

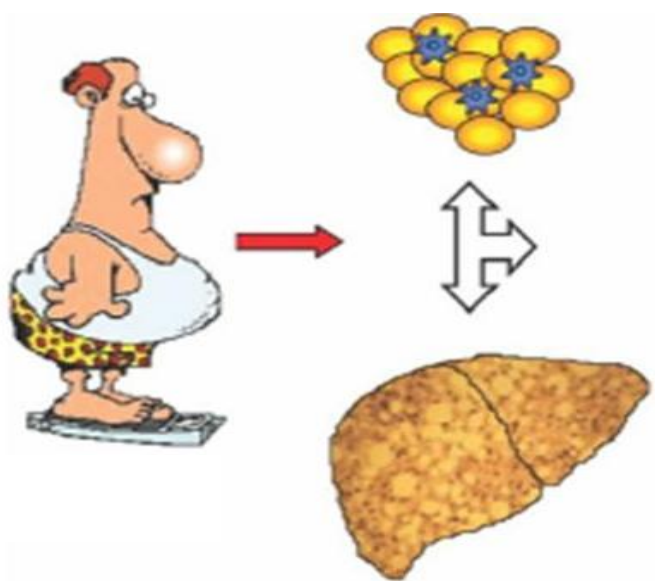


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

**“ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΗ
ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ”**

ΙΩΑΝΝΑ ΚΕΧΡΙΜΠΑΡΗ (Α.Μ. 20610)



ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ
ΜΑΝΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΑΘΗΝΑ 2010

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με τη βοήθεια του Θεού τέσσερα υπέροχα χρόνια “φοιτητικής ζωής” έφτασαν στο τέλος τους και η παρούσα πτυχιακή εργασία ολοκληρώθηκε.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κ. Μερóπη Κοντογιάννη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αλλά και για τις πολύτιμες γνώσεις, συμβουλές και εμπειρίες που μοιράστηκε μαζί μου όλο αυτό το διάστημα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ ανήκει αδιαμφισβήτητα στη μεταπτυχιακή φοιτήτρια του τμήματος Ναυσικά Τιλελή που ήταν πάντα πρόθυμη να με βοηθήσει και να με καθοδηγήσει σε οτιδήποτε χρειαζόμουν.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους πολύ καλούς φίλους μου εντός και εκτός πανεπιστημίου (Έρη, Έφη, Κωνσταντίνα, Μαρία, Μιχάλης) που ήταν δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια και ο καθένας με βοήθησε με το δικό του τρόπο τόσο σε εκπαιδευτικό, όσο και σε προσωπικό επίπεδο. Θα ήθελα να εκφράσω ένα “ξεχωριστό” ευχαριστώ στο Μιχάλη γιατί ουσιαστικά ήταν αυτός που με έφερε σε επαφή με την κ. Κοντογιάννη και ξεκίνησε αυτή η υπέροχη συνεργασία.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την αγάπη και εμπιστοσύνη που μου δείχνουν όλα αυτά τα χρόνια. Χωρίς τη στήριξή τους δεν θα είχα καταφέρει να πραγματοποιήσω τα όνειρά μου. Σαν ένα ελάχιστο δείγμα ευγνωμοσύνης, θα ήθελα να τους αφιερώσω την εργασία αυτή.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
1. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....	7
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ	8
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	9
1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	11
1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ – ΑΙΤΙΑ.....	23
1.5.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	23
1.5.2 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	24
1.5.3 ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	27
1.5.3.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ	27
1.5.3.2 ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	28
1.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	29
1.7 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	29
1.8 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	31
1.9 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	36
1.10 ΣΥΝΟΨΗ	42
2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	44
2.1 ΕΠΙΠΕΔΟ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ.....	44
2.2 ΕΠΙΠΕΔΟ ΟΜΑΔΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	51
2.3 ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ	55
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	58
3. ΣΚΟΠΟΣ	58
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	59
4.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	59
4.2 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ-ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ	59
4.3 ΑΤΟΜΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	60

4.4 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	60
4.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ	61
4.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ	62
4.7 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	62
4.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	63
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	64
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	72
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	77
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	91

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα τελευταία χρόνια γίνεται ολοένα και συχνότερη η εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος στους ενήλικες, μίας από τις πιο κοινές νόσους του ήπατος που σχετίζεται με μεταβολικές καταστάσεις, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα και προδιαθέτει για κίρρωση του ήπατος, ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, έχουν διερευνηθεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου και η πιθανή συμμετοχή μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών που σχετίζονται με την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου αυτής.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα μελέτη έχει σκοπό να αναδείξει την πιθανή συμμετοχή των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών και συγκεκριμένα της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων ή μεμονωμένων τροφίμων στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Για την εκπόνηση της πτυχιακής μελέτης αυτής χρησιμοποιήθηκε δείγμα 64 ατόμων. Πενήντα επτά ασθενείς που παρακολουθούνται από το Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Β' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και επτά μάρτυρες ταιριασμένοι ένας προς ένα με επτά ασθενείς ως προς το φύλο, την ηλικία και το Δείκτη Μάζας σώματος. Οι μετρήσεις περιελάμβαναν τη λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, τη λήψη ανθρωπομετρικών παραμέτρων, την ανάλυση σύστασης σώματος, την αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών και διαιτητικής πρόσληψης και την αξιολόγηση Σωματικής Δραστηριότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Αναφορικά με τη μεμονωμένη επίδραση της κάθε ομάδας τροφίμων και μεμονωμένων τροφίμων στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος βρέθηκε ότι καμία ομάδα τροφίμων ή μεμονωμένο τρόφιμο δε φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, πιθανότατα λόγω ανομοιογένειας του δείγματος ως προς τον αριθμό των υγιών - μαρτύρων. Εντούτοις, η κατανάλωση αμυλούχων προϊόντων, λαχανικών, πουλερικών και ψαριών – θαλασσινών παρουσίαζε τη μεγαλύτερη συνεισφορά στην εμφάνιση της νόσου. Η κατανάλωση αμυλούχων προϊόντων φάνηκε να έχει επιβαρυντική δράση, ενώ η

κατανάλωση λαχανικών, πουλερικών και ψαριών – θαλασσινών φάνηκε να έχει προστατευτική δράση, χωρίς, όμως, τα ευρήματα αυτά να είναι στατιστικά σημαντικά. Επιπλέον, οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντική υψηλότερη κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων, κόκκινου κρέατος και γλυκών και παρουσίασαν μία τάση για υψηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και για μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Τέλος, οι ασθενείς είχαν υψηλότερο λόγο περιφέρειας μέσης προς ισχίων και υψηλότερο ποσοστό σπλαγχνικού λίπους σε σχέση με τους υγιείς-μάρτυρες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι διατροφικοί παράγοντες που μελετήθηκαν φαίνεται να αλληλεπιδρούν σημαντικά με την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, αλλά για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων κρίνεται απαραίτητη η επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων μετά το πέρας της δειγματοληψίας. Καθίσταται, λοιπόν, σημαντική η περαιτέρω διερεύνηση των επιβαρυντικών παραγόντων για την εμφάνιση της νόσου και των καλύτερων προσεγγίσεων που θα τροποποιήσουν αποτελεσματικά το σύγχρονο τρόπο ζωής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

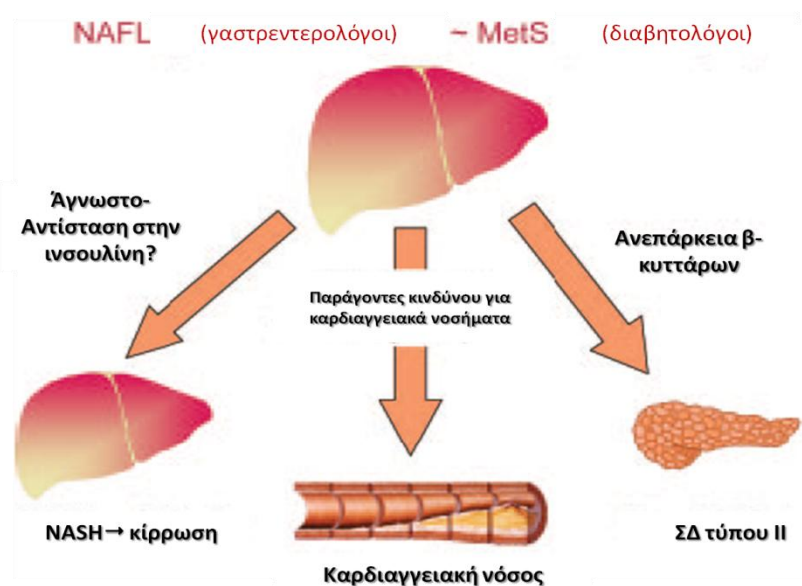
1. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, με κύρια χαρακτηριστικά τη δυτικού τύπου δίαιτα και την καθιστική ζωή, σε συνδυασμό με την αδιαμφισβήτητη επίδραση της γενετικής προδιάθεσης, έχουν οδηγήσει στην εμφάνιση νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων, που μέχρι λίγα χρόνια πριν δεν είχαν παρατηρηθεί τόσο σε ενήλικα άτομα, όσο και σε άτομα μικρότερης ηλικίας. Ένα τέτοιο παράδειγμα παθολογικής κατάστασης που εμφανίζεται ολοένα και συχνότερα είναι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non alcoholic fatty liver disease – Nafld), που μόλις τα τελευταία χρόνια έχει κερδίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον επιστημόνων του χώρου της υγείας.

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι μία από τις πιο κοινές νόσους του ήπατος, καθώς ο επιπολασμός της στο γενικό πληθυσμό των Δυτικών χωρών εκτιμάται στο 20-30% (Bedogni et al., 2005). Η νόσος εμφανίζει ένα ευρύ ιστολογικό φάσμα, που περιλαμβάνει τις υποπεριπτώσεις της απλής ηπατικής στεάτωσης και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Non alcoholic steatohepatitis – Nash). Αρχικά, θεωρείτο ότι ήταν μια ήπια κατάσταση, ενώ σήμερα αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σχετιζόμενης με το ήπαρ. Μελέτες που έχουν παρακολουθήσει ομάδες ασθενών έχουν δείξει ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο βαθμό σε ηπατική ίνωση και σε μικρότερο βαθμό σε κίρρωση (με ταυτόχρονη ύπαρξη κινδύνου για ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης), ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Adams et al., 2005). Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι ισχυρά συνδεδεμένη με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας παθογόνος παράγοντας – κλειδί τόσο στο μεταβολικό σύνδρομο, όσο και στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές, πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος φαίνεται να είναι η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (Marchesini et al., 2001, Paschos et al., 2009).

Συνεπώς, ο έγκαιρος εντοπισμός ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος ή αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής της είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη σχετικών και αποτελεσματικών παρεμβάσεων στις ομάδες αυτές, με απώτερο σκοπό τη μείωση της εκδήλωσης των συνοδών νοσημάτων (π.χ. μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακά νοσήματα, προχωρημένη ηπατική νόσος και κίρρωση) **(Σχήμα 1.1.1)**. Κλειδί για τον εντοπισμό αυτό αποτελεί αδιαμφισβήτητη η διερεύνηση των παραγόντων εκείνων που οδηγούν στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.



Σχήμα 1.1.1: Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) συσχετίζεται με την εμφάνιση ή την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ φαίνεται να προδιαθέτει για προχωρημένες μορφές ηπατικών ασθενειών, όπως η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) και η κίρρωση. Η ανικανότητα επαρκούς λειτουργίας των β-κυττάρων χαρακτηρίζει τα άτομα εκείνα που αναπτύσσουν υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με το μεταβολικό σύνδρομο (Μετάφραση από Yki-Jarvinen et al., 2001, Kotronen et al., 2008).

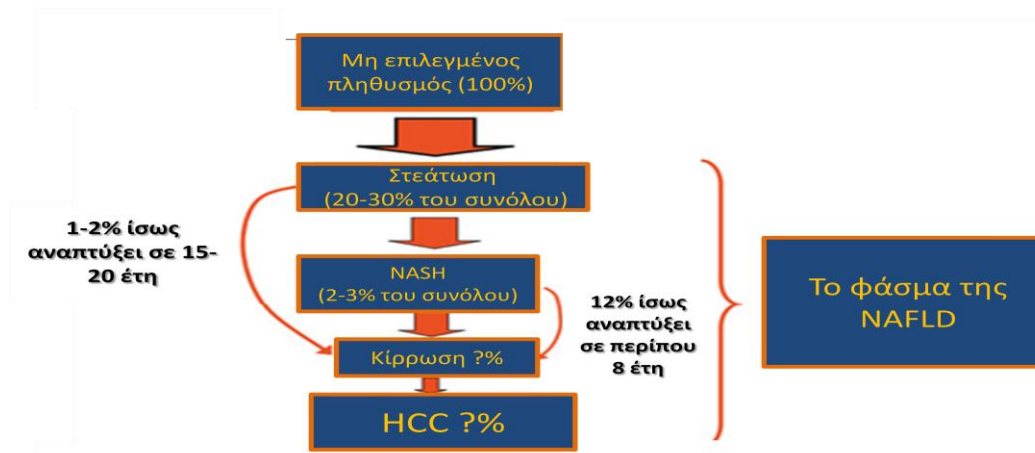
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι μία κλινικοπαθολογική οντότητα με ευρύ ιστολογικό φάσμα που περιλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Ορίζεται ως συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και καθορίζεται υπολογίζοντας το ποσοστό των ηπατοκυττάρων που περιέχουν σταγονίδια λίπους. Το προτεινόμενο χαμηλότερο κατώφλι που ορίζει τη νόσο είναι το 5-10% των ηπατοκυττάρων (Kotronen et al., 2008). Τα χαρακτηριστικά της στεατοηπατίτιδας περιλαμβάνουν ηπατοκυτταρικό τραυματισμό (αύξηση του μεγέθους των ηπατοκυττάρων και των μιτοχονδρίων, απόπτωση/νέκρωση), φλεγμονή και ίνωση. Υπάρχουν διαφορετικές

προτάσεις για τα επίπεδα της κατανάλωσης αλκοόλ που μπορούν να διαχωρίσουν αξιόπιστα την αλκοολική από τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Πολλοί ειδικοί αποδέχονται ότι το μέγιστο επιτρεπτό επίπεδο της πρόσληψης αλκοόλ για τον ορισμό της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι 2 ποτά την ημέρα για τους άνδρες (140 γραμμάρια αιθανόλης την εβδομάδα) και 1 ποτό την ημέρα για τις γυναίκες (70 γραμμάρια αιθανόλης την εβδομάδα) (Farrell et al., 2006). Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής ανάλογα με την υποκείμενη παθογένεια. Η πρωτοπαθής μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο. Άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (δευτεροπαθής) είναι η ολική παρεντερική διατροφή, η οξεία ασκίτις, ορισμένες εγχειρίσεις στην περιοχή της κοιλιάς και η χρήση ορισμένων φαρμάκων. Επιπλέον, σχετίζεται με την ηπατίτιδα C, το AIDS και μεταβολικές διαταραχές, όπως η υποβηταλιποπρωτεϊναιμία, η λιποδυστροφία, ο υποθυρεοειδισμός, η υποθαλαμικής αιτιολογίας παχυσαρκία και άλλα (Adams et al., 2007, Duvnjak et al., 2007). Τέλος, μελέτες υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε οργανικούς διαλύτες, ίσως, διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Lundqvist et al., 1999), ενώ γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έχουν πιθανόν αυξημένο επιπολασμό της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Setji et al. 2006, Paschos et al., 2009).

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι προσπάθειες για ανίχνευση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος στο γενικό πληθυσμό είναι περιορισμένες εξαιτίας της χαμηλής ακρίβειας των εργαλείων ανίχνευσης και του δύσκολου προσδιορισμού του ιστορικού κατανάλωσης αλκοόλ. Παρά τους περιορισμούς, μελέτες προτείνουν ότι το 20-30% των ατόμων στις δυτικές χώρες έχουν μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (**Σχήμα 1.3.1**) (Bedogni et al., 2005). Η νόσος, αυτή, φαίνεται να σχετίζεται και να εξηγεί την παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών στο αίμα (Clark et al., 2003). Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 16,5% σε λιπόσαρκα άτομα μέχρι και 75% σε παχύσαρκα άτομα (Bellentani et al., 2000). Η νόσος έχει διαγνωστεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ακόμα και σε παιδιά, στα οποία είναι στενά συνδεδεμένη με την παχυσαρκία. Ο επιπολασμός της μη αλκοολικής



Σχήμα 1.3.1: Η πλειοψηφία των ατόμων με απλή ηπατική στεάτωση δεν αναπτύσσει μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Παρ' όλα αυτά, τα άτομα που θα αναπτύξουν μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κίρρωσης με επερχόμενο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) ή θάνατο (Μετάφραση από Preiss et al., 2008).

λιπώδους νόσου του ήπατος αυξάνει, επίσης, με την ηλικία και τα υψηλότερα ποσοστά εμφανίζονται μεταξύ των 40 και 49 ετών (Paschos et al., 2009). Παρόλο που σε παλαιότερες μελέτες η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος ήταν πιο συχνή στις γυναίκες, το αντίθετο βρέθηκε σε πρόσφατες μελέτες. Εντούτοις, τα αποτελέσματα της Ιταλικής μελέτης «Διόνυσος» υποστηρίζουν ότι το φύλο δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος στο γενικό πληθυσμό (Bedogni et al. 2005). Μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ποικίλει σημαντικά ανάλογα με την εθνικότητα (45% στους Ισπανόφωνους, 33% στους λευκούς, 24% στους έγχρωμους) (Browning et al., 2004). Η παχυσαρκία είναι παρούσα στην πλειονότητα των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, που επηρεάζει άμεσα την εξέλιξη της νόσου. Επίσης, ο ρόλος της κεντρικής κατανομής του λίπους φαίνεται κρίσιμος. Το σπλαγχνικό λίπος είναι μια σημαντική πηγή τριγλυκεριδίων που οδηγεί στη στεάτωση. Το γεγονός, αυτό, ίσως, εξηγεί την εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία. Επιπλέον, ο επιπολασμός αυξάνεται σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (43%) και σε νεοδιαγνωσμένα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη (62%). Σε μία προοπτική μελέτη 100 ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η συχνότητα εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ήταν 49%, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας ισχυρά σχετιζόμενος παράγοντας κινδύνου για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναμία είναι οι υποκειμενικοί μηχανισμοί που σχετίζονται περισσότερο με την

εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε πολλούς ασθενείς (Bedogni et al., 2005, Mareschini et al., 2001, Mareschini et al., 1999) .

1.4 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Λαμβάνοντας υπ' όψη το ευρύ φάσμα των καταστάσεων που έχουν συσχετιστεί με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι κανένας κοινός μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί για να εξηγήσει την παθογένεια αυτής της νόσου. Η έλλειψη των στοιχείων για την παθογένεια οδηγεί στον ισχυρισμό ότι η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ίσως, είναι το αποτέλεσμα αρκετών και ποικίλων αιτιολογικών παραγόντων, με αποτέλεσμα η παθογένεια να θεωρείται πολυπαραγοντική. Κάποιοι μηχανισμοί έχουν προταθεί ως αίτια της φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της ανισορροπίας αμινοξέων, της υπεργλυκαιμίας (που έχει προκληθεί από σακχαρώδη διαβήτη ή υπερβολική χορήγηση γλυκόζης), υπερβολικά επίπεδα αναβολικών ορμονών (π.χ. ινσουλίνη) σε σχέση με τις καταβολικές (π.χ. λεπτίνη) στην κυκλοφορία και ενδοτοξιναιμία (που έχει προκληθεί από σήψη ή βακτηριδιακή αλλόθεση). Πιο συγκεκριμένα, καθεμία από αυτές τις διαδικασίες μπορεί να αλλάξει το μεταβολισμό και να ευνοήσει τη λιπογένεση σε σχέση με τη λιπόλυση. Παρόλο που υποστηρίζεται ότι ένας ή περισσότεροι από αυτούς τους μηχανισμούς διαδραματίζουν ρόλο στη στεάτωση που σχετίζεται με ασитία, σακχαρώδη διαβήτη, ολική παρεντερική διατροφή και γαστρεντερική χειρουργική παράκαμψη (J-I bypass surgery), η πιθανότητα ότι κάποιοι απ' αυτούς είναι δευτερογενή συμπτώματα (παρά αίτια) της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν έχει αποκλειστεί. Επιπρόσθετα, επειδή η ηπατίτιδα και η κίρρωση είναι λιγότερο συχνές από τη στεάτωση, είναι πιθανό ότι μόνο λίγες περιπτώσεις στεάτωσης μπορούν να προκαλέσουν ιστολογική εξέλιξη σε κίρρωση ή μία επιπρόσθετη προσβολή είναι απαραίτητη για την εξέλιξη αυτή. Οι ομοιότητες στα ιστολογικά χαρακτηριστικά της αλκοολικής και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος προτείνουν ότι κοινοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεια των νόσων αυτών (**Πίνακας 1.4.1**) (Feldman M., 2002).

Πίνακας 1.4.1: Κοινοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια αλκοολικής και μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Feldman M., 2002).

Συμβάλλον παράγοντας	Αλκοολική νόσος του ήπατος	Μη αλκοολική νόσος του ήπατος
Ενεργοποίηση μικροσωμικών ενζύμων	+	+
Ενδοτοξίνες	+	+
Ενεργοποίηση μακροφάγων – TNF-α	+	+
Μιτοχονδριακές ανωμαλίες	+	+
Μειωμένο ηπατοκυτταρικό ATP	+	+

Οι κυριότεροι μηχανισμοί που φαίνεται να οδηγούν στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι οι εξής:

α) Αντίσταση στην ινσουλίνη

Όπως προαναφέρθηκε, η παθοφυσιολογία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν έχει εξακριβωθεί ολοκληρωτικά. Παρ' όλα αυτά η ινσουλινοαντίσταση διαδραματίζει έναν κύριο ρόλο στην παθογένεια του λιπώδους ήπατος. Η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να οριστεί ως μία κατάσταση στην οποία: **α)** υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης από το κανονικό χρειάζονται για να επιτευχθούν φυσιολογικές μεταβολικές απαντήσεις ή **β)** φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης αποτυγχάνουν να πετύχουν φυσιολογικές μεταβολικές απαντήσεις (Bugianesi et al., 2005). Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη με ποικίλες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της υποκίνησης της μεταφοράς των θρεπτικών συστατικών στα κύτταρα, της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης, της τροποποίησης της ενζυμικής δραστηριότητας και της ρύθμισης της ενεργειακής ομοιόστασης (De Luca et al., 2008). Η ινσουλίνη προσδένεται στον υποδοχέα της στην ινσουλινοεξαρτώμενη κυτταρική μεμβράνη και στη συνέχεια ο υποδοχέας φωσφορυλιώνεται και ενεργοποιούνται οι πρωτεΐνες του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS proteins). Οι πρωτεΐνες αυτές συνδέονται με την ενεργοποίηση 2 κύριων μονοπατιών: το μονοπάτι της κινάσης της 3-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI3K)/B πρωτεϊνικής κινάσης (PKB), το οποίο είναι υπεύθυνο για τις περισσότερες από τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης και το μονοπάτι της AMP κινάσης (ras-mitogen-activated protein kinase), το οποίο ρυθμίζει την έκφραση κάποιων γονιδίων και εμπλέκεται με το μονοπάτι της PI3K για τον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης. Η AKT/PKB είναι μία κινάση σερίνης/θρεονίνης που ενεργοποιεί τη μετακίνηση του μεταφορέα της γλυκόζης (GLUT4)

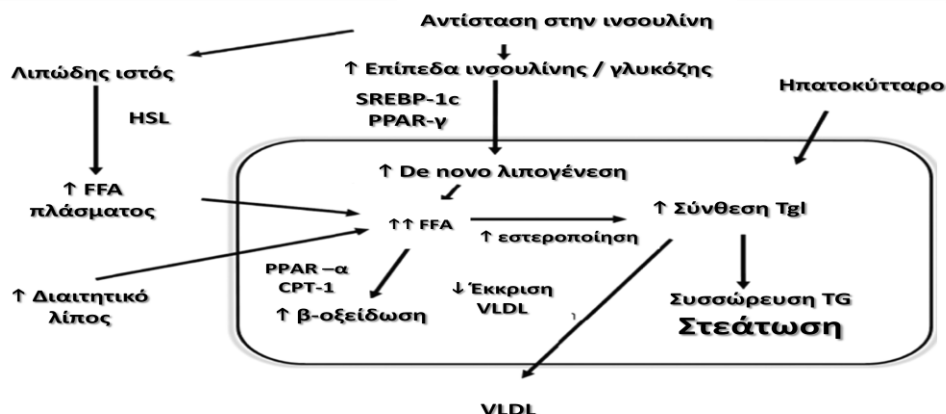
στην κυτταρική μεμβράνη, ευνοώντας έτσι την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα. Ένας ακόμα στόχος της AKT/PKB είναι η κινάση της 3-συνθάσης του γλυκογόνου (GSK 3). Η φωσφορυλίωση της GSK3 οδηγεί στη μείωση της δράσης της συνθάσης του γλυκογόνου, γεγονός που αυξάνει τη σύνθεση του γλυκογόνου. Η AKT/PKB επίσης ρυθμίζει την έκφραση γλυκονεογενετικών και λιπογενετικών ενζύμων και ενεργοποιεί αποτελεσματικά το μονοπάτι που ρυθμίζει την πρωτεϊνική σύνθεση. Ένας αριθμός επίκτητων παραγόντων, όπως το οξειδωτικό στρες, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (Tumor necrosis factor- TNF-α) και διάφοροι ενδοκυτταριοί διαμεσολαβητές εμπλέκονται στην τροποποίηση των παραπάνω μονοπατιών, οδηγώντας στην αντίσταση στην ινσουλίνη (McCullough et al., 2006, Taniguchi et al., 2006). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η μετφορμίνη, ένας αντιυπεργλυκαιμικός παράγοντας που μειώνει την υπερινσουλιναίμια σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αποτρέπει την εμφάνιση στεατοηπατίτιδας, γεγονός που υποστηρίζει την πιθανότητα ότι η υπερινσουλιναίμια προωθεί την εξέλιξη από τη στεάτωση στη στεατοηπατίτιδα (Paschos et al., 2009).

β) Υπόθεση 2 χτυπημάτων (2-hit hypothesis)

Το ευρέως αποδεκτό μοντέλο που εξηγεί την ανάπτυξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και την εξέλιξή της από απλή στεάτωση σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είναι η υπόθεση των 2 χτυπημάτων (two-hit hypothesis). Το “πρώτο χτύπημα” είναι η συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα και η ινσουλινοαντίσταση είναι ο παθογενετικός παράγοντας-κλειδί για την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης. Το “δεύτερο χτύπημα” οδηγεί σε ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, φλεγμονή και ίνωση. Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για αυτό το “δεύτερο χτύπημα” είναι το οξειδωτικό στρες και η επακόλουθη υπεροξειδωση των λιπιδίων, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι λιποκυτταροκίνες (κυτταροκίνες λιπώδους ιστού) και μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες (Day et al., 1998).

✓ **Συσσώρευση λιπιδίων:** Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ οφείλεται σε μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της προσφοράς, του σχηματισμού, της κατανάλωσης και της ηπατικής οξείδωσης ή διάσπασης των τριγλυκεριδίων (**Σχήμα 1.4.1**). Οι πηγές των λιπιδίων που μπορούν να συνεισφέρουν στο λιπώδες ήπαρ συμπεριλαμβάνουν τη δεξαμενή των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων του πλάσματος στο λιπώδη ιστό (Nonesterified Fatty Acids-NEFA), τα λιπαρά οξέα που δημιουργήθηκαν εκ νέου στο ήπαρ μέσω της de novo λιπογένεσης και τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από την τροφή τα

οποία εισάγονται στο ήπαρ με δύο τρόπους : **α)** μέσω διάχυσης στη δεξαμενή των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων του πλάσματος και **β)** μέσω των προερχόμενων από το έντερο υπολειμμάτων χυλομικρών. Περίπου το 60-80% των ηπατικών τριγλυκεριδίων προέρχεται από τα κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids-FFA) (Donnelly et al., 2005). Η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνει την ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στην περιφερική λιπόλυση, αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Το 25% των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ προέρχονται από τη *de novo* λιπογένεση, η οποία εξαρτάται από τη ρύθμιση της μεταγραφής της ρυθμιστικής πρωτεΐνης πρόσδεσης στερόλης 1c (sterol regulatory element binding protein-1c - SREBP-1c), η οποία με τη σειρά της ρυθμίζεται από την ινσουλίνη και φαίνεται να ενεργοποιείται από την υπερινσουλιναμία. Η *de novo* λιπογένεση αυξάνεται, επιπλέον, εξαιτίας της ενεργοποίησης των κανναβινοειδών υποδοχέων στα ηπατοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των μονοπατιών, αυτών, έχει αναμειχθεί στην παθογένεια της ηπατικής στεάτωσης (Sanjyal et al., 2005). Η πρόσληψη διαιτητικού λίπους είναι υπεύθυνη για το 15% των προσφερόμενων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα μονογλυκερίδια στο έντερο απορροφώνται και “πακετάρονται” στα τριγλυκερίδια στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Έπειτα, εκκρίνονται στα χυλομικρά, τα οποία απελευθερώνουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο λιπώδη ιστό. Τα λιπίδια φυσιολογικά εξάγονται από το ήπαρ, μέσω των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), οι οποίες διαμορφώνονται από τη μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP), η οποία ενσωματώνει τα τριγλυκερίδια στην απολιποπρωτεΐνη Β (apo B). Η μείωση της δραστηριότητας της MTP και της σύνθεσης και έκκρισης της apo B, ίσως, φθίνουν την εξαγωγή του ηπατικού λίπους και ευνοούν την ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων (Adams et al., 2005). Πρόσφατα ευρήματα σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, ίσως, είναι προστατευτική και όχι τοξική, καθώς μειώνει τη συσσώρευση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα, την υπεροξειδωσή τους και το οξειδωτικό στρες. Παρ’ όλα αυτά, σύμφωνα με την “υπόθεση των δύο χτυπημάτων” η στεάτωση αυξάνει την ευπάθεια του ήπατος στο δεύτερο χτύπημα, το οξειδωτικό στρες (Choi et al., 2008).



Σχήμα 1.4.1: Ανάπτυξη μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Στο λιπώδη ιστό, η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνει την ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στην ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL), έτσι ενισχύεται η λιπόλυση των τριγλυκεριδίων (TG) και η απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA). Το αποτέλεσμα είναι αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων που προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τη διατροφή εισέρχονται στο ήπαρ μέσω της δεξαμενής μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων του πλάσματος (NEFA) και μέσω των προερχόμενων από το έντερο υπολειμμάτων χυλομικρών. Στα ηπατοκύτταρα, η υπερινσουλιναμία αυξάνει τη de novo σύνθεση των λιπαρών οξέων. Η σύνθεση των ηπατικών τριγλυκεριδίων προκαλείται από το αυξημένο περιεχόμενο των ηπατοκυττάρων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και ευνοείται από την παραγωγή των λιπογενετικών ενζύμων ύστερα από μεσολάβηση της ινσουλίνης, όπως ο PPAR-γ και ο SREBP-1. Η μεγάλη δεξαμενή των ελεύθερων λιπαρών οξέων ενεργοποιεί τη β-οξείδωση στα μιτοχόνδρια με την ενεργοποίηση του PPAR-α και του CPT-1. Ταυτόχρονα, τα τριγλυκερίδια που εκκρίνονται από τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) ίσως αναστέλλονται από μειωμένη σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης Β(απο Β) ή από μειωμένη ενσωμάτωση των τριγλυκεριδίων στην apo Β, μέσω της μικροσωμικής πρωτεΐνης-μεταφορέα των τριγλυκεριδίων (MTP) (Μετάφραση από Paschos et al., 2009).

✓ **Οξειδωτικό στρες:** Μία διαταραχή στην προοξειδωτική/ αντιοξειδωτική ισορροπία οδηγεί στο οξειδωτικό στρες. Οι συνέπειες του οξειδωτικού στρες είναι η υπεροξείδωση των λιπιδίων, ο κυτταρικός εκφυλισμός, η νέκρωση και η απόπτωση, η προφλεγμονώδης έκφραση των κυτταροκινών, η ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων και η ίνωση. Πολλές πηγές οξειδωτικού στρες έχουν αποσαφηνιστεί και περιλαμβάνουν μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες, το ηπατικό κυτόχρωμα CYP2E1, τη β-οξείδωση από τα υπεροξυσώματα στα μιτοχόνδρια και τα στρατολογημένα φλεγμονώδη κύτταρα. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αυξημένη μιτοχονδριακή β-οξείδωση στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ο πρώτος μηχανισμός είναι η αύξηση της ηπατικής πρόσληψης και σύνθεσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Η μεγάλη δεξαμενή των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα από τη de novo λιπογένεση, ενεργοποιεί τον ηπατικό PPAR-α (peroxisome proliferator activated receptor), ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί την έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν στη β-οξείδωση των

λιπαρών οξέων. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η παλμιτυλοτρασφεράση της καρνιτίνης (Carnitine Palmitoyltransferase-CPT-I), η οποία αυξάνει την είσοδο των μακράς αλύσου λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια, ενώ παραμένει ακόμη ασαφές, αν η λεπτίνη ενεργοποιεί την οξείδωση των λιπαρών οξέων μέσω της ενεργοποίησης της AMPK και του PPAR- α . Οι μιτοχονδριακές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος περιλαμβάνουν δομικά τραύματα, διαγραφή μιτοχονδριακού DNA (mtDNA), μειωμένη δραστικότητα των υποστρωμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας και παθολογική μιτοχονδριακή β-οξείδωση. Οι μηχανισμοί που εξηγούν αυτές τις δυσλειτουργίες που έχουν βρεθεί στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος περιλαμβάνουν υπερβολική παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, αυξημένη έκφραση του TNF- α και τροποποιημένη έκφραση του PGC-1 (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator). Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους υποστηρίζουν ότι η αυξημένη έκφραση και δραστικότητα του κυτοχρώματος P450 2E1, μια μικροσωμική οξειδάση που παράγει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ίσως διαδραματίζει ρόλο στην παθογένεια της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Chalasani et al., 2003, Schattenberg et al., 2005). Το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί, επιπλέον το μεταγραφικό παράγοντα NFkB, ο οποίος με τη σειρά του αυξάνει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, προωθώντας τον ηπατοκυτταρικό τραυματισμό και απόπτωση, την ουδετεροφιλική χημειοταξία και την ενεργοποίηση των αστεροειδών ηπατικών κυττάρων (Paschos et al., 2009).

γ) Ηπατικός σίδηρος

Αρχικά, ο ηπατικός σίδηρος θεωρείτο ένας καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Paschos et al., 2009). Παρ' όλα αυτά πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι ο επιπλέον σίδηρος και οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της HFE (μίας πρωτεΐνης που συμμετέχει στην εντερική απορρόφηση και κυτταρική απελευθέρωση του σιδήρου) δεν συνεισφέρουν σημαντικά στην ηπατική ίνωση στην πλειονότητα των ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Bugianesi et al., 2004).

δ) Βακτηριδιακή υπερανάπτυξη

Ένας άλλος πιθανός παράγοντας που συνεισφέρει στην ηπατική στεάτωση και φλεγμονή είναι η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη (Paschos et al., 2009). Έχει προταθεί ότι η βακτηριδιακή υπερανάπτυξη αυξάνει την ενδογενή παραγωγή τοξινών, όπως η αιθανόλη ή

οι βακτηριδιακοί λιποπολυσακχαρίτες που προωθούν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα ηπατοκύτταρα και τα ηπατικά μακροφάγα. Αυτοί οι μηχανισμοί υποστηρίζονται από μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά παραμένουν ακόμα υπό αμφισβήτηση σε ασθενείς (Li et al., 2003, Solga et al., 2003).

ε) Ενδογενής παραγωγή αιθανόλης

Μελέτες σε πειραματόζωα για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος έχουν διερευνήσει την πιθανότητα η ενδογενής παραγωγή αιθανόλης να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η αυξημένη παραγωγή αιθανόλης από την γαστρεντερική μικροχλωρίδα έχει υποδειχθεί σε ποντίκια ob / ob που υφίστανται γήρανση, στα οποία αναπτύχθηκε λιπώδες ήπαρ, καθώς αυτά γίνονταν σταδιακά πιο παχύσαρκα κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Στη δεκαετία του 1970, ο Mezey και οι συνεργάτες του (Mezey et al., 1975) σημείωσαν ότι τα επίπεδα της αιθανόλης στο αίμα ήταν αυξημένα σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που είχαν υποβληθεί σε γαστρεντερική χειρουργική παράκαμψη (J-I bypass surgery) για να διευκολυνθεί η απώλεια βάρους. Αυτό το εύρημα παρακίνησε την υπόθεση ότι η αιθανόλη που παράγεται στο έντερο, ίσως, συνεισφέρει στην ταχεία εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος που ακολουθεί τη γαστρεντερική χειρουργική παράκαμψη. Παρ' όλα αυτά, το ίδιο χρονικό διάστημα ερευνητές συμπέραναν ότι η αυξημένη εντερική παραγωγή αιθανόλης, πιθανώς, δεν προκαλούσε στεατοηπατίτιδα, ύστερα από τη γαστρεντερική χειρουργική παράκαμψη, καθώς η συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της ηπατικής νόσου και των επιπέδων αιθανόλης στο αίμα δεν ήταν σημαντική. Όμως, δεδομένα από ασθενείς με εύρος εκδηλώσεων της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (από απλή στεάτωση μέχρι κίρρωση) έδειξαν ότι σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, η περιεκτικότητα της αιθανόλης στην αναπνοή αυξάνεται προοδευτικά με το δείκτη μάζας σώματος και ανεξάρτητα από τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων στον ορό ή από την ιστολογική διάγνωση της ίνωσης. Αυτά τα ευρήματα προτείνουν ότι η ενδογενής παραχθείσα αιθανόλη ίσως προδιαθέτει τα αρχικά στάδια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος που σχετίζεται με την παχυσαρκία (π.χ. τη στεάτωση) και αν επιβεβαιωθούν, πρέπει να συμπεριληφθούν στη διάγνωση και τη θεραπεία (Feldman M., 2002).

στ) Κατανομή σωματικού λίπους

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι στενά συνδεδεμένη με την παχυσαρκία αλλά η κατανομή του σωματικού λίπους φαίνεται να παίζει ένα πιο σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Ιδιαίτερα το υπερβάλλον ενδοκοιλιακό λίπος ίσως είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου, ως πιθανή πηγή ελεύθερων λιπαρών οξέων και εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισής του με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Paschos et al., 2009). Μία μελέτη σε άτομα φυσιολογικού βάρους έδειξε ότι η συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη (Cnop et al., 2002). Επιπρόσθετα, το υπερβάλλον σπλαγχνικό λίπος συσχετίζεται θετικά με κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της δυσλιπιδαιμίας και του μεταβολικού συνδρόμου. Το σπλαγχνικό λίπος είναι, επίσης, γνωστό ότι απελευθερώνει μεγαλύτερες ποσότητες λιποκυτταροκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πυλαία φλέβα, εκθέτοντας το ήπαρ σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων. Παρ' όλο που στις περισσότερες μελέτες βρέθηκε ότι το ενδοκοιλιακό λίπος φαίνεται να είναι στενά συνδεδεμένο με την αντίσταση στην ινσουλίνη, το υποδόριο λίπος είναι εξίσου σημαντικό στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Το υποδόριο λίπος, εξαιτίας της μεγαλύτερης ολικής του μάζας, συνεισφέρει περισσότερο από το ενδοκοιλιακό λίπος στα κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Το 59% των τριγλυκεριδίων που συσσωρεύονται στο ήπαρ στα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος προέρχεται από κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα περισσότερα των οποίων προέρχονται από μη σπλαγχνικές πηγές (Donnelly et al., 2005). Στα υγιή άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους, κατά τη διάρκεια της μετα-απορροφητικής φάσης, περίπου μόνο το 15% της συστηματικής ροής ελεύθερων λιπαρών οξέων προέρχεται από το σπλαγχνικό λίπος, ενώ το 75% προέρχεται από το ανώτερο σώμα και μόνο το 10% από τα κάτω άκρα (Jensen et al., 1996).

ζ) Κυτταροκίνες λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός περιλαμβάνει λιποκύτταρα, μεσεγχυματικά κύτταρα, αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και μακροφάγα. Πλέον, δεν αναγνωρίζεται σαν μία απλή αποθήκη ενέργειας αλλά περισσότερο σαν ένα ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει λιποκυτταροκίνες (Paschos et al., 2009). Ένας αριθμός αυτών των λιποκυτταροκινών έχουν συσχετιστεί με μεταβολές στην ηπατική ινσουλινοευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων των αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, ρεζιστίνη και TNF- α και πιστεύεται ότι αυτές οι λιποκυτταροκίνες συμβάλλουν

στην ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης (Kern PA et al., 2001, Schaffler A et al., 2005). Ο σπλαγχνικός λιπώδης ιστός είναι πιο βιολογικά ενεργός από τον υποδόριο και απελευθερώνει μεγαλύτερες ποσότητες λιποκυτταροκινών. Προδιαθέτει καλύτερα από την παχυσαρκία την τροποποιημένη ηπατική λειτουργία και την αντίσταση στην ινσουλίνη (Omagari et al., 2002, Kral et al., 1993). Οι λιποκυτταροκίνες, αυτές, προδιαθέτουν την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Μεταβολές στην έκκρισή τους επιδεινώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη στο σκελετικό μυ και στο ήπαρ και προωθούν την ηπατική στεάτωση και την ανάπτυξη μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Rector et al., 2008).

- **Αδιπονεκτίνη:** Η αδιπονεκτίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα. Ανευρίσκεται σε σχετικά υψηλά επίπεδα στην κυκλοφορία του πλάσματος και σχετίζεται αρνητικά όχι μόνο με την κατανομή του ολικού αλλά και του κοιλιακού λίπους στο σώμα (Gavrilu et al., 2003). Είναι μειωμένη σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και σε κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Συμμετέχει στην ομοιόσταση της ενέργειας και το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. Η αδιπονεκτίνη αυξάνει τη φωσφορυλίωση και τη δραστικότητα της AMPK, η οποία με τη σειρά της κινητοποιεί τη φωσφορυλίωση της καρβοξυλάσης του ακετυλοσυνενζύμου Α, την οξείδωση των λιπαρών οξέων, την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα και την παραγωγή γαλακτικού οξέος στα μυοκύτταρα. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση, αφού καταστέλλει την ηπατική παραγωγή και τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του TNF-α (Paschos et al., 2009). Σε μία πρόσφατη μελέτη in vivo, η θεραπεία με αδιπονεκτίνη ελάττωσε την ηπατομεγαλία, τη στεάτωση και την ανωμαλία της αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (Xu et al., 2003).

- **Λεπτίνη:** Η λεπτίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από τα ώριμα λιποκύτταρα προς απάντηση στις αλλαγές της λιπώδους μάζας του σώματος και της διατροφικής κατάστασης. Έχει ποικίλες μεταβολικές δράσεις και οι πιο σημαντικές απ' αυτές σχετίζονται με το σωματικό βάρος και την ενεργειακή δαπάνη. Η λεπτίνη δρα ως ινσουλινοευαίσθητη ορμόνη και μειώνει το περιεχόμενο του λίπους στα μυοκύτταρα, στα ηπατοκύτταρα και στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Σε παχύσαρκα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα και συσχετίζονται ισχυρά με τη σοβαρότητα της στεάτωσης. Η παρουσία ηπατικής στεάτωσης παρά την παρουσία της υπερλεπτιναιμίας προτείνει την ανάπτυξη αντίστασης στη λεπτίνη (Paschos et al., 2009). Σε πειραματόζωα, η λεπτίνη φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό προ-ινώδη ρόλο (Honda et al.,

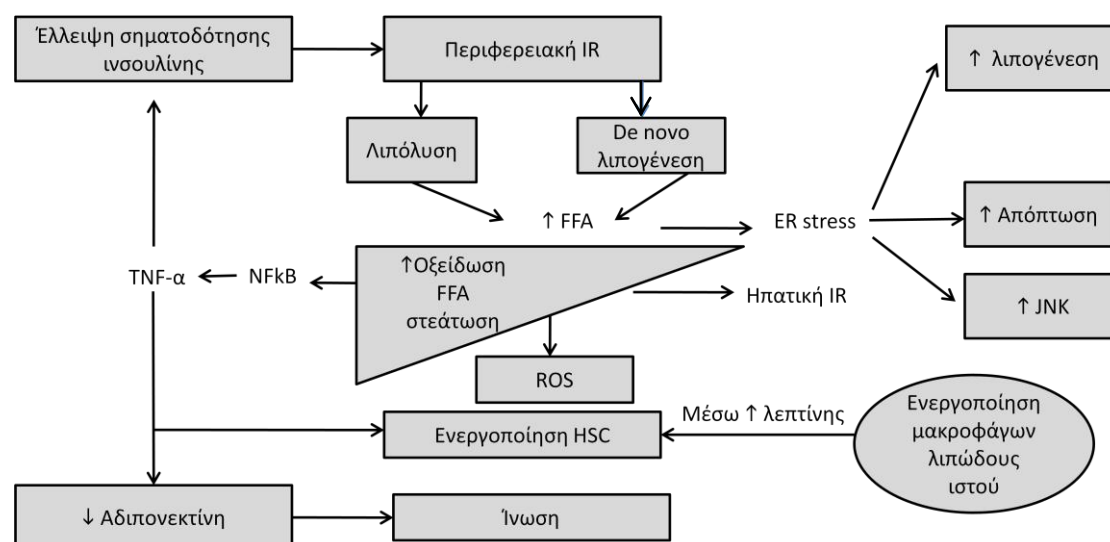
2002). Υψηλά επίπεδα λεπτίνης σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (ALT) ορού, η οποία συμμετέχει στην προώθηση του ηπατοκυτταρικού τραυματισμού (Rector et al., 2008).

- **Ρεζιστίνη:** Στους ανθρώπους, η μεγαλύτερη πηγή ρεζιστίνης προέρχεται, πιθανώς, από τα περιφερικά μακροφάγα του αίματος και από τα λιποκύτταρα. Στα πειραματόζωα η ρεζιστίνη ρυθμίζει την ηπατική γλυκόζη και το μεταβολισμό των λιπιδίων και δρα ως μεσολαβητής για την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο ρόλος της ρεζιστίνης στον άνθρωπο παραμένει αβέβαιος (Paschos et al., 2009). Τα επίπεδα της ρεζιστίνης είναι αυξημένα σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και σχετίζονται με την ιστολογική σοβαρότητα της νόσου (Banerjee et al., 2003, Pagano et al., 2006).

- **TNF-α και IL-6:** Ο TNF-α, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και άλλες κυτταροκίνες συντίθενται και εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα, από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και από τα μακροφάγα που ενεργοποιούνται από τις ενδοτοξίνες. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την απελευθέρωση των κυτταροκινών στο λιπώδη ιστό περιλαμβάνουν τις κατεχολαμίνες, τους λιποπολυσαχαρίτες, ακόμα και το μέγεθος των λιποκυττάρων. Ο TNF-α και η IL-6 αναστέλλουν τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και ο TNF-α επιπρόσθετα διεγείρει την ορμονοευαίσθητη λιπάση και κινητοποιεί την αποσύνδεση της πρωτεϊνικής έκφρασης. Ο TNF-α, επίσης, μειώνει την ινσουλινοευαίσθητη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα, με επιδράσεις στον GLUT-4, στην αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης και στον IRS-1. Είναι αυξημένος σε παχύσαρκα και διαβητικά άτομα, ενώ η απώλεια βάρους μειώνει τα επίπεδά του. Επιπλέον, μειώνει την παραγωγή και έκκριση της λεπτίνης από τα λιποκύτταρα. Καμία μελέτη δεν έχει δείξει αν ο TNF-α, μέσω της πυλαίας φλέβας φτάνει στο ήπαρ και προκαλεί ηπατικό τραυματισμό, αλλά είναι βέβαιο ότι είναι ένας αυτοκρινικός και παρακρινικός ρυθμιστής. Η τοπική παραγωγή του TNF-α από τα κύτταρα Kupffer έχει προταθεί ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Αντίθετα, η IL-6 φαίνεται να απελευθερώνεται συστηματικά από το λιπώδη ιστό και να δρα στον υποθάλαμο και στο ήπαρ. Προωθεί την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, έχει προφλεγμονώδη δράση και προκαλεί την ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer, καταλήγοντας στην ίνωση. Επιπλέον, ενισχύει την ηπατική σύνθεση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein-CRP). Στα πλαίσια της παρακρινικής της δράσης, μειώνει την έκκριση της αδιπονεκτίνης από τα περιφερειακά λιποκύτταρα, αναστέλλει τη λιποπρωτεϊνική λιπάση στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενεργοποιεί τη λιπόλυση. Επιπλέον, ο TNF-α και η IL-6 προωθούν την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας την έκφραση των

ηπατικών καταστωλέων της σηματοδότησης των κυτταροκινών (hepatic suppressors of cytokine signaling –SOCS) (Paschos et al., 2009).

Στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 1.4.2) συνοψίζονται οι κυριότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.



Σχήμα 1.4.2: Παθογένεια μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η περιφερική ινσουλινοαντίσταση (IR) οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στο ήπαρ, καταλήγοντας σε μία ανισορροπία μεταξύ της οξείδωσης, της εξαγωγής, της πρόσληψης και της σύνθεσης των FFA, προωθώντας, έτσι, την ηπατική στεάτωση. Η παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS) από μεταβολισμό των FFA μέσω οξείδωσης προκαλεί απόπτωση και δίνει το έναυσμα φλεγμονώδη τραυματισμό και ενεργοποίηση των αστεροειδών ηπατικών κυττάρων (HSC), οδηγώντας σε ηπατική ίνωση. Η αύξηση των ηπατικών FFA οδηγεί σε στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER stress) και σε ηπατοκυτταρική φλεγμονή και απόπτωση, μέσω της ενεργοποίησης της JNK (Jun N-terminal kinase). Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει λιποκυτταροκίνες, όπως η λεπτίνη που έχει άμεσο ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιποκυττάρων και σε κάποιες διαδικασίες που μεσολαβεί η ινσουλίνη. Η αδιπονεκτίνη είναι αντιφλεγμονώδης και δεν προωθεί τη στεάτωση. Η έκκριση της ρυθμίζεται μερικώς από τον TNF-α, η σύνθεση του οποίου ενεργοποιείται από τον NfκB (Μετάφραση από Cheung et al., 2009).

η) Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης

Πολλά δεδομένα αναφέρουν ότι το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης είναι ένας κύριος διαμορφωτής της αντίστασης στην ινσουλίνη. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία και τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Neuschwander et al., 2007).

Θ) Γενετικοί παράγοντες

Μέχρι σήμερα, μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών έχει εξετάσει τα πιθανά γονίδια που σχετίζονται με τους παθογενετικούς μηχανισμούς στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Τα δεδομένα δείχνουν ότι πολλαπλές αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση χαρακτηρίζουν την απλή στεάτωση (Paschos et al., 2009). Μελέτες στη δεκαετία του 1990 σε ισχνά ποντίκια με μεταλλάξεις σε γονίδια που ρυθμίζουν τη β- οξείδωση των λιπαρών οξέων από τα υπεροξυσώματα ή τα μιτοχόνδρια προτείνουν ότι οι πολυμορφισμοί σε αυτά τα ένζυμα ρυθμίζουν εξίσου τη συσσώρευση λίπους και το ηπατικό οξειδωτικό στρες. Για παράδειγμα, η στεάτωση, η στεατοηπατίτιδα και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αναπτύσσονται αυθόρμητα σε ποντίκια που έχουν γενετική έλλειψη του υποδοχέα PPARα (ο οποίος ενεργοποιεί τη μεταγραφή των γονιδίων προς οξειδωτικά ένζυμα των μιτοχονδρίων και των υπεροξυσωμάτων), καθώς γερνούν. Παρότι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση κίρρωσης, τα ποντίκια με ατελή οξείδωση των λιπαρών οξέων δεν αναπτύσσουν κίρρωση, παρόλο που τέτοια ποντίκια έχουν σοβαρή μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Παρ' όλα αυτά αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι κληρονομικές ή επίκτητες ελλείψεις σε ένα ή περισσότερα β-οξειδωτικά ένζυμα των λιπαρών οξέων ίσως προωθούν την εξέλιξη από τη στεάτωση στη στεατοηπατίτιδα σε μερικούς ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Η ινσουλίνη από μόνη της αναστέλλει τη μιτοχονδριακή β-οξείδωση, γεγονός που ίσως εξηγεί τη συσχέτιση μεταξύ της υπερινσουλιναϊμίας και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Feldman M., 2002). Όλες αυτές οι μελέτες είναι ενδιαφέρουσες, αλλά θα αποκτήσουν μεγαλύτερο κύρος όταν αποδειχτεί η σημασία τους σε μεγαλύτερους πληθυσμούς (Merriman et al., 2006).

1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ – ΑΙΤΙΑ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, ανάλογα με τα συνυπάρχοντα αίτια (**Πίνακας 1.5.1**) (Adams et al., 2005).

Πίνακας 1.5.1 : Συνοπτικός πίνακας αιτίων μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Adams et al., 2005)

Αίτια	Συσχετίσεις	Τύπος στεάτωσης
Πρωτοπαθή	Χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου	Μακροφουσαλιδώδης
Δευτεροπαθή		
Διατροφή	Ολική παρεντερική διατροφή, ταχεία απώλεια βάρους, λιμός, γαστρεντερική παράκαμψη	Μακροφουσαλιδώδης
Φάρμακα	Γλυκοκορτικοειδή, οιστρογόνα, ταμοξιφαίνη, μεθοτρεξάτη, ζιδοβουδίνη	Μακροφουσαλιδώδης
	Αμιοδαρόνη, ASA, τετρακυκλίνη, διδανοσίνη, κοκαΐνη, περεξιλένη, υπερβιταμίνωση A, διλτιαζέμη	Μικροφουσαλιδώδης
Τοξίνες	Τοξικάμανιτάρια (Amanita phalloides, Lepiota)	Μακροφουσαλιδώδης
	Πετροχημικά, φώσφορος, τοξίνη Bacillus cereus	Μικροφουσαλιδώδης
Μεταβολισμός	Λιποδυστροφία, δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία, σύνδρομο Weber-Christian, νόσος Wolman's	Μακροφουσαλιδώδης
	Οξύ λιπώδες ήπαρ στην εγκυμοσύνη, σύνδρομο Reye's	Μικροφουσαλιδώδης
Άλλα	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, AIDS, εκκολπώματωση εντέρου με βακτηριδιακή υπερανάπτυξη	Μακροφουσαλιδώδης

1.5.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Το γεγονός ότι ο επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ποικίλει ανάμεσα στις φυλετικές ομάδες, η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου και οι παράγοντες κινδύνου διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και κάποιες πολύ σπάνιες μονογονιδιακές ασθένειες σχετίζονται με την ανάπτυξη λιπώδους ήπατος προτείνει ότι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση της νόσου (Merriman et al., 2006).

- **Πολυμορφισμοί:** Υπάρχει ένα έντονο ενδιαφέρον για την ταυτοποίηση γονιδιακών μεταλλάξεων που, ίσως, συμβάλλουν στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Οι μονογονιδιακοί πολυμορφισμοί της αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος φαίνεται ότι είναι θετικά σχετιζόμενοι με την ηπατική ιστολογία (Musso et al., 2008). Άλλοι γενετικοί πολυμορφισμοί φαίνεται να σχετίζονται με τη

μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων των MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase) (Sazci et al., 2008), PPAR-γ (Yoneda et al., 2008), απτογλοβίνης (Nakagawa et al., 2008), του ABC (ATP-binding cassette) (Sookoian et al., 2008), του γονιδίου της MTP (Bernard et al., 2000) και του γονιδίου του TNF-α (Tokushige et al., 2007). Σίγουρα απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση του θέματος (Cheung et al., 2009, Preiss et al., 2008).

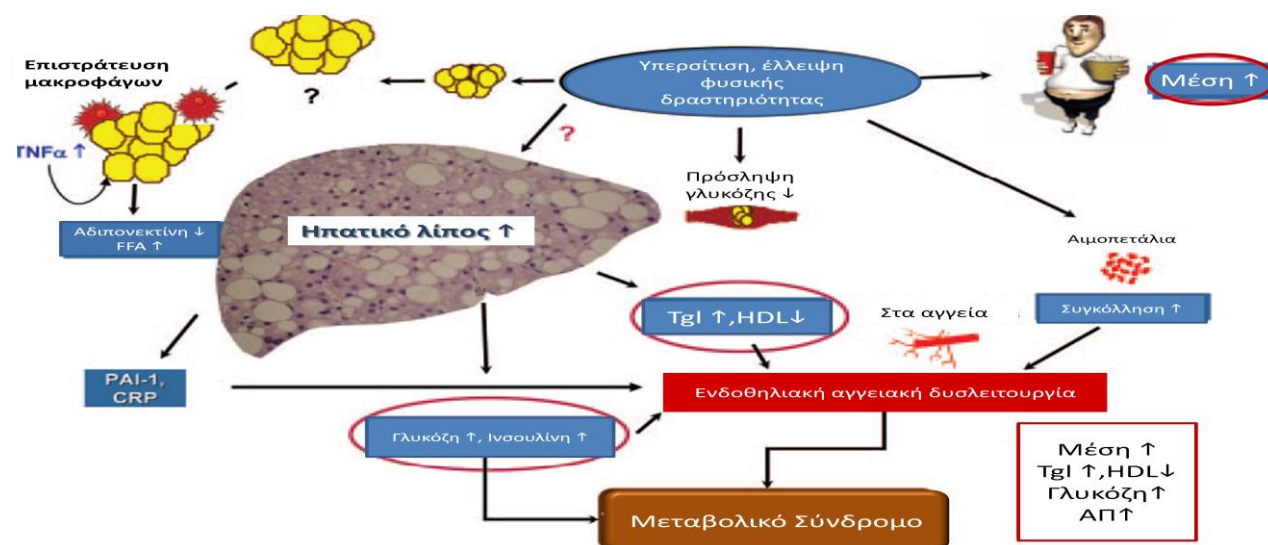
- **Κληρονομικότητα:** Υπάρχει διάχυτη η υπόθεση ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι κληρονομική. Σε έρευνα που έγινε στην Αμερική μελετήθηκαν οι οικογένειες υπέρβαρων παιδιών με μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος (διάγνωση με ηπατική βιοψία) και υπέρβαρων παιδιών χωρίς τη νόσο, αυτή (Schwimmer et al., 2009). Τα μέλη της οικογένειας μελετήθηκαν, χρησιμοποιώντας την τεχνική απεικόνισης της μαγνητικής αντανάκλασης (MRS) για την εύρεση του ποσοστού ηπατικού λίπους, το οποίο αν ήταν πάνω από 5% κατατάσσονταν με λιπώδες ήπαρ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το λιπώδες ήπαρ ήταν παρόν στο 17% των αδερφών και στο 37% των γονέων υπέρβαρων παιδιών χωρίς μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, ενώ ήταν σημαντικά πιο κοινό στο 59% των αδερφών και στο 78% των γονέων υπέρβαρων παιδιών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Το ποσοστό του ηπατικού λίπους συσχετίστηκε με το δείκτη μάζας σώματος και η συσχέτιση, αυτή, ήταν σημαντικά ισχυρότερη στις οικογένειες των παιδιών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Ο συντελεστής συσχέτισης της κληρονομικότητας με το λιπώδες ήπαρ ήταν 1,000 και με το ποσοστό ηπατικού λίπους 0,386, προσαρμοσμένος για την ηλικία, το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος. Συμπερασματικά, τα μέλη της οικογένειας παιδιών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος πρέπει να θεωρούνται ότι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Εντούτοις, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες σε αυτόν τον τομέα για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (Schwimmer et al., 2009).

- **Εθνικότητα, φυλή:** Όπως έχει, ήδη, αναφερθεί μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής αναφέρουν ότι η συχνότητα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ποικίλει σημαντικά σε ανάλογα με την εθνικότητα (45% στους Ισπανούς, 33% στους λευκούς, 24% στους έγχρωμους) (Browning et al., 2004). Περαιτέρω διερεύνηση είναι απαραίτητη.

1.5.2 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου είναι μεταβολικές διαταραχές όπως το μεταβολικό σύνδρομο και η αντίσταση στην ινσουλίνη (Σχήμα 1.5.2.1). Πρόσφατες

μελέτες δείχνουν ότι όλο το φάσμα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ίσως αναπαριστά ένα ακόμη χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου.



Σχήμα 1.5.2.1: Σχηματική αναπαράσταση του τρόπου με τον οποίο τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζονται με τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ (Μετάφραση από Kotronen et al., 2008). Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και φτωχές διαιτητικές επιλογές οδηγούν σε παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Οι Day και James πρότειναν το μοντέλο της υπόθεσης των “ δύο χτυπημάτων”, όπως έχει ήδη αναφερθεί και τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου εμπλέκονται στην παθογένεια αυτού του μοντέλου (Rector et al., 2008).

Παθογενετικές θεωρίες, κλινικές συσχετίσεις και εργαστηριακές έρευνες υποστηρίζουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναμία έχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια τόσο του μεταβολικού συνδρόμου, όσο και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, όπως έχει αναφερθεί αναλυτικά στην παθογένεια της νόσου (Paschos et al., 2009, Marchesini et al., 2001). Επειδή η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι το κύριο χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου (το οποίο αναφέρεται συχνά ως σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη ή προ-διαβήτης) και εμφανίζεται συχνά στην παχυσαρκία και επειδή οι ίδιοι παράγοντες συσχετίζονται με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, υπάρχει πληθώρα ενδείξεων που υποστηρίζουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Schindhelm RK et al., 2006, Farrell GC et al., 2006).

Μελέτες συμπέραναν ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, παρουσία φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης και φυσιολογικού ή ελαφρώς αυξημένου σωματικού βάρους χαρακτηρίζεται από κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα παρόμοια με αυτά που έχουν βρεθεί στο σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία, όπως διαταραγμένη ευαισθησία

στην ινσουλίνη και ανωμαλίες στο μεταβολισμό των λιπιδίων (Marchesini et al., 2001). Μία μελέτη συμπέρανε ότι το περιεχόμενο του ηπατικού λίπους είναι σημαντικά αυξημένο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με άτομα που δεν έχουν, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος (Kotronen et al., 2007). Η παρουσία πολλαπλών μεταβολικών δυσλειτουργιών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση έχουν σχετιστεί με πιθανή εξέλιξη σοβαρής ηπατικής νόσου (Marchesini et al., 2003, Marchesini et al., 2007). Η παχυσαρκία έχει βρεθεί στο 30-100% των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Σε παχύσαρκα άτομα ο βαθμός στεάτωσης είναι 4,6 φορές υψηλότερος σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους (Bellentani et al., 2000, Gaidos et al., 2008). Η υπερλιπιδαιμία και ειδικότερα τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (64% των ασθενών) και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (30-42% των ασθενών) σχετίζονται ισχυρά με την παρουσία μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Marchesini et al., 2003). Σε 55 μη παχύσαρκους, μη διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση πρώτου βαθμού ο επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ήταν 2 μονάδες μεγαλύτερος από αυτόν της ομάδας ελέγχου (Donati et al., 2004). Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 4401 φαινομενικά υγιών ατόμων, οι Hamaguchi και συν. (Hamaguchi et al., 2005) βρήκαν ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Οι συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν 4-11 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο στο μέλλον. Επιπρόσθετα, αν η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και το μεταβολικό σύνδρομο συνυπάρχουν, η αποφυγή της εξέλιξης της πρώτης είναι λιγότερο πιθανή (Hamaguchi et al., 2005). Επιπλέον, οι Hsiao και συν. έδειξαν ότι η παρουσία σοβαρής λιπώδους διήθησης του ήπατος παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με τον επιπολασμό και το βαθμό της υπέρτασης και με το διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων (Hsiao et al., 2007).

Τέλος, δύο ακόμα κλινικοί παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να αναφερθούν είναι η γαστρεντερική χειρουργική παράκαμψη (J-I bypass surgery) και η ολική παρεντερική διατροφή. Η στεατοηπατίτιδα μπορεί να εμφανιστεί, σε παχύσαρκους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε γαστρεντερική χειρουργική παράκαμψη και σε ασθενείς που λαμβάνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα ολική παρεντερική διατροφή. Οι δύο, αυτές, καταστάσεις προάγουν την εντερική βακτηριδιακή υπερανάπτυξη, την πυλαία ενδοτοξιναιμία και την ηπατική παραγωγή TNF-α. Επιπλέον, η παρατήρηση ότι η θεραπεία με μετρονιδαζόλη βελτιώνει την ηπατική νόσο που σχετίζεται με τη γαστρεντερική χειρουργική παράκαμψη και την ολική παρεντερική διατροφή υποστηρίζει τη σημασία των

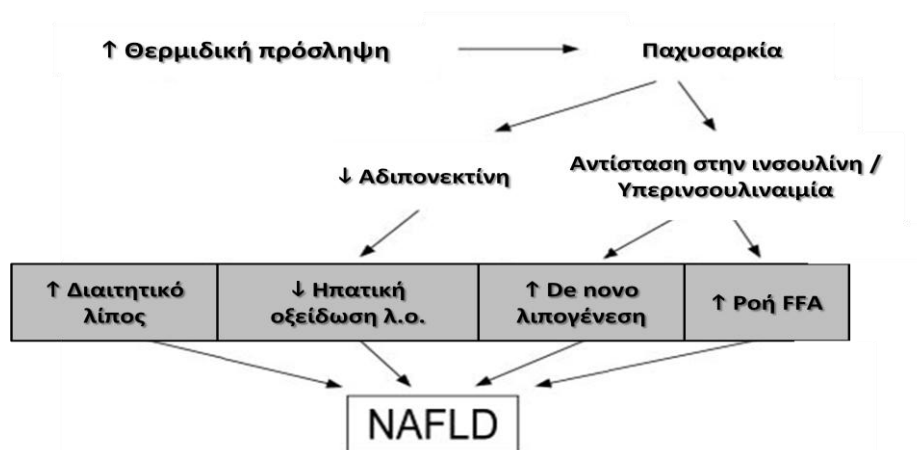
ενδογενώς παραγόμενων κυτταροκινών στην εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Feldman M., 2002).

1.5.3 ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι κυριότερες παράμετροι του τρόπου ζωής, που συντελούν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, είναι τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας μέσω της διατροφής. Η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη από την τροφή και η χαμηλή ημερήσια ενεργειακή δαπάνη οδηγεί στη διαμόρφωση θετικού ισοζυγίου ενέργειας. Η περίσσεια ενέργειας αποθηκεύεται με τη μορφή τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα να αυξάνεται το μέγεθος του λιπώδους ιστού και της λιπώδους μάζας σώματος και φυσικά το σωματικό βάρος (**Σχήμα 1.5.3.1**).

1.5.3.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Το πώς η διατροφή και οι διατροφικές συνήθειες, σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών, ομάδων τροφίμων και διατροφικών προτύπων επιδρούν στον κίνδυνο εμφάνισης και στην εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος θα αναφερθεί αναλυτικά στο δεύτερο μέρος του γενικού μέρους.



Σχήμα 1.5.3.1: Διάγραμμα πιθανών πηγών και μηχανισμών της συσσώρευσης ηπατικού λίπους. Η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη έχει άμεσο ρόλο στην υπερβολική πρόσληψη διαιτητικού λίπους και έμμεσο ρόλο στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία, ίσως, επηρεάζει τη συσσώρευση ηπατικού λίπους, μειώνοντας τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, συμβάλλοντας, έτσι σε ανεπαρκή οξείδωση των λιπαρών οξέων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συμβάλει στην ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, άμεσα, αυξάνοντας τη de novo λιπογένεση και έμμεσα αυξάνοντας τη ροή των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ μέσω μειωμένης αναστολής της λιπόλυσης (Μετάφραση από Utzschneider et al., 2006).

1.5.3.2 ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Τα μειωμένα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας συσχετίζονται με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς η σωματική δραστηριότητα αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση και προωθεί την περιφερειακή ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη (Patel et al., 2009). Όμως, παραμένει ακόμα ασαφές αν η άσκηση ανεξάρτητα από μείωση του σωματικού βάρους μειώνει το περιεχόμενο του ηπατικού λίπους και αποτελεί ένα ακόμη στόχο της θεραπείας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Kottronen et al., 2008). Η σωματική δραστηριότητα έδειξε ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων, κατά 35% και 49% αντίστοιχα (Kruk et al., 2007). Η πλειονότητα των μελετών που χρησιμοποιούν συνδυασμό άσκησης και δίαιτας για μείωση του βάρους αξιολογούν τη βελτίωση των αμινοτρανσφερασών ορού και όχι της ιστοπαθολογίας. Οι Suzuki και συν. (Suzuki et al., 2005) έδειξαν ότι σε 348 ασθενείς βελτιώθηκαν σημαντικά τα επίπεδα των τρανσαμινασών, μέσω απώλειας βάρους και μέτριας έντασης άσκησης για 1 χρόνο. Μία άλλη μελέτη (Baba et al., 2006), παρακολούθησε 65 παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που υποβλήθηκαν σε αερόβια άσκηση (περπάτημα ή jogging), σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα και παρατήρησαν σημαντική βελτίωση του ΔΜΣ, των επιπέδων αμινοτρανσφερασών ορού και γλυκόζης νηστείας στους ασθενείς, αυτούς. Οι σοβαροί περιορισμοί των μελετών αυτών είναι η έλλειψη ή η ανεπάρκεια ιστολογικής παρακολούθησης. Οι Hickman και συν. (Hickman et al., 2004) παρακολούθησαν 31 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα για 3 μήνες, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαιτητικές τροποποιήσεις (δίαιτα με 55% υδατάνθρακες, 15% πρωτεΐνη και 30% λίπος) και μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα (150 λεπτά / εβδομάδα αερόβια άσκηση). Στους 21 ασθενείς (68%) επιτεύχθηκε απώλεια βάρους κατά 4% με ταυτόχρονη σημαντική μείωση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών ορού. Επαναληπτικές ηπατικές βιοψίες σε 14 από τους ασθενείς 3-6 μήνες ύστερα από τις τροποποιήσεις, αυτές, έδειξαν σημαντική βελτίωση στη στεάτωση και στην ίνωση. Χρησιμοποιώντας μαγνητική φασματοσκοπία, οι Kantartzis και συν. (Kantartzis et al., 2009) έδειξαν σημαντική μείωση του περιεχομένου του ηπατικού λίπους, κατόπιν αύξησης της σωματικής δραστηριότητας και διαιτητικών τροποποιήσεων.

Συνολικά, αυτές οι μελέτες προτείνουν ότι ένας συνδυασμός δίαιτας και άσκησης με αντίστοιχη απώλεια βάρους οδηγεί σε ήπια βιοχημική και ιστολογική βελτίωση στους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

1.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι περισσότεροι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι ασυμπτωματικοί. Η ασθένεια διαγιγνώσκεται τυχαία κατά τη διάρκεια εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας σε άτομα που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν υπολιπιδαιμικά φάρμακα, κατά τη διάρκεια υπερηχογραφήματος ύστερα από την υπόνοια χολολιθίασης, κατά την εξακρίβωση άλλων χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου ή κατά την αξιολόγηση καρδιαγγειακού κινδύνου (Preiss et al., 2008). Τα κλινικά συμπτώματα, όταν είναι παρόντα, δεν είναι συγκεκριμένα και αξιόπιστα για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ασθένειας. Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα είναι η κόπωση και μία ελαφρά ενόχληση στο πάνω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας. Κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης δεν υπάρχουν παθογνωμονικά (κοινά) σημεία και οι πιο κοινές ανωμαλίες είναι η παχυσαρκία και η ηπατομεγαλία, οι οποίες έχουν αναφερθεί στο 50% των ασθενών. Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών έχει συμπτώματα, ενδεικτικά πιο σοβαρών ηπατικών ασθενειών, όπως ασκίτη, ίκτερο και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Paschos et al., 2009).

1.7 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το κυριότερο εργαστηριακό εύρημα είναι τα αυξημένα επίπεδα ορού αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού οξέος (Aspartate aminotransferase-AST) και αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (Alanine aminotransferase-ALT). Τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών είναι σπάνια 3 ή 4 φορές μεγαλύτερα από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Τα επίπεδα της ALT είναι υψηλότερα από τα επίπεδα της AST στις περισσότερες περιπτώσεις μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, ενώ τα επίπεδα της AST είναι υψηλότερα από τα επίπεδα της ALT σε κάποιες άλλες κλινικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα παρουσία κίρρωσης. Αν η αντιστροφή του λόγου ALT / AST δίνει αποτέλεσμα μεγαλύτερο από 1 (AST>ALT), αναφέρεται ότι προβλέπει την παρουσία πιο εξελιγμένης ίνωσης (Angulo et al., 1999). Παρ' όλα αυτά πολλά άτομα με ολόκληρο το ιστολογικό φάσμα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος έχουν φυσιολογικές τιμές ALT. Οι αλλαγές στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών δεν παραλληλίζονται με αλλαγές στα επίπεδα της ίνωσης (Paschos et al., 2009). Έχει αναφερθεί ότι βελτίωση στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών φαίνεται να προκαλεί εξίσου βελτίωση στη στεάτωση και στη φλεγμονή, αλλά όχι στην ίνωση (Adams et al., 2005). Η αλκαλική φωσφατάση (Alkaline phosphatase-ALP) και η γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση (Gamma-glutamyltranspeptidase-γ-GT) μπορούν, επίσης να είναι αυξημένες στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

Μελέτες έχουν αναφέρει ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ανεβασμένες τιμές ALP και φυσιολογικές τιμές αμινοτρανσφερασών ορού (Pantsari et al., 2006). Επιπλέον, έχει προταθεί να επαναξιολογηθούν και να μειωθούν τα φυσιολογικά όρια των τιμών της ALT. Μία μείωση του ανώτερου φυσιολογικού ορίου της ALT από 40 U/L σε 30 U/L στους άνδρες και από 30 U/L σε 19 U/L για τις γυναίκες αυξάνει την ευαισθησία της ανίχνευσης ασθενών με ηπατικό τραυματισμό από 55% σε 76%, αλλά μειώνει την ειδικότητα από 97% σε 88%. Τα αυτο-αντισώματα ορού, τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), τα αντισώματα κατά των λείων μυϊκών ινών (SMA) και αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA), είναι παρόντα στο 23% με 36% των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Paschos et al, 2009). Υψηλές τιμές ANA είναι ισχυρά συνδεδεμένες με αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά η σημασία των αντισωμάτων παραμένει ανεξακρίβωτη (Adams et al., 2006, Brunt et al., 2007, Loria et al., 2003). Γενικότερα, υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα με μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων, με αυξημένη γλυκόζη νηστείας πλάσματος, χαμηλή HDL χοληστερόλη ή υψηλή τιμή τριγλυκεριδίων νηστείας είναι πολύ πιθανό να έχουν μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Preiss et al., 2008) (Πίνακας 1.7.1).

Πίνακας 1.7.1: Εργαστηριακά χαρακτηριστικά που συναντώνται στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν συνδυασμό αυτών (Preiss et al., 2008).

Χαρακτηριστικό	Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος
ALT	↑
AST	→
ALT/AST	>1 (ίσως είναι αντεστραμμένος σε ηπατοκυτταρική νέκρωση)
γ-GT	→↑
Μέσος όγκος ερυθρών (MCV)	→
Βάρος	↑↑
Γλυκόζη νηστείας πλάσματος	→↑
HDL χοληστερόλη	↓
Ιστορικό πρόσληψης αλκοόλ	↓
Τριγλυκερίδια	↑

Επεξήγηση συμβόλων: ↑ αυξάνεται, → παραμένει σταθερό, ↓ μειώνεται

1.8 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

✓ Η πιο κοινή τεχνική που χρησιμοποιείται στη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι η **υπερηχογραφία** (ultrasonography-US), με αξιοσημείωτη ευαισθησία, αλλά χωρίς ακριβή προσδιορισμό του βαθμού της στεάτωσης. Τα ευρήματά της στη νόσο είναι : **1)** διάχυτη ενίσχυση του ήχου στην εγγύς ζώνη του ήπατος (ισχυρότερη από την περιοχή των νεφρών και του σπλήνα) και βαθμιαία εξασθένηση του ήχου στο απόμακρο πεδίο **2)** ασαφής εικόνα της δομής του ενδοηπατικού αεροφόρου θαλάμου **3)** ήπια προς μέτρια ηπατομεγαλία με ένα στρογγυλό και αμβλύ όριο **4)** ασαφής εικόνα των ορίων του δεξιού ηπατικού λοβού και διαφράγματος (Paschos et al., 2009). Μία μελέτη έδειξε ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της υπερηχογραφίας σε ασθενείς οποιουδήποτε βαθμού στεάτωσης είναι 64% και 97% αντίστοιχα. Όμως σε ασθενείς με >30% στεάτωση η ευαισθησία και η ειδικότητα αυξάνονται σε 89,7% και 100% αντίστοιχα (Palmentieri et al., 2006). Η παχυσαρκία μειώνει την ευαισθησία της υπερηχογραφίας. Σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, η ευαισθησία και η ειδικότητα της υπερηχογραφίας στη διάγνωση της στεάτωσης είναι 49,1% και 75% αντίστοιχα. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την έλλειψη αντικειμενικών κριτηρίων στην υπερηχογραφική διάγνωση της στεάτωσης και πιθανώς τεχνικά προβλήματα κατά την εφαρμογή της υπερηχογραφίας στους ασθενείς αυτούς (Paschos et al., 2009).

✓ Η ηπατική στεάτωση μπορεί να καθοριστεί **ακτινολογικά** με ακρίβεια, μόνο όταν υπάρχει μέτρια ή σοβαρή (>30%) λιπώδης διήθηση του ήπατος. Άλλοι περιορισμοί της μεθόδου είναι ο απαραίτητος χειριστής και η αδυναμία διάκρισης της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας από τους άλλους τύπους της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Paschos et al., 2009).

✓ Η **αξονική τομογραφία** (CT) μπορεί να ορίσει και να ποσοτικοποιήσει το βαθμό της στεάτωσης στους ασθενείς. Για στεάτωση >30% η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι 82-93% και 100% αντίστοιχα. Όμως, η αξονική τομογραφία δεν μπορεί να διακρίνει την απλή στεάτωση από τη στεατοηπατίτιδα (Paschos et al., 2009).

✓ Η **μαγνητική τομογραφία** (MRI) είναι η πιο ακριβής διαθέσιμη τεχνική στη διάγνωση και στον προσδιορισμό της ηπατικής στεάτωσης. Βασίζεται στις διαφορές των σημάτων μεταξύ του λίπους και του νερού. Η μαγνητική τομογραφία συσχετίζεται θετικά με την ιστολογική εξέταση και έχει ευαισθησία και ειδικότητα 100% και 92,3% αντίστοιχα. Οι περιορισμοί της μεθόδου περιλαμβάνουν το κόστος, την αδυναμία εξέτασης ασθενών με

εμφυτεύσιμες συσκευές ή κλειστοφοβία και οι τροποποιημένες τιμές σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου (Paschos et al., 2009).

✓ Η **μαγνητική φασματοσκοπία** (Magnetic resonance spectroscopy-MRS) είναι μία εναλλακτική, μη παρεμβατική μέθοδος που μετράει το περιεχόμενο των ηπατικών τριγλυκεριδίων, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρό αριθμό ερευνητικών μελετών (Paschos et al., 2009). Οι Szczepaniak και συν. ανέφεραν ότι η εξέταση, αυτή, είναι αρκετά ευαίσθητη στην ανεύρεση μικρών ποσοτήτων τριγλυκεριδίων και δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι είναι μια ποσοτική παρά ποιοτική ή ημι-ποσοτική μέθοδος. Η ακρίβεια και η ασφάλεια της μεθόδου την καθιστούν ιδανική για την αξιολόγηση και τον έλεγχο της ηπατικής στεάτωσης (Szczepaniak et al., 2005).

✓ Η **ελαστογραφία** (Transient elastography-TE – Fibroscan) είναι μία πρόσφατα αναπτυγμένη, μη παρεμβατική μέθοδος που έχει σχεδιαστεί για την πρόβλεψη της ηπατικής στεάτωσης και βασίζεται σε ένα μηχανικό κύμα που προκαλείται με δόνηση. Η μέτρηση της ταχύτητας του κύματος κατά μήκος του ηπατικού παρεγχύματος παρέχει μία εκτίμηση της ελαστικότητας του ήπατος, η οποία με τη σειρά της είναι σημάδι της ηπατικής ίνωσης. Μπορεί να διαγνώσει με ακρίβεια ηπατική ίνωση προχωρημένου σταδίου, αλλά σε πρώιμου σταδίου ηπατική ίνωση τα αποτελέσματά της είναι λιγότερο ικανοποιητικά. Η δυνατότητα αναπαραγωγής της είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με στεάτωση και αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος. Η ηπατική ίνωση, επίσης, τείνει να υπερεκτιμάται από την ελαστογραφία όταν τα επίπεδα της ALT είναι αυξημένα (Paschos et al., 2009).

✓ Ένας αυξημένος αριθμός πιθανών **βιολογικών δεικτών** μελετώνται κατά την αναζήτηση μη παρεμβατικών δεικτών της έκτασης και της πρόγνωσης της ασθένειας. Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου (Paschos et al., 2009). Πολλές μελέτες έχουν μετρήσει πολλά από τα προϊόντα του οξειδωτικού στρες, με σκοπό να αξιολογήσουν το οξειδωτικό στρες στο ήπαρ, αλλά τα αποτελέσματα είναι συγκεχυμένα. Ενώ κάποιοι δείκτες βρέθηκε ότι είναι χρήσιμοι, κάποιοι άλλοι βρέθηκε ότι δεν έχουν σχέση με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Πολλά ερωτήματα μένουν αναπάντητα σχετικά με τη σημασία κάθε οξειδωτικού μονοπατιού στον ηπατικό τραυματισμό που παρατηρείται στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και η μέτρηση αυτών των δεικτών στο αίμα ή στην αναπνοή δεν προσδιορίζει τελικά τι συμβαίνει στο ήπαρ. Η φλεγμονή κατέχει, επίσης, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, όμως δεν υπάρχει κάποιος ξεκάθαρος δείκτης που να είναι σε θέση να προβλέψει τη νόσο. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι μειωμένα σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και επιπρόσθετα τα άτομα με μη αλκοολική

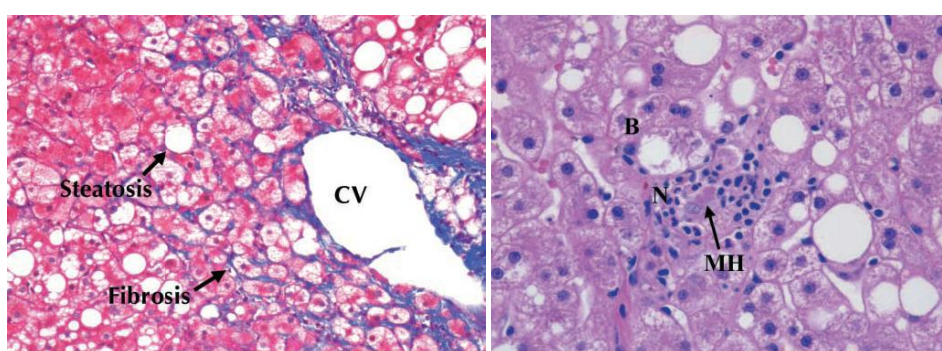
στεατοηπατίτιδα έχουν ακόμα χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης από τα άτομα με απλή στεάτωση. Έτσι, η μέτρηση της αδιπονεκτίνης μπορεί να είναι ακριβής για το διαχωρισμό της στεάτωσης και της στεατοηπατίτιδας, αλλά αυτά τα ευρήματα χρειάζονται να επικυρωθούν με περαιτέρω κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στη στεάτωση και στη στεατοηπατίτιδα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η παχυσαρκία (Hui et al., 2004, Musso et al., 2005). Μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα του TNF-α είναι υψηλότερα σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, όταν συγκρίνονται με αυτά των ασθενών με απλή στεάτωση ή με αυτά των ατόμων χωρίς ηπατική νόσο, αλλά δεν επιβεβαιώνονται πάντα από άλλες μελέτες (Hui et al., 2004, Musso et al., 2005). Η CRP είναι ένας άλλος δείκτης φλεγμονής που έχει διάφορα αποτελέσματα στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και κάποιες μελέτες έδειξαν οι δεν έχει διαγνωστική αξία. Επιπλέον, δε βρέθηκε καμία διαφορά στα μέσα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας CRP (high sensitive CRP-hsCRP) ανάμεσα σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και σε ασθενείς με απλή στεάτωση. Όμως, οι Yoneda και συν. (Yoneda et al., 2007) έδειξαν ότι η hsCRP ίσως είναι ένας κλινικός παράγοντας που όχι μόνο διακρίνει τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα από την απλή στεάτωση, αλλά δείχνει τη σοβαρότητα της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, ανέφεραν ότι η hsCRP ήταν σημαντικά αυξημένη σε κάποιους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση σε σχέση με αυτούς που είχαν ήπια ίνωση (Yoneda et al., 2007). Πολλές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη εξετάζουν κάποιες κυτταροκίνες, όπως η IL-1, η IL-6, η C-chemokine ligand 2 (CCL2), ως πιθανούς δείκτες για τη διάγνωση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Εντούτοις, σύμφωνα με την έως τώρα βιβλιογραφία δεν υπάρχουν βιολογικοί δείκτες που να έχουν καταστεί αξιόπιστοι για τη διάγνωση της νόσου και απαιτείται, σίγουρα, περαιτέρω διερεύνηση στον τομέα αυτό.

✓ Κάποιοι δείκτες έχουν δημιουργηθεί, χρησιμοποιώντας συνδυασμούς κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων, με σκοπό να παραχθούν κλινικά μοντέλα της ίνωσης. Ένα από τα **σκορ κατάταξης** που έχουν αναπτυχθεί είναι το **BAAT σκορ** και συνδυάζει 4 κλινικές μεταβλητές : ΔΜΣ (>28 kg/m²), ηλικία (>50 έτη), ALT (>2x φυσιολογικό), τριγλυκερίδια ορού (>150 mg/dl). Αυτό το σκορ κατάταξης έδειξε καλή θετική διαγνωστική αξία στον καθορισμό προχωρημένης ίνωσης, μα δεν ήταν αξιόπιστο στη διάγνωση της νόσου ήπιου προς μέτριου βαθμού. Το **Fibro Test** συνδυάζει 5 βιοχημικούς δείκτες συμπεριλαμβανομένων των 2-μακρογλοβουλίνη, απολιποπρωτεΐνη A1, απτογλοβουλίνη, ολική χολερυθρίνη και γ-GT. Οι Ratziu και συν. (Ratziu et al., 2006) έδειξαν

ότι το Fibro Test είναι ένας απλός και μη παρεμβατικός ποσοτικός εκτιμητής της ηπατικής ίνωσης που προβλέπει αξιόπιστα την προχωρημένη ίνωση. Το **NAFLD fibrosis scoring system** χρησιμοποιεί 6 κοινές μετρήσιμες παραμέτρους συμπεριλαμβανομένων των: ηλικία, υπεργλυκαιμία, ΔΜΣ, μέτρηση αιμοπεταλίων, επίπεδα αλβουμίνης και λόγος AST/ALT. Μία μελέτη σε 733 άτομα έδειξε ότι αυτό το σκορ κατάταξης μπορεί να προβλέψει την παρουσία ή την απουσία ίνωσης στο 90% των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και η βιοψία ήπατος θα μπορούσε να αποφευχθεί στο 75% αυτών (Angulo et al., 2007). Το **OELF** (Original European Liver Fibrosis) **Test** περιλαμβάνει την ηλικία, τον TIMP 1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1), το υαλουρονικό οξύ και το N-τελικό προπεπτίδιο του τύπου III του κολλαγόνου (P3NP). Ο αλγόριθμος, αυτός, ανευρίσκει την ίνωση με ευαισθησία 90% και την αποκλείει με ΑΔΑ 92%. Ένας τροποποιημένος αλγόριθμος που δεν περιλαμβάνει την ηλικία, ο **Enhanced Liver fibrosis panel** (ELF), εφαρμόστηκε σε μία ανεξάρτητη ομάδα ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Αναφέρθηκε ότι ο ELF έχει μία καλή διαγνωστική αξία σε σχέση με την ακρίβεια του OELF και η προσθήκη απλών δεικτών βελτίωσε τη διαγνωστική του ικανότητα (Paschos et al., 2009). Πολλές μελέτες προτείνουν ότι απλοί δείκτες ή συνδυασμός τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μη παρεμβατική διάγνωση και κατάταξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Όμως, δεν έχουν ελεγχθεί, ενδεχομένως, σε διαφορετικούς πληθυσμούς και δεν έχουν αξιολογηθεί για τη χρησιμότητά τους στον έλεγχο της εξέλιξης της ασθένειας. Επιπρόσθετα, ένας σημαντικός περιορισμός αυτών των ομάδων βιολογικών δεικτών ορού είναι ότι μπορεί να αντανakλούν ινώδεις παθογενετικές διαδικασίες που εμφανίζονται σε άλλα όργανα. Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός, κάποιες ομάδες έχουν ελέγξει γονιδιακές και πρωτεομικές τεχνικές στη μελέτη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, που δεν εφαρμόζονται, όμως, ακόμη στην κλινική πράξη (Baranova et al., 2008).

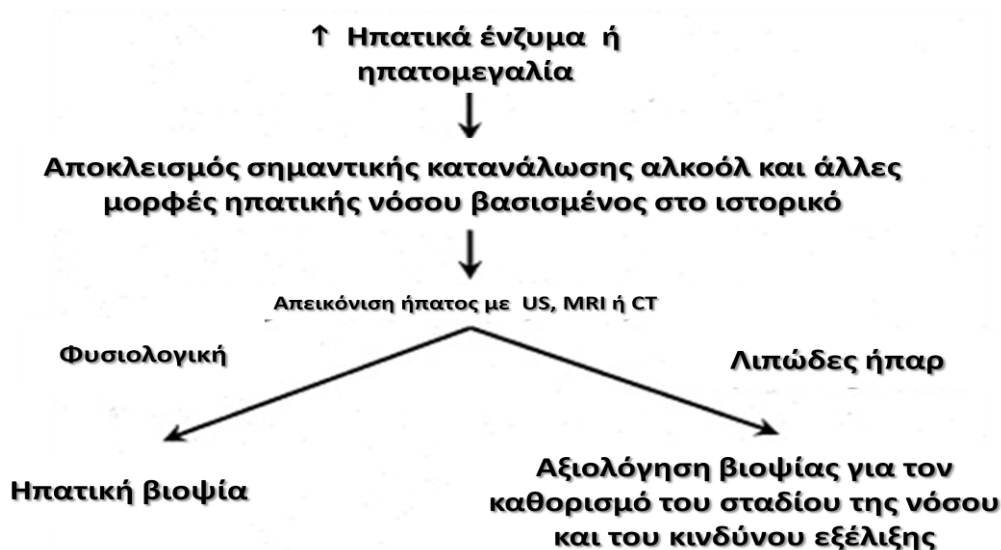
✓ Η **βιοψία του ήπατος** ακόμα παραμένει το πιο κατάλληλο εργαλείο για τη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και για την αξιολόγηση των ιστολογικών ευρημάτων. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά έχουν αναγνωρισθεί ως χρήσιμα για τον ορισμό του κινδύνου εξέλιξης σε πιο προχωρημένης μορφής νόσο του ήπατος (**Εικόνα 1.8.1**). Όμως, υπάρχουν επιχειρήματα και δισταγμοί για τη διενέργεια βιοψίας του ήπατος σε ασθενείς με υποψία μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Αυτός ο δισταγμός είναι αποτέλεσμα της παρεμβατικής φύσης της βιοψίας, του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας και θανάτου, του κόστους της βιοψίας και της έλλειψης αποτελεσματικής κλινικής θεραπείας για τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχει ακόμα καμία διεθνής συναίνεση σχετικά με τα ιστοπαθολογικά

κριτήρια που μπορούν να καθορίσουν το μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και να διαφοροποιήσουν τις οντότητες της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Συνεπώς, δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτές συστάσεις και η απόφαση για τη διενέργεια ηπατικής βιοψίας παραμένει ατομική. Όμως, κάποιοι παράγοντες που εξετάζονται στην ηπατική βιοψία μπορούν να συμβάλουν στην αναγνώριση του ασθενούς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Ηλικία μεγαλύτερη από τα 45 έτη, η παρουσία παχυσαρκίας, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η παρουσία χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου και ο λόγος AST/ALT>1 σχετίζονται με προχωρημένη ηπατική ίνωση και αποτελούν ενδείξεις για ηπατική βιοψία (Paschos et al., 2009).



Εικόνα 1.8.1: Αριστερά: Ιστολογικά χαρακτηριστικά ίνωσης στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Τρίχρωμες κηλίδες του ήπατος (μεγέθυνση 200×) δείχνουν μακροφουσαλιδώδη στεάτωση και ίνωση, πιο προεξέχουσα στη ζώνη 3 κοντά στην κεντρική φλέβα (CV) του ηπατικού λοβίου. **Δεξιά:** Ιστολογικά χαρακτηριστικά νεκρωτικής φλεγμονής στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Κηλίδες του ήπατος (μεγέθυνση 400×) με τραυματισμένα μεγάλα ηπατοκύτταρα (B) και ήπια ουδετεροφιλική διήθηση (N). Συναθροίσεις υαλίνης του Mallory (MH) παρατηρούνται, επίσης (Μετάφραση από Adams et al., 2005).

Στο παρακάτω σχήμα (**Σχήμα 1.8.1**) συνοψίζονται τα βασικά βήματα που ακολουθούνται στη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Ο συνδυασμός του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, της φυσικής εξέτασης, των αιματολογικών εξετάσεων και των τεχνικών απεικόνισης (US, MRI, CT κ.α.) κρίνεται απαραίτητος για τον αποκλεισμό άλλων ασθενειών. Η ηπατική βιοψία είναι απαραίτητη για τη τελική και σίγουρη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, αποκλείοντας άλλες ασθένειες που σχετίζονται με το ήπαρ και είναι ικανή να καθορίσει το στάδιο της νόσου και το κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης αυτής (Feldman M., Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2002).



Σχήμα 1.8.1: Βήματα που ακολουθούνται για τη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Μετάφραση από Feldman M., 2002).

1.9 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στη δεδομένη στιγμή, καμία φαρμακευτική αγωγή ή χειρουργική επέμβαση δεν εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και δεν διατίθενται αποτελέσματα διπλά τυφλών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που να αποδεικνύουν το όφελος κάποιας παρέμβασης και να συμβάλλουν στη σύνταξη κατευθυντήριων οδηγιών. Υπάρχει έλλειψη καλά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών φάσης III που να είναι σε θέση να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων, τόσο σε ιστολογική βελτίωση, όσο και σε βελτίωση της κλινικής εικόνας ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Μέχρι να εξακριβωθούν αυτά τα δεδομένα, η παρούσα θεραπεία πρέπει, επομένως, να ενισχύσει τη μείωση του μελλοντικού κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη (μέσω αύξησης της σωματικής δραστηριότητας και υγιεινής διατροφής), ευνοώντας, ενδεχομένως τη μείωση του βάρους ή της περιφέρειας μέσης) και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (κατάλληλη θεραπεία δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης στα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο) (Preiss et al., 2008). Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας αφορά στην ταυτόχρονη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και στην αναστολή των διαδικασιών που οδηγούν στη φλεγμονή και στην ίνωση. Οι μέχρι σήμερα

μελέτες έχουν επικεντρωθεί κυρίως στην τροποποίηση του τρόπου ζωής, στη φαρμακοθεραπεία και στη χειρουργική επέμβαση (Cheung et al., 2009).

Παρ' όλα αυτά, πολλές έρευνες παρέμβασης, βασισμένες στην τροποποίηση του τρόπου ζωής έδειξαν βελτιώσεις στα ηπατικά ένζυμα και στα ιστολογικά ευρήματα, προτείνοντας ότι πιθανώς θα προταθεί σύντομα ωφέλιμη θεραπεία για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Παρακάτω, παρουσιάζονται τα ευρήματα μικρών, κυρίως, μελετών, που μένει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τη σημασία τους στην αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Preiss et al., 2008).

- **Απώλεια βάρους, μέσω τροποποίησης του τρόπου ζωής:** Η απώλεια βάρους φαίνεται ότι βελτιώνει τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, μέσω μείωσης της προσφοράς των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ και του περιεχομένου ηπατικού λίπους και μέσω βελτιωμένης ινσουλινοευαισθησίας και μειωμένης φλεγμονής του λιπώδους ιστού (Harrison et al., 2007). Επιτυγχάνεται, με μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Όμως, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να υποστηρίζουν αυτή τη θέση. Ένας αριθμός δημοσιευμένων περιστατικών έδειξαν βελτίωση στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων, στην ιστολογική απεικόνιση και στις υπερηχογραφικές απεικονίσεις, χωρίς όμως να γίνει σύγκριση με μία ομάδα ελέγχου.

Περιορισμός ημερήσιων συνολικών θερμίδων: Μία από τις πρώτες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της απώλειας βάρους στην ιστοπαθολογία του ήπατος έγινε από τους Drenick και συν. το 1970 (Drenick et al., 1970). 41 σοβαρά παχύσαρκοι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες και υποβλήθηκαν σε 3 διαφορετικές μεθόδους : σε νηστεία, σε υποθερμιδική δίαιτα (500 kcal / ημέρα) ή σε χειρουργική εντερική παράκαμψη. Στην επαναληπτική ηπατική βιοψία, οι ασθενείς στην ομάδα της υποθερμιδικής δίαιτας (περίπου 5 μήνες-μέση απώλεια 59,5 kg) έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση στη στεάτωση σε σχέση με αυτούς που βρίσκονταν στην ομάδα της παρατεταμένης νηστείας (περίπου 71 ημέρες-μέση απώλεια 40,9 kg). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν από τους Huang και συν. (Huang et al., 2005), χρησιμοποιώντας δίαιτα 1400 kcal / ημέρα σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Σε 2 άλλες μελέτες (Harrison et al., 2004, Harrison et al., 2007) που εξέτασαν την επίδραση της απώλειας βάρους στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων, βρέθηκε ότι στα άτομα που έχασαν ένα σημαντικό ποσό του βάρους τους ($\pm 10\%$), τα ηπατικά ένζυμα βελτιώθηκαν, σε σχέση με αυτά που δεν έχασαν βάρος. Οι Lewis και συν. (Lewis et al., 2006) μελέτησαν την επίδραση της πολύ χαμηλής σε θερμίδες δίαιτας (Optifast

Very Low Calorie Diet-VLCD) σε 18 άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία πριν την χειρουργική λαπαροσκοπική τοποθέτηση ρυθμιζόμενου δακτυλίου. Μετά από 6 εβδομάδες, οι ασθενείς είχαν μέση απώλεια βάρους 9 kg και μια σχετική μείωση του μέσου ηπατικού λίπους κατά 43%. Μία άλλη μελέτη από τους Thomas και συν. (Thomas et al., 2006) έδειξε ότι μία μείωση στην ημερήσια θερμιδική πρόσληψη κατά 500 kcal σε συνδυασμό με αυξημένη σωματική δραστηριότητα για 6 μήνες οδήγησε σε μείωση των ενδοηπατοκυτταρικών λιπιδίων κατά 40%, το οποίο φάνηκε μέσω μαγνητικής τομογραφίας. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε μία άλλη μελέτη παχύσαρκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θερμιδικό περιορισμό με ή χωρίς σωματική δραστηριότητα, σε σχέση με τη συνήθη διατροφή (Larson-Meyer et al., 2008). Σε μία άλλη μελέτη (Ueno et al., 1997) που συνέκρινε την έντονη τροποποίηση του τρόπου ζωής με την ομάδα ελέγχου που δεν υπέστη κάποια τροποποίηση για ένα διάστημα 3 μηνών σε 25 υπέρβαρα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, τα άτομα που ανήκαν στην ομάδα της τροποποίησης έδειξαν βελτίωση σε όλες τις ιστολογικά μετρήσιμες παραμέτρους, παρόλο που οι διαφορές τους δεν είχαν στατιστική σημαντικότητα. Παρ' όλο που η ιδέα του θερμιδικού περιορισμού φαίνεται σωστή, ο πολύ αυστηρός θερμιδικός περιορισμός δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Μια μελέτη από τους Andersen και συν. (Andersen et al., 1991) έδειξε επιδείνωση της ηπατικής ίνωσης, κατόπιν δραματικής απώλειας βάρους, μέσω πολύ αυστηρής δίαιτας. Το γεγονός αυτό μας δείχνει ότι μία μέτρια απώλεια βάρους είναι προτιμότερη, παρόλο που υπάρχει έλλειψη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών.

Περιορισμός συνολικής ποσότητας λίπους και υδατανθράκων: Οι Westerbacka και συν. (Westerbacka et al., 2005) μελέτησαν την επίδραση της τροποποίησης του διαιτητικού λίπους στην ηπατική στεάτωση. Η μελέτη περιελάμβανε 10 παχύσαρκες, μη διαβητικές γυναίκες που υποβλήθηκαν για 2 εβδομάδες σε μία ισοθερμιδική δίαιτα που περιείχε 16% λίπος (Υ/Α 61±3% και πρωτεΐνη 19±1%) ή 56% λίπος (Υ/Α 31±1% και πρωτεΐνη 13±1%) της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Η ομάδα της δίαιτας χαμηλής σε λίπος παρουσίασε μείωση στο ηπατικό λίπος κατά 20% ($p=0,014$), ενώ η ομάδα της δίαιτας υψηλής σε λίπος παρουσίασε αύξηση στο ηπατικό λίπος κατά 35% ($p=0,042$). Επιπλέον, έχει θεωρηθεί ότι η ρύθμιση της σύστασης του διαιτητικού λίπους προς μεγαλύτερη ποσότητα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ίσως επιφέρει ιστολογική βελτίωση σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Allard et al., 2008). Παρά το γεγονός ότι περαιτέρω

μελέτες είναι απαραίτητες, φαίνεται ότι η σύσταση της διαίτας σε λίπος αναπαριστά μια θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

Ο περιορισμός των υδατανθράκων έχει, επίσης, μελετηθεί στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Οι Yancy και συν. (Yancy et al., 2004) παρατήρησαν σε 120 υπέρβαρους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε μία κετογονική διαίτα χαμηλή σε υδατάνθρακες (<20 g / ημέρα), απώλεια βάρους κατά 12,9% και βελτίωση στο προφίλ των λιπιδίων, σε σχέση με διαίτα χαμηλή σε λίπος και διαίτα χαμηλή σε χοληστερόλη. Μία μελέτη παρακολούθησης από τους Westman και συν. (Westman et al., 2006) επιβεβαίωσε τη βελτίωση στο προφίλ των λιπιδίων μέσω κετογονικής χαμηλής σε υδατάνθρακες διαίτας. Μόνο πολύ λίγες μελέτες έχουν δείξει ιστοπαθολογική βελτίωση της στεάτωσης, κατόπιν περιορισμού των υδατανθράκων. Οι Tendler και συν. (Tendler et al., 2007) μελέτησαν 5 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μία διαίτα χαμηλή σε υδατάνθρακες (<20 g / ημέρα) για 6 μήνες. Οι επαναληπτικές ηπατικές βιοψίες έδειξαν μείωση στη στεάτωση, στη φλεγμονή και στην ίνωση, με μία σχετική μέση απώλεια βάρους κατά 12,8 kg. Σε μία σχετική μελέτη οι Huang και συν. (Huang et al., 2005) υπέβαλαν 23 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (διαγνωσμένη με ηπατική βιοψία) σε διαίτα με 40-45% υδατάνθρακες, 35-40% λίπος (συνδυασμός μονοακόρεστου ή πολυακόρεστου λίπους) και 15-20% πρωτεΐνη για 12 μήνες. Από τους 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναληπτική ηπατική βιοψία, οι 9 έδειξαν μια σημαντική ιστολογική βελτίωση.

Μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες που έχουν ως σκοπό την αξιολόγηση της σχέσης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και της σύστασης της διαίτας σε μακροθρεπτικά συστατικά είναι ελλιπείς. Δεδομένου ότι οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι περιορισμένες, η αποτελεσματικότητα μιας διαίτας συγκρινόμενης με μία άλλη είναι δύσκολο να εξακριβωθεί. Οι αναφερθείσες μελέτες προτείνουν ότι ο θερμιδικός περιορισμός σε πιθανό συνδυασμό με συμπλήρωμα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και περιορισμό των υδατανθράκων, ίσως, οδηγήσει σε αποτελεσματική αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Patel et al., 2009).

Συνοψίζοντας, δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και επεξεργασμένους υδατάνθρακες σε συνδυασμό με καθιστικό τρόπο ζωής είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η παχυσαρκία και η επερχόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου και έτσι η απώλεια βάρους είναι ο κύριος στόχος της αντιμετώπισης, παρότι δεν έχει προταθεί κανένας σαφής τρόπος αντιμετώπισης των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Ένας συνδυασμός εξατομικευμένων διαιτητικών τροποποιήσεων

(τρόφιμα πλούσια σε ω-3 και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και φυτικές ίνες, αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και μειωμένη κατανάλωση κορεσμένου λίπους, απλών υδατανθράκων και σακχαρούχων αναψυκτικών) και αύξησης της σωματικής δραστηριότητας, παρότι διατηρείται δύσκολα, έχει σημαντικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, παρόλο που περαιτέρω έρευνα απαιτείται για τον καθορισμό των καλύτερων και αποτελεσματικότερων προσεγγίσεων της τροποποίησης του τρόπου ζωής (Patel et al., 2009). Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να ξεκαθαριστούν οι ακριβείς επιδράσεις των διαφορετικών διαιτών και θεραπευτικών συστατικών στη μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος (Zinkovic et al., 2007). Περισσότερες λεπτομέρειες για το κομμάτι του τρόπου ζωής και ιδιαίτερα της διατροφής θα αναφερθούν στο δεύτερο κομμάτι του γενικού μέρους.

• **Φαρμακευτική αγωγή:** Η επίδραση των ποικίλων φαρμακευτικών σκευασμάτων στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων απώλειας βάρους και των αντιδιαβητικών δισκίων έχει μελετηθεί. Αυτές οι μελέτες είναι, συνήθως, μικρές και συχνά υπάρχει έλλειψη ομάδας ελέγχου (Preiss et al., 2008).

✓ **Φάρμακα απώλειας βάρους:** Σε δημοσιευμένες πιλοτικές μελέτες, η θεραπεία με ορλιστάτη (αναστολέας της λιπάσης που μειώνει την απορρόφηση του λίπους) οδήγησε σε βελτίωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και των ευρημάτων από το υπερηχογράφημα και την ηπατική βιοψία. Σε μία άλλη μελέτη, συγκρίνοντας την ορλιστάτη (n=12) και τη σιβουτραμίνη (κεντρικός αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) (n=13), τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και μείωση του ηπατικού λίπους στο υπερηχογράφημα και στις 2 ομάδες (Sabuncu et al, 2003). Τα φάρμακα αυτά, όμως, δεν έχουν αρχίσει ακόμη να χορηγούνται από τους γιατρούς για την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Ένας μεγάλος αριθμός αυτών έχουν μελετηθεί σε μη αυστηρώς σχεδιασμένες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, καθιστώντας δύσκολο το γεγονός να γίνουν ακριβείς συστάσεις (Vuppalanchi et al., 2009).

✓ **Αντιδιαβητικά δισκία:** Τα φάρμακα που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, γνωστά ως θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες) και μετφορμίνη έχουν διερευνηθεί. Οι γλιταζόνες, γενικά, πιστεύεται ότι αναδιανέμουν το λίπος μακριά από εκτοπικές πηγές (ιδιαίτερα από το ήπαρ) σε υποδόριες περιοχές, αλλά το συνολικό σωματικό βάρος συχνά αυξάνεται και μπορούν να οδηγήσουν σε περιφερικό οίδημα και σε καρδιακή ανεπάρκεια (Home et al., 2007, Zib et al., 2007). Επιπρόσθετα, παρ' όλο που η πιο γλιταζόνη φαίνεται να έχει καρδιαγγειακό όφελος, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ροσιγλιταζόνη, ίσως, αυξάνει

ελαφρά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Home et al., 2002, Nissen et al., 2007). Σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη θεραπείας με ροσιγλιταζόνη (8 mg καθημερινά για 48 εβδομάδες, n=30) (Neuschwander et al., 2003), οι συγκεντρώσεις της ALT μειώθηκαν σημαντικά από 104 U/L σε 42 U/L και υπήρχε ιστολογική βελτίωση, παρά την προσαύξηση βάρους στους περισσότερους ασθενείς. Πράγματι, από τα 22 άτομα που είχαν μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα πριν από τη θεραπεία, τα 10 δεν είχαν πλέον μετά τη θεραπεία. Όμως, 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της δοκιμής και τη λήξη της θεραπείας, οι συγκεντρώσεις της ALT επέστρεψαν στα επίπεδα προ θεραπείας. Σε μία άλλη μη ελεγχόμενη μελέτη, η θεραπεία με πιογλιταζόνη (30 mg ημερησίως για 48 εβδομάδες, n=18) (Promrat et al, 2004) οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της ALT ορού και στο περιεχόμενο του ηπατικού λίπους. Μία εξάμηνη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε υποθερμιδική δίαιτα σε συνδυασμό με placebo και υποθερμιδική δίαιτα σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη (45 mg ημερησίως) σε 55 ασθενείς με διαγνωσμένη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (μέσω ηπατικής βιοψίας), σε συνδυασμό είτε με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Belfort et al., 2006). Η ομάδα της πιογλιταζόνης είχε σημαντική μείωση στα επίπεδα της ALT ορού, στην ηπατική στεάτωση και φλεγμονή (όμως όχι και στην ίνωση) σε σχέση με την ομάδα που υποβλήθηκε μόνο στη δίαιτα. Η θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε μικρότερη μείωση των επιπέδων της ALT και οι ιστολογικές βελτιώσεις ήταν λιγότερο σταθερές (Bugianesi et al., 2005). Περαιτέρω μεγαλύτερες μελέτες απαιτούνται σε σχέση με αυτά τα φάρμακα (Preiss et al., 2008).

✓ **Άλλα χρησιμοποιούμενα φάρμακα:** Πολλοί ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος φαίνεται να χρειάζονται θεραπεία με στατίνες εξαιτίας συνυπάρχουσας δισλιπιδαιμίας και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η θεραπεία με στατίνες στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, φαίνεται να είναι ασφαλής και δεν πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας ήπιων ανωμαλιών στα επίπεδα των τρανσαμινασών (Preiss et al., 2008). Υπάρχουν μερικές ενδείξεις βελτίωσης της ηπατικής ιστολογίας κατόπιν θεραπείας με στατίνη, από μια μικρή μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που δημοσιεύτηκε πρόσφατα (Ekstedt et al., 2007). Η θεραπεία με βιταμίνη E είχε ποικίλα αποτελέσματα (Bugianesi et al., 2005, Harrison et al., 2003) και η θεραπεία με φιμπράτη δεν έδειξε κανένα όφελος (Laurin et al., 1996). Στη μοναδική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μέχρι σήμερα, η συνδυαστική θεραπεία με ουρσο-δεοξυ-χολικό οξύ και βιταμίνη E για 2 έτη οδήγησε σε σημαντική μείωση της ηπατικής στεάτωσης (Dufour et al., 2006). Η θεραπεία μόνο με ουρσο-δεοξυ-χολικό οξύ δεν έδειξε ιστολογική βελτίωση, παρά μόνο μειώθηκαν τα επίπεδα της ALT ορού. Σε 2 μικρές μελέτες, η θεραπεία με τον αποκλειστή

της αγγειοτενσίνης II, λοσαρτάνη, οδήγησε σε βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας (Yokohama et al., 2004, Georgescu et al., 2007). Η χρήση εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA), το κύριο συστατικό των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη θεραπεία της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Σε μία πρόσφατη μελέτη (Tanaka et al., 2008) το EPA χορηγήθηκε σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα για 12 μήνες και όλοι οι ασθενείς έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της ALT ορού και των ελεύθερων λιπαρών οξέων και κάποιες ιστολογικές βελτιώσεις. Περαιτέρω ελεγχόμενες δοκιμές χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα (Cheung et al., 2009).

• **Χειρουργική:** Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες με παρακολούθηση για 18-24 μήνες έδειξαν ότι η βαριατρική χειρουργική μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση ή θεραπεία της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας σε παχύσαρκους ασθενείς. Ακολουθώντας τη λαπαροσκοπική γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y με ακόλουθη απώλεια βάρους (κατά μέσο όρο 50 kg) και εκτιμώντας την ηπατική βιοψία, οι Liu και συν. (Liu et al., 2007) βρήκαν σημαντικές βελτιώσεις στον επιπολασμό της στεάτωσης (90% προ-χειρουργικά σε 2,9% μετα-χειρουργικά), του οιδήματος των ηπατοκυττάρων (ballooning) (58,9% προ-χειρουργικά σε 0% μετα-χειρουργικά) και της ίνωσης (από 50% μειώθηκε στο 25%). Σε μία παρόμοια μελέτη, οι Furuya και συν. (Furuya et al., 2007) βρήκαν όμοια εντυπωσιακές αλλαγές στη μείωση της στεάτωσης, της ίνωσης και του ηπατοκυτταρικού πρηξίματος. Σ' αυτή τη μελέτη σε μία ομάδα 18 ασθενών, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα αντιμετωπίστηκε στο 84% των ασθενών και η στεάτωση στο 75% των ασθενών. Ο λαπαροσκοπικά ρυθμιζόμενος δακτύλιος με αποτελεσματική απώλεια βάρους οδήγησε σε υποσχόμενες βελτιώσεις της ηπατικής ιστολογίας. (Dixon et al., 2004, Dixon et al., 2006).

1.10 ΣΥΝΟΨΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, η συσσώρευση, δηλαδή, περίσσειας λίπους στο ήπαρ με πιθανή εξέλιξη σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και κίρρωση εμφανίζεται, πλέον, πολύ συχνά και συνδέεται καθαρά με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, αφού το ηπατικό λίπος εμποδίζει τον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης. Επιπρόσθετα, τα άτομα αυτά, ίσως έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων και συνεπώς πρέπει να δεχτούν συμβουλές για τον τρόπο ζωής και να υποβληθούν σε έλεγχο του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η διάγνωση της νόσου είναι σημαντική διότι δείχνει τον κίνδυνο εξέλιξης σε κίρρωση και

ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Τη δεδομένη στιγμή, η ηπατική βιοψία είναι η μόνη αξιόπιστη μέθοδος που μπορεί να διαγνώσει τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και να διακρίνει την απλή ηπατική στεάτωση από τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Dunhjak et al., 2007) και πρέπει να αξιολογηθεί στα άτομα που έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και ηπατικής ίνωσης. Βέβαια, καμία σύσταση ή κατευθυντήρια οδηγία δεν έχει, ακόμη, διατυπωθεί για το πότε και σε ποια περίπτωση η ηπατική βιοψία μπορεί να κριθεί απαραίτητη (Dunhjak et al., 2007). Νέοι βιοχημικοί δείκτες και τεχνικές απεικόνισης που είναι ικανές να ανιχνεύσουν καλύτερα τα άτομα με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα αναζητούνται συνεχώς, με σκοπό να βελτιωθεί η αντιμετώπιση των ασθενών. Παρ' όλο που ένας αριθμός θεραπειών (που αναφέρθηκαν παραπάνω) είναι ήδη υπό διερεύνηση απαιτείται καλύτερη αξιολόγηση των κινδύνων, των οφελών και του κόστους προτού οι θεραπείες αυτές καθιερωθούν για την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Preiss et al., 2008). Γενικά, τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, όπως διαιτητικοί περιορισμοί, αυξημένη σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης (αερόβια άσκηση κυρίως) (Chan et al., 2007) και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις βαριατρική χειρουργική (Dunhjak et al., 2007) βρίσκονται στην πρώτη γραμμή θεραπείας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Clark et al., 2006, Wang et al., 2003, Thomas et al., 2006) και πρέπει να ενθαρρύνονται. Παρόλα αυτά η ακριβής στρατηγική με την οποία θα επιτευχθούν οι ανώτεροι στόχοι χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση (Chan et al., 2007). Οι απαντήσεις στις ερωτήσεις “με ποιόν τρόπο”, “πόσο πολύ” και “πόσο γρήγορα” πρέπει να μειωθεί το βάρος παραμένουν ελλειπείς. Επιπρόσθετα, τα ενδοηπατικά και τα εξωηπατικά οφέλη από την απώλεια βάρους δεν έχουν προσδιοριστεί επαρκώς (Vuppalanchi et al., 2009). Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν ένα “κομμάτι” του μεταβολικού συνδρόμου με μία πολυδιάστατη προσέγγιση που στοχεύει στη θεραπεία της ηπατικής νόσου, λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη και πρώιμη καρδιαγγειακή νόσο (Chan et al., 2007).

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Οι διατροφικές συνήθειες, σε συνδυασμό με τη συνήθη σωματική δραστηριότητα, αποτελούν τους κυριότερους συμπεριφορικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Συνεπώς ο ρόλος της διατροφής κερδίζει ολοένα και περισσότερο ερευνητικό ενδιαφέρον και στη συνέχεια θα παρατεθούν ερευνητικά δεδομένα που διερευνούν την πιθανή συμμετοχή των μακροχρόνιων διαιτητικών συνθηθειών, σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών, ομάδων τροφίμων και διατροφικών προτύπων στον κίνδυνο εμφάνισης και στην εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

2.1 ΕΠΙΠΕΔΟ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

❖ Υδατάνθρακες, Φυτικές Ίνες, Γλυκαιμικός δείκτης, Γλυκαιμικό φορτίο

✓ *Μελέτες in vivo*

Ο ρόλος της ζάχαρης και της φρουκτόζης στην εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια σε πειράματα *in vivo*. Διατροφή υψηλή σε φρουκτόζη προκάλεσε λιπώδη διήθηση του ήπατος σε ποντίκια και πάπιες, μέσω αύξησης της ηπατικής λιπογένεσης (Davail et al., 2005). Επίσης, προκάλεσε αύξηση στην ηπατική υπεροξειδωση των λιπιδίων και ενεργοποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών στο ήπαρ ποντικών (Kelly et al., 2004).

Το 2007, οι Scribner και συν. (Scribner et al., 2007) υπέβαλαν δύο ομάδες ποντικών σε δίαιτα υψηλή σε γλυκαιμικό δείκτη και χαμηλή σε γλυκαιμικό δείκτη αντίστοιχα για 25 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία σημαντικά υψηλότερη αύξηση της λιπώδους μάζας σώματος, ενώ δεν διαπιστώθηκε καμία αλλαγή στο σωματικό βάρος στην ομάδα με τη δίαιτα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη. Επιπρόσθετα, στην ομάδα αυτή τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και στο ήπαρ ήταν υψηλότερα. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι ο γλυκαιμικός δείκτης τροποποιεί, πιθανώς, την αποθήκευση λίπους στο ήπαρ, ενώ οι μηχανισμοί παραμένουν υποθετικοί. Πρώτον, τα τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη αυξάνουν τη διανομή γλυκόζης στο ήπαρ και δεύτερον, ο υψηλός γλυκαιμικός δείκτης μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στον

παθογενετικό μηχανισμό (“δεύτερο χτύπημα”) ανάπτυξης της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Hu et al., 2006).

✓ Μελέτες σε ανθρώπους

Οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος παρουσιάζουν μια αυξημένη κατανάλωση θερμίδων, που προέρχονται, ιδιαιτέρως από υδατάνθρακες και λίπος, συγκρινόμενοι με πληθυσμούς ελέγχου (Patel et al., 2009). Παρ’ όλο που πολύ λίγες επιδημιολογικές μελέτες έχουν συγκρίνει τις διαιτητικές συνήθειες ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος με αυτές υγιών μαρτύρων, μία από τις μεγαλύτερες μελέτες πραγματοποιήθηκε από τους Zelber-Sagi και συν. (Zelber-Sagi et al., 2007) και συνέκρινε τις διαιτητικές συνήθειες 108 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος σε σχέση με 241 υγιείς-μάρτυρες. Οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είχαν αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων (διπλάσια), προερχόμενη, κυρίως, από κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη. Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση, η κατανάλωση των σακχαρούχων αναψυκτικών συσχετίστηκε με 45% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Επιπλέον, σε μία μελέτη (Kang et al., 2006) μελετήθηκαν 91 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, εκ των οποίων οι 31 (34%) είχαν μεταβολικό σύνδρομο. Οι 31, αυτοί, ασθενείς κατανάλωναν περισσότερους υδατάνθρακες (51% vs 45%, $p=0,03$) και λιγότερο λίπος (34% vs 40%, $p=0,01$), σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Οι συνολικές ημερήσιες θερμίδες, η πρόσληψη πρωτεΐνης και τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είχαν μεγαλύτερο βαθμό ιστολογικής βλάβης.

Σε μία άλλη μελέτη στην Αμερική (Ouyang et al., 2008), η εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος συσχετίστηκε με υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης, μελετώντας 49 άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και 24 υγιείς-μάρτυρες ταιριασμένοι ένας προς ένα ως προς την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ. Η κατανάλωση φρουκτόζης μπορεί να προκαλέσει σταδιακή ηπατική νόσο στους ανθρώπους, γεγονός το οποίο μπορεί να εξηγηθεί από το εγγενές σφάλμα του μεταβολισμού, γνωστό ως κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (Santer et al., 2005). Ο βαθμός με τον οποίο η υπερβάλλουσα ποσότητα φρουκτόζης μπορεί να συμβάλει στον υψηλό επιπολασμό της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς (Assy et al., 2008).

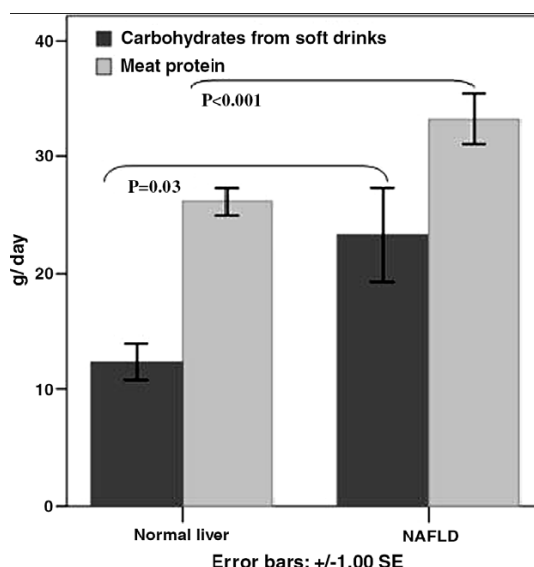
Η σχέση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ηπατικής στεάτωσης με το περιεχόμενο της δίαιτας σε υδατάνθρακες και διαιτητικές ίνες, αλλά και με το γλυκαιμικό δείκτη και το γλυκαιμικό φορτίο της δίαιτας διερευνήθηκε πρόσφατα σε μία μελέτη στην Ιταλία (Valtueña et al., 2006), στην οποία μελετήθηκαν 247 φαινομενικά υγιή άτομα χωρίς υποψία ιογενούς, τοξικής ή αυτοάνοσης ηπατίτιδας και κατανάλωσης αλκοόλ και τα διαιτητικά δεδομένα συλλέχθηκαν με τη βοήθεια ημι-ποσοτικών ημερολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ηπατική στεάτωση σχετιζόταν θετικά με το γλυκαιμικό δείκτη της δίαιτας ($p=0,034$) και ο επιπολασμός της ήταν διπλάσιος σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με αυτά που δεν είχαν ($p=0,005$), ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση μεταξύ αυτής και των ολικών υδατανθράκων, των ολικών διαιτητικών ινών και του γλυκαιμικού φορτίου της δίαιτας. Αντίθετα, όσον αφορά τις διαιτητικές ίνες, οι Musso και συν. (Musso et al., 2003) σε μία μελέτη 25 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και 25 υγιών μαρτύρων παρατήρησαν ότι η διατροφή των ασθενών είχε μικρότερη περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες.

Η πρόσληψη υδατανθράκων έχει, επίσης, σχετιστεί και με τη φλεγμονή. Σε μία μελέτη (Solga et al., 2004) 74 ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία που επρόκειτο να υποβληθούν σε επέμβαση βαριατρικής χειρουργικής παρακολουθήθηκαν για 1 χρόνο. Η διαιτητική πρόσληψη καταγράφηκε χρησιμοποιώντας πολλαπλές ανακλήσεις 24-ώρου και αξιολογήθηκε για το σύνολο των θερμίδων και των μακροθρεπτικών συστατικών και συγκρίθηκε με τα ευρήματα των ηπατικών βιοψιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν μη σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στο σύνολο των θερμίδων ή της πρωτεϊνικής πρόσληψης και της στεάτωσης, της ίνωσης ή της φλεγμονής. Όμως, η υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλά ποσοστά ηπατικής φλεγμονής (διαπιστώθηκαν με ηπατικές βιοψίες), ενώ η υψηλότερη πρόσληψη λίπους συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά φλεγμονής. Δεν υπήρχε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υδατανθράκων, της στεάτωσης και της ίνωσης. Έτσι, τα μέχρι τώρα αποτελέσματα παραμένουν αμφιλεγόμενα.

❖ Πρωτεΐνες

Πολλές πληροφορίες για την επίδραση της ποσότητας, της ποιότητας και της σύνθεσης των πρωτεϊνών στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν διατίθενται. Είναι γνωστό ότι η έλλειψη πρωτεϊνών ή η υποθρεψία μπορεί να προκαλέσουν στεάτωση (Meghelli-Bouchenak et al., 1989, Lockwood et al., 1977). Όπως

έχει προαναφερθεί, μία από τις μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες πραγματοποιήθηκε από τους Zelber-Sagi και συν. (Zelber-Sagi et al., 2007) και συνέκρινε τις διαιτητικές συνήθειες 108 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος σε σχέση με 241 υγιείς-μάρτυρες. Οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είχαν αυξημένη κατανάλωση πρωτεΐνης (27% περισσότερη), από κατανάλωση κρέατος και έτειναν να έχουν χαμηλότερη πρόσληψη ψαριών πλούσιων σε ω-3 λιπαρά οξέα. Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση, η κατανάλωση πρωτεΐνης από κρέας με 37% μεγαλύτερη πιθανότητα, ενώ η κατανάλωση πρωτεΐνης από ψάρια πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα συσχετίστηκε με 27% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 2.1.1) συνοψίζονται οι συνολικές διαφορές την διαιτητική πρόσληψη των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και των υγιών μαρτύρων, όπως διατυπώθηκαν από τους Zelber-Sagi και συν.



Σχήμα 8 : Διαφορές στη διαιτητική πρόσληψη ανάμεσα στις ομάδες. Η ομάδα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) κατανάλωνε σχεδόν διπλάσια ποσότητα υδατανθράκων από σακχαρούχα αναψυκτικά (23.3 ± 42.0 vs. 12.3 ± 24.1 g/ ημέρα, $P = 0,03$) και 27% περισσότερη πρωτεΐνη από όλα τα είδη κρέατος (33.3 ± 22.8 vs. 26.2 ± 17.9 g/ ημέρα, $P < 0,001$) (Zelber-Sagi et al., 2007).

Επιπλέον, οι Musso και συν. (Musso et al., 2003) στη μελέτη 25 ασθενών και 25 υγιών μαρτύρων που προαναφέρθηκε, παρατήρησαν αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης στους ασθενείς. Παρόλα αυτά, υπάρχει έλλειψη μελετών που να εξετάζουν τις επιδράσεις της υψηλής πρόσληψης πρωτεΐνης στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

❖ Λίπη

✓ Μελέτες *in vivo*

Η επίδραση του λίπους (ολικού και επιμέρους λιπαρών οξέων) στην ηπατική στεάτωση έχει διερευνηθεί σε αρκετές *in vivo* μελέτες. Σε μία μελέτη (Zou et al., 2006) αρσενικοί αρουραίοι (Male Sprague-Dawley rats) τράφηκαν με γαλάκτωμα υψηλό σε λίπος για 6 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αρουραίοι, αυτοί, έγιναν παχύσαρκοι και παρουσίασαν μη φυσιολογική δραστηριότητα αμινοτρανσφερασών, υπερλιπιδαιμία, υπερινσουλιναίμία, υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένα επίπεδα TNF-α στον ορό, ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, μαλονδιαλδεϋδης (Malon dialdehyde-MDA) και μειωμένα επίπεδα υπεροξειδικής δισμουτάσης (Superoxide dismutase- SOD) στο ήπαρ. Επιπλέον, οι αρουραίοι εμφάνισαν ηπατική στεάτωση, φλεγμονή και μιτοχονδριακές κακώσεις. Τα ευρήματα αποτελούν αντικείμενο περαιτέρω έρευνας και αναπαράγουν πολλούς από τους κλινικούς δείκτες της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος στον άνθρωπο.

Μία άλλη πρόσφατη μελέτη *in vivo* (Wang et al., 2006), χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο ηπατικής στεάτωσης, έδειξε ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα προωθούν στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, καθώς και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό. Η συσσώρευση κορεσμένων λιπαρών οξέων στο ήπαρ εξαιτίας διατροφής υψηλής σε κορεσμένο λίπος ή υψηλής σε φρουκτόζη οδήγησε σε αύξηση των δεικτών που σχετίζονται με το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και με την ηπατική δυσλειτουργία. Το γεγονός αυτό, φαίνεται να προτείνει ότι η πρόσληψη διαιτητικού κορεσμένου λίπους πρέπει να είναι περιορισμένη σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Παραμένει, ακόμη, ασαφές εάν μία περιορισμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων στη διατροφή είναι ευεργετική ή ακόμη και απαιτούμενη για τη βέλτιστη υγεία (German et al., 2004). Παρόλα αυτά, βάσει κλινικών ενδείξεων, έχει προταθεί ότι η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων <7% και >10% την συνολικής ενέργειας να μην είναι, πιθανώς, ιδανική για τους ασθενείς με αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Zivkovic et al., 2007).

Παράλληλα, το συζευγμένο λινελαϊκό οξύ (Conjugated Linoleic Acid-CLA) έχει επίσης διερευνηθεί στη μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος σε μελέτες *in vivo*. Βρίσκεται κυρίως, στο κρέας και στα γαλακτοκομικά, όπως για παράδειγμα στο μοσχάρι, στο γάλα και στα επεξεργασμένα τυριά (Ha et al., 1989, Chin et al., 1992) και έχει κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον εξαιτίας των δυνητικά ωφέλιμων επιδράσεων που έχουν βρεθεί στον καρκίνο, στην αθηροσκλήρωση, στο σακχαρώδη διαβήτη και στην παχυσαρκία,

σε ζωικά, κυρίως, μοντέλα (Ip et al., 1994, Lee et al., 1994, Houseknecht et al., 1998, Nagao et al., 2003). Σε μία μελέτη σε αρουραίους Zucker (Zucker rats fa/fa) (Nagao et al., 2005) μελετήθηκε αν το συζευγμένο λινελαϊκό οξύ της δίαιτας τα προστατεύει από ηπατικό τραυματισμό. Μετά από 8 εβδομάδες, η ηπατομεγαλία, η συσσώρευση ηπατικών τριγλυκεριδίων, η υπερινσουλιναμία και τα αυξημένα επίπεδα δεικτών ηπατικού τραυματισμού στο αίμα είχαν μειωθεί στην ομάδα των αρουραίων που τράφηκαν με συζευγμένο λινελαϊκό οξύ, σε σχέση με αυτά που τράφηκαν με λινελαϊκό οξύ. Επιπλέον, είναι διαθέσιμες και κάποιες άλλες μελέτες *in vivo* που αναφέρουν ότι το συζευγμένο λινελαϊκό οξύ είχε κάποια θετική επίδραση στη μείωση του βαθμού ηπατικής στεάτωσης (σε αρουραίους κυρίως) (Noto et al., 2006, Purushotham et al., 2007), καθώς και άλλες που κατέληξαν σε αντίθετα συμπεράσματα (Javadi et al., 2004). Το κομμάτι αυτό, σίγουρα, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, καθώς τα αποτελέσματα αυτά έχουν βρεθεί μόνο σε ποντίκια και δεν έχουν αναφερθεί για άλλα είδη, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου (Berven et al., 2000, Kreider et al., 2002, Pariza et al., 2004).

✓ **Μελέτες σε ανθρώπους**

Οι Musso και συν. (Musso et al., 2003) στη μελέτη 25 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και 25 υγιών μαρτύρων, που προαναφέρθηκε, παρατήρησαν ότι η διατροφή των ασθενών, αυτών, είχε υψηλότερη περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη και μικρότερη περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

Επιπλέον, οι Cortez-Pinto και συν. (Cortez-Pinto et al., 2006) έδειξαν αυξημένη διαιτητική κατανάλωση ολικού και μονοακόρεστου λίπους από τα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Στη μελέτη, αυτή, συγκρίθηκαν οι διαιτητικές συνήθειες 45 ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (διαγνωσμένη με ηπατικές βιοψίες), με αυτές 856 ατόμων που συμμετείχαν σε μία μεγάλη διατροφική μελέτη, οι οποίοι επιλέχθηκαν με βάση την ηλικία, το φύλο και την κατανάλωση αλκοόλ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς κατανάλωναν λιγότερους υδατάνθρακες και φυτικές ίνες και περισσότερο λίπος, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Όμως, έχει διατυπωθεί ότι μία αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, εις βάρος των κορεσμένων λιπαρών οξέων και των υδατανθράκων είναι, πιθανώς ευεργετική για ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Zivkovic et al., 2007).

❖ Μικροθρεπτικά συστατικά

Στη μελέτη 25 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και 25 υγιών μαρτύρων των Musso και συν. (Musso et al., 2003), οι ερευνητές παρατήρησαν, επιπλέον, ότι η διατροφή των ασθενών είχε μικρότερη περιεκτικότητα βιταμινών C και E σε σχέση με τους μάρτυρες. Η ίδια ερευνητική ομάδα (Musso et al., 2007) σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών με μη αλκοολική νόσο του ήπατος (n=64) και υγιών μαρτύρων (n=74) έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν χαμηλότερες προσλήψεις βιταμινών A και E από τους υγιείς μάρτυρες.

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα ευρήματα των Musso και συν. (Musso et al., 2007), οι Cortez-Pinto και συν. (Cortez-Pinto et al., 2006) έδειξαν ότι οι ασθενείς κατανάλωναν περισσότερη ποσότητα βιταμινών A και E και φυλλικού οξέος, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Ο Πίνακας 2.1.1 συνοψίζει τον τύπο των θρεπτικών συστατικών που πιστεύεται ότι προωθούν τη λιπώδη διήθηση του ήπατος, σύμφωνα με τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα.

Πίνακας 2.1.1: Μακροθρεπτικά συστατικά και τρόφιμα που προωθούν τη λιπώδη διήθηση του ήπατος και πιθανές θεραπευτικές μέθοδοι που ίσως τη βελτιώνουν (Patel et al., 2009).

Πρωώθηση λιπώδους διήθησης	Βελτίωση λιπώδους διήθησης
Σακχαρούχα αναψυκτικά	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
Πλούσιο σε φρουκτόζη σιρόπι	Άσκηση
καλαμποκιού	
	Βαριατρική χειρουργική
Κορεσμένα λιπαρά οξέα	Λαπαροσκοπικά ρυθμιζόμενος δακτύλιος
	Γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y
Επεξεργασμένοι υδατάνθρακες	Ορλιστάτη με 9% απώλεια βάρους
? Υψηλή πρωτεΐνη	Ενεργειακή πρόσληψη μειωμένη κατά 500 kcal / ημέρα
Κρέας	
	? ω-3 λιπαρά οξέα
	? Διατροφή χαμηλή σε υδατάνθρακες
	? Ανταγωνιστές κανναβινοειδών υποδοχέων

2.2 ΕΠΙΠΕΔΟ ΟΜΑΔΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Ένας μικρός αριθμός πληροφοριών είναι διαθέσιμος για τρόφιμα που φαίνεται να έχουν κάποια επίδραση στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

✓ *Μελέτες in vivo*

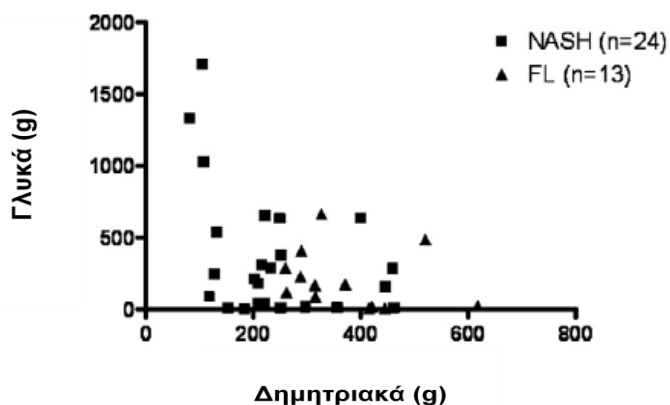
Πρόσφατα, σε μία μελέτη *in vivo* αξιολογήθηκε η επίδραση των διαφορετικών τύπων διαιτητικού λίπους στο περιεχόμενο των ηπατικών λιπιδίων και στις παραμέτρους του οξειδωτικού στρες στο ήπαρ ποντικών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Hussein et al., 2007). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ελαιόλαδο μείωσε τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, βελτίωσε την αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξησε την απελευθέρωση τριγλυκεριδίων από το ήπαρ και μείωσε τη ροή των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον περιφερικό λιπώδη ιστό προς το ήπαρ.

Μία άλλη μελέτη *in vivo* στην Ισπανία έδειξε ότι μία ισορροπημένη δίαιτα πλούσια σε ελαιόλαδο συνέβαλε στην ανάνηψη του ήπατος ποντικών από τη στεάτωση (Hernández et al., 2005). Επιπρόσθετα, παλαιότερες μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι το ελαιόλαδο, σε σχέση με έλαια πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, μπορεί να προστατεύσει από την εξέλιξη της ίνωσης (Szende et al., 1994).

Παλαιότερες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι διατροφή πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αύξησε την ινσουλινοευαισθησία σε αρουραίους (Storlien et al., 1987), μείωσε το περιεχόμενο των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων και βελτίωσε τη στεατοηπατίτιδα, τόσο σε ποντίκια (Sekiya et al., 2003), όσο και σε αρουραίους (Levy et al., 2004).

✓ *Μελέτες σε ανθρώπους*

Σε μία μελέτη στην Ιαπωνία (Toshimitsu et al., 2007) διερευνήθηκαν τα χαρακτηριστικά των διαιτητικών συνηθειών και τις πρόσληψης θρεπτικών συστατικών σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Μελετήθηκαν 28 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και 18 με απλή στεάτωση (διάγνωση με ηπατική βιοψία). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα κατανάλωναν υπερβολική ποσότητα υδατανθράκων σε σχέση με τα άτομα με απλή στεάτωση. Επιπλέον, τα άτομα με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα παρουσίαζαν αυξημένη κατανάλωση γλυκών και χαμηλή κατανάλωση δημητριακών (**Σχήμα 9**).



Σχήμα 9: Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γλυκών και δημητριακών. Οι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είχαν αυξημένη κατανάλωση γλυκών και χαμηλή κατανάλωση δημητριακών σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση (Toshimitsu et al., 2007).

Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών (υψηλά σε σιρόπι καλαμποκιού πλούσιο σε φρουκτόζη) και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Assy et al., 2008). Τριακόσιοι δέκα (310) ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, διαγνωσμένοι με υπερηχογραφία αξιολογήθηκαν για 36 μήνες σε μία επιδημιολογική μελέτη. Τριάντα ένα (31) ασθενείς (10%) χωρίς την παρουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου συγκρίθηκαν με 30 υγιείς-μάρτυρες. Τα δεδομένα για την ημερήσια πρόσληψη τροφής, σακχαρούχων αναψυκτικών και επιπρόσθετης ζάχαρης συλλέχθηκαν μέσω έγκυρου ερωτηματολογίου κατανάλωσης τροφίμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 81% των ασθενών (25 από τους 31) κατανάλωνε υπερβολική ποσότητα σακχαρούχων αναψυκτικών (>50 g/ημέρα επιπρόσθετης ζάχαρης) για 36 μήνες, σε σχέση με το 20% των υγιών μαρτύρων ($p<0,001$). Το 20% των ασθενών κατανάλωνε 1 αναψυκτικό / ημέρα, το 40% 2-3 αναψυκτικά / ημέρα και το υπόλοιπο 40% περισσότερα από 4 αναψυκτικά / ημέρα, κατά τη διάρκεια των 36 μηνών. Τα ευρήματα από την υπερηχογραφία έδειξαν ήπια λιπώδη διήθηση στο 44% των ασθενών ($n=14$), μέτρια λιπώδη διήθηση στο 38% των ασθενών ($n=12$) και σοβαρή λιπώδη διήθηση στο 18% των ασθενών ($n=5$). Συγκρινόμενη με άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σύστασης της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας, η κατανάλωση σακχαρούχων αναψυκτικών ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας που ήταν ικανός να προβλέψει την παρουσία λιπώδους διήθησης του ήπατος στο 82,5% των ατόμων με ευαισθησία 100%, με ειδικότητα 76%, με θετική διαγνωστική αξία 57% και αρνητική διαγνωστική αξία 100% ($p<0,001$).

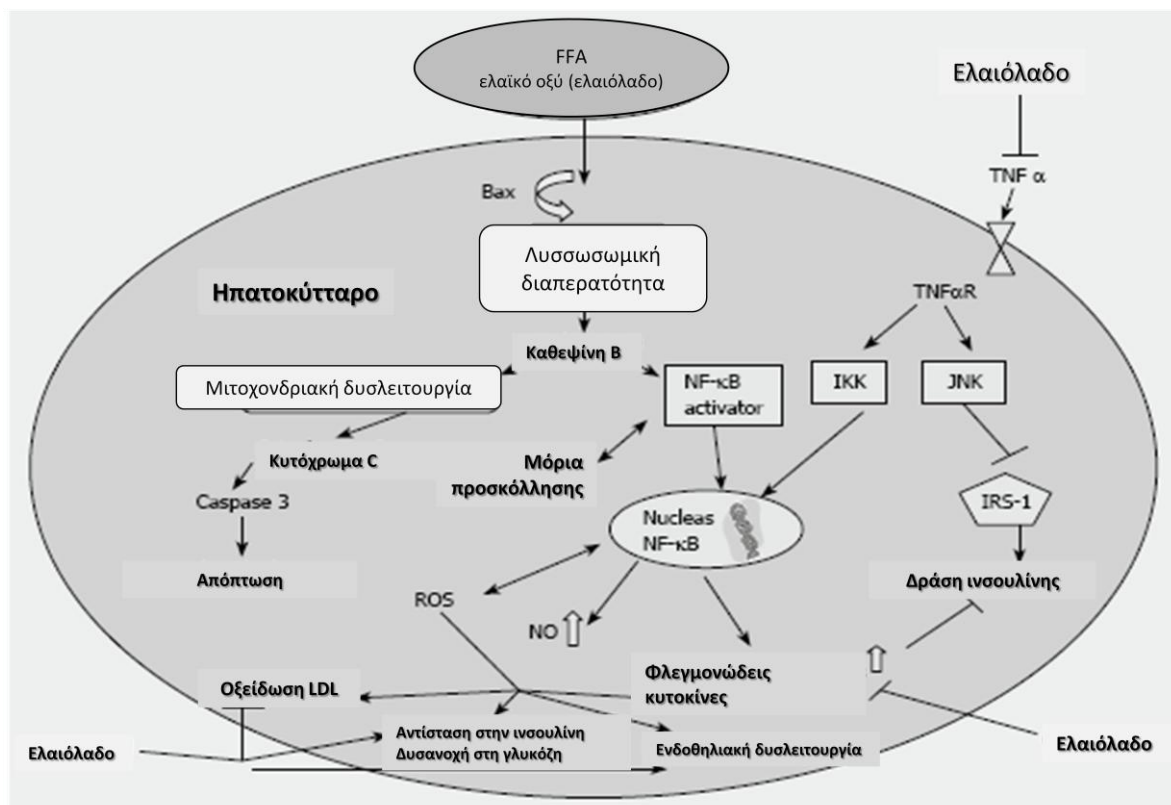
Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μία άλλη μελέτη στο Ισραήλ (Abid et al., 2009). Μελετήθηκαν 31 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο, 29 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος χωρίς παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και 30 υγιείς ταιριασμένοι ένας προς έναν ως προς το ΔΜΣ και την ηλικία. Τα διαιτητικά δεδομένα συλλέχθηκαν με τη βοήθεια ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος παρουσίαζαν αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών, ανεξάρτητα από την ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου, σε σχέση με τους υγιείς. Πιο συγκεκριμένα, το 80% των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είχε πολύ αυξημένη πρόσληψη αναψυκτικών (>500 mL / ημέρα), σε σχέση με το 17% των υγιών μαρτύρων ($p < 0,001$). Το 7% των ασθενών κατανάλωνε ένα αναψυκτικό / ημέρα, το 55% 2 ή 3 αναψυκτικά / ημέρα και το 38% >4 αναψυκτικά / ημέρα, κατά τη διάρκεια 6 μηνών.

Γενικότερα, συστήνεται ότι η πρόσληψη κατεργασμένων σακχάρων, τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη ή σε γλυκόζη και αναψυκτικών πρέπει να είναι μειωμένη σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Zivkovic et al., 2007).

Το ελαιόλαδο είναι παραδοσιακά το κύριο έλαιο της Μεσογειακής Δίαιτας. Μελέτες έχουν δείξει έναν άμεσο ευεργετικό ρόλο στη βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα και στην αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου (Alonso et al., 2006). Το ακατέργαστο ή το παρθένο ελαιόλαδο έχουν ενεργά συστατικά με αντιοξειδωτική δράση (Kris-Etherton et al., 2002). Επιπλέον, ευεργετικές επιδράσεις του ελαιολάδου αποδίδονται και στην περιεκτικότητά του σε πολυφαινόλες, οι οποίες έχουν σημαντική αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση (Lampe et al., 1999, Conas et al., 2006). Τέλος, η κατανάλωση ελαιολάδου από μόνο του ή στα πλαίσια της Μεσογειακής δίαιτας έδειξε μια σημαντική αντίστροφη σχέση με τα επίπεδα του TNF- α στο πλάσμα (Serrano-Martinez et al., 2005) και βελτίωσε την ανοχή στη γλυκόζη (Rocca et al., 2001).

Ο ακριβής μηχανισμός, μέσω του οποίου το ελαιόλαδο και κατ' επέκταση και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να τροποποιήσουν το περιεχόμενο των ηπατικών τριγλυκεριδίων δεν είναι σαφής. Ο κύριος μηχανισμός της δράσης του ελαιολάδου που προτείνεται βιβλιογραφικά απεικονίζεται στο **Σχήμα 2.2.1**. (Assy et al., 2009). Οι Zelber-Sagi και συν. (Zelber-Sagi et al., 2007), όπως προαναφέρθηκε, παρατήρησαν ότι χαμηλή κατανάλωση ψαριών πλούσιων σε ω -3 λιπαρά οξέα οδήγησε σε μία τάση αύξησης της επίπτωσης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, εύρημα το οποίο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.

Οι πρώτες μελέτες που εξέτασαν τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος δημοσιεύτηκαν πρόσφατα. Μία τέτοια μελέτη (Caranni et al., 2006) ανέφερε ότι 1 γραμμάριο ιχθυελαίου / ημέρα για 12 μήνες μείωσε τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων, των ηπατικών ενζύμων, της γλυκόζης νηστείας στο αίμα και το βαθμό της στεάτωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Οι Spadaro και συν. (Spadaro et al., 2008) έδειξαν ότι 2 g συμπληρώματος ιχθυελαίου για 6 μήνες οδήγησαν σε υποτροπή της στεάτωσης (διαγνωσμένη με υπερηχογραφία) και σε μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων, ηπατικών ενζύμων και TNF-α στο αίμα. Αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων που βρίσκονται στα ιχθυέλαια και στα καρύδια φαίνεται να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ στο αίμα και να μειώνει το βαθμό φλεγμονής, στεάτωσης και ηπατικής βλάβης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Η σύσταση για πρόσληψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου πρέπει, παρά ταύτα, να αξιολογείται προσεκτικά (Zinckovic et al., 2007).



Σχήμα 2.2.1: Μοριακός μηχανισμός του οφέλους του ελαϊκού οξέος στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. (Μετάφραση από Assy et al., 2009).

2.3 ΕΠΙΠΕΔΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ

- **Μεσογειακή Δίαιτα**

Ο όρος “Μεσογειακή Δίαιτα” έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την περιγραφή των παραδοσιακών συνηθειών των κατοίκων της Κρήτης, της Νότιας Ιταλίας και άλλων Μεσογειακών χωρών, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960 και αναπαρίσταται σχηματικά με τη μορφή μιας διατροφικής πυραμίδας. Η δίαιτα, αυτή, χαρακτηρίζεται από αφθονία τροφίμων φυτικής προέλευσης (φρούτα, κυρίως σαν ενδιάμεσα γεύματα, λαχανικά, ψωμιά και άλλα είδη δημητριακών, πατάτες, φασόλια, ξηρούς καρπούς και σπόρους), από ελαιόλαδο ως την κύρια πηγή διαιτητικού λίπους, από μέτριες ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως γιαούρτι και τυρί), από χαμηλές ως μέτριες ποσότητες ψαριών και πουλερικών, από κανένα έως τέσσερα αυγά εβδομαδιαίως, από χαμηλές ποσότητες κόκκινου κρέατος και από χαμηλές έως μέτριες ποσότητες κρασιού, το οποίο καταναλωνόταν, κυρίως, μαζί με τα γεύματα (Simprououlos et al., 2001, Willet et al., 1995).

Παρόλο που πολύ λίγες μελέτες σε ανθρώπους έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των διαφορετικών διαιτών στην εμφάνιση και την εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, η Μεσογειακή δίαιτα έχει προταθεί για την πρόληψη του Μεταβολικού Συνδρόμου, της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Martínez-González et al., 2004). Παραμένει αβέβαιο ποιο από τα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής δίαιτας είναι υπεύθυνο για τις ευεργετικές επιδράσεις που έχουν κατά καιρούς παρατηρηθεί. Οι δίαιτες αυτές είναι πλούσιες σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και φυτικές ίνες και έχουν χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και τείνουν να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην ινσουλινοευαισθησία (Hung et al., 2003). Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, που βρίσκονται κατά κύριο λόγο στο ελαιόλαδο φαίνεται ότι είναι υπεύθυνα για το μεγαλύτερο μέρος της ωφέλιμης επίδρασης των διαιτών αυτών στον οργανισμό.

Έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο αίμα, αυξάνοντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων, μέσω της ενεργοποίησης του PPAR-α ή μέσω μειωμένης ενεργοποίησης της ρυθμιστικής πρωτεΐνης πρόσδεσης στερόλης (sterol regulatory element binding protein- SREBP) και αναστολής της λιπογένεσης. Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τη διατροφή ενεργοποιούν τον PPAR-α και τον PPAR-γ, αυξάνουν την οξείδωση των λιπιδίων και μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε μείωση της ηπατικής στεάτωσης (Soriguer et al., 2006).

- **Δίαιτες χαμηλές σε λίπος**

Οι δίαιτες χαμηλές σε λίπος (30% της ολικής ενέργειας), όπως έχουν προταθεί από το National Cholesterol Education Program και το American Heart Association είναι οι δίαιτες που συστήνονται συχνότερα για απώλεια βάρους. Έχουν αποδειχθεί ασφαλείς, καρδιοπροστατευτικές και αποτελεσματικές στην απώλεια βάρους, ενώ η προσκόλληση σ' αυτές παραμένει πρόβλημα. Η απώλεια βάρους μπορεί να ευνοήσει τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, βελτιώνοντας τα τροποποιημένα μεταβολικά μονοπάτια (Gill et al., 2006).

Σε παράθεση με τα παραπάνω, μία δίαιτα πολύ χαμηλή σε λίπος (8% της συνολικής ενέργειας) είναι η δίαιτα Ornish, η οποία προτάθηκε για την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (Ornish D., 1990) και είναι, πιθανώς, μία επιλογή για έναν κινητοποιημένο ασθενή με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που έχει αναπτύξει συνακόλουθη καρδιαγγειακή νόσο κα χρειάζεται μία δραστική αλλαγή για να αναστείλει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Zivkovic et al., 2007). Όμως, οι επιδράσεις μίας τέτοιας δίαιτας στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος δεν έχουν μελετηθεί.

- **Δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες**

Οι δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες έχουν γίνει δημοφιλείς τις τελευταίες δεκαετίες και έχουν αναβιώσει, ιδιαίτερα στη σημερινή εποχή. Μία δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα, οι οποίοι είναι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Gill et al., 2006). Ο περιορισμός των υδατανθράκων οδηγεί σε κέτωση, η οποία έχει αποτέλεσμα όχι μόνο την απώλεια βάρους, αλλά μειώνει, επίσης, τα επίπεδα της γλυκόζης, των τριγλυκεριδίων και της ινσουλίνης στο αίμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι δίαιτες είναι αποτελεσματικές για γρήγορη απώλεια βάρους (Samaha et al., 2003, Foster et al., 2003). Οι δημοφιλείς δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες συμπεριλαμβάνουν τη δίαιτα Atkins, τη δίαιτα South Beach και τη δίαιτα Zone. Όσον αφορά στη δίαιτα Atkins, η δίαιτα, αυτή, φαίνεται να μην είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, καθώς φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων και ιδιαίτερα τους 3 πρώτους μήνες να προωθεί ταχεία απώλεια βάρους και κέτωση, γεγονός που μπορεί να βλάψει τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Zivkovic et al., 2007). Η δίαιτα Zone φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, αλλά είναι, πιθανώς, ακατάλληλη για τους ασθενείς αυτούς που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής νόσου (Zivkovic et al., 2007).

Συνοψίζοντας, οι υποθερμιδικές δίαιτες χαμηλές σε λίπος συστήνονται, αλλά πρόσφατα οι δημοφιλείς δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες (Atkins/Zone) έδειξαν, σε μικρό χρονικό διάστημα, καλύτερη βελτίωση των μεταβολικών χαρακτηριστικών, χωρίς σημαντικά αντίθετα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, οι βελτιώσεις της ηπατικής ιστολογίας και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν αξιολογήθηκαν άμεσα και τα συμπεράσματα παρέμειναν υποθετικά (Gill et al., 2006). Πρόσφατα, μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή απευθύνθηκε, μερικώς, σε αυτό το ερώτημα (Ryan et al., 2007). Οι επιδράσεις δύο υποθερμιδικών διαιτών, που διέφεραν στο περιεχόμενό τους σε υδατάνθρακες και λίπος, στις συγκεντρώσεις των αμινοτρανσφερασών μετρήθηκαν σε παχύσαρκα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη μετά από 18 εβδομάδες. Παρά την παρόμοια απώλεια βάρους, η δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες/υψηλή σε λίπος έδειξε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων αμινοτρανσφερασών ορού και μία συνακόλουθη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας. Σε αυτό το στάδιο, όμως, επιπλέον μελέτες είναι απαραίτητες για να εξακριβωθεί η επάρκεια σε θρεπτικά συστατικά και η ασφάλεια των διαιτών χαμηλών σε υδατάνθρακες, προτού ενταχθούν σε κατευθυντήριες οδηγίες στη κλινική πράξη (Lê et al., 2008).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. ΣΚΟΠΟΣ

Με δεδομένο ότι οι τάσεις εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και των συνοδών αυτής νοσημάτων (Μεταβολικό Σύνδρομο, Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II, Καρδιαγγειακά Νοσήματα, Ηπατικές Νόσοι) είναι ολοένα και αυξανόμενες στον πληθυσμό, τη σημερινή εποχή, κρίνεται αναγκαία η βαθύτερη κατανόηση των παραγόντων κινδύνου που εμπλέκονται στην εμφάνιση και εξέλιξή της. Η νόσος, αυτή, έχει κερδίσει, τελευταία το επιστημονικό ενδιαφέρον και πέρα από τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου, οι παράγοντες που αφορούν στο σύγχρονο τρόπο ζωής και ιδιαίτερα στη διατροφή αποτελούν πεδίο που χρήζει περαιτέρω έρευνας. Συγκεκριμένα, η γνώση σχετικά με τη σχέση ανάμεσα στις διαιτητικές συνήθειες και την ηπατοπάθεια, την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταγευματικό μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι πολύ περιορισμένη. Η πιθανή εμπλοκή των διαιτητικών συνηθειών στον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου έχει ελάχιστα διερευνηθεί και δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία έρευνα στον ελληνικό χώρο που να τη μελετά. Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί μέρος μίας μελέτης που προσπαθεί να καλύψει το κενό αυτό και να αναδείξει την πιθανή συμμετοχή των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να εξετάσει την επίδραση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών και συγκεκριμένα της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων ή μεμονωμένων τροφίμων στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ερευνητική, αυτή, μελέτη είναι μία επιδημιολογική αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που έχει ως σκοπό τη σύγκριση των διατροφικών συνηθειών ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και υγιών μαρτύρων. Ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2009 και δεν έχει, ακόμη, ολοκληρωθεί. Η έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης λήφθηκε από την Επιτροπή έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Στη μελέτη, πρόκειται να συμπεριληφθούν 100 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, οι οποίοι παρακολουθούνταν από το Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και 100 υγιείς μάρτυρες ταιριασμένοι ένας προς ένα με τους ασθενείς ως προς το φύλο, την ηλικία και το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).

Οι ερευνητές στόχευσαν σε μία ολοκληρωμένη διερεύνηση της πιθανής σχέσης ανάμεσα στις διατροφικές συνήθειες και την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Απώτερος στόχος της μελέτης, αυτής, είναι η ανάδειξη όλων εκείνων των διατροφικών παραγόντων που συμβάλουν, πιθανώς, στην παθογένεια της νόσου, με σκοπό να ενσωματωθούν σε πρωτόκολλα διατροφικής παρέμβασης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος για την αντιμετώπιση της νόσου στο μέλλον.

4.2 ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ-ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗ

Οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που συμμετέχουν στη μελέτη πρέπει να πληρούν τα εξής αυστηρά κριτήρια ένταξης:

- Ηλικία: 18-65 ετών
- Διάγνωση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η διάγνωση τίθεται σε άτομα που πληρούν όλα τα παρακάτω κριτήρια: **α)** έχουν παθολογικές τιμές βασικών τρανσαμινασών και/ή γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT), **β)** έχουν ένδειξη λιπώδους διήθησης ήπατος σε υπερηχογράφημα, **γ)** έχουν αρνητικά HBsAg, anti-HCV και anti-HIV, **δ)** δεν καταναλώνουν αλκοόλ σε ποσότητα >210 g για άνδρες ή >120 g για γυναίκες ανά εβδομάδα, **ε)** δεν λαμβάνουν ηπατοτοξικά φάρμακα ή δυνητικά ηπατοτοξικούς παράγοντες και **στ)** δεν έχουν κάποιο γνωστό συστηματικό νόσημα με δυνητικά ηπατική συμμετοχή.

- Απουσία σακχαρώδη διαβήτη.
- Απουσία νεοπλάσματος ήπατος.

Τα άτομα (ασθενείς και υγιείς μάρτυρες) που συμμετέχουν στη μελέτη δεν πρέπει να έχουν αλλάξει τις διατροφικές τους συνήθειες για λόγους υγείας ή απώλειας σωματικού βάρους.

Στα αποτελέσματα που θα ακολουθήσουν έχουν συμπεριληφθεί δεδομένα από 57 ασθενείς και 7 μάρτυρες που είχαν εισαχθεί στη μελέτη μέχρι το Μάιο του 2010.

4.3 ΑΤΟΜΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Για όλους τους συμμετέχοντες (ασθενείς και μάρτυρες) πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή του ατομικού ιστορικού, με έμφαση στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο, τη διάρκεια και τις συνήθειες ύπνου και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή στο πρωτόκολλο η αρτηριακή πίεση και οι σφυγμοί.

4.4 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca robusta 813) με ακρίβεια ± 100 g, χωρίς να φορούν υποδήματα και σε κατάσταση νηστείας. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfort horizontal plane). Η μέτρηση του ύψους έγινε με τη χρήση ενός αναστημόμετρου (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) των συμμετεχόντων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 2000) τα άτομα της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ως ελλειποβαρή για $\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$, ως φυσιολογικού βάρους για $18,5 \text{ kg/m}^2 < \Delta\text{ΜΣ} < 24,9 \text{ kg/m}^2$, ως υπέρβαρα για $25 \text{ kg/m}^2 < \Delta\text{ΜΣ} < 29,9 \text{ kg/m}^2$, ως παχύσαρκα 1^{ου} βαθμού για $30 \text{ kg/m}^2 < \Delta\text{ΜΣ} < 34,9 \text{ kg/m}^2$, ως παχύσαρκα 2^{ου} βαθμού για $35 \text{ kg/m}^2 < \Delta\text{ΜΣ} < 39,9 \text{ kg/m}^2$ και ως παχύσαρκα 3^{ου} βαθμού για $\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$. Παράλληλα, λήφθηκαν μετρήσεις για τις περιφέρειες μέσης και ισχίων με μία μη-εκτατή ταινία (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,1$ cm.

❖ Εκτίμηση σπλαγχνικού λίπους

Έγινε μέτρηση της περιφέρειας μέσης και του σπλαγχνικού λίπους με τη χρήση ενός εύχρηστου, φορητού μηχανήματος (Tanita Viscan).

4.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η εκτίμηση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών έγινε με αναφορά στη συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων, μέσω συμπλήρωσης ενός ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, το οποίο παρατίθεται στο παράρτημα και στηρίζεται σε έγκυρα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων για ενήλικες (Deschamps et al., 2009, Ritter-Goode et al., 2006, O'Neil et al., 2001, Thompson et al., 2007, Taylor et al., 2003, Levitan et al., 2007, Goulet et al., 2004). Οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν αν καταναλώνουν τρόφιμα από συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων (ομάδες δημητριακών, λαχανικών, φρούτων, γαλακτοκομικών, κρέατος, λίπους, γλυκών, αλκοόλ), όπως και μεμονωμένα τρόφιμα (έτοιμα φαγητά-σνακ, όσπρια-ξηροί καρποί, ροφήματα) και σε ποια συχνότητα γίνεται η κατανάλωση αυτή. Οι πιθανές απαντήσεις ήταν “Πάνω από 6 φορές την ημέρα”, “4-6 φορές την ημέρα”, “2-3 φορές την ημέρα”, “1 φορά την ημέρα”, “5-6 φορές την εβδομάδα”, “2-4 φορές την εβδομάδα”, “1 φορά την εβδομάδα”, “1-3 φορές το μήνα”, “Σχεδόν ποτέ ή ποτέ”. Στο τέλος του ερωτηματολογίου οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν μονολεκτικά με “ναι” ή “όχι” στις εξής ερωτήσεις: 1) Βάζετε επιπλέον αλάτι στο φαγητό σας όταν τρώτε; 2) Τρώτε την πέτσα (λίπος) από το κρέας; 3) Έχετε αλλάξει πρόσφατα τον τρόπο που διατρέφεστε; για μία καλύτερη αποτίμηση των διαιτητικών τους συνηθειών.

Από την επεξεργασία του προέκυψαν στοιχεία για τις προσλήψεις ομάδων τροφίμων και πιο συγκεκριμένα για τις ομάδες: γαλακτοκομικών (γάλα, γιαούρτι, τυρί, τυρί από πίτσα, τυρί από πίτα και τυρί από fast food- πλήρη και άπαχα), αμυλούχων (ψωμί, παξιμάδια, φρυγανιές, δημητριακά πρωινού, ζυμαρικά, ρύζι, καλαμπόκι, ψωμί από hamburger, ψωμί από πίτα, ψωμί από πίτσα και πίτα από σουβλάκι – επεξεργασμένα και ολικής άλεσης), φρούτων (ωμά φρούτα και φρέσκοι φυσικοί χυμοί), λαχανικών (σαλάτα ωμή, σαλάτα βραστή, λαδερά φαγητά, χόρτα βρασμένα, κατεψυγμένα λαχανικά και λαχανικά από πίτα), κόκκινου κρέατος (άπαχο, κρέας από σουβλάκι, κρέας από hamburger, παχύ, κρέας από πίτσα, αλλαντικά), γλυκών (κρουασάν, παγωτά, πάστες, κέικ, μπισκότα, σοκολάτες γάλακτος, σοκολάτες υγείας, γλυκά ταψιού και γλυκά κουταλιού), λίπους (ελαιόλαδο, βούτυρο ή μαργαρίνη, άσπρη σάλτσα ή κρέμα γάλακτος και μαγιονέζα

κανονική ή light) και αλκοόλ (κρασί, μπύρα και άλλα ποτά), καθώς και για μεμονωμένα τρόφιμα, όπως: ξηροί καρποί, πατάτες (τηγανιτές και βραστές/φούρνου), όσπρια, πουλερικά και κοτόπουλο από σουβλάκι, αυγά(βραστά, ομελέτα, τηγανιτά) και ψάρια (τηγανιτά και βραστά, θαλασσινά).

4.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων αξιολογήθηκαν με τη χρήση ηλεκτρονικών βηματομετρητών Yamax- Digi Walker (τοποθέτηση για μία εβδομάδα και εκτίμηση του μέσου όρου των βημάτων των ατόμων ανά ημέρα) και τη χρήση έγκυρου ερωτηματολογίου εκτίμησης σωματικής δραστηριότητας, το οποίο παρατίθεται στο παράρτημα. Το ερωτηματολόγιο, αυτό, περιλαμβάνει αρχικά μία περιγραφή των σωματικών δραστηριοτήτων που το κάθε άτομο πραγματοποίησε την προηγούμενη μέρα (είδος, διάρκεια, ένταση). Στη συνέχεια, αξιολογεί και καταγράφει αν υπάρχει κάποιο είδος οργανωμένης ή συστηματικής (δηλαδή τουλάχιστον μία με δύο φορές την εβδομάδα) σωματικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο του ατόμου (είδος, ένταση, συχνότητα, συνολικά έτη απασχόλησης). Τέλος, καταγράφονται οι συνολικές ώρες απασχόλησης με τηλεόραση / βίντεο και ηλεκτρονικό υπολογιστή τις καθημερινές και τα Σαββατοκύριακα αντίστοιχα. Συνεπώς, το ερωτηματολόγιο, αυτό, κατόπιν επεξεργασίας εκτιμάει το συνολικό χρόνο (λεπτά ανά ημέρα) που το άτομο αφιερώνει σε σωματικές δραστηριότητες χαμηλής, μέτριας και υψηλής έντασης αντίστοιχα και το συνολικό χρόνο (ώρες ανά ημέρα) που το άτομο αφιερώνει σε καθιστικές δραστηριότητες (τηλεόραση/ βίντεο, ηλεκτρονικά παιχνίδια, διαδίκτυο).

4.7 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μετά από νηστεία 12 ωρών, και επακόλουθη συλλογή και αποθήκευση ορού και πλάσματος από τους συμμετέχοντες σε βαθιά κατάψυξη (-80 °C) για μελλοντικό προσδιορισμό των ακόλουθων βιοχημικών παραμέτρων:

- Ηπατικές δοκιμασίες (ALT/AST, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, γGT, λευκώματα, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών)
- Λιπιδαιμικό προφίλ (χοληστερίνη-ολική/HDL/LDL, τριγλυκερίδια)
- Διαβητικό προφίλ (σάκχαρο, ινσουλίνη)

- Γενική αίματος, χρόνος προθρομβίνης, ουρία, κρεατινίνη
- Ορολογικούς δείκτες για ηπατίτιδα Β, C και HIV (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV)
- ANA, SMA, anti-LKM, AMA
- Χαλκός ορού, σερουλοπλασμίνη ορού
- Fe ορού, φερριτίνη ορού
- Αντιγλοιαδινικά αντισώματα

αλλά και δεικτών φλεγμονής (π.χ. TNF- α , CRP, IL-6, IL-8), ορμονών (π.χ. ινσουλίνης, αδιποεκτίνης) και δεικτών οξειδωτικού στρες. Παράλληλα, έγινε και αποθήκευση λευκοκυττάρων για την απομόνωση του DNA. Οι παραπάνω εργαστηριακοί προσδιορισμοί, θα πραγματοποιηθούν για το σύνολο του δείγματος, μετά το τέλος της εισαγωγής των ασθενών και υγιών μαρτύρων στο πρωτόκολλο και για το λόγο αυτό δεν θα παρατεθούν στα αποτελέσματα της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

4.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 13.0 (SPSS Corp. Chicago, IL, USA) για τα Windows. Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση, οι συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεσος (25^ο, 75^ο τεταρτημόριο), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές ή ποσοστά (%). Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά. Ο έλεγχος χ^2 χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών και ο έλεγχος t-test του Student, χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών που ακολουθούν την κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Ο έλεγχος Mann-Whitney U-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των συνεχών μεταβλητών που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Οι εκτιμήσεις της πιθανότητας ανάπτυξης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανάλογα με τις παραμέτρους της κατανάλωσης των διαφορετικών ομάδων τροφίμων ή μεμονωμένων τροφίμων πραγματοποιήθηκαν βάσει του υπολογισμού των σχετικών λόγων και των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (ΔΕ) μέσω ανάλυσης πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το ερευνητικό πρόγραμμα, εξετάστηκε δείγμα 64 ατόμων (57 ασθενείς και 7 υγιείς μάρτυρες). Στον **Πίνακα 5.1** παρατίθενται ορισμένα στοιχεία δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων στη μελέτη.

Πίνακας 5.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανά ομάδες (υγιείς, ασθενείς).

	Υγιείς (N=7)	Ασθενείς(N=57)	P
Διάμεσος (1^ο, 3^ο τεταρτημόριο)			
<i>Δημογραφικά</i>			
Ηλικία (έτη)	43(37 , 63)	49(36 , 55)	0,784
Φύλο (Άνδρες)	1(14 , 3%)	38 (66,7%)	0,07
<i>Ανθρωπομετρικά</i>			
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27(23 , 33)	27(29 , 32)	0,486
Περιφέρεια μέσης/Περιφέρεια ισχίου	0,84(0,83 , 0,86)	0,94 (0,89 , 0,98)	<0,001
Σπλαχνικό λίπος(%)	8,5(7 , 11)	16(12, 20)	0,001
Λίπος κορμού (%)	40(27 , 44)	38 (34 , 45)	0,747
<i>Σωματική δραστηριότητα</i>			
Οργανωμένη σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης(λεπτά/ημέρα)	47(4,3 , 107)	0(0 , 26)	0,100
Σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης(λεπτά/ημέρα)	15(7,5 , 105)	30(0 , 78)	0,864
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ημέρα)	2,3(1,5 , 2,9)	2,6(2,3 , 6)	0,317

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους υγιείς και στους ασθενείς στο λόγο της περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου και στο ποσοστό του σπλαχνικού λίπους, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν πιο κεντρικού τύπου παχυσαρκία και αυξημένο ποσοστό σπλαχνικού λίπους (**Πίνακας 5.1**), ενώ παρατηρήθηκε και μία τάση για αυξημένη ενασχόληση σε οργανωμένες, μέτριας και υψηλής έντασης σωματικές δραστηριότητες των υγιών ατόμων σε σύγκριση με τους ασθενείς (P =0,100). Τέλος, δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ υγιών και ασθενών στην ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, το ποσοστό λίπους στον κορμό, στη σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης και στις καθιστικές δραστηριότητες.

Στους Πίνακες 5.2-5.8, που ακολουθούν, φαίνονται οι διάμεσοι και τα τεταρτημόρια για την κατανάλωση ορισμένων ομάδων τροφίμων και μεμονωμένων τροφίμων στους υγιείς και στους ασθενείς, αντίστοιχα.

Πίνακας 5.2: Κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων από το δείγμα της μελέτης.

	Υγιείς (N=7)	Ασθενείς(N=57)	P
Διάμεσος (1^ο,3^ο τεταρτημόριο)			
Γαλακτοκομικά (μερίδες/εβδομάδα)	22(13 , 31)	27(20 , 42)	0,175
Πλήρη (μερίδες/εβδομάδα)	5,8(4,3 , 31)	21(9,8 , 29)	0,307
Άπαχα (μερίδες/εβδομάδα)	3(0 , 11)	3,5(0 , 8,4)	0,922

Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων παρουσιάζει μία τάση διαφοράς ανάμεσα στους υγιείς και τους ασθενείς με τους τελευταίους να καταναλώνουν περισσότερα γαλακτοκομικά, ιδιαίτερα πλήρη σε λιπαρά.

Πίνακας 5.3: Κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων από το δείγμα της μελέτης.

	Υγιείς (N=7)	Ασθενείς(N=57)	P
Διάμεσος (1^ο,3^ο τεταρτημόριο)			
Αμυλούχα (μερίδες/εβδομάδα)	38(27 , 44)	52(34 , 75)	0,041
Αμυλούχα ολικής άλεσης (μερίδες/εβδομάδα)	5,5(0 , 18)	3(0 , 12)	0,637

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους υγιείς και στους ασθενείς στην κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων με τους τελευταίους να καταναλώνουν μεγαλύτερη ποσότητα σε σχέση με τους υγιείς (**P=0,041**). Εντούτοις, δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ υγιών και ασθενών στην κατανάλωση αμυλούχων προϊόντων ολικής άλεσης.

Πίνακας 5.4: Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών από το δείγμα της μελέτης.

	Υγιείς (N=7)	Ασθενείς(N=57)	P
Διάμεσος (1^ο,3^ο τεταρτημόριο)			
Φρούτα (μερίδες/εβδομάδα)	19(18 , 21)	17(4,5 , 20)	0,231
Λαχανικά (μερίδες/εβδομάδα)	25(23 , 43)	22(15 , 33)	0,193

Παρατηρούμε ότι οι υγιείς παρουσιάζουν μία τάση για υψηλότερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, που δεν ήταν όμως σημαντική στο δείγμα της εργασίας ($P=0,231$ και $P=0,193$ αντίστοιχα).

Πίνακας 5.5: Κατανάλωση κρέατος και ψαριών-θαλασσινών από το δείγμα της μελέτης.

		Υγιείς (N=7)	Ασθενείς(N=57)	P
		Διάμεσος (1 ^ο ,3 ^ο τεταρτημόριο)		
Κόκκινο κρέας (μερίδες/εβδομάδα)		5,7(2 , 9,5)	8,3(5,5 , 17)	0,08
Άπαχο [συχνότητα, N(%)]	2-3 φορές / ημέρα	0(0%)	2(28,6%)	0,740
	1 φορά / ημέρα	2(3,5%)	26(45,6%)	
	5-6 φορές / εβδομάδα	0(0%)	2(28,6%)	
	2-4 φορές / εβδομάδα	5(8,8%)	6(10,5%)	
	1 φορά / εβδομάδα	2(28,6%)	1 (14,3%)	
	1-3 φορές / μήνα	13(22,8%)	4(7%)	
Παχύ [συχνότητα, N(%)]	2-4 φορές / εβδομάδα	0(0%)	8(14%)	0,428
	1 φορά / εβδομάδα	3(5,3%)	1(14,3%)	
	1-3 φορές / μήνα	0(0%)	15(26,3%)	
Πουλερικά (μερίδες/εβδομάδα)		1,6(1,5 , 4,7)	2,1(1,5 , 5,1)	0,627
Ψάρια-θαλασσινά (μερίδες/εβδομάδα)		4,5(1,5 , 4,5)	3(1,5 , 5,3)	0,862

Παρατηρούμε ότι οι ασθενείς φαίνεται να καταναλώνουν συνολικά περισσότερο κόκκινο κρέας σε σύγκριση πάντα με τους υγιείς μάρτυρες, διαφορά, η οποία ήταν οριακά στατιστικά σημαντική ($P=0,08$). Παράλληλα, δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ υγιών και ασθενών στην κατανάλωση πουλερικών και ψαριών-θαλασσινών, καθώς και στη συχνότητα κατανάλωσης παχέος και άπαχου κόκκινου κρέατος.

Πίνακας 5.6: Κατανάλωση λίπους και ελαίων από το δείγμα της μελέτης.

		Υγιείς (N=7)	Ασθενείς(N=57)	P
Διάμεσος (1 ^ο ,3 ^ο τεταρτημόριο)				
Ελαιόλαδο (φορές/εβδομάδα)		14(21 , 42)	14(25 , 35)	0,974
Βούτυρο [συχνότητα, N(%)]	1 φορά / ημέρα	0(0%)	0(0%)	0,824
	1 φορά / εβδομάδα	2(3,5%)	1(1,8%)	
Μαργαρίνη [συχνότητα, N(%)]	>6 φορές / ημέρα	0(0%)	3(5,3%)	0,690
	2-3 φορές / ημέρα	1(1,8%)	2(28,6%)	
	1 φορά / ημέρα	0(0%)	5(8,8%)	
	5-6 φορές / εβδομάδα	4(7%)	1(14,3%)	
	2-4 φορές / εβδομάδα	0(0%)	4(7%)	
	1 φορά / εβδομάδα	4(7%)	0(0%)	
	1-3 φορές / μήνα	0(0%)	5(8,8%)	
Άσπρη σάλτσα ή κρέμα γάλακτος [συχνότητα, N(%)]	2-3 φορές /ημέρα	0(0%)	2(28,6%)	0,958
	1 φορά / ημέρα	1(1,8%)	12(21,1%)	
	5-6 φορές / εβδομάδα	0(0%)	0(0%)	
	2-4 φορές / εβδομάδα	1(1,8%)	2(3,5%)	
	1 φορά / εβδομάδα	0(0%)	2(28,6%)	
	1-3 φορές / μήνα	1(1,8%)	9(15,8%)	
Μαγιονέζα [συχνότητα, N(%)]	5-6 φορές / εβδομάδα	0(0%)	0(0%)	0,770
	2-4 φορές / εβδομάδα	0(0%)	0(0%)	
	1 φορά / εβδομάδα	2(3,5%)	2(3,5%)	
	1-3 φορές / μήνα	4(7%)	4(7%)	
Μαγιονέζα light [συχνότητα, N(%)]	1 φορά /εβδομάδα	0(0%)	0(0%)	0,717
	1-3 φορές / μήνα	2(3,5%)	3(5,3%)	

Παρατηρούμε ότι δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ υγιών και ασθενών στην κατανάλωση ελαιολάδου, βουτύρου, μαργαρίνης, άσπρης σάλτσας και κρέμας γάλακτος, μαγιονέζας και μαγιονέζας light.

Πίνακας 5.7: Κατανάλωση αλκοόλ και γλυκών από το δείγμα της μελέτης.

		Υγιείς (N=7)	Ασθενείς(N=57)	P
		Διάμεσος (1 ^ο ,3 ^ο τεταρτημόριο)		
Αλκοόλ (mL/ημέρα)		29(14 ,43)	29(7,1 , 93)	0,957
Γλυκά (μερίδες/εβδομάδα)		2,5(1 , 5)	6(2,8 , 11)	0,033
Παγωτά ,πάστες [συχνότητα, N(%)]	4-6 φορές / ημέρα	0(0%)	3(5,3%)	0,367
	2-3 φορές / ημέρα	1(1,8%)	1(14,3%)	
	1 φορά / ημέρα	0(0%)	14(24,6%)	
	5-6 φορές / εβδομάδα	5(8,8%)	1(14,3%)	
	2-4 φορές / εβδομάδα	0(0%)	9(15,8%)	
	1 φορά / εβδομάδα	8(14%)	4(57,1%)	
	1-3 φορές / μήνα	0(0%)	9(15,8%)	
Κέικ, μπισκότα [συχνότητα, N(%)]	1 φορά / ημέρα	0(0%)	7(12,3%)	0,575
	5-6 φορές / εβδομάδα	5(8,8%)	3(42,9%)	
	2-4 φορές / εβδομάδα	0(0%)	11(19,3%)	
	1 φορά /εβδομάδα	2(3,5%)	1(14,3%)	
	1-3 φορές / μήνα	0(0%)	14(24,6%)	
Σοκολάτα γάλακτος [συχνότητα, N(%)]	1 φορά / ημέρα	0(0%)	5(8,8%)	0,818
	5-6 φορές / εβδομάδα	3(5,3%)	1(14,3%)	
	2-4 φορές / εβδομάδα	0(0%)	8(14%)	
	1 φορά /εβδομάδα	3(5,3%)	2(28,6%)	
	1-3 φορές / μήνα	0(0%)	8(14%)	
Σοκολάτα υγείας [συχνότητα, N(%)]	1 φορά / ημέρα	0(0%)	2(3,5%)	0,632
	5-6 φορές / εβδομάδα	1(1,8%)	1(14,3%)	
	2-4 φορές / εβδομάδα	0(0%)	6(10,5%)	
	1 φορά /εβδομάδα	1(1,8%)	0(0%)	
	1-3 φορές / μήνα	1(14,3%)	12(21,1%)	
Γλυκά κουταλιού [συχνότητα, N(%)]	1 φορά / ημέρα	0(0%)	5(8,8%)	0,894
	5-6 φορές / εβδομάδα	2(3,5%)	1(14,3%)	
	2-4 φορές / εβδομάδα	0(0%)	6(10,5%)	
	1 φορά /εβδομάδα	1(1,8%)	2(28,6%)	
	1-3 φορές / μήνα	0(0%)	9(15,8%)	
Γλυκά ταψιού [συχνότητα, N(%)]	2-3 φορές / ημέρα	0(0%)	1(14,3%)	0,958
	2-4 φορές / εβδομάδα	1(1,8%)	9(15,8%)	
	1 φορά /εβδομάδα	0(0%)	3(42,9%)	
	1-3 φορές /μήνα	2(3,5%)	18(31,6%)	

Δε βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ υγιών και ασθενών ως προς την κατανάλωση αλκοόλ. Αντίθετα παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους υγιείς και στους ασθενείς στην κατανάλωση γλυκών (**P=0,033**), με τους ασθενείς να καταναλώνουν περισσότερα γλυκά ανά εβδομάδα. Όταν η κατανάλωση διαφορετικών ειδών γλυκών ελέγχθηκε ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν αναδείχθηκε.

Πίνακας 5.8: Κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων από το δείγμα της μελέτης.

	Υγιείς (N=7)	Ασθενείς(N=57)	P
Διάμεσος (1 ^ο ,3 ^ο τεταρτημόριο)			
Ξηροί καρποί (μερίδες/εβδομάδα)	0(0 , 3,4)	1,8(0 , 3,1)	0,308
Πατάτες (μερίδες/εβδομάδα)	3,5(3 , 6,5)	4(3 , 8,5)	0,897
Αυγά (αριθμός/εβδομάδα)	3(0,5 , 4)	1(0 , 5,1)	0,157
Όσπρια (μερίδες/εβδομάδα)	2(1 , 2)	2(1 , 6)	0,192

Παρατηρούμε ότι δε φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στην κατανάλωση ξηρών καρπών, πατατών, αυγών και οσπρίων ανάμεσα στους υγιείς και στους ασθενείς.

Στον **Πίνακα 5.9** που ακολουθεί, φαίνονται οι σχετικοί λόγοι (ΣΛ), το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ) και ο δείκτης Wald για την πιθανότητα εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανάλογα με την κατανάλωση ομάδων τροφίμων ή μεμονωμένων τροφίμων, μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, το ποσοστό σπλαγχνικού λίπους, την οργανωμένη σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης και τις καθιστικές δραστηριότητες.

Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα από τις πολλαπλές λογαριθμιστικές παλινδρομήσεις που αναπτύχθηκαν για την αξιολόγηση της πιθανότητας ανάπτυξης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, ανάλογα με την κατανάλωση διαφόρων ομάδων τροφίμων και μεμονωμένων τροφίμων.

Μοντέλα*	ΣΛ	95% ΔΕ	Wald
1: Γαλακτοκομικά	1,110	0,925 – 1,333	1,250
Πλήρη	1,059	0,939 – 1,194	0,862
Άπαχα	1,004	0,852 – 1,184	0,002
2: Αμυλούχα	1,082	0,983 – 1,191	2,565
Ολικής άλεσης	1,061	0,907 – 1,240	0,542
3: Φρούτα	0,972	0,844 – 1,119	0,156
4: Λαχανικά	0,922	0,819 – 1,037	1,822
5: Κόκκινο κρέας	1,244	0,860 – 1,800	1,346
6: Πουλερικά	0,611	0,304 – 1,227	1,920
7: Ψάρια-Θαλασσινά	0,657	0,349 – 1,234	1,707
8: Ελαιόλαδο	0,951	0,831 – 1,089	0,523
9: Αλκοόλ	1,002	0,984 – 1,021	0,064
10: Γλυκά	1,267	0,749 – 2,144	0,780
11: Ξηροί καρποί	1,049	0,716 – 1,537	0,061
12: Πατάτες	0,970	0,675 – 1,394	0,027
13: Όσπρια	1,578	0,689 – 3,613	1,164

*Όλα τα μοντέλα έχουν ελεγχθεί ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, το ποσοστό σπλαγχνικού λίπους, την οργανωμένη σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης και τις καθιστικές δραστηριότητες.

Παρατηρούμε ότι καμία από τις παραπάνω ομάδες τροφίμων και κανένα από τα μεμονωμένα τρόφιμα δεν σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Με δεδομένη την απουσία στατιστικής σημαντικότητας στα παραπάνω ευρήματα αξίζει να προσέξουμε το δείκτη Wald. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένη τιμή του δείκτη αυτού μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο συγκεκριμένος παράγοντας που εξετάζουμε κάθε φορά

κατέχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου. Κατόπιν αυτού, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η συνολική κατανάλωση αμυλούχων προϊόντων, λαχανικών, πουλερικών και ψαριών-θαλασσινών φαίνονται να σχετίζονται περισσότερο με την εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η κατανάλωση αμυλούχων προϊόντων φαίνεται να είναι επιβαρυντικός παράγοντας ($\Sigma\Lambda=1,082$), ενώ η κατανάλωση λαχανικών, πουλερικών και ψαριών – θαλασσινών φαίνεται να είναι προστατευτικός παράγοντας ($\Sigma\Lambda=0,922$, $\Sigma\Lambda=0,611$, $\Sigma\Lambda=0,657$ αντίστοιχα). Κανένα, όμως, από τα παραπάνω ευρήματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως έχει, ήδη, αναφερθεί σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν να εξετάσει την επίδραση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών και συγκεκριμένα της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων ή μεμονωμένων τροφίμων στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Πιο συγκεκριμένα, στα αποτελέσματα παρουσιάστηκε, αρχικά, αν υπάρχουν διαφορές στην κατανάλωση διαφορετικών ομάδων τροφίμων και μεμονωμένων τροφίμων ανάμεσα στους υγιείς μάρτυρες και στους ασθενείς και τέλος η πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου ανάλογα με την κατανάλωση των τροφίμων, αυτών, τα οποία αξιολογήθηκαν ως προστατευτικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων, κόκκινου κρέατος και γλυκών.

Στα αμυλούχα τρόφιμα συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες για κατανάλωση των εξής τροφίμων: ψωμί, παξιμάδια, φρυγανιές, δημητριακά πρωινού, ζυμαρικά, ρύζι, καλαμπόκι, ψωμί από hamburger, ψωμί από πίτα, ψωμί από πίτσα και πίτα από σουβλάκι-επεξεργασμένα και ολικής άλεσης. Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ακριβή επίδραση της κατανάλωσης αμυλούχων τροφίμων στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Τα αποτελέσματα μίας μελέτης (Toshimitsu et al., 2007) έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν χαμηλή κατανάλωση δημητριακών σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Έχει αναφερθεί ότι αμυλούχα προϊόντα πλούσια σε αδιάλυτες διαιτητικές ίνες και ταυτόχρονα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη μπορούν να συμβάλουν στη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και ελεύθερων λιπαρών οξέων σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Brighenti et al., 2006). Κατά την επεξεργασία των πληροφοριών ελέγχθηκε ξεχωριστά αν υπάρχουν διαφορές στην κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης ανάμεσα στους ασθενείς και στους υγιείς. Δεν αναδείχθηκε, όμως, κάποια σημαντική διαφορά. Τέλος, στο διατροφικό πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας, που έχει προταθεί ως μία καλή επιλογή για ασθενείς με μη αλκοολικής λιπώδη νόσο του ήπατος (Zinkovic et al., 2007), προτείνει καθημερινή κατανάλωση ψωμιού και άλλων ειδών δημητριακών (Simproulos et al., 2001, Willet et al., 1995). Σίγουρα, απαιτούνται περαιτέρω ερευνητικές μελέτες πριν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος είναι κάπως συγκεχυμένα. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είχαν αυξημένη κατανάλωση πρωτεΐνης από κατανάλωση κρέατος. Η κατανάλωση πρωτεΐνης από κρέας βρέθηκε επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση της νόσου (Zelber-Sagi et al., 2007). Το διατροφικό πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας που έχει προταθεί σα μία καλή επιλογή για τα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Zivkovic et al., 2007), δίνει έμφαση στην κατανάλωση πολύ χαμηλών ποσοτήτων κόκκινου κρέατος (Simprououlos et al., 2001, Willet et al., 1995).

Όσον αφορά στην κατανάλωση γλυκών, τα έως σήμερα δημοσιευμένα δεδομένα δείχνουν ότι υψηλή πρόσληψη ζάχαρης και φρουκτόζης αυξάνουν την de novo λιπογένεση, τόσο *in vivo*, όσο και σε ανθρώπους (Basciano et al., 2005, Faeh et al., 2005, Haidari et al., 2002, Mc Devitt et al., 2001), ειδικά σε άτομα με συνυπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο σωματικό βάρος (Donnelly et al., 2005, Mc Devitt et al., 2001, Diraison et al., 2003, Schwarz et al., 2003). Σε μία μελέτη (Toshimitsu et al., 2007) τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος κατανάλωναν υπερβολική ποσότητα υδατανθράκων σε σχέση με τα άτομα με απλή στεάτωση και παρουσίαζαν αυξημένη κατανάλωση γλυκών. Συστήνεται ότι η πρόσληψη επεξεργασμένων σακχάρων και τροφίμων πλούσιων σε ζάχαρη και φρουκτόζη πρέπει να είναι μειωμένη σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Zivkovic et al., 2007).

Οι ασθενείς παρουσίαζαν, επίσης, κάποια τάση για υψηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, ιδιαίτερα σε πλήρη σε λιπαρά.

Βιβλιογραφικά, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποστηρίζουν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών και στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Στην ομάδα των γαλακτοκομικών συμπεριλάβαμε πληροφορίες για την κατανάλωση γάλακτος, γιαουρτιών και τυριού- πλήρη σε λιπαρά και άπαχα. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα και ιδιαίτερα τα πλήρη σε λιπαρά είναι πηγές κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης. Οι Musso και συν. (Musso et al., 2003) παρατήρησαν ότι η διατροφή των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είχε υψηλότερη περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη σε σχέση με τους υγιείς – μάρτυρες. Επιπλέον, οι Cortez-Pinto και συν. (Cortez-Pinto et al., 2006) έδειξαν αυξημένη διαιτητική κατανάλωση ολικού και μονοακόρεστου λίπους από τα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Τέλος, το γάλα και τα επεξεργασμένα τυριά πλήρη σε λιπαρά είναι πηγές συζευγμένου λινελαϊκού οξέος (Ha et al., 1989, Chin et al., 1992), το οποίο έχει κεντρίσει το επιστημονικό

ενδιαφέρον εξαιτίας των επιδράσεων που έχουν βρεθεί στην ηπατική στεάτωση σε μελέτες *in vivo* (Nagao et al., 2005, Noto et al., 2006, Purushotham et al., 2007). Το κομμάτι αυτό, σίγουρα, απαιτεί τη διεξαγωγή επιπλέον ερευνητικών μελετών καθώς τα αποτελέσματα αυτά έχουν βρεθεί μόνο σε ποντίκια και δεν έχουν αναφερθεί για άλλα είδη, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου (Berven et al., 2000, Kreider et al., 2002, Pariza et al., 2004).

Επιπλέον, παρατηρήθηκε κάποια τάση για χαμηλότερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών από τους ασθενείς.

Τα σχετικά διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα για την επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι ανεπαρκή. Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι καλές πηγές διαιτητικών ινών και βιταμινών. Οι Musso και συν. (Musso et al., 2003) ότι η διατροφή των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είχε μικρότερη περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες, σε σχέση με τους υγιείς - μάρτυρες. Στην ίδια μελέτη, οι ερευνητές παρατήρησαν, επιπλέον, ότι η διατροφή των ασθενών είχε μικρότερη περιεκτικότητα βιταμινών C και E σε σχέση με τους μάρτυρες. Η ίδια ερευνητική ομάδα (Musso et al., 2007) σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν χαμηλότερες προσλήψεις βιταμινών A και E από τους υγιείς μάρτυρες.

Τέλος, οι ασθενείς είχαν υψηλότερο λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων και υψηλότερο ποσοστό σπλαγχνικού λίπους. Τα ευρήματα, αυτά, ήταν στατιστικά σημαντικά.

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, υπάρχει πληθώρα ενδείξεων που υποστηρίζουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Schindhelm RK et al., 2006, Farrell GC et al., 2006). Μελέτες συμπέραναν ότι η νόσος που μελετάμε, παρουσία φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης και φυσιολογικού ή ελαφρώς αυξημένου σωματικού βάρους χαρακτηρίζεται από κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα παρόμοια με αυτά που έχουν βρεθεί στην παχυσαρκία, όπως διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και ανωμαλίες στο μεταβολισμό των λιπιδίων (Marchesini et al., 2001). Η παχυσαρκία έχει βρεθεί στο 30-100% των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και έχει σχετιστεί με πιθανή εξέλιξη σοβαρής ηπατικής νόσου (Marchesini et al., 2003, Marchesini et al., 2007). Σε παχύσαρκα άτομα ο βαθμός στεάτωσης είναι 4,6 φορές υψηλότερος σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους (Bellentani et al., 2000, Gaidos et al., 2008). Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 4401 φαινομενικά υγιών ατόμων, οι Hamaguchi και συν.

(Hamaguchi et al., 2005) βρήκαν ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Οι συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν 4-11 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο στο μέλλον. Επιπρόσθετα, αν η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και το μεταβολικό σύνδρομο συνυπάρχουν, η αποφυγή της εξέλιξης της πρώτης δύσκολα μπορεί να συμβεί (Hamaguchi et al., 2005).

Σχετικά με τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, που παρουσιάστηκαν, καμία ομάδα τροφίμων ή μεμονωμένο τρόφιμο δε φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, πιθανότατα λόγω ανομοιογένειας του δείγματος ως προς τον αριθμό των υγιών - μαρτύρων. Εντούτοις, μπορούμε να πούμε ότι η κατανάλωση αμυλούχων προϊόντων, λαχανικών, πουλερικών και ψαριών – θαλασσινών παρουσίαζε τη μεγαλύτερη συνεισφορά στην εμφάνιση της νόσου. Η κατανάλωση αμυλούχων προϊόντων φάνηκε να έχει επιβαρυντική δράση, ενώ η κατανάλωση λαχανικών, πουλερικών και ψαριών – θαλασσινών φάνηκε να έχει προστατευτική δράση, χωρίς, όμως, τα ευρήματα αυτά να είναι στατιστικά σημαντικά.

Στο σημείο, αυτό, κρίνεται απαραίτητο να αναφερθούν τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί της μελέτης. Η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για την ανάδειξη της πιθανής συμμετοχής των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η νόσος, αυτή παρόλο που έχει κεντρίσει έντονα το επιστημονικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν ελάχιστα επιστημονικά και ερευνητικά δεδομένα που να περιγράφουν την πιθανή εμπλοκή των διαιτητικών συνηθειών στον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξής της. Συνεπώς, θα μπορούσαμε να πούμε ότι είναι η μοναδική επιδημιολογική μελέτη στον ελλαδικό χώρο που εξετάζει το σύνολο των διατροφικών παραγόντων που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου. Με άλλα λόγια, αποτελεί σημαντικό βήμα για την κατανόηση της αλληλεπίδρασης της διατροφής με τη μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος, καθώς εστιάζει σε ένα θέμα που υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα στη βιβλιογραφία.

Οι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη προέρχονται καταρχάς από συστηματικά σφάλματα, όπως το σφάλμα επιλογής και το σφάλμα ανάκλησης. Ως προς το σφάλμα ανάκλησης, λαμβάνεται υπόψη πως σχετική υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση κάποιων παραμέτρων, όπως για παράδειγμα της διαιτητικής πρόσληψης, είναι αναμενόμενο να

υπάρχει και δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί. Επιπρόσθετα, να σημειωθεί πως το συγκεκριμένο δείγμα που χρησιμοποιήθηκε δεν είναι το πλήρες δείγμα της μελέτης αφού η δειγματοληψία βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη. Η ομάδα των υγιών-μαρτύρων είναι ελλιπής, με αποτέλεσμα τα αποτελέσματα που προέκυψαν συχνά να μη φθάνουν το αναμενόμενο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

Τέλος, αξίζει να αναφερθούμε στο γεγονός ότι τα περισσότερα από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Σε αυτό το σημείο, κρίνεται απαραίτητο να ανατρέξουμε στους περιορισμούς της μελέτης που τέθηκαν παραπάνω. Η ύπαρξη των αναπόφευκτων συστηματικών σφαλμάτων και το ελλιπές μέγεθος του δείγματος αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες. Συνεπώς, η πλειονότητα των ευρημάτων αναδεικνύουν μία τάση που θα οδηγήσει πιθανότατα σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μετά την ολοκλήρωση της δειγματοληψίας και κατά συνέπεια τον υπερδιπλασιασμό του δείγματος. Επομένως, η επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων και των διατροφικών παραγόντων κινδύνου εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος μετά το πέρας της δειγματοληψίας και της ολοκλήρωσης της μελέτης κρίνεται επιτακτική ανάγκη για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με τη συμμετοχή των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών σε επίπεδο ομάδων τροφίμων και μεμονωμένων τροφίμων στην εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα επιδημιολογική μελέτη συσχέτισης των μακροχρόνιων διαιτητικών συνθηκών με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος πρωτοπορεί στον ελλαδικό χώρο, καθώς δεν έχει γίνει έως τώρα αντίστοιχη έρευνα που να αξιολογεί την πιθανή συμμετοχή διατροφικών παραγόντων στην εμφάνιση της νόσου αυτής. Αποτελεί, λοιπόν, ένα σημαντικό βήμα για την κατανόηση των διατροφικών παραγόντων ως πιθανών μεσολαβητών στην εμφάνιση της νόσου και για την αποτελεσματική και έγκαιρη πρόληψη της νόσου αυτής, που παρατηρείται όλο και συχνότερα στον πληθυσμό. Οι περισσότεροι διατροφικοί παράγοντες είναι τροποποιήσιμοι, με αποτέλεσμα να κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική η ένταξή τους σε προγράμματα προαγωγής της υγείας και παρέμβασης που ενδέχεται να ακολουθήσουν με τη μορφή συστάσεων.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας πτυχιακής μελέτης, οι ασθενείς είχαν στατιστικά σημαντική υψηλότερη κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων, κόκκινου κρέατος και γλυκών και παρουσίασαν μία τάση για υψηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και μία τάση, επίσης, για μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Τέλος, οι ασθενείς είχαν υψηλότερο λόγο περιφέρειας μέσης προς ισχίων και υψηλότερο ποσοστό σπλαγχνικού λίπους. Εντούτοις, καμία ομάδα τροφίμου ή τρόφιμο δε φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Είναι σίγουρο, πάντως, ότι χρειάζεται επαναξιολόγηση των αποτελεσμάτων μετά την ολοκλήρωση της δειγματοληψίας και πραγμάτωση επιπλέον ερευνητικών μελετών προτού γίνει γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτών.

Λαμβάνοντας, λοιπόν υπόψη τα αποτελέσματα αυτά και στηριζόμενοι στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, θα μπορούσαμε να πούμε ότι, γενικά, μία διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και επεξεργασμένους υδατάνθρακες και φτωχή σε φρούτα, λαχανικά και γενικότερα φτωχή σε απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, σε συνδυασμό με μειωμένη ενασχόληση με δραστηριότητες σωματικής άσκησης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η σπλαγχνικού τύπου παχυσαρκία με τη συνυπάρχουσα αντίσταση στην ινσουλίνη είναι από τους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς και έτσι η απώλεια βάρους είναι ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας. Ο συνδυασμός διαιτητικών τροποποιήσεων και αυξημένων επιπέδων σωματικής δραστηριότητας, παρόλο που φαίνεται δύσκολος στην εφαρμογή, πιστεύεται ότι έχει μακροπρόθεσμα οφέλη στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα πριν το σχεδιασμό ολοκληρωμένων προγραμμάτων προαγωγής της υγείας.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abid A**, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *Journal of Hepatology* 2009; **51**: 918–924.
- ADA**. American Diabetes Association position statement: evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc* 2002; **102**: 109–18.
- Adams LA**, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; **172**: 899-905.
- Adams LA**, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol* 2007; **17**: 863-869.
- Adams LA**, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 113-121.
- Adams LA**, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; **42**: 132-138.
- Adams LA**, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40** (3 Suppl1): S34-S38.
- Allard JP**, Aghdassi E, Mohammed S, et al. Nutritional intake and hepatic fatty acid composition in NAFLD: a crosssectional study. *J Hepatol*. 2008; **2**: 300–307.
- Alonso A**, Ruiz-Gutierrez V, Martínez-González MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr* 2006; **9**: 251-257
- Andersen T**, Gluud C, Franzmann MB, et al. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol*. 1991; **12**: 224–229.
- Angulo P**, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; **45**: 846-854.
- Angulo P**, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; **30**: 1356-1362.
- Assy N**, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009 April 21; **15**(15): 1809-1815.
- Aude YW**, Mego P, Mehta JL. Metabolic syndrome: dietary interventions. *Curr Opin Cardiol* 2004; **19**: 473–9.
- Baba CS**, Alexander G, Kalyani B, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; **21**: 191–198.
- Banerjee RR**, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003; **81**: 218-226.
- Baranova A**, Younossi ZM. The future is around the corner: Noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; **47**: 373-375.
- Basciano H**, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab (Lond)* 2005; **2**: 5.

- Bedogni G**, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; **42**: 44-52.
- Belfort R**, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2006; **355**: 2297–2307.
- Bellentani S**, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; **132**: 112-117.
- Bernard S.**, Touzet, S., Personne, I. et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; **43**: 995–999.
- Berven G**, Bye A, Hals O, Blankson H, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O. Safety of conjugated linoleic acid (CLA) in overweight or obese human volunteers. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2000 ; **102**: 455–462.
- Brighenti F**, Benini L, Del Rio D, et al. Colonic fermentation of indigestible carbohydrates contributes to the second-meal effect. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 817–22.
- Browning JD**, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; **40**: 1387-1395.
- Brunt EM**. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol* 2007; **20** (Suppl 1): S40-48.
- Bugianesi E**, Gentilcore E, Manini R et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; **100**: 1082–1090.
- Bugianesi E**, Manzini P, D’Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2004; **39**: 179-187.
- Bugianesi E**, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; **42**: 987-1000.
- Capanni M**, Calella F, Biagini MR, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23**: 1143–51.
- Chalasani N**, Gorski JC, Asghar MS, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Mar* 2003; **37**: 544-550.
- Chan HL**, de Silva HJ, Leung NW, Lim SG, Farrell GC, Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; **22**: 801–8.
- Cheung O**, Sanyal A. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; **25**: 000–000.
- Chin SF**, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J. Food Comp. Anal.* 1992; **5**: 185–197.
- Chin SF**, Liu W, Storkson JM, Ha YL, Pariza MW. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens. *J. Food Comp. Anal.* 1992; **5**: 185–197.

- Choi SS**, Diehl AM. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 2008; **19**: 295-300.
- Clark JM**, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 960-967.
- Clark JM**. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: S39-S43.
- Cnop M**, Landchild MJ, Vidal J, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; **51**: 1005-1015.
- Cortez-Pinto H**, Jesus L, Barros H, et al. How different is the dietary pattern in nonalcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006; **25**: 816-823.
- Covas MI**, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, Gaddi A, de la Torre R, Mursu J, Bäuml H, Nascetti S, Salonen JT, Fitó M, Virtanen J, Marrugat J, EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; **145**: 333-341.
- Davail S**, Rideau N, Bernadet MD, André JM, Guy G, Hoo-Paris R. Effects of dietary fructose on liver steatosis in overfed mule ducks. *Horm Metab Res* 2005; **37**: 32-35.
- Day CP**, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; **114**: 842-845.
- De Luca C**, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; **582**: 97-105.
- Deschamps V**, de Lauzon-Guillain B, Lafay L, Borys JM, Charles MA, Romon M. Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2007.
- Diraison F**, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab* 2003; **29**: 478-85.
- Dixon JB**, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; **39**: 1647-1654.
- Dixon JB**, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in γ -glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes. Surg.* 2006; **16**: 1278-1286.
- Donati G**, Stagni B, Piscaglia F, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 2004; **53**: 1020-1023.
- Donnelly KL**, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; **115**: 1343-1351.
- Drenick EJ**, Simmons F, Murphy JF. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass. *N Engl J Med.* 1970; **282**: 829-834.
- Dufour JF**, Oneta CM, Gonvers JJ et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; **4**: 1537-1543.

- Duvnjak M**, Lerotic I, Barsic N, et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 14 2007; 13: 4539-4550.
- Duvnjak M**, Lerotic I, Barsic N, et al. Pathogenesis and management issues for nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 4539–4550.
- Ekstedt M**, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J. Hepatol.* 2007; **47**: 135–141.
- Faeh D**, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2005; **54**: 1907–13.
- Farrell GC**, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): S99-S112.
- Farrell GC**, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; **43**: S99-S112.
- Feldman M**, Friedman L, Sleisenger M. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/Management. *Elsevier Science USA* 2002, 7th Edition, **Section 9**: Chapter 72.
- Foster GD**, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2082–90.
- Furuya Jr CK**, de Oliveira CP, de Mello ES et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **22**: 510–514.
- Gaidos JK**, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; **28**: 650-658.
- Gavrila A**, Chan J, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller L, Orlova C, and Mantzoros C. Serum Adiponectin Levels Are Inversely Associated With Overall and Central Fat Distribution but Are Not Directly Regulated by Acute Fasting or Leptin Administration in Humans: Cross-Sectional and Interventional Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; **88(10)**:4823–4831.
- Georgescu EF**, Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J. Gastrointest. Liver Dis* 2007; **16**: 167–169
- German JB**, Dillard CJ. Saturated fats: what dietary intake? *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 550 –9.
- Gill HK**, Wu GY. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 345–353.
- Goulet J**, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women. *Nutr J* 2004; **3**: 13.
- Grundy SM**, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002; **113**(suppl 9B):25S–29S.
- Ha YL**, Grimm NK, Pariza MW. Newly recognized anticarcinogenic fatty acids: identification and quantification in natural and processed cheeses. *J. Agric. Food Chem.* 1989; **37**: 75–81.

- Ha YL**, Grimm NK, Pariza MW. Newly recognized anticarcinogenic fatty acids: identification and quantification in natural and processed cheeses. *J. Agric. Food Chem.* 1989; **37**: 75–81.
- Haidari M**, Leung N, Mahbub F, et al. Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and ApoB48-containing lipoprotein overproduction. *J Biol Chem* 2002; **277**: 31646–55.
- Hamaguchi M**, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 722–728.
- Harrison SA**, Brunt EM, Fecht WJ, et al. Orlistat in the treatment of overweight patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a multi-centered, randomized, prospective trial. *Gastroenterology*. 2007; **4**(suppl 2): T1059.
- Harrison SA**, Day CP. Benefits of lifestyle modifications in NAFLD. *Gut*. 2007; **56**: 1760–1769.
- Harrison SA**, Fincke C, Helinski D, et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, nonalcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; **20**: 623–628.
- Harrison SA**, Torgensen S, Hayashi P, Ward J Schenker, S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; **98**: 2485–2490.
- Hernández R**, Martínez-Lara E, Cañuelo A, del Moral ML, Blanco S, Siles E, Jiménez A, Pedrosa JA, Peinado MA. Steatosis recovery after treatment with a balanced sunflower or olive oil-based diet: involvement of perisinusoidal stellate cells. *World J Gastroenterol* 2005; **11**: 7480–7485.
- Hickman IJ**, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in Alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004; **53**: 413–419.
- Home PD**, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N. Engl. J. Med.* 2007; **357**: 28–38.
- Honda H**, Ikejima K, Hirose M, et al. Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 2002; **36**: 12–21.
- Houseknecht KL**, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, Portocarrero CP, Peck LW, Nickel KP, Belury MA. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; **244**: 678–682.
- Hsiao PJ**, Kuo KK, Shin SJ, et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 2118–2123.
- Hu Y. Block G**, Norkus EP, et al. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**: 70–76 [quiz 266–7].
- Huang MA**, Greenson JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005; **100**: 1072–1081.
- Hui JM**, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; **40**: 46–54.

- Hung T**, Sievenpiper JL, Marchie A, Kendall CW, Jenkins DJ. Fat versus carbohydrate in insulin resistance, obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; **6**: 165–76.
- Hussein O**, Grosovski M, Lasri E, Svalb S, Ravid U, Assy N. Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 361-368.
- Ip C**, Scimeca JA, Thompson HJ. Conjugated linoleic acid, a powerful anticarcinogen from animal fat sources. *Cancer* 1994; **74**: 1050–1054.
- Javadi M**, Beynen AC, Hovenier R, Lankhorst A, Lemmens AG, Terpstra AH, Geelen MJ. Prolonged feeding of mice with conjugated linoleic acid increases hepatic fatty acid synthesis relative to oxidation. *J Nutr Biochem.* 2004 Nov; **15**(11): 680-7.
- Jensen MD**, Johnson CM. Contribution of leg and splanchnic free fatty acid (FFA) kinetics to postabsorptive FFA flux in men and women. *Metabolism* 1996; **45**: 662-666.
- Kang H**, Greenson JK, Omo JT, 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**: 2247–2253.
- Kantartzis K**, Thamer C, Peter A, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2009; **58**(9): 1281-8.
- Kelly GL**, Allan G, Azhar S. Higher dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology* 2004; **145**: 548–555.
- Kern PA**, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **280**: E745-E751.
- Kotronen A**, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 3490-3497.
- Kotronen Anna**, Yki-Järvinen Hannele Fatty Liver A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 27-38.
- Kral JG**, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993; **42**: 548-551.
- Kreider RB**, Ferreira MP, Greenwood M, Wilson M, Almada AL. Effect of conjugated linoleic acid supplementation during resistance training on body composition, bone density, strength, and selected hematological markers. *J. Strength Cond.* 2002; Res. **16**: 325-334.
- Kris-Etherton PM**, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, Griel AE, Etherton TD. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002; **113** (Suppl 9B): 71S-88S
- Kruk J**. Physical activity in the prevention of the most frequent chronic diseases: an analysis of the recent evidence. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007; **8**:325–338.
- Lampe JW**. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *Am J Clin Nutr* 1999; **70**: 475S-490S

- Larson-Meyer DE**, Newcomer BR, Heilbronn LK, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)* 2008; **16**: 1355–1362.
- Laurin J**, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcoholic-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; **23**: 1464-1467.
- Lê KA**, Bortolotti M. Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; **11**: 477 - 482.
- Lee KN**, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1994; **108**: 19–25.
- Levitan EB**, Westgren CW, Liu S, Wolk A. Reproducibility and validity of dietary glycemic index, dietary glycemic load, and total carbohydrate intake in 141 Swedish men. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**: 548-553.
- Levy JR**, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology* 2004; **39**:608.
- Lewis MC**, Phillips ML, Slavotinek JP, et al. Change in liver size and fat content after treatment with Optifast very low calorie diet. *Obes Surg*. 2006; **16**: 697–701.
- Li Z**, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003; **37**: 343-350.
- Liu X**, Lazenby AJ, Clements RH, Jhala N, Abrams GA. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes. Surg*. 2007; **17**: 486–492.
- Lockwood DH**, Amatruda JM, Moxley RT, Pozefsky T, Boitnott JK. Effect of oral amino acid supplementation on liver disease after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Am J Clin Nutr* 1977; **30**: 58–63.
- Lombardo YB**, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n_3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* 2006; **17**: 1-13.
- Loria P**, Lonardo A, Leonardi F, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003; **48**: 2173-2181.
- Lundqvist G**, Flodin U, Axelson O. A case-control study of fatty liver disease and organic solvent exposure. *Am J Ind Med* 1999; **35**: 132-136.
- Marchesini G**, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; **50**: 1844-1850.
- Marchesini G**, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; **107**: 450-455.
- Marchesini G**, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; **37**: 917-923.
- Marchesini G**, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; **11**: 105-117, ix.
- Martínez-González MA**, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol* 2004; **19**: 9-13.

- McCullough AJ.** Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**(3 Suppl 1): S17-S29.
- McDevitt RM,** Bott SJ, Harding M, Coward WA, Bluck LJ, Prentice AM. De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *Am J Clin Nutr* 2001; **74**: 737–46.
- Meghelli-Bouchenak M,** Belleville J, Boquillon M. Hepatic steatosis and serum very low density lipoproteins during two types of protein malnutrition followed by balanced refeeding. *Nutrition* 1989; **5**: 321–9.
- Merriman RB,** Aouizerat BE, Bass NM. Genetic influences in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40** (3 Suppl 1): S30-S33
- Meydani M.** A Mediterranean-style diet and metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2005; **63**:312–4.
- Mezey E,** Imbembo AL, Potter JJ, et al. Endogenous ethanol production and hepatic disease following jejunoileal bypass for morbid obesity. *Am J Clin Nutr* 1975; **28**: 1277–1283.
- Musso G,** Gambino R, Biroli G, et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Betacell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 2438-2446.
- Musso G,** Gambino R, De Michieli F, et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology* 2008; **47**:1167–1177.
- Musso G,** Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; **37**: 909–16.
- Musso G,** Gambino R, De Michieli F, et al. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 661-71.
- N Assy,** G Nasser, I Kamayse, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008; **22**(10):811-816.
- Nagao K,** Inoue N, Wang YM, Shirouchi B, Yanagita T. Dietary Conjugated Linoleic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Zucker (*fa/fa*) Rats. *J. Nutr.* 2005; **135**: 9–13.
- Nagao K,** Wang YM, Inoue N, Han SY, Buang Y, Noda T, Kouda, N, Okamatsu H, Yanagita T. The 10*trans*,12*cis* isomer of conjugated linoleic acid promotes energy metabolism in OLETF rats. *Nutrition* 2003; **19**: 652–656.
- Nakagawa T,** Muramoto Y, Hori M, et al. A preliminary investigation of the association between haptoglobin polymorphism, serum ferritin concentration and fatty liver disease. *Clin Chim Acta* 2008; **398**: 34–38.
- Neuschwander-Tetri BA,** Brunt EM, Wehmeier KR et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *J. Hepatol.* 2003; **38**: 434–440.
- Neuschwander-Tetri BA.** Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23**: 193-198.
- Nissen SE,** Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med* 2007; **356**: 2457–2471.

- Noto A**, Zahradka P, Yurkova N, Xie X, Nitschmann E, Ogborn M, Taylor CG. Conjugated linoleic acid reduces hepatic steatosis, improves liver function, and favorably modifies lipid metabolism in obese insulin-resistant rats. *Lipids*. 2006 Feb; **41**(2): 179-88.
- Omagari K**, Kadokawa Y, Masuda J, Egawa I, Sawa T, Hazama H, Ohba K, Isomoto H, Mizuta Y, Hayashida K, Murase K, Kadota T, Murata I, Kohno S. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; **17**: 1098-1105.
- O'Neill ME**, Carroll Y, Corridan B, Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Van den Berg H, Hininger I, Rousell AM, Chopra M, Southon S, Thurnham DI. A European carotenoid database to assess carotenoid intakes and its use in a five-country comparative study. *Br J Nutr* 2001; **85**: 499-507.
- Ornish D**. Dr. Dean Ornish's program for reversing heart disease: the only system scientifically proven to reverse heart disease without drugs or surgery. 1st ed. New York, NY: Random House, 1990.
- Ouyang X**, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:993–9.
- Pagano C**, Soardo G, Pilon C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 1081-1086.
- Palmentieri B**, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006; **38**: 485-489.
- Panagiotakos DB**, Polychronopoulos E. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis* 2005; **4**: 7.
- Pantsari MW**, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: 633-635.
- Pariza MW**. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; **79**: 1132S–1136S.
- Paschos P**, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009, 13; **1**: 9-19.
- Patel A. Anish**, MD, Torres M. Dawn, MD, Harrison A. Stephen, MD. Effect of Weight Loss on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; **43**: 970–974.
- PopkinBM**, Armstrong LE, Bray GM, Caballero B, Frei B, Willett WC. A new proposed guidance system for beverage consumption in the United States. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 529–42.
- Preiss David**, Sattar Naveed: Non-alcoholic fatty liver disease an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clinical Science* 2008; **115**: 141–150.
- Promrat K**, Lutchman G, Uwaifo GI et al. A pilot study of pioglitazone treatment for non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; **39**: 188–196.

- Purushotham A**, Shrode GE, Wendel AA, Liu LF, Belury MA. Conjugated linoleic acid does not reduce body fat but decreases hepatic steatosis in adult Wistar rats. *J Nutr Biochem*. 2007 Oct; **18**(10): 676-84
- Ratziu V**, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; **6**:6.
- Rector RS**, Thyfault PJ, Wei Y, Ibdah AJ. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J Gastroenterol* 2008; January 14; **14**(2): 185-192.
- Ritter-Gooder PK**, Lewis NM, Heidal KB, Eskridge KM. Validity and reliability of a quantitative food frequency questionnaire measuring n-3 fatty acid intakes in cardiac patients in the Midwest: a validation pilot study. *J Am Diet Assoc* 2006; **106**: 1251-1255.
- Rocca AS**, La Greca J, Kalitsky J, Brubaker PL. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology* 2001; **142**: 1148-1155.
- Ryan MC**, Abbasi F, Lamendola C, et al. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1075–1080.
- Sabuncu T**, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; **12**(3): 189-92.
- Samaha FF**, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, Mc-Grory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A lowcarbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2074-2081.
- Santer R**, Rischewski J, von Weihe M, Niederhaus M, Schneppenheim S, Baerlocher K, et al. The spectrum of aldolase B mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in central Europe. *Hum Mutat* 2005; **25**: 594.
- Sanyal AJ**. Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; **2**: 46-53.
- Sazci A**, Ergul E, Aygun C, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Cell Biochem Funct* 2008; **26**:291–296.
- Schaffler A**, Scholmerich J, Buchler C. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue--emerging role in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; **2**: 273-280.
- Schattenberg JM**, Wang Y, Singh R, Rigoli RM, Czaja MJ. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling *J Biol Chem*. 2005; **280**: 9887-9894.
- Schindhelm RK**, Diamant M, Dekker JM, Tushuizen ME, Teerlink T, Heine RJ. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; **22**: 437 443.
- Schwarz JM**, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low

- carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 43–50.
- Schwimmer JB**, Celedon MA, Lavine JE et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1585–1592.
- Scribner KB**, Pawlak DB, Ludwig DS. Hepatic steatosis and increased adiposity in mice consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. *Obesity (Silver Spring)* 2007; **15**: 2190–2199.
- Sekiya M**, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N, Shimano H. Polyunsaturated Fatty Acids Ameliorate Hepatic Steatosis in Obese Mice by SREBP-1 Suppression. *Hepatology* 2003; **38**: 1529–1539.
- Serra-Majem L**, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006; **64**(suppl): S27– 47.
- Serrano-Martinez M**, Palacios M, Martinez-Losa E, Lezaun R, Maravi C, Prado M, Martínez JA, Martinez-Gonzalez MA. A Mediterranean dietary style influences TNF-alpha and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr* 2005; **44**: 348–354.
- Simpopoulos AP**. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J. Nutr.* 2001; **131**(11 Suppl): 3065S–73S.
- Solga S**, Alkhuraishe AR, Clark JM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; **49**: 1578–83.
- Solga SF**, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumenliver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol.* 2003; **38**: 681–687.
- Sookoian S**, Castano G, Gianotti TF, et al. Polymorphisms of MRP2 (ABCC2) are associated with susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem* 2008.
- Soriguer F**, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaráz M, Ruiz de Adana Mde L, Oliveira G, Tinahones F, Esteva I. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr* 2006; **136**: 2325–2330
- Spadaro L**, Magliocco O, Spampinato D, et al. 738 Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a pilot trial in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2006; **44**: S264 –S264.
- Storlien LH**, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science* 1987; **237**: 885–888.
- Suzuki A**, Lindor K, St Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2005; **43**: 1060–1066.
- Szczepaniak LS**, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; **288**: E462–468.
- Szende B**, Timár F, Hargitai B. Olive oil decreases liver damage in rats caused by carbon tetrachloride (CCl₄). *Exp Toxicol Pathol* 1994; **46**: 355–359
- Tanaka N**, Sano K, Horiuchi A, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; **42**: 413–418.
- Taniguchi CM**, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; **7**: 85–96.

- Taylor AJ**, Wong H, Wish K, Carrow J, Bell D, Bindeman J, Watkins T, Lehmann T, Bhattarai S, O'Malley PG. Validation of the MEDFICTS dietary questionnaire: a clinical tool to assess adherence to American Heart Association dietary fat intake guidelines. *Nutr J* 2003; **2**:4.
- Tendler D**, Lin S, Yancy WS Jr, et al. The effect of a lowcarbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007; **52**: 589–593.
- Thomas EL**, Brynes AE, Hamilton G, et al. Effect of nutritional counseling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006; **12**: 5813–5819.
- Thomas EL**, Brynes AE, Hamilton G, et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 5813–5819.
- Thompson FE**, Midthune D, Subar AF, Kipnis V, Kahle LL, Schatzkin A. Development and evaluation of a short instrument to estimate usual dietary intake of percentage energy from fat. *J Am Diet Assoc* 2007; **107**: 760–767.
- Tokushige, K.**, Takakura, M., Tsuchiya-Matsushita, N. et al. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J. Hepatol*. 2007; **46**: 1104–1110.
- Toshimitsu K**, Matsuura B, Ohkubo I, et al. Dietary habits and nutrient intake in nonalcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; **23**: 46–52.
- Ueno T**, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; **27**: 103–107.
- Utzschneider MK**, Kahn ES. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4753–4761.
- Valtueña S**, Pellegrini N, Ardigo D, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**: 136–142 [quiz 268–9].
- Vuppalanchi R**, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; **49**: 306–317.
- Wang D**, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology* 2006; **147**: 943–51.
- Wang RT**, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; **115**: 554–559.
- Westerbacka J**, Lammi K, Hakkinen A-M, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; **90**: 2804–2809.
- Westman EC**, Yancy WS Jr, Olsen MK, et al. Effect of a lowcarbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. *Int J Cardiol*. 2006; **110**: 212–216.
- Willett WC**, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; **61**(6 Suppl): 1402S–1406S.
- World Health Organization**, Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. *Technical report 894*. Geneva: WHO, 2000.

- Xu A**, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; **112**: 91-100.
- Yancy WS Jr**, Olsen MK, Guyton JR, et al. A lowcarbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004; **140**: 769–777.
- Yokohama S**, Yoneda M, Haneda M et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; **40**: 1222–1225
- Yoneda M**, Hotta K, Nozaki Y, et al. Association between PPARGC1A polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol* 2008; **8**: 27.
- Yoneda M**, Mawatari H, Fujita K, 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**: 573-582.
- Zelber-Sagi S**, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007; **47**: 711-717.
- Zib I**, Jacob AN, Lingvay I et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J. Invest. Med.* 2007; **55**: 230–236.
- Zivkovic MA**, German JB, Sanyal JA. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 285–300.
- Zou Y**, Li J, Lu C, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life Sci* 2006; **79**: 1100–1107.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: ____ / ____ / ____

Κωδ. [] [] [] []

Συχνότητα κατανάλωσης τους τελευταίους 6 μήνες

ΟΜΑΔΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΩΝ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Ψωμί ολικής αλέσεως	1 φέτα (30 γραμμ.)									
Ψωμί ραφιναρισμένο (άσπρο)	1 φέτα (30 γραμμ.)									
Παξιμάδια	1 μικρό									
Φρυγανιές	2 τεμάχια									
Δημητριακά πρωινού Μάρκα:	½ φλιτζάνι*									
Ζυμαρικά, ρύζι	1 φλιτζάνι*									
Ζυμαρικά ολικής άλεσης, ρύζι καστανό	1 φλιτζάνι*									
Πατάτες βραστές ή φούρνου	1 μικρή πατάτα (μέγεθος αβγού)									
Πατάτες τηγανιτές	15-20 πατάτες									
Καλαμπόκι	1 φλιτζάνι*									

ΟΜΑΔΑ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Σαλάτα ωμή	1 φλιτζάνι*									
Σαλάτα βραστή (κολοκυθάκια, μπρόκολο, κουνουπίδι)	1 φλιτζάνι*									
Λαδερά (φασολάκια, μπάμιες)	1 μερίδα εστιατορίου (2 φλιτζάνια*)									
Χόρτα βρασμένα	1 μερίδα εστιατορίου									
Ανάμεικτα λαχανικά κατεψυγμένα	1 μερίδα εστιατορίου (1,5 φλιτζάνι*)									

Πόσες μερίδες βραστών ή ωμών λαχανικών καταναλώνετε;	κατά μέσο όρο τις καθημερινές	μερίδες/ημέρα
	κατά μέσο όρο το Σαββατοκύριακο	μερίδες/ημέρα

*1 φλιτζάνι = 240 ml (1 κούπα)

ΛΑΚΟΟΛ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Κρασί	1 ποτήρι κρασιού									
Μπίρα	330ml=1 κουτάκι									
Ποτό	30ml=1 σφηνάκι									

ΡΟΦΗΜΑ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Καφές Είδος:.....	1 φλιτζάνι									
Τσάι	1 φλιτζάνι									
Αναψυκτικά Είδος:..... Κανονικό light	1 κουτάκι 330ml									
Νερό	1 ποτήρι									
Ζάχαρη επιπρόσθετη	1 κ. γλυκού									

ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Πόσες φορές καταναλώνετε...										
κοκκινιστά και λαδερά φαγητά	1 μερίδα εστιατορίου									
τηγανιτά φαγητά Είδος λίπους:.....										

Βάζετε επιπλέον αλάτι στο πιάτο σας όταν τρώτε;	NAI	OXI
Τρώτε την πέτσα (λίπος) από το κρέας;	NAI	OXI
Έχετε αλλάξει πρόσφατα τον τρόπο που διατρέφεστε;	NAI	OXI

ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: ____ / ____ / ____

Κωδ. [][][][]

Φυσικές δραστηριότητες που πραγματοποιήθηκαν κατά την προηγούμενη ημέρα:

Ώρες ημέρας	Διάρκεια δραστηριότητας	Είδος δραστηριότητας	Ένταση δραστηριότητας
7-8 π.μ.			
8-9 π.μ.			
9-10 π.μ.			
10-11 π.μ.			
11-12 π.μ.			
12-1 μ.μ			
1-2 μ.μ.			
2-3 μ.μ.			
3-4 μ.μ.			
4-5 μ.μ.			
5-6 μ.μ.			
6-7 μ.μ.			
7-8 μ.μ.			
8-9 μ.μ.			
9-10 μ.μ.			
10-11 μ.μ.			
11-12 μ.μ.			

1. Κάνετε κάποιος είδος άσκησης οργανωμένης ή συστηματικής (δηλαδή τουλάχιστον μία-δύο φορές την εβδομάδα) στον ελεύθερο χρόνο σας; (πχ. Περπάτημα, γυμναστήριο κλπ).

<i>Είδος άσκησης</i>	<i>Κατηγορία έντασης</i>	<i>Φορές x ώρες την εβδομάδα</i>	<i>Συνολικά χρόνια απασχόλησης</i>

2α. Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζετε ηλεκτρονικά παιχνίδια/ ιντερνετ τις καθημερινές;

2β. Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζετε ηλεκτρονικά παιχνίδια/ ιντερνετ το Σαββατοκύριακο συνολικά;

Κατηγοριοποίηση της εργασίας, άσκησης, δραστηριοτήτων αναψυχής σε 3 ομάδες με βάση τη μέση συχνότητά τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

A:	Χαμηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	<i>Ελαφριές οικιακές εργασίες όπως: Πλύσιμο πιάτων, καθαρισμός δαπέδων, μαγείρεμα Ορθοστασία – κάθισμα, παίξιμο χαρτιών, ζωγραφική, σκάκι, ψάρεμα.</i>
B:	Μέτριας έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	<i>Μέσης έντασης δραστηριότητες αναψυχής όπως: Κηπουρική, μεταφορά γλαστρών, ξύσιμο και καθαρίσμα δαπέδων, μεταφορά αντικειμένων, σκάψιμο. Σκί βουνού, θαλάσσιο σκι, Πετοσφαίριση, Μπαλέτο Χορός, αεροβική (μέτριας έντασης), άσκηση με βάρη Ποδηλασία (για ευχαρίστηση), περπάτημα (για ευχαρίστηση)</i>
Γ:	Υψηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	<i>Αγροτικές και οικοδομικές εργασίες και γενικά βαριές χειρωνακτικές εργασίες. Αντισφαίριση, Ποδόσφαιρο, Χειροσφαίριση, Ανέβασμα σε βουνό – σκαλοπάτια, αεροβική με στεπ, αεροβική έντονη με βάρη, τρέξιμο, Ποδηλασία σε βουνό, κολύμπι.</i>