παρέμβαση με μεσογειακή δίαιτα ή με μεσογειακό τρόπο ζωής οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό απώλειας βάρους και μεγαλύτερη μείωση του ΔΜΣ και βελτίωσε σημαντικά την ηπατική ακαμψία σε σχέση με την ΟΕ. Ωστόσο, σημαντικές αλλαγές σε δείκτες φλεγμονής μεταξύ των ομάδων δεν παρατηρήθηκαν.

Λέξεις κλειδιά: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, δείκτες φλεγμονής, Μεσογειακή δίαιτα, Μεσογειακός τρόπος ζωής

ABSTRACT

Introduction-Aim: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease worldwide and until now, its treatment is mainly based on lifestyle modification. Mediterranean diet (MD) has been associated with many beneficial effects on health, as well as an improvement in hepatic steatosis and other clinical and biochemical indices of NAFLD. Since the mechanism of inflammation seems to be involved in the development and progression of NAFLD and one of the beneficial effects of MD is its anti-inflammatory properties, it would be interesting to investigate the potential effect of a MD intervention on inflammatory markers in NAFLD patients. Hence, the aim of this clinical study was to investigate the effect of a 6-month intervention, aiming at increasing adherence to the MD or the Mediterranean Lifestyle (which includes additional changes in physical activity and sleep habits) in parallel with weight loss, on inflammatory markers, in patients with NAFLD.

Methods: Sixty-three overweight or obese patients with NAFLD (inclusion criteria: evidence of liver steatosis on ultrasound, elevated alanine aminotransferase and/or gamma-glutamyltranspeptidase and exclusion of other causes of liver disease) were randomly assigned to either the Mediterranean diet group (MDG, v=21) or the Mediterranean lifestyle group (MLG, v=21) or the control group (CG, v=21). The CG received a dietary regime and written advice for a healthy lifestyle during the baseline examination. On the other hand, the MDG and MLG followed a more intensive weight loss intervention program consisting of seven counseling sessions aiming at increasing adherence to the MD in the MDG and to a further improvement of physical activity and sleep habits in the MLG. Participants were assessed at the beginning of the study and 6 months afterwards. Medical history, socio-demographic and anthropometric characteristics, dietary habits (through a semi-quantitative food frequency questionnaire, 2 24-hour recalls, MedDietScore estimation to assess the adherence to the MD), physical activity, sleep habits, biochemical indices, and hepatic stiffness were assessed. Moreover inflammatory markers, namely adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukins 6(IL-6) and 10(IL-10) were measured.

Results: During the six-month evaluation, significant difference between the 3 groups regarding the adherence to the MD was observed ($P<0.001$). MDG and MLG significantly increased MedDietScore compared to the CG [difference 5.3(Confidence interval-CI:2.3, 8.3) and

6.9(CI:3.7, 10.1), respectively]. In addition, all 3 groups showed weight loss and a significant difference between the 3 groups in the percent of weight loss ($P=0.01$) and the body mass index (BMI) ($P=0.008$) was observed. In specific, a higher percent of body weight loss was recorded in the MDG and MLG compared to the CG [difference -2.1(CI:-1.1, -4.1) and -1.8(CI:-1.0, -3.5), respectively] and greater decrease in BMI in the MDG and the MLG compared to the CG [difference -1.0(CI:-0.9, -1.0) and -1.0(CI:-0.9, 1.0), respectively]. In addition, a significant difference between the 3 groups in the hepatic stiffness ($P=0.002$) was recorded. MDG and MLG significantly reduced the hepatic stiffness compared to the CG, after adjusting for weight loss [adjusted difference -0.8(CI:-0.7, -1.0) and -0.8(CI:-0.7, -0.9), respectively]. Regarding the inflammatory markers assessed, no significant differences were observed between the 3 groups at the end of the intervention.

Conclusion: The six-month intervention based on either the Mediterranean diet or the Mediterranean lifestyle, although led to a greater percent of weight loss and greater decrease in body mass index, as well as to significant improvement in hepatic stiffness compared to the control group, didn't result in significant alterations of the inflammatory markers measured in the present study.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory markers, Mediterranean diet, Mediterranean lifestyle

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Φυσική πορεία της NAFLD.....	σ.13
--	------

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

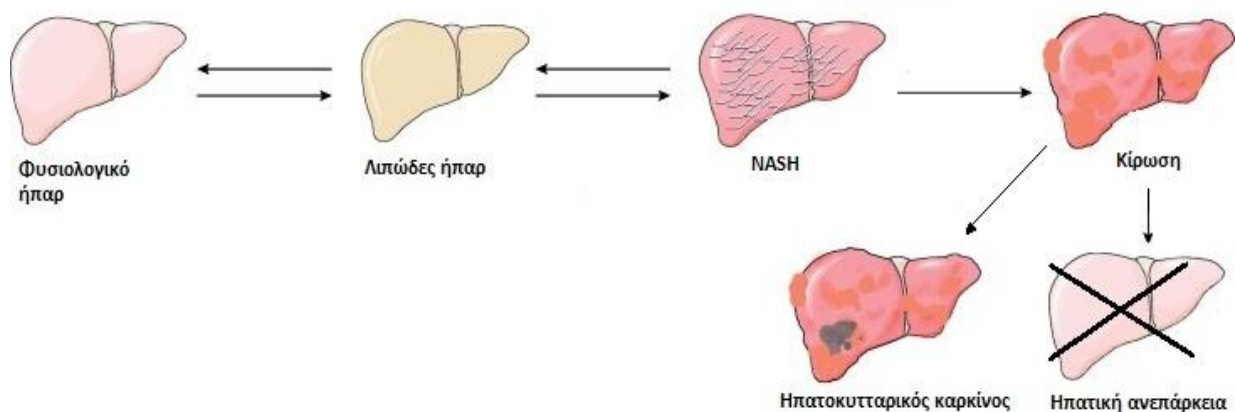
Πίνακας 1 : Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ατόμων των ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης.....	σ.63
Πίνακας 2 : Βιοχημικά, ηπατικά χαρακτηριστικά και ηπατική ακαμψία των ατόμων των ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης.....	σ.65
Πίνακας 3 : Δείκτες φλεγμονής των ατόμων των ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης.....	σ.66
Πίνακας 4 : Η επίδραση των παρεμβάσεων σε χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής στο δείγμα της μελέτης.....	σ.69
Πίνακας 5 : Η επίδραση των παρεμβάσεων στην κατανάλωση διαφόρων ομάδων τροφίμων από τους εθελοντές.....	σ.70
Πίνακας 6: Η επίδραση των παρεμβάσεων σε επιλεγμένες βιοχημικές παραμέτρους και στην ηπατική ακαμψία.....	σ.72
Πίνακας 7: Συγκεντρώσεις δεικτών φλεγμονής κατά τη διάρκεια της παρέμβασης και σύγκριση αυτών ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης.....	σ.74

1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ (NAFLD)

1.1 Ορισμός και φυσική πορεία της νόσου

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) αποτελεί τη συχνότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως και φαίνεται να είναι ένα νόσημα το οποίο τα τελευταία χρόνια αυξάνεται με ανησυχητικούς ρυθμούς [1-3]. Με βάση την Ευρωπαϊκή εταιρεία μελέτης ήπατος (European Association for the Study of Liver Disease, EASL), η NAFLD χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, η οποία σχετίζεται με την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη και ορίζεται από την ύπαρξη στεάτωσης σε ποσοστό >5% των ηπατοκυττάρων, η οποία δεν οφείλεται σε υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ ή σε άλλες πιθανές αιτίες στεάτωσης, όπως είναι η φαρμακευτική αγωγή και ιογενείς αιτιολογίες. Το ανώτατο όριο κατανάλωσης αλκοόλ για την διάγνωση της NAFLD και το διαχωρισμό της από την αλκοολικής αιτιολογίας ηπατική στεάτωση και στεατοηπατίτιδα, όπως αναφέρεται από την EASL είναι <20 g/ημέρα αιθανόλης για τις γυναίκες και <30 g/ημέρα για τους άνδρες. Η ηπατική στεάτωση, μπορεί να εκτιμηθεί είτε ιστολογικά, είτε μέσω μαγνητικής φασματοσκοπίας συντονισμού πρωτονίων ή μέσω μαγνητικής τομογραφίας [4].

Η NAFLD περιλαμβάνει δύο διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις με διαφορετική πρόγνωση η κάθε μια: την απλή συσσώρευση λίπους, τη μη δηλαδή αλκοολική ηπατοστεάτωση (NAFL), η οποία είναι καλοήθης, μη προοδευτική και χωρίς παρουσία ηπατοκυτταρικής βλάβης και την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ηπατικής στεάτωσης και φλεγμονής με ηπατοκυτταρική βλάβη. Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) είναι μια προοδευτική κατάσταση, η οποία μπορεί να εξελιχθεί και να επιδεινωθεί. Πιο συγκεκριμένα, η NASH καλύπτει ένα ευρύ φάσμα ηπατικών βλαβών, συμπεριλαμβανομένης της προοδευτικής ίνωσης του ήπατος που οδηγεί σε κίρρωση, με αποτέλεσμα είτε την ηπατική ανεπάρκεια και ως εκ τούτου την ανάγκη μεταμόσχευσης ή την κατάληξη του ασθενούς, είτε την πιθανή εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HCC) [4-6]. Η φυσική εξέλιξη της NAFLD παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1: Φυσική πορεία της NAFLD [7, 8].

Η εξέλιξη της NAFLD εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα των ασθενών κατά τη διάγνωση. Την καλύτερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με απλή στεάτωση, καθώς η κατάσταση μπορεί να βελτιωθεί και η νόσος να υποχωρήσει ή να μένει σταθερή για χρόνια. Αντίθετα, χειρότερη πρόγνωση έχουν οι ασθενείς με NASH [9, 10]. Στους ασθενείς με NAFLD έχει δειχθεί ότι σε μια περίοδο 10 ετών, περίπου το 30% αυτών με απλή στεάτωση προχωρούν σε NASH, το 20% αυτών με NASH αναπτύσσουν κίρρωση και το 30-40% αυτών με κίρρωση, οδηγούνται σε θάνατο προκαλούμενο από αιτία σχετική με το ήπαρ [11]. Ακόμη, οι ασθενείς με NAFLD διατρέχουν κίνδυνο και για άλλες μεταβολικές επιπλοκές και πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με NASH έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνιας νεφρικής νόσου. Τέλος, αν και η εξέλιξη της NASH οδηγεί σε κίρρωση, ίνωση και ενδεχομένως ηπατοκυτταρικό καρκίνο, η πλειονότητα των θανάτων σε ασθενείς με NAFLD οφείλονται σε καρδιακά επεισόδια [12].

1.2 Επιδημιολογία

Ο πραγματικός επιπολασμός της NAFLD είναι δύσκολο να εκτιμηθεί καθώς παρουσιάζει διακυμάνσεις στις διάφορες ηλικιακές ομάδες και πληθυσμούς, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει σημαντικές αποκλίσεις και ανάλογα με τα διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την εκτίμησή του σε κάθε μελέτη [4]. Παράλληλα, τα πρώτα στάδια της νόσου είναι συνήθως ασυμπτωματικά και η διάγνωση αργεί να γίνει, ενώ ακόμη η βασισμένη σε βιοχημικό έλεγχο διάγνωση που έχουν ακολουθήσει πολλές μελέτες είναι πιθανό να υποεκτιμά τους πάσχοντες, αφού συχνά τα ηπατικά ένζυμα μπορεί να είναι φυσιολογικά σε άτομα που νοσούν [13]. Παρά όμως τις δυσκολίες αυτές, έχουν γίνει προσπάθειες να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της νόσου.

Η NAFLD αποτελεί σήμερα την πιο συχνή ηπατική διαταραχή στις δυτικές κοινωνίες και ο επιπολασμός της κυμαίνεται μεταξύ 17 και 46% στους ενήλικες, έχοντας μια διακύμανση που εξαρτάται από τη διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε κατά την εκτίμηση, την ηλικία, το φύλο, και την εθνικότητα του πληθυσμού [4]. Σχεδόν αντίστοιχο έχει εκτιμηθεί το ποσοστό αυτό και στις Ασιατικές χώρες και κυμαίνεται στο 15-45% του πληθυσμού, έχοντας μια διακύμανση μεταξύ των πληθυσμών που ζουν σε αστικές και αγροτικές περιοχές, με υψηλότερο ποσοστό να εμφανίζεται στα αστικά κέντρα λόγω του πιο καθιστικού τρόπου ζωής [1]. Ο επιπολασμός της νόσου έχει ανοδική πορεία τα τελευταία χρόνια και κινείται παράλληλα με αυτόν του μεταβολικού συνδρόμου και των συνιστωσών του, όπως είναι η παχυσαρκία. Παρόλα αυτά η NAFLD φαίνεται να εμφανίζεται και σε ένα ποσοστό της τάξης του 7% των ατόμων φυσιολογικού σωματικού βάρους και συχνότερα σε γυναίκες νεαρής ηλικίας με φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα [4]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 8.815.431 ενήλικα άτομα από 86 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε 22 χώρες, ο επιπολασμός της νόσου εκτιμήθηκε στο 24% στην Ευρώπη, στο 27% στην Ασία, στο 14% στην Αφρική, στο 32% στη Μέση Ανατολή, στο 24% στη Βόρεια Αμερική και στο 31% στη Νότια Αμερική. Από την ίδια μελέτη, ο επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως εκτιμήθηκε στο 25% [14]. Φαίνεται λοιπόν πως 1 στους 4 ανθρώπους σήμερα νοσεί από NAFLD κάτι το οποίο κάνει άμεση την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου.

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Στη συνέχεια περιγράφονται οι τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι, με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης και την εξέλιξη της NAFLD.

1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία και φύλο

Ο ρόλος του φύλου στην ανάπτυξη της NAFLD είναι αμφιλεγόμενος στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Ωστόσο, σύμφωνα με μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη, η νόσος είναι πιο συχνή στους άνδρες και φαίνεται να αυξάνεται στους νεαρής και μέσης ηλικίας άνδρες με μια μείωση μετά την ηλικία των 50-60 ετών. Αντίθετα, η NAFLD εμφανίζεται λιγότερο συχνά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ η επίπτωσή της αυξάνεται μετά την ηλικία των 50 ετών με

αιχμή στην ηλικία των 60-69 ετών. Ταυτόχρονα, φαίνεται ότι η NASH είναι ιστολογικά σοβαρότερης μορφής στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Ακόμη, ο επιπολασμός της NAFLD αυξάνεται με την ηλικία (20% σε άτομα ηλικίας <20 ετών και άνω του 40% σε άτομα ηλικίας > 60 ετών). Το ίδιο ισχύει και για την επίπτωση της NASH και για την κίρρωση ήπατος τα οποία αυξάνονται στους ασθενείς 50 ετών και πάνω σε σχέση με αυτούς μικρότερης ηλικίας. Μάλιστα, πολλές μελέτες δείχνουν ότι η NAFLD πιθανόν να ξεκινά και από την εμβρυική ζωή, καθώς έχουν παρατηρηθεί σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά στεάτωσης σε βρέφη από μητέρες με διαβήτη κύησης σε σχέση με βρέφη από υγιείς μητέρες [5].

Φυλή/Εθνικότητα

Ο ρυθμός ανάπτυξης της NAFLD έχειδειχθεί ότι είναι γρηγορότερος στους ισπανόφωνους ασθενείς. Παράλληλα, στους ασιατικούς πληθυσμούς η νόσος έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και παρατηρείται και σε άτομα φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, οι ερευνητές παρατήρησαν μικρότερου βαθμού στεάτωση σε Αφροαμερικανούς σε σύγκριση με τους λευκούς ενώ παρατηρήθηκαν επίσης περισσότερα ευρήματα NAFLD σε Ασιάτες και Ισπανόφωνους. Οι Ισπανόφωνοι πληθυσμοί επίσης έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στεατοηπατίτιδας και κίρρωσης ενώ οι Αφροαμερικανοί έχουν μειωμένη πιθανότητα για ηπατική ανεπάρκεια [5].

1.3.2 Τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου

Μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ)

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία συνάθροιση παραγόντων που προδιαθέτουν ένα άτομο να αναπτύξει διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα διαγνωστικά κριτήρια απαιτούν 3 από 5 από τους ακόλουθους παράγοντες: TG $\geq$ 150 mg/dL, HDL χοληστερόλη<40mg/dL στους άνδρες και <50mg/dL στις γυναίκες, υπεργλυκαιμία (γλυκόζη νηστείας $\geq$ 100g/dl), αυξημένη περιφέρεια μέσης (με βάση ειδικά δεδομένα για τον πληθυσμό) και υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση $\geq$ 130mmHg ή διαστολική $\geq$ 85mmHg). Όπως προαναφέρθηκε, η συχνότητα εμφάνισης NAFLD αυξάνεται παράλληλα με τη συχνότητα του ΜΣ και των συνιστωσών του, ενώ ακόμη έχει φανεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης NAFLD και η βαρύτητα της νόσου αυξάνονται όσο περισσότερα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ πληρούνται [5].

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι ένας από τους σημαντικότερους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση NAFLD[3]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία λήφθηκαν υπόψη 21 αναδρομικές μελέτες, φάνηκε ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν NAFLD ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε μια δόσοεξαρτώμενη σχέση του δείκτη BMI και του κινδύνου για NAFLD [15]. Ακόμη, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η κεντρική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για NAFLD, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες [16].

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2)

Οι μελέτες δείχνουν επίσης ότι οι διαβητικοί ασθενείς (μετά από εξομοίωση ως προς την ηλικία, το φύλο και το βάρος) έχουν κατά 80% πιο αυξημένα επίπεδα λίπους στο ήπαρ σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Έχει ακόμηδειχθεί ότι οι διαβητικοί ασθενείς με NAFLD μπορεί να έχουν φυσιολογικούς δείκτες ηπατικής λειτουργίας, κάτι το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός της νόσου στους διαβητικούς ασθενείς είναι πιθανότατα υψηλότερος από αυτόν που εκτιμάται. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΣΔτ2 εμφανίζουν πολύ υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης NASH καθώς και 2-3 φορές αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών σχετιζόμενων με το λιπώδες ήπαρ [5].

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ)

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι μια κοινή ενδοκρινική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας το οποίο τυπικά χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη και ως εκ τούτου, οι γυναίκες με ΣΠΩ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2. Σε μια μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν 600 γυναίκες με ΣΠΩ και 125 υγιείς γυναίκες εξομοιωμένες ως προς το ΔΜΣ, ο επιπολασμός της NAFLD βρέθηκε υψηλότερος σε εκείνες με ΣΠΩ. Οι γυναίκες με ΣΠΩ είναι συνήθως υπερανδρογοναιμικές και η αντίσταση στην ινσουλίνη επιδεινώνει την υπερανδρογοναιμία αυξάνοντας τη σύνθεση των ανδρογόνων στις ωοθήκες και μειώνοντας την παραγωγή δεσμευτικής σφαιρίνης φυλετικών ορμονών (sex hormone-binding globulin, SHBG) στο ήπαρ, με αποτέλεσμα αυξημένα ελεύθερα ανδρογόνα στην κυκλοφορία. Η ακόλουθη υπερανδρογοναιμία συσχετίζεται με πιο έντονη αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που θέτει σε κίνδυνο τις ασθενείς αυτές για ανάπτυξη NAFLD [5].

Αποφρακτική άπνοια ύπνου (AAY)

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου χαρακτηρίζεται από πλήρη ή μερική απόφραξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να παρατηρείται μια σχέση της AAY με τον σακχαρώδη διαβήτη, το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι ασθενείς με σοβαρή ΣΔτ2 εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη, υψηλότερο ποσοστό στεάτωσης και αυξημένα επίπεδα νέκρωσης και ίνωσης σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΣΔτ2 και παρόμοιο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Αυτό φαίνεται να εξηγείται από τη χρόνια διαλείπουσα υποξία που παρουσιάζουν τα άτομα αυτά, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, μεταβολική δυσλειτουργία, και σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Μάλιστα θεωρείται πως η AAY πιθανό να είναι ένα από τα στοιχεία που προάγουν την εξέλιξη της NAFLD από την απλή στεάτωση στη NASH, καθώς τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η χρόνια υπολειπόμενη υποξία μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό του ήπατος, φλεγμονή και ίνωση [5].

Διατροφή

Η διατροφή, και συγκεκριμένα μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη NAFLD [5]. Τα άτομα με NAFLD έχει δειχθεί από επιδημιολογικές μελέτες ότι καταναλώνουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σακχαρώχων ροφημάτων, αναψυκτικών, γλυκών, κόκκινου κρέατος, και επεξεργασμένων δημητριακών και χαμηλότερα επίπεδα φρούτων λαχανικών και ολικής άλεσης δημητριακών σε σχέση με υγιή άτομα [17-21]. Ακόμη, δίαιτες δυτικού τύπου πλούσιες σε κόκκινο κρέας, επεξεργασμένα δημητριακά, λίπη, αρτοσκευάσματα, ζάχαρη και σακχαρούχα ροφήματα, συσχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου και συνεπώς NAFLD [5]. Από την άλλη, επιμέρους συστατικά της Μεσογειακής διαίτας όπως οι ξηροί καρποί, έχει δειχθεί ότι σχετίζονται αρνητικά με την εμφάνιση NAFLD [22]. Μάλιστα η μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή με βάση το δείκτη Medietscore, έχει επίσης συσχετιστεί σε μια επιδημιολογική μελέτη με 36% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης NASH [23]. Παράλληλα όσον αφορά συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, η μειωμένη πρόσληψη μεμονωμένων συστατικών όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ο ψευδαργύρος και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E [24-26] έχουν επίσης φανεί να σχετίζονται θετικά με τη νόσο ενώ έχει επίσης δειχθεί ότι τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με την παρουσία

NASH σε παιδιά [27]. Τέλος, και η κατανάλωση φρουκτόζης έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης NAFLD [28].

Φυσική δραστηριότητα

Η φυσική κατάσταση και η καθιστική ζωή έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης NAFLD και NASH. Υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης NAFLD ενώ παράλληλα, χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας έχουν συσχετιστεί θετικά και με τη βαρύτητα της NAFLD [5, 29].

Κάπνισμα

Σε μια αναδρομική μελέτη με 2029 συμμετέχοντες, το κάπνισμα βρέθηκε να αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για NAFLD. Μετέπειτα και άλλες μελέτες έδειξαν όμοια αποτελέσματα [30]. Η χρήση καπνού γενικά φαίνεται ότι προδιαθέτει ένα άτομο για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπρόσθετα, μια μελέτη σε εφήβους στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξε ότι η παθητική και ενεργητική έκθεση στον καπνό είναι ισχυροί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου [5].

Γενετικοί παράγοντες

Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι διάφοροι γενετικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον μεταβολισμό των λιπιδίων, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ίνωση φαίνεται να επηρεάζουν και την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης [31, 32]. Ένας από τους πιο μελετημένους γενετικούς πολυμορφισμούς που έχει συσχετιστεί με ηπατική στεάτωση είναι η μετάλλαξη I148M του γονιδίου PNPLA3 που εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα Ισπανικής καταγωγής τα οποία έχουν και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης NAFLD σε σχέση με άλλους πληθυσμούς [5, 33]. Γενετικές αναλύσεις έδειξαν ότι οι Ισπανόφωνοι πληθυσμοί είχαν διπλάσια περιεκτικότητα λίπους στο ήπαρ εάν ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο PNPLA3. Η οικογένεια των γονιδίων PNPLA3 έχει δειχθεί ότι επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων και οι ασθενείς που διαθέτουν αυτόν τον πολυμορφισμό βρέθηκε ότι έχουν αυξημένη περιεκτικότητα λίπους στο ήπαρ, αποθηκευμένα τριγλυκερίδια και επίπεδα φλεγμονής. Τέλος, άτομα που φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό έχουν και τα σοβαρότερα ιστολογικά χαρακτηριστικά της NAFLD [5].

1.4 Παθογένεια

Η θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων θεωρείται σήμερα η πιο αποδεκτή για την κατανόηση της παθογένειας της NAFLD. Με βάση αυτή, η νόσος είναι αποτέλεσμα πολλαπλών παραγόντων που δρουν μαζί σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Τέτοια 'χτυπήματα' αποτελούν η αντίσταση στην ινσουλίνη, ορμόνες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό, διατροφικοί παράγοντες, η εντερική μικροχλωρίδα και γενετικοί παράγοντες [34].

1.4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη και λιποτοξικότητα

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες για την εμφάνιση και την εξέλιξη της NAFLD[34]. Σε κατάσταση ινσουλινοαντίστασης, παρατηρείται υπεργλυκαιμία, υπερινσουλιναίμία και αυξημένη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό [35]. Η υπερινσουλιναίμία επάγει τη μεταγραφική ρύθμιση γονιδίων που προάγουν τη de νονολιπογένεση στο ήπαρ, ενώ παράλληλα η αυξημένη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, επιπρόσθετα με τα λιπαρά οξέα της δίαιτας, προκαλεί αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids, FFA) στο ήπαρ. Τα FFA αυτά μπορούν είτε να υποστούν β-οξείδωση με σκοπό την παραγωγή ενέργειας, είτε να μεταφερθούν εκτός του ήπατος μέσω των VLDL λιποπρωτεϊνών, είτε να επανεστεροποιηθούν προς σχηματισμό τριακυλογλυκερολών για αποθήκευση ενέργειας. Όμως στους ασθενείς με NAFLD, η αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ, δεν αντισταθμίζεται με οξείδωση των λιπαρών οξέων, καθώς παρουσία ινσουλινοαντίστασης αναστέλλεται η β-οξείδωση. Παράλληλα, η αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ δεν αντισταθμίζεται ούτε με αυξημένη μεταφορά τους εκτός του ήπατος μέσω των VLDL λιποπρωτεϊνών, λόγω μεταβολών στην παραγωγή και έκκριση των VLDL. Ως εκ τούτου, το λίπος συσσωρεύεται στο ήπαρ με τη μορφή τριακυλογλυκερολών [34, 36, 37]. Ταυτόχρονα παρατηρείται αυξημένη λιποτοξικότητα στο ήπαρ από τη συσσώρευση κάποιων κατηγοριών λιπιδίων όπως είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, η ελεύθερη χοληστερόλη και άλλοι μεταβολίτες λιπιδίων, εκτός των τριακυλογλυκερολών οι οποίες φαίνεται μάλιστα να έχουν και προστατευτικό ρόλο στη λιποτοξικότητα [34].

1.4.2 Οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Η αυξημένη συσσώρευση FFA επιδρά αρνητικά στη δομή και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων του ήπατος, μέσω εξάντλησης του μιτοχονδριακού DNA, διαταραχής της αναπνευστικής αλυσίδας και της β-οξείδωσης, με αποτέλεσμα να επιβαρύνεται η οξειδωτική τους ικανότητα[34]. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη συσσώρευση FFA στο ήπαρ, διεγείρει την

ηπατική οξείδωση λιπαρών οξέων, για να αντισταθμίσει την υπερβολική αποθήκευση λίπους στο ήπαρ [38] και προκαλείται έτσι υπεροξείδωση λιπιδίων στα μιτοχόνδρια [34]. Αν οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί δεν καταφέρουν να διαχειριστούν την κατάσταση αυτή, προκαλείται υπερπαραγωγή τοξικών μεταβολιτών και ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS), τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν φλεγμονώδη μονοπάτια και οδηγούν σε ηπατοκυτταρική νεκρωτική φλεγμονή και, ως εκ τούτου, σε επιδείνωση της μιτοχονδριακής βλάβης. Η αυξημένη πρωτεϊνσύνθεση, μια δυσλειτουργία του ενδοπλασματικού δικτύου ή η έλλειψη ATP λόγω μιτοχονδριακής βλάβης, οδηγεί στη συσσώρευση πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος UPR (Unfolded Protein Response, UPR) του ενδοπλασματικού δικτύου, το οποίο αποσκοπεί στη μείωση του στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Το σύστημα αυτό ουσιαστικά δρα μειώνοντας το ρυθμό πρωτεϊνσύνθεσης και αύξησης της αποδόμησης των πρωτεϊνών και έτσι τα κύτταρα ωθούνται στην απόπτωση. Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί σταδιακά οδηγούν στην απόπτωση και νέκρωση των κυττάρων του ήπατος με αποτέλεσμα το ηπατοκυτταρικό τραύμα [34].

1.4.3 Φλεγμονή και κυτταρική απόπτωση

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ενδοκρινές όργανο με την ικανότητα να παράγει πληθώρα ορμονών, κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων [39]. Η αύξηση των επιπέδων FFA, η λιποτοξικότητα και η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλούν δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού με αποτέλεσμα να διαταράσσεται ο ενδοκρινικός του ρόλος και να επηρεάζεται η παραγωγή και απελευθέρωση αδιποκινών και προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών συστηματικά και τοπικά στο ήπαρ [2, 34, 39]. Το σπλαχνικό λίπος αποτελεί μια μεγάλη πηγή τέτοιων παραγόντων και παρουσία παχυσαρκίας εγκαθίσταται χαμηλού βαθμού φλεγμονή [39]. Πολλοί από τους παράγοντες που εκκρίνονται στον λιπώδη ιστό, όπως η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, η λεπτίνη, η βισφατίνη, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) και η ιντελευκίνη6 (IL-6) έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια της NAFLD [39, 40]. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με NAFLD έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης, η οποία διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ υψηλά είναι τα επίπεδα λεπτίνης [41], TNF-α και IL-6 [39] όπως θα αναλυθεί στο επόμενο κεφάλαιο. Όλα τα παραπάνω οδηγούν στην ενεργοποίηση ειδικών συμπλεγμάτων πρωτεϊνών του κυταροπλάσματος, τα 'φλεγμονοσώματα' (inflammasomes), τα οποία είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών και συνδέονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη της NAFLD [34].

1.4.4 Εντερική μικροχλωρίδα/Βακτηριακή υπερανάπτυξη

Η εντερική μικροχλωρίδα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD. Το ήπαρ αποτελεί ένα από τα πιο εκτεθειμένα όργανα στους τοξικούς παράγοντες του εντέρου, δηλαδή τα βακτήρια και τα υποπροϊόντα τους [34, 42] και αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι αυτών, καθώς μέσω της πυλαίας φλέβας, πάνω από 50% της ηπατικής αιματικής ροής προέρχεται από το έντερο. Μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με NAFLD έχουν σημαντικά αυξημένη εντερική διαπερατότητα και υψηλότερο επιπολασμό βακτηριακής υπερανάπτυξης στο λεπτό έντερο συγκριτικά με υγιή άτομα. Παράλληλα, φαίνεται ότι αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να επάγουν την ηπατική φλεγμονή και την εμφάνιση NASH [2, 34]. Έχει δειχθεί ακόμη ότι άτομα με NAFLD έχουν αυξημένη συγκέντρωση της ενδοτοξίνης LPS (λιποπολυσακχαρίδη, LPS) η οποία επάγει την φλεγμονώδη απόκριση των κυττάρων Kupffer του ήπατος [43]. Άλλοι μηχανισμοί με τους οποίους η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη NASH είναι η αυξημένη παραγωγή ενδογενούς αιθανόλης από βακτήρια, η μετατροπή της προσλαμβανόμενης χολίνης σε μεθυλαμίνη και η ρύθμιση του μεταβολισμού των χολικών οξέων [34, 44].

1.5 Διάγνωση

Η NAFLD παραμένει ασυμπτωματική στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών και η διάγνωσή της γίνεται συνήθως μετά από τυχαία εύρεση μη φυσιολογικών βιοχημικών εξετάσεων ήπατος ή από απεικόνιση του ήπατος που διενεργείται συνήθως για άλλους λόγους. Η διάγνωση της NAFLD, τίθεται όταν $\geq 5\%$ των ηπατοκυττάρων παρουσιάζουν στεάτωση, απουσία άλλων αιτιών στεάτωσης, όπως είναι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (>20 γρ./ημέρα στις γυναίκες και 30 γρ./ημέρα στους άνδρες), ή άλλες χρόνιες ηπατικές διαταραχές που σχετίζονται με στεάτωση όπως είναι κάποιες ιογενείς, αυτοάνοσες, μεταβολικές και τοξικές διαταραχές [4].

1.5.1 Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος

Στους ασθενείς με NAFLD το συχνότερο εύρημα είναι η αύξηση των αμινοτρανφερασών, όπως είναι η αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), ενώ πιο σπάνια παρατηρούνται και υψηλά επίπεδα γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT) και αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) [45]. Παρόλα αυτά τα ηπατικά ένζυμα είναι συχνά φυσιολογικά σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με NAFLD και δεν

θεωρούνται ειδικές εξετάσεις για τη διάγνωση από μόνες τους. Για παράδειγμα, η ALT έχει βρεθεί φυσιολογική σε ένα ποσοστό έως 60% ασθενών με NASH ενώ αντίστροφα το 53% των ασθενών με υψηλή ALT δεν είχε NASH και προχωρημένη ίνωση [13]. Αν και στο παρελθόν αρκετοί βιοχημικοί δείκτες, όπως ο TNF- α , η IL-6, η CRP, η φερριτίνη, η δραστικότητα του ενζύμου προλιδάση στον ορό, ο διαλυτός υποδοχέας των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και η κυτταροκερατίνη-18, έχουν προταθεί ως χρήσιμοι δείκτες για την εκτίμηση της βαρύτητας των NAFLD και NASH, κανένας από αυτούς δεν έχει δείξει επαρκή ευαισθησία ή ειδικότητα ώστε να καθιερωθεί ως διαγνωστική δοκιμασία ρουτίνας [13].

1.5.2 Απεικονιστικές Μέθοδοι

Η υπερηχογραφία, η ελαστογραφία και η αξονική και μαγνητική τομογραφία αποτελούν αξιόπιστους τρόπους απεικόνισης του ήπατος σε ασθενείς με NAFLD. Για την ανίχνευση της νόσου με αυτές τις τεχνικές πρέπει να υπάρχει ηπατική στεάτωση περίπου κατά 30%. Η υπερηχογραφία (ultrasound, US) είναι η πιο φτηνή και εύκολα διαθέσιμη μέθοδος με την οποία γίνεται συχνότερα η πρώτη ανίχνευση της νόσου, χωρίς όμως να επιτρέπει ποσοτικοποίηση του βαθμού της στεάτωσης [13, 46]. Η ευαισθησία της δοκιμασίας είναι >90% όταν η στεάτωση του ήπατος είναι >30%, ενώ είναι πολύ χαμηλότερη σε χαμηλότερα επίπεδα στεάτωσης. Ωστόσο, η υπερηχογραφία είναι σε ένα βαθμό εξαρτώμενη από τον χειριστή και ως εκ τούτου τα αποτελέσματα μπορούν να ποικίλλουν ανάλογα με τον εξεταστή [13]. Η ελαστογραφία αποτελεί επίσης μια τεχνική απεικόνισης, βασισμένη σε υπερηχογράφημα για την ανίχνευση του βαθμού ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD και NASH. Η ευαισθησία και η ειδικότητά της για τη διάγνωση διαφόρων σταδίων ίνωσης είναι 79-92% και 75-92% αντίστοιχα [13]. Ακόμη, η αξονική τομογραφία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος για την εκτίμηση του βαθμού στεάτωσης, ωστόσο είναι δαπανηρή και λόγω της ακτινοβολίας της δεν συνιστάται στην κλινική πράξη. Τέλος, η μαγνητική τομογραφία και η μαγνητική φασματοσκοπία είναι επίσης ιδιαίτερα ευαίσθητες και ειδικές μέθοδοι για την ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση της NAFLD αλλά με σχετικά μεγάλο κόστος [46].

1.5.3 Ηπατική Βιοψία

Η ηπατική βιοψία θεωρείται σήμερα η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της NAFLD, της NASH και τη σταδιοποίηση της NAFLD [47]. Η μέθοδος αυτή, εκτός του ότι επιβεβαιώνει τη διάγνωση, παρέχει επίσης πληροφορίες για την έκταση της ίνωσης, της στεάτωσης, της φλεγμονής και την παραμόρφωση της αρχιτεκτονικής του ήπατος. Παρόλα αυτά, δεδομένου

του επεμβατικού της χαρακτήρα δε χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη, παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις στις οποίες κρίνεται αναγκαία [6, 13].

1.5.4 Άλλες μη επεμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης της ίνωσης

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μια προσπάθεια να αναδειχθούν νέα μη επεμβατικά εργαλεία για την εκτίμηση της ίνωσης μέσω της χρήσης διαφόρων κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών. Ένα από τα πιο γνωστά τέτοια εργαλεία είναι το NAFLD fibrosis score (NFS), το οποίο εκτιμάται από την ηλικία, τον ΔΜΣ, την παρουσία ή απουσία διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας, την AST, την ALT, τα αιμοπετάλια και την αλβουμίνη. Ο δείκτης αυτός έχει πολύ καλή θετική(90%), αρνητική(93%) προγνωστική αξία και ειδικότητα αλλά πρόσφατα έδειξε χαμηλή ευαισθησία [13]. Επίσης, όπως φάνηκε σε μια μετα-ανάλυση 10 μελετών με 838 ασθενείς, ένας δείκτης που φαίνεται να έχει κάποιο κλινικό όφελος στη διάγνωση της NASH είναι τα θραύσματα κυτταροκερατίνης 18 (CK-18), ο οποίος όμως θεωρήθηκε χρήσιμος για την ανίχνευση και όχι τόσο για τη διάγνωση της NASH [48]. Άλλοι μη επεμβατικοί δείκτες που έχουν αξιολογηθεί για την εκτίμηση της ίνωσης είναι ο δείκτης ELF [49], ο FIB-4, το Fibrotest, ο δείκτης BARD [50] και το Antwerp NAFLD significant fibrosis skor [51, 52]. Ωστόσο, οι δείκτες αυτοί είναι συνήθως δαπανηροί και διαθέσιμοι μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα ενώ απαιτείται και περισσότερη μελέτη για να αποδειχθεί η αξιόπιστη εφαρμογή του στην κλινική πράξη .

1.6 Θεραπευτική Προσέγγιση

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει κάποια αποδεδειγμένα αποτελεσματική παρέμβαση για τη θεραπεία της NAFLD. Κύριοι στόχοι της θεραπείας είναι η βελτίωση της στεάτωσης και η πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής και η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι για τη διαχείρισή της. Η φαρμακοθεραπεία και η βαριατρική χειρουργική είναι παρεμβάσεις που χρησιμεύουν ως θεραπείες δεύτερης γραμμής σε κάποιες περιπτώσεις ασθενών και είναι ακόμη υπό διερεύνηση [13].

1.6.1 Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα

Η παρέμβαση στον τρόπο ζωής με εξατομικευμένη προσέγγιση, εστιασμένη στη διατροφή, την άσκηση και την απώλεια βάρους, αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της NAFLD [47, 53].

Παρεμβάσεις με σκοπό την απώλεια βάρους

Η απώλεια βάρους έχει δείχθει ότι βελτιώνει τη στεάτωση, μειώνει την ηπατική φλεγμονή και την ηπατοκυτταρική βλάβη [54]. Έτσι, σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς, συστήνεται απώλεια 3%-5% του υπάρχοντος βάρους σε απλή στεάτωση και 7%-10% σε ασθενείς με NASH [53, 54], με μακροπρόθεσμο στόχο την επίτευξη φυσιολογικού σωματικού βάρους [53]. Μια μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών έδειξε ότι απώλεια βάρους $\geq 5\%$ βελτίωσε την ηπατική στεάτωση. Παράλληλα, απώλεια βάρους $\geq 7\%$ βελτίωσε το δείκτη NAS που προκύπτει από τη βιοψία, ενώ δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην ίνωση [55]. Ακόμη, σε πρόσφατη μελέτη, 293 ασθενείς με NASH, έλαβαν συστάσεις για μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος, ενεργειακό έλλειμμα 750 kcal/ημέρα και επιπλέον περπάτημα 200 λεπτά/εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Στον 1 χρόνο, ο βαθμός απώλειας βάρους συσχετίστηκε ανεξάρτητα με βελτίωση στην ιστολογία του ήπατος. Από τους ασθενείς που έχασαν $\geq 5\%$ του βάρους τους, το 58% είχε υποστροφή της NASH και το 82% είχε μειώσει κατά 2 βαθμούς το δείκτη NAS. Τέλος, από τους ασθενείς με απώλεια βάρους $\geq 10\%$, το 100% είχε μείωση στον NAS, το 90% είχε υποστροφή της NASH και στο 45% υποχώρησε η ίνωση [56]. Σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με NASH, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που έχασαν $\geq 10\%$ του σωματικού τους βάρους, είχαν σημαντικά υψηλότερο ποσοστό υποχώρησης της ίνωσης [57]. Επομένως, αν και χρειάζεται ακόμη διερεύνηση, οι τρέχουσες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι είναι απαραίτητη η απώλεια βάρους τουλάχιστον 7% για τη βελτίωση της ηπατικής φλεγμονής ενώ μεγαλύτερη απώλεια ($\geq 10\%$) είναι πιθανότατα απαραίτητη για τη βελτίωση της ίνωσης σε άτομα με NASH [53]. Φαίνεται λοιπόν ότι η απώλεια βάρους δρα ευεργετικά στους ασθενείς με NAFLD. Δεν πρέπει όμως να είναι απότομη γιατί οι απότομες διακυμάνσεις στο βάρος μπορεί να επιδεινώσουν την ηπατική βλάβη [53]. Παρόλα αυτά, η συμμόρφωση στα προγράμματα παρέμβασης του τρόπου ζωής και απώλειας βάρους είναι δύσκολο να επιτευχθεί, καθώς συνήθως σχεδόν οι μισοί ασθενείς δεν καταφέρνουν να πετύχουν τους αρχικούς στόχους [47].

Παρεμβάσεις με βάση τη σύσταση της δίαιτας

Ενώ η απώλεια βάρους φαίνεται να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση της νόσου η σύσταση της δίαιτας έχει επίσης διερευνηθεί για την αποτελεσματικότητά της [1]. Οι δίαιτες που έχουν διερευνηθεί περισσότερο σε ασθενείς με NAFLD είναι δίαιτες χαμηλές σε λίπος ή δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες. Σε μια μελέτη στην οποία διερευνήθηκε η επίδραση μιας χαμηλής σε υδατάνθρακες δίαιτα και μιας χαμηλής σε λίπος στα ηπατικά λιπίδια

υπέρβαρων ή παχύσαρκων ατόμων, φάνηκε ότι και οι δύο δίαιτες πέτυχαν παρόμοια μείωση του σωματικού βάρους και των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων με βάση την φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού. Παρόμοιες αλλαγές παρατηρήθηκαν στην ινσουλίνη, τη γλυκόζη νηστείας, και τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA [58]. Ενώ η μελέτη αυτή υποδεικνύει ότι και οι δύο δίαιτες μπορούν να είναι χρήσιμες στην πρόληψη της συσσώρευσης ηπατικού λίπους που σχετίζεται με την παχυσαρκία, τα αποτελέσματα δεν ήταν ειδικά για ασθενείς με NAFLD. Μια πρόσφατη όμως μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών που διερευνούσαν την επίδραση παρεμβάσεων με βάση τη σύσταση της δίαιτας στα ηπατικά ένζυμα, το λίπος στο ήπαρ και την ιστολογία του σε σχέση με μια αντίστοιχη ομάδα ελέγχου σε ασθενείς με NAFLD, έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα μιας δίαιτας μέτριας σε υδατάνθρακες και μιας χαμηλής ή μέτριας σε λίπος δίαιτας προκαλούν παρόμοια μείωση στα ηπατικά ένζυμα AST και ALT. Φάνηκαν επομένως όμοια αποτελεσματικές για τη διαχείριση της νόσου [29].

Τα τελευταία χρόνια έχει διερευνηθεί και η σχέση κάποιων διατροφικών προτύπων με τη NAFLD. Η μεσογειακή διατροφή έχει σημαντικά οφέλη στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, επομένως θεωρήθηκε πως πιθανό να δρα θεραπευτικά και σε ασθενείς με NAFLD [59, 60]. Σε μια κλινική μελέτη αξιολογήθηκαν 12 ασθενείς με NAFLD στην οποία η ομάδα παρέμβασης ακολούθησε μεσογειακή διατροφή ενώ η ομάδα ελέγχου μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακες. Η μέση απώλεια βάρους δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ηπατικής στεάτωσης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στην ομάδα μεσογειακής διατροφής [61]. Ακόμη, σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης, η μεγαλύτερη προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε σημαντικά με λιγότερη ηπατική στεάτωση και μικρότερο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως εκτιμήθηκε σε 34 ασθενείς με βιοψία ήπατος [23].

Παρεμβάσεις με άσκηση

Η σωματική αδράνεια έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για NAFLD και αυξημένη σοβαρότητα της NASH [62, 63], ενώ ταυτόχρονα λιγότεροι από το 20% ασθενών με NAFLD φαίνεται να πληρούν τις κατευθυντήριες οδηγίες για άσκηση [64]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 28 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, η οποία διερεύνησε την επίδραση παρεμβάσεων τροποποίησης του τρόπου ζωής μόνο με άσκηση σε ασθενείς με NAFLD, έδειξε ότι η φυσική δραστηριότητα συσχετίζεται με σημαντική μείωση των ενδοηπατικών λιπιδίων και των ηπατικών ενζύμων ALT και AST [65]. Από την ίδια μελέτη

φάνηκε ότι τα άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να επωφεληθούν από παρεμβάσεις άσκησης, ενώ τέλος δεν παρατηρήθηκε κάποιο σημαντικό εύρημα σχετικά με την ένταση της άσκησης.

Μια μετέπειτα μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών και συνολικού δείγματος 1073 ασθενών με NAFLD, έδειξε επίσης ότι η άσκηση σε σύγκριση με την τυπική φροντίδα (ομάδα ελέγχου) βελτιώνει σημαντικά τα επίπεδα ALT και AST στον ορό. Τα ενδοηπατικά λιπίδια επίσης έδειξαν σημαντική μείωση με παρέμβαση άσκησης ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Παράλληλα, όσον αφορά στον τύπο της άσκησης η αεροβική άσκηση σε σύγκριση με ασκήσεις αντιστάσεων δεν έδειξε κάποιο επιπλέον όφελος στις εξετάσεις ήπατος. Ακόμη από την ίδια μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η μέτριας προς υψηλής διάρκειας μέτριας έντασης προπόνηση (≥ 180 λεπτά ανά εβδομάδα) ήταν πιο ευεργετική σε σχέση με την χαμηλής προς μέτριας διάρκειας μέτριας έντασης προπόνηση ($120 \leq$ λεπτά ανά εβδομάδα < 180) ή την υψηλής έντασης διαλειμματική προπόνηση. Ακόμη, μια κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε αργότερα σε ασθενείς με NAFLD, με 2 ομάδες παρέμβασης με άσκηση για 1 χρόνο (την ομάδα έντονης/μέτριας έντασης άσκηση και την ομάδα μέτριας έντασης; άσκηση), έδειξε ότι οι 2 ομάδες παρέμβασης μείωσαν σημαντικά τα ενδοηπατικά τριγλυκερίδια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, η οποία δεν είχε λάβει παρέμβαση, ενώ ακόμη παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων στην ομάδα έντονης/μέτριας έντασης άσκηση [66]. Ομοίως μια ακόμη κλινική μελέτη που δημοσιεύθηκε μετέπειτα έδειξε ότι η παρέμβαση για 12 εβδομάδες με άσκηση σε άτομα με NASH διατηρώντας το σωματικό βάρος, μείωσε σημαντικά τα ενδοηπατικά τριγλυκερίδια αλλά δεν έδειξε αλλαγές στα ηπατικά ένζυμα [67]. Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι παρεμβάσεις μόνο με άσκηση δρουν ευεργετικά σε ασθενείς με NAFLD.

Παρεμβάσεις με άσκηση και διατροφή

Ο συνδυασμός άσκησης και διατροφής φαίνεται να έχει συνεργιστικό ρόλο στη NAFLD καθώς κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στο πεδίο αυτό δείχνουν σημαντική βελτίωση στα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών. Σε μια μετα-ανάλυση 2 μελετών παρέμβασης με αερόβια άσκηση παράλληλα με διατροφή, για 3 και 6 μήνες αντίστοιχα, και οι οποίες διερεύνησαν και ιστολογικά χαρακτηριστικά, παρατηρήθηκε μείωση κατά 4.2–10.6% του σωματικού βάρους και βελτίωση στις τιμές των λιπιδίων και των ενζύμων του ήπατος. Και στις 2 αυτές μελέτες είχε παρατηρηθεί μείωση στους ιστολογικούς δείκτες και τη στεάτωση

[68]. Ακόμη, από μια με άλλη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 20 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με 1073 συνολικά ασθενείς με NAFLD παρατηρήθηκε ότι η παρέμβαση με συνδυασμό άσκησης και διατροφής βελτιώνει τα επίπεδα της ALT καθώς και του δείκτη NAFLD activity score που προκύπτει από την ηπατική βιοψία. Συμπερασματικά, φαίνεται πως και συνδυασμός δίαιτας με άσκηση επιδρά ευεργετικά σε ασθενείς με NAFLD [53].

1.6.2 Φαρμακοθεραπεία

Συμπληρωματική Χορήγηση Θρεπτικών Συστατικών

Η βιταμίνη Ε είναι μια αντιοξειδωτική ουσία που έχει δείξει θετικές επιδράσεις σε ασθενείς με NAFLD. Μια μετα-ανάλυση 5 κλινικών μελετών, έδειξε ότι η βιταμίνη Ε μειώνει σημαντικά τα ηπατικά ένζυμα AST, ALT, και ALP, την στεάτωση, την φλεγμονή και το ηπατοκυτταρικό τραύμα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παράλληλα η χορήγηση βιταμίνης Ε σε ενήλικες με NASH έδειξε μείωση και της ίνωσης [69]. Οι Αμερικανικές οδηγίες, έχουν εντάξει τη σύσταση 800 IU βιταμίνης Ε ανά ημέρα σε άτομα μη διαβητικά, με NASH διαπιστωμένη με βιοψία [70]. Παρόλα αυτά μια παλαιότερη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η μακροχρόνια χρήση βιταμίνης Ε, έχει και αρνητικές επιδράσεις και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα [71]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, η βιταμίνη Ε φαίνεται να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία μη διαβητικών ατόμων με προχωρημένη NASH, αν και οι προτεινόμενες ημερήσιες δοσολογίες είναι αρκετά υψηλές λαμβάνοντας υπόψη και των πιθανών κινδύνων. Επιπλέον, οι πολυφαινόλες με βάση την ίδια ανασκόπηση δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα καθώς φάνηκε να μειώνουν τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, κυρίως αναστέλλοντας τη λιπογένεση [72].

Ακόμη, όσον αφορά στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) αν και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 κλινικών μελετών έδειξε μείωση της ALT στην ομάδα συμπληρωματικής χορήγησης PUFA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου[73] η βιβλιογραφία δεν έχει καταλήξει ακόμη για την αποτελεσματικότητά τους. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ετερογενή και δεν έχουν διεξαχθεί καλοσχεδιασμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) επαρκούς μεγέθους, με ιστολογική εκτίμηση της στεάτωσης [72]. Μελέτες έχουν γίνει και με προβιοτικά και συμβιωτικά, αλλά ενώ φαίνεται να σχετίζονται με κάποια βελτίωση στις ALT και AST, οι μελέτες είναι λίγες, μικρού δείγματος και κυρίως σε ζωικά μοντέλα, επομένως υπάρχει ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης [74]. Ακόμη, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η συμπληρωματική χορήγηση σιλυμαρίνης (γαιδουράγκαθο) για

τη θεραπεία της NAFLD φαίνεται να δρα ευεργετικά. Τέλος, άλλα συστατικά που έχουν διερευνηθεί είναι η βιταμίνη C και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως η βιταμίνη D και η καρνιτίνη, τα αποτελέσματα των οποίων όμως είναι αβέβαια [72].

Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι βασικός μηχανισμός στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD. Οι θειαζολιδινεδιόνες, όπως η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη[74] και έχει δείχθει ότι βελτιώνουν την στεάτωση και τις αμινοτρανσφεράσες σε ασθενείς με NASH[75]. Ωστόσο, η ροσιγλιταζόνη έχει κατηγορηθεί ότι προκαλεί ισχαιμική καρδιοπάθεια και η χρήση της απαγορεύεται στην Ευρώπη ενώ είναι περιορισμένη στις ΗΠΑ [74]. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με NASH, έδειξαν ότι η πιογλιταζόνη βελτιώνει σημαντικά τις αμινοτρανσφεράσες, την ηπατική στεάτωση και τη φλεγμονή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς σημαντική βελτίωση της ίνωσης [76-78]. Όμως η πιογλιταζόνη έχει κατηγορηθεί για παρενέργειες όπως αύξηση βάρους, οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια, μείωση οστικής πυκνότητας και καρκίνο της ουροδόχου κύστης [79] και οι αμερικανικές οδηγίες συστήνουν τη χρήση της μόνο σε ασθενείς με NASH αποδεδειγμένη με βιοψία [80]. Η μετφορμίνη αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη μειώνοντας την ηπατική γλυκονεογένεση και περιορίζοντας την παραγωγή τριγλυκεριδίων [75]. Σε πειραματικές μελέτες, η μετφορμίνη βελτίωσε την στεάτωση και τις αμινοτρανσφεράσες σε ποντίκια με NAFLD, καθώς και τις αμινοτρανσφεράσες, την στεάτωση, τη φλεγμονή και την ίνωση σε ασθενείς με NAFLD/NASH [75]. Ωστόσο, σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με NAFLD, η μετφορμίνη δεν έδειξε σημαντικά οφέλη στην ιστολογία του ήπατος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [81]. Ακόμη, σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε παιδιατρικούς ασθενείς με NAFLD, η ομάδα παρέμβασης με μετφορμίνη δεν διέφερε από την ομάδα ελέγχου στη μείωση των επιπέδων ALT[82]. Τέλος, και σε μια μετα-ανάλυση 4 κλινικών μελετών η μετφορμίνη δεν έδειξε βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας [83]. Έτσι, οι αμερικανικές οδηγίες δεν συνιστούν μετφορμίνη για τη θεραπεία της NAFLD στους ενήλικες [75].

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Οι στατίνες γενικά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας εμποδίζοντας την ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης αλλά έχουν και αντιφλεγμονώδεις δράσεις και χρησιμοποιούνται και στη NAFLD [84]. Η ατορβαστατίνη, έχει δείξει σημαντική μείωση στις

αμινοτρανσφεράσες και τα λιπίδια του ορού σε ασθενείς με NAFLD [85]. Επίσης και η ροσουβαστατίνη έχει δείξει θετική δράση σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς με NAFLD και μεταβολικό σύνδρομο [86]. Η θεραπεία όμως με σιμβαστατίνη δεν έδειξε κάποια σημαντική βελτίωση στις αμινοτρανσφεράσες, την στεάτωση, τη φλεγμονή ή την ίνωση σε ασθενείς με NASH [34]. Έτσι, η χρήση στατινών στη θεραπεία των NAFLD/NASH επιτρέπεται σήμερα μόνο παρουσία δυσλιπιδαιμίας, καθώς η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως [16]. Πολλά υποσχόμενη είναι και η εξετιμίμπη που μειώνει τα λιπίδια στον ορό αναστέλλοντας την απορρόφηση χοληστερόλης. Η χορήγηση εξετιμίμπης και ακαρβόζης έδειξε βελτίωση της στεάτωσης, της ίνωσης και της φλεγμονής σε ζωικό μοντέλο με NAFLD [35]. Σε άλλη μελέτη, η εξετιμίμπη μείωσε τα επίπεδα των AST, ALT, LDL λιποπρωτεϊνών, της χοληστερόλης και την στεάτωση μετά από βιοψία σε ασθενείς με NASH [36]. Άλλη κλινική μελέτη με εξετιμίμπη επίσης έδειξε βελτίωση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης, της ALT, της στεάτωσης και της φλεγμονής αλλά χωρίς βελτίωση του σταδίου ίνωσης [37]. Τέλος, πρόσφατη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, έδειξε βελτίωση και της ίνωσης με την χορήγηση εξετιμίμπης [38]. Απαιτείται όμως ακόμη περαιτέρω διερεύνηση.

Πεντοξιφυλλίνη

Η πεντοξιφυλλίνη είναι ένας αντιφλεγμονώδης παράγοντας που δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του TNF-α. Ενώ παλαιότερες κλινικές μελέτες έδειχναν αντικρουόμενα αποτελέσματα, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 5 διπλά τυφλών τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών η πεντοξιφυλλίνη έδειξε βελτίωση στις αμινοτρανσεφάσες και στα ιστολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με NASH (στεάτωση, φλεγμονή και ίνωση), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Παρόλα αυτά απαιτείται περισσότερη έρευνα καθώς και να ληφθούν υπόψη πιθανές παρενέργειες [87].

Ουρσοδεοξυχολικό οξύ

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) έχει αντιαποπτωτικές και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες [74]. Δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές θεραπείας με 13-15 mg/kg UDCA ή 23-28 mg/kg UDCA ημερησίως, δεν έδειξαν βελτίωση σε ασθενείς με NASH σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου [88]. Σε πιο πρόσφατη μελέτη όμως, μεγαλύτερη δόση UDCA, 28-35 mg/kg ημερησίως σε ασθενείς με NASH, βελτίωσε τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών, τους δείκτες ίνωσης στον ορό και κάποιες ακόμη μεταβολικές παραμέτρους, χωρίς ιστολογική

αξιολόγηση [89]. Επίσης, η θεραπεία με UDCA και βιταμίνη Ε έχει δείξει βελτίωση στα επίπεδα AST, ALT και στην ηπατική στεάτωση σε ασθενείς με NASH [90], ωστόσο, αυτό ίσως οφείλεται κυρίως στη βιταμίνη Ε.

1.6.3 Βαριατρική χειρουργική

Σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, παχύσαρκα άτομα τα οποία υποβλήθηκαν σε βαριατρική χειρουργική, έδειξαν σημαντική βελτίωση τόσο σε ιστολογικά χαρακτηριστικά της NAFLD όπως η στεάτωση, η ίνωση και η ηπατοκυτταρική φλεγμονή, όσο και σε βιοχημικά χαρακτηριστικά της, μειώνοντας τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων ALT και AST, την αλκαλική φωσφατάση και τη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση. Πολύ καλά αποτελέσματα έχει δείξει και μια πρόσφατη κλινική δοκιμή, στην οποία παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου μετά τη βαριατρική επέμβαση. Επομένως, υπάρχουν θετικές ενδείξεις, αλλά χρειάζεται περεταίρω διερεύνηση για την πιθανότητα χρήσης της μεταβολικής χειρουργικής ως θεραπεία σε άτομα με NAFLD παρουσία παχυσαρκίας [13].

2. Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ NAFLD ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

2.1 Φλεγμονή και NAFLD

2.1.1 Η φλεγμονή ως βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD

Όπως αναφέρθηκε, η φλεγμονή διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD. Σύμφωνα με την θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων, περιβαλλοντικοί, διατροφικοί και γενετικοί παράγοντες, παρουσία παχυσαρκίας, οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων, σε ινσουλινοαντίσταση, σε αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα και στον πολλαπλασιασμό και τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού. Μάλιστα, η αντίσταση στην ινσουλίνη που αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό στη NAFLD, φαίνεται ότι επιβαρύνει ακόμη περισσότερο τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, προκαλώντας λιπόλυση, απελευθέρωση αδιποκινών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, η δράση των οποίων επιβαρύνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ προκαλεί de novo λιπογένεση και ως εκ τούτου συσσώρευση τριγλυκεριδίων, ελεύθερων λιπαρών οξέων, χοληστερόλης και άλλων μεταβολιτών, με αποτέλεσμα μιτοχονδριακή διαταραχή και οξειδωτικό στρες, κάτι που προκαλεί επίσης ηπατική φλεγμονή. Παράλληλα, η αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου σε μόρια όπως οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδά τους στην κυκλοφορία κάτι το οποίο συμβάλει στην ενεργοποίηση των «φλεγμονοσωμάτων» (inflammasomes), τα οποία αποτελούν ειδικά συμπλέγματα πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος που ενεργοποιούν φλεγμονώδη μονοπάτια και συνδέονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη της NAFLD [34]. Τα συμπλέγματα αυτά, αποτελούνται από κασπάσες, μόρια που προέρχονται από παθογόνους μικροοργανισμούς και μόρια που απελευθερώνονται από τραυματισμένα κύτταρα και μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή. Τα φλεγμονοσώματα (inflammasomes), εμπλέκονται στη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμβάλλουν στην ενεργοποίησή του ως απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα και ρυθμίζουν τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Μάλιστα έχειδειχθεί ότι η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος (inflammasomes), μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση είτε άμεσα, είτε με έμμεσα

με την παραγωγή της κυτταροκίνης 1β(IL-1β), η οποία επιδρά σε μεταγραφικούς παράγοντες και προκαλεί, διαμεσολαβούμενο από τον TNF-α, κυτταρικό θάνατο [34].

Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού που παρατηρείται στα άτομα με NAFLD διαδραματίζει επίσης πολύ σημαντικό ρόλο στην κατάσταση φλεγμονής [34]. Όπως προαναφέρθηκε, ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ενδοκρινές όργανο με την ικανότητα να παράγει πληθώρα ορμονών, κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, τις αδιποκίνες, που επιτρέπουν στον οργανισμό να αποκρίνεται σε διάφορες καταστάσεις [39]. Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού οδηγεί σε διατάραξη του ενδοκρινικού του ρόλου με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η παραγωγή και απελευθέρωση των μορίων αυτών συστηματικά και τοπικά στο ήπαρ, όπως η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, η λεπτίνη, η βισφατίνη, ο TNF-α και η IL-6 που έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια της NAFLD [39, 40]. Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς με NAFLD έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης, η οποία διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ υψηλά είναι τα επίπεδα λεπτίνης [41]. Ακόμη, η παχυσαρκία και τα υπερτροφικά λιποκύτταρα έχουν συνδεθεί με την ενεργοποίηση και συσσώρευση μακροφάγων στο λιπώδη ιστό τα οποία αλληλεπιδρούν με τα λιποκύτταρα και προκαλούνται φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Τα μακροφάγα μπλοκάρουν τη λειτουργία αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών και απελευθερώνουν φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως ο TNF-α, ο οποίος με τη σειρά του έχει δείχθει ότι αυξάνει την παραγωγή IL-6 μαζί με άλλες κυτταροκίνες, με αποτέλεσμα την πρόκληση και διατήρηση της φλεγμονής [91]. Έτσι, ο λιπώδης ιστός σε παχύσαρκα άτομα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής η οποία οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και συσσώρευση λίπους στο ήπαρ [39].

Φαίνεται λοιπόν, πως τα αυξημένα επίπεδα FFA και η επακόλουθη λιποτοξικότητα, η ινσουλινοαντίσταση, η δυσλειτουργία του περιφερικού λιπώδους ιστού και οι ενδοτοξίνες προερχόμενες από το έντερο συμβάλουν στην ενεργοποίηση και διατήρηση της παραγωγής και της απελευθέρωσης προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, συστηματικά και τοπικά στο ήπαρ [34]. Ως εκ τούτου, η ενεργοποίηση μονοπατιών φλεγμονής μέσω των αδιποκινών και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών βρίσκεται σε πολλά στάδια της παθοφυσιολογίας της νόσου και διαμεσολαβούν τα 'χτυπήματα' που αφορούν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD. Ο βασικός ρόλος της ηπατικής παραγωγής κυτταροκινών στην εξέλιξη από την απλή στεάτωση στη NASH αποδεικνύεται από μελέτες σε ζωικά μοντέλα που δείχνουν ότι η έκθεση του ήπατος σε αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγεί σε ιστολογικές μεταβολές που συνήθως παρατηρούνται στη NASH, όπως η ηπατοκυτταρική νέκρωση και η απόπτωση, ενώ τα

επίπεδα διαφόρων κυτταροκινών έχουν συσχετιστεί με τα διάφορα στάδια της νόσου [34]. Τέλος, φαίνεται πως η ισορροπία μεταξύ των προφλεγμονωδών και των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών διαδραματίζει μείζονα ρόλο στις συστηματικές, τοπικές, μεταβολικές και φλεγμονώδεις διεργασίες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD [39]. Για το λόγο αυτό στη συνέχεια θα αναλυθούν οι κυριότερες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που έχουν μελετηθεί στην παθογένεια της NAFLD.

2.1.2 Δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με NAFLD

Οι κυριότερες κυτταροκίνες που έχουν μελετηθεί στην παθογένεια της NAFLD περιλαμβάνουν τον TNF- α , την IL-6, τις IL-1 α και IL-1 β , την IL-10 και την IL-18. Ακόμη, η πρωτεΐνη οξείας φάσης CRP και μια αδιποκίνη, η αδιπονεκτίνη έχουν επίσης διερευνηθεί αρκετά σε ασθενείς με NAFLD ως προγνωστικοί δείκτες και δείκτες της κατάστασης φλεγμονής μαζί με τις κυτταροκίνες [39].

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Η CRP είναι μια πρωτεΐνη που θεωρείται ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας για την εμφάνιση NAFLD και σύμφωνα με πολλές μελέτες τα αυξημένα επίπεδα CRP στον ορό αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου [92, 93]. Ο δείκτης αυτός είναι ίσως ο πιο μελετημένος από τους δείκτες φλεγμονής σε άτομα με NAFLD και πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντικά αυξημένα επίπεδα CRP στον ορό σε ασθενείς με NAFLD σε σχέση με υγιή άτομα ενώ ακόμη υψηλότερα επίπεδα CRP έχουν συσχετιστεί και με υψηλότερα επίπεδα λίπους στο ήπαρ [94].

Ένας νεότερος δείκτης, η υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP) έχει δειχθεί επίσης να είναι αυξημένος σε άτομα με NAFLD [95, 96] συγκριτικά με υγιείς και σύμφωνα με κάποιες μελέτες φαίνεται να είναι αποτελεσματικός και στη διαφοροποίηση της στεατοηπατίτιδας από το λιπώδες ήπαρ, καθώς και των διαφόρων σταδίων ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με NASH [92]. Μάλιστα, άλλη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα hs-CRP ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στεατοηπατίτιδα, σε σχέση με ασθενείς με χαμηλότερου βαθμού στεατοηπατίτιδα [96]. Ταυτόχρονα, υπάρχουν και κάποιες μελέτες που δεν έχουν δείξει κάποια σχέση μεταξύ των επιπέδων hs-CRP και της NAFLD [97] ενώ από την άλλη, πολλές είναι οι μελέτες που συσχετίζουν τα αυξημένα επίπεδα αυτού του δείκτη και με άλλες καταστάσεις σχετιζόμενες με NAFLD όπως είναι η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και η ινσουλινοαντίσταση [98].

Η CRP παράγεται κατά βάση στο ήπαρ αλλά και στον λιπώδη ιστό. Μάλιστα ο λιπώδης ιστός όπως έχει αναφερθεί έχει την ικανότητα να εκκρίνει κυτταροκίνες, οι οποίες διεγείρουν την παραγωγή CRP στο ήπαρ. Επομένως η παχυσαρκία είναι ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα CRP του ορού. Βέβαια έχειδειχθεί ότι τα επίπεδα CRP είναι υψηλότερα στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και τα αποτελέσματα μίας μελέτης έχουν δείξει ότι η αύξηση της hs-CRP σχετίζεται σημαντικά με τη βαρύτητα της NAFLD μόνο στις γυναίκες κάτι το οποίο θα μπορούσε να εξηγηθεί και από τη διαφορά στην ποσότητα του λιπώδους ιστού ανάμεσα στα 2 φύλα [98]. Τέλος, έχουν γίνει προσπάθειες να καθοριστούν όρια για τη διάγνωση διαφόρων σταδίων της νόσου με αυτό το δείκτη και με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, τιμή CRP περίπου 1 mg/ml έχει προταθεί για τη διάγνωση της στεατοηπατίτιδας, ενώ το όριο της hs-CRP για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, της NASH και την πρόβλεψη του κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι τα 0,65 mg/L [99].

Παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α)

Ο TNF-α είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία εκκρίνεται από τα μακροφάγα που έχουν διεισδύσει στον λιπώδη ιστό σε παχύσαρκα άτομα, από τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα Kupffer και άλλους τύπους κυττάρων, ως απόκριση στη χρόνια φλεγμονώδη δραστηριότητα [39], και θεωρείται πως επηρεάζει την εξέλιξη της NAFLD μέσω διαφόρων μηχανισμών. Ο παράγοντας αυτός έχειδειχθεί πως ενεργοποιεί επιβλαβείς παθογόνες οδούς μειώνοντας την HDL χοληστερόλη και αυξάνοντας την έκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με τη σύνθεση, τη ρύθμιση και την μεταφορά της χοληστερόλης. Διεγείρει επίσης τη σύνθεση λιπαρών οξέων στο ήπαρ, αυξάνει τα τριγλυκερίδια στον ορό και μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επιπλέον, ο TNF-α έχειδειχθεί πως μπορεί να προκαλέσει απόπτωση και πολλαπλασιασμό των ηπατικών κυττάρων διαδραματίζοντας έτσι κάποιο ρόλο και στην παθογένεια της ίνωσης στο ήπαρ [98]. Μάλιστα, σε μια μελέτη σε ποντίκια με έλλειψη των υποδοχέων του TNF-α παρατηρήθηκε μειωμένη απόπτωση στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα τη μειωμένη ηπατική στεάτωση και ίνωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, χωρίς έλλειψη των υποδοχέων του TNF-α, κάτι το οποίο επιβεβαιώνει τον ρόλο του παράγοντα αυτού στην ανάπτυξη και εξέλιξη της NAFLD [100].

Τα επίπεδα TNF-α στο πλάσμα έχουν βρεθεί σημαντικά υψηλότερα σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD, σε σύγκριση με υγιή παχύσαρκα άτομα [103]. Μάλιστα έχειδειχθεί ακόμη ότι και υγιή άτομα με υψηλά επίπεδα TNF-α έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης NAFLD [105]. Επίσης, αρκετές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά έχουν δείξει αυξημένη έκφραση

του TNF-α και των υποδοχέων του σε ασθενείς με NASH [102, 106-109]. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους δείχνουν ότι ο TNF-α αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της NASH και συσχετίζεται με τα προχωρημένα στάδια [100, 103, 107, 110], όμως δεν φαίνεται να είναι ένας δείκτης πολύ ικανός για την διαφοροποίηση του βαθμού στεάτωσης και των σταδίων της νόσου. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που εξέτασε τον TNF-α ως πιθανό μη επεμβατικό δείκτη για τη μελέτη της ιστοπαθολογικής σοβαρότητας της NASH, τα επίπεδα TNF-α στον ορό ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα και κίρρωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση με την ιστοπαθολογική βαρύτητα της νόσου [101]. Μια ακόμη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα TNF-α ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με λιπώδες ήπαρ και στεατοηπατίτιδα σε σύγκριση με υγιή άτομα, αλλά δεν ήταν αποτελεσματικός δείκτης στη διαφοροποίηση της στεατοηπατίτιδας από το λιπώδες ήπαρ [106]. Επιπρόσθετα, μια ακόμη μελέτη σε παιδιά με NAFLD έδειξε ότι η συγκέντρωση του TNF-α στον ορό και οι διαλυτοί υποδοχείς του ήταν σημαντικά υψηλότερα στα παχύσαρκα παιδιά με λιπώδες ήπαρ από αυτά της ομάδας ελέγχου αλλά πάλι, αυτή η κυτταροκίνη και οι υποδοχείς της ήταν ανεπαρκείς στη διαφοροποίηση μεταξύ διαφορετικού βαθμού στεάτωσης [102]. Τέλος και η γενετική προδιάθεση για NASH έχει αρχίσει να διερευνάται τα τελευταία χρόνια και πολυμορφισμοί σχετικά με τον TNF-α σε ορισμένους πληθυσμούς συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για NAFLD [111-113].

Δεδομένου ότι πολυάριθμες μελέτες επιβεβαιώνουν την εμπλοκή του TNF-α στην ανάπτυξη NAFLD, έχουν προταθεί διάφορες θεραπευτικές επιλογές με στόχο τη ρύθμιση της δράσης του. Για παράδειγμα, η πεντοξυφυλλίνη είναι ένας αναστολέας του TNF-α και έχειδειχθεί ότι οι ασθενείς με NASH, μετά από θεραπεία με πεντοξυφυλλίνη για 6 μήνες, είχαν σημαντική μείωση στα ηπατικά ένζυμα, τον TNF-α και την αντίσταση στη ινσουλίνη. Μετά από ένα χρόνο θεραπείας παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες βελτιώσεις στη στεάτωση, το στάδιο της ίνωσης και τη φλεγμονή του λοβού. Επιπλέον, θεραπευτικές επιλογές που έχουν επίσης δείξει ευεργετική δράση σε άτομα με NAFLD επιδρώντας ευεργετικά, μεταξύ άλλων δεικτών φλεγμονής, και στον TNF-α είναι τα προβιοτικά, η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, με ιχθυέλαια και γλουταμίνη [39].

Συμπερασματικά με βάση τις υπάρχουσες μελέτες, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο TNF-α συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένη περιφερική λιπόλυση, ηπατική στεάτωση, φλεγμονή, νέκρωση, απόπτωση και ίνωση. Ως εκ τούτου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της NAFLD [39].

Ιντερλευκίνη IL-6

Η IL-6 είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο ρόλος της IL-6 στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παθογένεια της NASH και την εξέλιξη της νόσου έχει διερευνηθεί σε πειραματικά μοντέλα, καθώς και σε ασθενείς με NAFLD. Ο ρόλος της στην παθογένεια του ΣΔτ2 έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες σε ανθρώπους και φαίνεται ότι άτομα με ΣΔτ2 έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6 σε σχέση με υγιή άτομα, ενώ επιπλέον υγιή άτομα με υψηλά επίπεδα IL-6 έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 [114-116]. Ωστόσο, αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η IL-6 προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω διαφόρων μηχανισμών αλλά στην πλειονότητα αυτών, αυτή η επίδραση της IL-6 έχει φανεί μόνο για την αντίσταση στη ινσουλίνη στο ήπαρ και όχι περιφερικά [117-121]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα IL-6 είναι σημαντικά αυξημένα σε άτομα με NAFLD σε σχέση με υγιή άτομα [103]. Ακόμη, άλλη μελέτη έχει δείξει σημαντικά αυξημένα επίπεδα IL-6 και των υποδοχέων της στην NASH συγκριτικά με την απλή στεάτωση, αλλά δεν βρέθηκε συσχέτιση με το στάδιο της ίνωσης [108]. Παρόλα αυτά άλλη μελέτη δεν έδειξε αύξηση του mRNA της IL-6 στο ήπαρ σε ασθενείς με NASH συγκριτικά με ασθενείς με απλή στεάτωση [92]. Τέλος, ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της IL-6 έχουν συσχετιστεί επίσης με την ανάπτυξη NAFLD [122].

Αν και πολυάριθμες μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της IL-6 και της NAFLD, τα δεδομένα που αφορούν τη σχέση της με τη διάκριση των σταδίων της νόσου είναι αντιφατικά. Με τα μέχρι στιγμής δεδομένα η χρήση της IL-6 ως έναν απλό μη επεμβατικό δείκτη για την πρόβλεψη της παρουσίας NASH δεν είναι επαρκής, συνεπώς διερευνάται μαζί με άλλους δείκτες. Για παράδειγμα ένας δείκτης με συνδυασμό της IL-6, της κυτταροκερατίνης-18 και της αδιπονεκτίνης έχει δείξει καλή προγνωστική αξία [123] ενώ τέλος τα τελευταία χρόνια διερευνώνται και διάφορες θεραπευτικές επιλογές για τη NAFLD, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης E η οποία έχει δείξει σημαντική μείωση της IL-6 σε άτομα με NAFLD [104]. Συμπερασματικά, η IL-6 είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που σχετίζεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά ο ακριβής ρόλος της στην παθογένεια της NAFLD δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως [39].

Ιντερλευκίνη IL-10

Η ιντελευκίνη 10 (IL-10) είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία παράγεται κυρίως στο ήπαρ και σε αντίθεση με τον TNF-α και την IL6, η IL-10 φαίνεται να βελτιώνει την ηπατοκυτταρική βλάβη [124]. Σε μια μελέτη σε ποντίκια με ηπατική νόσο ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων μελετήθηκε στα ποντίκια με έλλειψη της IL-10 και σε άγριου τύπου ποντίκια που έλαβαν για 6 εβδομάδες δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος με σκοπό να προκληθεί ηπατική στεάτωση και αντίσταση στην ινσουλίνη. Μετά από 6 εβδομάδες, τα ηπατικά τριγλυκερίδια αυξήθηκαν κατά 55% στα ποντίκια με έλλειψη της IL-10, ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, ούτε όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η παραγωγή IL-10 προστατεύει από την ηπατική στεάτωση, αλλά δε βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε συνθήκες χορήγησης δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Δυστυχώς όμως, εκτός από τα ηπατικά τριγλυκερίδια, τα οποία θεωρούνται συνήθως αδρανή, ενδιάμεσα λιπίδια που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως οι διακυλογλυκερόλες και τα κεραμίδια δεν μετρήθηκαν [125]. Σε ένα άλλο ζωικό μοντέλο ποντικών με NAFLD, η αναστολή της IL-10 με ειδικούς αναστολείς, επιδείνωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνοντας την έκφραση του TNFα και της IL6 στο ήπαρ. Και πάλι όμως, η επίδραση της αναστολής της IL-10 στα ηπατικά λιπίδια, και ιδιαίτερα σε ενδιάμεσα λιπίδια που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, δεν αξιολογήθηκε [126]. Ακόμη αρκετές μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα IL-10 σε ασθενείς με NAFLD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου υγιών ατόμων, ενώ παράλληλα τα επίπεδα της IL-10 έχειδειχθεί ότι σχετίζονται και με τη βαρύτητα και τα διάφορα στάδια της νόσου, με χαμηλότερα επίπεδα να σχετίζονται με πιο προχωρημένα στάδια της νόσου [94, 127]

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν έναν ωφέλιμο ρόλο της IL-10 στην ηπατική στεάτωση, αν και οι επιδράσεις της στην αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένουν αμφιλεγόμενες. Ως εκ τούτου, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εκτιμηθεί ο πιθανός ρόλος της στη μείωση των ηπατικών λιπιδίων [128].

Ιντερλευκίνη IL-1

Τα μέλη της οικογένειας των κυτταροκινών IL-1 παράγονται από μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες και διαιρούνται σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-1β ή η IL-18 και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-10 [39]. Η χορήγηση IL-1α

invitro, έχει δειχθεί ότι εμποδίζει τη σηματοδότηση από την ινσουλίνη, προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και προάγει τη φλεγμονή και την ίνωση στο ήπαρ [129]. Σε μελέτη στην οποία χορηγήθηκε ειδική δίαιτα με σκοπό να προκληθεί στεάτωση σε 3 ομάδες ποντικών, τα άγριου τύπου, αυτά με έλλειψη της IL-1α και αυτά με έλλειψη της IL-1β, φάνηκε ότι η IL-1α, αλλά και η IL-1β έχουν κάποιο ρόλο στην εξέλιξη της απλής στεάτωσης του ήπατος σε στεατοηπατίτιδα και σε ίνωση [130]. Η IL-1β, η οποία παράγεται κυρίως στα κύτταρα Kupffer και τα μακροφάγα, είναι αυτή που διερευνάται συχνότερα στην παθογένεια της NAFLD από αυτή την ομάδα κυτταροκινών [131]. Μελέτες τόσο *in vivo* όσο και *invitro*, έχουν δείξει ότι η IL-1β συμβάλλει με πολλούς τρόπους στην ανάπτυξη της NAFLD μέσω πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς όπως φαίνεται μπορεί να επηρεάσει τη σηματοδότηση και τη δράση της ινσουλίνης με διάφορους μηχανισμούς [132-134]. Επίσης, μια προοπτική μελέτη έχει δείξει σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-1 στον ορό ασθενών με NAFLD σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς και ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, που είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση του ήπατος χωρίς στεάτωση [135]. Τέλος, και από πειραματικά μοντέλα έχει φανεί ότι η IL-1β προάγει την στεάτωση και την ίνωση του ήπατος με διάφορους μηχανισμούς, όπως με την επίδρασή της στην έκφραση κάποιων γονιδίων [136-138] και για το λόγο αυτό έχει διερευνηθεί και η πιθανότητα θεραπείας της NAFLD μέσω μείωσης της δράσης της IL-1β [139].

Η IL-1Ra (interleukin 1 receptor antagonist) εμποδίζει τη δράση των IL-1α και IL-1β, καθώς συνδέεται με τον υποδοχέα τους ανταγωνιστικά προς αυτές [39]. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η διαιτητική πρόκληση παχυσαρκίας σε ποντίκια οδηγεί στην υπερέκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν αναστολείς της IL-1 στον ορό και τον λευκό λιπώδη ιστό. Από την ίδια μελέτη φάνηκε επίσης ότι η IL-1Ra μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνοντας τη χρησιμοποίηση γλυκόζης από τους μύες, ενώ και σε άλλη μελέτη σε ανθρώπους η IL-1Ra έχει συσχετιστεί θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη και φάνηκε επίσης ότι τα επίπεδά της πέφτουν μετά από απώλεια βάρους με βαριατρικό χειρουργείο. Ως εκ τούτου, η IL-1Ra φαίνεται να συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα άτομα κάτι το οποίο είναι ένας βασικός μηχανισμός στην εμφάνιση της NAFLD [140, 141]. Τέλος, έχει επίσης δειχθεί θετική συσχέτιση των επιπέδων της IL-1Ra με την ύπαρξη NASH, το βαθμό φλεγμονής του ηπατικού λοβού και τα επίπεδα ALT στον ορό ανεξάρτητα από την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επομένως IL-1Ra θα μπορούσε να αποτελέσει έναν μη επεμβατικό δείκτη φλεγμονής για τη διάγνωση της NASH [142].

Ιντερλευκίνη IL-18

Η IL-18, παράγεται στα μακροφάγα, τα κύτταρα Kupffer και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και προκαλεί την παραγωγή χημειοκινών, μορίων προσκόλλησης και προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Μια πρωτεΐνη αναστολέας της που δεσμεύεται στον ίδιο υποδοχέα με αυτή, φαίνεται ότι επιτρέπει την προστασία των κυττάρων σε καταστάσεις φλεγμονής όπως είναι και η NASH [39]. Μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση της IL-18 με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παχυσαρκία. Ακόμη, σε ασθενείς με NAFLD, έχουν παρατηρηθεί υψηλότερες τιμές IL-18 σε σχέση με υγιή άτομα, ενώ μια άλλη μελέτη έδειξε ίδιο αποτέλεσμα μόνο στα άτομα που είχαν και κάποιον μεταβολικό παράγοντα κινδύνου όπως διαβήτη ή παχυσαρκία [143, 144]. Ακόμη, άλλη μελέτη έδειξε σημαντικά υψηλότερη IL-18 και αναλογία IL-18 προς την πρωτεΐνη αναστολέα της, σε άτομα με NAFLD σε σύγκριση με υγιή [145]. Τέλος, τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνηθεί και θεραπείες όπως η ροσιγλιταζόνη, η οποία αναστέλλει την παραγωγή IL-18 στο ήπαρ [146].

Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μια από τις πιο μελετημένες αδιποκίνες η οποία φαίνεται να σχετίζεται με τη NAFLD. Αποτελεί έναν αντι-φλεγμονώδη διαμεσολαβητή [41] που παράγεται από τα λιποκύτταρα, αν και υπό κάποιες συνθήκες μπορούν και κάποια άλλα κύτταρα να παράγουν αδιπονεκτίνη, όπως τα ηπατοκύτταρα αποκρινόμενα σε κάποια ηπατική βλάβη. Η αδιποκίνη αυτή έχειδειχθεί ότι καταστέλλει την έκφραση του TNF- α και επάγει την έκφραση γονιδίων με αντιφλεγμονώδη δράση στα ανθρώπινα λευκοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων αυτών της IL-10 και της IL-1Ra. Παράλληλα, εκτός από αυτούς τους μηχανισμούς φαίνεται πως ασκεί τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της και μέσω άλλων οδών [41].

Αν και η αδιπονεκτίνη όπως αναφέρθηκε παράγεται από τον λιπώδη ιστό, παρατηρούνται χαμηλότερα επίπεδα της αδιποκίνης αυτής όσο αυξάνεται ο λιπώδης ιστός και έχει φανεί από αρκετές μελέτες ότι οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα είναι σημαντικά χαμηλότερες σε παχύσαρκα άτομα σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους [39, 147]. Ακόμη, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα έχειδειχθεί επίσης ότι είναι σημαντικά μειωμένα στη σπλαχνική παχυσαρκία και σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), η αθηροσκλήρωση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 [41]. Όσον αφορά στα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε άτομα με NAFLD τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες ασθενών μαρτύρων και λιγοστές προοπτικές μελέτες [147]. Πρόσφατα πραγματοποιήθηκε και μια μετα-ανάλυση 27 μελετών, με συνολικό δείγμα 2243 άτομα (698

μάρτυρες και 1545 ασθενείς με NAFLD[148]. Η μελέτη αυτή έδειξε χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με απλή στεάτωση σε σχέση με τους υγιείς, στους ασθενείς με NASH σε σχέση με τους υγιείς και στους ασθενείς με NASH σε σχέση με αυτούς με απλή στεάτωση. Δεδομένου ότι υπήρξε μέτρια έως σοβαρή ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών πραγματοποιήθηκε μια περαιτέρω ανάλυση, από την οποία προέκυψε ότι στα επιβεβαιωμένα με βιοψία άτομα, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών με απλή στεάτωση και υγιών, ενώ παρέμειναν χαμηλότερα σε ασθενείς με NASH σε σχέση με τους υγιείς. Ωστόσο, η μελέτη αυτή είχε αρκετούς περιορισμούς και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με προσοχή [148]. Παρόλα αυτά έχει επίσης δείχθει ότι όταν η NASH προχωρά σε κίρρωση, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης φαίνεται να αυξάνονται [147].

Η αδιπονεκτίνη στον ορό έχει ενσωματωθεί σε τουλάχιστον δύο προγνωστικούς μη επεμβατικούς αλγορίθμους για τη NASH[149, 150]. Παράλληλα, αν και υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες, τα τελευταία χρόνια πολλές θεραπευτικές επιλογές στη NAFLD θεωρείται ότι ασκούν την ευεργετική τους δράση μεταξύ άλλων μηχανισμών και επιδρώντας στα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, όπως στην περίπτωση των θειαζολιδινοδίων [147].

2.2 Δίαιτα και φλεγμονή

Συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, τρόφιμα, ομάδες τροφίμων και διατροφικά πρότυπα έχουν συσχετιστεί με τα επίπεδα φλεγμονής, κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες, αλλά και σε κάποιες κλινικές όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

2.2.1 Δίαιτα σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών και φλεγμονή

Ορισμένα θρεπτικά συστατικά έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονής.

Λίπη και είδος λιπαρών οξέων

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα τα $\omega 3$ λιπαρά οξέα φαίνεται να ασκούν ευεργετικό ρόλο σε δείκτες φλεγμονής. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη $\omega 3$ λιπαρών οξέων συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα CRP, IL-6, IL-1Ra και TNF- α και υψηλότερα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης 10 σε ενήλικα άτομα [151]. Ακόμη, η χαμηλή πρόσληψη $\omega 6$ λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί με σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-1Ra, ενώ ο λόγος $\omega 6/\omega 3$ έχει συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα της IL-10 [151]. Κλινικές μελέτες σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν δείξει επίσης

σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα δεικτών όπως η CRP και η IL-6 στις ομάδες παρέμβασης με ω3 λιπαρά οξέα σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου [152-154], ενώ βέβαια άλλες κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει κάποια σημαντική επίδραση [154]. Τέλος, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία λήφθηκαν υπόψη 8 κλινικές μελέτες με συνολικό δείγμα 955 εθελοντών με ΣΔτ2, έδειξε ότι τα ω3 λιπαρά οξέα μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα της CRP στον πληθυσμό αυτό, ενώ για άλλους δείκτες φλεγμονής που αναλύθηκαν όπως η IL-2, η IL-6 και ο TNF-α δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική βελτίωση [155].

Όσον αφορά τα κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για πιθανή προφλεγμονώδη δράση των συστατικών αυτών προερχόμενες, όμως από λιγοστές, και όχι πάντα συνεπείς, invitro ή επιδημιολογικές μελέτες, ενώ υπάρχουν ελάχιστες κλινικές μελέτες. Κάποιες από τις υπάρχουσες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες δείχνουν αύξηση των IL-6 και CRP με την αυξημένη κατανάλωση των συστατικών αυτών, ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει κάποια συσχέτιση με τους δείκτες φλεγμονής που έχουν μετρηθεί [157-159]. Μια κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, διερεύνησε την επίδραση σε δείκτες φλεγμονής μετά από μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ή υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά οξέα. Από την μελέτη αυτή όμως δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές των CRP, TNF-α, και IL-6 στις διάφορες ομάδες [160]. Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση 12 επιδημιολογικών μελετών τα κορεσμένα λιπαρά οξέα πιθανότατα συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα hs-CRP αλλά απαιτείται ακόμη περαιτέρω διερεύνηση [158, 159]. Τέλος, και η ποσότητα του λίπους στη δίαιτα πιθανώς να συσχετίζεται με τη φλεγμονή. Μια μετανάλυση από 13 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και συνολικό δείγμα 2017 ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο, έδειξε ότι η μειωμένη πρόσληψη λίπους στη δίαιτα ($29 \pm 2\%$ της συνολικής καταναλισκόμενης ενέργειας να προέρχεται από λίπος), μετρούμενη ως ενέργεια προερχόμενη από λίπος συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα CRP [161].

Όσον αφορά σε δεδομένα σε ασθενείς με NAFLD υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που να έχουν εκτιμήσει τη σχέση του λίπους με δείκτες φλεγμονής. Μια κλινική μελέτη που διερεύνησε την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης 2γρ. πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) ανά ημέρα σε ασθενείς με NAFLD έδειξε σημαντική μείωση στα επίπεδα TNF-α στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στην οποία δεν είχε γίνει συμπληρωματική χορήγηση PUFA [162]. Μια άλλη κλινική μελέτη έδειξε σημαντική μείωση των

υποδοχέων του TNF-α R1 και R2 από την χορήγηση εικοσαπενταενϊκού οξέος [163], ενώ μια άλλη μελέτη με χορήγηση αιθυλο-εικοσαπενταενοϊκού οξέος στην ομάδα παρέμβασης δεν κατάφερε να δείξει κάποια σημαντική συσχέτιση με δείκτες φλεγμονής [164]. Τέλος, άλλη μια κλινική μελέτη σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά με NAFLD έδειξε ότι η χορήγηση λαδιού από φύκια πλούσιο σε ω3 λιπαρά οξέα αύξησε σημαντικά τα επίπεδα αδιπονεκτίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στην οποία είχε χορηγηθεί ως εικονικό έλαιο ηλιέλαιο πλούσιο σε ω-6 λιπαρά οξέα [165].

Υδατάνθρακες, γλυκαιμικός δείκτης-γλυκαιμικό φορτίο και διαιτητικές ίνες

Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να διερευνάται η ποιότητα των υδατανθράκων με δείκτες φλεγμονής. Η πρόσληψη απλών σακχάρων από υγρά έχει συσχετιστεί θετικά, σε μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη, με τα επίπεδα CRP [166]. Η ποιότητα όμως των υδατανθράκων έχει διερευνηθεί περισσότερο μέσω του γλυκαιμικού δείκτη και γλυκαιμικού φορτίου. Αν και οι *in vitro* μελέτες που εξετάζουν μηχανισμούς δείχνουν κάποια θετική συσχέτιση ανάμεσα στον γλυκαιμικό δείκτη (ΓΔ) και το γλυκαιμικό φορτίο (ΓΦ) της δίαιτας και δείκτες φλεγμονής, οι μελέτες παρατήρησης και παρέμβασης, μέχρι σήμερα, δεν υποστηρίζουν κάτι τέτοιο πειστικά [167-171]. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση συγκέντρωσε 22 επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες που διερεύνησαν την ποιότητα των υδατανθράκων σε σχέση με τους δείκτες φλεγμονής hs-CRP και IL-6 σε ενήλικες υγιείς, υπέρβαρους, άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο. Οι 5 από τις 9 επιδημιολογικές μελέτες που λήφθηκαν υπόψη ανέφεραν χαμηλότερες συγκεντρώσεις hs-CRP ή IL-6 σε άτομα με χαμηλότερο λόγο ΓΔ/ΓΦ. Ακόμη, 3 από τις 13 κλινικές μελέτες έδειξαν σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση μιας δίαιτας με χαμηλό λόγο ΓΔ/ΓΦ μειώνοντας κάποιον από τους δείκτες φλεγμονής που μετρήθηκαν και 4 ακόμη μελέτες έδειξαν κάποια τάση μείωσης [172].

Σχετικά με την πιθανή επίδραση των διαιτητικών ινών σε δείκτες φλεγμονής, σε πρόσφατη ανασκόπηση μελετών σε άτομα υγιή, υπέρβαρα, διαβητικά και με μεταβολικό σύνδρομο, 13 από τις 16 μελέτες παρατήρησης ανέφεραν μια αντίστροφη σχέση με τον δείκτη hs-CRP ή την IL-6, αλλά μόνο σε μία από τις 11 μελέτες παρέμβασης που λήφθηκαν υπόψη η κατανάλωση ινών έδειξε σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση [172]. Σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες όπως η μελέτη Women's Health Initiative έχει παρατηρηθεί αντίστροφη σχέση της συνήθους πρόσληψης διαιτητικών ινών και με τον δείκτη TNF-α. Η επίδραση αυτή παρατηρήθηκε σε σχετικά υψηλή κατανάλωση ινών (24g/ημέρα) τόσο για διαλυτές όσο και για αδιάλυτες ίνες [173]. Τέλος, μια ιταλική μελέτη διαπίστωσε ότι η αντίστροφη συσχέτιση που

παρατήρησαν μεταξύ της πρόσληψης ινών και της hs-CRP ήταν ανεξάρτητη από το σωματικό βάρος, αλλά συνδεόταν με μειωμένη γλυκόζη νηστείας σε υψηλότερη κατανάλωση διαιτητικών ινών. Επομένως η ευεργετική δράση που έχει παρατηρηθεί ότι ασκούν οι διαιτητικές ίνες στη φλεγμονή, ίσως και να οφείλεται στην ευεργετική δράση που ασκούν οι ίνες στη γλυκαιμία [174].

Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες είναι συστατικά που επίσης έχουν μελετηθεί σε σχέση με δείκτες φλεγμονής. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες όπως και η NHANES έχουν δείξει ευεργετική επίδραση των συστατικών αυτών σε δείκτες φλεγμονής όπως η CRP και η hs-CRP [167, 175]. Λιγοστές όμως είναι οι κλινικές μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση αυτή. Κάποιες από αυτές, που έχουν πραγματοποιηθεί σε διάφορους πληθυσμούς όπως σε υγιείς, υπερχοληστερολαιμικούς και άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, έχουν δείξει ότι φλαβονοειδή για παράδειγμα από το ελαιόλαδο, το κακάο, το πράσινο τσάι και το μύρτιλο έχουν την ικανότητα να επιδρούν ευεργετικά σε δείκτες όπως η CRP, η hs-CRP, η IL-1β, η IL-6, η IL-10 και ο TNF-α [156, 176, 177]. Ακόμη, η κβερκετίνη, ένα από τα πιο κοινά φλαβονοειδή στη διατροφή του ανθρώπου, και η ρεσβερατρόλη, που βρίσκεται κυρίως στα μούρα και στα κόκκινα σταφύλια, έχουν δείξει ευνοϊκές επιδράσεις στην αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολισμό της γλυκόζης μειώνοντας την φλεγμονή επιδρώντας στον TNF-α [156]. Αντίθετα άλλες μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση σε δείκτες φλεγμονής της σταφίδας ή εμπλουτισμένων επεξεργασμένων δημητριακών ως πηγή πολυφαινολών καθώς και άλλων συστατικών πλούσιων σε φλαβονοειδή, δεν έχουν καταφέρει να δείξουν κάποια σημαντική διαφορά σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου [178-180]. Τέλος, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών που εξέτασε την επίδραση φλαβονοειδών από διάφορα τρόφιμα όπως το κακάο, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα επεξεργασμένα δημητριακά, το ελαιόλαδο και το τσάι σε άτομα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως άτομα υπέρβαρα και παχύσαρκα, υπερχοληστερολαιμικά, υπέρτασικά και με ΣΔτ2, δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια σημαντική συσχέτιση με δείκτες φλεγμονής [181].

Όσον αφορά σε δεδομένα σε ασθενείς με NAFLD λιγοστές μελέτες έχουν διερευνήσει τη ρεσβερατρόλη η οποία δείχνει να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ομάδα αυτή των ασθενών. Το συστατικό αυτό σε μελέτες παρέμβασης τόσο σε ανθρώπους όσο και σε μελέτες σε ζώα με NAFLD έχει δείξει σημαντική μείωση τουλάχιστον ενός από τους δείκτες TNF-α, hs-

CRP και IL-6 ή και αύξηση της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης 10 σε μια από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί, στις ομάδες παρέμβασης με ρεσβερατρόλη σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου [182-185].

Βιταμίνη D

Ένα άλλο θρεπτικό συστατικό που έχει διερευνηθεί σε σχέση με δείκτες φλεγμονής είναι η βιταμίνη D. Ενώ κάποιες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μια πιθανή συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D με υψηλότερα επίπεδα δεικτών φλεγμονής όπως ο TNF-α [186], για τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, αν και υπάρχουν κάποιες μελέτες που έχουν δείξει βελτίωση των επιπέδων CRP και TNF-α με την χορήγηση βιταμίνης [187-189], άλλες δεν έχουν καταφέρει να βρουν κάποια σημαντική συσχέτιση [190]. Μια συστηματική ανασκόπηση με 29 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν την από του στόματος χορήγηση βιταμίνης D σε ενήλικα, υγιή, υπέρβαρα, παχύσαρκα άτομα και άτομα με διάφορα νοσήματα όπως, διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα, NAFLD, πολυκυστικές ωοθήκες και HIV, δεν αναδείχθηκε κάποια σημαντική επίδραση της βιταμίνης αυτής σε δείκτες φλεγμονής σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου [190].

Τέλος, όσον αφορά σε ασθενείς με NAFLD μια κλινική μελέτη διερεύνησε τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε δείκτες φλεγμονής σε άτομα με NAFLD. Στη μελέτη αυτή, μετά από χορήγηση 50,000 IU βιταμίνης D3 κάθε 14 μέρες για 3 μήνες στην ομάδα παρέμβασης, έναντι ενός εικονικού σκευάσματος στην ομάδα ελέγχου, φάνηκε ότι η ομάδα παρέμβασης μείωσε οριακά στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα hs-CRP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [191].

Προβιοτικά-πρεβιοτικά-συμβιωτικά

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 10 κλινικών μελετών σε 534 παχύσαρκα ή υπέρβαρα άτομα που διερευνούσαν την επίδραση πρεβιοτικών και συμβιωτικών σε σχέση με δείκτες φλεγμονής, έδειξε κάποιες επιδράσεις των συστατικών αυτών σε κάποιους από τους δείκτες που μετρήθηκαν. Πιο συγκεκριμένα, από τις 10 μελέτες που εκτίμησαν την CRP, δύο μελέτες με γαλακτοολιγοσακχαρίτες, μια με ινουλίνη και τρεις με ποικιλία συμβιωτικών έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ακόμη από τις 4 μελέτες που διερεύνησαν τα επίπεδα των κυτταροκινών, μια με παρέμβαση με εμπλουτισμένη με ολιγοφρουκτόζη, μια με ινουλίνη και δύο με ποικιλία συμβιωτικών έδειξαν σημαντική μείωση στα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 και του TNF-α [192].

Ακόμη, όσον αφορά δεδομένα σε NAFLD τα προβιοτικά από μια μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών έδειξαν να μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα του TNF-α σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου [193]. Κλινικές μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ποντίκια που διεξάχθηκαν μετέπειτα συμφωνούν με τα ευρήματα αυτά και έχουν δείξει ευεργετικές επιδράσεις στα επίπεδα των IL-6, TNF-α και CRP [194-196]. Ακόμη και άλλες μελέτες σε ανθρώπους αλλά και σε πειραματόζωα με NAFLD έδειξαν επίσης σημαντικές μειώσεις σε κάποιους από τους δείκτες που μελετήθηκαν όπως η IL-6, ο TNF-α και η CRP στις ομάδες παρέμβασης με συμβιωτικά σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου [197-200].

2.2.2 Δίαιτα σε επίπεδο ομάδων τροφίμων, τροφίμων και φλεγμονή

Λιγοστές είναι οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τη διατροφή σε σχέση με δείκτες φλεγμονής σε επίπεδο ομάδων τροφίμων ή συγκεκριμένων τροφίμων και αφορούν κυρίως μελέτες παρατήρησης.

Φρούτα και λαχανικά

Η υψηλότερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει συσχετιστεί από κάποιες επιδημιολογικές μελέτες με χαμηλότερες συγκεντρώσεις hs-CRP [160, 201, 202]. Ακόμη, η μελέτη PREDIMED σε ένα πληθυσμό ατόμων με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα έδειξε επίσης ότι η υψηλότερη κατανάλωση φρούτων συσχετιζόταν με σημαντικά μειωμένα επίπεδα IL-6 [203]. Από κλινικές μελέτες έχει επίσης δειχθεί ότι η καθημερινή κατανάλωση φυσικών χυμών ≥ 100 ml/ημέρα (χωρίς ζάχαρη) σχετίζεται αρνητικά με τη γονιδιακή έκφραση των υποδοχέων του TNF-α, της IL-6 και της IL-1 [202]. Επιπρόσθετα, η αύξηση της κατανάλωσης από 2 σε 4 μερίδες φρούτων και λαχανικών καθημερινά σε υγιείς μη καπνίζοντες, έχει δείξει σημαντική μείωση της hs-CRP στο τέλος της μελέτης [167]. Μάλιστα, οι ευεργετικές επιδράσεις των φρούτων και των λαχανικών σε δείκτες φλεγμονής έχουν παρατηρηθεί εκτός από τους ενήλικες και σε εφήβους [167].

Όσον αφορά σε δεδομένα σε ασθενείς με NAFLD, σε μια κλινική μελέτη στην οποία διερευνήθηκε η επίδραση της καθημερινής κατανάλωσης σταφίδας σε δείκτες φλεγμονής, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της IL-6 στο τέλος της παρέμβασης στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [204]. Ακόμη, άλλη μια κλινική μελέτη σε άτομα με NAFLD, έδειξε ότι η κατανάλωση καθημερινά σταφυλιών, αύξησε σημαντικά τα επίπεδα των αντιφλεγμονωδών παραγόντων αδιπονεκτίνη και IL-10 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [205].

Τέλος, μια ακόμη μελέτη με χυμό από μούρα δάφνης έδειξε μείωση των επιπέδων TNF-α. Επομένως, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν μια ευεργετική επίδραση των φρούτων και των λαχανικών στη φλεγμονή και σε ασθενείς με NAFLD [206].

Ολικής άλεσης δημητριακά

Όσον αφορά τα δημητριακά, από την μελέτη PREDIMED που πραγματοποιήθηκε σε ένα πληθυσμό ατόμων με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα φάνηκε ότι η υψηλότερη κατανάλωση δημητριακών συσχετιζόταν με σημαντικά μειωμένα επίπεδα IL-6 [203]. Όσον αφορά σε κλινικές μελέτες κάποιες από αυτές δείχνουν ότι η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης συσχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις IL-6 [208, 209] και CRP [207, 210] στην κυκλοφορία, καθώς και με αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης [211], ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και των ομάδων ελέγχου [161]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση σε άτομα υγιή υπέρβαρα, διαβητικά και με μεταβολικό σύνδρομο, 6 από τις 7 μελέτες παρατήρησης που λήφθηκαν υπόψη έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης με την IL-6 ή την hs-CRP, αλλά μόνο μία από τις 7 κλινικές μελέτες ανέφερε σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση και μια ακόμη έδειξε μια τάση βελτίωσης σε δείκτες φλεγμονής [172]. Τέλος, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο δεν έδειξε κάποια σημαντική επίδραση των ολικής άλεσης δημητριακών σε σχέση με τα επεξεργασμένα δημητριακά στους δείκτες IL-6, CRP και TNF-α που μελετήθηκαν[161].

Όσον αφορά σε δεδομένα σε ασθενείς με NAFLD, μια μελέτη στην οποία εξετάστηκε η σχέση της κατανάλωσης ολικής άλεσης δημητριακών με δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με NAFLD, έδειξε ότι η κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μειωμένα επίπεδα IL-6 σε σχέση με υγιείς [17].

Γαλακτοκομικά

Όσον αφορά στα γαλακτοκομικά και τη σχέση τους με δείκτες φλεγμονής, κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε υγιή άτομα, υπέρβαρα, παχύσαρκα και ασθενείς διαφόρων παθήσεων όπως με μεταβολικό σύνδρομο έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα ενώ υπάρχουν κλινικές μελέτες που έχουν δείξει σημαντική βελτίωση σε κάποιον από τους δείκτες φλεγμονής που εκτιμήθηκαν όπως η CRP, η IL-6 και ο TNF-α από την επαρκή κατανάλωση γαλακτοκομικών σε σχέση με την ανεπαρκή κατανάλωση [212], άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει κάποια σημαντική επίδραση. Σύμφωνα με 2

συστηματικές ανασκοπήσεις αυτό πιθανόν οφείλεται στις διαφορές στο είδος των γαλακτοκομικών που εξετάστηκε (χαμηλής ή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος ή που έχει υποστεί ζύμωση) καθώς και στους διαφορετικούς πληθυσμούς που έχουν συμμετάσχει σε κάθε μελέτη (υγιείς ή ασθενείς με μεταβολικές διαταραχές και ήπια φλεγμονώδη δραστηριότητα) [213, 214].

Λίπη και έλαια

Όσον αφορά στα λίπη και έλαια, το ελαιόλαδο, και ιδιαίτερα το εξαιρετικά παρθένο, που αποτελεί ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της μεσογειακής διατροφής φαίνεται με βάση αρκετές μελέτες να ασκεί ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση [215] βελτιώνοντας τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, πιθανότατα λόγω των φαινολικών συστατικών του. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση η οποία έλαβε υπόψη 22 κλινικές δοκιμές, έδειξε ότι η κατανάλωση ελαιόλαδου οδηγεί σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της CRP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου καθώς και σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση και στην IL-6 [216]. Όσον αφορά στους ξηρούς καρπούς επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ευεργετική επίδραση σε δείκτες φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα, έχειδειχθεί ότι χαμηλότερες συγκεντρώσεις hs-CRP συνδέονται με υψηλότερη πρόσληψη ξηρών καρπών [217] ενώ ακόμη, η μελέτη PREDIMED έδειξε ότι άτομα με υψηλότερη κατανάλωση ξηρών καρπών και έξτρα παρθένο ελαιόλαδο έτειναν να έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις IL-6 και CRP [218]. Παρόλα αυτά, κλινικές μελέτες δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα με άλλες μελέτες να δείχνουν ότι η παρέμβαση με διάφορα είδη ξηρών καρπών όπως τα αμύγδαλα και τα καρύδια βελτιώνει κάποιους δείκτες φλεγμονής ενώ άλλες δεν έδειξαν κάποια σημαντική επίδραση. Μάλιστα, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 20 κλινικών μελετών που εξέτασαν την σχέση της κατανάλωσης ξηρών καρπών με δείκτες φλεγμονής σε άτομα υγιή, υπέρβαρα, παχύσαρκα, άτομα με υπερλιπιδαιμία, ΣΔτ2 και μεταβολικό σύνδρομο δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στους δείκτες IL6, αδιπονεκτίνη, IL10 και TNF-α. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκε μια μη στατιστικά σημαντική τάση μείωσης στα επίπεδα της CRP από την κατανάλωση ξηρών καρπών [219].

Όσπρια

Από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι χαμηλότερες συγκεντρώσεις hs-CRP συνδέονται με υψηλότερη πρόσληψη οσπρίων. Μάλιστα μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών με συνολικό δείγμα 464 άτομα έδειξε ότι η

πρόσληψη οσπρίων εκτός σόγιας μειώνει σημαντικά τα επίπεδα hs-CRP και CRP [220, 221]. Φαίνεται επομένως ότι και τα όσπρια σχετίζονται με τη φλεγμονή έχοντας μια ευεργετική δράση.

2.2.3 Δίαιτα σε επίπεδο διατροφικών προτύπων και φλεγμονή

Δεδομένων των συσχετίσεων διαφόρων θρεπτικών συστατικών, τροφίμων και ομάδων τροφίμων με δείκτες φλεγμονής που έχουν προκύψει, τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει να διερευνάται και η σχέση των δεικτών φλεγμονής με διατροφικά πρότυπα. Μάλιστα, συστηματικές ανασκοπήσεις δείχνουν ότι τα καλύτερα αποτελέσματα ως προς την επίδραση σε δείκτες φλεγμονής έχουν μελέτες που διερεύνησαν διατροφικά πρότυπα, κάτι που υποδηλώνει ότι πολλά συστατικά της διαίτας προάγουν ή αναστέλλουν τη φλεγμονή δρώντας συνεργιστικά [222, 223].

Οι δυτικού τύπου δίαιτες, οι οποίες είναι πλούσιες σε κόκκινο κρέας, γαλακτοκομικά προϊόντα πλούσια σε λίπος και επεξεργασμένα δημητριακά έχουν συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα CRP και IL-6 από επιδημιολογικές μελέτες [224, 225], ενώ δίαιτες βασισμένες σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 29 κλινικών μελετών φάνηκε να συσχετίζονται με σημαντικά μειωμένα επίπεδα CRP και IL-6 [226]. Ακόμη, λιγοστές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της διαίτας DASH σε δείκτες φλεγμονής δίνοντας ασαφή αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα, άτομα διαβητικά, υπέρβαρα ή παχύσαρκα, και σε γυναίκες με ΣΠΩ έδειξαν σημαντική μείωση των δεικτών CRP και hs-CRP σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου αλλά δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά για την IL-6. Αντίθετα, 2 άλλες κλινικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε υγιή άτομα και σε γυναίκες με διαβήτη κύησης δεν έδειξαν κάποια σημαντική σχέση [223, 227]. Τέλος, όσον αφορά σε ασθενείς με NAFLD τα δεδομένα περιορίζονται σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη η οποία διερεύνησε τη δίαιτα DASH σε σχέση με δείκτες φλεγμονής σε ενήλικα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με NAFLD για 8 εβδομάδες. Από την μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που ακολούθησαν τη δίαιτα αυτή μείωσαν στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της hs-CRP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [228].

Παράλληλα, η μεσογειακή δίαιτα, που είναι υψηλής περιεκτικότητας σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης και ψάρια, χαμηλής περιεκτικότητας σε κόκκινο κρέας και βούτυρο και μέτριας περιεκτικότητας σε αλκοόλ και ελαιόλαδο, έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονής [229]. Σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, οι συμμετέχοντες που

είχαν μεγαλύτερη προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα είχαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα IL-6, CRP, και οριακά μειωμένο TNF-α, όπως προέκυψε συγκρίνοντας τους συμμετέχοντες που ανήκαν στο υψηλότερο τεταρτημόριο για την προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα με βάση το δείκτη Meddietscore, σε σχέση με αυτούς του χαμηλότερου τεταρτημορίου [230]. Ευεργετικές επιδράσεις του προτύπου αυτού σε δείκτες φλεγμονής διαφαίνονται και από τις κλινικές μελέτες. Κλινική μελέτη σε παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι η υποθερμιδική μεσογειακή δίαιτα παράλληλα με φυσική δραστηριότητα, μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση της IL-6 και της CRP σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που ακολούθησε κάποιες γενικές συστάσεις και τα αποτελέσματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους [231]. Ακόμη, και σε άλλες κλινικές μελέτες σε άτομα υγιή, υπέρβαρα, παχύσαρκα και άτομα διαφόρων παθήσεων όπως ΣΔτ2, προδιαβήτη, υπέρταση, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπερλιπιδαιμίες και μεταβολικό σύνδρομο, η παρέμβαση με μεσογειακή διατροφή έχει δείξει σημαντική μείωση στα επίπεδα κάποιων από τους δείκτες hs-CRP, CRP, IL-6, IL-7, IL-18 σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου [232].

Ακόμη, μια συστηματική ανασκόπηση 17 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς διαφόρων παθήσεων σχετιζόμενων με φλεγμονή, συνολικού δείγματος 2300 ενηλίκων ατόμων και με ελάχιστη διάρκεια παρέμβασης με μεσογειακή δίαιτα για 12 εβδομάδες, έδειξε ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στο πρότυπο αυτό συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα hs-CRP και ιντερλευκίνης-6 [233]. Συνεπώς η μεσογειακή δίαιτα φαίνεται να είναι ένα πολλά υποσχόμενο διατροφικό πρότυπο για τη θεραπεία νοσημάτων σχετιζόμενων με φλεγμονή, όπως είναι και η NAFLD. Τέλος, όσον αφορά σε δεδομένα σε ασθενείς με NAFLD, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη η οποία μάλιστα έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων IL-6, και δυο υποδοχέων του TNF, τον TNFR60 και TNFR80, μετά από 1 χρόνο παρέμβασης με μεσογειακή δίαιτα, ενώ η άλλη ομάδα που μελετήθηκε η οποία ακολούθησε δίαιτα χαμηλή σε λίπος, αύξησε τα επίπεδα των 2 αυτών υποδοχέων [234]. Μάλιστα από την ίδια μελέτη φάνηκε επίσης, ότι η αυξημένη κατανάλωση επιμέρους συστατικών της μεσογειακής δίαιτας, όπως τα λαχανικά και το ελαιόλαδο, συσχετίζονταν με χαμηλότερα επίπεδα του υποδοχέα TNFR60 [232]. Φαίνεται λοιπόν ότι και σε ασθενείς με NAFLD παρατηρούνται βελτιώσεις στα επίπεδα φλεγμονής από το μεσογειακό πρότυπο διατροφής.

2.3 Άσκηση και φλεγμονή

Η σωματική δραστηριότητα έχειδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο ΣΔτ2, η NAFLD και άλλα νοσήματα [235]. Η επίδραση της άσκησης στα επίπεδα φλεγμονής φαίνεται να είναι ένας από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους ασκεί τις θετικές επιδράσεις της στην υγεία. Έχειδειχθεί ότι τόσο η αερόβια όσο και η αναερόβια άσκηση προστατεύουν από την χρόνια φλεγμονή, κάτι το οποίο όπως έχουν δείξει αρκετές μελέτες συμβαίνει ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους που μπορεί να προκαλεί η άσκηση. Πιο συγκεκριμένα, η σωματική άσκηση φαίνεται ότι βελτιώνει την ηπατική φλεγμονή μέσω αρνητικής ρύθμισης προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών ενώ αντίθετα, η σωματική αδράνεια προκαλεί συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και ως εκ τούτου ενεργοποιεί φλεγμονώδη μονοπάτια, κάτι που αυξάνει και την πιθανότητα ανάπτυξης NAFLD [236]. Τα ευρήματα από μελέτες επιπολασμού δείχνουν μια σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας ή της αερόβιας ικανότητας των ατόμων με τα επίπεδα διαφόρων δεικτών φλεγμονής όπως η CRP, η IL-6 και ο TNF-α σε υγιείς ενήλικες, ασθενείς και σε παιδιά ανεξάρτητα από άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες [236]. Ευρήματα και από προοπτικές μελέτες συμφωνούν με αυτές τις παρατηρήσεις [237, 238]. Ωστόσο, υπάρχουν και αρκετές μελέτες που δεν έχουν καταφέρει να δείξουν κάποια στατιστικά σημαντική σχέση της φυσικής δραστηριότητας ή της αερόβιας ικανότητας με τη χρόνια φλεγμονή [239, 240], κάτι το οποίο πιθανό να οφείλεται στην κατάσταση υγείας ή την παρουσία ή μη φλεγμονής ή το επίπεδο άσκησης των εθελοντών που διαφέρει στις διάφορες μελέτες [236].

Ακόμη, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχουν διερευνήσει τη σχέση της άσκησης με τη φλεγμονή [236]. Η παρέμβαση με άσκηση έχει δείξει αύξηση της αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση [241] και μείωση της CRP σε διαβητικούς ασθενείς [242, 243]. Αρκετές μελέτες που έχουν διερευνήσει την αερόβια άσκηση τόσο σε υγιείς όσο και σε διαβητικούς ασθενείς και σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο έχουν δείξει στατιστικά σημαντική μείωση σε τουλάχιστον έναν δείκτη φλεγμονής όπως η CRP [244-248], η IL-6 [247, 249] και η IL-18 [247, 248] ή και αύξηση της IL-10 [248] σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου. Η άσκηση με αντιστάσεις έχει δείξει σημαντική αύξηση της αδιπονεκτίνης και μείωση της CRP [250, 251]. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός αερόβιας με αναερόβια άσκηση σε ασθενείς με διαβήτη ή μεταβολικό σύνδρομο έχει δείξει στατιστικά σημαντική μείωση της CRP και της IL-6, ενώ δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά για την IL-1β, τον TNF-α, την αδιπονεκτίνη, και την IL-10

[252]. Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με διαβήτη δεν έχουν αναδείξει κάποια σχέση της παρέμβασης με άσκηση με κανέναν από τους δείκτες φλεγμονής που μελετήθηκαν [246, 253, 254]. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 14 κλινικών μελετών σε διαβητικούς τύπου 2 με συνολικό δείγμα 824 ατόμων, οι παρεμβάσεις με άσκηση έδειξαν σημαντική μείωση στα επίπεδα CRP και IL-6 [255]. Τέλος, και σε μια ακόμη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία λήφθηκαν υπόψη 83 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τυχαιοποιημένες και μη, με συνολικό αριθμό δείγματος 3769 άτομα, φάνηκε ότι η άσκηση συσχετίζεται με σημαντική μείωση της CRP και μάλιστα, ακόμη μεγαλύτερες μειώσεις στην CRP παρατηρούνται με μείωση του ΔΜΣ ή του ποσοστού σωματικού λίπους [256].

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η άσκηση μειώνει τη χρόνια φλεγμονή φαίνεται να είναι πολλοί και δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Παρόλα αυτά, τα τρέχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η άσκηση επιδρά ευεργετικά στο μυϊκό ιστό προκαλώντας την παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων, στο λιπώδη ιστό βελτιώνοντας την υποξία και μειώνοντας την φλεγμονή τοπικά, στα ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνοντας την πρόσφυση των λευκοκυττάρων και την παραγωγή κυτταροκινών και στο ανοσοποιητικό σύστημα μειώνοντας τον αριθμό των προ-φλεγμονωδών κυττάρων και την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών ανά κύτταρο [236]. Βασικός μηχανισμός που εξηγεί την επίδραση της άσκησης στην υποκλινική φλεγμονή φαίνεται πως είναι ο πρώτος. Αμέσως μετά την άσκηση, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων IL-6 στη κυκλοφορία που προκαλείται από τους μύες, κάτι το οποίο οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή IL-1 και IL-10, οι οποίες είναι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενώ παράλληλα αναστέλλεται η παραγωγή TNF-α. Αυτοί οι παράγοντες πιθανόν να είναι οι μεσολαβητές της ευεργετικής δράσης της άσκησης σε πολλές παθήσεις και πιθανό να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία από πολλές νόσους σχετιζόμενες με χαμηλού βαθμού φλεγμονή [257]. Συμπερασματικά, φαίνεται πως η άσκηση, ανεξάρτητα του είδους της μειώνει την φλεγμονή. Παρόλα αυτά χρειάζεται περεταίρω διερεύνηση των μηχανισμών με τους οποίους ασκεί αυτή τη δράση της.

2.4 Ύπνος και φλεγμονή

Ο επαρκής και καλής ποιότητας ύπνος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επίτευξη ενός υγιούς και παραγωγικού τρόπου ζωής [258]. Δεδομένα από επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες στέρησης ύπνου υποστηρίζουν ότι ο ανεπαρκής ύπνος εκτός από τις

επιδράσεις του στη γνωσιακή λειτουργία συνδέεται και με αλλαγές στο νευροενδοκρινικό, το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς και με αλλαγές σε φλεγμονώδη μονοπάτια με αποτέλεσμα πιθανές αρνητικές επιδράσεις στην υγεία [259]. Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι η αυτοαναφορά ανεπαρκούς ή διαταραγμένου ύπνου συσχετίζεται με αυξημένη συνολική νοσηρότητα και νοσηρότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η φλεγμονή θεωρείται ένας μηχανισμός κλειδί στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής καρδιακής και αγγειακής νόσου και θεωρείται ότι η φλεγμονή πιθανό να είναι ο μηχανισμός με τον οποίο ο σύντομος ύπνος σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο [260]. Ταυτόχρονα οι διαταραχές ύπνου θεωρείται πιθανό να συμβάλουν και σε πολλές άλλες ασθένειες μέσω του μηχανισμού της φλεγμονής. Για τον λόγο αυτό τα τελευταία χρόνια διενεργούνται μελέτες που διερευνούν τη σχέση του ύπνου με δείκτες φλεγμονής.

Μελέτες που έχουν διερευνήσει αλλαγές σε δείκτες φλεγμονής μετά από περιορισμό ή ολική στέρηση ύπνου σε υγιή άτομα έχουν δείξει σημαντική αύξηση στα επίπεδα κάποιου από τους ακόλουθους δείκτες φλεγμονής: CRP [261], IL-6 [262], hs-CRP [262], TNF-α [263], ενώ ακόμη από άλλες μελέτες έχει παρατηρηθεί και αυξημένη *in vitro* γονιδιακή έκφραση των IL-1β, IL-6 και IL-17 [264]. Παρόλα αυτά, υπάρχουν και μελέτες περιορισμού ή ολικής στέρησης ύπνου, ο οποίες δεν έχουν δείξει κάποια σχέση με τους δείκτες φλεγμονής που μελετήθηκαν [265] ή έχουν δείξει και αντίθετα αποτελέσματα, καθώς σε μια μελέτη η 40ωρη στέρηση ύπνου οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων IL-1β αλλά μείωση στα επίπεδα CRP και IL-6 [266]. Ακόμη, σε μια μελέτη σε υγιείς άνδρες παρατηρήθηκε ότι όταν ο ύπνος επιτρεπόταν από τις 03:00 έως τις 07:00 π.μ., η φυσιολογική νυκτερινή αύξηση των επιπέδων της IL-6 καθυστερούσε μέχρι τον ύπνο των εθελοντών στις 3:00 [267]. Τέλος και κάποιες κλινικές μελέτες που έχουν διερευνήσει την επίδραση της ολικής στέρησης νυκτερινού ύπνου με διαστήματα σύντομου ύπνου την επόμενη ημέρα σε δείκτες φλεγμονής σε υγιή άτομα, δείχνουν κάποια ευεργετική δράση του σύντομου ύπνου σε δείκτες φλεγμονής όπως ο IL-6 και ο TNF-α σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου [268, 269].

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έλαβε υπόψη 72 μελέτες που διερευνήσαν τη σχέση της διάρκειας και της ποιότητας του ύπνου με δείκτες φλεγμονής όπως η CRP, η IL-6 και ο TNF-α. Από την μελέτη αυτή προέκυψε ότι οι διαταραχές του ύπνου συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα CRP και IL-6. Φάνηκε ακόμη ότι η μικρή διάρκεια ύπνου(κάτω από 7 ώρες την ημέρα) συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα CRP, ενώ ακόμη, η μεγάλη διάρκεια ύπνου(πάνω από 8 ώρες την ημέρα) συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα CRP και IL-6. Ο δείκτης TNF-α δεν

συσχετίστηκε με καμία από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν. Τέλος η μετα-ανάλυση δεν έδειξε κάποια σημαντική σχέση των δεικτών CRP, IL-6, και TNF-α με τον πειραματικό περιορισμό του ύπνου, υπήρχε όμως μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών που λήφθηκαν υπόψη και επομένως τα συμπεράσματα πρέπει να ληφθούν υπόψη με προσοχή [265]. Όσον αφορά σε δεδομένα σε ασθενείς με NAFLD τα λιγοστά δεδομένα περιορίζονται σε μια επιδημιολογική μελέτη η οποία έδειξε ότι οι εθελοντές που ακολουθούσαν μεγαλύτερης διάρκειας σιέστα μέσα στην ημέρα (0,5-1 ώρα ή >1 ώρα ανά ημέρα) είχαν υψηλότερα επίπεδα IL-6 σε σχέση με τους εθελοντές που είχαν μικρής διάρκειας σιέστα (<0,5 ώρα σιέστα ανά ημέρα). Μεταξύ των εθελοντών χωρίς καθόλου σιέστα και των εθελοντών με μικρής χρονικής διάρκειας σιέστα (<0,5 ώρα) δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά σε δείκτες φλεγμονής [283].

Συμπερασματικά, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει μεταβολές σε φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μετά από περιορισμό ή στέρηση του ύπνου μιας μόνο νύχτας ή μετά από πολλαπλές διαδοχικές νύχτες με περιορισμό ή στέρηση ύπνου σε δείκτες φλεγμονής. Με βάση αυτά τα στοιχεία προκύπτει ότι η ανεπάρκεια ύπνου σχετίζεται με αλλαγές σε δείκτες φλεγμονής και φαίνεται πως ο ανεπαρκής ύπνος προκαλεί μια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή. Η κατάσταση φλεγμονής από την άλλη, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια πολλών νοσημάτων όπως και στη NAFLD ενώ ακόμη και λιγοστές υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες σε ασθενείς με NAFLD δείχνουν επίσης κάποια επίδραση του ύπνου στη φλεγμονή. Παρόλα αυτά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί σχετικά με τον ύπνο, την επίδραση του στην φλεγμονή και την εκδήλωση νοσημάτων, δεν είναι ακόμη γνωστοί και η έρευνα βρίσκεται ακόμη σε πρωταρχικά στάδια.

3. ΣΚΟΠΟΣ

Η NAFLD αποτελεί τη συχνότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως και φαίνεται να είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας το οποίο τα τελευταία χρόνια αυξάνεται με ανησυχητικούς ρυθμούς. Μέχρι σήμερα, η αντιμετώπιση της νόσου είναι βασισμένη στην τροποποίηση του τρόπου ζωής, καθώς δεν έχει βρεθεί και εγκριθεί κάποια άλλη ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για τη διαχείρισή της, ούτε φαρμακευτικά ούτε χειρουργικά. Από την άλλη, η Μεσογειακή δίαιτα φαίνεται να είναι ένα από τα πιο υγιεινά διατροφικά πρότυπα, καθώς έχει συσχετιστεί με πολλές ευνοϊκές επιδράσεις στην υγεία, ενώ μάλιστα έχουν δημοσιευθεί και μελέτες που δείχνουν τα οφέλη της στη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης καθώς και σε άλλες συνιστώσες της NAFLD.

Δεδομένου ότι ο μηχανισμός της φλεγμονής έχει προταθεί πως συμμετέχει ενεργά στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD καθώς και ότι μία από τις ευεργετικές ιδιότητες της μεσογειακής δίαιτας είναι η αντιφλεγμονώδης δράση της ενδιαφέρον θα είχε η διερεύνηση της επίδρασης μία παρέμβασης βασισμένης στο πρότυπο της μεσογειακής δίαιτας σε δείκτες φλεγμονής ασθενών με NAFLD.

Η μεταπτυχιακή αυτή διατριβή αποτελεί μέρος μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής, η οποία διερευνά τα πιθανά οφέλη μιας παρέμβασης βασισμένης είτε στη Μεσογειακή δίαιτα είτε στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, συγκριτικά με τη συνήθη κλινική πρακτική, σε ένα δείγμα ατόμων με NAFLD. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν να διερευνήσει και να αξιολογήσει την επίδραση μιας 6μηνης παρέμβασης, με στόχο τη ναύξηση στην προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα ή γενικότερα στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, παράλληλα με απώλεια σωματικού βάρους, σε δείκτες φλεγμονής.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Πληθυσμός μελέτης

Η μελέτη αυτή αποτελεί μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, μονά-τυφλή, κλινική δοκιμή η οποία ξεκίνησε τον Απρίλιο του 2013 και ολοκληρώθηκε τον Ιούνιο του 2016. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 63 ασθενείς με NAFLD (43 άνδρες και 20 γυναίκες), οι οποίοι παρακολουθήθηκαν από την Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του «Γ.Ν.Α. Λαϊκό» ή από τα εξωτερικά Ηπατολογικά Ιατρεία του «Γ.Ν.Α Ιπποκρατείου».

Η διάγνωση της NAFLD γινόταν σε άτομα με: α) αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και β) επιβεβαιωμένη παρουσία ηπατικής στεάτωσης μέσω υπερηχογραφήματος, με ή χωρίς αυξημένη γ-γλουταμυλο-τρανσπεπτιδάση (γGT) ενώ παράλληλα αποκλείστηκαν άλλα πιθανά αίτια πρόκλησης ηπατικής στεάτωσης ή βλάβης.

Τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- 1) Ηλικία 18-65 ετών
- 2) ΔΜΣ 25-40 Kg/m²
- 3) Παρουσία ηπατικής στεάτωσης στο υπερηχογράφημα
- 4) ALT > από 1,5 φορά από την ανώτερη φυσιολογική τιμή με ή χωρίς αυξημένη γ-GT

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- 1) Ανίχνευση αντιγόνου επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg) ή αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (anti-HCV) ή αντισωμάτων έναντι του HIV
- 2) Κατανάλωση αλκοόλ >210 γραμμάρια για τους άνδρες και >140 γραμμάρια για τις γυναίκες την εβδομάδα
- 3) Λήψη φαρμάκων με πιθανή ηπατοτοξική δράση
- 4) Παρουσία συστηματικού νοσήματος με πιθανή συμμετοχή του ήπατος
- 5) Παρουσία σακχαρώδη διαβήτη
- 6) Πρόσφατη αλλαγή του σωματικού βάρους ή των διατροφικών συνηθειών

Η Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου ενέκρινε την παρούσα μελέτη ως προς τον σχεδιασμό, τις διαδικασίες και τους στόχους της ενώ ταυτόχρονα η μελέτη αυτή είναι και σε συμφωνία με την Κοινοτική Οδηγία 28/2005/EC που σχετίζεται με την προστασία των συμμετεχόντων σε «Κλινικές Δοκιμές» και αποτελεί μέρος των μητρώων του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01894438*).

4.2 Σχεδιασμός μελέτης

Όλοι οι συμμετέχοντες της παρούσας μελέτης δεν γνώριζαν τον πραγματικό σκοπό της. Ακόμη, όλοι οι εθελοντές αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και στους 6 μήνες μετά την ένταξή τους σε αυτή, 6 μήνες δηλαδή ήταν η χρονική διάρκεια της παρούσας μελέτης. Κατά την έναρξη της μελέτης, αφού όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση, εργαστηριακό έλεγχο και διατροφική αξιολόγηση, εντάχθηκαν με τυχαίο τρόπο είτε στην ομάδα ελέγχου (ΟΕ), είτε στην ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΟΜΔ), είτε στην ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (ΟΜΤΖ). Παράλληλα, σε όλους τους ασθενείς δόθηκε ένα Μεσογειακού τύπου υποθερμιδικό διαιτολόγιο με σκοπό τη δημιουργία ενεργειακού ελλείμματος. Πιο συγκεκριμένα, χορηγήθηκε ένα ενδεικτικό διαιτολόγιο 1500kcal στις γυναίκες και 1800kcal στους άνδρες, βασισμένο στις συστάσεις της νέας Μεσογειακής Πυραμίδας [270] και τις Ελληνικές Διατροφικές Οδηγίες του Υπουργείου Υγείας (1999).

Οι συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου δεν έλαβαν κάποια διατροφική παρέμβαση παρά μόνο τους δόθηκαν κάποιες οδηγίες γραπτώς για έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής. Από την άλλη, οι συμμετέχοντες των ομάδων ΟΜΔ και ΟΜΤΖ ακολούθησαν επτά 60λεπτες ομαδικές συνεδρίες. Οι συνεδρίες αυτές πραγματοποιούνταν για τους πρώτους δύο μήνες κάθε δυο εβδομάδες και για τους επόμενους τέσσερις μήνες μέχρι την αξιολόγηση στο τέλος του εξαμήνου, κάθε μήνα. Οι συμβουλευτικές συνεδρίες έγιναν από ερευνήτρια Διαιτολόγο, ήταν βασισμένες στη θεωρία της θέσπισης στόχων [271-273], και έλαβαν μέρος στο εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Οι συμβουλευτικές συνεδρίες που ακολούθησαν οι συμμετέχοντες της ΟΜΔ, εστίαζαν στα τρόφιμα που περιλαμβάνει η μεσογειακή δίαιτα, με στόχο την απώλεια βάρους, ενώ οι συμβουλευτικές συνεδρίες που ακολούθησαν οι συμμετέχοντες της ΟΜΤΖ, αναφέρονταν εκτός από αυτά και σε τρόπους μαγειρικής παρασκευής, την εποχικότητα, την εντοπιότητα των τροφίμων, τον

κοινωνικό χαρακτήρα των γευμάτων, την ξεκούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας και την φυσική δραστηριότητα με σκοπό την υιοθέτηση ενός δραστήριου τρόπου ζωής.

4.3 Δομή συνεδριών των ομάδων ΟΜΔ και ΟΜΤΖ

Στην πρώτη συνεδρία παρουσιάστηκαν στους εθελοντές οι διατροφικοί στόχοι του συνόλου των συνεδριών σχηματικά και συζητήθηκαν οι στόχοι της 1ης συνεδρίας [274]. Για τις επόμενες συνεδρίες, στην αρχή κάθε συνεδρίας αναφέρονταν οι δυσκολίες που μπορεί να αντιμετωπίσαν οι συμμετέχοντες, ενώ στο τέλος κάθε συνεδρίας γινόταν ανακεφαλαίωση των νέων στόχων και όσων συζητήθηκαν και δινόταν ένα έντυπο αυτοπαρακολούθησης στις 4 πρώτες συνεδρίες και ένα υποθερμιδικό διαιτολόγιο. Έμφαση και την ομάδα ΟΜΔ και στην ομάδα ΟΜΤΖ δινόταν σε τεχνικές επίλυσης προβλημάτων (π.χ. προετοιμασία φαγητού από το σπίτι για τη δουλειά), στις πεποιθήσεις και στάσεις των εθελοντών σχετικά με το φαγητό, στην πρόληψη υποτροπών (π.χ. κατανάλωση φρούτου μετά το φαγητό με σκοπό να αποφευχθεί πιθανή κατανάλωση γλυκού), στην ενίσχυση της αυτοαποτελεσματικότητας και στην διαχείριση καταστάσεων υψηλού κινδύνου (π.χ. αποφυγή επίσκεψης στο σούπερ με αίσθημα πείνας). Επίσης στην ομάδα ΟΜΤΖ, εκτός των διατροφικών στόχων, οι συνεδρίες αφορούσαν και στην επαρκή ξεκούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας, με στόχο 7-9 ώρες ύπνου την ημέρα αλλά και στην φυσική δραστηριότητα συστήνοντας σωματική δραστηριότητα, τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα αποσκοπώντας σε έναν πιο δραστήριο τρόπο ζωής. Τέλος, η συμμόρφωση των ασθενών των ομάδων παρέμβασης ελέγχθηκε μέσω αυτοελέγχου για τις πρώτες 4 συνεδρίες και μέσω συμπλήρωσης ημερολογίων καταγραφής τροφίμων για τις 3 επόμενες. Αν κάποιος εθελοντής δεν εμφανιζόταν στο προκαθορισμένο ραντεβού ο διαιτολόγος επικοινωνούσε ώστε να καθοριστεί νέα ημερομηνία συνεδρίας. Αν κάποιος εθελοντής έχανε 3 συνεχόμενες συνεδρίες θεωρούταν ότι είχε εγκαταλείψει το πρόγραμμα.

4.4 Εξεταζόμενες παράμετροι

4.4.1 Κοινωνικόδημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες κατανάλωσης αλκοόλ και καπνίσματος

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αφορούσαν στο μορφωτικό επίπεδο με βάση τα χρόνια εκπαίδευσης (<9 έτη εκπαίδευσης, έως το λύκειο και τεχνικές σχολές (10-14 έτη)),

πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτατες σχολές >14 έτη), την οικογενειακή κατάσταση (έγγαμος, άγαμος, διαζευγμένος ή χήρος), τον αριθμό παιδιών στην οικογένεια, την επαγγελματική κατάσταση (συνταξιούχος, δημόσιος υπάλληλος, ιδιωτικός υπάλληλος, ελεύθερος επαγγελματίας, άνεργος, οικιακά), το είδος επαγγέλματος (με διαβάθμιση από 1 έως 4, με το 1 να αντιστοιχεί σε καθαρά χειρωνακτική εργασία και το 4 σε καθαρά πνευματική), την οικονομική κατάσταση (αριθμός αυτοκινήτων στην οικογένεια, αριθμός ατόμων που διανέμουν σε κάθε σπίτι, αριθμών δωματίων, τετραγωνικά μέτρα οικείας, αν κατοικούν ή όχι σε ιδιοκτήτη κατοικία). Οι εθελοντές ερωτήθηκαν επίσης για τον αριθμό ποτών που κατανάλωναν ανά εβδομάδα και κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς που δεν κατανάλωναν αλκοόλ (ποτέ ή σπάνια, π.χ. 0-1 ποτό/ εβδομάδα), και σε εκείνους που κατανάλωναν (> 1 ποτό/εβδομάδα). Τέλος αξιολογήθηκε και το κάπνισμα με βάση των αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν οι εθελοντές και ορίστηκαν ως καπνιστές όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ανά ημέρα, πρώην καπνιστές όσοι διέκοψαν το κάπνισμα τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη, και ως μη καπνιστές όσοι δεν έχουν ποτέ καπνίσει τσιγάρο.

4.4.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και κλινική αξιολόγηση

Όσον αφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, το ύψος μετρήθηκε στην αρχή της μελέτης με αναστημόμετρο (seca) ακρίβειας $\pm 0,5$ εκ. Οι συμμετέχοντες μετρήθηκαν χωρίς παπούτσια, με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, ελεύθερα χέρια και με τα μάτια να κοιτάζουν εμπρός, ώστε να εξασφαλιστεί ο οπτικός άξονας σε ευθεία οριζόντια νοητή γραμμή. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στο πλησιέστερο 0.5 εκ. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά ακρίβειας ± 100 γρ., σε κατάσταση 8ωρης νηστείας, χωρίς παπούτσια. Μέτρηση βάρους πραγματοποιήθηκε σε όλους τους εθελοντές στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες. Στους συμμετέχοντες των ομάδων ΟΜΔ και ΟΜΤΖ όμως, μέτρηση βάρους γινόταν και σε κάθε συνεδρία. Τέλος, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε από το πηλίκο του βάρους προς το τετράγωνο του ύψους ($\text{κιλά}/\text{μέτρα}^2$), χρησιμοποιώντας το βάρος και το ύψος που είχε μετρηθεί.

Επίσης, οι περιφέρειες μετρήθηκαν με μη-εκτατή ταινία (seca) με ακρίβεια $\pm 0,1$ εκ. Η περιφέρεια μέσης υπολογίστηκε από το μέσο μεταξύ της 12ης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας (ύψος ομφαλού), η περιφέρεια ισχίου γύρω από τους γλουτούς, στο ύψος της μέγιστης έκτασης και στη συνέχεια υπολογίστηκε και ο λόγος της περιφέρειας της μέσης προς την περιφέρεια ισχίων. Ακόμη καταγράφηκε η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα των εθελοντών, με αυτοαναφορά και όλες οι κλινικές καταστάσεις των ασθενών όπως επίσης και η

φαρμακευτική αγωγή, η χρήση συμπληρωμάτων και τυχόν αλλαγές τους κατά τη διάρκεια της μελέτης.

4.4.3 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας έγινε με τη χρήση του ερωτηματολογίου APAQ (Athens Physical Activity Questionnaire) [275], το οποίο εκτιμά την εβδομαδιαία ενεργειακή κατανάλωση από φυσική δραστηριότητα, λαμβάνοντας υπόψη τη δραστηριότητα κατά την εργασία, τον ελεύθερο χρόνο, και την οργανωμένη σωματική δραστηριότητα. Αποτελείται από 3 ενότητες με βάση το αν ο εθελοντής συμμετέχει σε κάποια δραστηριότητα κατά την εργασία του (π.χ. χρόνος περπατήματος από και προς τη δουλειά), στο σπίτι (π.χ. χρόνος που χρειάστηκε για δουλειές στο σπίτι) ή για ψυχαγωγία (π.χ. χρόνος που αφιερώθηκε οργανωμένη άσκηση), ενώ εκτιμά επίσης και το συνολικό χρόνο εργασίας των εθελοντών και το κύριο μέσο μετακίνησής τους. Το ερωτηματολόγιο αυτό εκτιμά τη φυσική δραστηριότητα 7 μέρες πριν την αξιολόγηση και συμπληρώθηκε κατά την έναρξη της μελέτης και στο τέλος του 6μήνου. Η ανάλυση των δεδομένων που προέκυψαν έγινε με τη χρήση ενός excel από όπου υπολογίστηκαν με βάση τα MET για κάθε δραστηριότητα [276], οι συνολικές καταναλισκόμενες θερμίδες την εβδομάδα και ο μέσος όρος αυτών ανά ημέρα.

4.4.4 Αξιολόγηση ύπνου

Η διάρκεια και η ποιότητα του ύπνου των ασθενών αξιολογήθηκαν μέσω της κλίμακας Αϋπνίας Αθηνών (Athens Insomnia Scale, AIS) [277]. Όλοι οι εθελοντές συμπλήρωσαν το AIS στην αρχή της μελέτης και στο 6μηνο με την καθοδήγηση διαιτολόγων. Το ερωτηματολόγιο αυτό αποτελείται από 8 ερωτήσεις και προστέθηκαν επιπλέον 3 σχετικά με τις συνήθειες ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας (π.χ. μικρής διάρκειας ξεκούραση/ύπνος μετά το μεσημεριανό γεύμα). Η βαθμολογία προκύπτει από διαβάθμιση 4 σημείων της κλίμακας Likert, η οποία λαμβάνει τιμές εκτείνεται από το 0 έως το 3 με το 0 να αντιστοιχεί σε κανένα πρόβλημα και το 3 σε πολύ σοβαρό πρόβλημα. Η αυπνία με βάση την κλίμακα αυτή οριζόταν σε άτομα με σκορ μεγαλύτερο ή ίσο του 6 [277].

4.4.5 Εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης και της προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα

Η διαιτητική πρόσληψη εκτιμήθηκε με τη χρήση 2 ανακλήσεων 24ώρου και ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (food frequency questionnaire, FFQ) μια φορά κατά την έναρξη της μελέτης και άλλη μια φορά στους 6 μήνες. Η ανάκληση 24ώρου

ακολούθησε τα 5 βήματα του Αμερικανικού Υπουργείου Γεωργίας [278] και η μία ανάκληση γινόταν κατ' ιδίαν με τον ασθενή ενώ η άλλη τηλεφωνικά. Τα δεδομένα που προέκυψαν αναλύθηκαν ως προς την ενέργεια, τα μακρο- και μικρο- θρεπτικά συστατικά με το πρόγραμμα Nutritionist Pro, version 2.2.

Το FFQ που χρησιμοποιήθηκε είχε ελεγχθεί ως προς την εγκυρότητά του στον Ελληνικό πληθυσμό και περιελάμβανε 76 ερωτήσεις, οι οποίες σχετίζονταν με την συχνότητα κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και ποτών και κάποιες διατροφικές συμπεριφορές [279]. Η συμπλήρωσή του γινόταν με την βοήθεια εκπαιδευμένων διαιτολόγων και τα δεδομένα που προέκυψαν, χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του δείκτη MedDietScore που αποτελεί δείκτη του βαθμού προσκόλλησης ενός ατόμου στο πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής [280]. Πιο συγκεκριμένα, στο σκορ αυτό, για τα τρόφιμα που θεωρούνται κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο (π.χ. όσα συστήνονται καθημερινά ή πάνω από 4 φορές/εβδομάδα), σημειώνεται μηδενικό σκορ όταν ο συμμετέχων έχει μηδενική κατανάλωση, 1 όταν η αναφερόμενη κατανάλωση είναι 1-4 φορές/μήνα, 2 για 5-8 φορές/μήνα, 3 για 9-12 φορές/μήνα, 4 για 13-18 φορές/μήνα και 5 για κατανάλωση πάνω από 18 φορές/μήνα. Για τρόφιμα που θεωρούνται μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής (π.χ. κρέας και κρεατοσκευάσματα), η βαθμολογία γίνεται αντίστροφα. Δηλαδή, δίνονται από 0 βαθμούς για κάποιον που αναφέρει σχεδόν καθημερινή κατανάλωση έως 5 βαθμούς για κάποιον που αναφέρει σπάνια ή μηδενική κατανάλωση. Όσον αφορά στο αλκοόλ 0 βαθμοί δίνονται για κατανάλωση > 700ml αλκοολούχων ποτών την ημέρα (όπου 100 ml θεωρείται ότι παρέχουν 12g αιθανόλης) και 1, 2, 3, και 4 βαθμοί δίνονται αντίστοιχα για κατανάλωση αλκοολούχων ποτών 300-400, 400-500, 500-600, 600-700 ml την ημέρα. Το MedDietScore παίρνει τιμές από 0 έως 55 βαθμούς και η υψηλότερη βαθμολογία αντιστοιχεί σε υψηλότερο βαθμό προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής.

4.4.6 Παραλαβή βιολογικού υλικού, βιοχημικές αναλύσεις και δείκτες φλεγμονής

Λήψη αίματος και ούρων πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης και στην επαναξιολόγηση στους 6 μήνες. Η αιμοληψία γινόταν έπειτα από 12-ωρη νηστεία και τα ούρα που συλλέγονταν ήταν τα πρώτα πρωινά. Τα δείγματα ορού και πλάσματος καταψύχθηκαν άμεσα στους -80°C και από τα δείγματα αυτά προσδιορίστηκαν οι δείκτες μεταβολισμού της γλυκόζης, το λιπιδαιμικό τους προφίλ, οι δείκτες της ηπατικής λειτουργίας και οι δείκτες φλεγμονής. Τα επίπεδα γλυκόζης, η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια ορού και η HDL χοληστερόλη μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την

χρωματογραφική ενζυμική μέθοδο (Cobas® 8000 analyzer, Roche). Η τιμή της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκε μέσω της εξίσωσης του Friedewald [275] και η ινσουλίνη υπολογίστηκε με τη μέθοδο χημειοφωταύγειας (αναλυτής E170 modular, Roche). Η αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη έγινε με το δείκτη HOMA-IR ο οποίος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο των Matthews και συν. [281]. Η αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και η γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση (γ-GT) μετρήθηκαν επίσης με την ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο (Cobas® 8000 analyzer, Roche). Η υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP) μετρήθηκε με τη μέθοδο της νεφελομετρίας (BN II νεφελομετρητής, Siemens). Η συγκέντρωση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), της αδιπονεκτίνης, της IL-6 και της IL-10 μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA (ELISA, kit Quantikine/ανοσοδοκιμασίας, R&D Systems, Minneapolis, USA).

4.4.7 Ελαστογραφία ήπατος

Η ελαστογραφία ήπατος [(Transient elastography (TE; Fibroscan® Echosens, Paris, France)], η οποία μετρά τον βαθμό ηπατικής ακαμψίας σε kilo Pascals (kPa), πραγματοποιήθηκε σε όλους του ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης και στους 6 μήνες. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί το σύστημα υπερήχων Aixplorer® MultiWave TM (Supersonic Imagine S.A., Aix-en-Provence, France), με ενιαίο κρυσταλλικό καθετήρα συχνότητας 1-6 MHz. Η εξέταση θεωρούταν αξιόπιστη, εάν είχαν ληφθεί τουλάχιστον 5 έγκυρες μετρήσεις, με λόγο ενδοτεταρτημοριακού εύρους προς τη μέση ηπατική ακαμψία (που προέκυψε από τη μέση τιμή όλων των έγκυρων μετρήσεων για κάθε εξεταζόμενο) < 25%. Τιμές >6,6kPa υποδηλώνουν σημαντική ίνωση ενώ τιμές ≤6,6 υποδηλώνουν μη σημαντική ίνωση.

4.5 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS 18.0. Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική την κατανομή εκφράστηκαν ως μέσες τιμές ± την τυπική απόκλιση, οι συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εκφράστηκαν με τη διάμεσο και το διάστημα εμπιστοσύνης (25^ο-75^ο τεταρτημόριο), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως απόλυτες (n) και σχετικές συχνότητες (%). Ο έλεγχος για το αν οι μεταβλητές ακολουθούσαν κανονική κατανομή έγινε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk και γραφικά με ιστογράμματα. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων στην αρχή της παρέμβασης για όλες τις μεταβλητές που μετρήθηκαν έγιναν με τον

έλεγχο *Kruskal-Wallis* για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, με Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή και με το κριτήριο χ^2 για τις κατηγορικές-ποιοτικές μεταβλητές. Οι προσαρμοσμένες διαφορές για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν από την ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) μετά από προσαρμογή κατά Bonferroni για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη μεταξύ των 3 ομάδων και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως $p < 0,05$.

Για όλες τις μεταβλητές που μελετήθηκαν έγινε προσαρμογή για την τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής στην αρχή της παρέμβασης και για την ομάδα παρέμβασης, ενώ σε κάποιες και για την απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή λογαριθμοποιήθηκαν για να πραγματοποιηθεί η ανάλυση ANCOVA και στην συνέχεια τα στοιχεία απολογαριθμοποιήθηκαν και παρουσιάστηκαν σε αυτή τη μορφή. Οι προσαρμοσμένες διαφορές για διχότομα δεδομένα (π.χ. η αυξημένη περιφέρεια μέσης) προέκυψαν από λογιστική παλινδρόμηση με τις ίδιες προσαρμογές που ακολουθήθηκαν και στην ANCOVA. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$ και τα διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence intervals, CI), όπου υπολογίστηκαν, ήταν το διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Τέλος τα δεδομένα αναλύθηκαν με βάση τη μέθοδο «πρόθεση για θεραπεία» (intention to treat analysis, ITT), αλλά και «βάσει πρωτοκόλλου» (per protocol analysis, PPA).

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη, κάποια χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής που εκτιμήθηκαν, τα βιοχημικά χαρακτηριστικά, η ηπατική ακαμψία και οι δείκτες φλεγμονής παρουσιάζονται στους Πίνακες 1, 2 και 3. Παρά την τυχαιοποίηση, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, οι ομάδες της μελέτης κατά την έναρξη, διέφεραν σημαντικά ως προς τον δείκτη MedDietScore. Άλλα χαρακτηριστικά που εκτιμήθηκαν, δεν διέφεραν ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης στην αρχή της παρέμβασης.

Πίνακας 1 : Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ατόμων των ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης.

Μεταβλητές	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) (N=21)	Ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΟΜΔ) (N=21)	Ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (ΟΜΤΖ) (N=21)	P αρχή
Φύλο (άνδρες), N (%)	13, (61,9)	13 (61,9)	17, (81)	0,31
Ηλικία (έτη)	47 (42-60)	44 (41-60)	48 (38-60)	0,90
Εκπαίδευση (έτη)	16 (12-16,5)	16 (12-16)	16 (12-16,5)	0,41
Οικογενειακή κατάσταση [παντρεμένοι, N, (%)]	15, (71,4)	20 (95,2)	13, (61.9)	0,10
Περιοχή κατοικίας, N, (%)				
Αστική	16, (76,2)	16, (76,2)	19, (90,5)	0,40
Ημιαστική	5, (23,8)	5, (23,8)	2, (9,5)	
Αγροτική	0, (0)	0, (0)	0, (0)	
Κάπνισμα (καπνιστές), N (%)	3, (14,3)	5 (23,8)	5, (23,8)	0,68
MedDietScore	31±4,6	32±3,9	35±3,6	0,007
Επίπεδο Σωματικής Δραστηριότητας (PAL)	1,3±0,1	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,96
Συνήθης χρονική διάρκεια ύπνου (ώρες/ ημέρα)	7,1 ± 1,3	7,1 ± 1,3	6,2 ± 1,3	0,06
Σωματικό Βάρος (kg)	91,4± 15,9	93± 13,4	95,2± 14,4	0,70
Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) (kg/m²)	30,1 (28,2-33,1)	31,7 (27,4-33,6)	32,4 (28,4-31,5)	0,70
Αυξημένη Περιφέρεια Μέσης ¹(%)	90,5	76,2	71,4	0,28

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ή ως διάμεσος (διάστημα εμπιστοσύνης, 25^ο-75^ο τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και ως απόλυτη (ν) και σχετική συχνότητα (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί ως $P < 0.05$ (οι τιμές με σκούρο μαύρο χρώμα υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα).

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις αναλύσεις προέκυψαν με βάση τη μέθοδο «πρόθεση για θεραπεία» (intention to treat analysis, ITT).

Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων στην αρχή της παρέμβασης για όλες τις μεταβλητές που μετρήθηκαν στους Πίνακες 1 και 2 έγιναν με τον έλεγχο **Kruskal-Wallis** για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, με Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή και με το κριτήριο χ^2 για τις κατηγορικές-ποιοτικές μεταβλητές.

¹ Η αυξημένη περιφέρεια μέσης ορίστηκε ως $> 102\text{cm}$ για τους άνδρες και $> 88\text{cm}$ για τις γυναίκες.

MedDietScore: Δείκτης του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής Δίαιτας(0-55), PAL: Physical Activity Level

Πίνακας 2 : Βιοχημικά, ηπατικά χαρακτηριστικά και ηπατική ακαμψία των ατόμων των ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης.

Μεταβλητές	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) N=21	Ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΟΜΔ) N=21	Ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (ΟΜΤΖ) N=21	P αρχή
Γλυκόζη (mg/dL)	91±7,9	92±11,5	87±9,4	0,55
Ινσουλίνη (μΙ/ml)	11,9 (8,0-17,0)	16,2 (10,0-20,6)	14,0 (9,0-20,5)	0,59
HOMA-IR	2,6 (1,7-4,0)	3,4 (1,9-5,1)	2,8 (1,4-3,8)	0,66
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	203 ± 39	197 ± 50	203 ± 44	0,89
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	134±69	132 ± 90	132 ± 58	0,38
HDL (mg/dL)	41 (36-58)	40 (36-58)	42 (35-51)	0,82
LDL (mg/dL)	127 ± 35	124 ± 37	124 ± 37	0,90
ALT (IU/L)	44 (24-64)	51 (30-73)	32 (21-41)	0,23
AST (IU/L)	28 (20,5-36,5)	29 (30-73)	25 (21-34)	0,40
GGT (IU/L)	64 (34-170)	65 (28-96)	51 (26-173)	0,28
Ηπατική Ακαμψία (kPa)	7,8 (5,5-10,9)	6,6 (5,5-9,8)	6,1 (5,0-7,6)	0,73

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ή ως διάμεσος (διάστημα εμπιστοσύνης, 25°-75° τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και ως απόλυτη (ν) και σχετική συχνότητα (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί ως P<0.05 (οι τιμές με σκούρο μαύρο χρώμα υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα).

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις αναλύσεις προέκυψαν με βάση τη μέθοδο «πρόθεση για θεραπεία» (intention to treat analysis, ITT).

Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων στην αρχή της παρέμβασης για όλες τις μεταβλητές που μετρήθηκαν στους Πίνακες 1 και 2 έγιναν με τον έλεγχο *Kruskal-Wallis* για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, με Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή και με το κριτήριο χ^2 για τις κατηγορικές-ποιοτικές μεταβλητές.

ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, HOMA-IR: δείκτης ινσουλinoαντίστασης HOMA, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, Non-HDL: η ολική χοληστερόλη αφαιρώντας την HDL χοληστερόλη, TG: τριγλυκερίδια, λόγος TG:HDL: λόγος των τριγλυκεριδίων προς την λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, γ-GT: γ-γλουταμυλοτρανσφεράση,

Πίνακας 3 : Δείκτες φλεγμονής των ατόμων των ομάδων κατά την έναρξη της μελέτης.

Μεταβλητές	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) N=14	Ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΟΜΔ) N=20	Ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (ΟΜΤΖ) N=21	P αρχή
IL-10 (pg/ml)	2,4 (0,2-10,8)	3,3 (0,2-34,4)	8,4 (0,8-23,3)	0,70
IL-6 (pg/ml)	4,6 (1,7-27,1)	4,0 (0,9-22,5)	2,1 (0,8-39,1)	0,84
TNF-α (pg/ml)	1,76 (0,6-3,6)	2,5 (1,4-3,1)	2,2 (1,4-3,6)	0,34
hs-CRP (g/dL)	1,6 (1,0-3,7)	2,2 (0,7-6,5)	1,9 (0,9-3,6)	0,83
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	6,8 ±3,3	8,4±4,7	8,5±6,7	0,60

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ή ως διάμεσος (διάστημα εμπιστοσύνης, 25°-75° τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και ως απόλυτη (ν) και σχετική συχνότητα (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί ως P<0.05 (οι τιμές με σκούρο μαύρο χρώμα υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα).

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προέκυψαν «βάση πρωτοκόλλου» (per protocol analysis, PPA).

Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων στην αρχή της παρέμβασης για όλες τις μεταβλητές που μετρήθηκαν στους Πίνακες 1 και 2 έγιναν με τον έλεγχο *Kruskal-Wallis* για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, με Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή και με το κριτήριο χ^2 για τις κατηγορικές-ποιοτικές μεταβλητές.

hs-CRP: υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6: ιντερλευκίνη 6, IL-10: ιντερλευκίνη 10, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης των όγκων.

Η αξιολόγηση του βαθμού προσκόλλησης στη μεσογειακή διαίτα καθώς και άλλες συνήθειες του τρόπου ζωής κατά την ένταξη στη μελέτη και στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι οι ομάδες στο τέλος της παρέμβασης διέφεραν σημαντικά ως προς τον δείκτη MedDietScore ($P<0,001$), ως προς την προσκόλληση δηλαδή στη μεσογειακή διαίτα, με τις ομάδες ΟΜΔ και ΟΜΤΖ να αυξάνουν το δείκτη αυτό στατιστικά σημαντικά περισσότερο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Ακόμη, στο τέλος της εξάμηνης παρέμβασης, μόνο η ΟΜΤΖ αύξησε σημαντικά τα επίπεδα έντονης φυσικής δραστηριότητας συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες της μελέτης ($P<0,001$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς το συνολικό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (PAL) ($P=0,27$). Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στις συνήθειες ώρες ύπνου ($P=0,41$). Παρόλα αυτά, η μέση ημερήσια ανάπαυση (σιέστα) αυξήθηκε μόνο στην ΟΜΤΖ συγκριτικά με την ΟΕ ($P=0,04$). Επίσης, στο τέλος της παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων της μελέτης ως προς το ποσοστό απώλειας βάρους ($P=0,01$) και τον δείκτη ΔΜΣ ($P=0,008$). Πιο συγκεκριμένα, οι ομάδες παρέμβασης πέτυχαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό απώλειας βάρους και μεγαλύτερη μείωση του δείκτη ΔΜΣ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Για τις υπόλοιπες μεταβλητές που μελετήθηκαν δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και της ΟΕ.

Όσον αφορά σε αλλαγές σε επίπεδο ομάδων τροφίμων, όπως φαίνεται στον πίνακα 5, οι ομάδες στο τέλος της παρέμβασης διέφεραν σημαντικά ως προς την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών ($P<0,001$), φρούτων ($P<0,001$), λαχανικών ($P=0,006$), επεξεργασμένων δημητριακών ($P<0,001$), πατάτας ($P<0,001$), κόκκινου κρέατος ($P=0,001$), ξηρών καρπών ($P=0,009$) και ψαριών ($P=0,018$), με τις ομάδες παρέμβασης να αυξάνουν σημαντικά την κατανάλωσή μη επεξεργασμένων δημητριακών, φρούτων και λαχανικών και να μειώνουν την πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών, πατάτας και κόκκινου κρέατος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που διατήρησε τα αρχικά επίπεδα κατανάλωσης. Ακόμη, η ΟΜΔ αύξησε επιπλέον την κατανάλωση ξηρών καρπών και μείωσε την κατανάλωση γλυκών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, ενώ επίσης η ΟΜΤΖ αύξησε σημαντικά την κατανάλωση ψαριών σε σύγκριση με την ΟΕ.

Όσον αφορά σε επιλεγμένες βιοχημικές εξετάσεις και την ελαστογραφία ήπατος στα αποτελέσματα του πίνακα 6 παρατηρούμε ότι οι ομάδες στο τέλος της παρέμβασης, διέφεραν σημαντικά ως προς τα επίπεδα των LDL ($P=0,04$), Non-HDL ($P=0,004$) και στο επίπεδο ηπατικής ακαμψίας ($P=0,002$), και συγκεκριμένα η ομάδα ΟΜΔ μείωσε σημαντικά τις LDL και Non-HDL σε σχέση με την ομάδα ελέγχου μετά από διόρθωση για την απώλεια σωματικού βάρους. Ακόμη, οι ομάδες ΟΜΔ και ΟΜΤΖ μείωσαν σημαντικά το επίπεδο ηπατικής ακαμψίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η οποία έδειξε να διατηρεί τα αρχικά επίπεδα, όπως προέκυψε μετά από διόρθωση για την απώλεια βάρους. Για τις υπόλοιπες μεταβλητές δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου.

Τέλος, ελέγχθηκαν και τυχόν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου στο τέλος του εξαμήνου, σε διάφορους δείκτες φλεγμονής καθώς και η ποσοστιαία αλλαγή των δεικτών αυτών κατά τον επανέλεγχο του 6μήνου σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης. Οι αναλύσεις για τις μεταβλητές αυτές έγιναν βάσει πρωτοκόλλου (PPA). Τα σχετικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 7 όπου όπως φαίνεται δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων της μελέτης για κάποια από τις μεταβλητές που μετρήθηκαν μετά από διόρθωση για την απώλεια βάρους.

Πίνακας 4 : Η επίδραση των παρεμβάσεων σε χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής στο δείγμα της μελέτης

Μεταβλητές	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) N=21		Ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΟΜΔ) N=21		Ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (ΟΜΤΖ) N=21		P ¹	Προσαρμοσμένη διαφορά ² (95% CI) ΟΜΔ σε σχέση με την ΟΕ	Προσαρμοσμένη διαφορά ² (95% CI) ΟΜΤΖ σε σχέση με την ΟΕ
	έναρξη	6μηνο	έναρξη	6μηνο	Έναρξη	6μηνο			
MedDietScore	31±4,6	32±4,9	32±3,9	38±4,0	35±3,6	41±3,0	<0,001	5,3 (2,3, 8,3)	6,9 (3,7, 10,1)
Επίπεδο Σωματικής Δραστηριότητας (PAL)	1,3±0,1	1,3±0,2	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	0,27	0,03 (-0,1, 0,1)	0,1 (-0,1, 0,2)
Συνήθης χρονική διάρκεια ύπνου (ώρες/ ημέρα)	7,1 ± 1,3	7,1 ± 1,4	7,1 ± 1,3	6,9 ± 1	6,2 ± 1,3	6,8 ± 1,25	0,41	-0,2 (-0,9, 0,4)	0,1 (-0,5, 0,8)
Σωματικό Βάρος (kg)	91,4± 15,9	88,6± 15,1	93± 13,4	87,4± 14,5	95,2± 14,4	90,3± 14,3	0,14	-2,7 (-6,1, 0,7)	-1,9 (-5,3, 1,5)
Απώλεια βάρους (%)	-2,1 (-3,6, 0,3)		-5,4 (-8,2 , -3,3)		-6,3 (-8,2 , -1,1)		0,01	-2,1 (-1,1, -4,1)	-1,8 (-1,0 , -3,5)
Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)(kg/m²)	30,1 (28,2-33,1)	29,5 (27,8-32,9)	31,7 (27,4-33,6)	28,2 (25,9-31,5)	32,4 (28,4-31,5)	30,6 (26,6-33,3)	0,008	-1,0 (-0,9, -1,0)	-1,0 (-0,9 , 1)
Αυξημένη Περιφέρεια Μέσης ³(%)	90,5	76,2	76,2	47,6	71,4	61,9	0,36	0,4 (0,1 , 2,3)	0,3 (0,1 , 1,8)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ή ως διάμεσος (διάστημα εμπιστοσύνης, 25°-75° τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και ως απόλυτη (ν) και σχετική συχνότητα (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί ως P<0.05. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις αναλύσεις προέκυψαν με βάση τη μέθοδο «πρόθεση για θεραπεία» (intention to treat analysis, ITT)

¹ Οι συγκρίσεις μεταξύ των 3 ομάδων ανά ζεύγη έγιναν με διόρθωση Bonferroni.

² Οι προσαρμοσμένες διαφορές για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν από την ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA). Για όλες τις μεταβλητές που μελετήθηκαν έγινε προσαρμογή για την τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής στην αρχή της παρέμβασης και για την ομάδα παρέμβασης. Οι μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή λογαριθμοποιήθηκαν για να πραγματοποιηθεί η ανάλυση και στην συνέχεια απολογαριθμοποιήθηκαν και παρουσιάζονται σε αυτή τη μορφή. Οι προσαρμοσμένες διαφορές για διχοτόμα δεδομένα (π.χ. η αυξημένη περιφέρεια μέσης) προέκυψαν από λογιστική παλινδρόμηση με τις ίδιες προσαρμογές που ακολουθήθηκαν και στην ANCOVA.

³ Η αυξημένη περιφέρεια μέσης ορίστηκε ως > 102cm για τους άνδρες και > 88cm για τις γυναίκες.

MedDietScore: Δείκτης του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής Δίαιτας, PAL: Επίπεδο σωματικής άσκησης (Physical Activity Level)

Πίνακας 5 : Η επίδραση των παρεμβάσεων στην κατανάλωση διαφόρων ομάδων τροφίμων από τους εθελοντές.

Μεταβλητές	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) N=21		Ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΟΜΔ) N=21		Ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (ΟΜΤΖ) N=21		P ¹	Προσαρμοσμένη διαφορά ² (95% CI) ΟΜΔ σε σχέση με την ΟΕ	Προσαρμοσμένη διαφορά ² (95% CI) ΟΜΤΖ σε σχέση με την ΟΕ
	έναρξη	6μηνο	έναρξη	6μηνο	έναρξη	6μηνο			
Μη επεξεργασμένα δημητριακά (μεριδ./ημ.)	0,7 (0,2-1)	0,6 (0,1-1,1)	0,5 (0-2,5)	4,6 (2,5-5,0)	0,8 (0,1-3,4)	4,6 (4,3-4,9)	<0,001	6,8 (2,7, 1,1)	8.2 (3.3, 20.7)
Επεξεργασμένα δημητριακά (μεριδ./ημ.)	5,5 (3,2-6,9)	5,6 (3,2-7,0)	5,4 (2,2-7,1)	1,4 (1,1-2,7)	3,3 (2,5-5,6)	1,8 (1,2-2,7)	<0,001	-0.4 (-0,3, -0,6)	-0.4 (-0.2, -0.6)
Πατάτες (μεριδ./ημ.)	0,3 (0,1-0,6)	0,6 (0,2-0,7)	0,3 (0,2-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,2-0,3)	0,2 (0,1-0,3)	<0,001	-0.5 (-0,2, -0,8)	-0.4 (-0.2, -0.7)
Φρούτα (μεριδ./ημ.)	1,1 (0,7-2)	1,3 (0,7-3)	1,5 (0,7-2,5)	3,1 (2-3,6)	1,8 (1,3-2,7)	2,6 (2,3-3,7)	<0,001	2.6 (1,6, 4,1)	2.0 (1.2, 3.3)
Λαχανικά (μεριδ./ημ.)	2,0 (1,4-2,5)	2,4 (1,7-3)	1,6 (1,4-2,1)	2,7 (2-3,6)	2 (1,5-2,5)	2,7 (2,3-3)	0,006	1.4 (1,1, 1,9)	1.4 (1.0, 1.8)
Όσπρια (μεριδ./ημ.)	0,5 (0,2-0,5)	0,5 (0,2-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,3-0,5)	0,5 (0,2-0,5)	0,7 (0,5-0,5)	0,20	1,0 (-0,7, 1,6)	1.3 (-0.9, 2.0)
Ψάρια (μεριδ./ημ.)	0,7 (0,3-0,9)	0,7 (0,3-0,9)	0,5 (0,3-0,9)	0,9 (0,5-1,1)	0,7 (0,5-0,9)	0,9 (0,6-1,2)	0,018	1,2 (-0,8, 1,7)	1.6 (1.1, 2.3)
Κόκκινο κρέας (μεριδ./ημ.)	1,5 (0,7-1,7)	1,3 (1,0-1,5)	1,6 (1,1-2,0)	0,7 (0,5-1,3)	1,1 (0,9-1,4)	0,6 (0,3-0,8)	0,001	-0,6 (-0,4, -0,9)	-0,5 (-0,3, -0,8)
Πουλερικά (μεριδ./ημ.)	0,5 (0,5-1,6)	0,5 (0,5-1,6)	0,5 (0,5-0,5)	0,5 (0,5-1,1)	0,6 (0,2-0,5)	0,5 (0,5-0,5)	0,90	-0,9 (-0,6, 1,5)	-0,9 (-0,6, 1,5)
Πλήρη γαλακτοκομικά (μεριδ./ημ.)	1,3 (0,5-2,5)	1,3 (0,6-1,8)	1,5 (1,1-2,2)	0,9 (0,2-1,4)	0,9 (0,5-1,8)	0,6 (0,2-1)	0,098	-0,6 (-0,3, 1,2)	-0,6 (-0,3, 1,2)
Ξηροί καρποί (μεριδ./ημ.)	0,1 (0-0,4)	0,1 (0-0,4)	0,1 (0-0,2)	0,7 (0,2-1)	0,1 (0-0,2)	0,6 (0,2-0,8)	0,009	3,5 (1,3, 9,3)	2,5 (-1,0, 6,5)
Αλκοόλ (μεριδ./ημ.)	0,07	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,10	-0,7 (-0,3, 1,3)	-0,6 (-0,3, 1,1)

	(0-0,5)	(0,1-0,6)	(0-0,6)	(0-0,4)	(0-0,5)	(0,1-0,3)			
Καφές (φορές/ημ.)	2 (1,1-2,6)	2 (1-3)	2 (0,6-2)	2 (1-2)	1 (0,8-2)	1 (1-2)	0,90	1,1 (-0,8, 1,5)	1,0 (-0,8, 1,4)
Σακχαρούχα αναψυκτικά (μεριδ./ημ.)	0 (0-0,04)	0,3 (0-0,5)	0 (0-0,2)	0 (0-0,04)	0,1 (0-0,1)	0 (0-0,04)	0,15	-0,3 (-0,1, 1,1)	-0,5 (-0,1, 2,4)
Γλυκά (μεριδ./ημ.)	0,8 (0,5-1,6)	0,7 (0,4-1,2)	1,1 (0,8-1,5)	0,4 (0,1-1)	0,5 (0,2-1,4)	0,3 (0,2-0,5)	0,02	-0,5 (-0,2, -0,9)	-0,6 (-0,3, 1,1)
Προστιθέμενα σάκχαρα (ζάχαρη, μέλι, μαρμελάδα) (μεριδ./ημ.)	2 (0,4-2)	2 (0,6-2)	2 (0,6-2)	0,6 (0,2-1)	1 (0,2-2)	0,6 (0,1-1)	0,25	-0,6 (-0,3, 1,5)	-0,6 (-0,2, 1,4)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ή ως διάμεσος (διάστημα εμπιστοσύνης, 25°-75° τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και ως απόλυτη (n) και σχετική συχνότητα (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί ως $P < 0.05$. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις αναλύσεις προέκυψαν με βάση τη μέθοδο «πρόθεση για θεραπεία» (intention to treat analysis, ITT)

¹ Οι συγκρίσεις μεταξύ των 3 ομάδων ανά ζεύγη έγιναν με διόρθωση Bonferroni.

² **Οι προσαρμοσμένες διαφορές για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν από την ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA)** Για όλες τις μεταβλητές που μελετήθηκαν έγινε προσαρμογή για την τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής στην αρχή της παρέμβασης και για την ομάδα παρέμβασης. Οι μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή λογαριθμοποιήθηκαν για να πραγματοποιηθεί η ανάλυση και στην συνέχεια απολογαριθμοποιήθηκαν και παρουσιάζονται σε αυτή τη μορφή. Οι προσαρμοσμένες διαφορές για διχοτόμα δεδομένα (π.χ. η αυξημένη περιφέρεια μέσης) προέκυψαν από λογιστική παλινδρόμηση με τις ίδιες προσαρμογές που ακολουθήθηκαν και στην ANCOVA.

Πίνακας 6: Η επίδραση των παρεμβάσεων σε επιλεγμένες βιοχημικές παραμέτρους και στην ηπατική ακαμψία.

Μεταβλητές	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) N=21		Ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΟΜΔ) N=21		Ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (ΟΜΤΖ) N=21		P ¹	Προσαρμοσμένη διαφορά ² (95% CI)ΟΜΔ σε σχέση με την ΟΕ	Προσαρμοσμένη διαφορά ² (95% CI)ΟΜΤΖ σε σχέση με την ΟΕ
	έναρξη	6μηνο	έναρξη	6μηνο	έναρξη	6μηνο			
Γλυκόζη (mg/dL)	91±7,9	91±8,3	92±11,5	91±13,6	89±9,5	87±9,4	0,75	-0,7 (-7,2, 5,7)	-1,9 (-8,2, 4,3)
Ινσουλίνη (μl/ml)	11,9 (8,0-17,0)	11,0 (6,7-16,9)	16,2 (10,0-20,6)	11,9 (8,5-17,7)	14,0 (9,0-20,5)	12,0 (7,4-17,0)	0,78	-1,0 (-0,7, 1,4)	-0,9 (-0,7, 1,3)
HOMA-IR	2,6 (1,7-4,0)	2,6 (1,4-3,6)	3,4 (1,9-5,1)	2,6 (1,7-4,1)	3,3 (2,0-5,0)	2,8 (1,4-3,8)	0,60	-1,1 (-0,7, 1,5)	-0,9 (-0,6, 1,3)
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	203±39	216±47	197±50	187±47	200±36	203±44	0,08	-0,9 (-0,7, 1,0)	-0,9 (-0,8, 1,1)
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	134±69	136±66	132±90	107±51	164±83	132±58	0,28	-0,8 (-0,7, 1,1)	-0,9 (-0,7, 1,1)
HDL (mg/dL)	41 (36-58)	42 (35-64)	40 (36-58)	43 (39-62)	42 (35-49)	42 (35-51)	0,04	+1,1 (-0,9, 1,2)	-0,9 (-0,9, 1,1)
LDL (mg/dL)	127±35	140±40	124±37	113±34	122±31	124±37	0,04	- 0,8 (-0,7, -0,9)	-0,9 (-0,8, 1,1)
Non-HDL (mg/dL) ³	150 (126-187)	164 (124-207)	144 (120-180)	137 (102-161)	157 (126-173)	150 (122-198)	0,04	-1,5 (-2,2, -1,0)	-1,2 (-1,7, 1,2)
λόγος TG:HDL	2,1 (1,4-4,9)	2,2 (1,4-4,7)	2,4 (1,3-4,4)	1,8 (1,3-4,9)	3,9 (1,5-4,6)	3,3 (1,2-4,7)	0,16	-1,64 (-3,1, 1,1)	-1,32 (-2,4, 1,4)
ALT (IU/L)	44 (24-64)	44 (32-58)	51 (30-73)	34 (24-46)	54 (39-81)	32 (21-41)	0,09	-0,8 (-0,6, 1,1)	-0,8 (-0,5, 1,0)
AST (IU/L)	28 (20,5-36,5)	26 (23-38)	29 (30-73)	24 (20,5-30,5)	32 (27-43,5)	25 (21-34)	0,92	-1,0 (-0,7, 1,2)	-1,0 (-0,8, 1,3)
GGT (IU/L)	64 (34-170)	73 (31-166)	65 (28-96)	40 (23-64)	71 (37-178)	51 (26-173)	0,24	-0,8 (-0,5, 1,2)	-0,8 (-0,6, 1,2)
Ηπατική Ακαμψία (kPa)	7,8 (5,5-10,9)	8,0 (6,1-11,1)	6,6 (5,5-9,8)	6,2 (5,1-9,9)	7,1 (6,3-8,8)	6,1 (5,0-7,6)	0.002	-0.8 (-0.7, -1.0)	-0.8 (-0.7, -0.9)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ή ως διάμεσος (διάστημα εμπιστοσύνης, 25^ο-75^ο τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί ως $P < 0.05$. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις αναλύσεις προέκυψαν με βάση τη μέθοδο «πρόθεση για θεραπεία» (intention to treat analysis, ITT)

¹Οι συγκρίσεις μεταξύ των 3 ομάδων ανά ζεύγη έγιναν με διόρθωση Bonferroni.

² **Οι προσαρμοσμένες διαφορές για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν από την ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA).** Για όλες τις μεταβλητές που μελετήθηκαν έγινε προσαρμογή για την τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής στην αρχή της παρέμβασης, για την ομάδα παρέμβασης και για την ποσοστό απώλειας βάρους. Οι μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή λογαριθμοποιήθηκαν για να πραγματοποιηθεί η ανάλυση και στη συνέχεια απολογαριθμοποιήθηκαν και παρουσιάζονται σε αυτή τη μορφή.

³Non-HDL: ορίστηκε από την ολική χοληστερόλη αφαιρώντας την HDL χοληστερόλη.

HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, TG: τριγλυκερίδια, ALT: αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γ-GT: γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης, HOMA-IR: δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA

Πίνακας 7: Συγκεντρώσεις δεικτών φλεγμονής κατά τη διάρκεια της παρέμβασης και σύγκριση αυτών ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης

Μεταβλητές	Ομάδα Ελέγχου (ΟΕ) (N=14)		Ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΟΜΔ) (N=20)		Ομάδα Μεσογειακού Τρόπου Ζωής (ΟΜΤΖ) (N=21)		P ¹	Προσαρμοσμένες διαφορές ² (95% CI) ΟΜΔ σε σχέση με την ΟΕ	Προσαρμοσμένες διαφορές ² (95% CI) ΟΜΤΖ σε σχέση με την ΟΕ
	έναρξη	6μηνο	έναρξη	6μηνο	έναρξη	6μηνο			
IL10 (pg/ml)	2,4 (0,15-10,8)	9,3 (4,6-26,2)	3,3 (0,2-34,4)	3,4 (1,1-30,4)	8,4 (0,8-23,3)	13,7 (0,7-26)	0,34	-0,6 (-0,1, 3,1)	-0,4 (-0,1, 1,9)
% αλλαγή της IL10	103 (77,1, 684)		100 (52, 735)		103 (50, 183)		0,41	0,7 (-0,1, 4,5)	-0,4 (-0,1, 2,4)
IL6 (pg/ml)	4,1 (1,1 -36)	3,8 (1,6 – 7,9)	4,0 (0,9-22,5)	3,0 (0,8-10,1)	2,1 (0,8-39,1)	2,2 (0,8-17,7)	0,77	-0,8 (-0,2, 2,7)	1,1 (-0,3, 3,6)
% αλλαγή της IL6	103 (59 – 140)		69 (31 – 160)		84 (49 – 197)		0,91	-1,0 (-0,2, 4,2)	1,2 (-0,3, 5,0)
TNF-α (pg/ml)	1,7 (0,9-2,6)	1,6 (0,9- 2,3)	2,5 (1,4-3,1)	1,8 (0,7-2,9)	2,2 (1,4-3,6)	1,6 (1-2,2)	0,74	-0,9 (-0,5, 1,7)	-0,8 (-0,5, 1,5)
% αλλαγή της TNF-α	100 (60- 132)		77 (54- 127)		70 (48-110)		0,57	-0,8 (-0,4, 1,5)	-0,8 (-0,4, 1,5)
hs-CRP(g/dL)	1,3 (0,9-3,3)	1,4 (0,8-1,6)	2,2 (0,7-6,5)	1,4 (0,7-5,0)	1,9 (0,9-3,6)	1,8 (0,6-3,2)	0,94	-1,0 (-0,5, 2,0)	1,1 (-0,5, 2,2)
% αλλαγή της hs-CRP	95 (55-143)		75 (41 – 111)		75 (59 – 103)		0,93	-1,0 (-0,4, 2,1)	1,1 (-0,5, 2,3)
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	6,8 ±3,3	6,9±2,7	8,4±4,7	8,5±4,1	8,5±6,7	9,6±8,0	0,24	-0,4 (-2,2 , 1,5)	0,7 (-1,1 2,5)
% αλλαγή της αδιπονεκτίνης	106 ±21		112 ±35		115±25		0,66	3,3 (-20, 26)	8,1 (-15, 31)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως διάμεσος (διάστημα εμπιστοσύνης, 25°-75° τεταρτημόριο) αφού οι συνεχείς μεταβλητές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί ως P<0.05 .

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις αναλύσεις προέκυψαν με ανάλυση «βάσει πρωτοκόλλου» (Per Protocol Analysis, PPA)

¹Οι συγκρίσεις μεταξύ των 3 ομάδων ανά ζεύγη έγιναν με διόρθωση Bonferroni.

² **Οι προσαρμοσμένες διαφορές για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν από την ανάλυση συνδιακύμανσης(ANCOVA).** Για όλες τις μεταβλητές που μελετήθηκαν έγινε προσαρμογή για την τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής στην αρχή της παρέμβασης, για την ομάδα παρέμβασης και για το ποσοστό απώλειας βάρους. Οι μεταβλητές, επειδή δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή λογαριθμοποιήθηκαν για να πραγματοποιηθεί η ανάλυση και στη συνέχεια απολογαριθμοποιήθηκαν και παρουσιάζονται σε αυτή τη μορφή.

IL-10: ιντερλευκίνη 10, IL-6: ιντερλευκίνη 6, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης των όγκων, hs-CRP: υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή είχε ως στόχο να διερευνήσει τις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις μιας παρέμβασης βασισμένης είτε στη Μεσογειακή δίαιτα είτε στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, παράλληλα με απώλεια βάρους σε δείκτες φλεγμονής σε ένα δείγμα ατόμων με NAFLD, συγκριτικά με τη συνήθη κλινική πρακτική. Η ομάδα Μεσογειακής δίαιτας (ΟΜΔ) ακολούθησε ένα πρόγραμμα παρέμβασης με στόχο την αύξηση της προσκόλλησης στη μεσογειακή δίαιτα παράλληλα με απώλεια βάρους, ενώ η ομάδα Μεσογειακού τρόπου ζωής (ΟΜΤΖ) έλαβε και κάποιες επιπλέον οδηγίες για τη βελτίωση των συνηθειών ύπνου και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Αντίθετα, η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε κάποια παρέμβαση, παρά μόνο ένα υποθερμιδικό διαιτολόγιο στην έναρξη της μελέτης και κάποιες γραπτές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής.

Κατά την αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε στους 6 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης, φάνηκε ότι η ΟΜΔ και η ΟΜΤΖ, στις οποίες έγινε εντατικοποιημένη παρέμβαση, αύξησαν στατιστικά σημαντικά περισσότερο το δείκτη MedDietScore, και επομένως την προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό αντανakλά και σε αλλαγές και σε επίπεδο ομάδων τροφίμων, καθώς οι ΟΜΔ και ΟΜΤΖ, αύξησαν σημαντικά την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών, φρούτων και λαχανικών και μείωσαν σημαντικά την πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών, πατάτας, και κόκκινου κρέατος σε σχέση με την ΟΕ. Ακόμη, η ΟΜΔ αύξησε επιπλέον την κατανάλωση ξηρών καρπών και μείωσε την κατανάλωση γλυκών σε σχέση με την ΟΕ, ενώ τέλος η ΟΜΤΖ αύξησε την κατανάλωση ψαριών σε σύγκριση με την ΟΕ. Επίσης, στο τέλος της παρέμβασης, μόνο η ΟΜΤΖ αύξησε σημαντικά τα επίπεδα έντονης φυσικής δραστηριότητας συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς το συνολικό επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στις συνήθειες ώρες ύπνου αλλά η μέση ημερήσια ανάπαυση (σιέστα) αυξήθηκε μόνο στην ΟΜΤΖ συγκριτικά με την ΟΕ. Ακόμη, και οι 3 ομάδες, η ΟΜΔ, η ΟΜΤΖ, καθώς και η ομάδα ελέγχου, μείωσαν το σωματικό βάρος και τον δείκτη μάζας σώματος, με σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό απώλειας βάρους και σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του δείκτη BMI να παρατηρείται στις ΟΜΔ και ΟΜΤΖ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά σε βιοχημικά χαρακτηριστικά, η ΟΜΔ μείωσε σημαντικά τα επίπεδα των LDL και Non-HDL σε σχέση με την ΟΕ, ενώ ακόμη οι ΟΜΔ και ΟΜΤΖ μείωσαν σημαντικά το

επίπεδο ηπατικής ακαμψίας σε σχέση με την ΟΕ, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Τέλος, όσον αφορά στους δείκτες φλεγμονής που εκτιμήθηκαν και την ποσοστιαία αλλαγή τους κατά τον επανέλεγχο του 6μήνου σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης, δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η NAFLD αποτελεί τη συχνότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως και φαίνεται να είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας το οποίο τα τελευταία χρόνια αυξάνεται με ανησυχητικούς ρυθμούς [1-3]. Μέχρι σήμερα, η αντιμετώπιση της νόσου είναι βασισμένη στην τροποποίηση του τρόπου ζωής, καθώς δεν έχει βρεθεί και εγκριθεί κάποια άλλη ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για τη διαχείρισή της, ούτε φαρμακευτικά ούτε χειρουργικά [13]. Σύμφωνα με τη θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων, η φλεγμονή είναι ένας από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που φαίνεται να εμπλέκεται στην εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου [34]. Ακόμη, σε ασθενείς με NAFLD έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης και IL-10, οι οποίες διαθέτουν αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ αντίθετα υψηλά έχουν βρεθεί τα επίπεδα της CRP και προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF-α και η IL-6 [39, 40]. Από την άλλη η Μεσογειακή δίαιτα φαίνεται να είναι ένα από τα πιο υγιεινά διατροφικά πρότυπα, καθώς έχει συσχετιστεί με πολλές ευνοϊκές επιδράσεις για την υγεία, ενώ μάλιστα έχουν δημοσιευθεί και μελέτες που δείχνουν να ωφελεί και ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και ασθενείς με NAFLD, βελτιώνοντας την ηπατική στεάτωση και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά της NAFLD [23, 59-61]. Δεδομένου λοιπόν ότι ο μηχανισμός της φλεγμονής έχει προταθεί πως συμμετέχει ενεργά στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της NAFLD, καθώς και ότι μία από τις ευεργετικές ιδιότητες της μεσογειακής διαίτας είναι η αντιφλεγμονώδης δράση της, θα περιμέναμε ίσως η παρέμβαση βασισμένη στο πρότυπο της μεσογειακής διαίτας να οδηγήσει σε κάποια βελτίωση στους δείκτες φλεγμονής των ασθενών. Δυστυχώς όμως η παρούσα μελέτη δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου για κάποιον από τους δείκτες φλεγμονής που μετρήθηκαν ή την ποσοστιαία αλλαγή τους στην 6μηνη αξιολόγηση σε σχέση με την έναρξη.

Οι υπάρχουσες μελέτες που έχουν διερευνήσει την επίδραση της μεσογειακής διαίτας σε δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με NAFLD είναι πολύ περιορισμένες. Μια μελέτη παρατήρησης σε 73 ασθενείς με NAFLD έδειξε ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τον δείκτη MedDietScore, σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα

αδιπονεκτίνης, ενώ για άλλους δείκτες σχετικούς με φλεγμονή όπως ο TNF-α, η IL-6, η hs-CRP, η IL-8 και η IL-10 που εκτιμήθηκαν δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση [23]. Ακόμη, μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με NAFLD που διερεύνησε την επίδραση μιας δίαιτας μεσογειακού τύπου ή μιας χαμηλής σε λίπος δίαιτας σε σχέση με δείκτες φλεγμονής, έδειξε σημαντική μείωση των επιπέδων IL-6 και δυο υποδοχέων του TNF, τον TNFR60 και TNFR80, μετά από 1 χρόνο παρέμβασης με μεσογειακή δίαιτα, ενώ η δίαιτα χαμηλή σε λίπος, αύξησε σημαντικά τα επίπεδα των δύο αυτών υποδοχέων [234].

Σε άλλες κλινικές μελέτες που έχουν διερευνήσει την παρέμβαση με Μεσογειακή δίαιτα σε ασθενείς άλλων παθήσεων όπως διαβήτη, προδιαβήτη, υπέρταση, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπερλιπιδαιμίες και μεταβολικό σύνδρομο, η παρέμβαση με μεσογειακή δίαιτα έχει δείξει σημαντική μείωση στα επίπεδα κάποιων από τους δείκτες hs-CRP, CRP, IL-6, IL-7, IL-18 σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου [232]. Ακόμη, μια συστηματική ανασκόπηση 17 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς διαφόρων παθήσεων σχετιζόμενων με φλεγμονή, συνολικού δείγματος 2300 ενηλίκων ατόμων, έδειξε ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα hs-CRP και ιντερλευκίνης-6 [233]. Διαφαίνεται επομένως κάποια ευεργετική επίδραση της μεσογειακού τύπου δίαιτας και σε υγιείς άλλα και ασθενείς με νοσήματα και καταστάσεις που αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση NAFLD (π.χ. μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη, παχυσαρκία). Ο λόγος που στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου σε σχέση με δείκτες φλεγμονής, πιθανό να οφείλεται στο σχετικά μικρό δείγμα της μελέτης, καθώς αυτό περιορίζει τη στατιστική ισχύ για την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Τέλος, ένας ακόμη παράγοντας που πιθανόν να επηρέασε το αποτέλεσμα της μελέτης, είναι η χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης κατάσταση κατά την έναρξη της μελέτης στους εθελοντές, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να φανεί τόσο η επίδραση της παρέμβασης.

Η μελέτη αυτή διαθέτει κάποιους περιορισμούς. Ένα σχετικά υψηλό ποσοστό ατόμων εγκατέλειψε την ομάδα ελέγχου πριν την ολοκλήρωση της μελέτης. Παρόλα αυτά, η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο «πρόθεση για θεραπεία» με σκοπό να αναλυθεί όλο το αρχικό δείγμα και να μην χαθεί στατιστική ισχύς κατά την εξαγωγή των αποτελεσμάτων, χωρίς να υπάρξουν σημαντικές τροποποιήσεις στα βασικά συμπεράσματα της μελέτης από την ανάλυση «βάσει πρωτοκόλλου», κάτι που περιορίζει και την πιθανότητα σφάλματος της επίδρασης της παρέμβασης στην κύρια έκβαση της μελέτης. Ακόμη, ένα

μειονέκτημα της μελέτης ίσως ήταν και το ότι για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της NAFLD χρησιμοποιήθηκε η ελαστογραφία ήπατος και όχι η μέθοδος αναφοράς που είναι η βιοψία. Παρόλα αυτά, η μέθοδος αυτή έχει δειχθεί ότι είναι αρκετά ακριβής [282]. Τέλος, το σχετικά μικρό δείγμα της μελέτης ίσως να είναι η αιτία που δεν κατάφεραν να αναδειχθούν στατιστικά σημαντικές σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών, όπως για τους δείκτες φλεγμονής, λόγω μειωμένης στατιστικής ισχύος, ενώ ακόμη αυτό πιθανό επίσης να οφείλεται και σε ένα χαμηλό επίπεδο υποκλινικής φλεγμονής των εθελοντών κατά την έναρξη της μελέτης.

Παρόλα αυτά, η μελέτη αυτή διαθέτει κάποια σημαντικά πλεονεκτήματα. Είναι μια μονά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, επομένως ο σχεδιασμός αυτός και η παρουσία ομάδας ελέγχου μας επιτρέπει να εξάγουμε συμπεράσματα αιτίου-αποτελέσματος. Ακόμη, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, ο αριθμός σχετικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών που να έχουν εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα της μεσογειακής δίαιτας σε δείκτες φλεγμονής και άλλα χαρακτηριστικά σε ασθενείς με NAFLD είναι πολύ περιορισμένος. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης σε δείκτες φλεγμονής και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD παράλληλα με απώλεια βάρους, βασισμένη είτε στην Μεσογειακή Δίαιτα είτε στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, λαμβάνοντας υπόψη και συνήθειες του τρόπου ζωής όπως η σωματική δραστηριότητα και ο ύπνος, συγκριτικά με τη συνήθη κλινική πρακτική που ακολουθούν οι ασθενείς με NAFLD. Ένα ακόμη πλεονέκτημα της μελέτης ήταν το γεγονός ότι οι εθελοντές δεν είχαν αλλαγές στο σωματικό τους βάρος ή τη διατροφή τους κατά την έναρξη της παρέμβασης κάτι που θα μπορούσε να είχε επηρεάσει τα αποτελέσματα της δικής μας παρέμβασης. Τέλος, όσον αφορά στη διατροφική αξιολόγηση, η χρήση ενός ερωτηματολογίου FFQ και 2 ανακλήσεων 24ώρου σε κάθε χρονική στιγμή αξιολόγησης στη μελέτη, μας έδωσε τη δυνατότητα να έχουμε μια αρκετά αναλυτική και κατά το δυνατό αντιπροσωπευτική καταγραφή της κατανάλωσης τροφίμων.

Συμπερασματικά, η 6μηνη παρέμβαση σε ασθενείς με NAFLD, βασισμένη είτε στη Μεσογειακή δίαιτα είτε στον Μεσογειακό Τρόπο Ζωής παράλληλα με υποθερμιδική δίαιτα, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της ηπατικής ακαμψίας, συγκριτικά με τη συνήθη πρακτική αντιμετώπισης, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους των εθελοντών. Ωστόσο, δεν κατάφερε να αναδείξει σημαντικές βελτιώσεις σε δείκτες φλεγμονής στις ομάδες της εντατικοποιημένης παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Perumpail, B.J., et al., *An Overview of Dietary Interventions and Strategies to Optimize the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Diseases, 2017. **5**(4).
2. Manne, V., P. Handa, and K.V. Kowdley, *Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(1): p. 23-37.
3. Lim, H.W. and D.E. Bernstein, *Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics*. Clin Liver Dis, 2018. **22**(1): p. 39-57.
4. (EASL), E.A.f.t.S.o.t.L., *EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of Hepatology, 2016.
5. Benedict, M. and X. Zhang, *Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review*. World J Hepatol, 2017. **9**(16): p. 715-732.
6. Hashimoto, E., K. Tokushige, and J. Ludwig, *Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges*. Hepatol Res, 2015. **45**(1): p. 20-8.
7. Fan, J.G., S.U. Kim, and V.W. Wong, *New trends on obesity and NAFLD in Asia*. J Hepatol, 2017. **67**(4): p. 862-873.
8. Levene, A.P. and R.D. Goldin, *The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease*. Histopathology, 2012. **61**(2): p. 141-52.
9. Hossain, N., et al., *Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(11): p. 1224-9, 1229 e1-2.
10. Bhala, N., R. Younes, and E. Bugianesi, *Epidemiology and natural history of patients with NAFLD*. Curr Pharm Des, 2013. **19**(29): p. 5169-76.
11. Byrne, C.D. and G. Targher, *NAFLD: a multisystem disease*. J Hepatol, 2015. **62**(1 Suppl): p. S47-64.
12. Fazel, Y., et al., *Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease*. Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1017-25.
13. Pappachan, J.M., et al., *Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update*. J Clin Transl Hepatol, 2017. **5**(4): p. 384-393.
14. 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.
15. Li, L., et al., *Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies*. Obes Rev, 2016. **17**(6): p. 510-9.
16. Pang, Q., et al., *Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(5): p. 1650-62.
17. Georgoulis, M., et al., *The impact of cereal grain consumption on the development and severity of non-alcoholic fatty liver disease*. Eur J Nutr, 2014. **53**(8): p. 1727-35.
18. Zelber-Sagi, S., et al., *Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study*. J Hepatol, 2007. **47**(5): p. 711-7.
19. 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.
20. Abid, A., et al., *Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome*. J Hepatol, 2009. **51**(5): p. 918-24.
21. Mirmiran, P., et al., *Relationship between Diet and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Article*. Iran J Public Health, 2017. **46**(8): p. 1007-1017.
22. Han, J.M., et al., *Associations between intakes of individual nutrients or whole food groups and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults*. J Gastroenterol Hepatol, 2014. **29**(6): p. 1265-72.

23. Kontogianni, M.D., et al., *Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease*. Clin Nutr, 2014. **33**(4): p. 678-83.
24. Toshimitsu, K., et al., *Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis*. Nutrition, 2007. **23**(1): p. 46-52.
25. Musso, G., et al., *Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 909-16.
26. Krishna Mohan, I. and U.N. Das, *Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids*. Nutrition, 2001. **17**(2): p. 126-51.
27. Nobili, V., et al., *Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(4): p. 547-53.
28. Alwahsh, S.M. and R. Gebhardt, *Dietary fructose as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Arch Toxicol, 2017. **91**(4): p. 1545-1563.
29. Katsagoni, C.N., et al., *Associations Between Lifestyle Characteristics and the Presence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study*. Metab Syndr Relat Disord, 2017. **15**(2): p. 72-79.
30. Liu, Y., et al., *Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China*. J Epidemiol, 2013. **23**(2): p. 115-21.
31. Chitturi, S., et al., *HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity*. Hepatology, 2002. **36**(1): p. 142-9.
32. Hijona, E., et al., *Inflammatory mediators of hepatic steatosis*. Mediators Inflamm, 2010. **2010**: p. 837419.
33. Romeo, S., et al., *Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Genet, 2008. **40**(12): p. 1461-5.
34. Buzzetti, E., M. Pinzani, and E.A. Tsochatzis, *The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1038-48.
35. Browning, J.D. and J.D. Horton, *Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury*. J Clin Invest, 2004. **114**(2): p. 147-52.
36. Kawano, Y. and D.E. Cohen, *Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease*. J Gastroenterol, 2013. **48**(4): p. 434-41.
37. Koo, S.H., *Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis*. Clin Mol Hepatol, 2013. **19**(3): p. 210-5.
38. Sanyal, A.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1183-92.
39. Stojšavljević, S., et al., *Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(48): p. 18070-91.
40. 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.
41. Adolph, T.E., et al., *Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(8).
42. Compare, D., et al., *Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012. **22**(6): p. 471-6.
43. Rivera, C.A., et al., *Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis*. J Hepatol, 2007. **47**(4): p. 571-9.
44. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Hepatol, 2012. **11**(4): p. 440-9.
45. Fracanzani, A.L., et al., *Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes*. Hepatology, 2008. **48**(3): p. 792-8.
46. Obika, M. and H. Noguchi, *Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease*. Exp Diabetes Res, 2012. **2012**: p. 145754.

47. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(36): p. 12956-80.
48. Chen, J., et al., *Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis*. Hepatol Res, 2014. **44**(8): p. 854-62.
49. Xie, Q., et al., *The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e92772.
50. Vilar-Gomez, E. and N. Chalasani, *Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers*. J Hepatol, 2017.
51. Francque, S.M., et al., *Noninvasive assessment of nonalcoholic fatty liver disease in obese or overweight patients*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(10): p. 1162-8; quiz e87.
52. Vizuite, J., et al., *Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview of Present and Future Therapies*. J Clin Transl Hepatol, 2017. **5**(1): p. 67-75.
53. Hannah, W.N., Jr. and S.A. Harrison, *Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Dig Dis Sci, 2016. **61**(5): p. 1365-74.
54. Dongiovanni, P., et al., *Nutritional therapy for nonalcoholic fatty liver disease*. J Nutr Biochem, 2016. **29**: p. 1-11.
55. Musso, G., et al., *Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Diabetologia, 2012. **55**(4): p. 885-904.
56. Vilar-Gomez, E., et al., *Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis*. Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 367-78 e5; quiz e14-5.
57. Glass, L.M., et al., *Total body weight loss of $\geq 10\%$ is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(4): p. 1024-30.
58. Haufe, S., et al., *Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects*. Hepatology, 2011. **53**(5): p. 1504-14.
59. Elhayany, A., et al., *A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study*. Diabetes Obes Metab, 2010. **12**(3): p. 204-9.
60. Estruch, R., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. N Engl J Med, 2013. **368**(14): p. 1279-90.
61. Ryan, M.C., et al., *The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2013. **59**(1): p. 138-43.
62. Church, T.S., et al., *Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2006. **130**(7): p. 2023-30.
63. Kang, H., et al., *Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(10): p. 2247-53.
64. Krasnoff, J.B., et al., *Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2008. **47**(4): p. 1158-66.
65. Orzi, L.A., et al., *Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(10): p. 1398-411.
66. Zhang, H.J., et al., *Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study*. Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(2): p. 284-289.
67. Houghton, D., et al., *Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(1): p. 96-102 e3.

68. Thoma, C., C.P. Day, and M.I. Trenell, *Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review*. J Hepatol, 2012. **56**(1): p. 255-66.
69. Sato, K., et al., *Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Nutrition, 2015. **31**(7-8): p. 923-30.
70. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology*. Gastroenterology, 2012. **142**(7): p. 1592-609.
71. Bjelakovic, G., et al., *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2007. **297**(8): p. 842-57.
72. Del Ben, M., et al., *The role of nutraceuticals for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Br J Clin Pharmacol, 2017. **83**(1): p. 88-95.
73. Yu, L., M. Yuan, and L. Wang, *The effect of omega-3 unsaturated fatty acids on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of RCTs*. Pak J Med Sci, 2017. **33**(4): p. 1022-1028.
74. Takahashi, Y., et al., *Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(13): p. 3777-85.
75. Ratziu, 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.
76. Belfort, R., et al., *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2297-307.
77. Aithal, G.P., et al., *Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1176-84.
78. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1675-85.
79. Gawrieh, S. and N. Chalasani, *Pharmacotherapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Semin Liver Dis, 2015. **35**(3): p. 338-48.
80. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association*. Hepatology, 2012. **55**(6): p. 2005-23.
81. Haukeland, J.W., et al., *Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial*. Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(7): p. 853-60.
82. Lavine, J.E., et al., *Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial*. JAMA, 2011. **305**(16): p. 1659-68.
83. Rakoski, M.O., et al., *Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(10): p. 1211-21.
84. Dima, A., A.G. Marinescu, and A.C. Dima, *Non-alcoholic fatty liver disease and the statins treatment*. Rom J Intern Med, 2012. **50**(1): p. 19-25.
85. Gomez-Dominguez, E., et al., *A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**(11): p. 1643-7.
86. Kargiotis, K., et al., *Effect of rosuvastatin on non-alcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolaemia: a preliminary report*. Curr Vasc Pharmacol, 2014. **12**(3): p. 505-11.
87. Zeng, T., et al., *Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014. **26**(6): p. 646-53.

88. Leuschner, U.F., et al., *High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Hepatology, 2010. **52**(2): p. 472-9.
89. Ratziu, V., et al., *A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis*. J Hepatol, 2011. **54**(5): p. 1011-9.
90. Dufour, J.F., et al., *Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(12): p. 1537-43.
91. Yamashita, A., et al., *Macrophage-adipocyte interaction: marked interleukin-6 production by lipopolysaccharide*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(11): p. 2549-52.
92. Yoneda, M., et al., *High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH*. J Gastroenterol, 2007. **42**(7): p. 573-82.
93. Kerner, A., et al., *Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(1): p. 193-7.
94. Paredes-Turrubiarde, G., et al., *Severity of non-alcoholic fatty liver disease is associated with high systemic levels of tumor necrosis factor alpha and low serum interleukin 10 in morbidly obese patients*. Clin Exp Med, 2016. **16**(2): p. 193-202.
95. Kogiso, T., et al., *High-sensitivity C-reactive protein as a serum predictor of nonalcoholic fatty liver disease based on the Akaike Information Criterion scoring system in the general Japanese population*. J Gastroenterol, 2009. **44**(4): p. 313-21.
96. Uchihara, M. and N. Izumi, *[High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP): a promising biomarker for the screening of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)]*. Nihon Rinsho, 2006. **64**(6): p. 1133-8.
97. Siebler, J., P.R. Galle, and M.M. Weber, *The gut-liver-axis: endotoxemia, inflammation, insulin resistance and NASH*. J Hepatol, 2008. **48**(6): p. 1032-4.
98. Hadizadeh, F., E. Faghihmani, and P. Adibi, *Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers*. World J Gastrointest Pathophysiol, 2017. **8**(2): p. 11-26.
99. Oda, E. and K. Watanabe, *High-sensitivity C-reactive protein and metabolic syndrome (insulin resistance syndrome), including nonalcoholic steatohepatitis*. J Gastroenterol, 2008. **43**(4): p. 312-3; author reply 313.
100. Tomita, K., et al., *Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice*. Gut, 2006. **55**(3): p. 415-24.
101. Bahcecioglu, I.H., et al., *Levels of serum hyaluronic acid, TNF-alpha and IL-8 in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(65): p. 1549-53.
102. Lebensztejn, D.M., et al., *Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors in obese children with NAFLD*. Adv Med Sci, 2010. **55**(1): p. 74-9.
103. Jarrar, M.H., et al., *Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **27**(5): p. 412-21.
104. Kugelman, M., et al., *Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E*. Hepatology, 2003. **38**(2): p. 413-9.
105. Seo, Y.Y., et al., *Tumor Necrosis Factor-alpha as a Predictor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Follow-Up Study*. Endocrinol Metab (Seoul), 2013. **28**(1): p. 41-5.
106. Hui, J.M., et al., *Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin?* Hepatology, 2004. **40**(1): p. 46-54.
107. Alaaeddine, N., et al., *TNF-alpha messenger ribonucleic acid (mRNA) in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Eur Cytokine Netw, 2012. **23**(3): p. 107-11.
108. Abiru, S., et al., *Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis*. Liver Int, 2006. **26**(1): p. 39-45.

109. Crespo, J., et al., *Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients*. Hepatology, 2001. **34**(6): p. 1158-63.
110. Manco, M., et al., *Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Clin Pathol, 2007. **127**(6): p. 954-60.
111. Tokushige, K., et al., *Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis*. J Hepatol, 2007. **46**(6): p. 1104-10.
112. Wang, J.K., et al., *Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at sites -308 and -238 with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis*. J Gastroenterol Hepatol, 2012. **27**(4): p. 670-6.
113. Hu, Z.W., et al., *Tumor necrosis factor--alpha gene promoter polymorphisms in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver diseases*. Acta Gastroenterol Belg, 2009. **72**(2): p. 215-21.
114. Kopp, H.P., et al., *Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(6): p. 1042-7.
115. Pickup, J.C., et al., *Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes*. Life Sci, 2000. **67**(3): p. 291-300.
116. Pradhan, A.D., et al., *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. JAMA, 2001. **286**(3): p. 327-34.
117. Senn, J.J., et al., *Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes*. Diabetes, 2002. **51**(12): p. 3391-9.
118. Rotter, V., I. Nagaev, and U. Smith, *Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects*. J Biol Chem, 2003. **278**(46): p. 45777-84.
119. Senn, J.J., et al., *Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes*. J Biol Chem, 2003. **278**(16): p. 13740-6.
120. Klover, P.J., et al., *Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice*. Diabetes, 2003. **52**(11): p. 2784-9.
121. Wunderlich, F.T., et al., *Interleukin-6 signaling in liver-parenchymal cells suppresses hepatic inflammation and improves systemic insulin action*. Cell Metab, 2010. **12**(3): p. 237-49.
122. Carulli, L., et al., *Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis*. Dig Liver Dis, 2009. **41**(11): p. 823-8.
123. 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.
124. Marra, F. and C. Bertolani, *Adipokines in liver diseases*. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 957-69.
125. den Boer, M.A., et al., *Endogenous interleukin-10 protects against hepatic steatosis but does not improve insulin sensitivity during high-fat feeding in mice*. Endocrinology, 2006. **147**(10): p. 4553-8.
126. Cintra, D.E., et al., *Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver*. J Hepatol, 2008. **48**(4): p. 628-37.
127. Zahran, W.E., et al., *Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression*. Indian J Clin Biochem, 2013. **28**(2): p. 141-6.
128. Asrih, M. and F.R. Jornayvaz, *Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance*. J Endocrinol, 2013. **218**(3): p. R25-36.
129. He, J., et al., *Interleukin-1alpha inhibits insulin signaling with phosphorylating insulin receptor substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes*. Mol Endocrinol, 2006. **20**(1): p. 114-24.

130. Kamari, Y., et al., *Lack of interleukin-1alpha or interleukin-1beta inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice*. J Hepatol, 2011. **55**(5): p. 1086-94.
131. Liu, Q., S. Bengmark, and S. Qu, *The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Lipids Health Dis, 2010. **9**: p. 42.
132. Nozaki, Y., et al., *Polymorphisms of interleukin-1 beta and beta 3-adrenergic receptor in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Alcohol Clin Exp Res, 2004. **28**(8 Suppl Proceedings): p. 106S-110S.
133. Lagathu, C., et al., *Long-term treatment with interleukin-1beta induces insulin resistance in murine and human adipocytes*. Diabetologia, 2006. **49**(9): p. 2162-73.
134. Jager, J., et al., *Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression*. Endocrinology, 2007. **148**(1): p. 241-51.
135. Kumar, R., et al., *Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease*. Indian J Med Res, 2012. **136**(2): p. 229-36.
136. Stanton, M.C., et al., *Inflammatory Signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice*. J Inflamm (Lond), 2011. **8**: p. 8.
137. Stienstra, R., et al., *Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity*. Hepatology, 2010. **51**(2): p. 511-22.
138. Zhang, Y.P., X.X. Yao, and X. Zhao, *Interleukin-1 beta up-regulates tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 mRNA and phosphorylation of c-jun N-terminal kinase and p38 in hepatic stellate cells*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(9): p. 1392-6.
139. Ritze, Y., et al., *Lactobacillus rhamnosus GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e80169.
140. Meier, C.A., et al., *IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: a possible link to the resistance to leptin?* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 1184-8.
141. Somm, E., et al., *Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents*. Diabetologia, 2006. **49**(2): p. 387-93.
142. Pihlajamaki, J., et al., *Serum interleukin 1 receptor antagonist as an independent marker of non-alcoholic steatohepatitis in humans*. J Hepatol, 2012. **56**(3): p. 663-70.
143. Esposito, K., et al., *Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(8): p. 3864-6.
144. Fischer, C.P., et al., *Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans*. Clin Immunol, 2005. **117**(2): p. 152-60.
145. Li, Y., et al., *Plasma interleukin-18/interleukin-18 binding protein ratio in Chinese with NAFLD*. Hepatogastroenterology, 2010. **57**(97): p. 103-6.
146. Wang, H.N., et al., *Inhibition of hepatic interleukin-18 production by rosiglitazone in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(47): p. 7240-6.
147. Polyzos, S.A., J. Kountouras, and C.S. Mantzoros, *Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease*. Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1062-79.
148. Polyzos, S.A., et al., *Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. Metabolism, 2011. **60**(3): p. 313-26.
149. Younossi, Z.M., et al., *A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH)*. Obes Surg, 2008. **18**(11): p. 1430-7.
150. Shimada, M., et al., *Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(9): p. 1931-8.
151. Ferrucci, L., et al., *Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(2): p. 439-46.

152. Ebrahimi, M., et al., *Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and auto-immunity*. Acta Cardiol, 2009. **64**(3): p. 321-7.
153. Tardivo, A.P., et al., *Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome*. Climacteric, 2015. **18**(2): p. 290-8.
154. Myhrstad, M.C., et al., *Effect of marine n-3 fatty acids on circulating inflammatory markers in healthy subjects and subjects with cardiovascular risk factors*. Inflamm Res, 2011. **60**(4): p. 309-19.
155. Lin, N., et al., *What is the impact of n-3 PUFAs on inflammation markers in Type 2 diabetic mellitus populations?: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Lipids Health Dis, 2016. **15**: p. 133.
156. Minihaane, A.M., et al., *Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation*. Br J Nutr, 2015. **114**(7): p. 999-1012.
157. Baer, D.J., et al., *Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(6): p. 969-73.
158. Santos, S., A. Oliveira, and C. Lopes, *Systematic review of saturated fatty acids on inflammation and circulating levels of adipokines*. Nutr Res, 2013. **33**(9): p. 687-95.
159. Giugliano, D., A. Ceriello, and K. Esposito, *The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(4): p. 677-85.
160. Teng, K.T., et al., *Effects of amount and type of dietary fats on postprandial lipemia and thrombogenic markers in individuals with metabolic syndrome*. Atherosclerosis, 2015. **242**(1): p. 281-7.
161. Steckhan, N., et al., *Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis*. Nutrition, 2016. **32**(3): p. 338-48.
162. Spadaro, L., et al., *Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease*. Dig Liver Dis, 2008. **40**(3): p. 194-9.
163. Tanaka, N., et al., *Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis*. J Clin Gastroenterol, 2008. **42**(4): p. 413-8.
164. Sanyal, A.J., et al., *No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial*. Gastroenterology, 2014. **147**(2): p. 377-84 e1.
165. Janczyk, W., et al., *Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial*. J Pediatr, 2015. **166**(6): p. 1358-63 e1-3.
166. O'Connor, L., et al., *Intakes and sources of dietary sugars and their association with metabolic and inflammatory markers*. Clin Nutr, 2017.
167. Galland, L., *Diet and inflammation*. Nutr Clin Pract, 2010. **25**(6): p. 634-40.
168. Levitan, E.B., et al., *Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein*. Metabolism, 2008. **57**(3): p. 437-43.
169. Du, H., et al., *Glycemic index and glycemic load in relation to food and nutrient intake and metabolic risk factors in a Dutch population*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(3): p. 655-61.
170. Pittas, A.G., et al., *The effects of the dietary glycemic load on type 2 diabetes risk factors during weight loss*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(12): p. 2200-9.
171. Griffith, J.A., et al., *Association between dietary glycemic index, glycemic load, and high-sensitivity C-reactive protein*. Nutrition, 2008. **24**(5): p. 401-6.
172. Buyken, A.E., et al., *Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies*. Am J Clin Nutr, 2014. **99**(4): p. 813-33.
173. Ma, Y., et al., *Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study*. Nutrition, 2008. **24**(10): p. 941-9.

174. Bo, S., et al., *Diet or exercise: what is more effective in preventing or reducing metabolic alterations?* Eur J Endocrinol, 2008. **159**(6): p. 685-91.
175. Chun, O.K., et al., *Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults.* J Nutr, 2008. **138**(4): p. 753-60.
176. Oyama, J., et al., *Green tea catechins improve human forearm vascular function and have potent anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in smokers.* Intern Med, 2010. **49**(23): p. 2553-9.
177. Amiot, M.J., C. Riva, and A. Vinet, *Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review.* Obes Rev, 2016. **17**(7): p. 573-86.
178. Rankin, J.W., et al., *Effect of raisin consumption on oxidative stress and inflammation in obesity.* Diabetes Obes Metab, 2008. **10**(11): p. 1086-96.
179. Clerici, C., et al., *Novel soy germ pasta improves endothelial function, blood pressure, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2011. **34**(9): p. 1946-8.
180. Yang, X., et al., *The effects of a lupin-enriched diet on oxidative stress and factors influencing vascular function in overweight subjects.* Antioxid Redox Signal, 2010. **13**(10): p. 1517-24.
181. Suen, J., et al., *Effect of Flavonoids on Oxidative Stress and Inflammation in Adults at Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review.* Healthcare (Basel), 2016. **4**(3).
182. Faghihzadeh, F., et al., *Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Nutr Res, 2014. **34**(10): p. 837-43.
183. Chachay, V.S., et al., *Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2014. **12**(12): p. 2092-103 e1-6.
184. Andrade, J.M., et al., *Resveratrol attenuates hepatic steatosis in high-fat fed mice by decreasing lipogenesis and inflammation.* Nutrition, 2014. **30**(7-8): p. 915-9.
185. Aguirre, L., et al., *Effects of resveratrol and other polyphenols in hepatic steatosis.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(23): p. 7366-80.
186. Haidari, F.P., et al., *Association between Serum Vitamin D Level and Glycemic and Inflammatory Markers in Non-obese Patients with Type 2 Diabetes.* Iran J Med Sci, 2016. **41**(5): p. 367-73.
187. Witham, M.D., et al., *Effects of vitamin D supplementation on markers of vascular function after myocardial infarction--a randomised controlled trial.* Int J Cardiol, 2013. **167**(3): p. 745-9.
188. Zittermann, A., et al., *Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers.* Am J Clin Nutr, 2009. **89**(5): p. 1321-7.
189. Grossmann, R.E., et al., *Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation.* Eur J Clin Nutr, 2012. **66**(9): p. 1072-4.
190. Agbalalah, T., et al., *Impact of vitamin D supplementation on endothelial and inflammatory markers in adults: A systematic review.* J Steroid Biochem Mol Biol, 2017. **173**: p. 292-300.
191. Sharifi, N., et al., *Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial.* Endocrine, 2014. **47**(1): p. 70-80.
192. Fernandes, R., et al., *Effects of inulin-type fructans, galacto-oligosaccharides and related synbiotics on inflammatory markers in adult patients with overweight or obesity: A systematic review.* Clin Nutr, 2017. **36**(5): p. 1197-1206.
193. Ma, Y.Y., et al., *Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis.* World J Gastroenterol, 2013. **19**(40): p. 6911-8.
194. Al-Muzafar, H.M. and K.A. Amin, *Probiotic mixture improves fatty liver disease by virtue of its action on lipid profiles, leptin, and inflammatory biomarkers.* BMC Complement Altern Med, 2017. **17**(1): p. 43.

195. Nursalim, A., U.U. Madina, and C.R. Lesmana, *The Role of Probiotic in Reducing Hepatic Inflammation Among NAFLD Patients: an Evidence-based Case Report*. Acta Med Indones, 2016. **48**(4): p. 327-334.
196. Malaguarnera, M., et al., *Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis*. Dig Dis Sci, 2012. **57**(2): p. 545-53.
197. Eslamparast, T., et al., *Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. Am J Clin Nutr, 2014. **99**(3): p. 535-42.
198. Asgharian, A., et al., *The Effect of Symbiotic Supplementation on Liver Enzymes, C-reactive Protein and Ultrasound Findings in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Trial*. Int J Prev Med, 2016. **7**: p. 59.
199. Ekhlasi, G., et al., *Effects of symbiotic and vitamin E supplementation on blood pressure, nitric oxide and inflammatory factors in non-alcoholic fatty liver disease*. EXCLI J, 2017. **16**: p. 278-290.
200. Tagliari, E., et al., *The Impact of the Use of Symbiotics in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Rat Model*. Arq Bras Cir Dig, 2017. **30**(3): p. 211-215.
201. Esmailzadeh, A., et al., *Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(6): p. 1489-97.
202. Hermsdorff, H.H., et al., *Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study*. Nutr Metab (Lond), 2010. **7**: p. 42.
203. Ma, Y., et al., *Association between dietary fiber and serum C-reactive protein*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(4): p. 760-6.
204. Kaliora, A.C., et al., *The effect of minimal dietary changes with raisins in NAFLD patients with non-significant fibrosis: a randomized controlled intervention*. Food Funct, 2016. **7**(11): p. 4533-4544.
205. Barona, J., et al., *Grape consumption increases anti-inflammatory markers and upregulates peripheral nitric oxide synthase in the absence of dyslipidemias in men with metabolic syndrome*. Nutrients, 2012. **4**(12): p. 1945-57.
206. Guo, H., et al., *Effects of bayberry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease*. Nutrition, 2014. **30**(2): p. 198-203.
207. Lefevre, M. and S. Jonnalagadda, *Effect of whole grains on markers of subclinical inflammation*. Nutr Rev, 2012. **70**(7): p. 387-96.
208. Lutsey, P.L., et al., *Whole grain intake and its cross-sectional association with obesity, insulin resistance, inflammation, diabetes and subclinical CVD: The MESA Study*. Br J Nutr, 2007. **98**(2): p. 397-405.
209. Nettleton, J.A., et al., *Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(6): p. 1369-79.
210. Hajhashemi, P., et al., *Whole-grain intake favorably affects markers of systemic inflammation in obese children: a randomized controlled crossover clinical trial*. Mol Nutr Food Res, 2014. **58**(6): p. 1301-8.
211. Yannakoulia, M., et al., *A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women*. Metabolism, 2008. **57**(6): p. 824-30.
212. Stancliffe, R.A., T. Thorpe, and M.B. Zemel, *Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(2): p. 422-30.
213. Labonte, M.E., et al., *Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults*. Am J Clin Nutr, 2013. **97**(4): p. 706-17.

214. Bordoni, A., et al., *Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017. **57**(12): p. 2497-2525.
215. Souza, P.A.L., A. Marcadenti, and V.L. Portal, *Effects of Olive Oil Phenolic Compounds on Inflammation in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease*. Nutrients, 2017. **9**(10).
216. Schwingshackl, L., M. Christoph, and G. Hoffmann, *Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis*. Nutrients, 2015. **7**(9): p. 7651-75.
217. Casas-Agustench, P., et al., *Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011. **21**(2): p. 126-35.
218. Salas-Salvado, J., et al., *Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease*. Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(5): p. 651-9.
219. Mazidi, M., et al., *Impact of different types of tree nut, peanut, and soy nut consumption on serum C-reactive protein (CRP): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(44): p. e5165.
220. Hermsdorff, H.H., et al., *A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight/obese subjects*. Eur J Nutr, 2011. **50**(1): p. 61-9.
221. Salehi-Abargouei, A., et al., *Effects of non-soy legume consumption on C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis*. Nutrition, 2015. **31**(5): p. 631-9.
222. Telle-Hansen, V.H., et al., *Does dietary fat affect inflammatory markers in overweight and obese individuals?-a review of randomized controlled trials from 2010 to 2016*. Genes Nutr, 2017. **12**: p. 26.
223. Smidowicz, A. and J. Regula, *Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations*. Adv Nutr, 2015. **6**(6): p. 738-47.
224. Johansson-Persson, A., et al., *A high intake of dietary fiber influences C-reactive protein and fibrinogen, but not glucose and lipid metabolism, in mildly hypercholesterolemic subjects*. Eur J Nutr, 2014. **53**(1): p. 39-48.
225. King, D.E., B.M. Egan, and M.E. Geesey, *Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein*. Am J Cardiol, 2003. **92**(11): p. 1335-9.
226. Eichelmann, F., et al., *Effect of plant-based diets on obesity-related inflammatory profiles: a systematic review and meta-analysis of intervention trials*. Obes Rev, 2016. **17**(11): p. 1067-1079.
227. Asemi, Z., et al., *A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes*. Nutrition, 2013. **29**(4): p. 619-24.
228. Razavi Zade, M., et al., *The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial*. Liver Int, 2016. **36**(4): p. 563-71.
229. Shivappa, N., et al., *Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study*. Mol Nutr Food Res, 2017. **61**(6).
230. Chrysohooou, C., et al., *Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(1): p. 152-8.
231. Esposito, K., et al., *Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial*. JAMA, 2003. **289**(14): p. 1799-804.
232. Ahluwalia, N., et al., *Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome*. Diabetes Metab, 2013. **39**(2): p. 99-110.

233. Schwingshackl, L. and G. Hoffmann, *Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014. **24**(9): p. 929-39.
234. Urpi-Sarda, M., et al., *The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease*. *J Nutr*, 2012. **142**(6): p. 1019-25.
235. Gjevestad, G.O., K.B. Holven, and S.M. Ulven, *Effects of Exercise on Gene Expression of Inflammatory Markers in Human Peripheral Blood Cells: A Systematic Review*. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2015. **9**(7): p. 34.
236. You, T., et al., *Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms*. *Sports Med*, 2013. **43**(4): p. 243-56.
237. Lee, I.M., et al., *Physical activity and inflammation in a multiethnic cohort of women*. *Med Sci Sports Exerc*, 2012. **44**(6): p. 1088-96.
238. Mora, S., et al., *Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms*. *Circulation*, 2007. **116**(19): p. 2110-8.
239. Rombaldi, A.J., et al., *Cross-Sectional and Prospective Associations between Physical Activity and C-Reactive Protein in Males*. *PLoS One*, 2015. **10**(5): p. e0125984.
240. Sabiston, C.M., et al., *Vigorous physical activity and low-grade systemic inflammation in adolescent boys and girls*. *Int J Pediatr Obes*, 2010. **5**(6): p. 509-15.
241. Marcell, T.J., et al., *Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin*. *Metabolism*, 2005. **54**(4): p. 533-41.
242. Balducci, S., et al., *Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES)*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(6): p. 1347-54.
243. Balducci, S., et al., *Supervised exercise training counterbalances the adverse effects of insulin therapy in overweight/obese subjects with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(1): p. 39-41.
244. Arikawa, A.Y., et al., *Sixteen weeks of exercise reduces C-reactive protein levels in young women*. *Med Sci Sports Exerc*, 2011. **43**(6): p. 1002-9.
245. Campbell, P.T., et al., *A yearlong exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women*. *Med Sci Sports Exerc*, 2009. **41**(8): p. 1533-9.
246. Donges, C.E., R. Duffield, and E.J. Drinkwater, *Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition*. *Med Sci Sports Exerc*, 2010. **42**(2): p. 304-13.
247. Kohut, M.L., et al., *Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults*. *Brain Behav Immun*, 2006. **20**(3): p. 201-9.
248. Kadoglou, N.P., et al., *The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007. **14**(6): p. 837-43.
249. Nicklas, B.J., et al., *Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people*. *J Am Geriatr Soc*, 2008. **56**(11): p. 2045-52.
250. Olson, T.P., et al., *Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women*. *Int J Obes (Lond)*, 2007. **31**(6): p. 996-1003.
251. Brooks, N., et al., *Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes*. *Int J Med Sci*, 2006. **4**(1): p. 19-27.
252. Balducci, S., et al., *Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010. **20**(8): p. 608-17.

253. Jorge, M.L., et al., *The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Metabolism*, 2011. **60**(9): p. 1244-52.
254. Swift, D.L., et al., *Effect of exercise training modality on C-reactive protein in type 2 diabetes*. *Med Sci Sports Exerc*, 2012. **44**(6): p. 1028-34.
255. Hayashino, Y., et al., *Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Metabolism*, 2014. **63**(3): p. 431-40.
256. Fedewa, M.V., E.D. Hathaway, and C.L. Ward-Ritacco, *Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials*. *Br J Sports Med*, 2017. **51**(8): p. 670-676.
257. Neves Miranda, V.P., et al., *Inflammatory markers in relation to body composition, physical activity and assessment of nutritional status of the adolescents*. *Nutr Hosp*, 2015. **31**(5): p. 1920-7.
258. Alvarez, G.G. and N.T. Ayas, *The impact of daily sleep duration on health: a review of the literature*. *Prog Cardiovasc Nurs*, 2004. **19**(2): p. 56-9.
259. Faraut, B., et al., *Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery*. *Sleep Med Rev*, 2012. **16**(2): p. 137-49.
260. Solarz, D.E., J.M. Mullington, and H.K. Meier-Ewert, *Sleep, inflammation and cardiovascular disease*. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012. **4**: p. 2490-501.
261. Haack, M., E. Sanchez, and J.M. Mullington, *Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers*. *Sleep*, 2007. **30**(9): p. 1145-52.
262. Meier-Ewert, H.K., et al., *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(4): p. 678-83.
263. Vgontzas, A.N., et al., *Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(5): p. 2119-26.
264. van Leeuwen, W.M., et al., *Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP*. *PLoS One*, 2009. **4**(2): p. e4589.
265. Irwin, M.R., R. Olmstead, and J.E. Carroll, *Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation*. *Biol Psychiatry*, 2016. **80**(1): p. 40-52.
266. Frey, D.J., M. Fleshner, and K.P. Wright, Jr., *The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults*. *Brain Behav Immun*, 2007. **21**(8): p. 1050-7.
267. Redwine, L., et al., *Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(10): p. 3597-603.
268. Shearer, W.T., et al., *Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight*. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. **107**(1): p. 165-70.
269. Vgontzas, A.N., et al., *Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007. **292**(1): p. E253-61.
270. Bach-Faig, A., et al., *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. *Public Health Nutr*, 2011. **14**(12A): p. 2274-84.
271. Locke, E.A.a.G.P.L., *Goal setting theory, in Motivation: Theory and research*, H.F.O. N, ed. E. Neil and M.D. Jr. 1994.
272. Gable, J., *Counselling skills for dietitians*. 2007: Blackwell Publishing.
273. Rollnick, S., P. Mason, and C. Butler, *Health Behavior Change: A Guide for practitioners*. 1999: ChurchillLivingstone.

274. Christina, K., *Η επίδραση του μεσογειακού τρόπου ζωής σε βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος*, in Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. 2016.
275. S.A.Kavouras, *Development, reliability and validity of a physical activity questionnaire for estimating energy expenditure in Greek adults*. Science & Sports, 2016. **31**(3).
276. Ainsworth, B.E., et al., *Comparison of three methods for measuring the time spent in physical activity*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(9 Suppl): p. S457-64.
277. Soldatos, C.R., D.G. Dikeos, and T.J. Paparrigopoulos, *The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale*. J Psychosom Res, 2003. **55**(3): p. 263-7.
278. Moshfegh, A.J., *Improved method for the 24-hour dietary recall for use in national surveys*. . Vol. **13**. 1999: FASEB J.
279. Bountziouka, V., *Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: Methodological considerations*. . 2012: Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.
280. Panagiotakos, D.B., *MedDietScore: A computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk*. Vol. 83. 2006: Comput. Methods Prog. Biomed.
281. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
282. Papagianni, M., A. Sofogianni, and K. Tziomalos, *Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Hepatol, 2015. **7**(4): p. 638-48.
283. Qu, H., et al., *Associations between longer habitual day napping and non-alcoholic fatty liver disease in an elderly Chinese population*. PLoS One, 2014. **9**(8): p. e105583.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΩΔΙΚΟΣ:



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

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

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΜΦΩΝΗΤΙΚΟ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

ΕΓΩ, Ο/Η

ΚΑΤΟΙΚΟΣ

ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΓΓΡΑΦΟ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΩ ΚΑΙ ΠΙΣΤΟΠΟΙΩ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ:

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

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

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

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

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

ΟΝΟΜΑ:

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

II. Ερωτηματολόγιο Δημογραφικών Χαρακτηριστικών

Δημογραφικό Ερωτηματολόγιο

Κωδικός

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

III. Ερωτηματολόγιο Φυσικής δραστηριότητας (ΗΡΑQ)

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

Κωδικός

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

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____

- Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;

Όχι ☐ → προχωρήστε στην ενότητα 2

Ναι ☐ Πόσες μέρες; _____ (1)

- Πόσες ώρες τη μέρα κατά μέσο όρο; _____ ώρες/ ημέρα εργασίας(2)
- Εκ των οποίων πόσο χρόνο κατά μέσο όρο καταναλώσατε:

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

- Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνηση σας **από και προς** τη δουλειά σας αυτές τις μέρες; _____ λεπτά/ ημέρα (7)
- Εκ του οποίου χρόνου** πόση ώρα α) περπατήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(8)
β) οδηγήσατε; _____ λεπτά/ ημέρα που πήγα στη δουλειά(9)

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες (κατά μέσο όρο) **την ημέρα**:
 - κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____ ώρες/ ημέρα (10)
 - είδατε τηλεόραση-βίντεο; _____ ώρες/ ημέρα (11)
- Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες **συνολικά** καταναλώσατε:
 - για ελαφριές δουλειές σπιτιού (π.χ. μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (12)
 - για βαριές δουλειές σπιτιού (π.χ. πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ); _____ ώρες/ εβδομάδα (13)
 - για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____ ώρες/ εβδομάδα (14)

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

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

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

- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε;

Ναι ☐ Όχι ☐

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

	Ώρες/ εβδομάδα	
		(18)
		(19)
		(20)

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

Μοτοσικλέτα ☐ Ι.Χ. ☐ Περπατώντας ☐ Ποδήλατο ☐

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

IV. Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (FFQ)



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

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

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

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

Ευχαριστούμε για την συνεργασία σας!

ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΨΠΝΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

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

Ημερομηνία Συμπλήρωσης: _____

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

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

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

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

2. Αφυπνίσεις κατά την διάρκεια της νύχτας:

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

3. Τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο:

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

4. α) Συνολική διάρκεια ύπνου:

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

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

..... ώρες και λεπτά

5. Ποιότητα ύπνου:

- ☐ Ικανοποιητική ☐ Μέτρια ☐ Μη ικανοποιητική ☐ Κακή

6. Ευεξία κατά την επόμενη ημέρα:

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

7. Λειτουργικότητα κατά την επόμενη ημέρα:

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

8. Υπνηλία κατά την επόμενη ημέρα:

☐ Καμιά ☐ Ελαφρά ☐ Μέτρια ☐ Έντονη

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

☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

α) Εάν ναι, πόσα λεπτά κατά μέσο όρο:

..... λεπτά

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

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

10. Σημειώστε εάν υπάρχει κάποιος άλλος τύπος ξεκούρασης το μεσημέρι μετά το γεύμα;
(π.χ. Χαλαρώνετε το μεσημέρι διαβάζοντας ένα βιβλίο ή βλέποντας τηλεόραση;)

☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

α) Εάν ναι, σημειώστε τον τύπο ξεκούρασης:

.....

β) Εάν ναι, σημειώστε την διάρκεια ξεκούρασης:

..... λεπτά

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

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

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

☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

α) Εάν ναι, πόσα λεπτά κατά μέσο όρο:

..... λεπτά

β) Εάν ναι, πόσες φορές την ημέρα;

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

VI. Ερωτηματολόγιο Ανάκλησης 24ώρου

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

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

1. Μη αλκοολούχα ροφήματα:

2. Αλκοολούχα ροφήματα:

3. Γλυκά:

4. Αλμυρά σνακ:

5. Φρούτα

6. Λαχανικά

7. Τυριά:

8. Ψωμί & αρτοσκευάσματα:

9. Άλλα τρόφιμα: