



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ
Κατεύθυνση: Διατροφή και Άσκηση

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

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

ΝΑΥΣΙΚΑ ΤΙΛΕΛΗ

A.M.: 4291011



ΑΘΗΝΑ 2011



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Κατεύθυνση: Διατροφή και Άσκηση

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

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

ΝΑΥΣΙΚΑ ΤΙΛΕΛΗ

A.M.: 4291011

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

(Λέκτορας στην Κλινική Διατροφή, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)

ΜΑΝΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

(Επίκουρος Καθηγητής διατροφικής αγωγής και αξιολόγησης, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο)

ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

(Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών)

ΑΘΗΝΑ, Σεπτέμβριος 2011

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Μερόπη Κοντογιάννη για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου αυτήν την μεταπτυχιακή εργασία, καθώς και για την συνεχή καθοδήγηση, τις συμβουλές και την υποστήριξη που μου προσέφερε καθόλη την διάρκεια εκπόνησής της. Για την πολύ καλή συνεργασία που είχαμε δύο χρόνια τώρα, να ευχαριστήσω και τα άλλα δύο μέλη της επιτροπής, κ. Γιάννη Μανιό και κ. Γεώργιο Παπαθεοδωρίδη.

Για την άριστη συνεργασία και την πολύτιμη συμβολή τους στη διεξαγωγή του συγκεκριμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου, ευχαριστώ την ιατρό Κατερίνα Μαργαρίτη, καθώς και τους φοιτητές του τμήματος Μιχάλη Γεωργούλη και Ιωάννα Κεχριμπάρη, ενώ ένα ευχαριστώ ανήκει και στην Εύα Γραμματικάκη για την ουσιαστική βοήθειά της. Φυσικά, δεν θα μπορούσα να παραλείψω από τις ευχαριστίες μου όλους τους εθελοντές αυτής της μελέτης, χωρίς τη συμμετοχή των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η πραγματοποίησή της.

Δεν θα μπορούσα βέβαια να ξεχάσω όλους τους φίλους και τις φίλες μου που ήταν συνεχώς δίπλα μου να με εμψυχώνουν και να συμβάλλουν με τον δικό τους τρόπο στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Για την αγάπη, την εμπιστοσύνη που μου δείχνουν σε κάθε μου βήμα, και φυσικά για την ευκαιρία που μου έδωσαν να σπουδάσω και να ακολουθήσω αυτό που ήθελα, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους γονείς μου και τον αδελφό μου.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ ανήκει στον Γιάννη, για την αμέριστη υποστήριξη, την υπομονή και την κατανόηση που δείχνει όλα αυτά τα χρόνια, και για τη δύναμη που μου δίνει να προσπαθώ πάντα για το καλύτερο.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
SUMMARY	8
A. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	10
A.1. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....	10
A.1.1. Εισαγωγή.....	10
A.1.2. Ορισμός.....	10
A.1.3. Επιδημιολογία	11
A.1.4. Φυσική εξέλιξη της νόσου	12
A.1.5. Παθογένεια.....	13
A.1.6. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ..	22
A.1.6.1. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου.....	23
A.1.6.2. Κλινικοί παράγοντες κινδύνου	24
A.1.6.3. Συμπεριφορικοί παράγοντες κινδύνου	26
A.1.7. Διάγνωση	27
A.1.7.1. Κλινική εικόνα - Συμπτώματα	27
A.1.7.2. Εργαστηριακά ευρήματα / Βιοχημικοί δείκτες	27
A.1.7.3. Απεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης.....	30
A.1.7.4. Βιοψία ήπατος	32
A.1.7.5. Συνδυαστικά διαγνωστικά μοντέλα	33
A.1.8. Αντιμετώπιση.....	35
A.1.8.1. Τροποποίηση του τρόπου ζωής - Απώλεια βάρους.....	36
A.1.8.2. Φαρμακευτική αγωγή.....	42
A.1.8.3. Βαριατρική χειρουργική.....	44
A.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	45
A.2.1. Επίπεδο θρεπτικών συστατικών.....	45
A.2.1.1. Υδατάνθρακες	45
A.2.1.2. Λίπη.....	50
A.2.1.3. Πρωτεΐνες	54
A.2.1.4. Μικροθρεπτικά συστατικά	55
A.2.2. Επίπεδο ομάδων τροφίμων	55
A.2.3. Επίπεδο διατροφικών προτύπων	62
A.2.3.1. Μεσογειακή δίαιτα	62
A.2.3.2. Δίαιτες χαμηλού λίπους.....	63

Α.2.3.3. Δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων	64
B. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	66
Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	67
Γ.1. Πληθυσμός της μελέτης	67
Γ.2. Ατομικό Ιστορικό – Κλινική Εξέταση	67
Γ.3. Ανθρωπομετρήσεις.....	68
Γ.4. Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών και διαιτητικής πρόσληψης.....	70
Γ.5. Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας και φυσικής κατάστασης	71
Γ.6. Βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις	72
Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	73
Ε. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	74
ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	82
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	89

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease) είναι μια κλινικοπαθολογική οντότητα με ευρύ ιστολογικό φάσμα, η οποία περιλαμβάνει την απλή στεάτωση και την στεατοηπατίτιδα. Εκτιμάται ότι το 20-30% του πληθυσμού των Δυτικών χωρών έχει τη συγκεκριμένη νόσο. Παλαιότερα θεωρούνταν ως μια καλοήγησ κατάσταση, ενώ τώρα αναγνωρίζεται ως η κύρια αιτία θνητότητας και θνησιμότητας σχετιζόμενη με το ήπαρ. Η επικρατέστερη παθοφυσιολογική θεωρία για την εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD είναι η «υπόθεση των 2 χτυπημάτων». Η αιτιολογία της εμφάνισης και εξέλιξης της NAFLD είναι πολυπαραγοντική. Οι παράγοντες που την καθορίζουν φαίνεται ότι είναι γενετικοί, κλινικοί και συμπεριφορικοί, οι βασικότεροι εκ των οποίων είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο. Οι διατροφικές συνήθειες φαίνεται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD, καθώς κατατάσσονται στους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου της συγκεκριμένης ασθένειας.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στην διαιτητική πρόσληψη επιλεγμένων μακροθρεπτικών, μικροθρεπτικών και άλλων συστατικών της διαίτας και την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμμετείχαν 31 ασθενείς με NAFLD και 30 υγιείς μάρτυρες ταιριασμένοι ένας προς έναν με τους ασθενείς ως προς το φύλο και την ηλικία, και οι οποίοι προσήλθαν στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών. Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή του ατομικού ιστορικού, εκτίμηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων, ανάλυση σύστασης σώματος, αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης μέσω τριήμερων ανακλήσεων εικοσιτετράωρου, καθώς και αξιολόγηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας μέσω ερωτηματολογίου και χρήσης βηματομετρητών. Τέλος, διενεργήθηκαν και βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις.

Αποτελέσματα: Από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά που αξιολογήθηκαν, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εθελοντών με NAFLD και των μαρτύρων, στον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (kg/m^2) ($30,29 \pm 4,82$ έναντι $27,68 \pm 3,93$, $p = 0,024$), την περιφέρεια μέσης (cm) ($104,19 \pm 11,12$ έναντι $95,57 \pm 10,44$, $p = 0,003$) και τον λόγο της περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (cm) ($0,95 \pm 0,07$ έναντι $0,87 \pm 0,07$, $p < 0,001$), καθώς και στα ποσοστά σπλαγχνικού λίπους (%) ($16,79 \pm 5,61$ έναντι $11,87 \pm 4,91$, $p = 0,001$) και λίπους κορμού (%) ($41,25 \pm 7,78$ έναντι $35,84 \pm 8,92$, $p = 0,014$), με τους πρώτους να

παρουσιάζουν έναν μεγαλύτερο βαθμό κεντρικού τύπου παχυσαρκίας. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένη ενασχόληση των ατόμων με NAFLD με σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης (λεπτά/ ημέρα), σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες [20 (0, 70) έναντι 50 (25, 120), $p = 0,049$]. Από τα κλινικά χαρακτηριστικά, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες ήταν οι τιμές στα άτομα με NAFLD σε σχέση με τα υγιή άτομα, για την διαστολική πίεση (mmHg) ($84,5 \pm 11,22$ έναντι $77,83 \pm 11,75$, $p = 0,048$), την ινσουλίνη ορού ($\mu\text{IU/ml}$) [13 (8, 18) έναντι 6,5 (5, 11,5), $p < 0,001$], τον δείκτη HOMA-IR [2,76 (1,77, 4,36) έναντι 1,26 (1,02, 2,58), $p < 0,001$], την LDL χοληστερόλη (mg/dl) ($157,52 \pm 37,58$ έναντι $133,76 \pm 41,83$, $p = 0,034$) και τα τριγλυκερίδια (mg/dl) ($126,52 \pm 43,33$ έναντι $96,21 \pm 46,57$, $p = 0,018$), ενώ μικρότερη ήταν η τιμή για την HDL χοληστερόλη (mg/dl) ($25,83 \pm 8,74$ έναντι $51,54 \pm 16,61$, $p < 0,001$). Όσον αφορά στην ημερήσια διαιτητική πρόσληψη διαφόρων θρεπτικών συστατικών, αυτή φάνηκε να είναι μεγαλύτερη στους εθελοντές με NAFLD σε σχέση με τους μάρτυρες, μόνο για το λινελαϊκό οξύ (g) ($9,57 \pm 3,69$ έναντι $7,76 \pm 2,47$, $p = 0,028$), το α -λινολενικό οξύ (g) ($0,91 \pm 0,35$ έναντι $0,73 \pm 0,30$, $p = 0,039$) και την βιταμίνη D (μg) [0,91 (0,27, 1,44) έναντι 0,47 (0,2, 0,98), $p = 0,051$], και μικρότερη για το αλκοόλ (g) [0 (0, 0,77) έναντι 2,79 (0, 9,61), $p = 0,027$] και το σελήνιο (mg) [0,11 (0,06, 0,14) έναντι 0,17 (0,1, 0,23), $p = 0,002$]. Η πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση ανέδειξε ως επιβαρυντικό παράγοντα για τη νόσο την πρόσληψη λίπους (εκφρασμένη ως % επί της ενεργειακής πρόσληψης) (OR = 1,156, 95% CI = 1,006-1,330), λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς συγχιτικούς παράγοντες. Στο ίδιο υπόδειγμα εκτός από την πρόσληψη λίπους, το σπλαγχνικό λίπος φάνηκε να αποτελεί επίσης επιβαρυντικό παράγοντα για τη νόσο (OR = 1,212, 95% CI = 1,001-1,467).

Συμπεράσματα - Συζήτηση: Στην παρούσα μελέτη, η αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης λίπους φάνηκε να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την παρουσία της NAFLD, και η κεντρικού τύπου παχυσαρκία αναδείχθηκε σε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο. Ωστόσο, απαιτείται επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αυτών και από άλλες επιδημιολογικές μελέτες, σε μεγαλύτερο δείγμα του πληθυσμού, για να είναι δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

SUMMARY

Introduction: Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a clinicopathologic entity with wide histological spectrum which includes simple steatosis and steatohepatitis. It is estimated that 20-30% of individuals in Western countries have NAFLD. It was thought to be a benign condition but is now increasingly recognized as a major cause of liver-related morbidity and mortality. The most widely accepted model to explain the development of NAFLD and the progression from simple steatosis to steatohepatitis is the “two-hit hypothesis”. The etiology of NAFLD and its progression is multifactorial. The factors that determine the development of NAFLD seem to be genetic, clinical and behavioural, including mainly diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, hypertension and the metabolic syndrome. Dietary habits are considered to be of major importance for the development and progression of NAFLD, as they are thought to be a significant risk factor for the disease.

Aim: The aim of this study is to investigate the correlation between dietary intake of selected macronutrients, micronutrients and other nutrients and the presence of NAFLD.

Methods: 31 patients with NAFLD and 30 healthy controls matched with the patients according to gender and age, participated in the study, after visiting Outpatients' Liver Clinic of the 2nd Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, Hippokration General Hospital of Athens, Greece. Medical history, anthropometric measurements, body composition analysis, daily nutrient intake (24hour dietary recalls for a three day period) and physical activity level (questionnaire and pedometer usage), were assessed in all participants. Blood samples were also collected for biochemical tests.

Results: Of the anthropometric measurements that were assessed, there were significant differences between NAFLD patients and healthy controls, in body mass index (bmi) (kg/m^2) ($30,29 \pm 4,82$ vs $27,68 \pm 3,93$, $p = 0,024$), waist circumference (cm) ($104,19 \pm 11,12$ vs $95,57 \pm 10,44$, $p = 0,003$), waist to hip circumference ratio (cm) ($0,95 \pm 0,07$ vs $0,87 \pm 0,07$, $p < 0,001$), visceral fat percentage (%) ($16,79 \pm 5,61$ vs $11,87 \pm 4,91$, $p = 0,001$) and trunk fat percentage (%) ($41,25 \pm 7,78$ vs $35,84 \pm 8,92$, $p = 0,014$), with the patients demonstrating a greater degree of central type of obesity. In addition, significantly reduced engagement in medium and vigorous physical activities (min/day) was observed in NAFLD patients when compared to the control group [20 (0, 70) vs 50 (25, 120), $p = 0,049$]. Of the clinical features evaluated, when comparing NAFLD patients to controls, significantly higher values were observed for diastolic pressure (mmHg) ($84,5 \pm 11,22$ vs $77,83 \pm 11,75$, $p = 0,048$), serum insulin ($\mu\text{IU/ml}$) [13 (8, 18) vs 6,5 (5, 11,5), $p < 0,001$], HOMA-IR index [2,76 (1,77, 4,36) vs 1,26 (1,02, 2,58), $p < 0,001$], serum LDL

cholesterol (mg/dl) ($157,52 \pm 37,58$ vs $133,76 \pm 41,83$, $p = 0,034$) and serum triglycerides (mg/dl) ($126,52 \pm 43,33$ vs $96,21 \pm 46,57$, $p = 0,018$), while serum HDL cholesterol level was lower (mg/dl) ($25,83 \pm 8,74$ vs $51,54 \pm 16,61$, $p < 0,001$). With regard to daily dietary intake of several nutrients, the intake was higher in patients with NAFLD compared to healthy controls, only for linoleic acid (g) ($9,57 \pm 3,69$ vs $7,76 \pm 2,47$, $p = 0,028$), α -linolenic acid (g) ($0,91 \pm 0,35$ vs $0,73 \pm 0,30$, $p = 0,039$) and vitamin D (μg) [$0,91$ ($0,27, 1,44$) vs $0,47$ ($0,2, 0,98$), $p = 0,051$], and lower for alcohol (g) [0 ($0, 0,77$) vs $2,79$ ($0, 9,61$), $p = 0,027$] and selenium (mg) [$0,11$ ($0,06, 0,14$) vs $0,17$ ($0,1, 0,23$), $p = 0,002$]. Results from multiple logistic regression analysis revealed high fat intake (expressed as percentage of energy intake) to be an aggravating factor for the disease (OR = 1,156, 95% CI = 1,006-1,330), taking into account possible confounding factors. In the aforementioned model, except from fat intake, visceral fat turned out to be a risk factor for the disease (OR = 1,212, 95% CI = 1,001-1,467).

Conclusions: In the present study, the increase in daily fat intake seemed to be an aggravating factor for NAFLD, and central type obesity turned out to be a significant risk factor for the disease. However, results should be confirmed by other epidemiological studies, conducted in larger samples, for reliable conclusions to be drawn.

A. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

A.1. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

A.1.1. Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease) αποτελεί την πιο συχνά εμφανιζόμενη νόσο του ήπατος παγκοσμίως και εξελίσσεται σε ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Εκτιμάται ότι το 20-30% του πληθυσμού των Δυτικών χωρών έχει τη συγκεκριμένη νόσο (Bedogni et al, 2005). Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος εμφανίζεται ως το ιστολογικό φάσμα της νόσου και περιλαμβάνει τις υποκατηγορίες της απλής στεάτωσης και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH: Non Alcoholic Steatohepatitis). Παλαιότερα θεωρούνταν ως μια καλοήθης κατάσταση, ενώ τώρα αναγνωρίζεται ως η κύρια αιτία θνητότητας και θνησιμότητας σχετιζόμενη με το ήπαρ. Από μελέτες φαίνεται ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια, και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Adams et al, 2005). Έχει φανεί ότι σχετίζεται ισχυρά με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, με την ινσουλινοαντίσταση να είναι ο κύριος παθογενετικός παράγοντας τόσο στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο όσο και στο μεταβολικό σύνδρομο. Δεδομένα από κλινικές, πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος πιθανώς να αποτελεί την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου (Marchesini et al, 2001), καθώς επίσης και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (Moore, 2010).

Οι πρώτες αναφορές στη νόσο χρονολογούνται περίπου στις αρχές της δεκαετίας του '60, όταν παρατηρήθηκε συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ ατόμων, η οποία δεν συνοδευόταν από κατανάλωση υπερβολικών ποσοτήτων αλκοόλ (Thaler, 1962). Ήταν το 1980, όμως, όταν οι Ludwig και συν. ονόμασαν την παθολογική αυτή κατάσταση ως μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH).

A.1.2. Ορισμός

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι μια κλινικοπαθολογική οντότητα με ευρύ ιστολογικό φάσμα, η οποία περιλαμβάνει την απλή στεάτωση και την στεατοηπατίτιδα (NASH). Η στεάτωση προσδιορίζεται εκτιμώντας το ποσοστό των ηπατοκυττάρων που περιέχουν σταγονίδια λίπους, και το προτεινόμενο κατώτερο κατώφλι είναι η διήθηση του 5% των ηπατοκυττάρων (Paschos et al, 2009). Χαρακτηριστικά της στεατοηπατίτιδας είναι ο τραυματισμός των ηπατοκυττάρων, η φλεγμονή και η ίνωση (γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία και περικυτταρικά) (Hubscher, 2006; Kleiner et al, 2005). Έχουν προταθεί διάφορα επίπεδα

κατανάλωσης αλκοόλ, βάσει των οποίων γίνεται η διάκριση μεταξύ αλκοολικής και μη αλκοολικής λιπώδους νόσου. Το μέγιστο επιτρεπτό επίπεδο πρόσληψης αλκοόλ, που χρησιμοποιείται συνήθως για τον προσδιορισμό της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου είναι 2 ποτά ημερησίως (140 γρ αιθανόλης/εβδομάδα) για τους άνδρες και 1 ποτό ημερησίως (70 γρ αιθανόλης/εβδομάδα) για τις γυναίκες (Farrell et al, 2006).

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος μπορεί να κατηγοριοποιηθεί είτε ως πρωτοπαθής είτε ως δευτεροπαθής, αναλόγως της υποκείμενης αιτιολογίας. Η πρωτοπαθής νόσος σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση και το μεταβολικό σύνδρομο. Ανάμεσα στις καταστάσεις που σχετίζονται με την δευτεροπαθή νόσο ανήκουν η ολική παρεντερική διατροφή, η οξεία αστιτία, χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα (π.χ. εκτεταμένη εκτομή λεπτού εντέρου) και η χρήση διαφόρων φαρμάκων (π.χ. αμιοδαρόνη, ταμοξιφένη, γλυκοκορτικοειδή, συνθετικά οιστρογόνα, διλτιαζέμη, ασπιρίνη, μεθοτρεξάτη, αντιρετροϊκή θεραπεία). Η δευτεροπαθής νόσος σχετίζεται επίσης, με την ηπατίτιδα C, τη λοίμωξη από τον HIV και με μεταβολικές διαταραχές (π.χ. υποβηταλιποπρωτεϊναιμία, λιποδυστροφία κ.ά) (Adams et al, 2007; Duvnjak et al, 2007). Μελέτες δείχνουν επίσης, ότι γυναίκες που πάσχουν από το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να έχουν αυξημένη επίπτωση της νόσου (Setji et al, 2006).

A.1.3. Επιδημιολογία

Ο ακριβής επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου και των επιμέρους σταδίων της παραμένει άγνωστος μέχρι και σήμερα. Τα εμπόδια που συναντούν οι ερευνητές μελετώντας τον επιπολασμό της νόσου είναι το γεγονός ότι τα άτομα που βρίσκονται στα αρχικά, αλλά πιθανώς και στα περισσότερα, στάδια της νόσου είναι ασυμπτωματικά και ότι η καλύτερη μέθοδος για την διάγνωση και κατάταξη της νόσου είναι η βιοψία ήπατος (Clark et al, 2003). Αξίζει να σημειωθεί, λοιπόν, ότι οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της νόσου ποικίλλουν ανάλογα με τις πληροφορίες που είναι διαθέσιμες για έναν συγκεκριμένο πληθυσμό και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται κάθε φορά (Clark, 2006). Έτσι, εξαιτίας των διαφορετικών χαρακτηριστικών (δηλαδή ευαισθησία και ειδικότητα) των διαγνωστικών κριτηρίων που υπάρχουν, οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της νόσου πιθανώς να διαφέρουν, αναλόγως εάν για τη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιούνται τα ηπατικά ένζυμα, απεικονιστικές μέθοδοι του ήπατος (υπέρηχος, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία ή φασματοσκοπία [MRI ή MRS]), ή η βιοψία ήπατος (Clark, 2006). Οι προσπάθειες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα για διάγνωση της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος στον γενικό πληθυσμό, περιορίζονται από την χαμηλή ακρίβεια των μη επεμβατικών εργαλείων διάγνωσης και από το αυτοδηλούμενο ιστορικό κατανάλωσης αιθανόλης (Lidofsky, 2008).

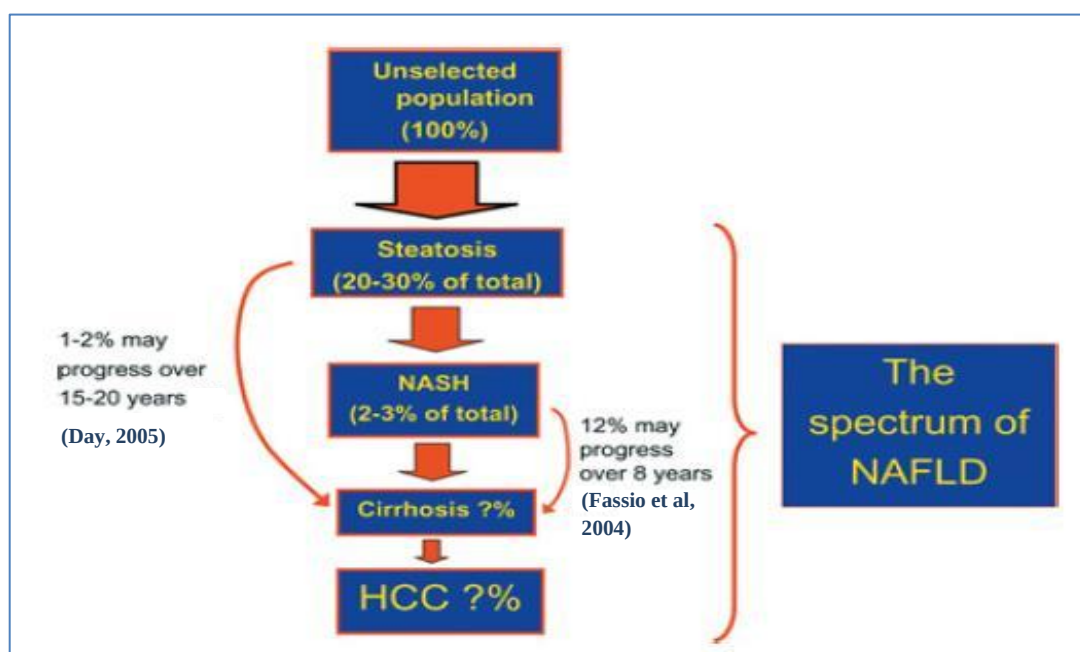
Παρά τους διάφορους περιορισμούς, οι μελέτες υποδεικνύουν ότι το 20-30 % των ατόμων στις Δυτικές χώρες έχει μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Bedogni et al, 2005). Η νόσος αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία των ανεξήγητων περιπτώσεων αύξησης των αμινοτρανσφερασών (Clark et al, 2003). Η νόσος έχει παρατηρηθεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ακόμη και σε παιδιατρικούς ασθενείς, στους οποίους σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία (Baldridge et al, 1995). Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνει με την ηλικία και είναι υψηλότερος σε άτομα ηλικίας μεταξύ 40 και 49 ετών, ενώ παράγοντας κινδύνου για τη νόσο θεωρείται και η εθνικότητα, καθώς μελέτες που έχουν γίνει στις ΗΠΑ αναφέρουν ότι η συχνότητα εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την εθνικότητα (45 % στους Ισπανόφωνους, 33 % στη λευκή φυλή και 24 % στη μαύρη φυλή) (Browning et al, 2004).

Φαίνεται πως ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται από το 16,5 % στα άτομα φυσιολογικού βάρους στο 75 % στα παχύσαρκα άτομα (Bellentani et al, 2000). Η παχυσαρκία είναι παρούσα στην πλειοψηφία των ατόμων με τη συγκεκριμένη νόσο, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και σχετίζεται ισχυρά με την εξέλιξή της (Bedogni et al, 2005; Adams et al, 2005; Fassio et al, 2004). Ειδικότερα, ο ρόλος της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας φαίνεται να είναι κρίσιμος στην εμφάνιση της νόσου, καθώς το σπλαγχνικό λίπος είναι μια σημαντική πηγή τριγλυκεριδίων και οδηγεί στην στεάτωση. Αυτό πιθανώς να εξηγεί την ύπαρξη ατόμων φυσιολογικού βάρους μεν, κεντρικά παχύσαρκων δε, με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Marchesini et al, 2001; Marchesini et al, 2002). Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται, επίσης, σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (43%) και σε άτομα με νεοδιαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη (62%) (Jimba et al, 2005). Τέλος, η υπέρταση και ειδικά η συστολική υπέρταση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Dixon et al, 2001).

A.1.4. Φυσική εξέλιξη της νόσου

Όπως προαναφέρθηκε, το 20-30% του πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών έχει μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, με το 2-3% του ίδιου πληθυσμού να έχει μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) (Neuschwander-Tetri et al, 2003). Από την πρώτη περιγραφή της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, αναγνωρίστηκε ότι η ηπατική ίνωση μπορεί να είναι βαθμιαία και να οδηγήσει σε κίρρωση με επιπλοκές τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (HCC), την ηπατική ανεπάρκεια και τον θάνατο που σχετίζεται με ηπατικές παθήσεις (Ludwig et al 1980; Powell et al, 1990). Συνολικά, η μη αλκοολική νόσος του ήπατος φαίνεται να εξελίσσεται αργά, με τις σχετιζόμενες με τη νόσο νοσηρότητα και θνητότητα να συμβαίνουν σε μια μειοψηφία των

ασθενών. Οι ασθενείς με απλή ηπατική στεάτωση έχουν μια σχετικά καλοήγη πρόγνωση με το 1,5% να εμφανίζει κίρρωση και το 1% να αποβιώνει εξαιτίας του ήπατος, μέσα σε διάστημα μίας έως δύο δεκαετιών (Adams et al, 2005; Day, 2005). Αντιθέτως, το 30-50% των ατόμων με στεατοηπατίτιδα θα αναπτύξει ίνωση, το 15% θα αναπτύξει κίρρωση και το 3% θα οδηγηθεί σε ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (Marchesini et al, 2001; Fassio et al, 2004) (Εικόνα 1). Μελέτες αναφέρουν ότι η ηλικία, η παχυσαρκία και η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της σοβαρής ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Angulo et al, 1999; Ekstedt et al, 2006).



Εικόνα 1: Η φυσική εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Η πλειοψηφία των ατόμων με πρόωμη μη αλκοολική λιπώδη νόσο (απλή ηπατική στεάτωση) δεν εμφανίζει μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Παρά ταύτα, εκείνα τα άτομα που θα εμφανίσουν στεατοηπατίτιδα, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε κίρρωση και ακολούθως σε εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου ή σε θάνατο εξαιτίας του ήπατος. Επομένως, υπάρχει ανάγκη ανάπτυξης μεθόδων, οι οποίες να αξιολογούν i) ποιο άτομο έχει στεατοηπατίτιδα, και ii) ποιο άτομο θα εμφανίσει στεατοηπατίτιδα. Μια ασφαλής, αποδεδειγμένη και αποδοτική θεραπεία για την στεατοηπατίτιδα ακόμη αναζητείται. (Μετάφραση από: Preiss et al, 2008)

A.1.5. Παθογένεια

Το ήπαρ διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό του λίπους, καθώς εισάγει ελεύθερα λιπαρά οξέα από τον ορό και παράγει, αποθηκεύει και εκκρίνει λιπίδια και λιποπρωτεΐνες. Η παθοφυσιολογία, όμως, που οδηγεί στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως (Adams et al, 2005).

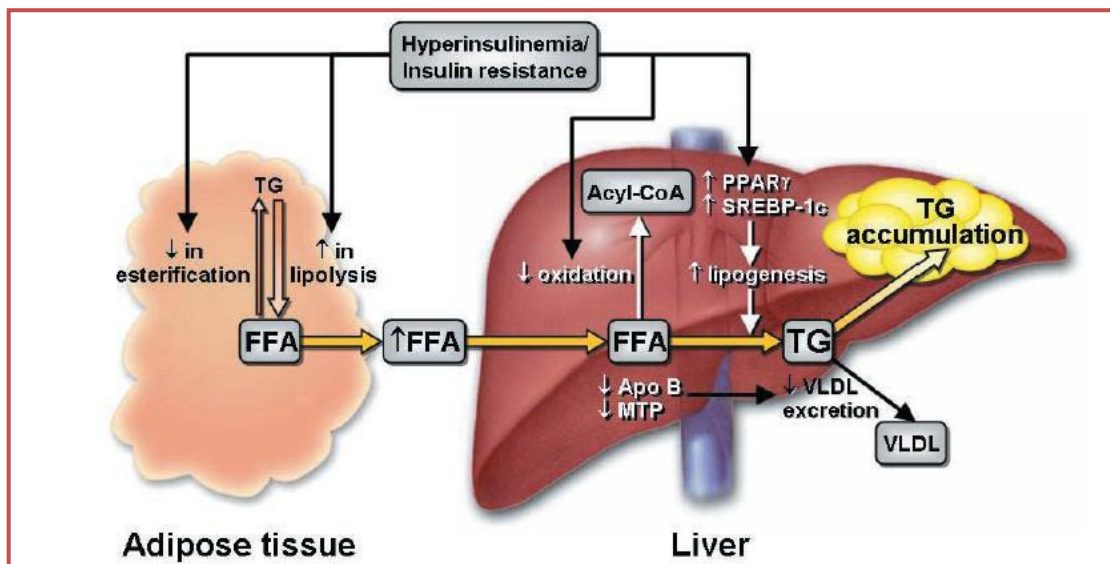
Σήμερα, η θεωρία, η οποία είναι ευρέως αποδεκτή, και χρησιμοποιείται για να εξηγήσει την ανάπτυξη της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος και την εξέλιξή της από την απλή στεάτωση

στην μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, είναι η «υπόθεση των 2 χτυπημάτων». Βάσει αυτής της θεωρίας, το «πρώτο χτύπημα» είναι η συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα, και η ινσουλινοαντίσταση είναι ο παθογενετικός παράγοντας, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης. Το «δεύτερο χτύπημα» οδηγεί σε ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, φλεγμονή και ίνωση. Οι παράγοντες, οι οποίοι κινητοποιούν αυτό το «δεύτερο χτύπημα» είναι το οξειδωτικό στρες και ακολούθως η υπεροξείδωση των λιπιδίων, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι λιποκυτταροκίνες και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία (Day et al, 1998).

Υπόθεση 2 χτυπημάτων: 1^ο χτύπημα

✓ **Ινσουλινοαντίσταση:** Η ινσουλίνη είναι μια πλειοτροπική ορμόνη, η οποία έχει ποικίλλες δράσεις, όπως είναι η διέγερση της μεταφοράς θρεπτικών συστατικών στο εσωτερικό των κυττάρων, η ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων, η τροποποίηση της ενζυμικής δραστηριότητας και η ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας (de Luca et al, 2008). Η ινσουλίνη προσδένεται στον υποδοχέα της στις μεμβράνες των ινσουλινοεξαρτώμενων κυττάρων, οδηγώντας έτσι σε φωσφορυλίωση του υποδοχέα και σε ενεργοποίηση, μέσω φωσφορυλίωσης της τυροσίνης, των πρωτεϊνών - υποστρωμάτων του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS proteins: Insulin Receptor Substrate proteins). Οι πρωτεΐνες IRS σχετίζονται με την ενεργοποίηση δύο κύριων οδών μετάδοσης σήματος. Διάφοροι επίκτητοι παράγοντες, όπως το οξειδωτικό στρες, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, ο TNF-α, και -ως ενδοκυτταρικοί μεσολαβητές- τα κηραμίδια, ο IKKβ (αναστολέας της κβ κινάσης), NFκΒ (πυρηνικός παράγοντας καππα Β), PKC-θ (πρωτεϊνική κινάση C-θ), JNK1 (Jun N-Terminal Kinase-1), κυτόχρωμα CYP2E1 και SOCS (καταστολείς του σήματος κυτταροκινών), έχουν εμπλακεί στην τροποποίηση αυτών των οδών μετάδοσης σήματος της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης (McCullough, 2006; Taniguchi et al, 2006). Επομένως, η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να οριστεί ως μια κατάσταση κατά την οποία α) υψηλότερες του φυσιολογικού συγκεντρώσεις ινσουλίνης απαιτούνται για να επιτευχθούν φυσιολογικές μεταβολικές αποκρίσεις ή β) φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης αποτυγχάνουν να επιτελέσουν μια φυσιολογική μεταβολική απόκριση (Bugianesi et al, 2005).

✓ **Ηπατική στεάτωση (συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα) (Εικόνα 2):** Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ της παροχής, του σχηματισμού, της κατανάλωσης και της ηπατικής οξείδωσης ή διαθεσιμότητας των τριγλυκεριδίων. Οι πηγές των λιπιδίων που ενδεχομένως συμβάλλουν στην ηπατική λιπώδη διήθηση, περιλαμβάνουν τη δεξαμενή μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA) του πλάσματος από τον λιπώδη ιστό, νεοσχηματισμένα λιπαρά οξέα εντός του ήπατος μέσω της de novo λιπογένεσης (DNL), και λιπαρά οξέα προερχόμενα από τη διατροφή, τα οποία μπορούν να



Εικόνα 2: Ανάπτυξη της μη αλκοολικής ηπατικής στεάτωσης.

Η ινσουλινοαντίσταση ενισχύει την λιπόλυση των τριγλυκεριδίων (TG) και αναστέλλει την εστεροποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) εντός του λιπώδους ιστού. Αποτέλεσμα είναι τα αυξημένα επίπεδα FFA στον ορό, τα οποία στην συνέχεια προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Η ηπατική σύνθεση των TG κινητοποιείται από την αυξημένη ροή των FFA και ευνοείται από τους διεγερόμενους από την ινσουλίνη λιπογόνους μεταγραφικούς παράγοντες, όπως ο ενεργοποιούμενος από πολλαπλασιαστές υπεροξεισωμάτων υποδοχέας γ (PPARγ) και η πρωτεΐνη προσδένουσα στοιχείο ρύθμισης στερόλης (SREBP)-1c. Εναλλακτικός μεταβολισμός των FFA μέσω οξειδωσης αναστέλλεται από την ινσουλίνη. Η έξοδος των TG μέσω των πολύ-χαμηλής-πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), πιθανώς αναστέλλεται από την μειωμένη σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης B (apoB) ή από την μειωμένη ενσωμάτωση των TG στην apoB μέσω της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP). (Μετάφραση από: Adams et al, 2005)

εισέλθουν στο ήπαρ μέσω δύο οδών: μέσω διάχυσης στη δεξαμενή των NEFA του πλάσματος, και μέσω της πρόσληψης των -προερχόμενων από το έντερο- υπολλειμμάτων των χυλομικρών.

Περίπου 60-80% των ηπατικών τριακυλογλυκερολών προέρχεται από τα κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA). Η ινσουλινοαντίσταση μειώνει την ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στην περιφερική λιπόλυση, αυξάνοντας έτσι την διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Το 25% των ηπατικών τριακυλογλυκερολών προέρχεται από την αυξημένη de novo λιπογένεση (DNL) (Donnelly et al, 2005). Η DNL μεσολαβείται από ένζυμα που βρίσκονται υπό τη μεταγραφική ρύθμιση του SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein-1c), του οποίου η έκφραση ρυθμίζεται από την ινσουλίνη και πιθανώς διεγείρεται από την υπερινσουλιναίμία. Η DNL επίσης αυξάνεται μέσω ενεργοποίησης των κανναβινοειδών υποδοχέων στα ηπατοκύτταρα. Η ενεργοποίηση, λοιπόν, αυτών των οδών φαίνεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της ηπατικής στεάτωσης (Sanyal, 2005). Η διατροφική πρόσληψη λίπους ευθύνεται για το 15% της παροχής FFA στο ήπαρ. Τα FFA και τα μονογλυκερίδια του εντέρου απορροφώνται και «πακετάρονται» σε τριγλυκερίδια στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, και έπειτα εκκρίνονται με τη μορφή χυλομικρών, τα οποία απελευθερώνουν FFA στον λιπώδη ιστό. Τα λιπίδια φυσιολογικά εξέρχονται από το ήπαρ με τη μορφή λιποπρωτεϊνών πολύ

χαμηλής πυκνότητας (VLDL), οι οποίες σχηματίζονται μέσω της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP), ενσωματώνοντας τριγλυκερίδια στην απολιποπρωτεΐνη Β (apo B). Μια μείωση στην δραστηριότητα της MTP και στη σύνθεση και έκκριση της apo B, μπορεί να μειώσει την έξοδο των λιπιδίων από το ήπαρ και με αυτόν τον τρόπο να ευνοήσει την ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων (Adams et al, 2005).

Υπόθεση 2 χτυπημάτων: 2^ο χτύπημα

Πρόσφατα ευρήματα σε ζωικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ μπορεί να είναι περισσότερο ηπατοπροστατευτική παρά ηπατοτοξική, καθότι μειώνει τη συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα, την υπεροξειδωσή τους και το οξειδωτικό στρες (Choi et al, 2008). Παρά ταύτα, σύμφωνα με την «υπόθεση 2 χτυπημάτων», η στεάτωση αυξάνει την ευαισθησία του ήπατος στο «δεύτερο χτύπημα», δηλαδή το οξειδωτικό στρες.

✓ **Οξειδωτικό στρες:** Η διαταραχή της προοξειδωτικής/αντιοξειδωτικής ισορροπίας συνιστά το οξειδωτικό στρες. Οι επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες είναι η υπεροξειδωση των λιπιδίων, ο εκφυλισμός και η νέκρωση των κυττάρων, η απόπτωση, η έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, η ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων και η δημιουργία ίνωσης. Μέχρι σήμερα έχουν εντοπιστεί πολλές πιθανές πηγές οξειδωτικού στρες, οι οποίες περιλαμβάνουν τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το ηπατικό κυτόχρωμα CYP2E1, τη β-οξειδωση από υπεροξυσωμάτια στα μιτοχόνδρια και «στρατολογημένα» φλεγμονώδη κύτταρα (Madan et al, 2006; Neuschwander-Tetri et al, 2003; Qureshi et al, 2007).

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την αυξημένη μιτοχονδριακή β-οξειδωση στην μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Οι πιθανοί μηχανισμοί είναι, η αυξημένη ηπατική πρόσληψη και σύνθεση ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ (Sanyal et al, 2001), και η ενισχυμένη CPT-I (παλμιτόλυοτρανσφεράση της καρνιτίνης), η οποία αυξάνει την είσοδο των μακράς αλυσού λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια (Paterson et al, 2004). Ασαφές παραμένει ακόμη, εάν η λεπτίνη ενεργοποιεί την οξείδωση των λιπαρών οξέων, μέσω της ενεργοποίησης των AMPK και PPAR-α (Begrache et al, 2006).

Οι μιτοχονδριακές διαταραχές, οι οποίες σχετίζονται με την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, περιλαμβάνουν αλλοιώσεις υπερδομής, εξάντληση του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA), διαταραγμένη δραστηριότητα των συμπλόκων της αναπνευστικής αλυσίδας, και διαταραγμένη μιτοχονδριακή β-οξειδωση. Τα μιτοχόνδρια εμφανίζονται διογκωμένα, ο αριθμός τους είναι μικρός και η μήτρα τους έχει έγκλειστα υαλίνης. Οι μηχανισμοί που εξηγούν αυτήν τη δυσλειτουργία, περιλαμβάνουν την υπέρμετρη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS),

την αυξημένη έκφραση TNF- α , και την τροποποιημένη έκφραση του PGC-1 (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator) (Wei et al, 2008).

Πρόσφατα πειράματα σε ζώα και προκαταρκτικές μελέτες σε ανθρώπους, υποστηρίζουν ότι η αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 2E1 (CYP2E1), μιας μικροσωμικής οξειδάσης λιπαρών οξέων, η οποία παράγει ROS, μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεια της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Chalasani et al, 2003; Schattenberg et al, 2005). Το οξειδωτικό στρες, επίσης, ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF κ B, ο οποίος ακολούθως αυξάνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, προάγοντας έτσι τον ηπατοκυτταρικό τραυματισμό και την απόπτωση, την χημειοταξία των ουδετερόφιλων, και την ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων (Dunjak et al, 2007; Cai et al, 2005).

✓ **Ηπατικός σίδηρος:** Αρχικά, επικρατούσε η αντίληψη από τους επιστήμονες, πως ο ηπατικός σίδηρος είναι καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Ακόμη και σήμερα υπάρχει αντιπαράθεση για το συγκεκριμένο ζήτημα. Από μελέτες έχει φανεί ότι η ίνωση σχετίζεται με τον αυξημένο ηπατικό σίδηρο στην μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, και η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα ηπατικού σιδήρου, ενώ η βελτιωμένη ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με μείωση της φερριτίνης ορού και της συγκέντρωσης του ηπατικού σιδήρου (Vigano et al, 2000; George et al, 1998; Mendler et al, 1999). Οι μηχανισμοί της -διαμεσολαβούμενης από τον σίδηρο- ηπατικής βλάβης περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες και την υπερινσουλιναμία (Woods et al, 1998; Facchini et al, 2002). Παρ' όλα αυτά, πρόσφατες μελέτες δεν υποστηρίζουν σημαντική συμβολή του σιδήρου στην παθογένεια της νόσου (Bugianesi et al, 2004).

✓ **Εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη:** Ένας ακόμη πιθανός παράγοντας που μπορεί να συμβάλλει στην ηπατική στεάτωση και φλεγμονή είναι η βακτηριακή υπερανάπτυξη. Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος μπορεί να συνδέεται με την αυξημένη εντερική διαπερατότητα και/ή με την εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη, άρα και με την παραγωγή αιθανόλης/ακεταλδεϋδης/ενδοτοξίνης (Wigg et al, 2001; Miele et al, 2009; Loguercio et al, 2002). Η εντερική μικροχλωρίδα είναι ικανή να παράγει αξιοσημείωτα ποσά αιθανόλης και ακεταλδεϋδης, χωρίς να απαιτείται η εξωγενής πρόσληψη αιθανόλης γι' αυτό (Cope et al, 2000). Μέσω της πυλαίας ροής, το ήπαρ δέχεται σημαντικά ποσά ακεταλδεϋδης -προερχόμενης από το έντερο-, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην δημιουργία ηπατικής στεάτωσης (Salaspuro, 1996). Έχει, επίσης, προταθεί ότι η βακτηριακή υπερανάπτυξη αυξάνει την ενδογενή παραγωγή τοξινών, όπως η αιθανόλη ή οι βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες, τα οποία προάγουν την παραγωγή ROS από τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα του ήπατος. Αυτός ο μηχανισμός

υποστηρίζεται από μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα, αλλά δεν έχει εξετασθεί ακόμη σε ανθρώπους (Li et al, 2003; Solga et al, 2003).

✓ **Κατανομή σωματικού λίπους:** Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία, αλλά η κατανομή του σωματικού λίπους φαίνεται να παίζει σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Συγκεκριμένα, το υπερβάλλον ενδοκοιλιακό λίπος μπορεί να είναι καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου, εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισής του με την ινσουλινοαντίσταση και πιθανώς ως μια πηγή ελεύθερων λιπαρών οξέων (Eguchi et al, 2006). Μια μελέτη σε άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους έδειξε ότι η συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση (Cnop et al, 2002). Επιπλέον, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία συσχετίζεται θετικά με κλινικές εκδηλώσεις σχετικές με την ινσουλινοαντίσταση, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της δυσλιπιδαιμίας και του μεταβολικού συνδρόμου. Είναι, επίσης, γνωστό ότι το σπλαγχνικό λίπος απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες αντιποκινών και FFA στην πυλαία φλέβα, εκθέτοντας έτσι το ήπαρ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις FFA (Nielsen et al, 2004; Rector et al, 2008).

Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες έδειξαν ότι το ενδοκοιλιακό λίπος συσχετίζεται πιο ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση συνολικά στο σώμα, το υποδόριο λίπος είναι επίσης σημαντικό στην μη αλκοολική ηπατική νόσο. Το υποδόριο λίπος, εξαιτίας της μεγαλύτερης ολικής μάζας του, συμβάλλει περισσότερο από το ενδοκοιλιακό λίπος στα κυκλοφορούντα FFA. Το 59% των τριγλυκεριδίων, τα οποία συσσωρεύονται στο ήπαρ ατόμων με μη αλκοολική ηπατική νόσο, προέρχεται από κυκλοφορούντα FFA, τα περισσότερα από τα οποία είναι από μη σπλαγχνικές πηγές (Donnelly et al, 2005). Στα ισχνά και υγιή άτομα, κατά την μετα-απορροφητική φάση μόνο το 15% περίπου των FFA της συστηματικής κυκλοφορίας υπολογίζεται ότι προέρχεται από το σπλαγχνικό λίπος, ενώ το 75% προέρχεται από το άνω μέρος του σώματος και μόνο το 10% από τα κάτω άκρα (Jensen et al, 1996).

✓ **Κύτταρα Kupffer:** Πρόσφατα, οι ερευνητές έχουν επικεντρώσει την προσοχή τους στον ρόλο των κυττάρων Kupffer στην παθογένεια της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος. Τα κύτταρα Kupffer είναι τα μόνιμα μακροφάγα του ήπατος, και λειτουργούν τόσο στην έμφυτη όσο και στην προσαρμοστική ανοσία, ως ενεργοί φαγοκυτταρικοί παράγοντες και ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στα Τ-κύτταρα. Ενώ η απενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer σχετίζεται με την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και την διαταραγμένη αναγεννητική ικανότητα του ήπατος, η εξάλειψη των μόνιμων κυττάρων Kupffer έχει συσχετιστεί με την βελτίωση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, υποδηλώνοντας έτσι, ότι η υπερενεργοποίηση

μιας ανοσολογικής απόκρισης διαμεσολαβούμενης από τα κύτταρα Kupffer, μπορεί να υποκρύπτει μια ηπατική βλάβη στην μη αλκοολική ηπατική νόσο (Baffy, 2009).

✓ **Κυτταροκίνες:** Υπάρχουν δεδομένα, τα οποία υποδεικνύουν ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF- α , IL-6 και IL-1 β) παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Cortez-Pinto et al, 2006). Οι κυτταροκίνες αυτές, συντίθενται και εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα, τα αγγειακά στρωματικά κύτταρα και τα - ενεργοποιούμενα από ενδοτοξίνες- μακροφάγα. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την απελευθέρωση κυτταροκινών εντός του λιπώδους ιστού, περιλαμβάνουν τις κατεχολαμίνες, τους λιποπολυσακχαρίτες, καθώς επίσης και το μέγεθος των λιποκυττάρων. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορεί να προκαλέσουν συστηματική και ηπατική ινσουλινοαντίσταση, όπως επίσης και βλάβη και απόπτωση των ηπατοκυττάρων, χημειοταξία ουδετερόφιλων, και ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων (Arkan et al, 2005; Nagai et al, 2002; Ding et al, 2004; Pessayre et al, 2001).

✓ **Λιποκυτταροκίνες:** Ο λιπώδης ιστός περιλαμβάνει λιποκύτταρα, μεσεγχυματικά κύτταρα, αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και μακροφάγα. Πλέον αναγνωρίζεται ότι ο ιστός αυτός δεν είναι απλώς ένας χώρος αποθήκευσης της υπερβάλλουσας ενέργειας, αλλά ένα ενδοκρινές όργανο, το οποίο εκκρίνει λιποκυτταροκίνες (Greenfield et al, 2008). Οι λιποκυτταροκίνες είναι πεπτίδια, τα οποία παράγονται από τον σπλαγγχνικό λιπώδη ιστό. Μεταξύ αυτών, η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη εμπλέκονται σε διαφορετικές μεταβολικές και φλεγμονώδεις οδούς και μπορεί να είναι σημαντικές για την παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

• **Αδιπονεκτίνη:** Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα. Φαίνεται να κατέχει κεντρικό ρόλο στην βελτίωση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων και στην μείωση της σύνθεσής τους (Xu et al, 2003). Πιο συγκεκριμένα, η αδιπονεκτίνη αυξάνει την β-οξειδωση των λιπαρών οξέων και έτσι μειώνει το περιεχόμενο των ηπατικών τριγλυκεριδίων και την ηπατική ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον, η ορμόνη αυτή έχει άμεση αντιφλεγμονώδη δράση, καθώς καταστέλλει την παραγωγή του TNF- α στο ήπαρ (Maeda et al, 2002; Xu et al, 2003). Η αδιπονεκτίνη βρίσκεται συνήθως σε σχετικά υψηλά επίπεδα στο πλάσμα, αλλά είναι μειωμένη σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, και σε κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, όπως το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Pagano et al, 2005). Πρόσφατες έρευνες έδειξαν μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού και μειωμένη ηπατική έκφραση του υποδοχέα της σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση (Hui et al, 2004; Kaser et al, 2005).

- **Λεπτίνη:** Η λεπτίνη είναι ένα ακόμη πεπτίδιο που παράγεται από τον λιπώδη ιστό. Η ορμόνη αυτή απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από ώριμα λιποκύτταρα, σε απόκριση των αλλαγών της λιπώδους μάζας σώματος και της διατροφικής κατάστασης. Έχει διάφορες μεταβολικές δράσεις, με τις πιο σημαντικές από αυτές να σχετίζονται με το σωματικό βάρος και την ενεργειακή δαπάνη (Friedman, 1998). Πιθανώς να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης, καθώς απενεργοποιεί το υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης (αποφωσφορυλίωση του υποστρώματος 1 του υποδοχέα ινσουλίνης), επιφέροντας περιφερική και ηπατική ινσουλινοαντίσταση (Cohen et al, 1996). Η λεπτίνη, δρα λοιπόν, ως ινσουλινοευαίσθητη ορμόνη και μειώνει το περιεχόμενο των λιπιδίων στα μυοκύτταρα, στα ηπατοκύτταρα και στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Σε παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται και σχετίζονται άμεσα με την σοβαρότητα της στεάτωσης (Margetic et al, 2002). Η ηπατική στεάτωση, ανεξάρτητα από την παρουσία υπερλεπτιναιμίας, υποδεικνύει την ανάπτυξη αντίστασης στη λεπτίνη (Chitturi et al, 2002).

- **Ρεξιστίνη:** Η κύρια πηγή ρεξιστίνης στον ανθρώπινο οργανισμό είναι πιθανώς τα μακροφάγα του αίματος και τα λιποκύτταρα (Patel et al, 2003). Σε πειραματόζωα η ρεξιστίνη ρυθμίζει τον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, και δρα ως μεσολαβητής της ηπατικής ινσουλινοαντίστασης. Ο ρόλος της ρεξιστίνης στους ανθρώπους παραμένει ασαφής. Τα επίπεδα της ορμόνης αυτής, αυξάνονται σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, και σχετίζονται με την ιστολογική βαρύτητα της νόσου (Banerjee et al, 2003; Pagano et al, 2006).

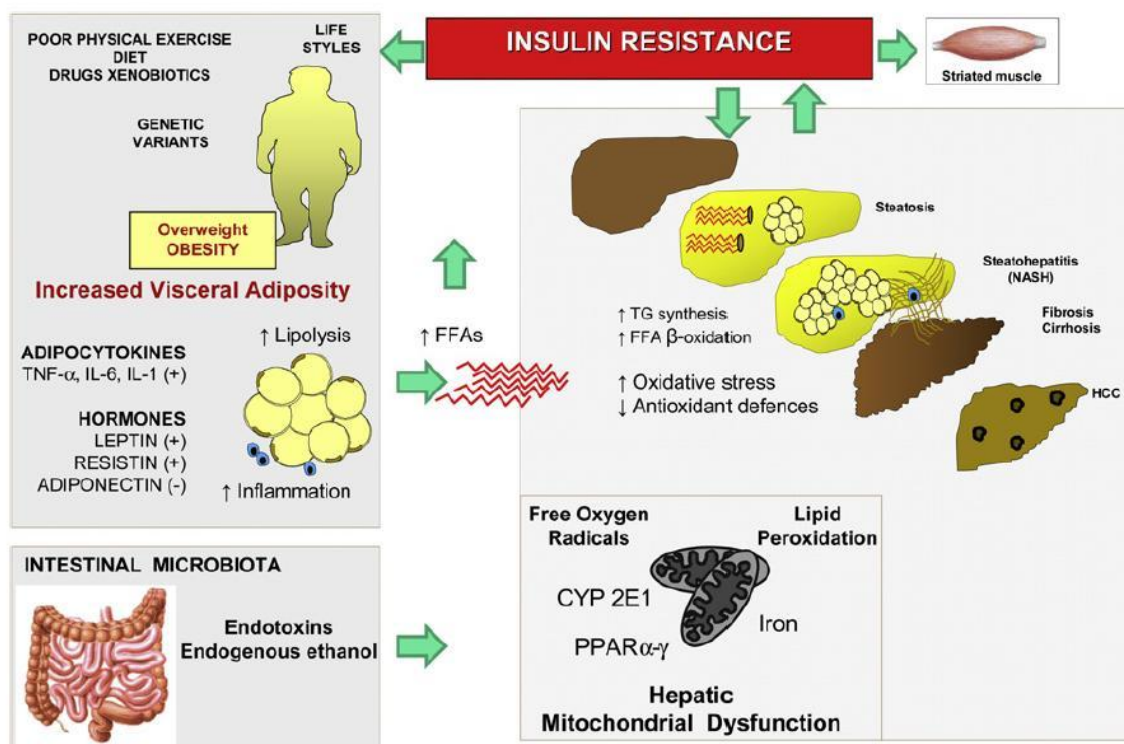
- **Βισφατίνη:** Η βισφατίνη είναι μια λιποκυτταροκίνη, η οποία έχει ανακαλυφθεί πρόσφατα, και εκφράζεται κυρίως στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό και εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις και ανοσολογικές διεργασίες. Σημαντική μείωση της βισφατίνης στο πλάσμα, καθώς και των επιπέδων της στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, έχουν συσχετιστεί με τον βαθμό στεάτωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Jarrar et al, 2008; Gaddipati et al, 2010).

✓ **Σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης:** Τα δεδομένα μέχρι σήμερα, δείχνουν ότι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι κύριος ρυθμιστικός παράγοντας της ινσουλινοαντίστασης. Από κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία και τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Neuschwander-Tetri, 2007). Επίσης, η αγγειοτενσίνη II, η οποία εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και αυξάνεται στον ορό παχύσαρκων ασθενών, διεγείρει τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα, και επομένως έχει προινώδη δράση (Bataller et al, 2003).

✓ **Πρωτεΐνη προσδένουσα τη ρετινόλη 4 (RBP4):** Προσφάτως, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί και στην RBP4, για τον ενδεχόμενο ρόλο της στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η RBP4 παράγεται από λιποκύτταρα και εμπλέκεται στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης (Graham et al, 2006). Μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη RBP4 αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ανάπτυξης της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου (Grozovski et al, 2008; Wu et al, 2008).

✓ **Γενετικοί πολυμορφισμοί:** Το γεγονός ότι ο επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος διαφέρει μεταξύ των διαφορετικών φυλετικών ομάδων, η κοινή παρατήρηση της ύπαρξης ποικιλίας στην σοβαρότητα της ηπατικής νόσου μεταξύ ατόμων με την νόσο και παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, και η παρατήρηση ότι μερικές πολύ σπάνια εμφανιζόμενες μονογονιδιακές διαταραχές σχετίζονται με την ανάπτυξη της λιπώδους διήθησης, υποδεικνύουν ότι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη της νόσου. Υπάρχει, λοιπόν, έντονο ενδιαφέρον στον προσδιορισμό των γονιδιακών αλλαγών που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Paschos et al, 2009).

Παρακάτω, φαίνονται συνοπτικά οι πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (**Εικόνα 3**).

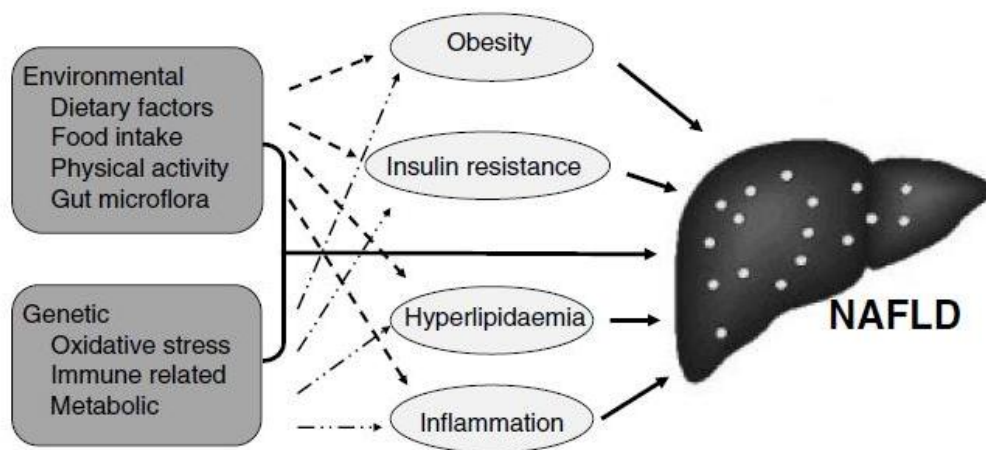


Εικόνα 3: Η πολύπλοκη υπόθεση που περιλαμβάνει τα πιο σημαντικά γεγονότα που οδηγούν στην ανάπτυξη NAFLD/NASH και στην περαιτέρω εξέλιξή τους.

Οι αρχικές εκδηλώσεις είναι το υπερβάλλον βάρος, η παχυσαρκία, το αυξημένο σπλαγχνικό λίπος με την συνακόλουθη παραγωγή αντιποικινών και ορμονών, η αυξημένη λιπόλυση και ροή FFAs στο ήπαρ. Η ινσουλινοαντίσταση αναπτύσσει και διαιωνίζει αυτόν τον φαύλο κύκλο σε διάφορα στάδια. Η εντερική μικροχλωρίδα συμμετέχει σε αυτήν την υπόθεση παράγοντας ενδοτοξίνες και αιθανόλη ενδογενώς. Όλα τα παραπάνω γεγονότα επηρεάζουν την «ηπατική περιοχή» η οποία απεικονίζεται στο δεξί μέρος της εικόνας, όπου η εισροή των FFA και η ινσουλινοαντίσταση, μαζί με τις εντερικές τοξίνες οδηγούν σε στεάτωση. Απεικονίζεται επίσης, ο ρόλος της ηπατικής μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, και σχετίζεται με διάφορους παράγοντες ικανούς να προάγουν την δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου και την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Συντομογραφίες: TG, τριγλυκερίδια; FFA, ελεύθερα λιπαρά οξέα; TNF, παράγοντας νέκρωσης όγκων; PPARs, ενεργοποιούμενοι από πολλαπλασιαστές υπεροξεισωμάτων υποδοχείς; HCC, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Συμβολισμοί: αυξημένο (↑); μειωμένο (↓); αυξητική/θετική επίδραση (+), μειωτική/ανασταλτική επίδραση (-). (Μετάφραση από: Krawczyk et al, 2010)

A.1.6. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος

Η αιτιολογία της εμφάνισης και εξέλιξης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι πολυπαραγοντική, ωστόσο παραμένει σε κάποιο βαθμό αδιευκρίνιστη. Οι παράγοντες που καθορίζουν την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου φαίνεται ότι είναι τόσο γενετικοί όσο και κλινικοί και συμπεριφορικοί (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD).

➡, Συνοδά νοσήματα (παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, υπερλιπιδαιμία και φλεγμονή) εκτός των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων επηρεάζουν την εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD. Γενετικοί (---➡) και περιβαλλοντικοί (---➡) παράγοντες επίσης επηρεάζουν την εμφάνιση συνοδών καταστάσεων. (Μετάφραση από: Moore et al, 2010)

A.1.6.1. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Τα τελευταία χρόνια ένας αριθμός μελετών έχει ασχοληθεί με την γενετική προδιάθεση στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Τα πρώτα ευρήματα προέρχονται από οικογενείς ομαδοποιημένες μελέτες (Struben et al, 2000; Willner et al, 2001) και από την εθνική ποικιλομορφία στην επίπτωση της νόσου (Browning et al, 2004). Στην παρούσα φάση, μόνο λίγες μικρές μελέτες έχουν εξετάσει πιθανά γονίδια, τα οποία σχετίζονται με παθογενετικούς μηχανισμούς της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Τα δεδομένα δείχνουν ότι πολλαπλές αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση χαρακτηρίζουν την απλή στεάτωση. Οι μονονουκλεοτιδιακοί πολυμορφισμοί της αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με λιπώδη ηπατική νόσο, έχει φανεί ότι σχετίζονται θετικά με την ιστολογία του ήπατος (Musso et al, 2008). Άλλοι γενετικοί πολυμορφισμοί που έχει φανεί ότι σχετίζονται με τη νόσο, περιλαμβάνουν την μεθυλενοτετραϋδροφολική ρεδοκτάση, τον PPAR-γ συνενεργοποιητή 1-α, την απτοσφαιρίνη και την ATP-binding-cassette (Sazci et al, 2008; Yoneda et al, 2008; Nakagawa et al, 2008; Sookoian et al, 2008). Όλες αυτές οι μελέτες είναι ενδιαφέρουσες, αλλά απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση σε μεγαλύτερους πληθυσμούς πριν διεξαχθούν συμπεράσματα για την πραγματική σημασία των ευρημάτων τους (Merriman et al, 2006).

A.1.6.2. Κλινικοί παράγοντες κινδύνου

Η παρουσία πολλαπλών μεταβολικών διαταραχών, οι οποίες σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο, έχει φανεί ότι σχετίζεται με πιθανή εξέλιξη σοβαρής ηπατικής νόσου (Marchesini et al, 2003; Marchesini et al, 2007).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, σε όλο της το φάσμα, πιθανώς να αποτελεί ένα ακόμη χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου. Παθοφυσιολογικές θεωρίες, κλινικές συσχετίσεις και εργαστηριακές έρευνες, υποστηρίζουν ότι η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναίμία κατέχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια τόσο του μεταβολικού συνδρόμου όσο και της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου. Διάφορες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος, παρουσία νορμογλυκαιμίας και φυσιολογικού ή μετρίως αυξημένου σωματικού βάρους, χαρακτηρίζεται από κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στον σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία, όπως είναι η διαταραγμένη ινσουλινοευαισθησία και οι διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων (Marchesini et al, 2001). Το 90% των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο έχει τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ το 33% εμφανίζει όλα τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Στη μελέτη των Kotronen και συν. (2007) το ηπατικό λιπιδικό περιεχόμενο φάνηκε να είναι σημαντικά αυξημένο σε άτομα με το μεταβολικό σύνδρομο έναντι των ατόμων χωρίς το σύνδρομο, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και δείκτη μάζας σώματος. Τέλος, σε μια προοπτική μελέτη 4401 φαινομενικά υγιών ατόμων, βρέθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (Hamaguchi et al, 2005). Στη μελέτη αυτή, οι συμμετέχοντες με το μεταβολικό σύνδρομο είχαν 4 έως 11 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη συγκεκριμένη ηπατική νόσο στο μέλλον.

Η παχυσαρκία φαίνεται ότι αποτελεί άλλον έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την μη αλκοολική λιπώδη νόσο, αν αναλογιστεί κανείς ότι στο γενικό πληθυσμό ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 20%, ενώ σε πληθυσμούς παχυσάρκων μπορεί να επηρεάσει έως και το 75% των ατόμων αυτών (Bellentani et al, 2000). Αντιστοίχως, η παχυσαρκία βρίσκεται στο 30 - 100% των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο, και στα παχύσαρκα άτομα η στεάτωση έχει βρεθεί να είναι 4,6 φορές υψηλότερη από ότι στα άτομα φυσιολογικού βάρους (Bellentani et al, 2000; Angulo et al, 2002). Επίσης, σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία, βρέθηκε στεάτωση στο σύνολο σχεδόν των ατόμων, με τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα να είναι παρούσα στο 25 - 70% αυτών (Dixon et al, 2001; Garcia-Monzon et al, 2000). Άλλωστε, πολυάριθμες μελέτες

έχουν δείξει αναστροφή της λιπώδους ηπατικής διήθησης μετά από σταδιακή απώλεια βάρους (Duvnjak et al, 2007). Ανεξαρτήτως της παρουσίας παχυσαρκίας, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία (συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους) μπορεί να έχει επιπτώσεις στην ανάπτυξη της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου (Treeprasertsuk et al, 2008; Angulo, 2006; Stranges et al, 2004). Επιπλέον, τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα έχει φανεί ότι είναι πιο ανθεκτικά στην ινσουλίνη και σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών μεσολαβητών σε σχέση με τα υποδόρια λιποκύτταρα (Angulo, 2006). Επομένως, ασθενείς με κεντρικού τύπου παχυσαρκία παρουσιάζουν περισσότερο συχνά ινσουλινοαντίσταση, καθώς και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, σε σχέση με άτομα με παχυσαρκία του κάτω τμήματος του σώματος (Stranges et al, 2004).

Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου, και ο επιπολασμός του σε άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος κυμαίνεται από 10% έως 75%. Σε μια μελέτη αναφέρθηκε ότι το 33% των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο είχε και σακχαρώδη διαβήτη (Cortez-Pinto et al, 1999). Τέλος, ο σακχαρώδης διαβήτης δεν σχετίζεται μόνο με την μη αλκοολική λιπώδη νόσο, αλλά μπορεί και να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη εξελικτικής ηπατικής ίνωσης (Angulo et al, 1999).

Η υπερλιπιδαιμία και συγκεκριμένα τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, συσχετίζονται ισχυρά με την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Paschos et al, 2009). Στη μελέτη των Marchesini και συν. (2003) η υπερτριγλυκεριδαιμία και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης βρέθηκαν στο 64% και στο 30 - 42% των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο, αντίστοιχα. Ειδικότερα, έχει φανεί ότι άτομα με επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού > 200 mg/dl είχαν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος έναντι των ατόμων με φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων, ενώ και επίπεδα HDL χοληστερόλης < 35 mg/dl οδήγησαν σε διπλασιασμό του κινδύνου για τη νόσο (Clark et al, 2002). Σε άλλη μελέτη, η σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία (TG > 500 mg/dl) και η μικτή υπερλιπιδαιμία (TG: 250 - 500 mg/dl και LDL-χοληστερόλη: 130 mg/dl) οδήγησαν σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης λιπώδους ηπατικής διήθησης κατά 5-6 φορές (Assy et al, 2000). Όσον αφορά στον ρόλο της υπέρτασης ως παράγοντα κινδύνου για την μη αλκοολική λιπώδη νόσο, μελέτη έδειξε ότι σε 55 άτομα με πρωτοπαθή υπέρταση, μη παχύσαρκα και μη διαβητικά, ο επιπολασμός της νόσου ήταν τουλάχιστον διπλάσιος σε σχέση με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες (Donati et al, 2004).

A.1.6.3. Συμπεριφορικοί παράγοντες κινδύνου

Είναι ξεκάθαρο ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, ειδικά σε γενετικά ευπαθείς πληθυσμούς. Πρωτίστως, μεταξύ αυτών είναι η αφθονία τροφής, κυρίως η Δυτικού τύπου διαίτα, πλούσια σε απλούς υδατάνθρακες, κορεσμένα λιπαρά οξέα και επεξεργασμένες τροφές. Όταν αυτά συνδυάζονται με έναν καθιστικό τρόπο ζωής, μπορεί να προκύψει θερμιδική ανισορροπία, οδηγώντας σε πρόσληψη βάρους (Erickson, 2009).

- **Διατροφικοί παράγοντες**

Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα, φαίνεται πως οι διατροφικές συνήθειες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, καθώς κατατάσσονται στους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου της συγκεκριμένης ασθένειας. Οι μελέτες που έχουν γίνει έχουν εξετάσει τον ρόλο των διατροφικών συνθηκών στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, κυρίως σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών και ομάδων τροφίμων καθώς και μεμονωμένων τροφίμων. Ο ρόλος που κατέχει η διατροφή στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου παρουσιάζεται αναλυτικά στην ενότητα A.2.

- **Σωματική δραστηριότητα**

Είναι πλέον γνωστό πως η σωματική δραστηριότητα αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι ενός υγιεινού τρόπου ζωής. Άλλωστε, ο προστατευτικός της ρόλος σε διάφορα νοσήματα έχει αναδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες. Όντως, η σωματική δραστηριότητα έχει φανεί ότι μειώνει τον κίνδυνο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ινσουλινοαντίστασης, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας, του μεταβολικού συνδρόμου και της καρδιαγγειακής νόσου (Bassuk et al, 2005; LaMonte et al, 2005; Bauman, 2004; Pan et al, 1997). Αν και ο ρόλος της άσκησης στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ακόμη, τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι η φυσική δραστηριότητα πιθανώς παίζει κάποιον ρόλο και σε αυτήν τη νόσο.

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο, ή της καρδιοαναπνευστικής ευρωστίας, και του επιπολασμού της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Zelber-Sagi et al, 2008; Church et al, 2006; Krasnoff et al, 2008). Επιπλέον, σε μελέτη 191 φαινομενικά υγιών ατόμων, των οποίων η συνήθης φυσική δραστηριότητα αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίου, το ηπατικό περιεχόμενο λιπιδίων ήταν χαμηλότερο στα δραστήρια άτομα ακόμη και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και τον ΔΜΣ, χωρίς ωστόσο η σχέση αυτή να είναι αιτιολογική (Perseghin et al,

2007). Τέλος, σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η ηπατική πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων ήταν μικρότερη σε προπονημένα άτομα (προπόνηση αντοχής) σε σύγκριση με μη δραστήρια άτομα (Iozzo et al, 2004).

A.1.7. Διάγνωση

A.1.7.1. Κλινική εικόνα - Συμπτώματα

Οι περισσότεροι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο είναι ασυμπτωματικοί. Η νόσος εντοπίζεται συνήθως τυχαία, κατά τη διάρκεια εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας σε άτομα που λαμβάνουν υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή, και κατά τη διάρκεια υπερηχογραφήματος όταν υπάρχει υποψία για ύπαρξη χολολιθίας. Τα κλινικά συμπτώματα, όταν υπάρχουν, δεν είναι σαφή και αξιόπιστα, ούτως ώστε να αξιολογηθεί η σοβαρότητα της νόσου. Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα σημεία και συμπτώματα, είναι η κόπωση και η δυσφορία στο άνω δεξί τεταρτημόριο της κοιλίας. Κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης δεν υπάρχουν παθολογικά σημεία, και οι διαταραχές που συνήθως συνυπάρχουν, και αναφέρονται στο 50% περίπου των ασθενών, είναι η παχυσαρκία και η ηπατομεγαλία. Ένας μικρότερος αριθμός ασθενών αντιμετωπίζει συμπτώματα ενδεικτικά πιο σοβαρής ηπατικής νόσου, όπως ασκίτης, ίκτερος και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Neuschwander-Tetri et al, 2003; Sanyal, 2002; Torres et al, 2008; Wieckowska et al, 2007).

Η διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου απαιτεί τον αποκλεισμό άλλων αιτιών χρόνιας ηπατικής νόσου, και ειδικά της αλκοολικής ηπατικής νόσου, της ηπατίτιδας C και της νόσου Wilson (σε νεαρούς ασθενείς). Από τα παραπάνω, ο αποκλεισμός της αλκοολικής ηπατικής νόσου είναι κρίσιμος και ιδιαίτερα δύσκολος, καθώς οι ασθενείς πολλές φορές δεν είναι ειλικρινείς όσον αφορά στην πρόσληψη αλκοόλ, και ιστολογικά η αλκοολική με την μη αλκοολική ηπατική νόσο δεν διαφέρουν.

A.1.7.2. Εργαστηριακά ευρήματα / Βιοχημικοί δείκτες

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποιος βιοχημικός δείκτης, ο οποίος να μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση για την μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, ή να διαχωρίσει την στεάτωση από την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και την κίρρωση. Το κύριο εργαστηριακό εύρημα είναι τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού (AST). Όμως, τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών σπανίως είναι υψηλότερα από 3-4 φορές του ανώτατου φυσιολογικού ορίου. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα επίπεδα της ALT είναι υψηλότερα από αυτά της AST,

αλλά μπορεί να συμβεί και το αντίθετο, ειδικά όταν υπάρχει κίρρωση. Έχει αναφερθεί ότι αντίστροφη τιμή του λόγου ALT/AST μεγαλύτερη του 1, προβλέπει την ύπαρξη εκτεταμένης ίνωσης (Angulo et al, 1999). Παρά ταύτα, πολλά είναι τα άτομα με ολόκληρο το ιστολογικό φάσμα της νόσου, τα οποία έχουν φυσιολογικές τιμές ALT (Mofrad et al, 2003). Επίσης, οι αλλαγές στις τιμές των αμινοτρανσφερασών δεν ακολουθούν απαραίτητα τις αλλαγές του σταδίου της ίνωσης. Έχει αναφερθεί ότι βελτίωση στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών, φαίνεται να υποδηλώνει βελτίωση της στεάτωσης και της φλεγμονής, αλλά όχι της ίνωσης (Adams et al, 2005).

Η αλκαλική φωσφατάση (ALP) και η γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση (γ-GT), μπορεί να είναι, επίσης, αυξημένες στην μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο. Μάλιστα, σε μελέτες έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με μη αλκοολική ηπατική νόσο, οι οποίοι εμφάνισαν μεμονωμένη αύξηση της ALP και φυσιολογικές τιμές αμινοτρανσφερασών ορού (Pantsari et al, 2006).

Ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός βιολογικών δεικτών μελετώνται, σε μια προσπάθεια για εύρεση μη επεμβατικών δεικτών της έκτασης της νόσου, αλλά και για την πρόγνυσή της. Πιθανοί στόχοι για μελέτη, είναι δείκτες των διεργασιών που οδηγούν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Το οξειδωτικό στρες είναι ένας σημαντικός παράγοντας της εξέλιξης της νόσου. Πολλές μελέτες έχουν μετρήσει διάφορα παραπροϊόντα του οξειδωτικού στρες, με σκοπό να αξιολογήσουν το οξειδωτικό στρες στο ήπαρ, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα. Τα παραπροϊόντα που έχουν μελετηθεί περιλαμβάνουν: προϊόντα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων (υπεροξειδία των λιπιδίων, παράγωγα του θειοβαρβιτουρικού οξέος, η οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), τα επίπεδα βιταμίνης E, η δραστηριότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, η δραστηριότητα του GSH-Px ερυθροκυττάρου, η δραστηριότητα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου Cu σε Zn, και το αιθάνιο της αναπνοής) (Wieckowska et al, 2007). Ενώ ορισμένοι από αυτούς τους δείκτες βρέθηκε ότι είναι χρήσιμοι μετά από περαιτέρω έρευνα, κάποιοι άλλοι δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με την μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (Horo et al, 2005; Bonnefont-Rousselot et al, 2006). Τέλος, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα σχετικά με τη σημασία κάθε οξειδωτικής οδού στην ηπατική βλάβη που παρατηρείται στην μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, και εάν μετρώντας αυτούς τους δείκτες στο αίμα ή στην αναπνοή θα αντανakλούσε τί πραγματικά συμβαίνει στο ήπαρ (Bonnefont-Rousselot et al, 2006; Chalasani et al, 2004).

Παρά το γεγονός ότι η φλεγμονή κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου, δεν υπάρχει κάποιος δείκτης αναγνωρισμένος ως προγνωστικός παράγοντας της νόσου. Το επίπεδο της αδιπονεκτίνης είναι μειωμένο σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο, και επιπλέον το επίπεδο αυτό είναι χαμηλότερο σε άτομα με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε σχέση με τα άτομα που έχουν απλή στεάτωση. Επομένως, οι μετρήσεις της αδιπονεκτίνης μπορεί να είναι ακριβείς για να γίνει διαχωρισμός μεταξύ στεάτωσης και στεατοηπατίτιδας, αλλά αυτά τα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιωθούν και σε άτομα με κλινικά χαρακτηριστικά, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η παχυσαρκία. Στην ίδια μελέτη, ο TNF-α αυξήθηκε επίσης, αλλά το επίπεδό του δεν σχετίστηκε με την σοβαρότητα της νεκρωτικής φλεγμονής (Hui et al, 2004; Musso et al, 2005). Από την άλλη, άλλες μελέτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα του TNF-α είναι υψηλότερα σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε σχέση με άτομα που πάσχουν από απλή στεάτωση ή δεν έχουν ηπατική νόσο. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι άλλος ένας δείκτης φλεγμονής, ο οποίος έχει οδηγήσει σε διφορούμενα αποτελέσματα για την μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, και είναι αρκετές οι μελέτες που δεν έχουν δείξει κάποια προγνωστική αξία του δείκτη αυτού. Πολλές μελέτες, έχουν εξετάσει διάφορους δείκτες φλεγμονής, όπως οι IL-1, IL-6, CC-chemokine ligand-2 (CCL2), και το υαλουρονικό οξύ (HA), ως πιθανούς βιοδείκτες για τη διάγνωση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Από αυτές τις μελέτες έχει φανεί ότι τα επίπεδα αυτών των δεικτών είναι αυξημένα σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Haukeland et al, 2006; Suzuki et al, 2005; Pares et al, 1996). Τα επίπεδα του HA σχετίζονται, επίσης, με ασθενείς που έχουν αναπτύξει προοδευτική ίνωση (Kolesnikova et al, 2008). Τέλος, οι N-γλυκάνες, οι οποίες είναι γλυκοπρωτεΐνες που τροποποιούν πρωτεΐνες κατά το πέρασμα αυτών από το ενδοπλασματικό δίκτυο, έχουν χρησιμοποιηθεί για να προβλέψουν την σοβαρότητα της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Σε μια πρόσφατη μελέτη, φάνηκε ότι τα επίπεδα N-γλυκάνης αυξήθηκαν σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, και σχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα ίνωσης (Schmilovitz-Weiss et al, 2007).

Η ηπατική απόπτωση παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου, και διάφοροι δείκτες της ηπατικής απόπτωσης, έχουν διερευνηθεί ως ένα πιθανό διαγνωστικό εργαλείο. Η CK-18 (caspase generated cytokeratin-18) είναι μια πρωτεΐνη, η οποία εμπλέκεται στην απόπτωση και έχει βρεθεί να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Έως τώρα, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η CK-18 είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, και μπορεί να γίνει ένα χρήσιμο και αξιόπιστο εργαλείο για τον προσδιορισμό της ιστολογικής σοβαρότητας

της νόσου σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Torres et al, 2008; Wieckowska et al, 2007; Wieckowska et al, 2006).

Τέλος, άλλοι δείκτες που παρουσιάζουν κάποιο ενδιαφέρον και παράγονται από το ήπαρ, περιλαμβάνουν την SHBG (σφαιρίνη προσδένουσα ορμόνες του φύλου), την φερριτίνη και τον αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Sattar et al, 2008). Παρά ταύτα, τέτοιοι δείκτες δεν χρησιμοποιούνται συνήθως για να εντοπίσουν την μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Δεδομένου ότι αυτοί και άλλοι δείκτες προερχόμενοι από το ήπαρ, κάποιοι από αυτούς συνηθισμένοι στην κλινική πράξη σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί να αλλάζουν σημαντικά με το υπερβάλλον ηπατικό περιεχόμενο λίπους, απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση για τον ρόλο τους στην εκτίμηση του ηπατικού λιπιδικού περιεχομένου και του κινδύνου για εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Preiss et al, 2008).

A.1.7.3. Απεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης

✓ **Υπερηχογράφημα:** Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη απεικονιστική μέθοδος για την διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου, είναι το υπερηχογράφημα (US) με αξιοσημείωτη ευαισθησία, αλλά χωρίς ακριβή ποσοτικοποίηση του βαθμού της στεάτωσης. Μια μελέτη συστήνει ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα του υπερηχογραφήματος σε ασθενείς οποιουδήποτε βαθμού στεάτωσης, είναι 64% και 97% αντίστοιχα. Παρά ταύτα, σε ασθενείς με στεάτωση μεγαλύτερη του 30%, η ευαισθησία και η ειδικότητα αυξάνουν στο 89,7% και 100% αντίστοιχα (Palmentieri et al, 2006). Σε μια άλλη μελέτη, οι Hamaguchi και συν. ανέφεραν ότι το υπερηχογράφημα έχει υψηλή ευαισθησία (91,7%) και ειδικότητα (100%), στον εντοπισμό του λιπώδους ήπατος. Ο περιορισμός αυτής της μελέτης είναι ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος των ατόμων (Hamaguchi et al, 2005). Ένας παράγοντας που φαίνεται να μειώνει την ευαισθησία του υπερηχογραφήματος είναι η παχυσαρκία. Σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, η ευαισθησία και η ειδικότητα του υπερηχογραφήματος για την διάγνωση της στεάτωσης, ήταν 49,1% και 75% αντίστοιχα (Mottin et al, 2004). Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την έλλειψη αντικειμενικών κριτηρίων για την υπερηχογραφική διάγνωση της στεάτωσης, και πιθανώς, με τεχνικά προβλήματα στην διενέργεια του υπερηχογραφήματος σε αυτούς τους ασθενείς (Mottin et al, 2004). Η ηπατική στεάτωση μπορεί να προσδιοριστεί ακτινολογικά με ακρίβεια, μόνο όταν η λιπώδης διήθηση του ήπατος είναι μέτρια ή σοβαρή (>30%) (Ryan et al, 2002; Saadeh et al, 2002). Τέλος, άλλοι περιορισμοί της συγκεκριμένης μεθόδου είναι η εξάρτηση από τον χειριστή του μηχανήματος, και η αδυναμία της να διαχωρίσει μεταξύ της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και των άλλων μορφών της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου (Saadeh et al, 2002; Mishra et al, 2007).

✓ **Αξονική τομογραφία:** Η αξονική τομογραφία (CT scan) μπορεί με ακρίβεια να ανιχνεύσει και να προσδιορίσει ποσοτικά την στεάτωση σε ασθενείς. Για βαθμό στεάτωσης >30%, η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου είναι 82% με 93% και 100% αντίστοιχα. Παρ'όλα αυτά, η μέθοδος αυτή δεν μπορεί να διαχωρίσει την απλή στεάτωση από την στεατοηπατίτιδα (Saadeh et al, 2002; Park et al, 2006; Schreuder et al, 2008).

✓ **Μαγνητική τομογραφία:** Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι η πιο ακριβής διαθέσιμη μέθοδος για την διάγνωση και ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης. Βασίζεται στις διαφορές σήματος που υπάρχουν μεταξύ του λίπους και του νερού. Η μέθοδος αυτή φαίνεται να έχει καλή συσχέτιση με την ιστολογική εξέταση, και η ευαισθησία και ειδικότητά της είναι 100% και 92,3% αντίστοιχα (Schreuder et al, 2008; Karcaaltincaba et al, 2007). Οι περιορισμοί της μεθόδου περιλαμβάνουν το κόστος, την αδυναμία εφαρμογής της σε ασθενείς με εμφυτεύσιμα μηχανήματα ή κλειστοφοβία, και τις τροποποιημένες τιμές σε ασθενείς με υπερφόρτιση σιδήρου (Torres et al, 2008).

✓ **Μαγνητική φασματοσκοπία:** Η μαγνητική φασματοσκοπία (MRS) είναι μια εναλλακτική, μη επεμβατική μέθοδος για τη μέτρηση της περιεκτικότητας ηπατικών τριγλυκεριδίων (HTGC), αλλά έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε μικρές ερευνητικές μελέτες. Η αρχή της μαγνητικής φασματοσκοπίας βασίζεται στις διαφορές των συχνοτήτων συντονισμού των πρωτονίων. Οι Szezepaniak και συν. (2005) ανέφεραν ότι η μαγνητική φασματοσκοπία είναι μια μέθοδος αρκετά ευαίσθητη ώστε να ανιχνεύει μικρές ποσότητες τριγλυκεριδίων, και δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής. Ένα άλλο πλεονέκτημα έναντι των άλλων συχνά χρησιμοποιούμενων μεθόδων απεικόνισης, είναι ότι η συγκεκριμένη μέθοδος είναι περισσότερο ποσοτική, παρά ποιοτική ή ημιποσοτική μέθοδος. Η ακρίβεια και η ασφάλεια της μαγνητικής φασματοσκοπίας, την καθιστούν ως μια ιδανική μέθοδο για την αξιολόγηση και τον έλεγχο της ηπατικής στεάτωσης (Szczeplaniak et al, 2005).

✓ **Ελαστογραφία:** Η ελαστογραφία (Transient Elastography - TE) είναι μια πρόσφατα ανεπτυγμένη, μη επεμβατική μέθοδος, σχεδιασμένη να προβλέπει την ηπατική ίνωση, και βασισμένη σε ένα μηχανικό κύμα, το οποίο παράγεται μέσω δόνησης. Η μέτρηση της ταχύτητας του κύματος δια μέσου του ηπατικού παρεγχύματος, παρέχει μια εκτίμηση της ελαστικότητας του ήπατος, η οποία ακολούθως αποτελεί δείκτη της ηπατικής ίνωσης. Μπορεί να διαγνώσει με ακρίβεια την προχωρημένη ηπατική ίνωση, αλλά η απόδοσή της σε πρώιμο στάδιο της ίνωσης είναι λιγότερο ικανοποιητική. Η αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου 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 (Fraquelli et al, 2007; Wong et al, 2008).

✓ **Δείκτης αιμάτωσης Doppler:** Ο δείκτης αιμάτωσης Doppler (Doppler perfusion index - DPI) είναι άλλη μία νέα -βασισμένη στους υπερήχους- μέθοδος αξιολόγησης των διαταραχών εντός του ηπατικού παρεγχύματος. Ο δείκτης αυτός είναι ο λόγος της ηπατικής αρτηριακής αιματικής ροής προς την συνολική ηπατική αιματική ροή. Η αιμοδυναμική του ήπατος τροποποιείται όταν χωροκατακτητικές βλάβες είναι παρούσες εντός του παρεγχύματος. Καθώς η συγκεκριμένη τεχνική έχει εφαρμοστεί για τη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου μόνο σε μικρές μελέτες, πρέπει να διεξαχθούν μεγαλύτερες μελέτες πριν ο DPI καταστεί κοινός τύπος στην κλινική πρακτική (Lewis et al, 2010).

A.1.7.4. Βιοψία ήπατος

Η μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος χαρακτηρίζεται από μακροφουσαλιδώδη στεάτωση, λοβιακή φλεγμονή, σώματα Mallory, και περικολπική/περιφλεβική ίνωση. Διάφορα συστήματα έχουν επινοηθεί για τον συστηματικό χαρακτηρισμό της ιστολογίας της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Το 1999, ο Brunt ανέπτυξε ένα σύστημα κατάταξης, χρησιμοποιώντας δέκα ιστολογικές μεταβλητές για να δημιουργήσει ένα σκορ για τον βαθμό φλεγμονής και ίνωσης (Brunt et al, 1999). Πιο πρόσφατα, το NASH Clinical Research Network (CRN) επινόησε ένα νέο σύστημα κατάταξης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Kleiner et al, 2005). Οι μετρήσεις στα κριτήρια του NASH CRN περιλαμβάνουν τα εξής: στεάτωση, λοβιακή φλεγμονή, ηπατοκυτταρική διόγκωση, σώματα Mallory, και ίνωση. Μαζί, αυτές οι μεταβλητές, χρησιμοποιούνται για να υπολογίσουν το NAFLD Activity Score (NAS), το οποίο χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό της στεάτωσης από την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα στις κλινικές δοκιμές.

Το ερώτημα που προκύπτει είναι εάν είναι τελικά απαραίτητη η βιοψία ήπατος για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση για μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο. Η διάγνωση της νόσου συνήθως μπορεί να επιβεβαιωθεί από έναν συνδυασμό λήψης ιστορικού, αιματολογικών εξετάσεων και απεικονιστικής εξέτασης στην κοιλιακή χώρα. Παρ'όλα αυτά, χρειάζεται λήψη ηπατικού ιστού για να προσδιοριστεί η σοβαρότητα της νόσου.

Αυτό που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι, εκτός των άλλων, υπάρχει διαφωνία και διστακτικότητα όσον αφορά στην εφαρμογή της βιοψίας σε άτομα με υποψία για μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Αυτή η διστακτικότητα είναι αποτέλεσμα της επεμβατικής φύσης της βιοψίας, του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας και θανάτου, του κόστους της μεθόδου αυτής, και της έλλειψης αποτελεσματικής ιατρικής αγωγής για τους ασθενείς με τη νόσο. Επιπλέον, ακόμη δεν υπάρχει διεθνής ομοφωνία για τα ιστοπαθολογικά κριτήρια, τα οποία θα προσδιορίζουν σταθερά την μη

αλκοολική στεατοηπατίτιδα και θα διαχωρίζουν τις οντότητες της νόσου μεταξύ τους. Συνεπώς, δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτές οδηγίες, και η απόφαση για το αν θα διεξαχθεί βιοψία παραμένει υποκειμενική. Παρά ταύτα, υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που μπορούν να βοηθήσουν να ταυτοποιηθεί ο ασθενής με στεατοηπατίτιδα, ο οποίος αναμένεται να αποκομίσει το μεγαλύτερο όφελος από την βιοψία. Ηλικία μεγαλύτερη των 45 ετών, παρουσία παχυσαρκίας, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή άλλοι παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου, και λόγος SGOT/SGPT μεγαλύτερος του 1, σχετίζονται με προχωρημένη ηπατική ίνωση και αποτελούν ενδείξεις για διενέργεια ηπατικής βιοψίας (Angulo, 2002; Gaidos et al, 2008).

A.1.7.5. Συνδυαστικά διαγνωστικά μοντέλα

Κατά καιρούς έχουν δημιουργηθεί διάφοροι συνδυασμοί κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων, με σκοπό την παραγωγή κλινικών μη επεμβατικών διαγνωστικών προτύπων, για την αξιολόγηση της στεάτωσης, της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και κυρίως της ίνωσης.

✓ **Διαγνωστικά μοντέλα για την αξιολόγηση της στεάτωσης και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας:** Ο **Fatty Liver Index (FLI)** αναπτύχθηκε από τους Bedogni και συν. (2006), αξιολογώντας μια υποομάδα ατόμων από την μελέτη Dionysos Nutrition & Liver Study. Συνολικά 4 προγνωστικοί παράγοντες συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο για την δημιουργία του FLI: τριγλυκερίδια, ΔΜΣ, γ-GT και περιφέρεια μέσης. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι τιμή FLI<30 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αποκλεισμό της ηπατικής στεάτωσης, ενώ τιμή FLI>60 για διάγνωση της στεάτωσης (Bedogni et al, 2006). Για τον διαχωρισμό της απλής στεάτωσης από την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, οι Palekar και συν. (2006) χρησιμοποίησαν τους δείκτες 8-epi-PGF_{2α}, TGF-β, υαλουρονικό οξύ και αντιπονεκτίνη, σε ένα μοντέλο το οποίο προέβλεπε την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα με αξιολογία ευαισθησία (73,7%) και ειδικότητα (65,7%). Ένα άλλο μοντέλο, είναι το **SteatoTest**, ένα σύνολο βιοχημικών δεικτών, και συγκεκριμένα των: ALT, α2-μακροσφαιρίνη, απολιποπρωτεΐνη A-1, απτοσφαιρίνη, ολική χολερυθρίνη, γ-GT, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, γλυκόζη, ηλικία, φύλο, και ΔΜΣ (Poynard et al, 2005). Τέλος, οι Shimada και συν. (2007) αξιολόγησαν τον συνδυασμό των επιπέδων αδιπονεκτίνης, του δείκτη HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance), και των επιπέδων ορού του κολλαγόνου τύπου IV, για τον διαχωρισμό της απλής στεάτωσης από το πρώιμο στάδιο της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (στάδιο Brunt 1-2). Περίπου το 90% των ασθενών με πρώιμο στάδιο της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας μπορούσαν να προβλεφθούν από το συγκεκριμένο μοντέλο (Shimada et al, 2007).

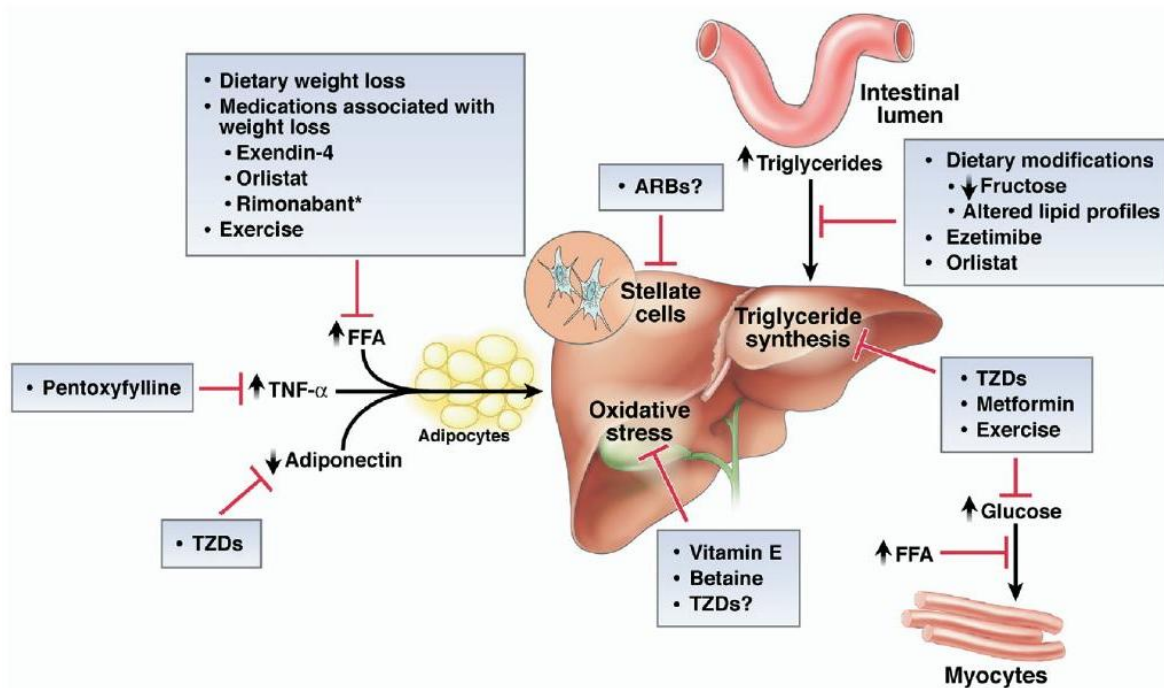
✓ **Διαγνωστικά μοντέλα για την αξιολόγηση της ίνωσης:** Ένα από τα πιο πρόσφατα ανεπτυγμένα συστήματα βαθμολόγησης είναι το **BAAT score**, το οποίο συνδυάζει 4

μεταβλητές: τον ΔΜΣ ($>28 \text{ kg/m}^2$), την ηλικία (>50 ετών), την ALT ($>2x$ φυσιολογική τιμή), και τα τριγλυκερίδια ορού ($>150 \text{ mg/dl}$) (Ratziu et al, 2000). Το **Fibro Test** συνδυάζει 5 βιοχημικούς δείκτες, την 2-μακροσφαιρίνη, την απολιποπρωτεΐνη A1, την απτοσφαιρίνη, την ολική χολερυθρίνη και την γ -GT. Οι Ratziu και συν. (2006) έδειξαν ότι το Fibro Test είναι ένα απλό και μη επεμβατικό μέσο ποσοτικής εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης, το οποίο προβλέπει αξιόπιστα την εκτεταμένη ίνωση. Το **NAFLD fibrosis scoring system** χρησιμοποιεί 6 συχνά μετρούμενες παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της υπεργλυκαιμίας, του ΔΜΣ, του αριθμού αιμοπεταλίων, του επιπέδου αλβουμίνης και του λόγου AST/ALT (Angulo et al, 2007). Πρόσφατα, το **BARD score** κατοχυρώθηκε ως ένα προγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση της ίνωσης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Οι Harrison και συν. (2008) μελέτησαν 827 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο και βρήκαν 3 μεταβλητές, και συγκεκριμένα $\Delta\text{ΜΣ} \geq 28 \text{ kg/m}^2$, $\text{λόγος AST/ALT} \geq 0,8$, και παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίες μαζί προέβλεπαν την εκτεταμένη ίνωση με σχετικό λόγο (OR) 17, και αρνητική προγνωστική αξία 96%. Το **Original European Liver Fibrosis (OELF) test** αποτελείται από την ηλικία, τον ιστικό αναστολέα της μητρικής μεταλλοπρωτεϊνάσης 1 (TIMP 1), το υαλουρονικό οξύ, και το N-τελικό προπεπτίδιο του τύπου III κολλαγόνου (P3NP) (Rosenberg et al, 2004). Ένας τροποποιημένος αλγόριθμος του OELF, ο οποίος δεν περιλαμβάνει την ηλικία, με την ονομασία **Enhanced Liver Fibrosis panel (ELF)**, κατοχυρώθηκε σε μια ανεξάρτητη υποομάδα ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο. Αναφέρθηκε ότι το ELF panel έχει καλή διαγνωστική ακρίβεια συγκριτικά με την ακρίβεια του OELF panel, και η προσθήκη απλών δεικτών στο panel αυτό βελτίωσε την διαγνωστική επίδοση (Guha et al, 2008).

Πολλές μελέτες προτείνουν ότι μεμονωμένοι δείκτες ή ένας συνδυασμός δεικτών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μια μη επεμβατική διάγνωση και κατάταξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου. Παρά ταύτα, δεν έχουν αξιολογηθεί προοπτικά σε διαφορετικούς πληθυσμούς και δεν έχουν αξιολογηθεί για την χρησιμότητά τους στον έλεγχο της δραστηριότητας ή εξέλιξης της νόσου. Επιπλέον, ένας σημαντικός περιορισμός αυτών των -βασιζόμενων σε βιολογικούς δείκτες- μοντέλων, είναι το γεγονός ότι μπορεί να αντικατοπτρίζουν ινώδεις παθογενετικές διαδικασίες που συμβαίνουν σε άλλα όργανα πέραν του ήπατος. Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός, διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν κατοχυρώσει γενομικές και πρωτεομικές μεθόδους για την μελέτη της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου, με αποτελέσματα που δεν μπορούν να εισαχθούν ακόμη στην κλινική πράξη (Baranova et al, 2008).

A.1.8. Αντιμετώπιση

Η ηπατική στεάτωση χωρίς στοιχεία μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, δεν θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ (Ekstedt et al, 2006). Παρά ταύτα, η παρουσία ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και φλεγμονής απαιτεί πιο εντατική παρακολούθηση, επειδή η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση, τελικού σταδίου ηπατική νόσο και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Oh et al, 2008). Σε αντίθεση με τις άλλες χρόνιες νόσους του ήπατος (π.χ. χρόνια ηπατίτιδα C), δεν υπάρχουν επίσημοι αλγόριθμοι που να απλοποιούν τον τρόπο διαχείρισης της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου. Προς το παρόν, η αντιμετώπιση της νόσου αποτελείται από την τροποποίηση των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου, τον εντοπισμό των ασθενών στους οποίους η νόσος έχει εξελιχθεί σε κίρρωση, την αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την κίρρωση νοσηρότητας, και την μεταμόσχευση σε ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου (Lewis et al, 2010). Πρόσφατα έχουν αξιολογηθεί πολλοί θεραπευτικοί παράγοντες, καθένας από τους οποίους έχει ως στόχο ένα διαφορετικό μονοπάτι στην παθογένεια της ανάπτυξης ηπατικής στεάτωσης ή της εξέλιξής της σε στεατοηπατίτιδα (**Εικόνα 5**) (Oh et al, 2008). Ενώ μερικοί από αυτούς τους παράγοντες φαίνεται να επιφέρουν μέτρια βελτίωση στις δοκιμασίες λειτουργικότητας του ήπατος (LFTs), ακόμη και σε ιστολογικές παραμέτρους, οι μελέτες που έχουν γίνει έως σήμερα είναι περιορισμένες, εξαιτίας του μικρού μεγέθους δείγματος και των σύντομων περιόδων παρακολούθησης (follow-up). Έως ότου πραγματοποιηθούν μεγαλύτερες, τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες, οι θεραπευτικοί παράγοντες που υπάρχουν προς στιγμήν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται περισσότερο για να τροποποιούν τους παράγοντες κινδύνου, και όχι ως πρωταρχική θεραπεία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Lewis et al, 2010).



Εικόνα 5: Πιθανές παθοφυσιολογικές επιδράσεις των θεραπειών, οι οποίες είναι υπό διερεύνηση.

Η ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης και η επακόλουθη στεατοηπατίτιδα είναι πολύπλευρες. Αρκετά θεραπευτικά σχήματα υπό διερεύνηση, όπως οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs), η δίαιτα, και η άσκηση, και πιθανώς η ριμοναμπάντη, μπορεί να έχουν πλειοτροπική δράση στην βελτίωση της NAFLD. Οι υποδοχείς ενδοκανναβινοειδών έχουν ταυτοποιηθεί σε πολλά όργανα, τα οποία εμπλέκονται στην ομοιόσταση της ενέργειας, συμπεριλαμβανομένων των λιποκυττάρων, του ήπατος, και πιθανώς των σκελετικών μυών και του παγκρέατος. (Μετάφραση από: Torres et al, 2008)

Τα περισσότερα θεραπευτικά σχήματα για την μη αλκοολική λιπώδη νόσο, που έχουν διερευνηθεί, στοχεύουν στην αντιμετώπιση της ινσουλινοαντίστασης, στις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου (κυρίως την παχυσαρκία και την δυσλιπιδαιμία), και στο οξειδωτικό στρες (Dunhjak et al, 2009). Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται σήμερα, περιλαμβάνουν την τροποποίηση του τρόπου ζωής, την φαρμακευτική αγωγή και την χειρουργική επέμβαση.

A.1.8.1. Τροποποίηση του τρόπου ζωής - Απώλεια βάρους

Είναι γνωστό ότι η απώλεια του σωματικού βάρους οδηγεί σε απώλεια λιπώδους ιστού, η οποία ακολούθως οδηγεί σε βελτίωση της περιφερικής και ηπατικής ινσουλινοευαισθησίας και πρόληψη της ηπατικής βλάβης. Μέχρι στιγμής δεν έχουν δημοσιευθεί συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την δίαιτα και την άσκηση σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο, αλλά υπάρχουν αρκετά είδη διαιτών, οι οποίες έχουν προταθεί για την θεραπεία της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου, μέσω διαφόρων ιατρικών πηγών (Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight

and obesity in adults, 1998; Krauss et al, 2000; Clark et al, 2000; Esposito et al, 2004; Tortosa et al, 2007; Salas-Salvado et al, 2008; Azadbakht et al, 2005; Brand-Miller et al, 2003; McKeown et al, 2004).

✓ **Θερμιδικός περιορισμός:** Οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο συνήθως είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη, όταν συγκρίνονται με άτομα χωρίς ηπατική στεάτωση (Capristo et al, 2005). Η απώλεια βάρους μέσω της μείωσης της θερμιδικής πρόσληψης, θεωρείται ότι βελτιώνει την μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, μέσω μείωσης της ηπατικής παροχής ελεύθερων λιπαρών οξέων, βελτιωμένης ινσουλινοευαισθησίας, και μειωμένης φλεγμονής του λιπώδους ιστού (Harrison et al, 2007). Παρά ταύτα, είναι περιορισμένος ο αριθμός των ελεγχόμενων μελετών, οι οποίες έχουν εξετάσει τις επιδράσεις της απώλειας βάρους μέσω δίαιτας, στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Clark, 2006). Τα δεδομένα έχουν δείξει ότι στο πλαίσιο ρύθμισης της παχυσαρκίας, η μέτρια απώλεια βάρους, της τάξης περίπου του 6%, μέσω θερμιδικού περιορισμού, βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση και το ενδοηπατικό περιεχόμενο λιπιδίων (Sato et al, 2006). Επιπλέον, ο θερμιδικός περιορισμός βελτιώνει τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών και την ιστολογία του ήπατος (Palmer et al, 1990; Anderson et al, 1991; Okita et al, 2001; Thomas et al, 2006; De Luis et al, 2008).

Μια από τις πρώτες μελέτες που ασχολήθηκαν με την επίδραση της διατροφικά-ελεγχόμενης απώλειας βάρους με θερμιδικό περιορισμό, στην ιστοπαθολογία του ήπατος, ήταν αυτή των Drenick και συν. το 1970 (Drenick et al, 1970). Στην μελέτη αυτή 41 ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία κατατάχθηκαν σε 3 διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα: παρατεταμένης νηστείας, υποθερμιδικής δίαιτας (500 kcal/ημέρα) ή χειρουργικής γαστρικής παράκαμψης. Στην επαναληπτική ηπατική βιοψία, οι ασθενείς έδειξαν βελτίωση στην στεάτωση με μια μέση απώλεια 40,9 kg στην ομάδα παρατεταμένης νηστείας (μέση διάρκεια 71 ημέρες), και 59,5 kg στην ομάδα υποθερμιδικής δίαιτας (μέση διάρκεια 5 μήνες).

Οι Lewis και συν. μελέτησαν προεγχειρητικά 18 ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, οι οποίοι ακολούθησαν μια πολύ χαμηλών θερμίδων δίαιτα χρησιμοποιώντας υποκατάστατα γεύματος του εμπορίου, πριν να υποβληθούν σε χειρουργείο για γαστρικό μανίκι (Lewis et al, 2006). Μετά από 6 εβδομάδες, οι ασθενείς είχαν μια μέση απώλεια βάρους 9 kg και μια σχετική μείωση στο μέσο ποσό του ηπατικού λίπους κατά 43%. Μια μεταγενέστερη μελέτη, έδειξε ότι μια μείωση κατά 500 kcal στην ενεργειακή πρόσληψη, σε συνδυασμό με αυξημένη σωματική δραστηριότητα για διάστημα 6 μηνών, οδήγησε σε 40% μείωση στα ενδοηπατοκυτταρικά λιπίδια, κάτι που διαπιστώθηκε μέσω μαγνητικής τομογραφίας (Thomas et al, 2006). Παρόμοια

ευρήματα αναφέρθηκαν και σε μια άλλη μελέτη, στην οποία υπέρβαροι ασθενείς, για 6 μήνες ακολούθησαν είτε θερμιδικό περιορισμό (μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων κατά 25% των αρχικών ενεργειακών απαιτήσεων), είτε θερμιδικό περιορισμό και άσκηση (μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων κατά 12,5% των αρχικών ενεργειακών απαιτήσεων και ταυτόχρονη αύξηση της ενεργειακής δαπάνης κατά 12,5% μέσω οργανωμένης άσκησης), είτε ένα διατροφικό πρόγραμμα διατήρησης βάρους (δίαιτα Step 1 του AHA) (Larson-Meyer et al, 2008). Αναλυτικά, μετά την παρέμβαση υπήρξε μείωση του επιπέδου ενδοηπατικών λιπιδίων καθώς και της τιμής των τριγλυκεριδίων ορού και στις δύο ομάδες παρέμβασης (κατά το ίδιο ποσοστό) συγκριτικά με την έναρξη του προγράμματος αλλά και με την ομάδα ελέγχου (Larson-Meyer et al, 2008).

Ενώ η ιδέα του θερμιδικού περιορισμού φαίνεται σωστή, το ιδανικό ποσό του περιορισμού αυτού δεν έχει προσδιοριστεί ακόμη ακριβώς και βρίσκεται υπό διερεύνηση. Η μελέτη των Anderson και συν. (1991) έδειξε ότι η υπερβολική απώλεια βάρους λόγω ασιτίας οδηγεί στην επιδείνωση της ιστολογίας του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης και της ίνωσης. Επιπλέον, δύο μελέτες βαριατρικής χειρουργικής έδειξαν ήπια επιδείνωση λοβικής φλεγμονής και ίνωσης, σε μια υποομάδα ασθενών με μια μέση απώλεια 32 και 38 kg αντίστοιχα (Luychkx et al, 1998; Kral et al, 2004). Αντίθετα, άλλοι ερευνητές έδειξαν σημαντική ιστολογική βελτίωση με απώλεια βάρους, είτε μέσω θερμιδικού περιορισμού, είτε μέσω βαριατρικής χειρουργικής (Fisler et al, 1987; de Almeida et al, 2006; Dixon et al, 2006; Barker et al, 2006; Clark et al, 2005). Οι Huang και συν. (2005) συμβούλευσαν 15 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (διάγνωση με βιοψία) να ακολουθήσουν δίαιτα 1400 kcal/ημέρα για 12 μήνες, οι οποίοι τελικά είχαν μια μέση απώλεια βάρους 2,9 kg (3% του σωματικού βάρους). Οι 9 από τους 15 ασθενείς (60%) που εμφάνισαν ιστοπαθολογική βελτίωση στην επαναληπτική ηπατική βιοψία, είχαν μέση απώλεια βάρους 7%. Σε αυτήν την μελέτη, η ηπατική ίνωση δεν άλλαξε σημαντικά. Επίσης, καμία σημαντική αλλαγή δεν παρατηρήθηκε στο βαθμό ίνωσης, σε μια μεταανάλυση 15 μελετών, στην οποία αξιολογήθηκε η μείωση του βάρους χωρίς βαριατρική χειρουργική, για την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Wang et al, 2003). Παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των στοιχείων υποστηρίζει ότι ένας μέτριος θερμιδικός περιορισμός, ο οποίος οδηγεί σε μέτρια απώλεια βάρους, ευνοεί τη βελτίωση των βιοχημικών παραμέτρων, της ινσουλινοευαισθησίας, και της ηπατικής στεάτωσης, ο ρόλος του στην ηπατική ίνωση παραμένει ασαφής. Σε συμφωνία με την συντριπτική πλειοψηφία των σημερινών κλινικών πρακτικών, οι συστάσεις για μέτριο θερμιδικό περιορισμό ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο, υποστηρίζονται από δεδομένα, αλλά χρειάζονται καλά ελεγχόμενες, μεγάλες κλινικές μελέτες για να φανεί ένα αδιαμφισβήτητο όφελος για την ίνωση (Torres et al, 2008).

✓ **Τροποποίηση της σύστασης της διατροφής σε μακροθρεπτικά συστατικά:** Βάσει ερευνητικών δεδομένων, οι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ακολουθούν δίαιτες υψηλότερης περιεκτικότητας σε απλούς υδατάνθρακες και χαμηλότερης περιεκτικότητας στο λόγο πολυακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα (PUFA/SFA) (Musso et al, 2003; Toshimitsu et al, 2007). Έτσι, η ιδέα της τροποποίησης του περιεχομένου της διατροφής σε μακροθρεπτικά συστατικά, περισσότερο από την αλλαγή στη συνολική θερμιδική πρόσληψη, σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, έχει επίσης διερευνηθεί. Διάφορες περιπτώσεις διαχείρισης του διατροφικού περιεχομένου μακροθρεπτικών συστατικών έχουν μελετηθεί, και περιλαμβάνουν την πρόσληψη ολικού λίπους, υδατανθράκων και πρωτεΐνης, καθώς και συγκεκριμένα σχήματα πρόσληψης λιπαρών οξέων, σχεδιασμένα να μειώνουν την ηπατική στεάτωση και πιθανώς την στεατοηπατίτιδα. Η ιδανική σύσταση της δίαιτας για τους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα παραμένει υπό διερεύνηση, παρά το γεγονός ότι η γενική αντίληψη που επικρατεί είναι ότι η υπερβολική πρόσληψη είτε λίπους είτε υδατανθράκων είναι επιβλαβής (Torres et al, 2008).

▪ **Περιορισμός πρόσληψης λίπους:** Οι Westerbacka και συν. (2005) μελέτησαν τις επιπτώσεις της αλλαγής του διαιτητικού λίπους στην ηπατική στεάτωση, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίων. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 10 παχύσαρκες μη διαβητικές γυναίκες, οι οποίες για 2 εβδομάδες έλαβαν είτε μια ισοθερμιδική δίαιτα με 16% λίπος, είτε δίαιτα υψηλή σε λίπος (56% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης). Η ομάδα που έλαβε την χαμηλού λίπους δίαιτα εμφάνισε 20% μείωση του ηπατικού λίπους, ενώ η ομάδα με την υψηλού λίπους δίαιτα είχε αντίστοιχα αύξηση κατά 35%.

Η τροποποίηση του προσλαμβανόμενου διαιτητικού λίπους έχει συνδυαστεί και με τροποποιήσεις σε άλλες παραμέτρους. Οι Petersen και συν. (2005) εφάρμοσαν μια χαμηλού λίπους και χαμηλών θερμίδων δίαιτα (3% λίπος και 1200 kcal/ημέρα), σε 8 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο. Με βάση τα αποτελέσματα της μαγνητικής φασματοσκοπίας, οι ασθενείς διαπιστώθηκε ότι είχαν 81% μείωση του ηπατικού περιεχομένου λιπιδίων, με σχετική απώλεια βάρους 8% κατά μέσο όρο. Σε μια άλλη μελέτη διαπιστώθηκαν βελτιώσεις στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο, με την εφαρμογή μιας δίαιτας χαμηλής σε λίπος σε συνδυασμό με θερμιδικό περιορισμό και περιορισμό του προσλαμβανόμενου σιδήρου (Yamamoto et al, 2007).

Είναι γνωστό ότι οι επιδράσεις των κορεσμένων λιπαρών οξέων σε σύγκριση με αυτές των ακόρεστων, στο μεταβολικό προφίλ και στην οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, είναι διαφορετικές. Συνεπώς, έχει θεωρηθεί ότι μια προσαρμογή της σύστασης του διαιτητικού λίπους υπέρ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA), μπορεί να

παρέχει ένα ιστολογικό όφελος στους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Patel et al, 2009). Μάλιστα, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα έχουν χαμηλότερα ηπατικά ω-3 και ω-6 PUFA (Allard et al, 2008). Οι Caranni και συν. (2006) διεξήγαγαν μια πιλοτική μελέτη, με συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων, για να καθορίσουν τις επιδράσεις που αυτά έχουν στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Η μελέτη περιέλαβε 42 ασθενείς με τη νόσο ως ομάδα παρέμβασης και 14 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης, στην οποία χορηγήθηκαν από του στόματος συμπληρώματα ω-3 για διάστημα 1 έτους, παρατηρήθηκε τελικά βελτίωση στις αμινοτρανσφεράσες ορού και στην ηπατική στεάτωση, όπως αυτή μετρήθηκε μέσω υπερηχογραφήματος (Caranni et al, 2006). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι συμπληρωματική χορήγηση 2 γραμμαρίων ελαιού ψαριού, οδήγησε σε υποτροπή της -διαγνωσμένης μέσω υπερήχου- στεάτωσης (Spadaro et al, 2008). Έτσι, παρά το γεγονός ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, φαίνεται ότι η σύσταση του λίπους της διατροφής αποτελεί μια οδό θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Patel et al, 2009).

▪ **Περιορισμός της πρόσληψης υδατανθράκων:** Καθώς η πρόσληψη και απορρόφηση υδατανθράκων επηρεάζει την ομοιόσταση της γλυκόζης και τον μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, ο περιορισμός των υδατανθράκων έχει επίσης μελετηθεί στην μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο. Οι Yancy και συν. σε μια μελέτη που έγινε σε 120 υπέρβαρους ασθενείς, έδειξαν μια απώλεια βάρους κατά 12,9% και βελτιωμένο λιπιδαιμικό προφίλ σε αυτούς που ακολούθησαν μια χαμηλών υδατανθράκων, κετογονική δίαιτα (<20 g/ημέρα), σε σχέση με εκείνους που ακολούθησαν μια χαμηλού λίπους, χαμηλής χοληστερόλης και χαμηλών θερμίδων δίαιτα (Yancy et al, 2004; Westman et al, 2006).

Μόνο λίγες μελέτες έχουν δείξει ιστοπαθολογική βελτίωση στην στεάτωση με περιορισμό των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων. Οι Tandler και συν. (2007) εφάρμοσαν μια δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων (<20 g/ημέρα) για 6 μήνες σε 5 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Οι επαναλαμβανόμενες ηπατικές βιοψίες έδειξαν μια μείωση στην στεάτωση, την φλεγμονή και την ίνωση, με μια σχετική μέση απώλεια βάρους 12,8 kg. Σε μια συναφή μελέτη, 23 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (διαγνωσμένη μέσω βιοψίας), ακολούθησαν δίαιτα με το 40%-45% της ενέργειας προερχόμενες από υδατάνθρακες, 35%-40% από λίπος (συνδυασμός μονο- ή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων), και 15%-20% από πρωτεΐνη, για διάστημα 12 μηνών (Huang et al, 2005). Από τους 15 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναληπτικές ηπατικές βιοψίες, οι 9 παρουσίασαν σημαντική ιστολογική βελτίωση.

Οι μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες που έχουν γίνει και αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου και του διατροφικού περιορισμού μακροθρεπτικών συστατικών, είναι πολύ λίγες. Έτσι, δεδομένης μιας τέτοιας περιορισμένης πληροφόρησης, είναι δύσκολο να εξακριβωθεί η αποτελεσματικότητα μιας δίαιτας σε σχέση με κάποια άλλη δίαιτα. Οι προαναφερθείσες μελέτες προτείνουν ότι μια μέτρια μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, πιθανώς σε συνδυασμό με συμπληρωματική χορήγηση PUFA και ταυτόχρονο περιορισμό των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων, μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική στην θεραπεία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Patel et al, 2009).

✓ **Άσκηση:** Η άσκηση αποτελεί ένα ακόμη πεδίο ενδιαφέροντος στην θεραπευτική προσέγγιση της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα στον τομέα αυτόν είναι περιορισμένα (Torres et al, 2008). Η άσκηση θεωρείται ότι βελτιώνει την νόσο, καθώς αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση και βελτιώνει την περιφερική ινσουλινοευαισθησία. Άλλωστε, η σωματική δραστηριότητα έχει φανεί ότι μειώνει τον κίνδυνο για διαβήτη κατά 35% και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο κατά 49% (Kruk, 2007).

Στην πλειοψηφία των μελετών σε ανθρώπους, οι οποίες χρησιμοποίησαν έναν συνδυασμό δίαιτας και άσκησης για απώλεια βάρους, αξιολογήθηκε περισσότερο ο βαθμός βελτίωσης των αμινοτρανσφερασών του ορού, παρά οι ιστοπαθολογικές βελτιώσεις. Οι Suzuki και συν. (2005) σε μια μελέτη παρατήρησης με 348 συμμετέχοντες, έδειξαν σημαντική βελτίωση στα επίπεδα των τρανσαμινασών μετά από απώλεια βάρους και συχνή άσκηση για διάστημα 1 έτους. Μια μεταγενέστερη μελέτη αξιολόγησε 65 παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο για 3 μήνες, αφού ακολούθησαν ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης σε συνδυασμό με μια υποθερμιδική δίαιτα (Baba et al, 2006). Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στον ΔΜΣ, στα επίπεδα αμινοτρανσφερασών ορού, και στην γλυκόζη νηστείας, στους ασθενείς που ακολούθησαν το συνταγογραφημένο πρόγραμμα δίαιτας και άσκησης.

Σοβαροί περιορισμοί των παραπάνω μελετών είναι η απουσία ή η ατελής ιστολογική παρακολούθηση των εθελοντών. Έτσι, οι Hickman και συν. (2004) παρακολούθησαν 31 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα για 3 μήνες, εφαρμόζοντας έναν συνδυασμό διαιτολογικών τροποποιήσεων και μέτριας άσκησης (150 min/εβδομάδα αερόβια άσκηση). Οι ασθενείς αυτοί πέτυχαν μια μέση απώλεια βάρους της τάξης του 4% και μια σημαντική μείωση των αμινοτρανσφερασών ορού. Οι επαναληπτικές ηπατικές βιοψίες σε 14 από αυτούς τους ασθενείς, 3 και 6 μήνες μετά τις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στην στέατωση και την ίνωση. Μια άλλη μελέτη, παρουσίασε παρόμοια θετικά ιστολογικά ευρήματα, μετά από δίαιτα και άσκηση 3 μηνών, και μια μείωση του ΔΜΣ κατά 3 μονάδες

(Ueno et al, 1997). Επίσης, οι Kantartzis και συν. (2008), χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία ανάλυσης υψηλής μάζας, έδειξαν σημαντική μείωση στο ηπατικό περιεχόμενο λιπιδίων, μετά από αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και διατροφικών τροποποιήσεων.

Συνολικά, οι μέχρι σήμερα μελέτες προτείνουν ότι ένας συνδυασμός δίαιτας και άσκησης με μια σχετικά μέτρια απώλεια βάρους, οδηγούν σε μια τουλάχιστον ήπια βιοχημική και ιστολογική βελτίωση σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Σε εξέλιξη βρίσκονται μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, με σκοπό να διατυπωθούν κάποιες κατευθυντήριες συστάσεις δίαιτας και άσκησης για τους ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο (Patel et al, 2009).

A.1.8.2. Φαρμακευτική αγωγή

Η επίδραση των διαφόρων φαρμάκων στην μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων απώλειας βάρους και των από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων, έχει ήδη διερευνηθεί από κάποιες μικρές και μη ελεγχόμενες μελέτες (Preiss et al, 2008). Προς το παρόν, όμως, υπάρχει έλλειψη καλά σχεδιασμένων, τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων μελετών φάσης III, ούτως ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών θεραπειών τόσο σε ιστολογικά ευρήματα, όσο και σε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Cheung et al, 2009).

✓ **Φάρμακα απώλειας βάρους:** Παρά το γεγονός ότι η απώλεια βάρους μέσω άσκησης και διατροφικών αλλαγών φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο, πολλοί ασθενείς έχουν δυσκολία στο να μειώσουν το βάρος τους ή/και να διατηρήσουν αυτήν την απώλεια. Φαρμακευτικοί παράγοντες, συνήθως σε συνδυασμό με διατροφικές αλλαγές, έχουν μελετηθεί ως μια εναλλακτική θεραπεία για την νόσο (Patel et al, 2009). Η ορλιστάτη, ένας αναστολέας της γαστρικής και παγκρεατικής λιπάσης που οδηγεί σε δυσασπορρόφηση λίπους (σε ποσοστό περίπου 30%), έχει μελετηθεί σε μια μελέτη περιστατικού (Harrison et al, 2003), σε 3 πιλοτικές μελέτες (Harrison et al, 2004; Hatzitolios et al, 2004; Sabuncu et al, 2003), και σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Zelber-Sagi et al, 2006). Συνολικά, με το φάρμακο αυτό οι ασθενείς μπορούν να επιτύχουν εντυπωσιακή απώλεια βάρους (10-15 kg) και βελτιώσεις στα ηπατικά ένζυμα, αλλά έχουν ποικίλα ιστολογικά αποτελέσματα.

✓ **Από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες:** Οι παράγοντες ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης, που έχουν μελετηθεί έως σήμερα, είναι οι θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες) και η μετφορμίνη. Οι γλιταζόνες γενικά θεωρείται ότι αναδιανέμουν το λίπος, απομακρύνοντάς το από έκτοπες πηγές (συγκεκριμένα το ήπαρ) προς υποδόριες περιοχές, αλλά με τη χρήση τους το σωματικό βάρος συχνά αυξάνεται (αισθητά σε ορισμένους ασθενείς) (Home et al, 2007; Zib et

al, 2007). Επιπλέον, ενώ η πιογλιταζόνη φαίνεται να προσδίδει καρδιαγγειακό όφελος, πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η ροσιγλιταζόνη μπορεί να αυξάνει ελαφρώς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Home et al, 2007; Nissen et al, 2007). Σε μια μελέτη (χωρίς ομάδα ελέγχου) η θεραπεία με ροσιγλιταζόνη οδήγησε σε μείωση των επιπέδων ALT και ιστολογικές βελτιώσεις σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, αλλά μετά το πέρας της θεραπείας η ALT επέστρεψε στα προ της θεραπείας επίπεδα (Neuschwander-Tetri et al, 2003). Σε μια άλλη μελέτη μη-ελεγχόμενη, η θεραπεία με πιογλιταζόνη οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων ALT και του ηπατικού περιεχομένου λιπιδίων, ενώ σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η λήψη του συγκεκριμένου φαρμάκου οδήγησε σε μείωση των επιπέδων ALT ορού και σε σημαντικές μειώσεις στην ηπατική στεάτωση και τη νεκρωτική φλεγμονή, αλλά όχι στην ίνωση (Promrat et al, 2004; Belfort et al, 2006).

Η μετφορμίνη, ένα διγουανίδιο, έχει φανεί ότι είναι ένα αποτελεσματικό φάρμακο για την θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Lin et al, 2000). Η χορήγησή του φαίνεται ότι βελτιώνει την ηπατική στεάτωση και την ηπατομεγαλία, αλλά πιλοτικές μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους δεν κατάφεραν να δείξουν κάποια ευεργετική επίδραση της μετφορμίνης σε σύγκριση με μια υποθερμιδική δίαιτα (Uygun et al, 2004; Bugianesi et al, 2005). Όπως και στις προαναφερθείσες φαρμακευτικές αγωγές, έτσι και για την μετφορμίνη, τα ιστολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα και δεν μπορεί να υποστηριχθεί συσχέτιση μεταξύ των βελτιώσεων στα ηπατικά ένζυμα και στα ιστολογικά ευρήματα.

✓ **Άλλα χρησιμοποιούμενα φάρμακα:**

▪ **Υπολιπιδαιμικά φάρμακα:** Πολλοί ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, πιθανώς να είναι υποψήφιοι για αγωγή με στατίνες, εξαιτίας της συνακόλουθης δυσλιπιδαιμίας και του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που ενδεχομένως να έχουν. Η χρήση της αγωγής με στατίνες στην νόσο αυτή, φαίνεται να είναι ασφαλής, και δεν θα πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας των ελαφρώς μη φυσιολογικών επιπέδων των τρανσαμινασών (Browning, 2006). Επίσης, υπάρχουν κάποια στοιχεία βελτίωσης της ιστολογίας του ήπατος μετά από θεραπεία με στατίνη, σε μια μικρή ελεγχόμενη (με εικονικό φάρμακο) μελέτη (Ekstedt et al, 2007). Τέλος, όσον αφορά στη θεραπεία με φιμπράτες, δεν έχει φανεί κάποιο όφελος στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο, από τις μέχρι τώρα μελέτες (Laurin et al, 1996; Basaranoglu et al, 1999).

▪ **Αντιοξειδωτική αγωγή:** Επειδή το οξειδωτικό στρες θεωρείται ότι είναι το «δεύτερο χτύπημα» που οδηγεί σε φλεγμονή στην μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η δράση των αντιοξειδωτικών βιταμινών E και C έχει αξιολογηθεί σε in vitro και in vivo μελέτες, οδηγώντας σε αντικρουόμενα συμπεράσματα (Lavine, 2000; Harrison et al, 2003). Μια ανάλυση έξι

τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στα ηπατικά ένζυμα και τις ελάχιστες παρενέργειες, τα ακτινολογικά και ιστολογικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα ώστε να μπορεί να υποστηριχθεί ή να απορριφθεί η χρήση των αντιοξειδωτικών σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Lirussi et al, 2007).

▪ **Ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA):** Το UDCA ασκεί την δράση του μειώνοντας το ποσό των υδρόφοβων χολικών οξέων, τα οποία συμβάλλουν στο οξειδωτικό στρες. Αρκετές κλινικές μελέτες διεξήχθησαν και αφορούσαν στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο, εκ των οποίων η μία μόνο αξιολόγησε την ιστολογία και είχε χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας (Ersoz et al, 2005; Lindor et al, 2004; Mendez-Sanchez et al, 2004; Santos et al, 2003). Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στον βαθμό στεάτωσης, φλεγμονής ή ίνωσης μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και ελέγχου. Εξαιτίας της ετερογένειας των μελετών αυτών, σε ότι αφορά στα κριτήρια εισαγωγής, στο μέγεθος δείγματος, στη διάρκεια της θεραπείας και στο αποτέλεσμα, από την ανάλυση Cochrane συμπεραίνεται ότι τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη χρήση του UDCA στην θεραπεία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Orlando et al, 2007).

A.1.8.3. Βαριατρική χειρουργική

Η μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος, ως συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου, αναγνωρίζει την έκτοπη συσσώρευση λίπους ως παθογενετική εκδήλωση και είναι πιθανό να υπάρχει όφελος μέσω της χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Η πρώτη βαριατρική διαδικασία, η παράκαμψη εντέρου-ειλεού, επιδείνωσε την ηπατική νόσο, εξαιτίας της σοβαρής δυσασπορρόφησης και της βακτηριακής υπερανάπτυξης, και έτσι αντικαταστάθηκε από την γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y, τον λαπαροσκοπικά ρυθμιζόμενο δακτύλιο, την κάθετη γαστροπλαστική, και την χολοπαγκρεατική εκτροπή. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτών των μεθόδων στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο επανεξετάστηκε πρόσφατα (Mummadi et al, 2008). Η στεάτωση βελτιώθηκε ή ιάθηκε στο 91,6% των περιπτώσεων, η στεατοηπατίτιδα στο 81,3% και η ίνωση στο 65,5% των περιπτώσεων. Ωστόσο, οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες ήταν παρατήρησης ή αναδρομικές, κάποιες από αυτές δείχνοντας περιορισμένη ή καθόλου βελτίωση στην μέτρια έως προχωρημένη ίνωση (Mattar et al, 2005). Μια πρόσφατη 5ετής προοπτική μελέτη σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία χωρίς εκτεταμένη ηπατική νόσο, έδειξε σοβαρή επιδείνωση της ήπιας ίνωσης 5 έτη μετά την εγχείρηση (Mathurin et al, 2009). Συνεπώς, παρά το γεγονός ότι η χειρουργική είναι πολλά υποσχόμενη μέθοδος αντιμετώπισης, οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της πρέπει να αξιολογηθούν σε ομοιογενείς, καλά σχεδιασμένες, πολυκεντρικές μελέτες.

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

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος αποτελεί μια πολύπλοκη νόσο, η αιτιολογία της οποίας δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα, φαίνεται πως οι διατροφικές συνήθειες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξή της, καθώς κατατάσσονται στους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου της συγκεκριμένης ασθένειας. Η διατροφή, και συγκεκριμένα η ποσότητα και ο τύπος του προσλαμβανόμενου λίπους, έχει σχετιστεί με την ινσουλινοαντίσταση, τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, και τον διαταραγμένο μεταβολισμό λίπους μεταγευματικά (Hu et al, 2001; Thomsen et al, 1999). Επιπλέον, μελέτες σε ζωικά μοντέλα και σε ανθρώπους, προτείνουν ότι οι διατροφικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την λιπώδη διήθηση και την υπεροξειδωση των λιπιδίων, σε διάφορους τύπους ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Mezey, 1998; Fernández et al, 1997).

Ακολουθεί μια ανασκόπηση των σημαντικότερων μελετών που έχουν γίνει τόσο σε πειραματόζωα, όσο και σε ανθρώπους κυρίως, και αφορούν στο ρόλο των διατροφικών συνηθειών στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών, ομάδων τροφίμων και διατροφικών προτύπων.

A.2.1. Επίπεδο θρεπτικών συστατικών

A.2.1.1. Υδατάνθρακες

Οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος συνήθως παρουσιάζουν αυξημένη κατανάλωση θερμίδων, προερχόμενων κυρίως από υδατάνθρακες και λίπος, σε σύγκριση με πληθυσμούς ελέγχου (Patel et al, 2009). Στη μελέτη των Kang και συν. (2006), κατά την οποία αξιολογήθηκαν οι διαιτητικές συνήθειες 91 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο, φάνηκε ότι οι ασθενείς που έπασχαν από το μεταβολικό σύνδρομο (το 34% του συνόλου των συμμετεχόντων) κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα υδατανθράκων σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν το σύνδρομο. Μάλιστα, οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν και μεγαλύτερο βαθμό στεάτωσης και στεατοηπατίτιδας συγκριτικά με τους υπόλοιπους. Παρομοίως, σε 70 ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, η πρόσληψη υδατανθράκων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 55% της προσλαμβανόμενης ενέργειας, σχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής φλεγμονής (Solga et al, 2004). Στη μελέτη των Zelber-Sagi και συν. (2007), όταν συγκρίθηκε η διατροφική πρόσληψη των συνολικών υδατανθράκων, μεταξύ 108 ασθενών με πρωτοπαθή μη αλκοολική νόσο και 241 υγιών μαρτύρων, δεν βρέθηκε διαφορά. Στην ίδια μελέτη, όμως,

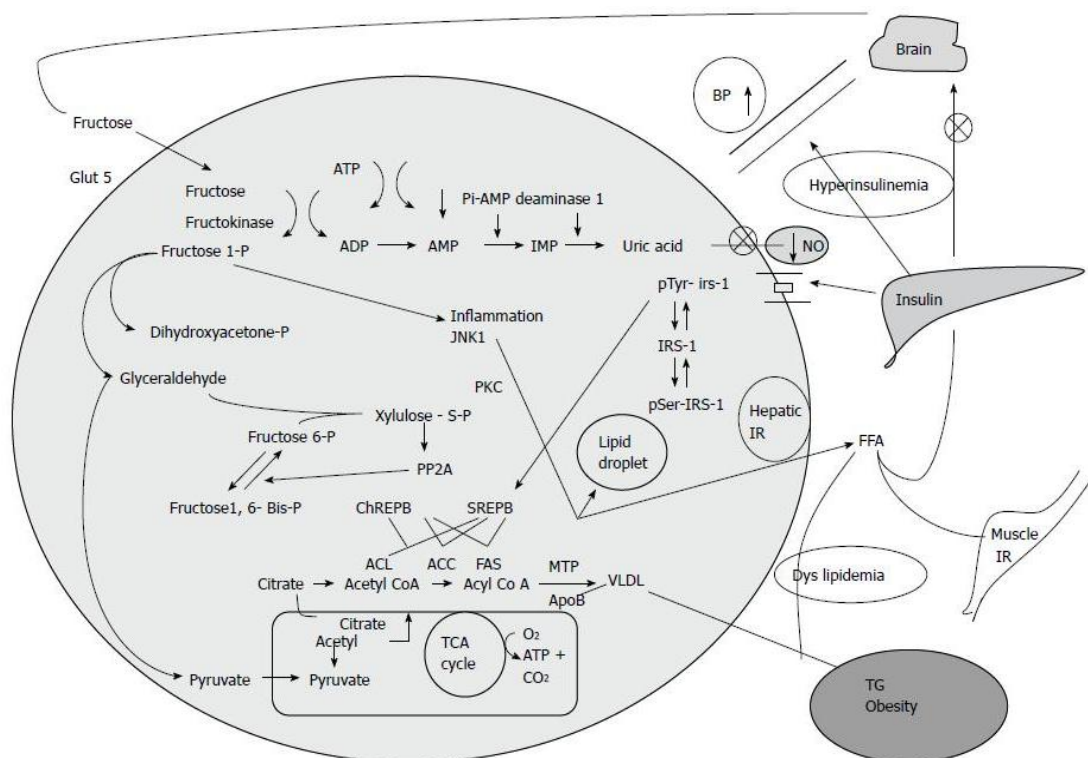
φάνηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν περίπου διπλάσια ποσότητα υδατανθράκων προερχόμενων από αναψυκτικά σε σχέση με τους υγιείς (Zelber-Sagi et al, 2007). Σε μια άλλη μελέτη, που έγινε στην Ιαπωνία, η πρόσληψη υδατανθράκων σε 28 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ηλικίας 20-59 ετών, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη, σε σχέση με 18 ασθενείς με απλή στεάτωση της ίδιας ηλικιακής κατηγορίας (Toshimitsu et al, 2007). Πρόσφατα, οι Ricci και συν. (2011), αξιολογώντας την διατροφική πρόσληψη 63 παχύσαρκων ατόμων, έδειξαν ότι η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη από υδατάνθρακες (> 394 γρ./ ημέρα) σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ηπατικής ίνωσης. Ακόμη, η πρόσληψη υδατανθράκων ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με τον μεγαλύτερο βαθμό παχυσαρκίας ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) σε σχέση με τα άτομα με ήπιο βαθμό παχυσαρκίας ($\Delta\text{ΜΣ} 30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$) (Ricci et al, 2011). Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες, οι οποίες δεν έχουν δείξει κάποια διαφορά στην συνολική πρόσληψη υδατανθράκων μεταξύ ασθενών και υγιών ατόμων (Musso et al, 2003; Allard et al, 2008; Thuy et al, 2008). Αντίθετα αποτελέσματα είχε μια μελέτη στην Πορτογαλία, όπου μετά από σύγκριση των διαιτητικών συνηθειών 45 ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και 856 υγιών μαρτύρων, προέκυψε ότι η ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα υδατανθράκων ήταν μικρότερη στους ασθενείς από ότι στους υγιείς. Από την άλλη μεριά, όμως, η ομάδα των ασθενών εμφάνισε σημαντικά μεγαλύτερη πρόσληψη απλών σακχάρων σε σχέση με την προτεινόμενη πρόσληψη (DRI) (Cortez-Pinto et al, 2006).

Οι φυτικές ίνες, τόσο οι αδιάλυτες όσο και οι διαλυτές, έχει φανεί ότι είναι ωφέλιμες στην αντιμετώπιση και στην πρόληψη εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη, μειώνοντας την μεταγευματική απόκριση γλυκόζης και βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ (Weickert et al, 2008). Λίγες μελέτες που να αφορούν στις επιδράσεις των φυτικών ινών στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, έχουν γίνει μέχρι σήμερα σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους. Σε ένα ζωικό μοντέλο, η αυξημένη κατανάλωση διαιτητικών ινών φάνηκε να σχετίζεται με μείωση των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων (Lai et al, 2005). Σε μια άλλη *in vivo* μελέτη, η κατανάλωση τροφής χωρίς επιπρόσθετες φυτικές ίνες από αρουραίους *Psammomys obesus* (sand rat), οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους και της ηπατικής και σπλαγγχνικής λιπώδους μάζας των ποντικών. Επίσης, η ομάδα αρουραίων που κατανάλωνε την τροφή που δεν περιείχε ίνες παρουσίασε μεγαλύτερα επίπεδα ALT μετά από 18 εβδομάδες καθώς και μακροφουσαλιδώδη λιπώδη διήθηση του ήπατος, σε αντίθεση με την ομάδα που έλαβε τροφή με επιπρόσθετες φυτικές ίνες (30% άχυρο σίτου), στην οποία ο ηπατικός ιστός παρουσιάστηκε ιστολογικά φυσιολογικός (Maislos et al, 2006). Σε ανθρώπους δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες μελέτες που να εξετάζουν την σχέση μεταξύ διαιτητικών ινών και μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, ενώ οι μελέτες οι οποίες περιλαμβάνουν ανάκληση διαιτητικών συνηθειών έχουν οδηγήσει σε

αντικρουόμενα συμπεράσματα, όσον αφορά στην σχέση μεταξύ πρόσληψης διαιτητικών ινών και της νόσου. Συγκεκριμένα, οι Zelber-Sagi και συν. (2007) δεν βρήκαν διαφορά στην πρόσληψη ινών μεταξύ 108 ασθενών με τη νόσο και 241 υγιών μαρτύρων. Αντιθέτως, παλαιότερα δεδομένα υποδεικνύουν χαμηλότερη πρόσληψη διαιτητικών ινών σε 25 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (διαγνωσμένη μέσω βιοψίας) σε σχέση με 25 μάρτυρες ταιριασμένους ως προς το φύλο, την ηλικία και τον ΔΜΣ (Musso et al, 2003). Αντίθετα ευρήματα προέκυψαν από μια μεταγενέστερη μελέτη, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν μεγαλύτερη πρόσληψη διαλυτών φυτικών ινών σε σχέση με τους μάρτυρες, χωρίς, όμως, η πρόσληψη αυτή να είναι συμβατή με την προτεινόμενη για τον γενικό πληθυσμό (DRI), και μάλιστα να εμφανίζεται μικρότερη από το DRI στο 33,3% των ασθενών (Cortez-Pinto et al, 2006).

Το επονομαζόμενο «φαινόμενο του επόμενου γεύματος» των τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, βελτιώνει την γλυκαιμική απόκριση στο γεύμα που ακολουθεί μετά την κατανάλωσή τους, και περιγράφηκε πρώτη φορά στις αρχές του 1980 (Jenkins et al, 1982). Η κατανάλωση ενός γεύματος με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης μεταγευματικά, σε σύγκριση με ένα ισοενεργειακό αλλά χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη γεύμα (Jenkins et al, 1987; Miller, 1994). Σε μια *in vivo* μελέτη, αρσενικά ποντίκια που έλαβαν για 25 εβδομάδες μια δίαιτα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη (πλούσια σε αμυλοπηκτίνη), εμφάνισαν διπλάσιο περιεχόμενο ηπατικών τριγλυκεριδίων, σε σχέση με τα ποντίκια που έλαβαν παρόμοιας σύστασης δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (πλούσια σε αμυλόζη). Επομένως, φαίνεται ότι μια δίαιτα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη προκαλεί συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, στον λιπώδη ιστό και στο πλάσμα ποντικών (Scribner et al, 2007). Ανάλογα αποτελέσματα είχε και μια μελέτη παρατήρησης σε ανθρώπους, στην οποία αξιολογήθηκε η διατροφική πρόσληψη 247 Ιταλών μέσω τριήμερου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων και η ύπαρξη λιπώδους διήθησης ήπατος μέσω υπερηχογραφήματος. Οι ερευνητές βρήκαν ότι τα άτομα που κατηγοριοποιήθηκαν στο υψηλότερο τεταρτημόριο του γλυκαιμικού δείκτη (τιμές δείκτη: 58,1-68,5) είχαν διπλάσια επίπτωση σοβαρής ηπατικής στεάτωσης, σε σχέση με τα άτομα που κατατάχθηκαν στα χαμηλότερα τεταρτημόρια του δείκτη (χαμηλός έως μέτριος γλυκαιμικός δείκτης). Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι αυτό το αποτέλεσμα τελικά ίσχυε μόνο για τα άτομα με ινσουλινοαντίσταση (Valtueña et al, 2006).

Ένα ακόμη θρεπτικό συστατικό, το οποίο πιθανώς εμπλέκεται στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου και έχει ήδη διερευνηθεί αρκετά, είναι η φρουκτόζη. Η φρουκτόζη είναι ένα απλό σάκχαρο με χημική σύνθεση παρόμοια με αυτήν της γλυκόζης, και διατροφικά συναντάται στα φρούτα, στο μέλι, σε αναψυκτικά που περιέχουν σουκρόζη ή σιρόπι



Εικόνα 6: Μηχανισμοί των επιβλαβών επιδράσεων της φρουκτόζης.

(Μετάφραση από: Nseir et al, 2010)

καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη, καθώς και ως συστατικό της σουκρόζης (δηλαδή της κοινής ζάχαρης) (Nseir et al, 2010). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φρουκτόζη ίσως διαδραματίζει κάποιον ρόλο στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου. Η φρουκτόζη είναι λιπογενής και διεγείρει τη σύνθεση τριγλυκεριδίων (Mayes, 1993). Μελέτες που έχουν εξετάσει την σπλαγχνική αιμάτωση δείχνουν ότι η φρουκτόζη προκαλεί έκκριση τριγλυκεριδίων από το ήπαρ σε υψηλότερους ρυθμούς από ότι ισομοριακές ποσότητες γλυκόζης (Wolfe et al, 1975). Έχει προταθεί, επίσης, ένας πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η φρουκτόζη μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη (**Εικόνα 6**). Συγκεκριμένα, ο μεταβολισμός της φρουκτόζης διαφέρει από εκείνον της γλυκόζης. Ο αρχικός μεταβολισμός της φρουκτόζης (πριν συγκλίνει με την γλυκολυτική οδό) περιλαμβάνει την φωσφορυλίωση της φρουκτόζης από την φρουκτοκινάση, χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το ATP. Η φωσφορυλίωση αυτή είναι ειδική για τη φρουκτόζη και ο ρυθμός της δεν περιορίζεται, κι επομένως η υψηλή αυτή δραστηριότητα της φρουκτοκινάσης στο ήπαρ μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση του ηπατικού ATP (Havel, 2005). Όντως, έχει φανεί ότι η φρουκτόζη προκαλεί εξάντληση ATP σε ανθρώπους και η ανάκτηση του εξαντλημένου ATP έχει βρεθεί ότι καθυστερεί σε άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Bode et al, 1973; Oberhaensli et al, 1986; Cortez-Pinto et al, 1999). Επομένως, η υψηλή πρόσληψη φρουκτόζης μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, εξαιτίας της προκαλούμενης από την φρουκτόζη εξάντλησης του ATP, η οποία προάγει την ηπατική

νεκρωτική φλεγμονή. Επιπλέον, η φρουκτόζη προάγει την ινσουλινοαντίσταση, την υπεροξειδωση των λιπιδίων, την δυσλιπιδαιμία, την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την αύξηση της ηπατικής φλεγμονής (Cirillo et al, 2009).

Από *in vivo* μελέτες έχει φανεί ότι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη έχουν προκαλέσει λιπώδες ήπαρ σε ποντίκια (Tuoninen et al, 1975) και σε πάπιες (Davail et al, 2005), καθώς επίσης έχουν οδηγήσει και σε αύξηση της ηπατικής υπεροξειδωσης των λιπιδίων και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών οδών στο ήπαρ ποντικών (Nandhini et al, 2002; Kelley et al, 2004). Τέτοιου είδους δίαιτες, επίσης, έχουν οδηγήσει στην εμφάνιση χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου σε ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης του σωματικού βάρους, της ινσουλινοαντίστασης, της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της υπέρτασης (Mendeloff et al, 1953). Ακόμη, έχει φανεί ότι η αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης (π.χ. άνω του 60% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης να προέρχεται από την φρουκτόζη), μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ, συνοδευόμενη από ινσουλινοαντίσταση, αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων πλάσματος, και οξειδωτικό στρες (Ackerman et al, 2005; Bergheim et al, 2008; Faeh et al, 2005; Lewis et al, 2004; Kawasaki et al, 2009). Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Ackerman και συν. (2005), η μακρόχρονη χορήγηση φρουκτόζης σε ποντίκια οδήγησε σε ηπατική μακρο- και μικροφουσαλιδώδη στεάτωση, με μια ταυτόχρονη αύξηση των ηπατικών τριγλυκεριδίων κατά 198% και αύξηση της ηπατικής συγκέντρωσης χοληστερόλης κατά 89%. Από *in vivo* μελέτες, λοιπόν, συνάγεται ότι η φρουκτόζη επάγει την δραστηριότητα μεταγραφικών παραγόντων (SREBP-1c, ChREBP) των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην λιπογένεση, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την *de-novo* λιπογένεση, συμβάλλοντας έτσι στην συσσώρευση ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων (Nagai et al, 2009; Ricardo et al, 2009; Postic et al, 2008). Τέλος, πρόσφατα έχει βρεθεί ότι η μέτρια κατανάλωση φρουκτόζης μπορεί να οδηγήσει σε εντερική μετατόπιση της βακτηριακής ενδοτοξίνης, σε ενεργοποίηση του ηπατικού TNF- α , και επομένως σε ηπατική στεάτωση σε ποντίκια (Bergheim et al, 2008).

Τα ευρήματα των *in vivo* μελετών έρχονται να επιβεβαιώσουν οι μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους. Οι Ouyang και συν. (2008) αξιολόγησαν την ημερήσια κατανάλωση φρουκτόζης (από αναψυκτικά, τα οποία περιείχαν σιρόπι καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη ή ζάχαρη και από γλυκά) 49 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο και 24 υγιών μαρτύρων (ταιριασμένων ως προς το φύλο, την ηλικία και τον ΔΜΣ). Στους ασθενείς η κατανάλωση φρουκτόζης ήταν 2 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές ($p < 0,05$) και μάλιστα η ηπατική έκφραση του mRNA της φρουκτοκινάσης (σημαντικό ένζυμο για τον μεταβολισμό της φρουκτόζης) και η συνθάση των λιπαρών οξέων (σημαντικό ένζυμο για την λιπογένεση), βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς, επιβεβαιώνοντας

τα ήδη γνωστά ευρήματα σε ποντίκια (Ouyang et al, 2008). Σε μια άλλη μελέτη η ημερήσια πρόσληψη φρουκτόζης ήταν μεγαλύτερη (κατά 10 γρ./ ημέρα) σε 12 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο σε σχέση με τους 6 υγιείς μάρτυρες (Thuy et al, 2008). Στην ίδια μελέτη η ηπατική έκφραση του mRNA του PAI-1 (αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου) συσχετίστηκε θετικά με την διατροφική πρόσληψη των υδατανθράκων, της γλυκόζης, της σουκρόζης και της φρουκτόζης. Πιο αναλυτικά, οι συγκεντρώσεις του PAI-1 έχουν σχετιστεί όχι μόνο με την ηπατική ίνωση, αλλά και με τα πρώιμα στάδια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (π.χ στεάτωση) (Alessi et al, 2003; Bergheim et al, 2006; Bergheim et al, 2006). Για παράδειγμα, έχει φανεί ότι σε νοσογόνα παχύσαρκα άτομα και σε γενετικά παχύσαρκα ποντίκια (ob/ob ποντίκια), η συγκέντρωση του PAI-1 σχετίζεται με την ηπατική στεάτωση (Alessi et al, 2003). Τέλος, πιο πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια μελέτη, στην οποία αξιολογήθηκε η πρόσληψη φρουκτόζης σε 427 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Abdelmalek et al, 2010). Έπειτα από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ και την συνολική ενεργειακή πρόσληψη των εθελοντών, η πρόσληψη φρουκτόζης σε ημερήσια βάση (τουλάχιστον 1 μερίδα/ ημέρα) σχετίστηκε με μικρότερο βαθμό ηπατικής στεάτωσης και μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης, σε σύγκριση με μικρότερη πρόσληψη φρουκτόζης. Επίσης, μεταξύ των μεγαλύτερων σε ηλικία εθελοντών (> 48 ετών), εκείνοι οι οποίοι είχαν ημερήσια πρόσληψη φρουκτόζης είχαν και μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής φλεγμονής και ηπατοκυτταρικού οιδήματος. Συμπερασματικά, τα παραπάνω δεδομένα προτείνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης πιθανώς αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου σε ανθρώπους και σε αυτά τα άτομα συστήνεται η μείωση της κατανάλωσης κατεργασμένων σακχάρων, καθώς και τροφίμων και ροφημάτων υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη ή γλυκόζη (Zivkovic et al, 2007).

A.2.1.2. Λίπη

Σε in vivo μελέτες που έχουν διεξαχθεί, έχει φανεί ότι οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος επηρεάζουν την ιστολογία του ήπατος. Σε αρσενικούς αρουραίους Sprague-Dawley χορηγήθηκε για διάστημα 6 εβδομάδων, είτε τροφή κανονικής σύστασης, είτε τροφή με επιπλέον χορήγηση γαλακτώματος υψηλού σε λίπος (77% της ενέργειας από λίπος) (Zou et al, 2006). Οι αρουραίοι, οι οποίοι έλαβαν το γαλάκτωμα στο τέλος του πειράματος, είχαν γίνει παχύσαρκοι και εμφάνισαν διαταραγμένη δράση αμινοτρανσφερασών, υπερλιπιδαιμία, υπερινσουλιναίμία, υπεργλυκαιμία, ινσουλινοαντίσταση, αυξημένα επίπεδα TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α), μαλονδιαλδεϋδης (MDA: Malondialdehyde) και αυξημένη έκφραση του κυτοχρώματος P450 2E1 (CYP2E1), καθώς και μειωμένα επίπεδα PPARα στο ήπαρ, ηπατική

στεάτωση, ηπατική φλεγμονή και μιτοχονδριακές αλλοιώσεις (Zou et al, 2006). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, μετά από διάστημα 5 εβδομάδων οι αρουραίοι (αρσενικοί Sprague-Dawley), οι οποίοι έλαβαν *ad libitum* δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος (71% της ενέργειας), εμφάνισαν μικροφουσαλιδώδη στεάτωση και εστίες μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης χωρίς φλεγμονή, σε αντίθεση με τους αρουραίους που έλαβαν είτε την ίδια δίαιτα με περιορισμό στα 2/3 της ποσότητας αυτής, είτε δίαιτα με 35% της ενέργειας από λίπος (*ad libitum* ή με περιορισμό). Επίσης, τα επίπεδα ηπατικών τριγλυκεριδίων ήταν υψηλότερα στα ποντίκια μετά την *ad libitum* δίαιτα υψηλού λίπους, σε σχέση με τα επίπεδα των ποντικών μετά την *ad libitum* δίαιτα με 35% της ενέργειας από λίπος, ενώ τα επίπεδα των δεικτών οξειδωτικού στρες (HAE) μειώθηκαν στην δεύτερη ομάδα σε σχέση με την πρώτη (Ahmed et al, 2009).

Στις μελέτες που έχουν γίνει σε ανθρώπους τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Συγκρίνοντας την διατροφική πρόσληψη ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο και υγιών μαρτύρων, ενώ η μελέτη των Cortez-Pinto και συν. (2006) έδειξε ότι η συνολική πρόσληψη λίπους των 45 ασθενών με στεατοηπατίτιδα ήταν μεγαλύτερη από αυτήν των 856 μαρτύρων, και μάλιστα η πρόσληψη λίπους στο 44,4% των ασθενών ήταν μεγαλύτερη της συνιστώμενης (DRI), σε άλλες μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στην διατροφική πρόσληψη του συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού (Musso et al, 2003; Allard et al, 2008; Zelber-Sagi et al, 2007; Thuy et al, 2008). Στη μελέτη των Kang και συν. (2006) οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο και μεταβολικό σύνδρομο, οι οποίοι είχαν και υψηλότερα σκορ στεάτωσης και στεατοηπατίτιδας, κατανάλωναν λιγότερο λίπος σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν μεταβολικό σύνδρομο. Αντίστοιχα, σε 70 άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία η υψηλότερη πρόσληψη λίπους (43%-57% της προσλαμβανόμενης ενέργειας) σχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής φλεγμονής και με τάση για μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής ίνωσης και στεάτωσης, σε σχέση με τη χαμηλότερη πρόσληψη λίπους (12%-33%) (Solga et al, 2004). Επομένως, εάν το παραπάνω εύρημα επιβεβαιωθεί, αυτό σημαίνει ότι οι πολύ χαμηλού λίπους δίαιτες μπορεί στην πραγματικότητα να επιδεινώνουν την μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Στη μελέτη των Ricci και συν. (2011) η πρόσληψη λίπους 63 παχύσαρκων ατόμων ήταν μεγαλύτερη από την συνιστώμενη (RDA), και μάλιστα στα άτομα με ΔΜΣ άνω των 40 kg/m² η πρόσληψη ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τα άτομα με μικρότερο βαθμό παχυσαρκίας (ΔΜΣ < 40 kg/m²). Επίσης, η υπερβάλλουσα πρόσληψη λίπους (> 150 γρ./ημέρα) σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και αυξημένων επιπέδων ALT, καθώς και με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ηπατικής ίνωσης. Τέλος, η πρόσληψη λίπους πιθανώς σχετίζεται και με την εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, καθώς μετά από διατροφική αξιολόγηση με τη μέθοδο της ανάκλησης εικοσιτετραώρου (3

ανακλήσεις σε διάστημα 12 μηνών) 25 ατόμων με τη νόσο, προέκυψε ότι η πρόσληψη λίπους ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση (Vilar et al, 2008).

Εκτός από την ποσότητα του προσλαμβανόμενου λίπους της διατροφής, είναι πιθανό σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, να διαδραματίζουν και συγκεκριμένοι τύποι λιπιδίων, γι' αυτό παρακάτω παρατίθενται τα μέχρι στιγμής δεδομένα για κάθε τύπο λιπιδίων χωριστά.

✓ **Κορεσμένα λιπαρά οξέα:** Το κορεσμένο λίπος έχει σχετιστεί με τον σακχαρώδη διαβήτη, την καρδιαγγειακή νόσο και το μεταβολικό σύνδρομο (Funaki, 2009; Erkkilä et al, 2008). Αρκετά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ίσως το κορεσμένο λίπος είναι σημαντικό και στην παθοφυσιολογία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Πιο αναλυτικά, εμπλέκεται στην υπερέκφραση του PGC-1b (συνενεργοποιητής 1b του ενεργοποιούμενου από πολλαπλασιαστές υπεροξεισωμάτων υποδοχέα γ), στην ενεργοποίηση του SREBP (Lin et al, 2005), στην επαγωγή του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και της ηπατοκυτταρικής απόπτωσης (Wang et al, 2006; Wei et al, 2006). In vivo μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων μετά από δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος, αλλά ταυτόχρονα υψηλής περιεκτικότητας και σε κορεσμένο λίπος. Παρά ταύτα, πολλές από αυτές τις δίαιτες ήταν υπερθερμιδικές, επομένως καθίσταται δύσκολη η εξακρίβωση της επίδρασης των κορεσμένων λιπαρών οξέων ανεξαρτήτως των συνολικά προσλαμβανόμενων θερμίδων (Deng et al, 2005; Lee et al, 2009; Tetri et al, 2008). Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και στις μελέτες σε ανθρώπους. Με εξαίρεση δύο μελέτες (Musso et al, 2003; Vilar et al, 2008), η πλειοψηφία των μελετών δεν έχει δείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ του κορεσμένου λίπους της διατροφής και των επιπέδων ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων (Cortez-Pinto et al, 2006; Solga et al, 2004; Zelber-Sagi et al, 2007). Οι Musso και συν. (2003) υποστήριξαν ότι η πρόσληψη κορεσμένου λίπους ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με στεατοηπατίτιδα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (14% vs. 10% της ενέργειας αντίστοιχα), και οι Vilar και συν. (2008) έδειξαν μεγαλύτερη πρόσληψη του συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού στα άτομα με στεατοηπατίτιδα σε σχέση με τα άτομα με απλή στεάτωση. Έτσι, παραμένει ασαφές εάν μια ελάχιστη πρόσληψη κορεσμένου λίπους μέσω της διατροφής, είναι ωφέλιμη ή ακόμη και απαραίτητη για την υγεία (German et al, 2004). Βάσει των κλινικών δεδομένων, λοιπόν, πρόσληψη κορεσμένου λίπους < 7% και > 10% της ενέργειας μπορεί να μην είναι ιδανική για τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Zivkovic et al, 2007).

✓ **Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα:** Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs) βρίσκονται κυρίως σε τρόφιμα, όπως το ελαιόλαδο και οι ξηροί καρποί. Η ευεργετική επίδραση των MUFAs

στον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και στο λιπιδαιμικό προφίλ, έχει διερευνηθεί εκτενώς (Lichtenstein, 2006). Στην μελέτη των Cortez-Pinto και συν. (2006) η πρόσληψη των MUFAs ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες, όμως σε ποσοστό άνω του 80% των ασθενών η πρόσληψη αυτή ήταν μικρότερη από την συνιστώμενη (DRI). Ακόμη, σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα η πρόσληψη MUFAs ήταν μεγαλύτερη από αυτή σε ασθενείς με απλή στεάτωση (Vilar et al, 2008). Στις περισσότερες μελέτες, όμως, η πρόσληψη των MUFAs δεν φαίνεται να διαφέρει μεταξύ ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο και υγιών μαρτύρων ταιριασμένων ως προς την ηλικία, το ΔΜΣ και το φύλο (Zelber-Sagi et al, 2007; Musso et al, 2003).

✓ **Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα:** Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) είναι μια κατηγορία λιπαρών οξέων, η οποία περιλαμβάνει τα ω3 και ω6 λιπαρά οξέα. Από επιδημιολογικές (Laaksonen et al, 2005; Djousse et al, 2003) και κλινικές (Heine et al, 1989) μελέτες έχει φανεί ότι τα PUFAs, όταν καταναλώνονται στη θέση των κορεσμένων λιπαρών οξέων, μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Ο λόγος ω6/ω3 λιπαρά οξέα φαίνεται να είναι σημαντικός στον προσδιορισμό της επίδρασης των PUFAs σε διάφορους δείκτες (λιπιδαιμικούς και μη). Αρκετές in vivo μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της έλλειψης απαραίτητων λιπαρών οξέων και της ανάπτυξης στεάτωσης σε πειραματόζωα (Allard, 2002; Keim et al, 1984; Meghelli-Bouchenak et al, 1989; Goheen et al, 1983; Werner et al, 2005; Alwayn et al, 2004; Cazeils et al, 1999; Bouziane et al, 1994), μια σχέση που παρατηρήθηκε πρώτη φορά πριν από 30 χρόνια (Sheldon et al, 1978). Σε μια από αυτές τις μελέτες, σε χήνες στις οποίες δόθηκε μεγάλη ποσότητα καλαμποκιού, η ηπατική στεάτωση που ανέπτυξαν συνοδευόταν από μειωμένο περιεχόμενο απαραίτητων λιπαρών οξέων στα μεμβρανικά φωσφολιποειδή, παρά την επαρκή παροχή λινελαϊκού και α-λινολενικού οξέος μέσω της διατροφής (Cazeils et al, 1999).

Στις μελέτες σε ανθρώπους τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα, με την μελέτη των Cortez-Pinto και συν. (2006) να δείχνει μεγαλύτερη πρόσληψη ω6 PUFAs και λόγο ω6/ω3 στους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε σχέση με τους υγιείς, ενώ οι Musso και συν. (2003) υποστήριζαν ότι η πρόσληψη των PUFAs και ο λόγος PUFAs/SFAs βρέθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Ακόμη, σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα έχει βρεθεί μεγαλύτερη πρόσληψη PUFAs συγκρινόμενη με εκείνη ασθενών με απλή στεάτωση (Vilar et al, 2008). Τέλος, άλλες μελέτες δεν έχουν βρει κάποια συσχέτιση της νόσου με την πρόσληψη PUFAs (Zelber-Sagi et al, 2007).

✓ **Trans λιπαρά οξέα:** Τα trans λιπαρά οξέα είναι ακόρεστα λιπαρά οξέα με τουλάχιστον έναν διπλό δεσμό στην trans μορφή τους. Η μόνη αξιόλογη πηγή ακόρεστων λιπαρών οξέων με trans διπλούς δεσμούς είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα και το κρέας των

μηρυκαστικών ζώων, και τα οποία προέρχονται από βακτηριακό μεταβολισμό, ενώ βρίσκονται κυρίως σε προϊόντα, όπως οι παλαιού τύπου σκληρές μαργαρίνες, τηγανισμένα τρόφιμα και αρτοσκευάσματα του εμπορίου (Zivkovic et al, 2007; Sullivan, 2010; Nishida et al, 2009). Τα trans λιπαρά οξέα έχουν σχετιστεί με την καρδιαγγειακή νόσο και τον διαβήτη (Micha et al, 2009). Πρόσφατες in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι οι χαμηλού λίπους δίαιτες, στις οποίες ένα ποσοστό του λίπους έχει αντικατασταθεί από trans λιπαρά οξέα, οδηγούν σε αύξηση των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων, παρόμοια με αυτήν που προκύπτει από δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος (Tetri et al, 2008; Dorfman et al, 2009; Koppe et al, 2009) ή σε σιρόπι καλαμποκιού υψηλής σύστασης σε φρουκτόζη (Tetri et al, 2008). Βεβαίως, υπάρχουν και θετικές επιδράσεις αυτών των λιπαρών οξέων, ιδίως όταν πρόκειται για trans λιπαρά οξέα που υπάρχουν φυσικά σε τροφές. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το συζευγμένο λινελαϊκό οξύ (CLA), το οποίο είναι ένα μίγμα ισομερών του λινελαϊκού οξέος με συζευγμένους διπλούς δεσμούς, και βρίσκεται φυσικά (δεν έχει προκύψει από την διαδικασία της υδρογόνωσης) σε τροφές, όπως το κρέας και γαλακτοκομικά προϊόντα (π.χ γάλα και τυρί) (Ha et al, 1989; Chin et al, 1992). Σε μελέτη που διεξήχθη σε αρουραίους Zucker (fa/fa), μετά από διάστημα 8 εβδομάδων, στα ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε CLA παρατηρήθηκε μείωση της ηπατομεγαλίας, και μείωση της συσσώρευσης ηπατικών τριγλυκεριδίων και δεικτών ηπατικής βλάβης στο πλάσμα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, στα ποντίκια που ακολούθησαν τη διατροφή εμπλουτισμένη με CLA παρατηρήθηκε αύξηση της αδιπονεκτίνης, και εξαιτίας αυτού μείωση και της υπερινσουλιναιμίας, καθώς και μείωση της έκφρασης του TNF-α στο ήπαρ των ποντικών αυτών (Nagao et al, 2005). Οι μελέτες σε ανθρώπους, μέχρι στιγμής δεν έχουν μελετήσει άμεσα τις επιδράσεις της πρόσληψης trans λιπαρών οξέων στα επίπεδα των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων. Επομένως, ο ρόλος τους στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο παραμένει αδιευκρίνιστος.

A.2.1.3. Πρωτεΐνες

Μικρή πληροφόρηση υπάρχει όσον αφορά στην επίδραση της ποσότητας και της ποιότητας της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης στην παθοφυσιολογία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου. Είναι γνωστό ότι η πρωτεϊνική ανεπάρκεια ή ο υποσιτισμός μπορεί να προκαλέσουν στεάτωση (Meghelli-Bouchenak et al, 1989; Lockwood et al, 1977). Πειράματα σε τρωκτικά έδειξαν ότι μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες μειώνει τα αποθέματα του λιπώδους ιστού, και βελτιώνει την ομοιόσταση της γλυκόζης και την ηπατική στεάτωση, μειώνοντας την de novo λιπογένεση (Blouet et al, 2006; Pichon et al, 2006). Για την σχέση της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο, τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών σε ανθρώπους είναι

αντικρουόμενα. Μεγάλος αριθμός μελετών δεν κατέληξε σε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεΐνης και της ιστολογίας της νόσου (Kang et al, 2006; Solga et al, 2004; Musso et al, 2003; Allard et al, 2008; Thuy et al, 2008). Αντίθετα, οι Cortez-Pinto και συν. (2006) έδειξαν ότι οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα προσλάμβαναν λιγότερη πρωτεΐνη μέσω της διατροφής σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές, και οι Ricci και συν. (2011) συσχέτισαν την πρόσληψη πρωτεΐνης με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης και αύξησης της ALT, σε 63 παχύσαρκους εθελοντές. Από την άλλη, σε μελέτη στο Ισραήλ η πρόσληψη πρωτεΐνης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες, με τη διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική μόνο στους άνδρες εθελοντές (Zelber-Sagi et al, 2007). Μάλιστα, στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν 27% περισσότερη πρωτεΐνη από κρέας (οποιοδήποτε είδος κρέατος) και ελαφρώς μικρότερη ποσότητα πρωτεΐνης από ψάρι πλούσιο σε $\omega 3$ σε σχέση με τους υγιείς (Zelber-Sagi et al, 2007). Τέλος, συγκρίνοντας ασθενείς με διαφορετικής βαρύτητας νόσο, φάνηκε ότι σε άτομα με στεατοηπατίτιδα ηλικίας 40 έως 59 ετών, η πρόσληψη πρωτεΐνης ήταν μικρότερη από άτομα με απλή στεάτωση της ίδιας ηλικιακής ομάδας (Toshimitsu et al, 2007). Από τις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα, φαίνεται πως δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την σχέση της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

A.2.1.4. Μικροθρεπτικά συστατικά

Οι επιδημιολογικές μελέτες που έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης και της εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, δεν έχουν αναφέρει δεδομένα για τα μικροθρεπτικά συστατικά. Από τα ελάχιστα δεδομένα που υπάρχουν έχει φανεί ότι η πρόσληψη των αντιοξειδωτικών βιταμινών C και E είναι χαμηλότερη στους ασθενείς με στεατοηπατίτιδα σε σχέση με υγιή άτομα (Musso et al, 2003). Αντιθέτως, η πρόσληψη βιταμίνης A, E και φυλικού οξέος βρέθηκε μεγαλύτερη σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα σε σχέση με υγιείς εθελοντές σε άλλη μελέτη, με την πρόσληψη αυτών των συστατικών, όμως, να είναι μικρότερη από την συνιστώμενη (EAR) σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών (Cortez-Pinto et al, 2006). Τέλος, σε μια Ιαπωνική μελέτη έχει φανεί ότι η πρόσληψη ψευδαργύρου ήταν μικρότερη σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα ηλικίας 20 έως 59 ετών σε σύγκριση με άτομα με απλή στεάτωση της ίδιας ηλικίας (Toshimitsu et al, 2007).

A.2.2. Επίπεδο ομάδων τροφίμων

Δεδομένα που να συσχετίζουν την κατανάλωση τροφίμων με την εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι πολύ περιορισμένα. Οι περισσότερες μελέτες

έχουν ασχοληθεί με την πρόσληψη αναψυκτικών και ελαιολάδου, ενώ έχουν γίνει αναφορές και σε κάποιες άλλες ομάδες τροφίμων.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει συντελεστεί μια παγκόσμια αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες, ως αποτέλεσμα της εισαγωγής γλυκαντικών, όπως φρουκτόζη και σουκρόζη, στα τρόφιμα από τις βιομηχανίες τροφίμων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτού του φαινομένου είναι η αύξηση της κατανάλωσης αναψυκτικών και φρουτοποτών, τα οποία αποτελούν κύριες πηγές ζάχαρης ή σιροπιού καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη (42% - 90% περιεκτικότητα σε φρουκτόζη), από 3,9% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης το 1977 στο 9,2% το 2001 (Nielsen et al, 2004). Μέχρι την δεκαετία του 1980, το μεγαλύτερο ποσοστό ενέργειας των αναψυκτικών βρίσκονταν με την μορφή επεξεργασμένης ζάχαρης από ζαχαροκάλαμο ή σιροπιού καλαμποκιού. Σήμερα, το σιρόπι καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά ως γλυκαντικό στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες, εξαιτίας του χαμηλού του κόστους (Nseir et al, 2010). Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της πρόσληψης αναψυκτικών και του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη, γεγονός που οφείλεται στα μεγάλα ποσά σιροπιού πλούσιου σε φρουκτόζη που χρησιμοποιείται για την παρασκευή τους, το οποίο αυξάνει την γλυκόζη του αίματος όπως ακριβώς και η σουκρόζη (Gaby, 2005). Ακόμη, έχει φανεί ότι η κατανάλωση αναψυκτικών σχετίζεται με την παχυσαρκία και οδηγεί σε αυξημένο κινδύνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου. Άτομα που κατανάλωναν περισσότερα από 1 αναψυκτικό ανά ημέρα είχαν υψηλότερη επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου από τα άτομα με μικρότερη κατανάλωση (Dhingra et al, 2007). Επιπλέον, ακόμη και τα αναψυκτικά διαίτης πιθανώς να ενοχοποιούνται για την αύξηση της ινσουλινοαντίστασης και της φλεγμονής, καθώς περιέχουν το γλυκαντικό ασπαρτάμη και καραμελόχρωμα, τα οποία είναι πλούσια σε προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Vlassara et al, 2002; Hofmann et al, 2002). Όσον αφορά στην σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, αυτή έχει ήδη διερευνηθεί. Οι Assy και συν. (2008) συνέκριναν την διατροφική πρόσληψη τροφών και αναψυκτικών 31 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο με αυτήν 30 υγιών μαρτύρων. Το 80% των ασθενών κατανάλωνε υπέρμετρη ποσότητα αναψυκτικών και/ή φρουτοχυμών (> 50 γρ πρόσθετης ζάχαρης/ημέρα), σε αντίθεση με τους μάρτυρες, όπου το ποσοστό των ατόμων με αυτήν την κατανάλωση έφτανε στο 20%. Από όλα τα τρόφιμα που αξιολογήθηκαν, η κατανάλωση των αναψυκτικών ήταν η μόνη ανεξάρτητη μεταβλητή ικανή να προβλέψει την παρουσία λιπώδους διήθησης ήπατος στο 82,5% των περιπτώσεων, με 100% ευαισθησία, 76% ειδικότητα, 57% θετική προγνωστική αξία και 100% αρνητική προγνωστική αξία (Assy et al, 2008). Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε έναν χρόνο αργότερα από την ίδια

ερευνητική ομάδα, η σύγκριση των προσλαμβανόμενων τροφίμων και ποτών έγινε μεταξύ 31 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο και παράγοντες κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο, 29 ασθενών με τη νόσο χωρίς παράγοντες κινδύνου για το σύνδρομο, και 30 υγιών μαρτύρων ταιριασμένων ως προς το φύλο και την ηλικία (Abid et al, 2009). Και σε αυτήν τη δημοσίευση βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας των αναψυκτικών που καταναλώνονταν και της παρουσίας λιπώδους διήθησης. Μάλιστα, η ποσότητα των καταναλισκόμενων αναψυκτικών ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της ηπατικής λιπώδους διήθησης, ακόμα και μετά από προσαρμογή για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου και για τα επίπεδα CRP. Οι ασθενείς με τη νόσο κατανάλωναν σχεδόν 5 φορές την ποσότητα των υδατανθράκων προερχόμενων από αναψυκτικά, σε σχέση με τους μάρτυρες. Τέλος, υπήρξε σημαντική διαφορά στην ποσότητα των αναψυκτικών που καταναλώνονταν ημερησίως, μεταξύ των ασθενών με διαφορετικό βαθμό σοβαρότητας της νόσου, αλλά και μεταξύ όλων των ασθενών με τη νόσο (ανεξαρτήτως του βαθμού της νόσου) και των μαρτύρων (Abid et al, 2009). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και η μελέτη των Zelber-Sagi και συν. (2007), σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς κατανάλωναν σχεδόν διπλάσια ποσότητα υδατανθράκων προερχόμενων από αναψυκτικά σε σχέση με τα άτομα χωρίς τη νόσο. Μάλιστα, η πρόσληψη υδατανθράκων από αναψυκτικά σχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, και συγκεκριμένα μια αύξηση στην πρόσληψη ζάχαρης από αναψυκτικά κατά 31 γραμμάρια ανά ημέρα (περίπου ένα μεταλλικό κουτάκι αναψυκτικού), αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου κατά 1,45 φορές.

Το ελαιόλαδο, ως βασικό συστατικό της μεσογειακής διατροφής, αποτελείται κυρίως από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs), και πρωτίστως από ελαϊκό οξύ. Ο ακριβής μηχανισμός, μέσω του οποίου τα MUFAs και το ελαιόλαδο μπορούν να τροποποιήσουν το ηπατικό περιεχόμενο σε τριγλυκερίδια, δεν έχει γίνει ακόμη σαφές (Assy et al, 2009). Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης του ελαιολάδου είναι η μείωση της ενεργοποίησης του NF-kB, η μείωση της οξείδωσης της LDL χοληστερόλης, και η βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης (**Εικόνα 7**) (Assy et al, 2009).

με την ομάδα του ιχθυελαίου και κατά 33% σε σχέση με την ομάδα του βουτύρου. Σε σύγκριση με την ομάδα MCDD, η ομάδα του ελαιολάδου εμφάνισε μικρότερη αύξηση των τριγλυκεριδίων ορού κατά 10%, και αύξηση του λόγου $\omega 6/\omega 3$ PUFAs μακράς αλύσου κατά 345 φορές. Όμως, τα ηπατικά επίπεδα του MDA αυξήθηκαν σε όλες τις ομάδες στον ίδιο βαθμό, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυξήθηκε και η οξειδωτική βλάβη στα ποντίκια. Επομένως, σε αυτήν την μελέτη, το ελαιόλαδο βελτίωσε την ινσουλινοαντίσταση, αύξησε την απελευθέρωση των τριγλυκεριδίων από το ήπαρ και μείωσε την ροή των ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον περιφερικό λιπώδη ιστό προς το ήπαρ, αλλά δεν προσέφερε τη βέλτιστη αντιοξειδωτική προστασία στα ποντίκια (Hussein et al, 2007). Μια άλλη μελέτη από την Ισπανία, έδειξε ότι η θεραπεία με μια ισορροπημένη δίαιτα πλούσια σε ελαιόλαδο συνέβαλλε στην επαναφορά από την ηπατική στεάτωση του ήπατος ποντικών, κάτι που επιτεύχθηκε με μείωση της ενεργοποίησης των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων από τα MUFAs (Hernández et al, 2005). Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες που έγιναν σε ποντίκια με ηπατική ίνωση, έδειξαν ότι το ελαιόλαδο, σε αντίθεση με έλαια πλούσια σε πολυακόρεστα, παρείχε προστασία έναντι της ανάπτυξης ίνωσης (Szende et al, 1994). Από μελέτες σε ανθρώπους έχει φανεί ότι η πρόσληψη MUFAs μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του αίματος, αυξάνοντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων μέσω ενεργοποίησης του PPAR- α , ή μειώνοντας την ενεργοποίηση του SREBP και παρεμποδίζοντας την λιπογένεση. Τα MUFAs της διατροφής ενεργοποιούν τους PPAR- α και PPAR- γ , αυξάνοντας την οξείδωση των λιπιδίων και μειώνοντας την ινσουλινοαντίσταση, οδηγώντας έτσι σε μείωση της ηπατικής στεάτωσης (Soriguer et al, 2006). Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική επίδραση της πρόσληψης MUFAs στην πίεση του αίματος, βελτιώνοντας έτσι το μεταβολικό σύνδρομο, χαρακτηριστικό του οποίου είναι και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Alonso et al, 2006). Επομένως, με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, φαίνεται πως τα MUFAs του ελαιολάδου πιθανώς διαδραματίζουν κάποιον ρόλο στην πρόληψη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Ανάμεσα στα τρόφιμα, των οποίων η κατανάλωση έχει μελετηθεί σε σχέση με την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, συμπεριλαμβάνονται το κρέας, το ψάρι, τα γλυκά, τα δημητριακά, τα ιχθυέλαια, το πράσινο τσάι και το κρασί.

Σε πρόσφατη Ιαπωνική μελέτη, σε 28 ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα η κατανάλωση δημητριακών ήταν σημαντικά μικρότερη και η κατανάλωση γλυκών σημαντικά μεγαλύτερη, σε σχέση με την κατανάλωση των τροφίμων αυτών σε 18 ασθενείς με απλή στεάτωση (Toshimitsu et al, 2007).

Στη μελέτη των Zelber-Sagi και συν. (2007) οι ασθενείς κατανάλωναν 27% περισσότερη πρωτεΐνη από κρέας (από όλα τα είδη κρέατος) σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές, η οποία μάλιστα σχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου. Συγκεκριμένα, πρόσληψη τουλάχιστον 36 γραμμαρίων πρωτεΐνης από κρέας ανά ημέρα (αντιστοιχεί σε περίπου 110 γραμμάρια μαγειρεμένου κόκκινου κρέατος) αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου κατά 3,6 φορές. Αντιθέτως, η προσλαμβανόμενη ποσότητα πρωτεΐνης από ψάρι πλούσιο σε ω3 λιπαρά οξέα ήταν μικρότερη στους ασθενείς από ότι ήταν στους υγιείς και έτεινε να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, χωρίς το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό (Zelber-Sagi et al, 2007).

Εντυπωσιακή είναι η δράση του ιχθυελαίου, το οποίο είναι υψηλής περιεκτικότητας σε DHA και EPA, στην ινσουλινοαντίσταση, όπως φαίνεται από *in vivo* μελέτες. Οι ευεργετικές επιδράσεις του περιλαμβάνουν την μείωση των τριγλυκεριδίων πλάσματος, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της γλυκόζης και της ινσουλίνης, την πρόληψη εμφάνισης περιφερικής ινσουλινοαντίστασης, την μείωση της συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων, της έκκρισης VLDL και της λιπογένεσης στο ήπαρ, την μείωση της συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων και της χρήσης και αποθήκευσης γλυκόζης στους σκελετικούς μύες, την μείωση του μεγέθους των λιποκυττάρων και του σπλαγχνικού λίπους και τέλος την αύξηση της μεταφοράς της γλυκόζης, μέσω ενεργοποίησης από την ινσουλίνη, στον λιπώδη ιστό (Lombardo et al, 2006). Σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο, η συμπληρωματική χορήγηση 1 γραμμαρίου ιχθυελαίου ημερησίως, για διάστημα 12 μηνών, μείωσε την συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων αίματος, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων, τη γλυκόζη νηστείας και τον βαθμό ηπατικής στεάτωσης (Capanni et al, 2006), ενώ η χορήγηση 2 γραμμαρίων ιχθυελαίου ημερησίως για 6 μήνες, μείωσε εκτός των άλλων τα επίπεδα του TNF-α (Spadaro et al, 2006).

Επιδημιολογικά δεδομένα προτείνουν ότι η κατανάλωση πράσινου τσαγιού (*Camelia sinensis*) σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα από κάθε αιτία και από καρδιαγγειακή νόσο (Kuriyama et al, 2006). Οι μηχανισμοί, μέσω των οποίων το πράσινο τσάι ή οι κατεχίνες που περιέχει προστατεύουν από τις χρόνιες νόσους, παραμένουν ασαφείς. Παρά ταύτα, δεδομένα από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους δείχνουν ότι η προστατευτική δράση του πράσινου τσαγιού, μπορεί εν μέρει να οφείλεται στις αντιοξειδωτικές και υπολιπιδαιμικές ιδιότητες των κατεχινών (Lotito et al, 2006; Frei et al, 2003; Higdon et al, 2003; Babu et al, 2008). Το πράσινο τσάι πιθανώς να προστατεύει από ηπατικές δυσλειτουργίες, όπως έχει φανεί από μελέτες σε πειραματόζωα. Σε παχύσαρκα ποντίκια (ob/ob), η από του στόματος ή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση επιγαλλοκατεχίνης (EGCG) προστατεύει από την ηπατική στεάτωση και τον τραυματισμό, μειώνοντας την ηπατική συσσώρευση λιπιδίων και τα επίπεδα ALT (Fiorini et al,

2005). Επίσης, το εκχύλισμα πράσινου τσαγιού (GTE) ανέστειλε την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης και τραυματισμού σε παχύσαρκα ποντίκια (Bruno et al, 2008) και μείωσε την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την παραγωγή των μιτοχονδριακών ROS σε ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκαν δίαιτες υψηλές σε λίπος και ανεπαρκείς σε χολίνη (Nakamoto et al, 2009). Τέλος, σε παχύσαρκα ποντίκια, μετά από χορήγηση GTE, παρατηρήθηκε μείωση της λιπογένεσης και της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, γεγονός που μειώνει την μεταφορά μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό στο ήπαρ (Park et al, 2011). Επίσης, το GTE οδηγεί σε μείωση του οξειδωτικού στρες και των φλεγμονωδών αποκρίσεων, και μάλιστα η δράση του GTE είναι δόσοεξαρτώμενη, καθώς χαμηλότερη κατανάλωση GTE (0,5%) μειώνει το οξειδωτικό στρες και την ηπατική βλάβη, αλλά μια υψηλότερη πρόσληψη (1%) απαιτείται για να βελτιωθεί η ηπατική στεάτωση και οι φλεγμονώδεις απαντήσεις (Park et al, 2011). Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους, οι οποίες να έχουν εξετάσει την επίδραση της πρόσληψης πράσινου τσαγιού στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο, επομένως χρειάζονται περισσότερες μελέτες σε ανθρώπους, για να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το συγκεκριμένο τρόφιμο.

Η συνήθης σύσταση για τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο είναι να αποφεύγουν αυστηρά την κατανάλωση αλκοόλ. Παρά ταύτα, η μέτρια κατανάλωση κρασιού έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Rimm et al, 1996), και είναι γνωστό ότι τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο βρίσκονται συνήθως σε κίνδυνο και για εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Ioannou et al, 2006; Ruhl et al, 2003). Έτσι, παρά την πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής βλάβης, υπάρχουν ενδείξεις ότι η μέτρια κατανάλωση κρασιού και αλκοόλ μπορεί να δρα προστατευτικά για το ήπαρ. Σε ένα ζωικό μοντέλο, η πολυφαινόλη του κρασιού, με την ονομασία ρεσβερατρόλη, μείωσε την στεάτωση σε ποντίκια τα οποία τράφηκαν με δίαιτα αυξημένων θερμίδων (Baur et al, 2006). Επίσης, το κρασί οδηγεί σε βελτίωση αρκετών παραγόντων κινδύνου, κοινών στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο και την καρδιαγγειακή νόσο, όπως είναι η ινσουλινοαντίσταση και η δυσλιπιδαιμία (Howard et al, 2004; Davies et al, 2002; Schulze et al, 2005). Σε μια μελέτη, στην οποία οι συμμετέχοντες προέρχονταν από την μελέτη NHANES III, αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης κρασιού και της επίπτωσης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Dunn et al, 2008). Η νόσος παρουσιάστηκε στο 3,2% των ατόμων που δεν κατανάλωναν καθόλου αλκοόλ, ενώ μόνο στο 0,4% των ατόμων με μέτρια κατανάλωση κρασιού (δηλαδή έως 1 μερίδα=125 ml κρασιού ημερησίως), με τον λόγο πιθανοτήτων να είναι 0,15 (95% CI 0,05-0,49). Επομένως, η συγκεκριμένη μελέτη υποστηρίζει ότι η μέτρια κατανάλωση κρασιού σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Dunn et al, 2008). Οι παραπάνω μελέτες

δείχνουν μια αυξημένη πιθανότητα το κρασί να δρα προστατευτικά για την λιπώδη νόσο, αλλά, απουσία περισσότερων αποδεικτικών στοιχείων, δεν μπορεί να υπάρξει ακόμη σύσταση που να αφορά στην κατανάλωση κρασιού από άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και μη αλκοολική λιπώδη νόσο.

A.2.3. Επίπεδο διατροφικών προτύπων

Μέχρι σήμερα, επιδημιολογικές μελέτες που να διερευνούν τη συσχέτιση ανάμεσα στην μακροχρόνια υιοθέτηση διατροφικών προτύπων και την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, δεν έχουν δημοσιευθεί. Ακόμη, οι επιδράσεις πολλών δημοφιλών διαιτών στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου δεν έχουν γίνει ακόμη γνωστές. Παρά ταύτα, οι μεταβολικές βελτιώσεις που σχετίζονται με την απώλεια βάρους μέσω της διατροφής, μπορεί να ευνοήσουν και την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Εφόσον μια διατροφική παρέμβαση μπορεί να επηρεάσει θετικά την ινσουλινοαντίσταση και άλλα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, θα ήταν σημαντικό να γνωρίζαμε ποιά δίαιτα είναι η περισσότερο ωφέλιμη (Gill et al, 2006). Έτσι, σχετικά με την εξέλιξη και αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος έχουν προταθεί κάποια πρότυπα, τα οποία όμως δεν υποστηρίζονται και από κλινικές μελέτες.

A.2.3.1. Μεσογειακή δίαιτα

Η Μελέτη των Επτά Χωρών, μια επιδημιολογική μελέτη των διατροφικών προτύπων και της επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου, η οποία ξεκίνησε το 1958 και διήρκεσε 15 χρόνια, ήταν η πρώτη που αναγνώρισε την ύπαρξη χαμηλότερου κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στις χώρες της Μεσογείου. Σε αυτές τις χώρες δίνονταν έμφαση στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, σιτηρών, ξηρών καρπών, γαλακτοκομικών, ελαιολάδου, καθώς και μικρών ποσοτήτων πουλερικών, ψαριού, κόκκινου κρέατος και κόκκινου κρασιού (ADA, 2002). Από τότε, κλινικές μελέτες έχουν δείξει επανειλημμένα τα οφέλη της Μεσογειακής δίαιτας. Φαίνεται πως η προσκόλληση στο συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο οδηγεί σε βελτίωση των δεικτών λιποπρωτεϊνών, της ινσουλινοευαισθησίας, της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Serra-Majem et al, 2006; Meydani, 2005; Aude et al, 2004; Grundy et al, 2002; Panagiotakos et al, 2005).

Παραμένει ασαφές ποια χαρακτηριστικά της Μεσογειακής δίαιτας είναι υπεύθυνα για τις παρατηρηθείσες ευεργετικές επιδράσεις της. Γενικώς, έχει παρατηρηθεί ότι δίαιτες με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε MUFAs, χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη και μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες (χαρακτηριστικά της Μεσογειακής δίαιτας) από ότι η μέση

Αμερικάνικη διατροφή, τείνουν να έχουν ευεργετική επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία (Hung et al, 2003).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες, οι οποίες να αξιολογούν την επίδραση της Μεσογειακής δίαιτας, ως διατροφικό πρότυπο, στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Αντ' αυτού, μεμονωμένα συστατικά της διατροφής αυτής έχουν μελετηθεί. Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα, τα MUFAs, τα οποία βρίσκονται στο ελαιόλαδο και είναι από τα βασικότερα συστατικά της Μεσογειακής δίαιτας, έχει φανεί ότι οδηγούν σε μείωση της ηπατικής στεάτωσης (Soriguer et al, 2006). Επίσης, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, η αποτελεσματικότητα της Μεσογειακής δίαιτας σε πολλούς παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, παρέχει στοιχεία ότι ο συνδυασμός υψηλής πρόσληψης MUFAs και φυτικών ινών, χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και άπαχων πρωτεϊνικών πηγών, ίσως αποτελεί καλή επιλογή για τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο (Zivkovic et al, 2007).

A.2.3.2. Δίαιτες χαμηλού λίπους

Οι δίαιτες χαμηλού λίπους αποτελούν παραδοσιακά εκείνες τις δίαιτες που συστήνονται συχνότερα από τους επαγγελματίες υγείας. Με την πάροδο του χρόνου, οι δίαιτες αυτές έχουν αποδειχθεί ασφαλείς, καρδιοπροστατευτικές και αποτελεσματικές στην απώλεια βάρους, παρά το πρόβλημα προσκόλλησης που υπάρχει σε αυτές (Gill et al, 2006). Οι χαμηλού λίπους δίαιτες (30% της ενέργειας) υποστηρίζονται και από το NCEP (National Cholesterol Education Program) και από την American Heart Association (AHA).

Μια τέτοιου είδους δίαιτα είναι και η Ornish, η οποία αρχικά αποτελούσε μια προληπτική προσέγγιση του τρόπου ζωής για την θεραπεία και διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου (Ornish, 1990). Πρόκειται για μια χαμηλού λίπους και υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες χορτοφαγική δίαιτα. Επιτρέπει την απεριόριστη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, σιτηρών και οσπρίων, ενώ προτείνει μέτρια κατανάλωση άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων και άπαχων ή πολύ χαμηλών σε λίπος εμπορικά διαθέσιμων προϊόντων. Απαγορεύεται η κατανάλωση όλων των ειδών κρέατος (συμπεριλαμβανομένου και του ψαριού), των ελαίων και των λιπών, των ξηρών καρπών, των αβοκάντος, των γαλακτοκομικών προϊόντων, της ζάχαρης και των απλών υδατανθράκων, του αλκοόλ, και των εμπορικών προϊόντων με περισσότερα από 2 γραμμάρια λίπους ανά μερίδα. Μια από τις επικρίσεις που έχει δεχθεί η Δίαιτα Ornish για την εφαρμογή της στην μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, είναι ο αυστηρός περιορισμός όλων των ειδών λίπους, συμπεριλαμβανομένων των ω3 και των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, η πρόσληψη των οποίων έχει σχετιστεί με βελτιώσεις σε μεταβολικές παραμέτρους σχετικές με την νόσο, όπως η

ινσουλινοαντίσταση, η φλεγμονή και τα επίπεδα λιπιδίων αίματος. Επομένως, αυτή η δίαιτα πιθανώς είναι ακατάλληλη για τους περισσότερους ασθενείς με την λιπώδη νόσο (Zivkovic et al, 2007).

A.2.3.3. Δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων

Οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων είχαν γίνει δημοφιλείς τις τελευταίες δεκαετίες, και τώρα πάλι φαίνεται πως έχουν αναβιώσει. Ενώ μια δίαιτα υψηλών υδατανθράκων οδηγεί σε αύξηση της γλυκόζης αίματος, της ινσουλίνης και των τριγλυκεριδίων, οι οποίοι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου, ο περιορισμός των υδατανθράκων οδηγεί σε κέτωση, καταλήγοντας όχι μόνο σε απώλεια βάρους, αλλά και σε μείωση των επιπέδων των προαναφερθέντων παραγόντων (Gill et al, 2006). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων θεωρούνται αποτελεσματικές για μια βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους (Samaha et al, 2003; Foster et al, 2003). Οι υποστηρικτές τέτοιων διατροφικών προτύπων, πιστεύουν ότι οι δίαιτες αυτές προκαλούν κορεσμό, γεγονός που καθιστά εύκολη την προσκόλληση σε αυτές. Ταυτόχρονα, όμως, έχουν προκύψει και ερωτήματα σχετικά με τη διατροφική επάρκεια και τις μακροχρόνιες επιδράσεις αυτών των διαιτών, καθώς βραχυπρόθεσμα, έχει φανεί ότι είναι ασφαλείς (Gill et al, 2006).

Δημοφιλείς δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων είναι οι δίαιτες Atkins, South Beach και Zone. Η δίαιτα Atkins εστιάζει στην υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών και λίπους και ταυτόχρονα στην πολύ χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων (Atkins, 1998). Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της διαίτας αυτής και άλλων παρόμοιων διατροφικών προτύπων βρίσκονται ακόμη υπό αμφισβήτηση, ειδικά όσον αφορά στον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και στις πιθανές επιδράσεις τους στη νεφρική λειτουργία. Η αύξηση των επιπέδων LDL και ολικής χοληστερόλης, η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, καθώς και η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών, που συνοδεύουν την δίαιτα Atkins, αντενδείκνυνται στους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο εξαιτίας της αποδεδειγμένης αύξησης που προκαλούν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Zivkovic et al, 2007). Η δίαιτα Atkins τείνει να προκαλεί απότομη απώλεια βάρους και κέτωση, ειδικά τους τρεις πρώτους μήνες εφαρμογής της, κάτι που ενδεχομένως να είναι επιβλαβές για τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Επομένως, αυτή η δίαιτα πιθανώς είναι ακατάλληλη για αυτούς τους ασθενείς (Zivkovic et al, 2007).

Η δίαιτα Zone έχει σχεδιαστεί για να διαφοροποιεί την ισορροπία των μακροθρεπτικών συστατικών σε κάθε γεύμα, ούτως ώστε να υπάρχει βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος (Sears, 1995). Η αναλογία υδατανθράκων, λίπους, και πρωτεΐνης, πρέπει να διατηρείται σταθερή σε

ποσοστό 40%, 30% και 30% αντιστοίχως. Η δίαιτα Zone μπορεί να αποτελεί μια επιλογή για απώλεια βάρους, έλεγχο της ινσουλινοαντίστασης και μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, σε μερικούς ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο. Η έμφαση στην κατανάλωση MUFAs αντί για SFAs, οι αυξημένες δόσεις συμπληρωμάτων ιχθυελαίου, τα φρούτα, τα λαχανικά, η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, ενδείκνυνται για τους ασθενείς με την νόσο (Zivkovic et al, 2007). Παρά ταύτα, η δίαιτα αυτή, εξαιτίας της υψηλής πρωτεϊνικής πρόσληψης, είναι μάλλον ακατάλληλη για ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας (Ahmed, 1991; Meyer et al, 1983; Blachley, 1984; Levey et al, 1999; Klahr et al, 1994).

Η δίαιτα South Beach βασίζεται στον γλυκαιμικό δείκτη και περιλαμβάνει μια φάση προσαρμογής, κατά την οποία καταναλώνεται πολύ μικρή ποσότητα υδατανθράκων. Αυτή η φάση ακολουθείται από μια σταδιακή προσθήκη των «σωστών» υδατανθράκων στην επόμενη φάση και στην φάση διατήρησης (Agatston, 2003). Η δίαιτα αυτή είναι συμβατή με ορισμένα βασικά ζητήματα που σχετίζονται με τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, φυτικών ινών και MUFAs. Παρά ταύτα, η απότομη απώλεια βάρους που συνήθως είναι αποτέλεσμα της αρχικής φάσης της συγκεκριμένης δίαιτας, δεν συνίσταται σε ασθενείς με τη νόσο (Zivkovic et al, 2007). Επίσης, η σύσταση της δίαιτας σε λίπη είναι υψηλή, καθώς κυμαίνεται από 40% της ενέργειας έως 60%, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Zivkovic et al, 2007).

B. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος αποτελεί την πιο συχνά εμφανιζόμενη νόσο του ήπατος παγκοσμίως. Καθώς η νόσος εξελίσσεται σε ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της ιατρικής επιστημονικής κοινότητας. Παρά το αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της συγκεκριμένης νόσου είναι περιορισμένα. Ειδικότερα, οι μελέτες οι οποίες έχουν διερευνήσει τη σχέση των διαιτητικών συνηθειών με την εμφάνιση της νόσου είναι λίγες και τα συμπεράσματά τους αντικρουόμενα, ενώ δεν έχει διεξαχθεί αντίστοιχη μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό. Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος μιας επιδημιολογικής μελέτης, η οποία έχει σχεδιαστεί με σκοπό να διερευνήσει την πιθανή συμμετοχή των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στην διαιτητική πρόσληψη επιλεγμένων μακροθρεπτικών, μικροθρεπτικών και άλλων συστατικών της δίαιτας και την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Γ.1. Πληθυσμός της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από άτομα που προσήλθαν στο Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Β΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, για εξέταση. Στη μελέτη συμμετείχαν 31 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (12 άνδρες, 19 γυναίκες), η διάγνωση της οποίας έγινε από εξειδικευμένο γιατρό της συγκεκριμένης κλινικής, και 30 υγιείς μάρτυρες (15 άνδρες, 15 γυναίκες) ταιριασμένοι ένας προς έναν με τους ασθενείς ως προς το φύλο και την ηλικία. Η μελέτη θα ολοκληρωθεί με τη συμπλήρωση 100 ασθενών και 100 υγιών μαρτύρων. Η συλλογή του δείγματος ξεκίνησε τον Απρίλιο του 2009 και συνεχίζεται μέχρι και σήμερα.

Κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη αποτέλεσαν τα παρακάτω:

1	Ηλικία: 18-65 ετών
2	Διάγνωση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η διάγνωση τέθηκε σε άτομα που πληρούσαν όλα τα παρακάτω κριτήρια: ▪ είχαν παθολογικές τιμές βασικών τρανσαμινασών και/ή γGT ▪ είχαν ένδειξη λιπώδους διήθησης ήπατος σε υπερηχογράφημα ▪ είχαν αρνητικά HBsAg, anti-HCV και anti-HIV ▪ δεν κατανάλωναν αλκοόλ σε ποσότητα > 210 g για άνδρες ή > 120 g για γυναίκες ανά εβδομάδα ▪ δεν λάμβαναν ηπατοτοξικά φάρμακα ή δυνητικά ηπατοτοξικούς παράγοντες ▪ δεν είχαν γνωστό συστηματικό νόσημα με δυνητικά ηπατική συμμετοχή
3	Απουσία σακχαρώδους διαβήτη
4	Απουσία νεοπλασματος ήπατος

Επίσης, οι συμμετέχοντες δεν έπρεπε να έχουν κάνει κάποια αλλαγή στις διατροφικές τους συνήθειες ή να ακολουθούν κάποια δίαιτα απώλειας βάρους από την ημέρα που έγινε η διάγνωση για τη νόσο μέχρι και την ημέρα εισαγωγής τους στη μελέτη.

Γ.2. Ατομικό Ιστορικό – Κλινική Εξέταση

Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή του ατομικού ιστορικού όλων των συμμετεχόντων. Επιπλέον, καταγράφηκαν συνήθειες, όπως η διάρκεια και οι συνήθειες ύπνου, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και η λήψη διαφόρων φαρμακευτικών

σκευασμάτων. Ακόμη, πραγματοποιήθηκε μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των σφυγμών των εθελοντών, από γιατρό.

Γ.3. Ανθρωπομετρήσεις

Οι μετρήσεις που έγιναν αφορούσαν στο βάρος και το ύψος των συμμετεχόντων, από όπου υπολογίστηκε στη συνέχεια και ο ΔΜΣ του καθενός. Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά [(Seca robusta 813 (Hamburg, Germany)] με ακρίβεια ± 100 g, με ελαφρύ ρουχισμό, χωρίς να φορούν υποδήματα και σε κατάσταση νηστείας. Το ύψος τους μετρήθηκε με αναστημόμετρο (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfort horizontal plane). Από τις παραπάνω μετρήσεις 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 ελλιποβαρή για $\Delta\text{Μ}\Sigma < 18,5 \text{ kg/m}^2$, ως φυσιολογικού βάρους για $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \Delta\text{Μ}\Sigma \leq 25 \text{ kg/m}^2$, ως υπέρβαρα για $25 \text{ kg/m}^2 \leq \Delta\text{Μ}\Sigma \leq 30 \text{ kg/m}^2$ και ως παχύσαρκα για $\Delta\text{Μ}\Sigma > 30 \text{ kg/m}^2$. Παράλληλα διεξήχθησαν μετρήσεις των περιφερειών μέσης (στο ύψος του ομφαλού) και ισχίων (μεγαλύτερη περιφέρεια στο ύψος των γλουτών) με μία μη-εκτατή ταινία (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,1$ cm. Από τις δύο αυτές μετρήσεις υπολογίστηκε και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων.

Επιπλέον, έγινε μέτρηση της περιφέρειας μέσης, του λίπους άνω κορμού και του σπλαγχνικού λίπους των εθελοντών με τη χρήση ενός εύχρηστου, φορητού μηχανήματος (Tanita Viscan AB140, Japan). Η μέτρηση της περιφέρειας μέσης βασίζεται σε ακτίνα λέιζερ που τοποθετείται στο ύψος του ομφαλού του εξεταζόμενου και σε αισθητήρες της συσκευής. Η μέτρηση του λίπους άνω κορμού και του σπλαγχνικού λίπους βασίζεται στη σπλαγχνική ανάλυση βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας και γίνεται με χρήση ειδικής ζώνης που φέρει ηλεκτρόδια και τοποθετείται στην κοιλιακή χώρα του εξεταζόμενου στο ύψος του ομφαλού. Σε μια πρόσφατη μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της μεθόδου της σπλαγχνικής ανάλυσης βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας με τα αποτελέσματα άλλων μεθόδων όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI), η απορροφησιομετρία ακτίνων x διπλής ενέργειας (DEXA) και η ανθρωπομετρία, φάνηκε ότι η πρώτη αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση του λίπους άνω κορμού σε εφήβους, ωστόσο η υπεροχή της στον υπολογισμό του σπλαγχνικού λίπους έναντι της ανθρωπομετρίας απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (Zamrazilová et al., 2010). Στη μελέτη των Thomas και συν. (2010) τα αποτελέσματα που προέκυψαν με χρήση του viscan

σε δείγμα 74 ατόμων, συγκρίθηκαν με αντίστοιχα αποτελέσματα μαγνητικής τομογραφίας (MRI), μαγνητικής φασματοσκοπίας (MRS), βιοηλεκτρικής εμπέδησης και ανθρωπομετρίας. Η μέτρηση του λίπους άνω κορμού του viscan φάνηκε να σχετίζεται ισχυρά και στατιστικά σημαντικά με τα ποσοστά ολικού κοιλιακού λίπους και υποδόριου κοιλιακού λίπους, τα οποία προέκυψαν από την μαγνητική τομογραφία (MRI), τόσο στους νορμοβαρείς όσο και στους υπέρβαρους/ παχύσαρκους εθελοντές. Ωστόσο η μέτρηση σπλαγχνικού λίπους του viscan δεν φάνηκε να σχετίζεται ισχυρά με τη μέτρηση ενδοκοιλιακού λίπους από την MRI στους υπέρβαρους/ παχύσαρκους εθελοντές, ειδικά σε αυτούς με αυξημένα επίπεδα υποδόριου κοιλιακού λίπους. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και η μελέτη των Browning και συν. (2010), στην οποία έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων της μεθόδου σπλαγχνικής ανάλυσης βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας (με Tanita AB-140) και της μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων όσον αφορά στην μέτρηση του σπλαγχνικού λίπους, επομένως η μέτρηση του κοιλιακού λίπους μέσω του Tanita AB-140 φαίνεται ότι δεν παρέχει μια αντιπροσωπευτική εκτίμηση του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού (Browning et al, 2010).

Τέλος, η ανάλυση σύστασης σώματος έγινε με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης, κατά την οποία μετρήθηκαν η αντίσταση R και η χωρητική αντίσταση X_c στη συχνότητα των 50 kHz με τετραπολικό πληθυσμογράφο σύνθετης αντίστασης (four terminal impedance plethysmograph) (Akern BIA 101 Body Composition Analyser, Italy). Το πρωτόκολλο της μέτρησης ήταν σύμφωνο με τα πορίσματα δύο Διεθνών Συνεδρίων για τη Βιοηλεκτρική Εμπίεση (Deurenberg et al, 1994; Bioelectrical Impedance Analysis in body composition measurement, 1996) και τα σημεία στα οποία δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή ήταν τα ακόλουθα:

- Οι μετρήσεις σε όλα τα άτομα πραγματοποιήθηκαν πρωινές ώρες, μετά από ολονύκτια νηστεία και απουσία έντονης σωματικής δραστηριότητας.
- Η περιοχή του δέρματος που εφαρμόστηκαν τα ηλεκτρόδια είχε καθαριστεί με οινόπνευμα.
- Οι μετρήσεις έγιναν σε περιβάλλον κανονικής θερμοκρασίας και η θερμοκρασία του σώματος ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια.
- Πριν από τις μετρήσεις απομακρύνονταν όλα τα μεταλλικά αντικείμενα.
- Τα άτομα ξάπλωναν σε μία μη αγωγίμη επιφάνεια με τα πόδια ελαφρώς απομακρυσμένα το ένα από το άλλο και τα χέρια σε μικρή απόσταση, αλλά όχι σε επαφή με τον κορμό.
- Οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν μέσα στα 5 πρώτα λεπτά από τη στιγμή που το άτομο ξάπλωνε (προς αποφυγή ανακατανομής των υγρών από τα πόδια προς τον κορμό).

Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνταν στις κατάλληλες θέσεις (ανά δύο στο χέρι και στο πόδι και σε απόσταση περίπου 5 cm), σύμφωνα με τις συστάσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας και αυτές του

κατασκευαστή. Για την εφαρμογή των ηλεκτροδίων επιλέχθηκε η δεξιά πλευρά του σώματος και τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ηλεκτρόδια αργύρου, επιφάνειας τουλάχιστον 5 cm².

Με χρήση κατάλληλων εξισώσεων υπολογίστηκε η άλιπη μάζα σώματος (Fat Free Mass - FFM) και εν συνεχεία η λιπώδης μάζα σώματος (Fat Mass - FM) και το ποσοστό ολικού λίπους σώματος των εθελοντών. Οι εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της άλιπης μάζας σώματος είναι οι ακόλουθες:

Άντρες φυσιολογικού βάρους: $FFM(kg) = [0,0006636(\text{ύψος}^2) - 0,02117(R) + 0,62854(\text{βάρος}) - 0,1238(\text{ηλικία}) + 9,33285] + [0,0008858(\text{ύψος}^2) - 0,02999(R) + 0,42688(\text{βάρος}) - 0,07002(\text{ηλικία}) + 14,52435] / 2$ (Stolarczyk et al., 1997)

Άντρες υπέρβαροι/παχύσαρκοι: $FFM(kg) = 0,0008858(\text{ύψος}^2) - 0,02999(R) + 0,42688(\text{βάρος}) - 0,07002(\text{ηλικία}) + 14,52435$ (Segal et al., 1988)

Γυναίκες φυσιολογικού βάρους: $FFM(kg) = [0,00064602(\text{ύψος}^2) - 0,01397(R) + 0,42087(\text{βάρος}) + 10,43485] + [0,00091186(\text{ύψος}^2) - 0,01466(R) + 0,2999(\text{βάρος}) - 0,07012(\text{ηλικία}) + 9,37938] / 2$ (Stolarczyk et al., 1997)

Γυναίκες υπέρβαρες/παχύσαρκες: $FFM(kg) = 0,00091186(\text{ύψος}^2) - 0,01466(R) + 0,2999(\text{βάρος}) - 0,07012(\text{ηλικία}) + 9,37938$ (Segal et al., 1988)

Η λιπώδης μάζα σώματος υπολογίστηκε αφαιρώντας την άλιπη μάζα σώματος από το σωματικό βάρος: $FM(kg) = BW(kg) - FFM(kg)$ και το ποσοστό ολικού λίπους σώματος υπολογίστηκε διαιρώντας τη λιπώδη μάζα σώματος με το σωματικό βάρος και πολλαπλασιάζοντας επί 100: $\%BF = [(FM(kg) / BW(kg)) * 100]$

Γ.4. Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών και διαιτητικής πρόσληψης

Για την εκτίμηση της πρόσληψης θερμίδων, μακροθρεπτικών συστατικών και μικροθρεπτικών συστατικών, πραγματοποιήθηκαν 3 ανακλήσεις 24ώρου (Παράρτημα 1), εκ των οποίων η πρώτη διεξήχθη κατά την ημέρα εισαγωγής του εθελοντή στη μελέτη, και οι άλλες δύο τηλεφωνικά. Οι ανακλήσεις έγιναν από το διαιτολόγο και ελήφθησαν έτσι ώστε να περιλαμβάνουν δύο καθημερινές και μία ημέρα από Σαββατοκύριακο. Για τον προσδιορισμό των ποσοτήτων των τροφίμων που καταναλώθηκαν χρησιμοποιήθηκαν οι οικιακές μεζούρες (π.χ. κουτάλι της σούπας, φλιτζάνι του τσαγιού κ.ά.) και κοινώς γνωστά αντικείμενα (π.χ. σπιρτόκουτο, τράπουλα κ.ά.). Η ανάλυση των ανακλήσεων 24ώρου διεξήχθη με το πρόγραμμα Nutritionist Five (Axxya Systems, USA). Από τις τρεις ανακλήσεις υπολογίστηκε ο μέσος όρος σε ενέργεια, μακροθρεπτικά και άλλα συστατικά της δίαιτας, και μικροθρεπτικά συστατικά. Αναλυτικά, τα μακροθρεπτικά συστατικά, των οποίων ο μέσος όρος υπολογίστηκε, είναι οι

πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες, οι διαιτητικές ίνες, τα ολικά σάκχαρα, η γλυκόζη, η γαλακτόζη, η φρουκτόζη, η σουκρόζη, η λακτόζη, η μαλτόζη, το ολικό λίπος, η αλκοόλη, η χοληστερόλη, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, το λινελαϊκό οξύ (PFA 18:2), το α-λινολενικό οξύ (PFA 18:3), και τέλος η καφεΐνη. Τα μικροθρεπτικά συστατικά, τα οποία αξιολογήθηκαν είναι το κάλιο, το ασβέστιο, ο σίδηρος, ο φώσφορος, το μαγνήσιο, ο ψευδάργυρος, ο χαλκός, το μαγγάνιο, το σελήνιο, το φυλλικό οξύ, το παντοθενικό οξύ, και οι βιταμίνες A, C, D, E, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, νιασίνη, B6, B12 και K.

Γ.5. Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας και φυσικής κατάστασης

Για την αξιολόγηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκε ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο (Manios et al, 1998), το οποίο περιλάμβανε την ανάκληση των δραστηριοτήτων της προηγούμενης ημέρας, τις ώρες παρακολούθησης τηλεόρασης και ενασχόλησης με τον Η/Υ για διασκέδαση ημερησίως, και τη συχνότητα συμμετοχής του ατόμου σε οργανωμένες δραστηριότητες (Παράρτημα 2). Πιο αναλυτικά, το ερωτηματολόγιο αποτελείται από τρεις ενότητες. Στην πρώτη ενότητα καταγράφονται λεπτομερώς οι φυσικές δραστηριότητες που πραγματοποιήθηκαν την προηγούμενη ημέρα, και συγκεκριμένα η ώρα διεξαγωγής, η διάρκεια, το είδος και η ένταση κάθε δραστηριότητας (η ένταση χαρακτηρίζεται ως χαμηλή, μέτρια ή υψηλή, με βάση μια λίστα δραστηριοτήτων που υπάρχει στο τέλος του ερωτηματολογίου). Στην δεύτερη ενότητα ο εθελοντής ερωτάται εάν συμμετέχει σε κάποιο είδος άσκησης οργανωμένης ή συστηματικής (δηλαδή τουλάχιστον μία έως δύο φορές ανά εβδομάδα) στον ελεύθερό του χρόνο, και η απάντηση θα πρέπει να περιλαμβάνει το είδος, την ένταση, τις φορές * ώρες ανά εβδομάδα, και τα έτη ενασχόλησης με την κάθε δραστηριότητα. Στην τρίτη και τελευταία ενότητα υπάρχουν δύο ερωτήσεις που αφορούν στην παρακολούθηση τηλεόρασης και στην ενασχόληση με τον Η/Υ, και συγκεκριμένα οι ερωτήσεις είναι: «Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζετε ηλεκτρονικά παιχνίδια/ ιντερνετ τις καθημερινές;» και «Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζετε ηλεκτρονικά παιχνίδια/ ιντερνετ το Σαββατοκύριακο συνολικά;». Μετά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου υπολογίστηκαν τέσσερεις μεταβλητές που αντιστοιχούσαν στον χρόνο που αφιέρωναν οι εθελοντές σε οργανωμένη/συστηματική άσκηση μέτριας και αυξημένης έντασης (λεπτά/ημέρα), στον χρόνο που αφιέρωναν σε φυσική δραστηριότητα μέτριας και αυξημένης έντασης (λεπτά/ημέρα), και στον χρόνο που αφιέρωναν σε καθιστικές δραστηριότητες (ημερήσιος χρόνος, σε ώρες, παρακολούθησης τηλεόρασης ή/και ενασχόλησης με τον ηλεκτρονικό υπολογιστή για διασκέδαση (βιντεοπαιχνίδια κλπ)).

Ακόμη, στον κάθε συμμετέχοντα δόθηκε ένας βηματομετρητής (Digi-Walker, Yamax, SW-200, Japan), τον οποίο κλήθηκε να φοράει για διάστημα 7 ημερών (συμπεριλαμβανομένου και Σαββατοκύριακου). Ο κάθε εθελοντής έπρεπε να καταγράφει τα βήματα που αναγράφονταν στην οθόνη του βηματομετρητή, σε μια φόρμα (Παράρτημα 3) που του παρασχέθηκε την ημέρα της εισαγωγής του στη μελέτη. Ζητήθηκε από τα άτομα να χωρίσουν την κάθε ημέρα τους σε δύο νοητά μέρη, στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο εργάζονται και στο διάστημα εκτός εργασίας, και να καταγράφουν τα βήματα για κάθε διάστημα χωριστά. Από τα άτομα τα οποία δεν εργάζονταν, ζητήθηκε απλώς να διαιρέσουν την ημέρα τους στη μέση, δηλαδή από το πρωινό ξύπνημα έως το μεσημεριανό γεύμα και από το μεσημεριανό γεύμα έως το βράδυ πριν τον ύπνο.

Γ.6. Βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις

Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μετά από νηστεία 8 ωρών και επακόλουθη συλλογή και αποθήκευση ορού και πλάσματος σε βαθιά κατάψυξη (-80° C) για μελλοντικό προσδιορισμό βιοχημικών παραμέτρων (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ινσουλίνη, γλυκόζη, ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, φερριτίνη), δεικτών φλεγμονής (TNF-α, IL-6, IL-8, TGF-β1, VEGF), λιποκυτταροκινών (αδιπονεκτίνη) και δεικτών οξειδωτικού στρες. Επίσης, υπολογίστηκε η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα και ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance). Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε μέσω του τύπου του Friedewald, ο οποίος είναι:

$$\text{LDL cholesterol (mg/dl)} = \text{serum total cholesterol (mg/dl)} - \text{serum HDL cholesterol (mg/dl)} - [\text{serum triglycerides (mg/dl)} / 5.0] \text{ (Friedewald et al, 1972)}$$

Ο δείκτης HOMA-IR υπολογίστηκε μέσω του παρακάτω τύπου:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{fasting serum insulin (}\mu\text{U/ml)} * \text{fasting plasma glucose (mmol/l)}] / 22.5$$

(Matthews et al, 1985)

Δ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 13.0 για τα Windows. Η κανονικότητα των ποσοτικών μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, οι ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεσος (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά (%). Για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student's t-test, για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney test, και για τις κατηγορικές μεταβλητές ο έλεγχος χ^2 . Η πιθανότητα εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανάλογα με την ημερήσια πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, μέσω της οποίας υπολογίστηκαν οι σχετικοί λόγοι και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης των εξεταζόμενων μεταβλητών. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις αναλύσεις ορίστηκε το 5% ($p = 0,05$).

Ε. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για την στατιστική ανάλυση και διεξαγωγή των αποτελεσμάτων αποτελείται συνολικά από 61 άτομα, και συγκεκριμένα από 31 άτομα με διαγνωσμένη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και 30 άτομα χωρίς τη νόσο. Στον πίνακα 1 φαίνονται διάφορα περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων των δύο ομάδων του δείγματος, και συγκεκριμένα παρουσιάζονται δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, καθώς και στοιχεία που αφορούν στην σωματική δραστηριότητα των εθελοντών.

Πίνακας 1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανά ομάδες (εθελοντές με NAFLD, εθελοντές χωρίς NAFLD)

	ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ		
	ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΜΕ NAFLD (n=31) [Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση]	ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΧΩΡΙΣ NAFLD (n=30) [Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση]	
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ			p*
Δημογραφικά χαρακτηριστικά			
Φύλο (γυναίκες) (%)	38,7	50	0,375
Ηλικία (έτη)	47,94 ± 10,54	45,93 ± 13,69	0,524
Μορφωτικό επίπεδο (%)			
< από 6 έτη σπουδών	19,4	10	0,304
6 έως 12 έτη σπουδών	29	46,7	
> από 12 έτη σπουδών	51,6	43,3	
Οικογενειακή κατάσταση (%)			
Ελεύθερος (άγαμος, χήρος, διαζευγμένος)	32,3	53,3	0,096
Παντρεμένος	67,7	46,7	
Συνήθειες καπνίσματος (%)			
Ποτέ	48,4	33,3	0,438
πρώην καπνιστής	19,4	20	
καπνιστής	32,3	46,7	
Σωματική δραστηριότητα			
Οργανωμένη σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης (λεπτά/ημέρα) [διάμεσος (25°, 75° εκατοστημόριο)]	9,6 (0, 25,7)	7,1 (0, 28,9)	0,969
Σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης (λεπτά/ημέρα) [διάμεσος (25°, 75° εκατοστημόριο)]	20 (0, 70)	50 (25, 120)	0,049
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ημέρα)	2,77 ± 1,23	2,75 ± 1,44	0,948
Ημερήσιος αριθμός βημάτων	6238,17 ± 2960,69	6937,18 ± 3092,7	0,396
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά			
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	30,29 ± 4,82	27,68 ± 3,93	0,024
Περιφέρεια μέσης (ομφαλού) (cm)	104,19 ± 11,12	95,57 ± 10,44	0,003
Περιφέρεια μέσης / Περιφέρεια ισχίων (cm)	0,95 ± 0,07	0,87 ± 0,07	<0,001
Άλιπη μάζα σώματος (BIA) (kg)	56,47 ± 12,01	52 ± 11,23	0,139
Λίπος σώματος (BIA) (%)	35,28 ± 8,23	34,29 ± 8,82	0,651
Σπλαγχνικό λίπος (viscan) (%)	16,79 ± 5,61	11,87 ± 4,91	0,001
Λίπος κορμού (viscan) (%)	41,25 ± 7,78	35,84 ± 8,92	0,014

* Επίπεδο σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή, και έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εθελοντών με NAFLD και των υγιών μαρτύρων ως προς το φύλο, την ηλικία, το μορφωτικό

επίπεδο, την οικογενειακή κατάσταση και τις καπνιστικές συνήθειες. Όσον αφορά στη σωματική δραστηριότητα, παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένη ενασχόληση των ατόμων με NAFLD με σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης, σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες ($p = 0,049$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στους υπόλοιπους δείκτες σωματικής δραστηριότητας που αξιολογήθηκαν. Από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά που αξιολογήθηκαν, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα των ατόμων με NAFLD σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων ($p = 0,024$), ενώ και η περιφέρεια μέσης και ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων, καθώς και τα ποσοστά σπλαγχνικού λίπους και λίπους κορμού (όπως αυτά αξιολογήθηκαν μέσω του viscan) φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές στους εθελοντές με NAFLD σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές, υποδηλώνοντας έναν μεγαλύτερο βαθμό κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στα άτομα με NAFLD.

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά (βιοχημικοί δείκτες και αρτηριακή πίεση) του δείγματος ανά ομάδες.

Πίνακας 2: Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανά ομάδες (εθελοντές με NAFLD, εθελοντές χωρίς NAFLD)

	ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ		
	ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΜΕ NAFLD (n=31) [Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση]	ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΧΩΡΙΣ NAFLD (n=30) [Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση]	
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ			p*
Κλινικά χαρακτηριστικά			
Συστολική πίεση (mmHg)	127,42 ± 13,61	124,13 ± 20,89	0,523
Διαστολική πίεση (mmHg)	84,5 ± 11,22	77,83 ± 11,75	0,048
Παρουσία αρτηριακής υπέρτασης (ναι) (%)	19,4	10	0,303
Γλυκόζη ορού (mg/dl)	90,65 ± 12,87	87 ± 10,18	0,264
Ινσουλίνη ορού (μIU/ml) [διάμεσος (25°, 75° εκατοστημόριο)]	13 (8, 18)	6,5 (5, 11,5)	<0,001
Δείκτης HOMA-IR [διάμεσος (25°, 75° εκατοστημόριο)]	2,76 (1,77, 4,36)	1,26 (1,02, 2,58)	<0,001
Ολική χοληστερόλη ορού (mg/dl)	208,65 ± 42,08	204,54 ± 43,95	0,730
HDL χοληστερόλη ορού (mg/dl)	25,83 ± 8,74	51,54 ± 16,61	<0,001
LDL χοληστερόλη ορού (mg/dl)	157,52 ± 37,58	133,76 ± 41,83	0,034
Τριγλυκερίδια ορού (mg/dl)	126,52 ± 43,33	96,21 ± 46,57	0,018

* Επίπεδο σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή, και έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές

Από τα κλινικά χαρακτηριστικά που παρατίθενται στον Πίνακα 2, η διαστολική πίεση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα με NAFLD σε σχέση με τους μάρτυρες ($p = 0,048$). Μεταξύ των βιοχημικών δεικτών που αξιολογήθηκαν, διαφορές μεταξύ των εθελοντών με NAFLD και των υγιών ατόμων παρατηρήθηκαν στις τιμές της ινσουλίνης ορού, του δείκτη HOMA-IR, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης ορού, με τις τιμές να είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα με NAFLD σε σχέση με τα υγιή άτομα για τους τέσσερεις πρώτους δείκτες, ενώ μικρότερη ήταν η τιμή για την HDL χοληστερόλη.

Στον Πίνακα 3, παρατίθεται η ημερήσια πρόσληψη των μακροθρεπτικών συστατικών, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τις τριήμερες ανακλήσεις εικοσιτετραώρου στις δύο ομάδες του δείγματος, και αντίστοιχα στον Πίνακα 4 παρατίθεται η πρόσληψη των μικροθρεπτικών συστατικών, στις δύο ομάδες του δείγματος.

Πίνακας 3: Ημερήσια πρόσληψη μακροθρεπτικών και άλλων συστατικών της διαίτας του δείγματος ανά ομάδες (εθελοντές με NAFLD, εθελοντές χωρίς NAFLD), όπως εκτιμήθηκε από τις τριήμερες ανακλήσεις 24ώρου

	ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ		
	ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΜΕ NAFLD (n=31) [Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση]	ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΧΩΡΙΣ NAFLD (n=30) [Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση]	
METABAHTEΣ			p*
Ενέργεια (kcal)	1793,02 ± 522,11	1666,49 ± 515,1	0,345
Πρωτεΐνη (%)	16,35 ± 3,041	16,43 ± 3,01	0,918
Υδατάνθρακες (%)	41,67 ± 7,58	42,35 ± 7,14	0,724
Διαιτητικές ίνες (g)	16,06 ± 5,95	15,34 ± 5,52	0,626
Ολικά σάκχαρα (g) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	53,91 (37,59, 79,93)	50,68 (41,76, 74,7)	0,665
Γλυκόζη (g)	10,51 ± 5,6	9,66 ± 5,35	0,546
Φρουκτόζη (g)	14,83 ± 8,68	13,53 ± 8,29	0,552
Σουκρόζη (g)	23,99 ± 15,37	21,55 ± 13,01	0,507
Γαλακτόζη (g) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	0 (0, 0,2)	0 (0, 0,4)	0,955
Λακτόζη (g) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	0,28 (0, 4)	0,24 (0, 6,02)	0,959
Μαλτόζη (g) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	0,98 (0,57, 1,53)	0,78 (0,44, 1,19)	0,204
Λίπος (%)	43,9 ± 7,35	40,71 ± 6,63	0,080
Κορεσμένα λιπαρά οξέα (%)	12,27 ± 2,69	11,9 ± 3,55	0,648
Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (%)	23,03 ± 6,17	20,55 ± 4,34	0,075
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (%) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	5,1 (4,57, 6,63)	4,88 (4,42, 5,87)	0,363
Λινελαϊκό οξύ (PFA 18:2) (g)	9,57 ± 3,69	7,76 ± 2,47	0,028
α-λινολενικό οξύ (PFA 18:3) (g)	0,91 ± 0,35	0,73 ± 0,30	0,039
Χοληστερόλη (mg)	219,64 ± 94,33	201,12 ± 86,1	0,427
Αλκοόλ (g) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	0 (0, 0,77)	2,79 (0, 9,61)	0,027
Καφεΐνη (mg)	133,92 ± 81,52	109,78 ± 64,99	0,207

* Επίπεδο σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή και μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή

Από τα μακροθρεπτικά συστατικά που ελέγχθησαν, μόνο για την ημερήσια πρόσληψη του λινελαϊκού οξέος ($p = 0,028$), του α -λινολενικού οξέος ($p = 0,039$) και του αλκοόλ ($p = 0,027$) βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των εθελοντών με NAFLD και των υγιών μαρτύρων, με τις προσλαμβανόμενες ποσότητες να είναι μεγαλύτερες στους εθελοντές με NAFLD για το λινελαϊκό και α -λινολενικό οξύ και μικρότερη για το αλκοόλ σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές (Πίνακας 3). Επιπλέον, φάνηκε να υπάρχει μια τάση αυξημένης πρόσληψης λίπους ($p = 0,080$) και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων ($p = 0,075$) στα άτομα με NAFLD έναντι των υγιών ατόμων, χωρίς όμως οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές (Πίνακας 3).

Πίνακας 4: Ημερήσια πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών της δίαιτας του δείγματος ανά ομάδες (εθελοντές με NAFLD, εθελοντές χωρίς NAFLD), όπως εκτιμήθηκε από τις τριήμερες ανακλήσεις 24ώρου

	ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ		
	ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΜΕ NAFLD (n=31) [Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση]	ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ ΧΩΡΙΣ NAFLD (n=30) [Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση]	
METABΛΗΤΕΣ			p*
Κάλιο (mg)	2531,84 ± 713,28	2329,23 ± 732,01	0,278
Βιταμίνη Α (μg RE) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	617,89 (416,89, 967,82)	548,72 (319,74, 891,78)	0,419
Βιταμίνη C (mg)	116,33 ± 72,71	110,61 ± 66,69	0,750
Ασβέστιο (mg)	873,83 ± 329,95	797,09 ± 458,27	0,455
Σίδηρος (mg)	11,65 ± 4,13	10,68 ± 3,74	0,340
Βιταμίνη D (μg) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	0,91 (0,27, 1,44)	0,47 (0,2, 0,98)	0,051
Βιταμίνη E (mg ATE)	10,03 ± 4,42	8,73 ± 3,37	0,203
Θειαμίνη (mg)	1,38 ± 1,1	1,08 ± 0,42	0,176
Ριβοφλαβίνη (mg)	1,64 ± 1,22	1,33 ± 0,51	0,205
Νιασίνη (mg)	17,92 ± 5,78	16,7 ± 7,09	0,462
Βιταμίνη B6 (mg)	1,82 ± 1,13	1,74 ± 0,83	0,754
Φυλλικό οξύ (μg)	247,26 ± 101,71	236,3 ± 102,6	0,677
Βιταμίνη B12 (μg) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	3,26 (2,54, 4,45)	2,74 (1,55, 4,25)	0,119
Βιοτίνη (μg)	19 ± 14,53	15,15 ± 6,85	0,193
Παντοθενικό οξύ (mg)	4,22 ± 2,32	3,5 ± 1,1	0,131
Βιταμίνη K (μg) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	71,39 (52,33, 114,98)	53,59 (34,05, 157,75)	0,248
Φώσφορος (mg)	1385,95 ± 453,48	1252,87 ± 567,25	0,315
Μαγνήσιο (mg)	258,45 ± 82,61	232,7 ± 77,15	0,214
Ψευδάργυρος (mg)	9,31 ± 3,21	8,47 ± 3,31	0,319
Χαλκός (mg)	1,18 ± 0,47	0,97 ± 0,41	0,066
Μαγγάνιο (mg)	2,78 ± 1,27	2,42 ± 1,1	0,240
Σελήνιο (mg) [διάμεσος (25 ^ο , 75 ^ο εκατοστημόριο)]	0,11 (0,06, 0,14)	0,17 (0,1, 0,23)	0,002

* Επίπεδο σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή

Από τον Πίνακα 4 διαπιστώνουμε ότι η ημερήσια πρόσληψη σεληνίου και βιταμίνης D διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των εθελοντών με NAFLD και των υγιών μαρτύρων. Συγκεκριμένα, η ποσότητα του προσλαμβανόμενου μέσω της διατροφής σεληνίου ήταν μικρότερη στα άτομα με NAFLD σε σχέση με τα υγιή άτομα (p = 0,002), ενώ η πρόσληψη της βιταμίνης D ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των εθελοντών με NAFLD σε σχέση με εκείνη των

υγιών εθελοντών ($p = 0,051$). Τέλος, παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένης πρόσληψης χαλκού από τα άτομα με NAFLD σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς εθελοντές ($p = 0,066$).

Η συνεισφορά της πρόσληψης των μακροθρεπτικών συστατικών, στην παρουσία μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, διερευνήθηκε περαιτέρω με τη μέθοδο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Τα συστατικά που ελέγχθησαν ήταν η συνολική ποσότητα πρωτεΐνης, υδατανθράκων και λίπους, εκφρασμένα ως % της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, καθώς η ημερήσια πρόσληψη κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ως % επί της ενεργειακής πρόσληψης, χοληστερόλης, διαιτητικών ινών, ολικών σακχάρων και φρουκτόζης. Από τα παραπάνω συστατικά μόνο η πρόσληψη λίπους (%) φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Συγκεκριμένα αύξηση του ποσοστού του προσλαμβανόμενου λίπους κατά 1% σχετιζόταν με αύξηση της πιθανότητας παρουσίας NAFLD κατά 15,6% ($OR = 1,156$, 95% $CI = 1,006-1,330$), μετά από διόρθωση ως προς το φύλο, την ηλικία, το σπλαγχνικό λίπος, τις καθιστικές δραστηριότητες, και τις τιμές LDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR. Στο παραπάνω υπόδειγμα εκτός από την πρόσληψη λίπους, το σπλαγχνικό λίπος σχετιζόταν επίσης με την παρουσία της NAFLD, αποτελώντας επιβαρυντικό παράγοντα για τη νόσο. Ειδικότερα, φάνηκε ότι για αύξηση του ποσοστού σπλαγχνικού λίπους κατά 1%, η πιθανότητα εμφάνισης της NAFLD αυξανόταν κατά 21,2% ($OR = 1,212$, 95% $CI = 1,001-1,467$).

ΣΤ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στην διαιτητική πρόσληψη επιλεγμένων μακροθρεπτικών, μικροθρεπτικών και άλλων συστατικών της δίαιτας και την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Έτσι, στα αποτελέσματα αρχικά παρουσιάστηκαν οι διαφορές στην ημερήσια πρόσληψη των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών, μεταξύ των εθελοντών με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο και των υγιών μαρτύρων. Στη συνέχεια αξιολογήθηκε η συνεισφορά της πρόσληψης επιλεγμένων μακροθρεπτικών συστατικών στην παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, με τη μέθοδο της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης.

Το κύριο εύρημα της μελέτης είναι η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ημερήσιας πρόσληψης λίπους (%) με την πιθανότητα παρουσίας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD). Έτσι, ενώ αρχικά από τη σύγκριση του ποσοστού του προσλαμβανόμενου λίπους μεταξύ των εθελοντών με NAFLD και των υγιών μαρτύρων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, παρά μόνο μια τάση αυξημένης πρόσληψης λίπους από τα άτομα με NAFLD, η πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι αύξηση του προσλαμβανόμενου λίπους κατά 1% σχετιζόταν με αύξηση της πιθανότητας παρουσίας NAFLD κατά 15,6%, μετά από διόρθωση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης λίπους με την παρουσία της NAFLD δεν είναι επαρκή ούτως ώστε να εξαχθεί κάποιο ασφαλές συμπέρασμα. Έτσι, ενώ στη μελέτη των Cortez-Pinto και συν. (2006) η συνολική πρόσληψη λίπους των ασθενών με στεατοηπατίτιδα ήταν μεγαλύτερη από αυτήν των υγιών μαρτύρων, εύρημα που συνάδει με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δεν ισχύει το ίδιο και για άλλες μελέτες, οι οποίες δεν έδειξαν κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στην διατροφική πρόσληψη του συγκεκριμένου θρεπτικού συστατικού (Musso et al, 2003; Allard et al, 2008; Zelber-Sagi et al, 2007; Thuy et al, 2008). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συγκλίνουν και με εκείνα της μελέτης των Ricci και συν. (2011), όπου η υπερβάλλουσα πρόσληψη λίπους (> 150 γρ/ημέρα) σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και ηπατικής ίνωσης, καθώς και αυξημένων επιπέδων ALT. Αντιθέτως, δεν υπάρχει συμφωνία με τα ευρήματα των Solga και συν. (2004), καθώς συμπέραναν ότι η υψηλότερη πρόσληψη λίπους σχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής φλεγμονής.

Από τα υπόλοιπα μακροθρεπτικά συστατικά που ελέγχθησαν, φάνηκε ότι οι προσλαμβανόμενες ποσότητες του λινελαϊκού (ω6 λιπαρό οξύ) και του α-λινολενικού οξέος (ω3 λιπαρό οξύ) ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στους εθελοντές με NAFLD έναντι των

υγιών εθελοντών. Η βιβλιογραφία μέχρι σήμερα δεν έχει αναδείξει κάποια σχέση ανάμεσα στην πρόσληψη των συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών και τη NAFLD. Από την άλλη, έχει παρατηρηθεί ότι η πρόσληψη ω6 λιπαρών οξέων καθώς και ο λόγος ω6/ω3 λιπαρών οξέων είχαν μεγαλύτερες τιμές σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα σε σύγκριση με υγιή άτομα (Cortez-Pinto et al, 2006), ενώ η προσλαμβανόμενη ποσότητα ω6 και ω3 λιπαρών οξέων ήταν μικρότερη από την συνιστώμενη στους ασθενείς αυτούς (Cortez-Pinto et al, 2006; Ricci et al, 2011). Έτσι, ενώ οι ασθενείς με NAFLD φαίνεται να έχουν μια χαμηλή πρόσληψη των συγκεκριμένων λιπαρών οξέων, παρουσιάζουν υψηλότερο λόγο ω6/ω3 σε σχέση με αντίστοιχα υγιή άτομα, κάτι που φαίνεται να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην διατήρηση της υγείας και στην πρόληψη από τη νόσο (Kang, 2004; Simopoulos, 2001). Ενδεχομένως, η επιπλέον προσλαμβανόμενη ποσότητα των ω6 λιπαρών οξέων να προάγει την εμφάνιση νεκρωτικής φλεγμονής (Cortez-Pinto et al, 2006).

Η κατανάλωση αλκοόλ βρέθηκε στατιστικά σημαντικά μικρότερη στα άτομα με NAFLD σε σχέση με τους μάρτυρες, στην παρούσα ερευνητική εργασία. Μάλιστα, η πρόσληψη αλκοόλ ήταν σχεδόν μηδενική στους εθελοντές με NAFLD, σε αντίθεση με τους υγιείς εθελοντές οι οποίοι παρουσίασαν μια μικρή κατανάλωση. Η μέτρια κατανάλωση κρασιού έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Rimm et al, 1996), και καθώς τα άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο βρίσκονται συνήθως σε κίνδυνο και για εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (Ioannou et al, 2006; Ruhl et al, 2003), υπάρχουν ενδείξεις ότι η μέτρια κατανάλωση κρασιού και αλκοόλ μπορεί να δρά προστατευτικά για το ήπαρ. Μάλιστα, σε μια μελέτη, στην οποία αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης κρασιού και της επίπτωσης της NAFLD, φάνηκε ότι η μέτρια κατανάλωση κρασιού (έως 1 μερίδα=125 ml κρασιού ημερησίως) σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση της νόσου (Dunn et al, 2008). Παρά ταύτα, ακόμη δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να μπορούν να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω ευρήματα. Επίσης, παρά το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη η διαφορά στην κατανάλωση αλκοόλ μεταξύ ατόμων με NAFLD και των υγιών εθελοντών ήταν στατιστικά σημαντική, η κατανάλωση των μαρτύρων εμφανίστηκε αρκετά μειωμένη σε σχέση με την ποσότητα που αναφέρεται σε άλλες μελέτες, και που αποτελεί και τη συνιστώμενη μερίδα για πιθανή προστατευτική δράση. Επιπλέον, η μηδενική πρόσληψη αλκοόλ που παρατηρήθηκε στους εθελοντές με NAFLD στην παρούσα μελέτη, ενδεχομένως να υποδηλώνει κάποια αλλαγή της συγκεκριμένης διατροφικής συνήθειας από τα άτομα αυτά μετά την διάγνωση της NAFLD, καθώς η αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ αποτελεί συνήθη σύσταση σε άτομα με αυξημένες τιμές αμινοτρανσφερασών από τους επιστήμονες υγείας. Έτσι, δεδομένης και της ελλείψης

βιβλιογραφίας, το συγκεκριμένο εύρημα πρέπει να αντιμετωπιστεί με επιφυλακτικότητα πριν εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα.

Από τα μικροθρεπτικά συστατικά που αξιολογήθηκαν, μόνο η πρόσληψη του σεληνίου και της βιταμίνης D διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ατόμων με NAFLD και των μαρτύρων. Η ποσότητα του προσλαμβανόμενου σεληνίου ήταν σημαντικά μικρότερη στους εθελοντές με NAFLD έναντι των υγιών ατόμων. Το σελήνιο αποτελεί απαραίτητο μέταλλο και βρίσκεται στον ανθρώπινο οργανισμό σε ίχνη. Λειτουργεί ως αντιοξειδωτικό συμβάλλοντας στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με τη σχέση του προσλαμβανόμενου μέσω της διατροφής σεληνίου και της NAFLD. Εξαιτίας της αντιοξειδωτικής του δράσης, το σελήνιο ενδεχομένως να έχει προστατευτικό ρόλο στην συγκεκριμένη νόσο, καθώς είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί το «δεύτερο χτύπημα» που οδηγεί σε φλεγμονή στην μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Μάλιστα, στην παρούσα μελέτη η πρόσληψη σεληνίου ήταν μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη [RDA: 55 µg/ ημέρα (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2000)] και μικρότερη από την ανώτερη ανεκτή [TUIL: 400 µg/ ημέρα (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2000)], τόσο για τους εθελοντές με NAFLD (110 µg) όσο και για τους υγιείς (170 µg). Έτσι, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η επιπλέον πρόσληψη σεληνίου από τους μάρτυρες ενδεχομένως να προσφέρει μεγαλύτερη αντιοξειδωτική προστασία σε αυτούς σε σχέση με τους εθελοντές με NAFLD. Επίσης, το σελήνιο φαίνεται ότι έχει προστατευτική δράση έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Nive, 1996), τα οποία έχει φανεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD. Όσον αφορά στην πρόσληψη της βιταμίνης D, στην παρούσα μελέτη αυτή ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με NAFLD σε σχέση με τα υγιή άτομα. Σε αντίθεση με το εύρημα της παρούσας μελέτης, τα δεδομένα αναφορικά με την βιταμίνη αυτή προτείνουν ότι μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην μείωση του κινδύνου καρδιομεταβολικών νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, και η καρδιαγγειακή νόσος (Pittas et al, 2007; Kendrick et al, 2009; Pittas et al, 2010). Επιπλέον, πρόσφατα, η συγκέντρωση της βιταμίνης D στον ορό φάνηκε να σχετίζεται με την NAFLD (Targher et al, 2007), και συγκεκριμένα τα επίπεδα της βιταμίνης στα άτομα με NAFLD βρέθηκαν μειωμένα σε σχέση με αυτά των μαρτύρων. Στην ίδια μελέτη, η μειωμένη συγκέντρωση βιταμίνης D συσχετίστηκε ισχυρά με την ιστολογική βαρύτητα της ηπατικής στεάτωσης, τη νεκρωτική φλεγμονή και την ίνωση (Targher et al, 2007). Συνεπώς, η περιορισμένη υπάρχουσα βιβλιογραφία έρχεται σε αντίθεση με το εύρημα αυτής της μελέτης και συνεπώς, πρέπει να αντιμετωπιστεί με επιφύλαξη έως ότου επιβεβαιωθεί από άλλα και μεγαλύτερα δείγματα.

Ένας παράγοντας που αξιολογήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν και η σωματική δραστηριότητα. Από την στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι οι εθελοντές με NAFLD παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη ενασχόληση (σε λεπτά ημερησίως) με σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παρά τις συστάσεις των CDC (Centers for Disease Control and Prevention), AHA (American Heart Association), και Healthy People 2010 Objectives, για ≥ 30 λεπτά μέτριας έντασης άσκησης τις περισσότερες (αν όχι όλες) ημέρες της εβδομάδας ή υψηλής έντασης άσκηση για ≥ 3 φορές ανά εβδομάδα και για ≥ 20 λεπτά κάθε φορά, μόνο το 27,7% των αμερικανών ενηλίκων φθάνουν τα συνιστώμενα επίπεδα δραστηριότητας (Zelber-Sagi et al, 2011; Pratt et al, 1999; Peterson, 2007). Έχει φανεί ότι ο επιπολασμός σωματικά δραστήριων ενηλίκων είναι μικρότερος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με ενήλικα άτομα χωρίς τη συγκεκριμένη νόσο (Morrao et al, 2007), και οι ασθενείς αυτοί έχουν λιγότερες πιθανότητες να φθάσουν τις συστάσεις για σωματική δραστηριότητα (Zhao et al, 2008). Σε άτομα με NAFLD, τα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν είναι επαρκή για να αναδειχθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ της νόσου και της σωματικής δραστηριότητας. Ωστόσο, η συμμόρφωση των ασθενών αυτών με τις διεθνείς συστάσεις φαίνεται ότι είναι ακόμη πιο δύσκολη, καθώς οι Newton και συν. (2008) έχουν προτείνει ότι τα άτομα με NAFLD παρουσιάζουν αίσθημα κόπωσης σε σύγκριση με υγιή άτομα, και αυτό ενδεχομένως να σχετίζεται με αδράνεια και υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας.

Από τους βιοχημικούς δείκτες που αξιολογήθηκαν, διαφορές παρατηρήθηκαν στις τιμές της ινσουλίνης ορού και του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA, με τις τιμές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στα άτομα με NAFLD σε σχέση με τους μάρτυρες. Καθότι η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναιμία κατέχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της NAFLD, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για τους συγκεκριμένους δείκτες είναι αναμενόμενα. Μάλιστα, η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναιμία είναι τα εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται περισσότερο με την παρουσία της νόσου σε μεγάλο αριθμό ασθενών, ακόμη και σε άτομα φυσιολογικού βάρους με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη (Bedogni et al, 2005; Marchesini et al, 2001; Marchesini et al, 1999). Άλλωστε, έχει φανεί ότι η NAFLD χαρακτηρίζεται από κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα παρόμοια με εκείνα που παρατηρούνται στον σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία, όπως είναι η διαταραγμένη ινσουλινοευαισθησία και οι διαταραχές στον μεταβολισμό των λιπιδίων (Marchesini et al, 2001). Σημαντικά μεγαλύτερες αποδείχθηκαν και οι τιμές της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ενώ μικρότερη ήταν η τιμή της HDL χοληστερόλης στους εθελοντές με NAFLD έναντι των υγιών ατόμων. Με αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν και άλλες μελέτες, καθώς έχει φανεί ότι η

υπερλιπιδαιμία και συγκεκριμένα τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, συσχετίζονται ισχυρά με την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Paschos et al, 2009). Ειδικότερα, σε μελέτη η υπερτριγλυκεριδαιμία και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης βρέθηκαν στο 64% και στο 30 - 42% των ατόμων με NAFLD, αντίστοιχα (Marchesini et al, 2003), ενώ σε άλλη μελέτη, επίπεδα HDL χοληστερόλης < 35 mg/dl (< 35 mg/dl ήταν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης των ατόμων με NAFLD και στην παρούσα μελέτη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 στην ενότητα των αποτελεσμάτων) οδήγησαν σε διπλασιασμό του κινδύνου για τη νόσο (Clark et al, 2002). Τα αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής εργασίας, λοιπόν, φαίνεται ότι επιβεβαιώνουν παλαιότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, τεκμηριώνοντας έτσι την ύπαρξη σχέσης μεταξύ συγκεκριμένων δυσλιπιδαιμιών και της NAFLD.

Η διαστολική πίεση είναι ένα ακόμη χαρακτηριστικό το οποίο διέφερε μεταξύ των εθελοντών με NAFLD και των υγιών μαρτύρων, και μάλιστα με τη μέτρηση να είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους εθελοντές με NAFLD. Στην βιβλιογραφία δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κάποια αναφορά για την σχέση ανάμεσα στην διαστολική υπέρταση και τη NAFLD, και οι μόνες αναφορές αφορούν στη συστολική υπέρταση. Έτσι, έχει φανεί ότι σε άτομα με πρωτοπαθή υπέρταση, μη παχύσαρκα και μη διαβητικά, ο επιπολασμός της νόσου ήταν τουλάχιστον διπλάσιος σε σχέση με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες (Donati et al, 2004). Επιπλέον, η υπέρταση και ειδικά η συστολική υπέρταση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Dixon et al, 2001). Δεν είναι ασφαλές, όμως, να εξάγουμε κάποιο συμπέρασμα, ειδικά για την διαστολική πίεση, για την οποία δεν υπάρχει σχετική βιβλιογραφία.

Βάσει των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του δείγματος της μελέτης, στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με NAFLD και των υγιών ατόμων παρουσίασαν ο δείκτης μάζας σώματος, η περιφέρεια μέσης, ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων, και τα ποσοστά του σπλαγχνικού λίπους και του λίπους κορμού. Οι τιμές των παραπάνω χαρακτηριστικών ήταν μεγαλύτερες στους εθελοντές με NAFLD σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Το ποσοστό σπλαγχνικού λίπους, μάλιστα, βρέθηκε ότι αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη νόσο, και συγκεκριμένα με αύξηση του σπλαγχνικού λίπους κατά 1% αναμένεται μια αύξηση της εμφάνισης της NAFLD κατά 21,2%. Τα παραπάνω ευρήματα, σε συνδυασμό και με δεδομένα άλλων μελετών, υποδεικνύουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της παχυσαρκίας, και ειδικά της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, με τη NAFLD. Η παχυσαρκία φαίνεται πως είναι παρούσα στην πλειοψηφία των ατόμων με NAFLD, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και σχετίζεται ισχυρά με την εξέλιξή της (Bedogni et al, 2005; Adams et al,

2005; Fassio et al, 2004). Όσο για την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ο ρόλος της είναι κρίσιμος στην εμφάνιση της νόσου, καθώς το σπλαγχνικό λίπος είναι μια σημαντική πηγή τριγλυκεριδίων και οδηγεί στην στεάτωση (Marchesini et al, 2001; Marchesini et al, 2002). Συγκεκριμένα, το υπερβάλλον ενδοκοιλιακό λίπος μπορεί να είναι καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου, εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισής του με την ινσουλινοαντίσταση και πιθανώς ως μια πηγή ελεύθερων λιπαρών οξέων (Eguchi et al, 2006). Ακόμη και σε άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους, η συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση (Cnop et al, 2002). Επίσης, το σπλαγχνικό λίπος απελευθερώνει μεγάλες ποσότητες αντιποκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στην πυλαία φλέβα, εκθέτοντας έτσι το ήπαρ σε υψηλότερες συγκεντρώσεις FFA (Nielsen et al, 2004; Rector et al, 2008). Όσον αφορά στο σπλαγχνικό λίπος, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καλό είναι να αντιμετωπιστούν με επιφυλακτικότητα, καθώς η μέτρησή του πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της σπλαγχνικής ανάλυσης βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας. Η αξιοπιστία της συγκεκριμένης μεθόδου δεν έχει διερευνηθεί ακόμη επαρκώς, και τα δεδομένα που υπάρχουν γι' αυτήν μέχρι στιγμής δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς σε μια μελέτη η μέτρηση σπλαγχνικού λίπους του viscan δεν φάνηκε να σχετίζεται ισχυρά με τη μέτρηση ενδοκοιλιακού λίπους από την μαγνητική τομογραφία (MRI) στους υπέρβαρους/ παχύσαρκους εθελοντές, ειδικά σε αυτούς με αυξημένα επίπεδα υποδόριου κοιλιακού λίπους (Thomas et al, 2010). Επίσης, σε μια άλλη μελέτη, τα αποτελέσματα της σύγκρισης των δύο μεθόδων (viscan vs. MRI) όσον αφορά στην μέτρηση του σπλαγχνικού λίπους, έδειξαν ότι η μέτρησή του μέσω του Tanita viscan δεν παρέχει μια αντιπροσωπευτική εκτίμηση του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού (Browning et al, 2010).

Στο σημείο αυτό είναι χρήσιμο να αναφερθούν τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Ξεκινώντας από τα θετικά στοιχεία, πρώτο και κύριο πλεονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι η μελέτη αυτή είναι από τις ελάχιστες επιδημιολογικές μελέτες διεθνώς, οι οποίες έχουν ασχοληθεί με την αποτίμηση των μακροχρόνιων διατροφικών συνηθειών και την επίδρασή τους στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Αποτελεί, μάλιστα, την πρώτη προσπάθεια συσχέτισης των διατροφικών συνηθειών, και ιδιαίτερα σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών, με την εμφάνιση και εξέλιξη της συγκεκριμένης νόσου, στον ελλαδικό χώρο. Ένα άλλο πλεονέκτημα της μελέτης, είναι η ταυτόχρονη αξιολόγηση πολλών παραμέτρων (κοινωνικοδημογραφικών, ανθρωπομετρικών και κλινικών χαρακτηριστικών, και στοιχείων διατροφικών καθώς και σωματικής δραστηριότητας), με αποτέλεσμα την πληρέστερη και ακριβέστερη εξαγωγή συμπερασμάτων. Όσον αφορά στην διατροφική αξιολόγηση, τα άτομα του δείγματος επιλέχθηκαν ούτως ώστε να μην έχουν πραγματοποιήσει κάποια αλλαγή στις διατροφικές τους συνήθειες από την στιγμή της διάγνωσης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου

του ήπατος. Επίσης, ελήφθησαν τρεις ανακλήσεις 24ώρου (εκ των οποίων η μία αναφερόταν σε ημέρα Σαββατοκύριακου), ούτως ώστε να εξασφαλιστεί ότι τουλάχιστον η μία θα είναι αντιπροσωπευτική της συνήθους διατροφικής πρόσληψης των ατόμων. Μάλιστα, ο προσδιορισμός των ποσοτήτων των τροφίμων που καταγράφηκαν στις ανακλήσεις έγινε με συνηθισμένα οικιακά σκεύη (π.χ. κουτάλι της σούπας, κουταλάκι του γλυκού, φλιτζάνι κλπ.), σε μια προσπάθεια εξάλειψης των μειονεκτημάτων της ανάκλησης 24ώρου. Ωστόσο, το συστηματικό σφάλμα ανάκλησης δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί, καθώς η πληροφόρηση προέρχεται από την διαδικασία της συνέντευξης, κατά την οποία μπορεί να υπάρξει υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση των εκτιμώμενων διατροφικών παραμέτρων. Τέλος, βασικός περιορισμός της μελέτης είναι το μικρό δείγμα, καθώς αποτελούνταν από 31 άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και 30 υγιείς μάρτυρες. Το γεγονός αυτό μπορεί να συνέβαλλε στην ανεπάρκεια ανάδειξης στατιστικά σημαντικών διαφορών και συσχετίσεων μεταξύ διαφόρων παραμέτρων που αξιολογήθηκαν και της νόσου.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η ημερήσια πρόσληψη λίπους αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, καθώς αύξηση του ποσοστού του προσλαμβανόμενου λίπους μέσω της διατροφής αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Επίσης, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία (όπως αυτή εκφράστηκε μέσω του ποσοστού σπλαγχνικού λίπους στην παρούσα μελέτη) αναδεικνύεται σε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο, επιβεβαιώνοντας προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν και άλλες επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες να εξετάζουν τη σχέση μεταξύ των διατροφικών συνηθειών και της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου, τόσο διεθνώς όσο και στην Ελλάδα, ούτως ώστε να καταστεί δυνατός ο σχεδιασμός και η εφαρμογή κατάλληλων και στοχευμένων διατροφικών οδηγιών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdelmalek MF, Suzuki A, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1961-1971
- Abid A, Taha O, et al. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *Journal of Hepatology* 2009; 51: 918-924
- Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, Sela BA. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension* 2005; 45: 1012–8.
- 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 et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172(7): 899-905
- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 2005; 22: 1129-1133
- 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
- Agatston A. The South Beach diet: the delicious, doctor-designed, foolproof plan for fast and healthy weight loss. New York, NY: Random House, 2003.
- Ahmed FE. Effect of diet on progression of chronic renal disease. *J Am Diet Assoc* 1991; 91: 1266 –70.
- Ahmed U, Redgrave T, et al. Effect of dietary fat to produce nonalcoholic fatty liver in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1463–1471
- Alessi MC, Bastelica D, Mavri A, Morange P, Berthet B, Grino M, Juhan-Vague I. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1262–8.
- Allard JP, Aghdassi E, et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 300-307

- Allard JP. Other disease associations with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 783–95.
- 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
- Alwayn IP, Javid PJ, Gura KM, Nose V, Ollero M, Puder M. Do polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREPB-1 suppression or by correcting essential fatty acid deficiency. *Hepatology* 2004; 39: 1176 –7; author reply 1177–8.
- Anderson 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
- Angulo P. Nafld, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1848–1852.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
- Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, Wynshaw-Boris A, Poli G, Olefsky J, Karin M. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11: 191-198
- Assy N, Kaita K, Mymm D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1929-1934.
- Assy N, Nassar F, et al. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (15): 1809-1815
- Assy N, Nasser G, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008; 22 (10): 811-816
- Atkins RC. Dr. Atkins’ new diet revolution. Revised ed. New York, NY: Avon Books, 1998.
- Aude YW, Mego P, Mehta JL. Metabolic syndrome: dietary interventions. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 473–9.
- Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2823-2831.

- 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.
- Babu PV, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1840–50.
- Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009; 51(1): 212–233
- Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995; 127: 700–704
- 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
- Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 368–373.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384
- Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1193–1204
- Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, Schoonhoven R, Hagedorn CH, Lemasters JJ, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1383–1394
- Bauman AE. Updating the evidence that physical activity is good for health: an epidemiological review 2000–2003. *J Sci Med Sport* 2004; 7: 6–19
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444: 337–342.
- Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33–9.
- 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

- Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* Feb 2006; 6: 1-28
- Belfort, R., Harrison, S. A., 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
- Bergheim I, Guo L, Davis MA, Duveau I, Arteel GE. Critical role of plasminogen activator inhibitor-1 in cholestatic liver injury and fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 592–600.
- Bergheim I, Guo L, Davis MA, Lambert JC, Beier JI, Duveau I, Luyendyk JP, Roth RA, Arteel GE. Metformin prevents alcohol-induced liver injury in the mouse: critical role of plasminogen activator inhibitor-1. *Gastroenterology* 2006; 130: 2099–112.
- Bergheim I, Weber S, Krämer S, Volynets V, Kaserouni S, McClain C, Bischoff S. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol* 2008; 48: 983–92.
- Blachley JD. The role of dietary protein in the progression and symptomatology of chronic renal failure. *Am J Med Sci* 1984; 288: 228 –34.
- Blouet C, Mariotti F, Azzout-Marniche D, et al. The reduced energy intake of rats fed a high-protein low-carbohydrate diet explains the lower fat deposition, but macronutrient substitution accounts for the improved glycemic control. *J Nutr* 2006; 136: 1849–1854.
- Bode JC, Zelder O, Rumpelt HJ, Wittkamp U. Depletion of liver adenosine phosphates and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in the rat. *Eur J Clin Invest* 1973; 3: 436-441
- Bonnefont-Rousselot D, Ratzliff V, Giral P, Charlotte F, Beucler I, Poynard T. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 91–98.
- Bouziane M, Prost J, Belleville J. Dietary protein deficiency affects n_3 and n_6 polyunsaturated fatty acids hepatic storage and very low density lipoprotein transport in rats on different diets. *Lipids* 1994; 29: 265–72.
- Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low glycemic index diets in the management of diabetes: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26: 2261-2267.

- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395
- Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466–471
- Browning LM, Mugridge O et al. Validity of a New Abdominal Bioelectrical Impedance Device to Measure Abdominal and Visceral Fat: Comparison with MRI. *Obesity* 2010; 18: 2385-2391
- Bruno RS, Dugan CE, Smyth JA, DiNatale DA, Koo SI. Green tea extract protects leptin-deficient, spontaneously obese mice from hepatic steatosis and injury. *J Nutr* 2008; 138: 323–31.
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467–2474.
- Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, Rizzetto M, Marchesini G. 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
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005; 11: 183-190
- Capanni M, Calella F, Biagini MR, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1143–1151.
- Capristo E, Miele L, Forgione A, et al. Nutritional aspects in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 265–268.
- Cazeils JL, Bouillier-Oudot M, Auvergne A, Candau M, Babile R. Lipid composition of hepatocyte plasma membranes from geese overfed with corn. *Lipids* 1999; 34: 937– 42.

- Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1497-1502
- 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.
- Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 230-237.
- 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.
- Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002; 36: 403-409
- Choi SS, Diehl AM. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 295-300
- Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biloft E, Blair SN. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 2023-2030
- Cirillo P, Sautin YY, Kanellis J, Kang DH, Gesualdo L, Nakagawa T, Johnson RJ. Systemic inflammation, metabolic syndrome and progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1384-1387
- Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SF, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005; 13: 1180–1186.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122; 1649-1657
- 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, Diehl AM. Defining nonalcoholic fatty liver disease: Implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology* 2003; 124: 248–250
- Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: S5-S10
- Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(suppl 1): S39–S43.

- Clark MJ Jr, Sterrett JJ, Carson DS. Diabetes guidelines: a summary and comparison of the recommendations of the American Diabetes Association, Veterans Health Administration, and American Association of Clinical Endocrinologists. *Clin Ther* 2000; 22: 899-910; discussion 898.
- 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
- Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-1188
- Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1340–7.
- Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr* 1999; 18: 353-358
- Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, Arnold C, Rashid A, Diehl AM. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659-1664
- Cortez-Pinto H, de Moura MC, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2006; 44: 197-208
- Cortez-Pinto H, Jesus L, et al. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients?. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 816-823
- 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
- Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 129: 375–378
- de Almeida SR, Rocha PR, Sanches MD, et al. Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obes Surg* 2006; 16: 270–278.
- de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582: 97-105
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 74–78.

- Deng Q-G, She H, Cheng JH, et al. Steatohepatitis induced by intragastric overfeeding in mice. *Hepatology* 2005; 42: 905–914.
- 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.
- Deurenberg P, Westerterp KR et al. Between-laboratory comparison of densitometry and bio-electrical impedance measurements. *Br J Nutr* 1994; 71(3): 309-16
- Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, D’Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 2007; 116: 480-488
- Ding WX, Yin XM. Dissection of the multiple mechanisms of TNF-alpha-induced apoptosis in liver injury. *J Cell Mol Med* 2004; 8: 445-454
- Dixon JB, Bhathal PS, O’Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100
- Dixon JB, Bhathal PS, O’Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006; 16: 1278–1286.
- Djousse L, Folsom AR, Province MA, Hunt SC, Ellison RC. Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *AmJ Clin Nutr* 2003; 77: 819– 25.
- 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
- Dorfman SE, Laurent D, Gounarides JS, et al. Metabolic implications of dietary trans-fatty acids. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1200–1207.
- 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.
- Dunn W, Xu R, et al. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 1947-1954

- Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4539-4550
- Duvnjak M, Tomasic V et al. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status. *Journal of physiology and pharmacology* 2009; 60 (Suppl 7): 57-66
- Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 462-469
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–73.
- Ekstedt, M., Franzen, L. E., Mathiesen, U. L. 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
- Erickson SK. Nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res* 2009; 50: S412-S416
- Erkkilä A, de Mello VDF, Risérus U, Laaksonen DE. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. *Prog Lipid Res* 2008; 47: 172–187.
- Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Akay S, Batur Y, Akarca US. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16: 124-128.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-1446.
- Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1855-1867.
- Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 931–9.
- Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasami R, Seongsu P, 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
- Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-826

- Fernández MI, Torres MI, Gil A, Ríos A. Steatosis and collagen content in experimental liver cirrhosis are affected by dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 350-356
- Fiorini RN, Donovan JL, Rodwell D, Evans Z, Cheng G, May HD, Milliken CE, Markowitz JS, Campbell C, et al. Short-term administration of epigallocatechin gallate reduces hepatic steatosis and protects against warm hepatic ischemia/reperfusion injury in steatotic mice. *Liver Transpl* 2005; 11: 298–308.
- Fisler JS, Drenick EJ. Starvation and semistarvation diets in the management of obesity. *Ann Rev Nutr* 1987; 7: 465–484.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2082-2090
- Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-973
- Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr* 2003; 133: S3275–84.
- Friedewald WT, Levy RI et al. Estimation of the concentration of Low-Density Lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 1972; 18: 499-502
- Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998; 56(2 Pt 2): s38-s46, discussion s54-75
- Funaki M. Saturated fatty acids and insulin resistance. *J Med Invest* 2009; 56: 88–92.
- Gaby AR. Adverse effects of dietary fructose. *Altern Med Rev* 2005; 10: 294-306
- Gaddipati R, Mitnala S, Padaki N, Mukherjee RM, Sekaran A, Jayaraj-Mansard M, et al. Visceral adipose tissue visfatin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatology* 2010; 9: 266–70.
- 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
- Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, Fernandez-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, Larranaga E, Moreno-Otero R. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33: 716–724

- George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114: 311–8.
- German JB, Dillard CJ. Saturated fats: what dietary intake?. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 550–9.
- Gill HK, Wu GY. Non-alcoholic 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(3): 345-353
- Goheen SC, Larkin EC, Rao GA. Severe fatty liver in rats fed a fat-free ethanol diet, and its prevention by small amounts of dietary arachidonate. *Lipids* 1983; 18: 285–90.
- 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.
- Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2552–2563.
- Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 320-327
- Grozovski M, Shatil T, Beniashvili Z, Korem S, Assy N. Retinol binding protein-4 expression is up regulated in rats with fatty liver during quiescent and regenerative state and improves with insulin sensitizing agents: The 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Milan, Italy, 2008.
- 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.
- Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; 47: 455-460
- 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.
- 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, Day CP. Benefits of lifestyle modifications in NAFLD. *Gut* 2007; 56: 1760–1769.

- Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 623-628
- Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander- Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; 57: 1441–1447.
- Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 926-930
- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485-2490
- Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Haritanti P, Lefkopoulos A, Karagiannopoulou G, Tzioufa V, Dimitrios K. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 131-134
- Haukeland JW, Damas JK, Konopski Z, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. *J Hepatol* 2006; 44: 1167–1174.
- Havel PJ. Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev* 2005; 63: 133-157
- Heine RJ, Mulder C, Popp-Snijders C, van der Meer J, van der Veen EA. Linoleic-acid-enriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 448– 56.
- 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.
- Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2003; 43:89–143.

- Hofmann SM, Dong HJ, Li Z, Cai W, Altomonte J, Thung SN, Zeng F, Fisher EA, Vlassara H. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes* 2002; 51: 2082-2089
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al: RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28–38
- Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, et al. Measurement of the total antioxidant response using a novel automated method in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 35.
- Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001; 44: 805-817
- Huang MA, Greenston 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.
- Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49: 450-465
- 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
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, 2000.
- Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006; 43: 1145-1151.
- Iozzo P, Takala T, Oikonen V, Bergman J, Gronroos T, Ferrannini E, Nuutila P, Knuuti J. Effect of training status on regional disposal of circulating free fatty acids in the liver and skeletal muscle during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes Care* 2004; 27: 2172-2177

- Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412–21.
- Jenkins DJ, Wolever TM, Collier GR, et al. Metabolic effects of a low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 968–75.
- Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al. Slow release dietary carbohydrate improves second meal tolerance. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1339–46.
- 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
- Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; 22: 1141-1145
- Kang H, Greenson JK et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10): 2247-53
- Kang JX. Achieving balance in the omega-6/omega-3 ratio through nutrigenomics. *World Rev Nutr Diet* 2004; 93: 92–8.
- 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* 2008. [Epub ahead of print].
- Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol* 2007; 61: 33-43
- Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, Patsch JR, Tilg H. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-121
- Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, et al. Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *J Nutr* 2009; 139: 2067– 2071.
- Keim NL, Mares-Perlman JA. Development of hepatic steatosis and essential fatty acid deficiency in rats with hypercaloric, fat-free parenteral nutrition. *J Nutr* 1984; 114: 1807– 15.
- Kelley GL, Allan G, Azhar S. High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology* 2004; 145: 548-555

- Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205: 255-260
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877– 84.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321
- Kolesnikova O, Nemtsova V, Filippovsky O. Serum hyaluronic acid, 7s domain of type iv collagen and ast/alt ratio as markers of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: The 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Milan, Italy, 2008.
- Koppe SWP, Elias M, Moseley RH, Green RM. Trans fat feeding results in higher serum alanine aminotransferase and increased insulin resistance compared with a standard murine high-fat diet. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G378–G384
- 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
- Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004; 135: 48–58.
- Krasnoff JB, Painter PL, Wallace JP, Bass NM, Merriman RB. Health-related fitness and physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; 47: 1158-1166
- Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines: Revision 2000. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Stroke* 2000; 31: 2751-2766.
- 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.
- Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 2006; 296: 1255–65.
- Laaksonen DE, Nyyssonen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med* 2005; 165: 193–9.

- Lai H-S, Lin W-H, Chen P-R, et al. Effects of a high-fiber diet on hepatocyte apoptosis and liver regeneration after partial hepatectomy in rats with fatty liver. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 401–407.
- LaMonte MJ, Blair SN, Church TS. Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1205-1213
- 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
- Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-738
- Lee L, Alloosh M, Saxena R, et al. Nutritional model of steatohepatitis and metabolic syndrome in the Ossabaw miniature swine. *Hepatology* 2009; 50: 56–67
- Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426 – 39.
- 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.
- Lewis GF, Murdoch S, Uffelman K, Naples M, Szeto L, Albers A, Adeli K, Brunzell JD. Hepatic lipase mRNA, protein, and plasma enzyme activity is increased in the insulin-resistant, fructose-fed Syrian golden hamster and is partially normalized by the insulin sensitizer rosiglitazone. *Diabetes* 2004; 53: 2893–900.
- Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 560-578
- 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
- Lichtenstein AH. Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006; 47: 1661–7.

- Lidofsky SD. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and relation to metabolic syndrome and approach to treatment. *Curr Diab Rep* 2008; 8: 25-30
- Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptindeficient mice. *Nat Med* 2000; 6: 998-1003
- Lin J, Yang R, Tarr PT, et al. Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1[β] coactivation of SREBP. *Cell* 2005; 120: 261–273.
- Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymph JF, Burgart L, Colin P. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778
- Lirussi F, Azzalini L, Orlando S, Orlando R, Angelico F. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD004996.
- 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.
- Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, et al. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage?. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2144–6.
- Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n₃ fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 1–13.
- Lotito SB, Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon?. *Free Radic Biol Med* 2006; 41: 1727–46.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438.
- Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222–226.
- Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 930-935

- Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8: 731-737
- Maislos M, Medvedovskv V, et al. *Psammomys obesus* (sand rat), a new animal model of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 72: 1-5
- Manios Y, Kafatos A, et al. Physical activity of 6-year-old children: Validation of two proxy reports. *Pediatric Exercise Science* 1998; 10: 176-188
- 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, Forlani G. NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002; 35: 497-499
- Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 105-117, ix
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-1433
- Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Piger M, Verkindt H, Dharancy S, Louvet A, et al. A prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 532-540.
- Mattar GS, Velcu LM, Rabinovitz M. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005; 242: 610-620.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419
- Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 754S-765S
- McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(3 Suppl 1): S17-S29

- McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538-546.
- 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.
- Mendeloff AI, Weichselbaum. Role of the human liver in the assimilation of intravenously administered fructose. *Metabolism* 1953; 2: 450–458.
- Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Chavez-Tapia N, Ramos MH, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol* 2004; 3: 108-112.
- Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117: 1155–63.
- 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.
- Meyer TW, Anderson S, Brenner BM. Dietary protein intake and progressive glomerular sclerosis: the role of capillary hypertension and hyperperfusion in the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1983; 98: 832– 8.
- Mezey E. Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 901-905
- Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 335–344
- Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877–87.
- Miller JC. Importance of glycemic index in diabetes. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(suppl): 747–52.
- Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2716-2717
- Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-1292
- Moore J.B. Conference on ‘Over- and undernutrition: challenges and approaches’ / Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions Non-alcoholic fatty liver

disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society* 2010; 69: 211-220

- Morrato EH, Hill JO, Wyatt HR, Ghushchyan V, Sullivan PW. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care* 2007; 30: 203-209
- Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635-637
- Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1396–1402.
- 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, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 909-916
- Nagai H, Matsumaru K, Feng G, Kaplowitz N. Reduced glutathione depletion causes necrosis and sensitization to tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis in cultured mouse hepatocytes. *Hepatology* 2002; 36: 55-64
- Nagai Y, Yonemitsu S, Erion DM, et al. The role of peroxisome proliferatoractivated receptor [gamma] coactivator-1 [beta] in the pathogenesis of fructose-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9: 252–264.
- Nagao K, Inoue N, et al. Dietary conjugated linoleic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats. *J Nutr* 2005; 135: 9-13
- 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.
- Nakamoto K, Takayama F, Mankura M, Hidaka Y, Egashira T, Ogino T, et al. Beneficial effects of fermented green tea extract in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 44: 239–46.
- Nandhini AT, Balakrishnan SD, Anuradha CV. Response of liver antioxidant system to taurine in rats fed high fructose diet. *Indian J Exp Biol* 2002; 40: 1016-1019

- 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, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219
- Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 193-198
- Newton JL, Jones DE, Henderson E, Kane L, Wilton K, Burt AD, Day CP. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut* 2008; 57: 807-813
- Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004; 113: 1582-1588
- Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med* 2004; 27: 205-210
- NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition* 1996; 12(11-12): 749-62
- Nishida C, Uauy R. WHO Scientific Update on health consequences of trans fatty acids: introduction. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009; 63: S1-S4
- 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
- Nive J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 42–47.
- Nseir W, Nassar F, et al. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16(21): 2579-2588
- Oberhaensli RD, Galloway GJ, Taylor DJ, Bore PJ, Radda GK. Assessment of human liver metabolism by phosphorus- 31 magnetic resonance spectroscopy. *Br J Radiol* 1986; 59: 695-699
- Oh MK, Winn J, et al. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 503-522
- Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, et al. Effect of moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition* 2001; 17: 542–547.

- O'Neill ME, Carroll Y, Corridan B, Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Van den Berg H, Hininger I, Rousell AM, Chopra M, et al. A European carotenoid database to assess carotenoid intakes and its use in a five-country comparative study. *Br J Nutr* 2001; 85: 499-507.
- Orlando R, Azzalini L, Orando S, Lirussi F. Bile acids for non alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD005160.
- 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, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48(6): 993-999
- Pagano C, Soardo G, Esposito W, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 113-118
- 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
- Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 151–156.
- 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
- Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408–1413.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544
- 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

- Pares A, Deulofeu R, Gimenez A, et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996; 24: 1399–1403.
- Park HJ, DiNatale DA, et al. Green tea extract attenuates hepatic steatosis by decreasing adipose lipogenesis and enhancing hepatic antioxidant defenses in ob/ob mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2011; 22: 393-400
- Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006; 239: 105-112
- Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13(1): 9-19
- Patel AA, Torres DM et al. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 970-974
- Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-476
- Paterson JM, Morton NM, Fievet C, Kenyon CJ, Holmes MC, Staels B. Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11-b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 7088-7093
- Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, Belloni E, Canu T, Terruzzi I, Scifo P, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007; 30: 683– 688.
- Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57-69
- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 603–608.
- Peterson JA. Get moving! Physical activity counseling in primary care. *J Am Acad Nurse Pract* 2007; 19: 349-357
- Pichon L, Huneau JF, Fromentin G, Tome D. A high-protein, high-fat, carbohydrate- free diet reduces energy intake, hepatic lipogenesis, and adiposity in rats. *J Nutr* 2006; 136: 1256–1260.
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010; 152: 307-314

- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-2029
- Postic C, Girard J. The role of the lipogenic pathway in the development of hepatic steatosis. *Diabetes Metab* 2008; 34:643–648.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74–80.
- Poynard T, Ratziu V, Naveau S, et al. The diagnostic value of biomarkers (steatotest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005; 4: 10
- Pratt M, Macera CA, Blanton C. Levels of physical activity and inactivity in children and adults in the United States: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S526-S533
- Preiss D and Sattar N. 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
- Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3540-3553
- Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123
- 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 JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 185-192
- Ricardo RC, Emma B, Lucia S, et al. Atorvastatin prevents carbohydrate response element binding protein activation in the fructose-fed rat by activating protein kinase A. *Hepatology* 2009; 49: 106–115.
- Ricci G, Canducci E, et al. Nutrient intake in Italian obese patients: Relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2011; 27: 672-676

- Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996; 312: 731-736.
- 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.
- Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-1713
- Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-79.
- Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 1114- 1122
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750
- 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: 189-192
- Salaspuro M. Bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation: characteristics and implications. *Ann Med* 1996; 28: 195– 200.
- Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2449-2458.
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory 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
- Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, Shigueoka D, Parise ER. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 723-729.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi, F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183- 1192

- Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725
- Sanyal AJ. Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 46-53
- Sato F, Tamura Y, Watada H, et al. Effects of diet-induced moderate weight reduction on intrahepatic and intramyocellular triglycerides and glucose metabolism in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 92: 3326–3329.
- Sattar N, Wannamethee SG, Forouhi NG. Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities?. *Diabetologia* 2008; 51: 926–940
- 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.
- 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
- Schmilovitz-Weiss H, Chitty Chen C, Contreras R, Pappo C, Halpern M, Sulkes J, Braun M, Cohen M, Barak N, Tur-Kaspa R, et al. The innovative serum protein n-glycans analysis predicts the extent of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease The 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver. Boston, MA, 2007
- Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2474-2486
- Scribner KB, Pawlak DB, et al. Hepatic steatosis and increased adiposity in mice consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. *Obesity* 2007; 15(9): 2190-2199
- Sears B. *The Zone: a Dietary road map*. New York, NY: HarperCollins Publishers, 1995.
- Segal KR, Van Loan M, et al. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988; 47(1): 7-14
- 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.
- Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1741-1747

- Sheldon GF, Peterson SR, Sanders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg* 1978; 113: 504–8.
- Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1931–8.
- Simopoulos AP. Fatty acids. Physiological and behavioral functions. Totowa, NJ: Human Press Inc.; 2001.
- Solga S, Alkhuraishe AR, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2004; 49(10): 1578-1583
- 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. [Epub ahead of print]
- 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 PPAR γ 2 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. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 194–199.
- Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a pilot trial in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2006; 44: S264 –S264.
- Stolarczyk L.M, Heyward VH et al. The fatness-specific bioelectrical impedance analysis equations of Segal et al: are they generalizable and practical? ^{1,2}. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 8-17.
- Stranges S, Dorn JM, Muti P, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology* 2004; 39: 754–763.
- Struben VM, Hespdenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; 108: 9–13.
- Sullivan S. Implications of diet on nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 160-164
- Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005; 25: 779–786.

- 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
- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 85-96
- Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 517-524
- 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.
- Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, et al. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G987–G995.
- Thaler H. Fatty liver, its causes and concomitant diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 1962; 87: 1049-1055
- Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1962; 335: 180-210
- Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, et al. Effect of nutritional counseling on hepatic, muscle, and adipose fat tissue content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5813–5819.
- Thomas EL, Collins AL, et al. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010; 64: 525-533
- 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.

- Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1135-1143
- Thuy S, Ladurner R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008; 138: 1452-1455
- Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1682-1698
- Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra- Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007; 30: 2957-2959.
- Toshimitsu K, Matsuura B, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; 23: 46-52
- Treeprasertsuk S, Angulo P, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Association of adiposity, measures of metabolic dysregulation, and nonalcoholic fatty liver disease in subjects with normal body mass index: The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, CA, 2008.
- Tuovinen CG, Bender AE. Some metabolic effects of prolonged feeding of starch, sucrose, fructose and carbohydrate- free diet in the rat. *Nutr Metab* 1975; 19: 161-172
- Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103–107.
- Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, Yesilova Z, Gulsen M, Dagalp K. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-544
- Valtueña S, Pellegrini N, Ardign D, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 136–42.
- Vigano M, Vergani A, Trombini P, Paleari F, Piperno A. Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology* 2000; 118: 986–7.
- Vilar L, Oliveira CPMS, et al. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition* 2008; 24: 1097-1102
- Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppia M, Rayfield EJ. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15596-15601

- Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology* 2006; 147: 943–951.
- Wang RT, Koretz RL, Yee HF. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review. *Am J Med* 2003; 115:554–559.
- Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 193-199
- Wei Y, Wang D, Topczewski F, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E275–E281.
- Weickert MO, Pfeiffer AFH. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr* 2008; 138: 439–442.
- Werner A, Havinga R, Bos T, Bloks VW, Kuipers F, Verkade HJ. Essential fatty acid deficiency in mice is associated with hepatic steatosis and secretion of large VLDL particles. *AmJ Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G1150–8.
- Westerbacka J, Lammi K, Hakkinen AM, 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.
- Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007; 46: 582-589
- Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 27-33
- Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206–11.
- Willner IR, Waters B, Patil SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957–2961.
- Wolfe BM, Ahuja SP, Marliss EB. Effects of intravenously administered fructose and glucose on splanchnic amino acid and carbohydrate metabolism in hypertriglyceridemic men. *J Clin Invest* 1975; 56: 970-977

- Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Assessment of Fibrosis by Transient Elastography Compared With Liver Biopsy and Morphometry in Chronic Liver Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008
- Woods Jr JR, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 219–36.
- World Health Organization, Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Technical report 894. Geneva: WHO, 2000
- Wu H, Jia W, Bao Y, et al. Serum retinol binding protein 4 and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 185–190.
- 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
- Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, et al. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 498–503.
- Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, et al. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 769–777.
- 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.
- Zamrazilová H, Hlavatý P, et al. A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents [Article in Czech]. *Cas Lek Cesk* 2010; 149(9): 417-22
- Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Leshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. A doubleblind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 639-644
- Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 711-717

- Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008; 48: 1791-1798
- Zelber-Sagi S, Ratziu V, et al. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011; 17(29): 3377-3389
- Zhao G, Ford ES, Li C, Mokdad AH. Compliance with physical activity recommendations in US adults with diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 221-227
- 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 AM, German JB, et al. 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, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life sciences* 2006; 76: 1100-1107

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παράρτημα 1: Ερωτηματολόγιο ανάκλησης εικοσιτετραώρου

ONOMATEPIΩNYMO:_____

$$\Phi Y \Lambda O: A \square_{(1)} \Theta \square_{(2)}$$

ΟΝΟΜΑ ΕΞΕΤΑΣΤΗ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: ____/____/____

Kωδ.[_ | _ | _ | _ | _ | _ | _]

[illegible]

Προ ύπνου					

Παίρνετε συμπληρώματα διατροφής; ☐ Ναι ☐ Όχι

Αν Ναι. Τί είδους και πόσο συχνά;_____

Είναι η παραπάνω μια τυπική σας μέρα;

☐ Ναι

☐ Όχι, κάνω δίαιτα

☐ Όχι, ήμουν άρρωστος/ η

☐ Όχι, νήστευα

Παράρτημα 2: Ερωτηματολόγιο ανάκλησης σωματικής δραστηριότητας

ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: ____/ ____/ ____

Κωδ:.[][][][][][][][][]

Φυσικές δραστηριότητες που πραγματοποιήθηκαν κατά την προηγούμενη ημέρα:

Ωρες 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>	Κατηγορία έντασης	Φορές x ώρες την εβδομάδα	Συνολικά χρόνια απασχόλησης

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

2β. Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/βίντεο ή παίζετε ηλεκτρονικά παιχνίδια/ίντερνετ 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:</i> Πλύσιμο πιάτων, καθαρισμός δαπέδων, μαγείρεμα. Ορθοστασία – κάθισμα, παίξιμο χαρτιών, ζωγραφική, σκάκι, ψάρεμα.
B:	Μέτριας έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	<i>Μέσης έντασης δραστηριότητες αναψυχής όπως:</i> Κηπουρική, μεταφορά γλαστρών, ξύσιμο και καθάρισμα δαπέδων, μεταφορά αντικειμένων, σκάψιμο, Σκί βουνού, θαλάσσιο σκι, Πετοσφαίριση, Μπαλέτο Χορός, αεροβική (μέτριας έντασης), άσκηση με βάρη Ποδηλασία (για ευχαρίστηση), περπάτημα (για ευχαρίστηση)
Γ:	Υψηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	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,

Παράρτημα 3: Φόρμα καταγραφής βημάτων (μέτρηση βηματομετρητή)

Κατά τις επόμενες **7 ημέρες** καταγράψτε τον αριθμό των βημάτων που πραγματοποιήσατε βασιζόμενοι στις ενδείξεις του βηματομετρητή που σας δόθηκε.

	Πρωί - Μεσημέρι	Απόγευμα - Βράδυ
1^η ημέρα/ ../		
2^η ημέρα/ ../		
3^η ημέρα/ ../		
4^η ημέρα/ ../		
5^η ημέρα/ ../		
6^η ημέρα/ ../		
7^η ημέρα/ ../		

