ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

«ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ»

ΜΠΟΡΣΑ ΔΗΜΗΤΡΑ (Α.Μ.20921)

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΔΕΔΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΔΕΔΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2013

«ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον καθηγητή μου κύριο Δεδούση Γεώργιο για την υποστήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθόλη την διάρκεια πραγματοποίησης της παρούσας πτυχιακής μελέτης

Αναμφισβήτητα, ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω στην διδακτορική φοιτήτρια του τμήματος Καλαφάτη Ιωάννα Παναγιώτα για την άψογη συνεργασία καθώς και την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε σε ότι και αν χρειάστηκα

Κλείνοντας, δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου καθώς και τις φίλες μου για την τεράστια υπομονή και την ειλικρινή υποστήριξη τους όλα αυτά τα χρόνια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 5
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ 7
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 8
1.ΟΡΙΣΜΟΣ 8
2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ 10
3.ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ 11
4.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ 12
5.ΔΙΑΓΝΩΣΗ 14
6.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ 18
7.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ 30
8.Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ 34
9.Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ 46
10.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ 56
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 63
1 .ΣΚΟΠΟΣ 63
2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 63
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 73
ΣΥΖΗΤΗΣΗ 85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 93

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ : Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) περιλαμβάνει εύρος παθολογικών καταστάσεων από το απλό μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (NAFL) εώς την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) ,την ίνωση και την κίρρωση. Ενώ η απλή στεάτωση δεν σχετίζεται με αυξημένη βραχυπρόθεσμα θνησιμότητα και θνητότητα, η εξέλιξη της σε στεατοηπατίτιδα αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο για εμφάνιση κίρρωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Πρόκειται για μια όλο και πιο συχνή χρόνια ηπατική πάθηση που εμφανίζεται σε όλο τον παγκόσμιο χώρο. Σχετίζεται στενά με την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη, καταστάσεις οι οποίες έχουν λάβει επιδημικές διαστάσεις, αυξάνοντας τον επιπολασμό της νόσου παγκοσμίως. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου για την νόσο έχουν διερευνήθει, μεταξύ αυτών η γενετική προδιάθεση και η διατροφή, ο ρόλος των οποίων συγκεντρώνει το επιστημονικό ενδιαφέρον.

ΣΚΟΠΟΣ : Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση του ρόλου της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα και το κάπνισμα στον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD και η διερεύνηση της ύπαρξης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων ως προς την ανάπτυξη της. Μέρος αυτής της μελέτης αποτελεί η παρούσα πτυχιακή εργασία. Σκόπος της είναι η παρουσίαση των περιγραφικών χαρακτηριστικών του δείγματος και των πρώτων αποτελεσμάτων της μελέτης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Για την μελέτη στρατολογήθηκαν 131 άτομα. Σε όλο το δείγμα πραγματοποιήθηκε αιμοληψία για γενετική ανάλυση καθώς και για βιοχημική και αιματολογική ανάλυση, υπερηχογράφημα άνω κοιλίας για διάγνωση της νόσου, διαχωρισμός των ασθενών ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης (1, 2, 3), καταγραφή δημογραφικών χαρακτηριστικών, λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, ανθρωπομετρία, εκτίμηση αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας, αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης και επιπέδου φυσικής δραστηριότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Σχετικά με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν από υψηλότερο ΔΜΣ (p=0.001) και υψηλότερο ολικό λίπος (p=0.01) σε σχέση με τους υγιείς τα επίπεδα των οποίων αυξάνονταν κατά την μεταπήδηση των ασθενών σε υψηλότερο βαθμό λιπώδους διήθησης (p=0.000 και p=0.001 αντίστοιχα). Αύξηση στα επίπεδα του ΔΜΣ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία (ΣΛ=1.195, p=0.006). Επίσης, ο λόγος περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχίου αυξανόταν κατά την μεταπήδηση των ασθενών σε υψηλότερο βαθμό λιπώδους διήθησης (p=0.000) αναδεικνύοντας μια πιο κεντρικού τύπου παχυσαρκία στους ασθενείς με υψηλότερο βαθμό λιπώδους διήθησης. Σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες, η κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως και ημίπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία έτεινε να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου (ΣΛ=0.429, p=0.064 και ΣΛ=0.014, p=0.054 αντίστοιχα). Όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, η παρουσία 1 αλληλόμορφου C του πολυμορφισμού rs560887 του γονιδίου G6PC2 έτεινε να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση της NAFLD σε σχέση με την απουσία του ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία (ΣΛ=0.03, p=0.0493). Αντίθετα, η παρουσία 1 αλληλόμορφου A του πολυμορφισμού rs7034200 του γονιδίου GLIS3 έτεινε να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου σε σχέση με την απουσία του ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία (ΣΛ=1.794, p=0.0541).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η σημασία της μελέτης είναι μεγάλη καθώς στον διεθνή χώρο υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με το ρόλο της διατροφής και της γενετικής προδιάθεσης στον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD. Στο μέλλον, η ανάλυση του γονιδιώματος θα επιτρέψει την διεξαγωγή συσχετίσεων μεταξύ ενός μεγάλου αριθμού γενετικών πολυμορφισμών και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου καθώς και την διερεύνηση της ύπαρξης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων ως προς την ανάπτυξη της.

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

NAFLD : Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

NASH : Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

NAFL : Μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ

AFLD : Αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

ΔΜΣ : Δείκτης Μάζας Σώματος

ALT: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης

AST: Αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος

γGT: γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση

IGT: Διαταραγμένη ανοχή σε γλυκόζη

IFG: Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας

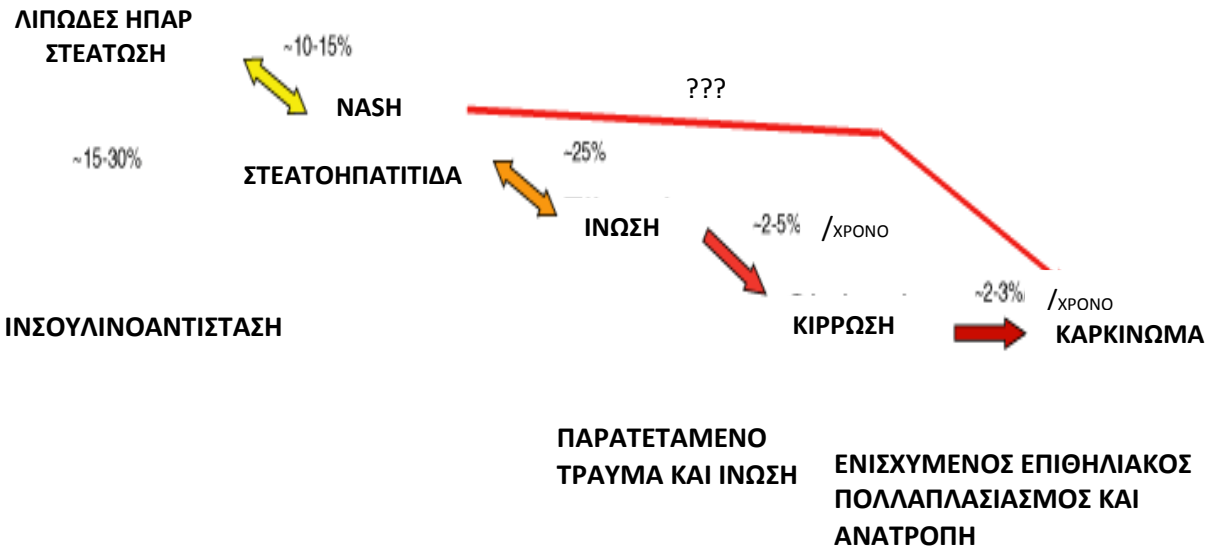
GWAS: Μελέτη σάρωσης ολόκληρου του γονιδιώματος

SNPs: Απλοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΟΡΙΣΜΟΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD) είναι μια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, υπό την μορφή τριγλυκεριδίων σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 5% των ηπατοκυττάρων, απουσία σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ [1]. Περιλαμβάνει εύρος παθολογικών καταστάσεων από το απλό μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (Non Alcoholic Fatty Liver-NAFL) εώς την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Non Alcoholic Steatohepatitis-NASH) ,την ίνωση και την κίρρωση [2]. Η NAFL χαρακτηρίζεται από ηπατική στεάτωση χωρίς ένδειξη για ηπατοκυτταρικό τραυματισμό ενώ η NASH περιλαμβάνει ηπατική στεάτωση αλλά και φλεγμονή η οποία συνοδεύεται από ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, με ή χωρίς την ταυτόχρονη παρουσία ίνωσης [3]. Ενώ η απλή στεάτωση δεν σχετίζεται με αυξημένη βραχυπρόθεσμα θνησιμότητα και θνητότητα, η εξέλιξη της σε στεατοηπατίτιδα αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο για ανάπτυξη κίρρωσης, ηπατικής ανεπάρκειας και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος [1] (Σχήμα 1.1).



Σχήμα 1.1 Το φάσμα της μη αλκοολικής λιπώδης διήθησης του ήπατος (NAFLD). Η NAFLD περιλαμβάνει διαφορετικά στάδια με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου και παθογενετικούς μηχανισμούς. Παρατίθεται ο εκτιμώμενος κίνδυνος για εξέλιξη της νόσου σε κάθε στάδιο. [135]

Η NAFLD αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου [4]. Πρόκειται για ομάδα παραγόντων κινδύνου, η ύπαρξη των οποίων αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και των επιπλοκών τους [5] (Πίνακας 1.1). Η ινσουλινοαντίσταση είναι κοινός παθογενετικός μηχανισμός τόσο για την NAFLD όσο και για το μεταβολικό σύνδρομο [6]. Η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται ισχυρά με τα επιμέρους χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. [7].

Πίνακας 1.1 Διαγνωστικά κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο [5]

Ύπαρξη τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω:	
Κριτήρια	**Τιμή**
Αυξημένη Περιφέρεια Μέσης	>102 cm για τους άνδρες >88 cm για τις γυναίκες
Αυξημένα Τριγλυκερίδια	>150mg/dl ή υπολιπιδαιμική θεραπεία
Μειωμένη HDL Χοληστερόλη	<40mg/dl για τους άνδρες <50mg/dl για τις γυναίκες ή υπολιπιδαιμική θεραπεία
Αρτηριακή Υπέρταση	>130/85 mm Hg ή αντιυπερτασική θεραπεία
Αυξημένη Γλυκόζη Νηστείας	>100mg/dl ή αντιδιαβητική θεραπεία

Από τους ασθενείς με NAFLD, το 90% χαρακτηρίζεται τουλάχιστον από ένα κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου και το 33% από όλα τα κριτήρια του. Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ είναι αυξημένη στα άτομα που πάσχουν από το μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ [8].

2.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η NAFLD είναι μια όλο και πιο συχνή χρόνια ηπατική πάθηση που εμφανίζεται σε όλο τον παγκόσμιο χώρο. Σχετίζεται στενά με την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη, καταστάσεις οι οποίες έχουν λάβει επιδημικές διαστάσεις, αυξάνοντας τον επιπολασμό της νόσου παγκοσμίως. Ο αριθμός των παχύσαρκων ατόμων σε παγκόσμιο επίπεδο αγγίζει το 1.46 δισεκατομμύριο με το 40-90% αυτών να πάσχει από την νόσο [1]. Στον γενικό πληθυσμό, περίπου το 20% πάσχει από την NAFLD με ένα 3-5% να εμφανίζει NASH [3].

Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της νόσου στον γενικό πληθυσμό είναι 27-34% ενώ δεδομένα από τον Ευρωπαϊκό χώρο δείχνουν πως το 20-30% του γενικού πληθυσμού είναι ασθενείς [1]. Στην Ελλάδα , μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε την παρουσία ηπατικής στεάτωσης και NASH σε ποσοστό 31.3% και 39.8% αντίστοιχα [9].

Στις Δυτικές Χώρες, κατά την διάρκεια των τελευταίων δυο δεκαετιών, η NAFLD και η NASH αποτελούν την κύρια αιτία ηπατικής νόσου αφού ο επιπολασμός της νόσου είναι 20-40%. Μάλιστα, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου έχει διπλασιαστεί σε σύγκριση με αυτή των υπόλοιπων χρόνιων ηπατικών παθήσεων, ο οποίος έχει παραμείνει σταθερός ή έχει μειωθεί [1].

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την εθνικότητα (45% στους Ισπανόφωνους , 33% στους Λευκούς και 24% στους Αφρικανούς) [10]. Η νόσος εμφανίζεται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ακόμη και σε παιδιατρικούς ασθενείς όπου σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία [11]. Στον Ευρωπαϊκό χώρο η συχνότητα εμφάνισης της παιδιατρικής NAFLD είναι 2.6-10% [1]. Ένας αριθμός μελετών υποστηρίζει πως ο επιπολασμός της νόσου αυξάνει με την ηλικία, με τα άτομα ηλικίας 40-49 ετών να έχουν την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης [6].

Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες η NAFLD είχε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στο γυναικείο φύλο ενώ πρόσφατες μελέτες προτείνουν πως εμφανίζεται πιο συχνά στους άνδρες [6]. Σε μια μελέτη με 26.527 άτομα, η συχνότητα εμφάνισης της NAFLD στους άνδρες ήταν 31% ενώ στις γυναίκες 16% [3]. Ωστόσο, σύμφωνα με τη μελέτη «Διόνυσος» το φύλο δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της NAFLD στον γενικό πληθυσμό καθώς οι πιθανότητες για φυσιολογικό ήπαρ σε σύγκριση με λιπώδες ήταν ίδιες ανάμεσα στα δυο φύλα [12].

Η παχυσαρκία είναι παρούσα στην πλειονότητα των ασθενών με NAFLD [13]. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της νόσου και σχετίζεται ισχυρά με

την εξέλιξη της. Η συχνότητα εμφάνισης της NAFLD αυξάνεται από 16.4% στα άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ σε 75.8% στα παχύσαρκα άτομα [2]. Δεδομένα από τις Δυτικές Χώρες δείχνουν πως το 90-95% των νοσογόνα παχύσαρκων ατόμων πάσχει από την νόσο [1].

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της NAFLD. Σε προοπτική μελέτη 100 ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ήταν 49% [15]. Σύμφωνα με μελέτη στην Ιαπωνία, από την νόσο πάσχει το 27% των ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, το 43% των ατόμων με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και το 62% των ατόμων με νεοδιαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [16].

Η NAFLD σχετίζεται με την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη αλλά και με τα άλλα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή την δυσλιπιδαιμία και την αρτηριακή υπέρταση. Από τους ασθενείς με NAFLD το 64% πάσχει από υπερτριγλυκεριδαιμία, το 30-42% από χαμηλή HDL χοληστερόλη και το 34-83% από αρτηριακή υπέρταση [17].

3.ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η NAFLD είναι ασυμπτωματική νόσος. Η διάγνωση της συνήθως γίνεται τυχαία έπειτα από μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε εξετάσεις ρουτίνας πριν την χορήγηση φαρμακευτική αγωγής, κατά την διεξαγωγή υπέρηχου άνω κοιλίας ή τον έλεγχο για το μεταβολικού σύνδρομο ή την εκτίμηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [18].

Η συμπτωματολογία, όταν είναι παρούσα περιλαμβάνει κόπωση και ελαφριά ενόχληση στο πάνω δεξιά τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας. Το πιο κοινά αναφερόμενο κλινικό εύρημα είναι η ηπατομεγαλία. Σε περίπτωση προχωρημένης κίρρωσης ως συνέπεια της NAFLD, η κλινική εικόνα είναι παρόμοια με αυτή της κίρρωσης λόγω άλλων αιτιών και περιλαμβάνει μώλωπες, σπληνομεγαλία, ασκίτη και ίκτερο [18].

4.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα με μη φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, αυξημένη γλυκόζη νηστείας, χαμηλή HDL χοληστερόλη και αυξημένα τριγλυκερίδια είναι πιθανό να πάσχουν από την NAFLD [18].

Η διαταραχή στα επίπεδα ηπατικών ενζυμών σε ασθενείς με NAFLD αφορά περισσότερο υψηλά επίπεδα ορού της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού οξέος (AST). Ωστόσο, σε περισσότερο από το 78% των ασθενών οι συγκεντρώσεις των ηπατικών ενζύμων είναι φυσιολογικές. Η πιθανή αύξηση είναι ήπια με μέγιστη τιμή που δεν ξεπερνά το πενταπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου [19]. Μάλιστα, η ALT σπάνια ξεπερνά το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής της. Ο λόγος ALT/AST είναι συνήθως >1 και οι ενζυμικές συγκεντρώσεις δεν σχετίζονται με την ιστολογία της νόσου [2]. Ωστόσο, η συγκέντρωση του AST μπορεί να είναι υψηλότερη από την συγκέντρωση του ALT στην κίρρωση. Επομένως σε ασθενείς με NAFLD, αύξηση στην συγκέντρωση του AST και αντιστροφή του λόγου ALT/AST είναι ένα δυνητικά άσχημο προγνωστικό στοιχείο [18]. Επίσης, μια βελτίωση στα ηπατικά ένζυμα με το πέρασμα του χρόνου αντανακλά πολλές φορές υποβάθμιση της κατάστασης και όχι ευνοϊκή εξέλιξη. Αυτό εξηγείται γιατί κατά την εξελισσόμενη ηπατική ίνωση προκαλείται απώλεια ηπατοκυττάρων, κάτι που οδηγεί σε μείωση της ικανότητας του ήπατος για απελευθέρωση ενζύμων στην κυκλοφορία [2].

Τα επίπεδα της γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάσης (γGT) και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) είναι πιθανό να είναι αυξημένα στην NAFLD [18]. Η ALP υφίσταται ήπια αύξηση στο 38-70% των περιπτώσεων, με μέγιστη τιμή που δεν ξεπερνά το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, αλλά σπάνια αυξάνεται μεμονωμένα [19].

Τα αυτοαντισώματα ορού είναι παρόντα σε 23-36% των ασθενών και σπάνια μπορεί να υποδεικνύουν συνυπάρχουσα αυτοάνοση ηπατική νόσο. Σε μια ομάδα 225 ασθενών με τη νόσο, το 8% των θετικών για τα αντισώματα ασθενών είχε συνυπάρχοντα χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας έπειτα από βιοψία ήπατος [19].

Τα εργαστηριακά ευρήματα συχνά διαφέρουν ανάμεσα σε άτομα με μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος (NAFLD) και με αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος (AFLD) (Πίνακας 4.1). Η AFLD σχετίζεται με λόγο ALT/AST<1 ενώ η NAFLD με λόγο ALT/AST>1. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ συχνά οδηγεί σε αύξηση της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων κάτι που δεν συνάδει με την ινσουλινοντίσταση και

την NAFLD. Ένας αριθμός ατόμων τείνει να έμφανίζει μεικτά χαρακτηριστικά, λόγω συνδυασμού παχυσαρκίας και υπέρμετρης κατανάλωσης αλκοόλ [18].

Πίνακας 4.1 Συνήθη κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά που αναγνωρίζονται στην μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος (NAFLD) και την αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος (AFLD). Κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν μεικτά χαρακτηριστικά [18].

Χαρακτηριστικό	ALD	NAFLD
ALT	→	↑
AST	↑	→
ALT/AST λόγος	ALT/AST < 1.0	ALT/AST > 1.0 (μπορεί να αντιστραφεί σε ηπατοκυτταρική νέκρωση)
γGT	↑↑	→↑
Μέσος Όγκος Ερυθρών	↑	→
Βάρος	↓→↑	↑↑
Γλυκόζη Νηστείας	→	→↑
HDL Χοληστερόλη	↑↑	↓
Κατανάλωση αλκοόλ (προσωπική μαρτυρία)	↑	↓
Τριακυλογλυκερόλες	↑ ή ↑↑	↑

5.ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της NAFLD πραγματοποιείται έπειτα από ένδειξη για ηπατική στεάτωση υπό την απουσία συστηματικής κατανάλωσης αλκοόλ και δευτεροπαθών αιτιών εμφάνισης της νόσου [3].

Ένδειξη για ηπατική στεάτωση

Απεικονιστικές μέθοδοι

Το υπερηχογράφημα (US), η αξονική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι απεικονιστικές μέθοδοι οι οποίες μη επεμβατικά καταλήγουν σε διάγνωση για ηπατική στεάτωση [19]. Καμία απεικονιστική μέθοδος δεν ανιχνεύει με ακρίβεια την ηπατική στεάτωση σε περίπτωση που η συγκέντρωση του λίπους αφορά λιγότερο του 33% των ηπατοκυττάρων [1]. Επίσης, η διάκριση των διαφορετικών σταδίων του φάσματος της NAFLD και επομένως της ηπατικής στεάτωσης από την στεατοηπατίτιδα είναι αδύνατη [19].

Το υπερηχογράφημα (US), η οικονομικότερη και συχνότερη μέθοδος διάγνωσης, έχει ευαισθησία 60-94% και ειδικότητα 88-95% για ανίχνευση ηπατικής στεάτωσης. Ωστόσο, η ευαισθησία του είναι 80% όταν η ηπατική στεάτωση αφορά το 30% των ηπατοκυττάρων και μειώνεται στο 55% όταν αφορά το 10-19% των ηπατοκυττάρων. Σε περίπτωση νοσογόνου παχυσαρκίας η διαγνωστική αξία του υπερηχογραφήματος μειώνεται με την ευαισθησία και την ειδικότητα να είναι 49% και 75% αντίστοιχα [19]. Ένας περιορισμός του υπερηχογραφήματος είναι η απουσία ενός κοινά αποδεκτού συστήματος βαθμολόγησης της ηπατικής στεάτωσης [18].

Η αξονική τομογραφία (CT) επιτρέπει μια λογική ποσοτική εκτίμηση της ηπατικής στεάτωσης. Η ευαισθησία της μεθόδου όταν ανιχνεύει συσσώρευση λίπους σε περισσότερο από 33% των ηπατοκυττάρων είναι πάνω από 93%, με θετική προγνωστική αξία 76% [19].

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος ανίχνευσης της ηπατικής στεάτωσης και επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της. Εμφανίζει καλή συσχέτιση με την ιστολογική εξέταση, με 100% ευαισθησία και 92.3% ειδικότητα [20]. Στην κλινική πράξη, η χρήση της δεν είναι εφικτή λόγω υψηλού κόστους και χαμηλής διαθεσιμότητας [19].

Επεμβατική μέθοδος

Η πρότυπη μέθοδος για διάγνωση της NAFLD και χαρακτηρισμό των ιστολογικών ευρημάτων είναι η βιοψία του ήπατος. Είναι η μόνη μέθοδος που διαφοροποιεί την ηπατική στεάτωση από την στεατοηπατίτιδα και κατηγοριοποιεί το μέγεθος της ίνωσης. Πρόκειται για δαπανηρή μέθοδο η οποία όντας επεμβατική ένεχει μικρό κίνδυνο επιπλοκών όπως είναι ο πόνος, η αιμορραγία, ακόμη και ο θάνατος. Επίσης, σφάλμα δειγματοληψίας κατά την βιοψία μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση κατά ένα στάδιο ίνωσης σε 24-37% των βιοψίων. Λανθασμένη διάγνωση κατά περισσότερα στάδια είναι σπάνια. Αν και ο ιστολογικός διαχωρισμός μεταξύ ηπατικής στεάτωσης και στεατοηπατίτιδας με εκτεταμένη φλεγμονή και ίνωση είναι ξεκάθαρος, ο διαχωρισμός σε στάδια δυσχεραίνει όταν υπάρχουν μικρές ιστολογικές αλλαγές κατά μήκος του φάσματος της NAFLD. Επομένως, τα δυνητικά οφέλη και μειονεκτήματα από την πραγματοποίηση βιοψίας του ήπατος πρέπει να συνυπολογίζονται. Η εξατομίκευση κατέχει σημαντικό ρόλο [19]. (Πίνακας 5.1)

Πίνακας 5.1 Ενδείξεις για πραγματοποίηση βιοψίας ήπατος [1]

Έντονη υποψία για προχωρημένη ίνωση έπειτα από υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων και θετικό για ηπατική στεάτωση υπερηχογράφημα
Έντονη υποψία για NAFLD σε ασθενείς όπου ο αποκλεισμός δευτεροπαθών αιτιών για ηπατική στεάτωση δεν είναι διαφορετικά εφικτός
Χρόνια ηπατική νόσος, ύπαρξη μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, ινσουλινοαντίσταση και θετικό για ηπατική στεάτωση υπερηχογράφημα
Ανάγκη αποκλεισμού της NASH σε περίπτωση συνδυασμού αυξημένων επιπέδων φερριτίνης και φυσιολογικού κορεσμού τρανσφερρίνης
Ανάγκη καθορισμού της σοβαρότητας της ασθένειας ή της ίνωσης όταν οι μη επεμβατικές μέθοδοι αποτυγχάνουν να το κάνουν
Χειρουγική επέμβαση σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως χειρουργεία νοσογόνου παχυσαρκίας και χολοκυστεκτομής

Άλλες μέθοδοι

Λόγω αδυναμίας των εργαστηριακών ευρημάτων και των απεικονιστικών μεθόδων για ταυτοποίηση της στεατοηπατίτιδας και την ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD καθώς και της επεμβατικής φύσης της βιοψίας του ήπατος, υπάρχει έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον για εναλλακτικές μη επεμβατικές μεθόδους και δείκτες. Αυτές περιλαμβάνουν την ελαστογραφία (Transient Elastography-TE-Fibroscan), το NAFLD Fibrosis Score και το Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel. Βασικό μειονέκτημα τους είναι η έλλειψη αξιολόγησης της διαγνωστική τους αξίας σε διαφορετικούς πληθυσμούς και της χρησιμότητας τους στην ανίχνευση της φυσικής ιστορίας της νόσου [3].

Η ελαστογραφία (Transient Elastography-TE-Fibroscan) μετρά την ελαστικότητα του ήπατος μη επεμβατικά και ταυτοποιεί επιτυχημένα την προχωρημένη ίνωση σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β και C. Μια πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου για ταυτοποίηση της ίνωσης σε ασθενείς , αλλά υπήρξε υψηλό ποσοστό αποτυχίας σε άτομα με υψηλότερο ΔΜΣ [3].

Το NAFLD Fibrosis Score βασίζεται σε 6 μεταβλητές και συγκεκριμένα την ηλικία, το ΔΜΣ, την διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή τον σακχαρώδη διαβήτη, τα αιμοπετάλια, την αλβουμίνη και τον λόγο AST/ALT. Σε μεταανάλυση 13 μελετών η οποία αφορούσε 3.064 ασθενείς, Fibrosis Score < -1.455 είχε 90% ευαισθησία και 60% ειδικότητα για αποκλεισμό της προχωρημένης ίνωσης ενώ Fibrosis Score> 0.676 είχε 67% ευαισθησία και 97% ειδικότητα για διάγνωση προχωρημένης ίνωσης [3]. Σε μελέτη με 733 άτομα, φάνηκε πως χρησιμοποιώντας το NAFLD Fibrosis Score, η βιοψία θα μπορούσε να αποφευχθεί στο 75% των ασθενών [21].

Το Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Panel βασίζεται σε 3 μεταβλητές και συγκεκριμένα 3 πρωτεΐνες πλάσματος (υαλουρονικό οξύ, TIMP-1 και PIIINP). Έχει ευαισθησία 80% και ειδικότητα 90% για ανίχνευση της προχωρημένης ίνωσης [3].

Απουσία συστηματικής κατανάλωσης αλκοόλ

Εξ' ορισμού η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος προϋποθέτει την έλλειψη τρέχουσας ή πρόσφατης κατανάλωσης σημαντικής ποσότητας αλκοόλ. Το ακριβές όριο μεταξύ σημαντικής και φυσιολογικής κατανάλωσης δεν είναι σαφώς καθορισμένο [3]. Στην κλινική πράξη, κατανάλωση αλκοόλ που ξεπερνά τα 20 γρ/ημέρα για τις γυναίκες και τα 30γρ/ημέρα για τους άνδρες θεωρείται σημαντική και αποτελεί κριτήριο για αποκλεισμό της διάγνωσης για NAFLD. Η διαδικασία αξιολόγησης της κατανάλωσης αλκοόλ είναι μεγάλης σημασίας καθώς καμία μέθοδος διάγνωσης δεν μπορεί αξιόπιστα να διαχωρίσει ανάμεσα στην NAFLD και την AFLD [1]. Προτείνεται η χρήση κατάλληλων και έγκυρων ερωτηματολογίων. Σε περίπτωση που η αυτοαναφερούμενη κατανάλωση αλκοόλ δεν συνάδει με την κλινική υποψία, επιβάλλεται η επιβεβαίωση από το κοντινό περιβάλλον του ασθενή [3].

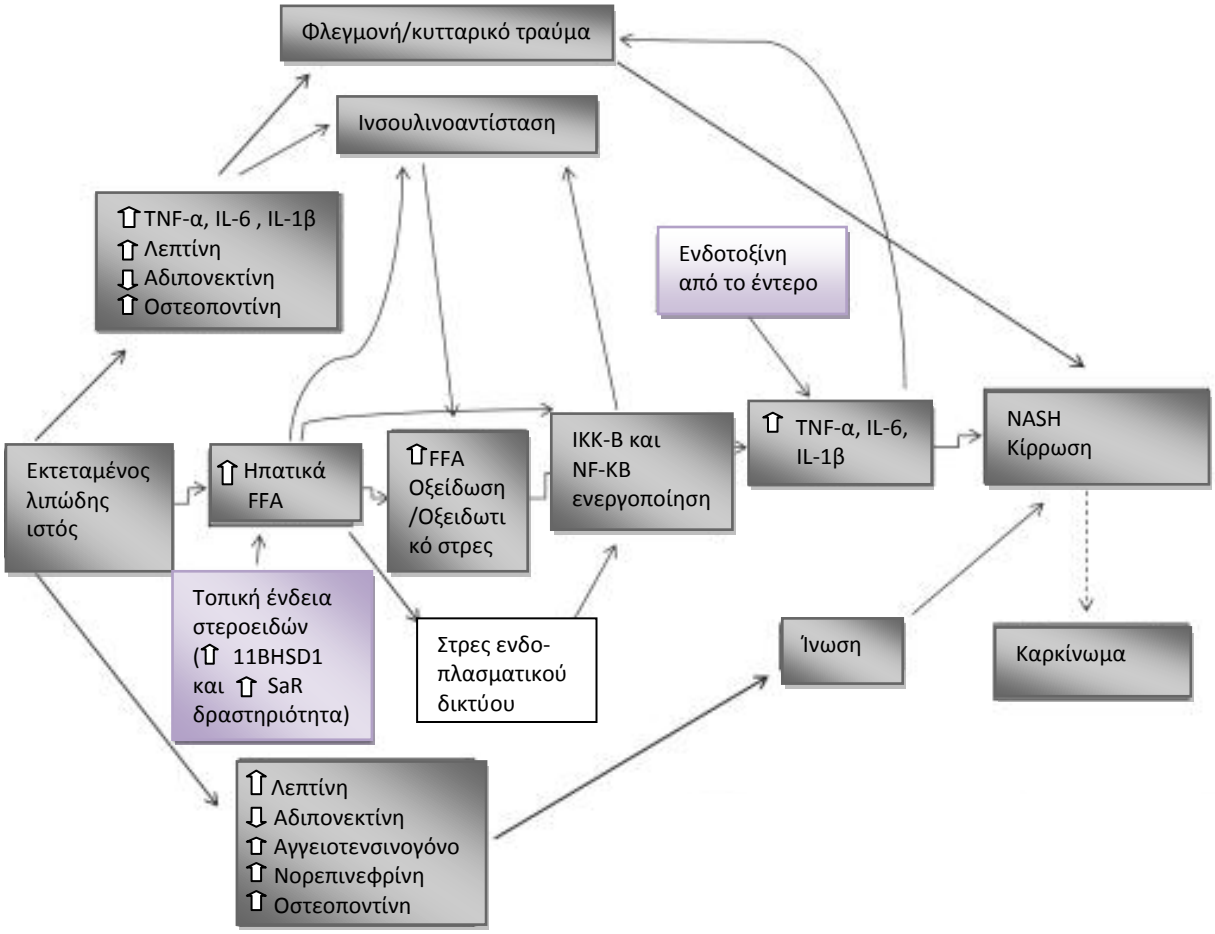
Απουσία δευτεροπαθών αιτιών για ηπατική στεάτωση

Πίνακας 5.2 Δευτεροπαθή αίτια για ηπατική στεάτωση [1-2]

Αυτοάνοση ηπατική νόσος **(αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, κοιλιοκάκη)**
Μόλυνση **(ηπατίτιδα A, B, C, D και E)**
Μεταβολικές διαταραχές **(έλλειψη α-1 αντιθρυψίνης, αιμοχρωμάτωση, ασθένεια Wilson)**
Ηπατοτοξικότητα προκαλούμενη από φάρμακα **(αμιωδαρώνη, μεθοτρεξάτη, ισονιαζίδη, περεξιλίνη, κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα)**
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
Διατροφή **(ολική παρεντερική διατροφή, καχεξία, απώλεια πρωτεινών σε εντεροπάθεια, τοξικότητα από βιταμίνη A)**

6.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD) είναι μια νόσος με παθοφυσιολογία όχι πλήρως διευκρινισμένη. Ακόμη και αν η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί κεντρικό παθογενετικό μηχανισμό, μεγάλος αριθμός άλλων παραγόντων εμπλέκεται τόσο στην συσσώρευση λίπους στο ήπαρ όσο και στην εξέλιξη της ηπατικής στεάτωσης σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) όπως φαίνεται και στο σχήμα 6.1.



Σχήμα 6.1 Προτεινόμενος παθογενετικός μηχανισμός της NAFLD. Η πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε προχωρημένη στεάτωση/κίρρωση είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης της γενετικής προδιάθεσης, της ινσουλινοαντίστασης και της παχυσαρκίας [22].

Ινσουλινοαντίσταση

Η ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται ως η ανεπαρκής απόκριση στις φυσιολογικές επιδράσεις της κυκλοφορούσας ινσουλίνης σε συγκεκριμένους ιστούς στόχο όπως ο σκελετικός μυς, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός. Οι ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (IGT) εμφανίζουν αξιοσημείωτη ινσουλινοαντίσταση στο μυϊκό ιστό αλλά μόνο ήπια ηπατική ινσουλινοαντίσταση. Οι ασθενείς με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) εμφανίζουν σοβαρή ηπατική ινσουλινοαντίσταση αλλά φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική μυϊκή ινσουλινοευαισθησία. Επιδημιολογικές μελέτες χαρακτηρίζουν τις 2 κατηγορίες ως δυο ξεχωριστές καταστάσεις, που μόνο μερικώς αλληλεπικαλύπτονται, προτείνοντας ότι η IGT και η IFG αντιπροσωπεύουν δυο διαφορετικές μεταβολικές διαταραχές. Σε κάθε περίπτωση, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην ινσουλινοαντίσταση και την υπερβολική συσσώρευση λίπους στον μη λιπώδη ιστό, συγκεκριμένα στο μυ και το ήπαρ. Ωστόσο, παραμένει αβέβαιο εάν η ινσουλινοαντίσταση προκαλεί την υπερβολική συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, ή η αύξηση στα τριγλυκερίδια από μόνη της ή μέσω των μεταβολικών διαμεσολαβητών της αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης ηπατικής ή συστηματικής ινσουλινοαντίστασης. Στον σκελετικό μυ, η περιφερική ινσουλινοαντίσταση επηρεάζει μεγάλο ποσοστό της συνολικής πρόσληψης γλυκόζης (>80-90%) ενώ στον λιπώδη ιστό η ινσουλινοαντίσταση διαταράσσει την αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης και αυξάνει την απελευθέρωση μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων. Αντίστροφα, η ηπατική ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται με διαταραχή της γλυκογονογένεσης και αύξηση της γλυκονεογέννεσης και της γλυκογονόλυσης. Υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης πλάσματος και λιπαρών οξέων μπορεί να προωθήσουν την ηπατική πρόσληψη και σύνθεση λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων καθώς και να επηρεάσουν την β οξείδωση. Αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και η ηπατική στεάτωση. Η ινσουλινοαντίσταση είναι επίσης ικανή να προωθήσει την εξέλιξη από ηπατική στεάτωση σε στεατοηπατίτιδα και ίνωση. Κλινικές μελέτες δείχνουν πως είναι συνδεδεμένη με το επίπεδο της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD [23].

Η στεάτωση μπορεί να προκληθεί και από ενδοηπατικές διαφοροποιήσεις στον μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους, οι οποίες είναι ανεξάρτητες από εξωηπατικές συνθήκες. Τρεις συνεχόμενες ημέρες κατανάλωσης δίαιτας υψηλής σε λίπος ακόμη και υπό την απουσία σημαντικής περιφερικής συγκέντρωσης λίπους προκαλούν ηπατική

συσσώρευση λίπους και ηπατική ινσουλινοαντίσταση και αυτό πριν την ανάπτυξη περιφερικής ινσουλινοαντίστασης [23].

Η μειωμένη κάθαρση ινσουλίνης έχει προταθεί ως εναλλακτικό μονοπάτι για την υπερινσουλιναιμία στο ήπαρ. Αυτό συμβαίνει σε προχωρημένη ηπατική νόσο, και αποτελέι την κύρια αίτια για την υπερινσουλιναιμία στην κίρρωση. Το πρώτο όργανο το οποίο υφίσταται κάθαρση κατά την έκκριση της ινσουλίνης είναι το ήπαρ όπου ένα σημαντικό ποσοστό ινσουλίνης (40-80%) καθαίρεται μέσω του υποδοχέα της. Η ηπατική ινσουλινοευαισθησία και η συνολική κάθαρση της ινσουλίνης μετρήθηκαν άμεσα μέσω της μεθόδου EHC (Euglycemic hyperinsulinemic clamp) και το λίπος στο ήπαρ εκτιμήθηκε μέσω MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) σε μια ομάδα μη διαβητικών ασθενών. Το ηπατικό λίπος συσχετιζόταν σημαντικά με διαταραγμένη κάθαρση ινσουλίνης και ηπατική ινσουλινοευαισθησία. Ωστόσο, το μέγεθος συνεισφοράς της ηπατικής συσσώρευσης λίπους και της διαταραγμένης κάθαρσης γλυκόζης στην υπερινσουλιναιμία δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο [23].

Γενετική προδιάθεση

Παρά την υψηλή και αυξανόμενη συχνότητα των παραγόντων κινδύνου για ινσουλινοαντίσταση, ένα μέρος των ασθενών θα αναπτύξουν NAFLD και η μειοψηφία θα οδηγηθεί στην NASH και στις επιπλοκές της. Επομένως, η γενετική προδιάθεση παράλληλα με περιβαλλοντικούς παράγοντες κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της NAFLD. Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα και την ετερογένεια των εμπλεκόμενων μηχανισμών φαίνεται δύσκολο ο πολυμορφισμός ενός γονιδίου να είναι η μόνη αιτία για τη νόσο. Ένας αριθμός γονιδίων σχετίζεται όχι μόνο με την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ αλλά και με τους διαφορετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εξέλιξη της νόσου. Μάλιστα, αρκετοί γενετικοί πολυμορφισμοί ικανοί να επηρεάσουν την σοβαρότητα της ασθένειας έχουν ταυτοποιηθεί [24].

Παχυσαρκία/Κεντρική κατανομή σωματικού λίπους

Το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία είναι ξεκάθαρα συνδεδεμένα με την NAFLD με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου να αυξάνεται με το μέγεθος της παχυσαρκίας [24]. Ειδικότερα, η σπλαγχνική παχυσαρκία είναι στενά συνδεδεμένη με την NAFLD και η συνύπαρξη τους στο ίδιο άτομο αυξάνει την πιθανότητα για πιο προχωρημένη μορφή ηπατικής νόσου [25]. Μελέτες υποστηρίζουν μια άμεση σχέση μεταξύ αυξημένου ποσοστού σπλαχνικού λίπους, φλεγμονής και ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD δείχνοντας πως το σπλαγχνικό λίπος είναι άμεσα συνδεδεμένο με την ηπατική φλεγμονή στο μεταβολικό σύνδρομο. Σημαντικά, αυτή η επίδραση είναι ανεξάρτητη των επιπέδων της ηπατικής στεάτωσης, την ηλικία και την ινσουλινοαντίσταση [26].

Το σπλαγχνικό λίπος ανεξάρτητα από την ινσουλινοαντίσταση, είναι στενά συνδεδεμένο με την σοβαρότητα της NAFLD. Δεν αποτελεί μόνο μέσο αποθήκευσης λιπαρών οξέων αλλά συμμετέχει άμεσα στην παθογένεση της NAFLD με διαφορετικούς τρόπους εξαρτώμενο και μη από την ινσουλινοαντίσταση και επομένως παρεμβαίνοντας στην συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και στην εξέλιξη από την ηπατική στεάτωση στην NASH [24].

Η ανατομία των αγγείων και η μεταβολική δραστηριότητα του λίπους από τις διάφορες σωματικές αποθήκες διαφέρει με έναν τρόπο που μπορεί να εξηγεί την σχέση του σπλαγχνικού αλλά όχι του υποδόριου λίπους με τα συσχετιζόμενα με την παχυσαρκία καρδιαγγειακά και μεταβολικά προβλήματα. Η φλεβική παροχέτευση του σπλαγχνικού λίπους γίνεται μέσω του πυλαίου συστήματος, άμεσα παρέχοντας ελεύθερα λιπαρά οξέα ως υπόστρωμα για τον λιποπρωτεϊνικό ηπατικό μεταβολισμό και την παραγωγή της γλυκόζης. Το σπλαγχνικό ενδοκοιλιακό λίπος έχει υψηλότερο βαθμό ανακατανομής από το υποδόριο και τα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα έχουν υψηλότερα βασικά και παρακινούμενα από την αδρεναλίνη επίπεδα ενδοηπατικού Camp όντας περισσότερο ευαίσθητα στις λιπολυτικές επιδράσεις των κατεχολαμινών και λιγότερο ευαίσθητα στις αντιλιπολυτικές επιδράσεις της ινσουλίνης. Τα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών και σε πολύ παχύσαρκα άτομα εκφράζουν χαμηλότερα επίπεδα της πρωτεΐνης και του mRNA της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης από ότι τα υποδόρια λιποκύτταρα. Η έκφραση των προφλεγμονώδων αδιποκινών (IL-6, IL-8, ρεζιστίνη, PAI-1, MEP-1 και βισφατίνη) είναι σχετικά μεγαλύτερη στο σπλαγχνικό λίπος συγκρινόμενη με το υποδόριο ενώ η έκφραση των προστατευτικών αδιποκινών (αδιπονεκτίνη) είναι μειωμένη. Αυτή η

ανισορροπία μπορεί τελικά να οδηγήσει σε κλινική και ιστοπαθολογική εμφάνιση της NAFLD. Το προφίλ των αδιποκινών που ενεργοποιούνται από το σπλαγχνικό λίπος είναι πιο επιβλαβές από αυτό του υποδόριου λίπους [26].

Κυτταροκίνες λιπώδους ιστού

Η αυξημένη λιπώδης μάζα συγκεντρώνει μεγάλο ενδιαφέρον με πρόσφατη αναγνώριση του λιποκυττάρου ως ενδοκρινές όργανο ικανό να εκκρίνει ποικιλία από βιοενεργά πεπτίδια που ασκούν πολλαπλές επιδράσεις τόσο σε τοπικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο. Πάνω από 50 αδιποκίνες έχουν αναγνωριστεί και επηρεάζουν όχι μόνο την ομοιοστασία του βάρους αλλά και την φλεγμονή, την πήξη, την ινωδόλυση, την ινσουλινοαντίσταση, τον διαβήτη, την αθηροσκλήρυνση και κάποιες μορφές καρκίνου [26]. Περιλαμβάνουν την λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη, την ρεζιστίνη, την πρωτεΐνη διέγερσης της ακετυλίωσης, τους TNF-α και TGF-β, τον αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, το αγγειοτενσινογόνο ΙΙ, την ιντερλευκίνη 6, 8, 10. Οι αδιποκίνες εμπλέκονται στην παθογένεση της NAFLD/NASH μέσω της μεταβολικής, προφλεγμονώδους και αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας τους [26]. Ο ακριβής τους ρόλος ωστόσο παραμένει υπό έρευνα. Η βιβλιογραφία αποκαλύπτει ποικίλα αποτελέσματα για μεταβολή στην λεπτίνη, την αδιπονεκτίνη και τον TNF-α σε ασθενείς με NAFLD ενώ ο ρόλος της ρεζιστίνης και του IL-6 είναι ακόμη υπό μελέτη [26].

Αδιπονεκτίνη: Η αδιπονεκτίνη είναι μια άφθονη αδιποκίνη του λιπώδους ιστού με αντιφλεγμονώδη δράση και ικανότητα για αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας [25]. Στο ήπαρ, αποτρέπει την συσσώρευση λίπους αυξάνοντας την β οξείδωση των λιπαρών οξέων και μειώνοντας τα de novo ελεύθερα λιπαρά οξέα στα ηπατοκύτταρα. Μέρος αυτής της δράσης επιτυγχάνεται μέσω της ρύθμισης του SREBP-1, ενός μορίου ρυθμιστή της σύνθεσης των λιπαρών οξέων [27]. Τα επίπεδα της είναι μειωμένα στην παχυσαρκία και στις συσχετιζόμενες με αυτή επιπλοκές. Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες σε ποικίλες εθνικές ομάδες έχουν αναγνωρίσει τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την NAFLD και την ηπατική δυσλειτουργία [25]. Σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, τα επίπεδα της είναι χαμηλότερα κατά περισσότερο από 50% στους ασθενείς με NASH. Η έκφραση της μειώνεται κατά 20-40% κατά την εξέλιξη από απλή στεάτωση σε NASH. Ασθενείς με NASH και χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης παρουσιάζουν υψηλότερο βαθμό φλεγμονής προτείνοντας την ανεπάρκεια της ως ένα

σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης, στεατοηπατίτιδας και άλλων μορφών ηπατικού τραύματος. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η συγκέντρωση αδιπονεκτίνης στο πλάσμα σχετίζεται αντίστροφα με το ηπατικό λίπος. Υπάρχει μια άμεση σχέση μεταξύ της υποαδιπονεκτιναιμίας και της NASH, ανεξάρτητα από την ινσουλινοαντίσταση [25].

Λεπτίνη: Η λεπτίνη θεωρείται μια ανορεξιογόνος ορμόνη, αν και τα επίπεδα της είναι υψηλά στην παχυσαρκία ως αποτέλεσμα αντίστασης στην δράση της. Η λεπτίνη συνεισφέρει στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης και επομένως στην στεάτωση. Σε σχέση με το ηπατικό τραύμα, η λεπτίνη έχει προφλεγμονώδη ρόλο και θεωρείται σημαντικός διαμεσολαβητής την ηπατικής ίνωσης [27]. Σε περιπτώσεις όπου η NAFLD σχετίζεται με την παχυσαρκία, τα επίπεδα ορού της λεπτίνης αυξάνονται και το ήπαρ αντιστέκεται στις αντιστεατωτικές επιδράσεις της [25].

TNF-α: Ο TNF-α είναι μια προφλεγμονώδη αδιποκίνη που παρεμβαίνει στην σηματοδότηση της ινσουλίνης και ευνοεί την στεάτωση έχοντας εξίσου έναν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης και ακολούθως της NASH [25]. Ανεβασμένα επίπεδα TNF-α σχετίζονται με την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους [27]. Τα επίπεδα του και η ηπατική έκφραση του 1 υποδοχέα του είναι αυξημένα στην NASH [25]. Η λιπογενετική δράση του γίνεται κατά ένα μέρος μέσω της ρύθμισης του SREBP-1 [27].

IL-6: Η IL-6 είναι μια κυτοκίνη που εκκρίνεται από λιποκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Έχει ηπατοπροστατευτική δράση στο λιπώδες ήπαρ, καταστέλλοντας το οξειδωτικό στρες και αποτρέποντας την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Αυτό είναι αποτέλεσμα της σύντομης έκθεσης στην IL-6 καθώς η μακράς διαρκείας έκθεση σε αυτή την κυτοκίνη μπορεί να κάνει το ήπαρ ευάλωτο στο τραύμα και στον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Τα επίπεδα ορού της IL-6 βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλά σε ασθενείς με NAFLD σε σχέση με υγιείς, ακόμη και μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο και τον ΔΜΣ. Παραμένει υπό διερεύνηση εάν τα υψηλά επίπεδα IL-6 στο χρόνιο ηπατικό τραύμα συνεισφέρουν στην φλεγμονή ή αντιπροσωπεύουν μια αντιφλεγμονώδη απάντηση [27].

Ρεζιστίνη: Η ρεζιστίνη είναι μια αδιποκίνη που ανακαλύφθηκε πρόσφατα και εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και τα μακροφάγα. Ένας αριθμός μελετών με πειραματόζωα προτείνει πως ο κύριος ιστός στόχος της ρεζιστίνης είναι το ήπαρ, προκαλώντας ηπατική ινσουλινοαντίσταση με επιπρόσθετες επιδράσεις στους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό.

Στον σκελετικό μυ, φαίνεται να μειώνει την πρόσληψη και τον μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων, συνεισφέροντας στην ινσουλινοαντίσταση. Η ρεζιστίνη δεν έχει επαρκώς μελετηθεί στην NASH και περισσότερα δεδομένα χρειάζονται για την διεξαγωγή σίγουρων συμπερασμάτων [27].

Οξειδωτικό στρες/μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας στην NASH είναι καλά καθορισμένος, με την περισσότερο προχωρημένη ασθένεια να σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες. Στο φυσιολογικό ήπαρ η β οξείδωση πραγματοποιείται στα μιτοχόνδρια αλλά στο λιπώδες ήπαρ επεκτείνεται και κυριαρχεί ως αποτέλεσμα αυξημένου φορτίου ελεύθερων λιπαρών οξέων, αυξάνοντας έτσι τις ραδιενεργές ελεύθερες ρίζες. Αυτές προκαλούν οξειδωτικό στρες με επακόλουθη ενεργοποίηση φλεγμονώδων μονοπατιών και μιτοχονδριακή βλάβη. Δομικές μιτοχονδριακές ανωμαλίες και μείωση στην δραστηριότητα της αναπνευστικής μιτοχονδριακής αλυσίδας έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ασθενών με NASH. Σε ασθενείς με NASH εμφανίζεται αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 2E1 (CYP2E1) που αποτελεί πιθανή πηγή ελεύθερων ριζών. Η γονιδιακή υπερέκφραση και επομένως η αυξημένη δραστηριότητα του CYP2E1 σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες, την ινσουλινοαντίσταση και την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ [22].

Στρες ενδοπλασματικού δικτύου

Ένας άλλος μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθογένεση της NASH είναι το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου. Αυτό μπορεί να προκληθεί από διαφορετικά είδη βιολογικού στρες, περιλαμβάνοντας την υπερινσουλιναιμία και την υπερλιπιδαιμία και μπορεί να ενεργοποιήσει διάφορα μονοπάτια οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση, φλεγμονή, απόπτωση και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Κατέχει σημαντικό ρόλο στην προκαλούμενη από το αλκοόλ στεατοηπατίτιδα και σίγουρα περαιτέρω έρευνα απαιτείται για τον ρόλο του στην NASH [22].

Βακτηριακή υπερανάπτυξη

Όλο και περισσότερες ενδείξεις υποστηρίζουν τον ρόλο της βακτηριακής υπερανάπτυξης στην παθογένεση της NASH. Αποτέλεσμα της είναι η παραγωγή αιθανόλης και η απελευθέρωση βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών, τα οποία ενεργοποιούν την παραγωγή του TNF-α στα κύτταρα Kupffer και επομένως προκαλούν ηπατική φλεγμονή. Βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο και αυξημένη εντερική διαπερατότητα είναι πιο συχνή σε ασθενείς με NASH όταν συγκρίνονται με υγιή άτομα. Αυτό μπορεί να εξηγεί την εμφάνιση της NASH και της ηπατικής ίνωσης ως επιπλοκές της εντερικής παράκαμψης. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται περαιτέρω από μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους που δείχνουν ότι η μεταβολή της εντερικής μικροχλωρίδας λόγω αντιβιοτικών και προβιοτικών μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική φλεγμονή [22].

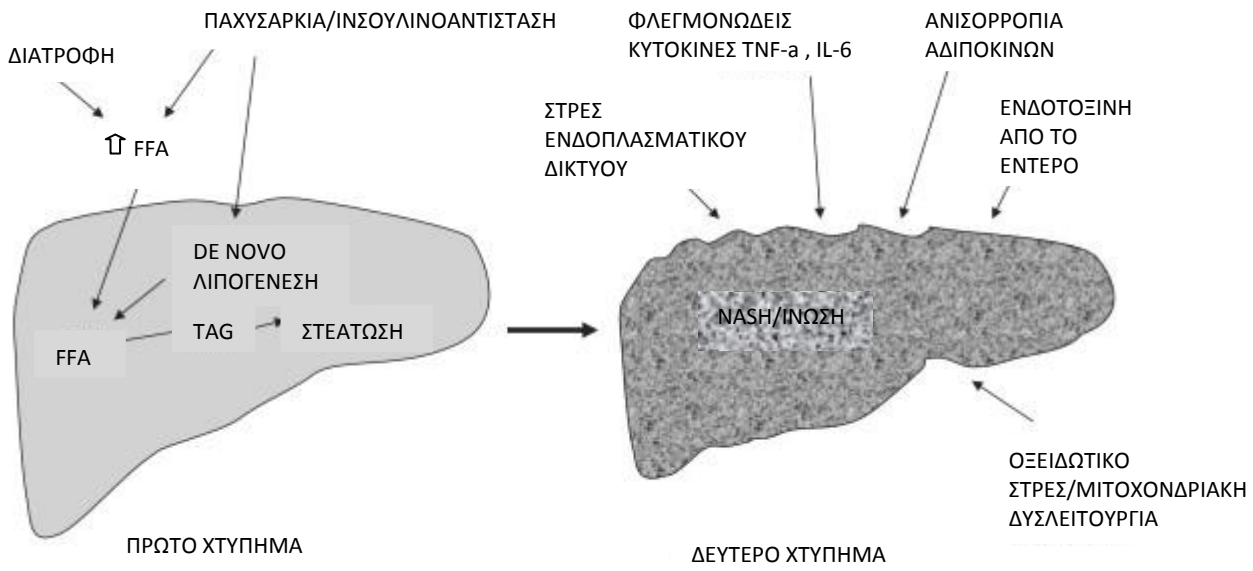
Προτεινόμενα μοντέλα παθογένεσης της νόσου

Υπόθεση των 2 χτυπημάτων

Το πιο ευρέως αποδεκτό μοντέλο επεξήγησης της εμφάνισης της NAFLD και της εξέλιξης από απλή στεάτωση σε στεατοηπατίτιδα είναι η «υπόθεση των 2 χτυπημάτων». Το πρώτο χτύπημα περιλαμβάνει την εναπόθεση λίπους στα ηπατοκύτταρα με την ινσουλινοαντίσταση ως κύριο διαμεσολαβητή [28]. Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ υπό την μορφή τριγλυκεριδίων είναι το αποτέλεσμα μιας ανισορροπίας μεταξύ της διάθεσης, του σχηματισμού, της κατανάλωσης και της ηπατικής οξείδωσης ή αποικοδόμησης των τριγλυκεριδίων. Οι πιθανές πηγές λίπους που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης είναι τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα του πλάσματος από τον λιπώδη ιστό, τα νεοσχηματισμένα λιπαρά οξέα που προκύπτουν από την de novo λιπογένεση στο ήπαρ και τα λιπαρά οξέα της διατροφής. Συγκεκριμένα, από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος προέρχεται περίπου το 60-80% των τριγλυκεριδίων του ήπατος. Η ινσουλινοαντίσταση μειώνει την ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στην περιφερική λιπόλυση, αυξάνοντας την διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Από την de novo λιπογένεση στο ήπαρ προκύπτει το 25% των ηπατικών τριγλυκεριδίων [29]. Διαμεσολαβείται από ένζυμα, κάτω από την μεταγραφική ρύθμιση του SREBP-1c, που ενισχύεται από την ινσουλίνη και είναι πιθανόν να ενεργοποιείται από την υπερινσουλιναιμία. Η de novo λιπογένεση επίσης αυξάνεται από την ενεργοποίηση των κανναβινοειδών υποδοχέων στα ηπατοκύτταρα [30]. Το λίπος της διατροφής είναι υπεύθυνο για το 15% των ελεύθερων λιπαρών οξέων που μεταφέρονται στο ήπαρ. Μετατρέπεται σε τριγλυκερίδια στα εντεροκύτταρα και εκκρίνεται στα χυλομικρά, τα οποία απελευθερώνουν ελεύθερα λιπαρά οξέα στον λιπώδη ιστό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα λιπίδια μεταφέρονται από το ήπαρ μέσω των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), οι οποίες διαμορφώνονται από την μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP) εναποθέτοντας τριγλυκερίδια στην απολιποπρωτεΐνη B (apoB). Η μείωση στην δραστηριότητα της MTP και στην σύνθεση και έκκριση της apoB μπορεί να επηρεάσει την ηπατική μεταφορά του λίπους και να ευνοήσει την συσσώρευση ηπατικών τριγλυκεριδίων [31].

Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ υπό την μορφή τριγλυκεριδίων καθιστά τα ηπατοκύτταρα πιο ευάλωτα σε περαιτέρω βλάβη και τραύμα. Οι παράγοντες οι οποίοι διαμεσολαβούν την εξέλιξη της ηπατικής στεάτωσης σε στεατοηπατίτιδα αποτελούν το δεύτερο χτύπημα. Πρόκειται για την ινσουλινοαντίσταση, την φλεγμονή και την παχυσαρκία

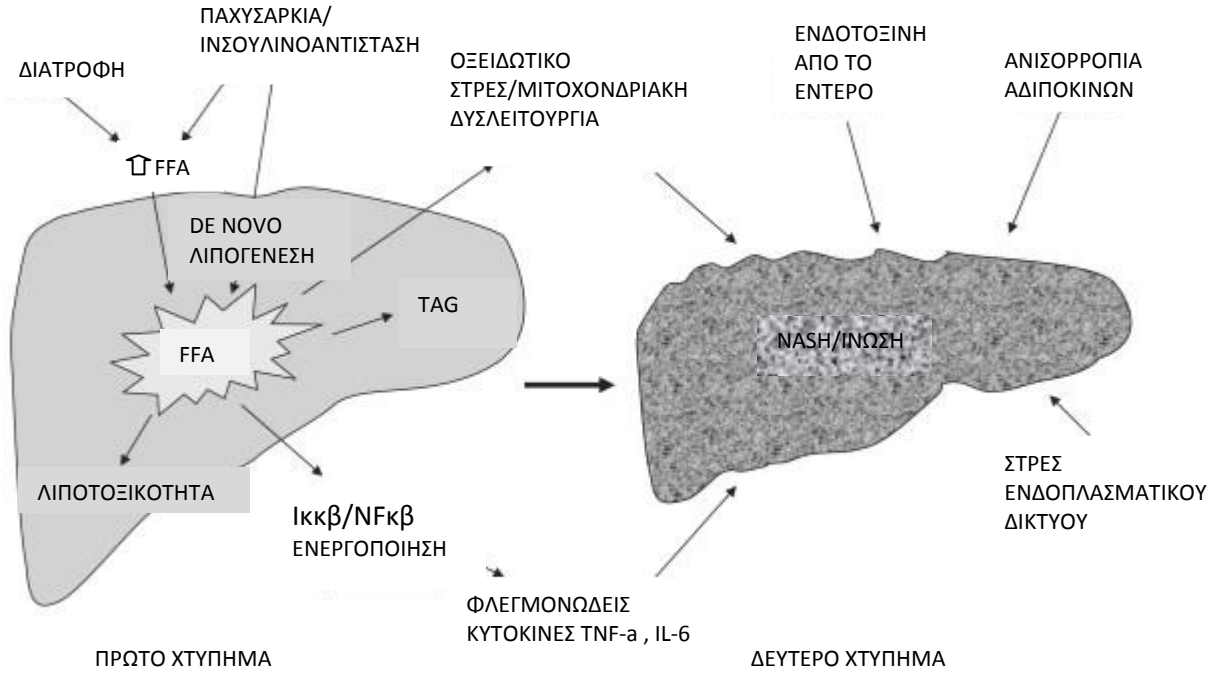
[2]. Σε κυτταρικό επίπεδο, ο παράγοντας που διαμεσολαβεί το δεύτερο χτύπημα είναι το οξειδωτικό στρες και επομένως η επακόλουθη υπεροξείδωση του λίπους, ο κυτταρικός εκφυλισμός και η νέκρωση, η απόπτωση, η φλεγμονώδης απάντηση, η ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων και η ίνωση. Πολλαπλές πηγές οξειδωτικού στρες έχουν ταυτοποιηθεί και περιλαμβάνουν την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το ηπατικό κυτόχρωμα CYP2E1, την β οξείδωση από τα υπεροξεισώματα στα μιτοχόνδρια και τα φλεγμονώδη κύτταρα [32-34].



Σχήμα 6.2 Η υπόθεση των 2 χτυπημάτων. Η στεάτωση αποτελεί το πρώτο χτύπημα,το οποίο καθιστά το ήπαρ ευάλωτο σε βλάβη διαμεσολαβούμενη από το δεύτερο χτύπημα που περιλαμβάνει την δράση φλεγμονώδων κυτοκινών, αδιποκινών, οξειδωτικού στρες και την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία οδηγώντας τελικά σε στεατοηπατίτιδα και ίνωση. Η παρουσία υψηλών επιπέδων οξειδωτικού στρες μειώνει την ικανότητα των ώριμων ηπατοκυττάρων να πολλαπλασιάζονται, οδηγώντας σε μειωμένη ενδογενή αναγέννηση του ήπατος [22].

Τροποποιημένη υπόθεση των 2 χτυπημάτων

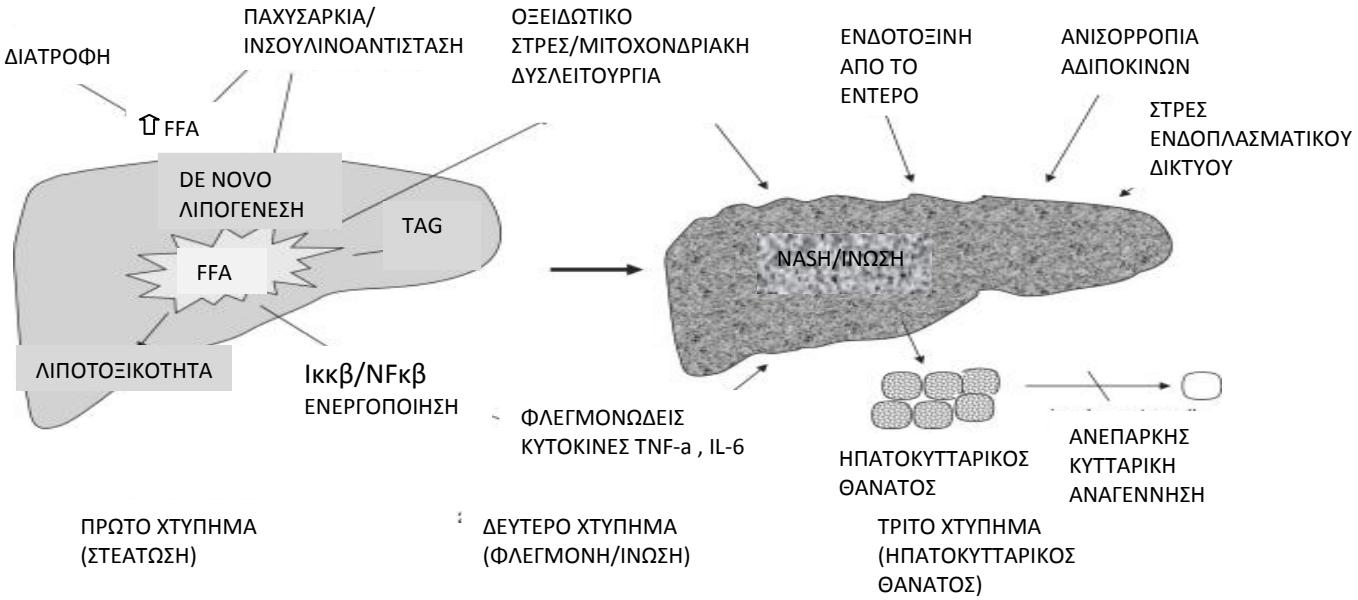
Ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην άμεση προώθηση του ηπατοκυτταρικού τραύματος αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο, οδηγώντας σε τροποποίηση της παραδοσιακής υπόθεσης των 2 χτυπημάτων. Στην παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση, υπάρχει αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Αυτά είτε οξειδώνονται είτε εστεροποιούνται με την γλυκερόλη προς σχηματισμό τριγλυκεριδίων, οδηγώντας σε ηπατική συσσώρευση λίπους. Υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορούν άμεσα να προκαλέσουν τοξικότητα αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες και ενεργοποιώντας φλεγμονώδη μονοπάτια. Επομένως, η ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων ίσως αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό που προλαμβάνει τις τοξικές επιδράσεις των μη εστεροποιημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων [22].



Σχήμα 6.3 Η τροποποιημένη υπόθεση των 2 χτυπημάτων. Η συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων έχει προταθεί ως επαρκής για να επάγει την ηπατική βλάβη, χωρίς την παρουσία του δεύτερου χτυπήματος. Στην πραγματικότητα, η συσσώρευση τριγλυκεριδίων υπό την μορφή της στεάτωσης, αντί να είναι επιβλαβής, μπορεί να δρα προστατευτικά προλαμβάνοντας την προκαλούμενη από ελεύθερα λιπαρά οξέα φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες [22].

Υπόθεση των 3 χτυπημάτων

Μια επιπλέον συνιστώσα ή τρίτο χτύπημα έχει προταθεί για να εξηγήσει τον ανεπαρκή ηπατοκυτταρικό πολλαπλασιασμό στην NAFLD. Στο υγιές ήπαρ, ο κυτταρικός θάνατος παρακινεί την παραγωγή ώριμων ηπατοκυττάρων τα οποία αντικαθιστούν τα νεκρά κύτταρα και αποκαθιστούν την φυσιολογική λειτουργία του ιστού. Ωστόσο, το οξειδωτικό στρες, ένα κεντρικό χαρακτηριστικό της παθογένεσης της NAFLD, αναστέλλει την παραγωγή ώριμων ηπατοκυττάρων οδηγώντας σε επέκταση του πληθυσμού των ηπατικών προγονικών κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ενδιάμεσες μορφές ηπατοκυττάρων και τόσο ο αριθμός των ωοειδών κυττάρων όσο και των ενδιάμεσων ηπατοκυττάρων είναι ισχυρά συνδεδεμένος με το στάδιο της ίνωσης προτείνοντας ότι η συσσωρευτική απώλεια των ηπατοκυττάρων προωθεί την συσσώρευση των προγονικών ηπατικών κυττάρων και την διαφοροποίηση τους σε ηπατοκύτταρα. Η ενεργοποίηση τους έχει επίσης εμπλακεί στην ηπατοκυτταρική καρκινογένεση. Στην χρόνια ηπατική βλάβη, η εμφάνιση ίνωσης και κίρρωσης εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα της ηπατοκυτταρικής αναγέννησης και επομένως ο κυτταρικός θάνατος με διαταραγμένο πολλαπλασιασμό των προγονικών ηπατοκυττάρων αποτελεί το προτεινόμενο τρίτο χτύπημα στην παθογένεση της NAFLD [22].



Σχήμα 6.4 Η υπόθεση των 3 χτυπημάτων. Το οξειδωτικό στρες μειώνει την ικανότητα των ώριμων ηπατοκυττάρων να πολλαπλασιάζονται, οδηγώντας στην χρήση άλλων μονοπατιών για την ηπατική αναγέννηση, τα ενδιάμεσα ηπατοκύτταρα. Αυτά είναι ικανά να διαφοροποιούνται σε χολαγγειοκύτταρα και ηπατοκύτταρα και να συνεισφέρουν στην αναγέννηση του ήπατος. Έχει προταθεί πως η ανικανότητα για χολαγγειακή απάντηση, όπως εμφανίζεται σε ασθενείς με μεταμόσχευση λόγω NASH και απονευρωμένο ήπαρ μπορεί να είναι υπεύθυνη για πιο προοδευτική πορεία της ηπατικής βλάβης. Επομένως, ο διαταραγμένος πολλαπλασιασμός των προγονικών ηπατοκυττάρων αποτελεί το προτεινόμενο τρίτο χτύπημα στην παθογένεση της NAFLD [22].

7.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Η γενετική προδιάθεση φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο τόσο στην τάση για ανάπτυξη της NAFLD όσο και στην εξέλιξη της σε κίρρωση [35].

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου διαφέρει ανάλογα με την εθνικότητα (45% στους Ισπανόφωνους, 33% στους Λευκούς και 24% στους Αφρικανούς). Η διαφορά αυτή παραμένει έπειτα ακόμη και από προσαρμογή ως προς την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση και μάλλον σχετίζεται με εθνικές διαφορές ως προς τον μεταβολισμό του λίπους [10]. Σε συμφωνία με αυτά τα δεδομένα, η μελέτη «IRAS Family» ανέδειξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της NAFLD σε Ισπανόφωνους (24%) από ότι σε Αφρικανούς (10%). Αυτό δεν ήταν δυνατόν να εξηγηθεί από διαφορετική συχνότητα στους παράγοντες κινδύνου της νόσου, προτείνοντας πως αυτοί έχουν ηπιότερη επίδραση στους Αφρικανούς από ότι στους Ισπανόφωνους, κάτι που ίσως οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου που δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί [36].

Σε μια άλλη μελέτη με 33 παχύσαρκα παιδιά και τους συγγενείς τους, υπολογίστηκε πως η κληρονομησιμότητα της ηπατικής στεάτωσης είναι 39%, έπειτα από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, την φυλή και το ΔΜΣ. Η ηπατική στεάτωση ήταν παρούσα στο 59% των δίδυμων αδερφών και στο 78% των γονιών παιδιών με NAFLD και μόνο στο 17% των δίδυμων αδερφών και στο 37% των γονιών παχύσαρκων παιδιών χωρίς NAFLD. Επίσης, η ηπατική στεάτωση φάνηκε να είναι κληρονομήσιμη σε ποσοστό 27% στην μελέτη «Amish», 27% στην μελέτη «Family Heart» και 26% στην μελέτη «Framingham Heart» [37].

Κλινικοί παράγοντες κινδύνου

Η NAFLD είναι μια νόσος που συνυπάρχει με πολλαπλές κλινικές διαταραχές. Σχετίζεται ανεξάρτητα με την ινσουλινοαντίσταση [24] και την κεντρική παχυσαρκία [12] και θεωρείται όλο και περισσότερο ως η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου [1].

Η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται στενά με την NAFLD και την σοβαρότητα της [24]. Το 1999, για πρώτη φορά, ο Marchesini και συνεργάτες παρατήρησαν μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης όπως αυτή εκτιμάται από το HOMA-IR και της διεγνωσμένης με υπερηχογράφημα NAFLD σε μη διαβητικούς ασθενείς [38]. Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν περαιτέρω σε μελέτες κοορτής [14,39] και μοντέλα πειραματόζωων [40-42].

Η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την NAFLD, με την πιθανότητα για ανάπτυξη της NASH να αυξάνεται ανάλογα με το βαθμό της παχυσαρκίας [24]. Σε μια μελέτη με 257 άτομα, οι παχύσαρκοι ασθενείς είχαν 4.6 φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ηπατική στεάτωση σε σύγκριση με τους υγιείς [43]. Περισσότερο η κεντρική παχυσαρκία σχετίζεται με την NAFLD και αυτό πιθανότατα εξηγεί την ύπαρξη γενικά αδύνατων αλλά κεντρικά παχύσαρκων ασθενών με την νόσο [14].

Η NAFLD θεωρείται ως η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου [4]. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός πως η νόσος συνυπάρχει με υπερινσουλιναιμία ή ινσουλινοαντίσταση και σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου [38]. Σε μια μελέτη με 3.147 Ιάπωνες, τα άτομα που έπασχαν από το μεταβολικό σύνδρομο είχαν 4-11 φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν NAFLD σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες [44]. Σε μια άλλη μελέτη, φάνηκε πως ο αριθμός των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου προβλέπει την ανάπτυξη της NAFLD. Τα άτομα που έπασχαν από ένα χαρακτηριστικό του συνδρόμου είχαν 3.6 φορές υψηλότερο κίνδυνο να πάσχουν από την NAFLD σε σύγκριση με τα άτομα με κανένα χαρακτηριστικό [45].

Συμπεριφοριστικοί παράγοντες κινδύνου

Η όλο και αυξανόμενη συχνότητα της NAFLD είναι πιθανόν πως οφείλεται στις επιδημικές διαστάσεις που λαμβάνει η παχυσαρκία, μια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από θετικό ισοζύγιο ενέργειας. Αυτό καθιστά την μη ισορροπημένη διατροφή συμπεριλαμβανομένου της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης και τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ως τους κυριότερους συμπεριφοριστικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της NAFLD.

Η διατροφή κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD και την εξέλιξη της από απλή στεάτωση σε στεατοηπατίτιδα. Η επίδραση τόσο μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών όσο και ομάδων τροφίμων και συγκεκριμένων τροφίμων στην ανάπτυξη της NAFLD παρουσιάζει επιστημονικό ενδιαφέρον [46]. Είναι πιθανό η τροποποίηση της σύστασης της διατροφής σε μακροθρεπτικά συστατικά να έχει ευεργετική επίδραση στους ασθενείς με NAFLD ακόμη και χωρίς ταυτόχρονη απώλεια βάρους [47]. Παραμένει αβέβαιο εάν η υπέρμετρη πρόσληψη τροφής και η υπερβολική κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης [48].

Η προστατευτική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στα καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα είναι καλά καθορισμένη. Ωστόσο, ο ρόλος και η σημασία της στην NAFLD χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Αρκετές μελέτες δείχνουν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας και της καρδιοαναπνευστικής ευρωστίας και τη πιθανότητα για εμφάνιση της NAFLD [46]. Σε μια μελέτη, ήταν εμφανής αντίστροφη σχέση μεταξύ του επιπέδου φυσικής κατάστασης και της συχνότητας της NAFLD ανεξάρτητα από το ΔΜΣ [49]. Πέρα από την προκαλούμενη αύξηση της ενεργειακής δαπάνης, η φυσική δραστηριότητα κατέχει επιπρόσθετο προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Σε μια άλλη μελέτη, το περιεχόμενο ηπατικό λίπος ήταν χαμηλότερο στα δραστήρια άτομα έπειτα από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ [50]. Απουσία οποιασδήποτε αλλαγής στο σωματικό βάρος ή στην σύσταση του σώματος, η φυσική δραστηριότητα μπορεί να προωθεί την ινσουλινοευαισθησία και την ομοιόσταση της γλυκόζης. Ενεργοποιεί τον υποδοχέα της ινσουλίνης στον μυϊκό ιστό και επομένως αυξάνει την μεταφορά γλυκόζης και ινσουλίνης στους μυς. Επίσης, επιδρά θετικά στον μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων προωθώντας την οξείδωση του λίπους. Η ηπατική συγκέντρωση λίπους μειώνεται έπειτα από αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και η

πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων από το ήπαρ είναι χαμηλότερη σε άτομα που ασκούνται σε σύγκριση με αυτά που δεν ασκούνται [46]. Σε μελέτη αξιολόγησης μονοζυγωτικών διδύμων με διαφορετικά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και φυσική κατάσταση, ο δραστήριος δίδυμος χαρακτηριζόταν από μειωμένη ηπατική πρόσληψη λιπαρών οξέων [51]

8.Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ

Ένας αριθμός κληρονομήσιμων κατά το Μενδελιανό πρότυπο σπάνιων διαταραχών του μεταβολισμού του λίπους σχετίζονται με την ηπατική στεάτωση και διάφοροι πολυμορφισμοί σε γονίδια που επηρεάζουν μεταβολικά μονοπάτια αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης και την εξέλιξη της σε προχωρημένο ηπατικό τραύμα [35].

Κληρονομήσιμες διαταραχές

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι κληρονομήσιμες διαταραχές σχετίζονται με την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης είναι η διαταραχή της ηπατικής μεταφοράς των τριγλυκεριδίων (αβηταλιποπρωτεϊναιμία, οικογενής υποβηταλιποπρωτεϊναιμία), η γενική συστηματική ελάττωση του μεταβολισμού των λιπιδίων (κιτρουλλιναιμία τύπου 2, οικογενείς λιποδυστροφίες, σύνδρομο Chanarin-Dorfman, ασθένεια Wilson), η διαταραχή της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και η ανισορροπία στα μονοπάτια σηματοδότησης της ινσουλίνης (συσχετιζόμενη με τη θέση του υποδοχέα ηπατική ινσουλινοαντίσταση) [35].

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Διάφοροι πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό του λίπους, το οξειδωτικό στρες, την ινσουλινοαντίσταση και την ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι πιθανόν ότι επηρεάζουν την τάση για ανάπτυξη της NAFLD, παρουσία άλλων παθογενετικών παραγόντων κινδύνου (Πίνακας 8.1). Οι απλοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single nucleotide polymorphisms-SNPs) του γενετικού υλικού μπορεί να οδηγήσουν σε διαφοροποιημένη έκφραση ενός συγκεκριμένου γονιδίου ή σε διαφοροποιημένη λειτουργία μιας εκφραζόμενης πρωτεΐνης. Ο κίνδυνος για ανάπτυξη της νόσου ως αποτέλεσμα ενός απλού νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού είναι μικρός καθώς κυρίως πολλαπλοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί σχετίζονται με την φαινοτυπική έκφραση της NAFLD [35].

Πίνακας 8.1 Κυριότερα γενετικοί πολυμορφισμοί που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη και την σοβαρότητα της NAFLD [35, 52-53]

Πολυμορφισμός	Γονίδιο	Χρωμόσωμα
rs738409	PNPLA3	22
rs2228603	NCAN	19
rs4240624	PPP1R3B	8
rs780094	GCKR	2
rs12137855	LYPLAL1	1
rs7324845	LCP-1	13
rs222054	GC	4
rs2241766	ADIPOQ	3
rs1501299	ADIPOQ	3
rs767870	ADIPOR2	12
rs1800234	PPARα	22
rs1800206	PPARα	22
rs1801282	PPARγ	3
rs2854117	APOC3	11
rs2854116	APOC3	11
rs361523	TNF-α	6
rs1800629	TNF-α	6
rs717620	ABCC2	10
rs2756105	ABCC2	10
rs2002042	ABCC2	10
rs3740066	ABCC2	10
rs17222723	ABCC2	10
rs8187710	ABCC2	10
rs1801133	MTHFR	1
rs1801131	MTHFR	1
rs1800562	HFE	6
rs1799945	HFE	6
rs2293152	STAT3	17
rs6503695	STAT3	17
rs9891119	STAT3	17

Γονίδιο PNPLA3

Το γονίδιο PNPLA3 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη άγνωστης λειτουργίας που ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνών με δραστηριότητα ακετυλουδρολάσης. Η έκφραση του υπόκειται σε μεταβολικό έλεγχο στο λιπώδη ιστό και το ήπαρ. Τα επίπεδα του mRNA του είναι χαμηλά στην νηστεία και αυξάνονται με την πρόσληψη υδατανθράκων. Παραμένει άγνωστο εάν η κυρίαρχη δράση της πρωτεΐνης αυτής στο ήπαρ είναι η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων ή η τρανσακετυλίωση [54].

Στην μελέτη «Dallas Heart» πραγματοποιήθηκε GWAS ανάλυση για την ταυτοποίηση πολυμορφισμών που σχετίζονται με την NAFLD. Το ηπατικό λίπος εκτιμήθηκε με μαγνητική φασματοσκοπία (HMRS). Στην μελέτη συμμετείχαν 2.111 Αμερικάνοι (Αφρικανοί, Λευκοί και Ισπανόφωνοι) και διερευνήθηκαν 9.000 SNPs. Μόνο ένας πολυμορφισμός συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το ηπατικό λίπος, ο rs738409 του γονιδίου PNPLA3. Πρόκειται για αντικατάσταση κυτοσίνης από γουανίνη που μεταλλάσει το κωδικόνιο 148 από ισολευκίνη σε μεθειονίνη. Η συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και του ηπατικού λίπους παρέμεινε στατιστικά σημαντική έπειτα από προσαρμογή ως προς το ΔΜΣ, την ύπαρξη διαβήτη και την κατανάλωση οινοπνεύματος και ήταν εμφανής και στις 3 ομάδες. Η συχνότητα παρουσίας του πολυμορφισμού ήταν ανάλογη με την συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού και της ένδειξης για ηπατική φλεγμονή μέσω εκτίμησης των ηπατικών ενζύμων και παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα ορού της ALT. Πιθανόν λοιπόν ο πολυμορφισμός αυτού του γονιδίου να οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία για ηπατικό τραύμα. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ του πολυμορφισμού και του ΔΜΣ, του λιπιδαιμικού και του γλυκαιμικού προφίλ. Επομένως, ο πολυμορφισμός συσχετίστηκε με συστηματική αύξηση του ηπατικού λίπους αλλά όχι με μεγάλες διαφορές στην ομοιόσταση της γλυκόζης και στον μεταβολισμό των λιποπρωτεινών [54].

Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την νόσο όταν αυτή ανιχνεύεται με αξονική τομογραφία (CT) και σε μεταανάλυση 4 GWAS μελετών (μελέτη «Amish», «Family Heart», «Framingham Heart» και «Ages»). Σε συνέχεια αυτής της μεταανάλυσης έγινε γονοτύπηση αυτού του πολυμορφισμού σε 592 ασθενείς και 1405 υγιείς. Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ιστολογικά διεγνωσμένη NAFLD και τον πολυμορφισμό rs738409. Δεν επηρέαζε μεταβολικά χαρακτηριστικά, αλλά προτάθηκε πως κατέχει ένα ρόλο σε διαδοχικά στάδια αποικοδόμησης των τριγλυκεριδίων αποτρέποντας την

αποικοδόμηση τους και προωθώντας την ηπατική στεάτωση. Πιθανώς, οι επιδράσεις του να ασκούνται στο ήπαρ με τρόπο που δεν αντανακλάται στα εργαστηριακά ευρήματα [52].

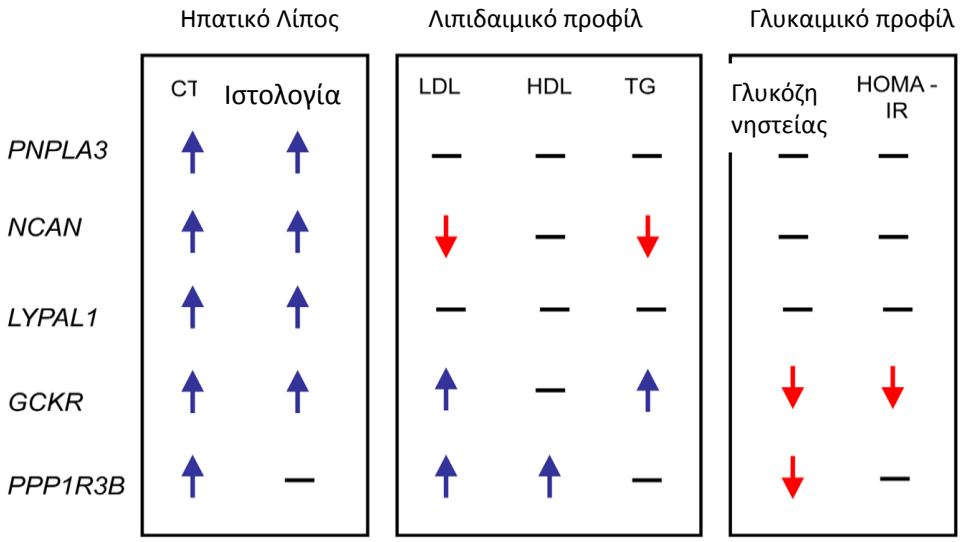
Ο Sookoian και συνεργάτες εξέτασαν την επίδραση του ίδιου πολυμορφισμού στην σοβαρότητα της NAFLD. Συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του πολυμορφισμού αυτού και του ιστοπαθαλογικού φάσματος της NAFLD, η οποία παρέμενε έπειτα από προσαρμογή ως προς την ινσουλινοαντίσταση και τον διαβήτη, υποστηρίζοντας και πάλι την ύπαρξη ενός μηχανισμού που λειτουργεί ανεξάρτητα από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Το ποσοστό συνεισφοράς του πολυμορφισμού στις διαφορές του ηπατικού λίπους μεταξύ των ασθενών ήταν 5.3%. Επίσης, μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού και των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων ALT και AST αναδείχτηκε έπειτα από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το ΔΜΣ, την ινσουλινοαντίσταση και την συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων πλάσματος [55]. Τέλος, σύμφωνα με την μελέτη «Raine», βρέθηκε μια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ αυτού του πολυμορφισμού και του ΔΜΣ, προτείνοντας πως η επίδραση του αυξάνεται όταν συνυπάρχει παχυσαρκία [53].

Γονίδια NCAN, PPP1R3B, GCKR και LYPLAL1

Το γονίδιο NCAN κωδικοποιεί ένα μόριο προσκόλλησης [56]. Τα γονίδια GCKR και PPP1R3B εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Συγκεκριμένα, το γονίδιο GCKR κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη ρυθμιστή της γλυκοκινάσης η οποία αναστέλλοντας την γλυκοκινάση, ρυθμίζει την αποθήκευση και την αποικοδόμηση της γλυκόζης και παρέχει υπόστρωμα για την de novo λιπογένεση [57]. Το γονίδιο PPP1R3B κωδικοποιεί για την πρωτεϊνική φωσφατάση 1 η οποία είναι ρυθμιστής της αποικοδόμησης του γλυκογόνου [58]. Τέλος, το γονίδιο LYPLAL1 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με δράση λιπάσης στα μικρότερα υποστρώματα [59].

Σε μεταανάλυση 4 μελετών GWAS (μελέτη «Amish», «Family Heart», «Framingham Heart» και «Ages») για την διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ της ηπατικής στεάτωσης όπως αυτή ανιχνεύεται με αξονική τομογραφία (CT) και 2.4 εκατομμυρίων SNPs σε 7.176 άτομα ταυτοποιήθηκαν πολυμορφισμοί που σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με τη νόσο. Πρόκειται για πολυμορφισμούς πάνω ή κοντά στα γονίδια PNPLA3 (rs738409), NCAN (rs2228603) και PPP1R3B (rs4240624). Σε συνέχεια αυτής της μεταανάλυσης, έγινε γονοτύπηση αυτών των πολυμορφισμών και άλλων που έχουν συσχετιστεί με την νόσο σε 592 ασθενείς και 1405 υγιείς. Παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στην ιστολογικά διαγνωσμένη NAFLD και πολυμορφισμούς πάνω ή κοντά στα γονίδια NCAN

(rs2228603), GCKR (rs780094), LYPLAL1 (rs12137855) και PNPLA3 (rs738409) αλλά όχι PPP1R3B (rs4240624). Οι επιδράσεις των προαναφερόμενων πολυμορφισμών στο ηπατικό λίπος καθώς και στο λιπιδαιμικό και γλυκαιμικό προφίλ είναι σαφείς. (Σχήμα 8.2). Οι πολυμορφισμοί στα γονίδια των PNPLA3 και LYPLAL1 δεν επηρεάζουν τα μεταβολικά χαρακτηριστικά, αλλά προτάθηκε πως κατέχουν ένα ρόλο σε διαδοχικά στάδια αποικοδόμησης των τριγλυκεριδίων αποτρέποντας την αποικοδόμηση τους και έτσι αυξάνοντας την ηπατική στεάτωση. Πιθανώς, οι επιδράσεις τους ασκούνται στο ήπαρ με τρόπο που δεν αντανακλάται στα εργαστηριακά ευρήματα. Από την άλλη, οι πολυμορφισμοί στα γονίδια NCAN, PPP1R3B και GCKR επηρεάζουν και τα μεταβολικά χαρακτηριστικά [52].



Σχήμα 8.2 Επιδράσεις των πολυμορφισμών σε χαρακτηριστικά των ασθενών. Η κατεύθυνση της επίδρασης των πολυμορφισμών στη ηπατική συσσώρευση λίπους, η οποία ανιχνεύεται με αξονική τομογραφία (CT) και ιστολογικά, καθώς και στο λιπιδαιμικό και γλυκαιμικό προφίλ. Η κατεύθυνση αναδεικνύεται μόνο για τις στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις [52].

Γονίδια GC και LCP-1

Το γονίδιο GC κωδικοποιεί την πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D η οποία αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη μεταφοράς της [60] ενώ το γονίδιο LCP-1 κωδικοποιεί την λεμφοκυτταρική κυτοσολική πρωτεΐνη 1, μια πρωτεΐνη σύνδεσης της ακτίνης που συμμετέχει στην ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων [61].

Στην μελέτη «Raine», πραγματοποιήθηκε GWAS ανάλυση για την ανεύρευση συσχέτισης μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και ανάπτυξης της NAFLD. Το ηπατικό λίπος εκτιμήθηκε με υπερηχογράφημα (US) σε 928 εφήβους. Έπειτα από προσαρμογή ως προς το φύλο και την παχυσαρκία, δυο πολυμορφισμοί σε γονίδια που εκφράζονται στο ήπαρ συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την NAFLD. Πρόκειται για τον πολυμορφισμό rs222054 του γονιδίου GC και τον πολυμορφισμό rs7324845 του γονιδίου LCP-1 [53].

Σχετικά με το γονίδιο GC, η παρουσία τουλάχιστον ενός αλληλόμορφου κινδύνου συσχετίστηκε με 2.54 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη της NAFLD σε σύγκριση με την παρουσία δυο αλληλόμορφων άγριου τύπου. Η συχνότητα της NAFLD αυξήθηκε από 9.7% σε ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο άγριου τύπου, σε 16.8% σε ετεροζυγώτες και σε 21.4% σε ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο κινδύνου. Η σοβαρότητα της νόσου αυξανόταν σημαντικά με κάθε αλληλόμορφο κινδύνου. Πέρα από αυτές τις συσχετίσεις, εκτιμήθηκε η ηπατική έκφραση του mRNA και τα επίπεδα πλάσματος της πρωτεΐνης του γονιδίου GC. Οι δυο μεταβλητές ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς [53]. Τα επίπεδα της βιταμίνης D στους ασθενείς με NAFLD είναι χαμηλά σε σύγκριση με τους υγιείς και σχετίζονται με την ιστολογική σοβαρότητα της νόσου [62]. Χαμηλή συγκέντρωση βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο ενδοκυτταρικό ασβέστιο στα λιποκύτταρα και προώθηση της λιπογένεσης [63]. Είναι πιθανό ο πολυμορφισμός rs222054 του γονιδίου GC να επηρεάζει τα επίπεδα της βιταμίνης D στον οργανισμό και με αυτόν τον τρόπο να σχετίζεται με την NAFLD [53].

Σχετικά με το γονίδιο LCP-1, ο πολυμορφισμός αυτός πρόσφατα συσχετίστηκε με προκαλούμενη από χημειοθεραπεία υπερτριγλυκεριδαιμία, προτείνοντας πως ίσως κατέχει κάποιο ρόλο στον μεταβολισμό του λίπους [64]. Στην μελέτη «Raine», η παρουσία τουλάχιστον ενός αλληλόμορφου κινδύνου συσχετίστηκε με 3.29 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη της NAFLD σε σύγκριση με την παρουσία δυο αλληλόμορφων άγριου τύπου. Η συχνότητα της NAFLD αυξήθηκε από 11.2% σε ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο άγριου τύπου, σε 21.4% σε ετεροζυγώτες και σε 28.6% σε ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο

κινδύνου. Υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αλληλόμορφων κινδύνου και της μέτριας προς σοβαρής ηπατικής στεάτωσης. Επίσης, εκτιμήθηκε η ηπατική έκφραση του mRNA του γονιδίου LCP-1 και φάνηκε πως ήταν σημαντικά αυξημένη (κατά 300%) στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς [53].

Γονίδια ADIPOQ και ADIPOR2

Η αδιπονεκτίνη είναι μια αδιποκίνη του λιπώδους ιστού η οποία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της NAFLD με πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες σε ποικίλες εθνικές ομάδες να έχουν αναγνωρίσει τα χαμηλά επίπεδα της ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη νόσο και την ηπατική δυσλειτουργία [25]. Η έκφραση του ηπατικού υποδοχέα της (ADIPOR2) φαίνεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς με NASH σε σύγκριση με ασθενείς με ηπατική στεάτωση, αναδεικνύοντας έναν ρόλο στην εξέλιξη της NAFLD [65].

Αδιπονεκτίνη (ADIPOQ): Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της αδιπονεκτίνης που έχουν διερευνηθεί είναι οι rs2241766 (45GT) και rs1501299 (276GT) [35]. Ο Musso και συνεργάτες εκτίμησαν την συχνότητα εμφάνισης των πολυμορφισμών αυτών σε μη παχύσαρκους, μη διαβητικούς, νορμολιπιδαιμικούς ασθενείς με NAFLD και υγιείς. Επακόλουθα, η επίδραση των πολυμορφισμών της αδιπονεκτίνης συσχετίστηκε με την ηπατική ιστολογία, την μεταγευματική αδιπονεκτίνη και την λιποπρωτεινική απάντηση μετά από δοκιμασία πρόσληψης λίπους σε μια υποομάδα με 30 ασθενείς με NASH και 30 υγιείς. Οι γονότυποι 45TT και 276GT/TT ήταν πιο συχνοί στους ασθενείς με NAFLD από ότι στους υγιείς και προέβλεπαν ανεξάρτητα την σοβαρότητα της ηπατικής νόσου σε ασθενείς με NASH. Τόσο στους ασθενείς όσο και στους υγιείς, οι γονότυποι αυτοί συσχετίστηκαν με μειωμένη μεταγευματική απάντηση της αδιπονεκτίνης και υψηλότερα μεταγευματικά τριγλυκερίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα, οξειδωμένη LDL και επίπεδα VLDL σε σχέση με τους υπόλοιπους γονότυπους ανεξάρτητα από την αδιπονεκτίνη νηστείας, το λιπιδαιμικό προφίλ, τις διατροφικές συνήθειες, την παχυσαρκία και την ινσουλινοντίσταση [66]. Ωστόσο, ένας αριθμός μελετών έχει αποτύχει να δείξει κάποια συσχέτιση ανάμεσα σε αυτούς τους πολυμορφισμούς και την παρουσία της NAFLD [67-68].

Υποδοχέας της αδιπονεκτίνης (ADIPOR2): Ο πολυμορφισμός του ηπατικού υποδοχέα της αδιπονεκτίνης (ADIPOR2) ο οποίος έχει διερευνηθεί είναι ο rs767870 [35]. Το αλληλόμορφο T συσχετίστηκε με αυξημένο ηπατικό λίπος έπειτα από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και επακόλουθα με βιοχημικά ευρήματα της NAFLD

(δραστηριότητα της γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάσης ορού και επίπεδα τριγλυκεριδίων στους άνδρες) σε δυο μελέτες κοορτής [35].

Γονίδια PPARα και PPARγ

Οι PPARs στους οποίους ανήκουν ο PPARα και ο PPARγ είναι πυρηνικοί υποδοχείς, μια ομάδα μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι δρουν ως ενδοκυτταρικοί υποδοχείς για ορμόνες και λιπίδια της διατροφής. Ελέγχουν την συγκέντρωση βιοενεργών λιπιδίων και συντονίζουν τα ενζυμικά μονοπάτια που ρυθμίζουν την σύνθεση και την χρήση του λίπους [69].

PPARα: Ο PPARα ρυθμίζει άμεσα ένα δίκτυο γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες εμπλέκονται στην κινητοποίηση των λιπαρών οξέων και ένζυμα που είναι απαραίτητα για την β οξείδωση και την κετογένεση προωθώντας έτσι την χρησιμοποίηση του λίπους [70]. Οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο του PPARα και η επίδραση τους στην ανάπτυξη της NAFLD και στην ρύθμιση του μεταβολισμού του λίπους που έχουν διερευνηθεί είναι ο rs1800234 (Val227Ala) και ο rs 1800206 (Leu162Val) [71]. Σε μια μελέτη, βρέθηκε πως η συχνότητα του πολυμορφισμού rs1800234 ήταν σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στους ασθενείς και τους υγιείς και πως το βάρος, ο ΔΜΣ, η περιφέρεια μέσης, η περιφέρεια γλουτών, ο λόγος περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια ισχίου και το ποσοστό λίπους στους φορείς του πολυμορφισμού ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα από ότι στους μη φορείς [72]. Ο Yamakawa-Kobayashi και συνεργάτες επίσης μελέτησαν τον πολυμορφισμό αυτό σε υγιείς Ιάπωνες. Η ολική χοληστερόλη ήταν χαμηλότερη και το λιπιδαιμικό προφίλ ευνοϊκότερο στους φορείς του πολυμορφισμού. Έχει προταθεί πως η αντικατάσταση της βαλίνης με αλανίνη στο κωδικόνιο 227 προκαλεί λειτουργική αλλαγή στον PPARα, η οποία αυξάνει την λειτουργικότητα του και επομένως οδηγεί σε ενισχυμένη ικανότητα για καύση του λίπους και πιθανώς εξηγώντας την σχέση μεταξύ του λιπιδαιμικού προφίλ και της προστασίας από την ηπατική στεάτωση [73]. Η σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού rs 1800206 και της NAFLD εκτιμήθηκε και σε μια άλλη μελέτη. Η συχνότητα του πολυμορφισμού δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών και των υγιών και η παρουσία του σχετιζόταν με την ινσουλινοαντίσταση αλλά όχι με την ιστολογικά εκτιμημένη σοβαρότητα της νόσου, προτείνοντας πως ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση μπορεί να εξισορροπείται από την προστατευτική επίδραση του μειωμένου οξειδωτικού στρες, τον άλλο σημαντικό παράγοντα στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου σε ασθενείς με NASH [74].

PPARγ: Ο PPARγ είναι ο κύριος ρυθμιστής της λιπογένεσης και κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην διαδικασία αποθήκευσης λίπους. Εκφράζεται στα λιποκύτταρα, στα μακροφάγα και το μυϊκό ιστό, όπου ρυθμίζει την ανάπτυξη, την ομοιοστασία του λίπους και τον μεταβολισμό της γλυκόζης [75]. Ο κυριότερος πολυμορφισμός στο γονίδιο του PPARγ ο οποίος έχει συσχετιστεί σε μελέτες με την ανάπτυξη της NAFLD είναι ο rs1801282 (Pro12Ala). Είναι αποτέλεσμα αντικατάστασης της κυτοσίνης με γουανίνη στο γονίδιο του PPARγ, η οποία οδηγεί σε ένα PPARγ με ισχυρά μειωμένη λειτουργία [76]. Η συσχέτιση μεταξύ αυτού του πολυμορφισμού και της ινσουλινοαντίστασης, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, του υψηλού ΔΜΣ και της παχυσαρκίας εξηγείται από την χαμηλή δραστηριότητα του PPARγ στον λιπώδη ιστό που ευνοεί την ινσουλινοαντίσταση και πιθανώς την ροή των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και την NAFLD [71]. Ο Rey και συνεργάτες μελέτησαν την παρουσία του πολυμορφισμού αυτού σε Γερμανούς Καυκάσιας φυλής. Οι ασθενείς με ηπατική στεάτωση είχαν τον πολυμορφισμό συχνότερα από ότι οι υγιείς. Στους ασθενείς με NAFLD υψηλότερη συχνότητα του πολυμορφισμού δεν συσχετιζόταν με εξέλιξη σε NAFLD, ενώ ασθενείς με AFLD και αυτό τον πολυμορφισμό είχαν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή στεατοηπατίτιδα και ίνωση [77]. Προτείνεται πως συνεισφέρει στην παθογένεση της NAFLD υπό την παρουσία άλλων γενετικών πολυμορφισμών ή περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η παχυσαρκία [71].

Γονίδιο APOC3

Υψηλά επίπεδα της απολιπορωτεΐνης C3 (APOC3) αναστέλλουν την λιποπρωτεϊνική λιπάση και την κάθαρση των τριγλυκεριδίων, οδηγώντας σε αυξημένα τριγλυκερίδια νηστείας αλλά και μεταγευματικά τριγλυκερίδια λόγω αύξησης στα υπολείμματα των χυλομικρών [78]. Τα υπολείμματα προσλαμβάνονται από το ήπαρ, οδηγώντας στην NAFLD και την ηπατική ινσουλινοαντίσταση. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της απολιπορωτεΐνης C3, όπως ο rs2854117 και ο rs2854116 αυξάνουν τον κίνδυνο για NAFLD μέσω αυτού του μηχανισμού [35]. Σε μια μελέτη με υγιείς άνδρες ελέγχθηκε η παρουσία αυτών των πολυμορφισμών. Οι φέροντες το αλληλόμορφο κινδύνου είχαν 30% αύξηση στην συγκέντρωση της απολιπορωτεΐνης C3 και 60% αύξηση στα τριγλυκερίδια νηστείας σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο άγριου τύπου. Η NAFLD ήταν παρούσα στο 38% των ατόμων που έφεραν το αλληλόμορφο κινδύνου και σε κανέναν από τους ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο άγριου τύπου [78].

Γονίδιο TNF-α

Ο TNF-α είναι μια προφλεγμονώδη αδιποκίνη που παρεμβαίνει στην σηματοδότηση της ινσουλίνης και ευνοεί την στεάτωση έχοντας κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης και ακολούθως της NASH [79]. Σε μια μελέτη στην Ιταλία, διερευνήθηκαν οι πολυμορφισμοί rs361523 και rs1800629 του γονιδίου του TNF-α σε ασθενείς με NAFLD. Η συχνότητα εμφάνισης του αλληλόμορφου του πολυμορφισμού rs361523 αλλά όχι αυτού του πολυμορφισμού rs1800629 ήταν υψηλότερη στους ασθενείς (31% έναντι 15% στους υγιείς) [80].

Γονίδιο ABCC2

Η ABCC2 είναι μια πρωτεΐνη με δράση αντλίας εκροής στην κορυφαία μεμβράνη των ηπατοκυττάρων η οποία διαμεσολαβεί την αποβολή συζευγμένων ενδογενών και ξενοβιοτικών ουσιών στην χολή [81]. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της μπορεί να επηρεάζουν την εξατομικευμένη ευαισθησία σε τοξικούς μεταβολίτες στα ηπατοκύτταρα, είτε διαταράσσοντας την κάθαρση ξενοβιοτικών ουσιών και των μεταβολιτών τους είτε προκαλώντας συγκέντρωση χολικών αλάτων και άλλων ενδογενών τοξικών ουσιών στο ήπαρ [82]. Οι Sookoian και συνεργάτες μελέτησαν την ύπαρξη 6 πολυμορφισμών στο γονίδιο της ABCC2 και συγκεκριμένα των rs717620, rs2756105, rs2002042, rs3740066, rs17222723, rs8187710. Υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών rs17222723 και rs8187710 και την εμφάνιση της NAFLD. Το αλληλόμορφο άγριου τύπου και για τους δυο πολυμορφισμούς προσέφερε προστασία ενάντια στην παρουσία της NAFLD, με τους φορείς του να έχουν τρεις φορές μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν NAFLD όταν συγκρίνονταν με τους φορείς των αλληλόμορφων κινδύνου. Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των αλληλόμορφων κινδύνου των παραπάνω πολυμορφισμών και της σοβαρότητας της ασθένειας με μια λιγότερο σοβαρή ηπατική νόσος να εμφανίζεται σε ασθενείς που είχαν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο άγριου τύπου [83].

Γονίδιο MTHFR

Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης διαταράσσουν τον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό του λίπους και πιθανότατα σχετίζονται με την ηπατική συσσώρευση του [84]. Γενετικοί πολυμορφισμοί σε γονίδια του μεταβολισμού του φυλλικού οξέος μπορεί να διαταράσσουν ήπια τον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης. Η μεθυλίωση του DNA άμεσα σχετίζεται με τα επίπεδα του φυλλικού οξέος και αντίστροφα με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης του πλάσματος. Η

αναγωγάση του μεθυλενοτετραυδροφυλλικού οξέος (MTHFR) επηρεάζει την μεθυλίωση του DNA μέσω αλληλεπίδρασης με τα επίπεδα φυλλικού οξέος [85]. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της MTHFR όπως ο rs1801133 και ο rs1801131 οδηγούν σε μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα και σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης όταν τα επίπεδα φυλλικού οξέος είναι χαμηλά [86]. Σε μια μελέτη στην Βραζιλία, φάνηκε πως τα επίπεδα ομοκυστεΐνης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με NAFLD σε σύγκριση με τους υγιείς. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των προαναφερόμενων πολυμορφισμών ανάμεσα στις δυο ομάδες [84]. Ο Adinolfi και συνεργάτες μελέτησαν την σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού rs1801133, την ομοκυστεϊναιμία και την ηπατική στεάτωση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Το αλληλόμορφο κινδύνου συσχετίστηκε με ανεβασμένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ηπατικής στεάτωσης [87].

Γονίδιο HFE

Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με το αν η παρουσία πολυμορφισμών που σχετίζονται με την αιμοχρωμάτωση στο γονίδιο HFE αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης [35].

Ο George και συνεργάτες ανέδειξαν πως 31% των ασθενών με NASH ήταν ετεροζυγώτες ή ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο με τον πολυμορφισμό rs1800562 και κατέληξαν πως ο πολυμορφισμός αυτός σχετίζεται με ηπατικό τραύμα σε αυτούς τους ασθενείς, εξαιτίας της σχέσης του με τον περιεχόμενο στο ήπαρ σίδηρο [88]. Ενώ ο Bonkovsky και συνεργάτες βρήκαν μια μεγαλύτερη συχνότητα ετεροζυγωτών για τον πολυμορφισμό rs1800562 ή για τον rs1799945 (H63D) ανάμεσα στους ασθενείς με NASH (61%) από ότι στους υγιείς (38%), η συχνότητα εμφάνισης μόνο του rs1800562 δεν ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με NASH. Υπήρχε μεγαλύτερο ποσοστό ηπατικής ίνωσης στους ασθενείς που ήταν φορείς αυτού του πολυμορφισμού σε σύγκριση με τους μη φορείς [89]. Σε μια μελέτη κοορτής, το 15% των ασθενών και το 6.3% των υγιών ήταν ετεροζυγώτες για τον πολυμορφισμό rs1800562. Η συχνότητα του πολυμορφισμού rs1799945 δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους υγιείς [90]. Ο Bugianesi και συνεργάτες εκτίμησαν πως το 21% των ασθενών με NAFLD είχαν υπερφερριτιναιμία. Οι πολυμορφισμοί rs1800562 και rs1799945 δεν συσχετίστηκαν με την υπερφόρτωση με σίδηρο και η συχνότητα τους στους ασθενείς ήταν παρόμοια με αυτή στον γενικό πληθυσμό, προτείνωντας

τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ως δείκτες ηπατικού τραύματος και όχι απαραίτητα την υπερφόρτωση με σίδηρο [91].

Γονίδιο STAT3

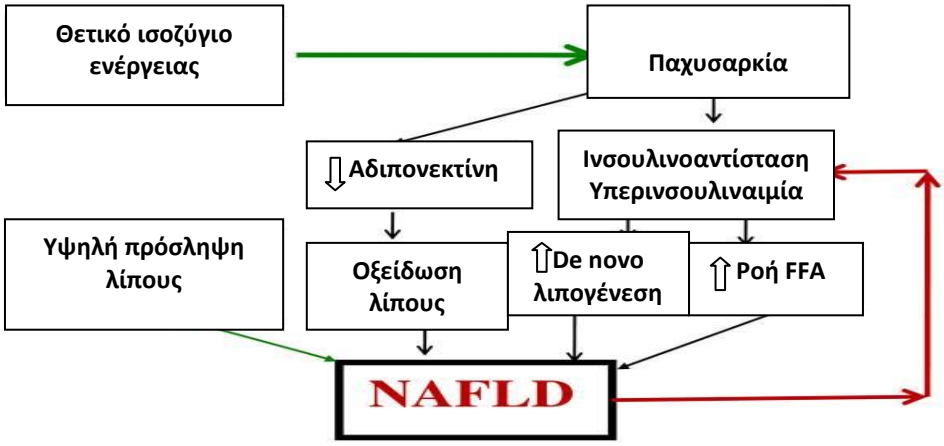
Ο STAT3 είναι μεταγραφικός παράγοντας αντίδρασης οξείας φάσης. Έπειτα την ηπατική νέκρωση, ενεργοποιεί μονοπάτια που σχετίζονται με την αναγέννηση του ήπατος και την φλεγμονή οξείας φάσης [92]. Εμπλέκεται στον μεταβολισμό θρεπτικών συστατικών και την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου [35]. Ο Sookoian και συνεργάτες συνέκριναν την συχνότητα εμφάνισης 3 πολυμορφισμών στο γονίδιο STAT3 σε ασθενείς με NAFLD και υγιείς και συγκεκριμένα των rs2293152, rs6503695 και rs9891119. Οι φορείς των αλληλόμορφων των πολυμορφισμών rs6503695 και rs9891119 είχαν 2.3 και 2.5 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από την NAFLD σε σύγκριση με τους μη φορείς. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των συχνοτήτων των αλληλομόρφων και του βαθμού νεκροφλεγμονής ή του fibrosis score [93].

9.Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Η διατροφή κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD και την εξέλιξη της από απλή στεάτωση σε στεατοηπατίτιδα [46].

Η μακροχρόνια αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη οδηγεί σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας και επομένως σε υπερβάλλον σωματικό βάρος και παχυσαρκία. Η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη της NAFLD, με την πιθανότητα για εξέλιξη σε NASH να αυξάνεται ανάλογα με το βαθμό της παχυσαρκίας [24]. Επομένως, η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη είναι δυνατόν να διαμεσολαβεί την ανάπτυξη της NAFLD μέσω της παχυσαρκίας και των μεταβολικών διαταραχών που την συνοδεύουν (Σχήμα 9.1) [94].

Πέρα από αυτό τον μηχανισμό, ένας αριθμός μελετών υποστηρίζει πως η σύσταση της διατροφής σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD [95-109]. Τόσο οι διατροφικές συνήθειες ασθενών με NAFLD όσο και η επίδραση της πρόσληψης μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών και της κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων στον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD συγκεντρώνουν επιστημονικό ενδιαφέρον.



Σχήμα 9.1 Διάγραμμα πιθανών πηγών και μηχανισμών συσσώρευσης λίπους στο ήπαρ. Το θετικό ισοζύγιο ενέργειας κατέχει κεντρικό ρόλο στην προώθηση της παχυσαρκίας και επακόλουθα της ινσουλινοαντίστασης. Η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ μειώνοντας τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης. Η ινσουλινοαντίσταση συνεισφέρει στην ανάπτυξη της NAFLD άμεσα αυξάνοντας την de novo λιπογένεση και έμμεσα αυξάνοντας την ροή των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ μέσω μειωμένης αναστολής της λιπόλυσης. Επιπρόσθετα, η υψηλή πρόσληψη λίπους θα μπορούσε άμεσα να συνεισφέρει στην ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης [94].

Διατροφικές συνήθειες των ασθενών με NAFLD

Καθώς η σύσταση της διατροφής πιθανά σχετίζεται με τον κίνδυνο για εμφάνιση της NAFLD, ένας αριθμός μελετών έχει διερευνήσει το διατροφικό πρότυπο που ακολουθούν οι ασθενείς με τη νόσο [95, 104, 107, 110-113].

Πιο αναλυτικά, σε μια μελέτη με ασθενείς φυσιολογικού βάρους και υγιείς ταιριασμένους ως προς την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ, ο Musso και συνεργάτες αξιολόγησαν τις διατροφικές συνήθειες με εφταήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων. Οι ασθενείς με NASH ακολουθούσαν διατροφή πλουσιότερη σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη και φτωχότερη σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες και βιταμίνη C και E σε σύγκριση με τους υγιείς. Προτάθηκε πως αυτό το διατροφικό πρότυπο μπορεί να προωθεί την εξέλιξη σε NASH επηρεάζοντας άμεσα την ηπατική στεάτωση και την οξειδωτική βλάβη και διαμορφώνοντας το μεταγευματικό μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων και την ινσουλινοευαισθησία [95].

Παρόμοιο διατροφικό πρότυπο ως προς την χοληστερόλη και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έγινε εμφανές σε ασθενείς με NAFLD και σε μια άλλη μελέτη όπου νορμοβαρείς ασθενείς συγκρίθηκαν με παχύσαρκους. Η διατροφή των παχύσαρκων ασθενών χαρακτηριζόταν από υψηλότερη κατανάλωση χοληστερόλης και χαμηλότερη κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Παρόμοιες διαφορές βρέθηκαν σε σύγκριση και με υγιή μη παχύσαρκα άτομα προτείνοντας πως αυτός ο συνδυασμός ίσως σχετίζεται με εμφάνιση της NAFLD σε μη παχύσαρκους ασθενείς [110].

Σε μια άλλη μελέτη με 349 άτομα, όπου οι διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, οι ασθενείς με NAFLD χαρακτηρίζονταν από υψηλότερη κατανάλωση αναψυκτικών και κρέατος και τάση για χαμηλή κατανάλωση ψαριού πλούσιου σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Καθώς το κρέας είναι άφθονο σε ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα προτάθηκε πως η διατροφή των ασθενών με τη νόσο χαρακτηρίζεται από αυξημένο λόγο ω-6/ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα [104].

Ο αυξημένος λόγος ω-6/ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στην διατροφή των ασθενών με NAFLD έγινε εμφανής και σε μια μελέτη με 45 ασθενείς και 856 υγιείς όπου οι διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Σε συνδυασμό με αυτό, οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν από χαμηλότερη κατανάλωση υδατανθράκων και πρωτεϊνών, πολύ χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών, υψηλότερη κατανάλωση λίπους καθώς και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και ω-6

πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε σύγκριση με τους υγιείς. Σχετικά με τα μικροθρεπτικά συστατικά, οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν από υψηλότερη κατανάλωση βιταμίνης Α και Ε και φυλλικού οξέος σε σχέση με τους υγιείς [111].

Σε αντίθεση με την προαναφερόμενη μελέτη, μια μελέτη στην Ιαπωνία η οποία συνέκρινε τις διατροφικές συνήθειες μεταξύ ασθενών με NASH και ασθενών με ηπατική στεάτωση, έδειξε πως οι ασθενείς με NASH χαρακτηρίζονται από υπερβολική κατανάλωση υδατανθράκων, περισσότερο γλυκών και όχι δημητριακών [112].

Τέλος, σύμφωνα με μελέτες οι ασθενείς με NAFLD χαρακτηρίζονται από υψηλή κατανάλωση πρόσθετων σακχάρων και αναψυκτικών [104, 107, 113]. Σε μελέτη με νορμοβαρείς ασθενείς οι οποίοι δεν χαρακτηρίζονταν από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για την NAFLD και υγιείς ταιριασμένους ως προς το φύλο και την ηλικία, βρέθηκε πως οι ασθενείς κατανάλωναν σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα πρόσθετων σακχάρων σε σύγκριση με τους υγιείς. Μάλιστα, στους υγιείς το 43% της ποσότητας αυτής προερχόταν από αναψυκτικά και χυμούς ενώ στους ασθενείς το 8% της ποσότητας αυτής προερχόταν από αυτά τα προϊόντα [113]. Μια άλλη μελέτη, έδειξε πως το 80% των ασθενών με NAFLD χαρακτηριζόταν από υπερβολική κατανάλωση αναψυκτικών σε σύγκριση με το 17% των υγιών. Μάλιστα, οι ασθενείς κατανάλωναν 5 φορές περισσότερους υδατάνθρακες από αναψυκτικά σε σύγκριση με τους υγιείς [107]. Ο Zelber-Sagi και συνεργάτες επίσης έδειξαν πως οι ασθενείς με NAFLD χαρακτηρίζονται από αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών. [104]

Συσχέτιση της πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών με τον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD

Λίπος

Μια πηγή λιπαρών οξέων για την συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ είναι το λίπος της διατροφής [46]. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν πως σημαντική ποσότητα λιπαρών οξέων προσλαμβάνεται από τα ήπαρ κατά την μεταγευματική περίοδο [99, 114]. Είναι πιθανό οι ασθενείς με NAFLD να εμφανίζουν διαφορές στον μεταγευματικό ηπατικό μεταβολισμό του λίπους [46]. Σε μια μελέτη χορήγησης λίπους σε ασθενείς με NASH και υγιείς, οι ασθενείς είχαν αυξημένη ηπατική πρόσληψη τριγλυκεριδίων κατά την μεταγευματική περίοδο και μειωμένη ηπατική έκκριση VLDL σε σύγκριση με τους υγιείς, κατάσταση που προωθεί την ηπατική στεάτωση [95].

Πολλαπλές μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν πως μια διατροφή πλούσια σε λίπος προωθεί την ηπατική στεάτωση [96-98]. Η συσχέτιση μεταξύ του συνολικού λίπους της διατροφής και της ηπατικής στεάτωσης διερευνήθηκε σε μια μελέτη όπου παχύσαρκες γυναίκες ακολούθησαν 2 ισοθερμιδικές δίαιτες με το 16% και το 50% της ενέργειας αντίστοιχα να προέρχεται από λίπος για περίοδο 2 εβδομάδων. Το ηπατικό λίπος μειώθηκε κατά 20% έπειτα από κατανάλωση της χαμηλής σε λίπος δίαιτας και αυξήθηκε κατά 35% έπειτα από κατανάλωση της υψηλής σε λίπος δίαιτας. Αλλαγή παρατηρήθηκε και στα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας η οποία ήταν ανεξάρτητη από το σωματικό βάρος που παρέμεινε σταθερό κατά την διάρκεια της μελέτης [99].

Πειραματικά δεδομένα προτείνουν πως η ποιότητα του λίπους κατέχει κυρίαρχο ρόλο στην διαμόρφωση του ηπατικού μεταβολισμού των τριγλυκεριδίων και της συσσώρευσης τους στο ήπαρ, ανεξάρτητα από την δράση της ινσουλίνης και άλλων ορμονών [100]. Η ποιότητα του προσλαμβανόμενου λίπους σχετίζεται με δείκτες οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με NASH [46]. Σε μελέτη όπου αξιολογήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες σε ασθενείς με NASH και υγιείς με ερωτηματολόγιο, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ποσότητα συνολικού και κορεσμένου λίπους και του λόγου μειωμένη γλουταθειόνη πλάσματος/οξειδωμένη γλουταθειόνη αναδεικνύοντας διαταραχή στον μεταβολισμό της γλουταθειόνης και προτείνοντας μια προοξειδωτική δράση. Αντίθετα, θετική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στον ίδιο λόγο και την ποσότητα των μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και ειδικότερα των ω-3 πολυακόρεαστων λιπαρών οξέων [115].

- Κορεσμένα λιπαρά οξέα

Μια πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πειραματόζωα έδειξε πως τα κορεσμένα λιπαρά οξέα προωθούν το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου όπως και το ηπατοκυτταρικό τραύμα. Η συσσώρευση κορεσμένων λιπαρών οξέων στο ήπαρ λόγω μιας διατροφής πλούσιας σε κορεσμένα λιπαρά οξέα αυξάνει τους δείκτες που σχετίζονται με το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και την ηπατική δυσλειτουργία [101]. Το γεγονός αυτό παράλληλα με την συσχέτιση της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών οξέων με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο προτείνει πως αυτά κατέχουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD [116].

-Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Ο ρόλος των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην ανάπτυξη της NAFLD μάλλον είναι προστατευτικός [46]. Πρόκειται για βιομόρια με σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του ηπατικού μεταβολισμού του λίπους. Δρουν σε πυρηνικό επίπεδο προσδεδεμένα σε πυρηνικούς μεταγραφικούς παράγοντες, όπως οι PPARα και SREBP. Προωθούν την μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στην οξείδωση του λίπους και αναστέλλουν αυτά που εμπλέκονται στην σύνθεση του [100, 117].

Μια διατροφή πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται πως αυξάνει την ινσουλινοευαισθησία, μειώνει την ενδοηπατική συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και βελτιώνει την στεατοηπατίτιδα [46]. Σε μια μελέτη όπου χορηγήθηκε συμπλήρωμα ω-3 λιπαρών οξέων (EPA και DHA) σε ποσότητα 1000mg/ημέρα για 1 χρόνο σε ασθενείς, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT,AST και γGT) και στο ηπατικό λίπος σε σύγκριση με ασθενείς που δεν λάμβαναν κάποιο συμπλήρωμα [118]. Σε μια άλλη μελέτη, χορηγήθηκε συμπλήρωμα ω-3 λιπαρών οξέων (EPA) σε ποσότητα 2700 mg/ημέρα για 1 χρόνο σε ασθενείς. Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων βελτιώθηκαν σημαντικά. Έπειτα από βιοψία σε 7 ασθενείς, 6 εμφάνισαν βελτίωση στην ηπατική στεάτωση, ίνωση και φλεγμονή [119].

Σχετικά με τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, φαίνεται πως η αύξηση του λόγου ω-6/ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, δηλαδή ο συνδυασμός μειωμένης πρόσληψης ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και αυξημένης πρόσληψης ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δημιουργεί μια προφλεγμονώδη κατάσταση στο σώμα ευνοώντας την ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων, ειδικά αυτών που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο όπως είναι η NAFLD[120]. Μάλιστα, υψηλή κατανάλωση λίπους σε συνδυασμό με υπερβολική κατανάλωση ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να εμπλέκεται στην προώθηση νεκροφλεγμονής [111].

-Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

Κυριότερος εκπρόσωπος των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων είναι το ολεϊκό οξύ που συναντάται στο ελαιόλαδο. Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ μειώνοντας τον λόγο LDL/HDL χοληστερόλη και τον λόγο ολική/HDL χοληστερόλη [46]. Σε μεταανάλυση τυχαιοποιημένων διασταυρούμενων μελετών αξιολογήθηκε η επίδραση δίαιτας χαμηλής σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, υψηλής σε υδατάνθρακες και υψηλής σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα σε ασθενείς με σακχαρώδη

διαβήτη τύπου 2. Η δίαιτα που ήταν πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ και τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μάλιστα, οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν τα τριγλυκερίδια νηστείας και την συγκέντρωση της VLDL λιποπρωτείνης κατά 19% και 22% αντίστοιχα καθώς και αυξάνουν ήπια την HDL χοληστερόλη χωρίς να επηρεάζουν την LDL χοληστερόλη [121]. Σε μια άλλη μελέτη, μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε ελαιόλαδο συνέβαλε στην αναστροφή της ηπατικής στεάτωσης σε ποντίκια [122]. Ουσιαστικά, το ελαιόλαδο φαίνεται να έχει ένα προστατευτικό ρόλο ενάντια στην ανάπτυξη ίνωσης [46].

-Τρανς λιπαρά οξέα

Ο ρόλος των τρανς λιπαρών οξέων στην προώθηση ηπατικού τραύματος σε ασθενείς με NAFLD δεν είναι καθορισμένος. Η συσχέτιση μεταξύ των τρανς λιπαρών οξέων και του αυξημένου κινδύνου για ινσουλινοαντίσταση και καρδιαγγειακά νοσήματα η οποία ασκείται μέσω αύξησης της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της CRP και μείωσης της HDL χοληστερόλης προτείνει πως τα τρανς λιπαρά οξέα μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση της NAFLD [46]. Σε μια μελέτη, ποντίκια που τρέφονταν με τρανς λιπαρά οξέα χαρακτηρίζονταν από διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη και ηπατικό τραύμα λόγω υψηλότερης ηπατικής λιπογένεσης σε σύγκριση με ποντίκια που τρέφονταν είτε με μονοακόρεστα είτε με κορεσμένα λιπαρά οξέα [102].

-Χοληστερόλη

Η αυξημένη πρόσληψη χοληστερόλης προωθεί την de novo σύνθεση λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα και μπορεί να οδηγεί σε ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης, ακόμη και όταν η ενεργειακή πρόσληψη βρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Μάλιστα, προτείνεται πως η συσσώρευση χοληστερόλης στο ήπαρ κατέχει κρίσιμο ρόλο στην εξέλιξη από απλή στεάτωση σε στεατοηπατίτιδα, πιθανότατα λόγω της αυξημένης ευαισθησίας του ήπατος στον οξειδωτικό κυτταρικό θάνατο [123].

Υδατάνθρακες

Η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων μπορεί να κατέχει κάποιο ρόλο στην προώθηση την ινσουλινοαντίστασης στον λιπώδη ιστό και το ήπαρ και της αντίστασης στην διαμεσολαβούμενη από την ινσουλίνη αναστολή της λιπόλυσης μέσω αύξησης των επιπέδων της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων [116]. Μάλιστα, ο ρόλος

των υδατανθράκων στην ανάπτυξη της NAFLD διερευνήθηκε σε μια μελέτη με θνησιγόνα παχύσαρκους ασθενείς, το 90% των οποίων έπασχε από τη νόσο. Υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων όπως εκτιμήθηκε από ανάκληση εικοσιτετραώρου (πάνω από το 54% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης) συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα για φλεγμονή. Ωστόσο, δεν έγινε διαχωρισμός ανάμεσα στους σύνθετους και τους απλούς υδατάνθρακες [103].

Επίσης, σε μια μελέτη όπου αξιολογήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες σε ασθενείς με NASH και υγιείς με ερωτηματολόγιο, βρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην ποσότητα υδατανθράκων και φυτικών ινών και του λόγου μειωμένη γλουταθειόνη πλάσματος/οξειδωμένη γλουταθειόνη [115]. Μάλιστα, η κατανάλωση υδατανθράκων με μεγάλη περιεκτικότητα σε διαλυτές και αδιάλυτες φυτικές ίνες συμβάλλει στην διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και ελεύθερων λιπαρών οξέων σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση και NASH [116].

Πρωτεΐνες

Υπάρχουν λίγα δεδομένα για την επίδραση της ποσότητας και της ποιότητας των πρωτεϊνών στην ανάπτυξη της NAFLD [116]. Η κατανάλωση πρωτεϊνών συσχετίστηκε με τη νόσο σε μια μελέτη με 349 άτομα όπου οι διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Η κατανάλωση πρωτεΐνης ταξινομήθηκε σε 6 κατηγορίες ανάλογα με την πηγή της, συγκεκρίμενα σε πρωτεΐνη από κρέας πλούσιο σε λίπος, από άπαχο κρέας, από ψάρι, από ψάρι πλούσιο σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, από πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και από άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα. Οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν κατά 27% περισσότερο πρωτεΐνη προερχόμενη από όλες τις πηγές σε σύγκριση με τους υγιείς. Επίσης, οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν σχετικά μικρότερη ποσότητα πρωτεϊνών από ψάρια πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε σύγκριση με τους υγιείς, μια παρατήρηση που όμως δεν ήταν στατιστική σημαντική. Στην ίδια μελέτη, έπειτα από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, η κατανάλωση πρωτεΐνης η οποία προερχόταν από όλες τις πηγές συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για NAFLD ενώ η κατανάλωση πρωτεΐνης από ψάρια πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είχε μια τάση να μειώνει τον κίνδυνο για την νόσο [104].

Συσχέτιση της πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών με τον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD

Βιταμίνη Ε και C

Η χαμηλή πρόσληψη των αντιοξειδωτικών βιταμινών Ε και C σε συνδυασμό με αυξημένη υπεροξείδωση λίπους και οξειδωτικό στρες μπορεί να συνεισφέρει στο ηπατοκυτταρικό τραύμα, την φλεγμονή και την ίνωση σε ασθενείς με NASH [95, 124].

Χολίνη

Η χολίνη βρίσκεται σε μια ποικιλία τροφίμων αλλά είναι άφθονη στο κρόκο του αυγού και στις ζωικές πηγές πρωτεΐνης. Πρόκειται για συστατικό της μεμβράνης των μιτοχονδρίων και του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη [125]. Μελέτες έχουν συσχετίσει την χαμηλή πρόσληψη χολίνης και τον κίνδυνο για ανάπτυξη της NAFLD. Σε μια μελέτη με 57 άτομα, το 68% εμφάνισε ηπατική ανεπάρκεια έπειτα από κατανάλωση δίαιτας χαμηλής σε χολίνη, κάτι που αναστράφηκε έπειτα από επανεισαγωγή της χολίνης στην διατροφή [105]. Αυτά τα ευρήματα ενισχύονται από κλινικές ενδείξεις για ασθενείς που τρέφονταν με διαλύματα ολικής παρεντερικής διατροφής φτωχά σε χολίνη και ανέπτυξαν λιπώδη διήθηση και ηπατικό τραύμα [126]. Πιθανός μηχανισμός προώθησης της ηπατικής στεάτωσης από χαμηλή πρόσληψη χολίνης είναι η ανώμαλη έκκριση τριγλυκεριδίων στις VLDL λιποπρωτεΐνες [127]. Ο κύριος μεταβολίτης της χολίνης στο ήπαρ είναι η φωσφατιδυλοχολίνη, η οποία είναι απαραίτητη για την μεταφορά των τριγλυκεριδίων στις VLDL λιποπρωτεΐνες [128]. Επίσης, άλλος πιθανός μηχανισμός της ανεπάρκειας χολίνης στην παθογένεση της NAFLD είναι η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία [129].

Συσχέτιση της κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων με τον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD

Σακχαρούχα αναψυκτικά

Τα αναψυκτικά αποτελούν την κύρια πηγή πρόσθετων σακχάρων όπως είναι η γλυκόζη και η φρουκτόζη στην διατροφή. Η κατανάλωση αναψυκτικών έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου, λιπώδους διήθησης και καρδιαγγειακών νοσημάτων πιθανότατα παρέχοντας υπερβολικές θερμίδες και μεγάλες ποσότητες άμεσα απορροφούμενων σακχάρων [106]. Μάλιστα, η κατανάλωση αναψυκτικών σχετίζεται με ανάπτυξη της NAFLD ανεξάρτητα από το μεταβολικό συνδρόμο, την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και την συνολική ενεργειακή πρόσληψη [107]. Ο Zelber-Sagi και συνεργάτες επίσης έδειξαν πως μια υψηλότερη κατανάλωση αναψυκτικών σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για NAFLD ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και την συνολική ενεργειακή πρόσληψη [104].

Κατά την κατανάλωση συμβατικών αναψυκτικών, η περιεχόμενη φρουκτόζη αυξάνει την λιπογένεση και προκαλεί συσσώρευση λίπους στο ήπαρ κάτι που φάνηκε και από μελέτη σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε δίαιτα πλούσια σε φρουκτόζη [130]. Από την άλλη, κατά την κατανάλωση αναψυκτικών που περιέχουν γλυκαντικά, η ασπαρτάμη και το καραμελόχρωμα που είναι πλούσιο σε τελικά προιόντα γλυκοζυλίωσης, πιθανότατα αυξάνουν την ινσουλινοαντίσταση και την φλεγμονή [131].

Τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη

Η κατανάλωση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα όπου η κατανάλωση υδατανθράκων και φυτικών ινών και ο γλυκαιμικός δείκτης της διατροφής εκτιμήθηκαν με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, φάνηκε πως σε ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση, μια διατροφή υψηλού γλυκαιμικού δείκτη σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για ηπατική στεάτωση. Μάλιστα, η ηπατική στεάτωση στους ασθενείς που κατανάλωναν δίαιτα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη βρισκόταν σε διπλάσια επίπεδα σε σύγκριση με αυτούς που κατανάλωναν δίαιτα χαμηλού ή μέτριου γλυκαιμικού δείκτη. Ωστόσο, υπάρχει πιθανότητα άλλα συστατικά των τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη ή οι διατροφικές συνήθειες των ατόμων που καταναλώνουν τέτοια τρόφιμα να επηρέασαν αυτή τη συσχέτιση [108]. Ουσιαστικά, κατά την κατανάλωση τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό

δείκτη σε σύγκριση με τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δεικτη, η μείωση στην συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος, στην μεταγευματική απάντηση των γαστρεντερικών ορμονών και της ινσουλίνης και στην συγκέντρωση των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων κατά την μεταγευματική περίοδο είναι πιο έντονη λόγω μείωσης του ρυθμού απορρόφησης της γλυκόζης [132].

Έτοιμο φαγητό (τύπου fast-food)

Η κατανάλωση έτοιμου φαγητού σχετίζεται ισχυρά με αύξηση του σωματικού βάρους και ινσουλινοαντίσταση [46]. Στην «CARDIA», μια μελέτη με 3.031 εφήβους, φάνηκε πως αυτοί που κατανάλωναν έτοιμο φαγητό περισσότερο από 2 φορές/εβδομάδα αύξησαν το σωματικό τους βάρος κατά 4.5 κιλά και είχαν διπλάσια αύξηση στην ινσουλινοαντίσταση σε σύγκριση με αυτούς που κατανάλωναν έτοιμο φαγητό λιγότερο από 1 φορά/εβδομάδα [133]

Σε μια μελέτη, 18 υγιείς μαθητές ακολούθησαν δίαιτα που περιελάμβανε 2 τουλάχιστον έτοιμα γεύματα την ημέρα για 4 εβδομάδες. Η ενεργειακή πρόσληψη αυξήθηκε και η ινσουλινοαντίσταση διπλασιάστηκε. Το ηπατικό λίπος και τα επίπεδα της ALT αυξήθηκαν. Από τα 15 άτομα που στην αρχή είχαν φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα, 11 παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα της ALT μετά από μια εβδομάδα, 8 είχαν επίμονη αύξηση της ALT σε όλη την παρέμβαση και 2 επίμονη αύξηση της ALT ακόμη και 6 μήνες μετά την παρέμβαση [109].

10.ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Παρά την όλο και μεγαλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθογένεση της NAFLD, υπάρχουν λίγες διαθέσιμες αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της [22]. Οι περισσότερες μέθοδοι προσανατολίζονται ως προς την βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων που συνεισφέρουν στην παθογένεση της νόσου όπως είναι η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, η ινσουλινοαντίσταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και επακόλουθα η μείωση των ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών και των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων. Σε αυτό το πλαίσιο, η αλλαγή του τρόπου ζωής, η φαρμακοθεραπεία και η χειρουργική βαριατρική είναι οι πιο ενδεδειγμένες μέθοδοι αντιμετώπισης της NAFLD [18].

Αλλαγή του τρόπου ζωής

Η αλλαγή του τρόπου ζωής είναι εώς τώρα η πιο δραστική μέθοδος για την θεραπεία της NAFLD. Σε μια μελέτη όπου ασθενείς με NAFLD και NASH συμμετείχαν σε τέσσερα διαφορετικά προγράμματα αλλαγής του τρόπου ζωής φάνηκε πως ανεξάρτητα από το πρόγραμμα, η εξάμηνη παρέμβαση βελτίωσε την ηπατική ιστολογία όπως αυτή αξιολογήθηκε από βιοψία [134]. Ωστόσο, σε περίπτωση που η αποτελεσματικότητα της αλλαγής του τρόπου ζωής δεν είναι ικανοποιητική μετά από περίοδο 6 μηνών, ενδείκνυται η φαρμακοθεραπεία [1].

Απώλεια βάρους

-Θερμιδικός περιορισμός

Απώλεια βάρους ίση με 5 έως 10% του σωματικού βάρους φαίνεται πως βελτιώνει την ηπατική ιστολογία και τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων αλλά όχι την ίνωση [1]. Συχνά η επαναπρόσληψη του βάρους οδηγεί σε επανεμφάνιση της NASH [135]. Επομένως, η διατήρηση της απώλειας βάρους κατέχει σημαντικό ρόλο. Δίαιτες μέτριου θερμιδικού περιορισμού με έμφαση στην σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά είναι πιο αποτελεσματικές από δίαιτες πολύ χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου [1].

Η χορήγηση δίαιτας πολύ χαμηλής σε θερμίδες (περίπου 500kcal/ημέρα) σε περιορισμένο δείγμα ασθενών οδήγησε σε δραστική μείωση του σωματικού βάρους και βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης. Ωστόσο, ηπατικό τραύμα εντοπιζόμενο από ίνωση και νέκρωση προκλήθηκε σε κάποιους ασθενείς κατά την απότομη απώλεια βάρους [136-137]. Σε μια άλλη μελέτη, ο Andersen και συνεργάτες χορήγησαν δίαιτα 400kcal/ημέρα σε θνησιγόνα παχύσαρκους ασθενείς. Αν και η ηπατική φλεγμονή και τα επίπεδα ηπατικών ενζύμων βελτιώθηκαν, 24% των ασθενών ανέπτυξε ελαφριά πυλαία φλεγμονή και ίνωση. Αυτή η μελέτη συμβάλει στον καθορισμό του ανώτερου ορίου για τον ενδεδειγμένο ρυθμό απώλειας βάρους σε ασθενείς με NAFLD, καθώς κανένας από τους ασθενείς με ρυθμό απώλειας χαμηλότερο από1.6 κιλό/εβδομάδα δεν ανέπτυξε ίνωση [138].

Η επίδραση μιας ισορροπημένης διατροφής και της σταδιακής απώλειας βάρους στην ηπατική ιστολογία διερευνήθηκε από την μελέτη του Ueno και συνεργατών η οποία ανέδειξε σημαντική μείωση στην ηπατική στεάτωση μετά από 3 μήνες παρέμβασης. Η ηπατική φλεγμονή και ίνωση επίσης βελτιώθηκαν αλλά όχι σημαντικά πιθανώς λόγω της σύντομης διάρκειας του προγράμματος. Η παρέμβαση κράτησε 1 χρόνο και περιελάμβανε συμπεριφοριστική θεραπεία, ομαδικές συνεδρίες με διαιτολόγο και καταγραφή της διατροφικής πρόσληψης. Από τους 15 ασθενείς, 9 έχασαν κατά μέσο όρο 7% του σωματικού τους βάρους και βελτίωσαν την ηπατική φλεγμονή και 6 απέτυχαν να χάσουν βάρος και να μειώσουν τα επίπεδα ηπατικής φλεγμονής [139].

-Συνδυασμός θερμιδικού περιορισμού και φυσικής δραστηριότητας

Η απώλεια βάρους φαίνεται να είναι περισσότερο επιτυχημένη όταν ισορροπημένη διατροφή η οποία οδηγεί σε θερμιδικό περιορισμό συνδυάζεται με κάποιο πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας και αποφυγή της καθιστικής ζωής [1].

Μελέτες παρέμβασης έχουν αξιολογήσει την επίδραση του συνδυασμού του θερμιδικού περιορισμού και της φυσικής δραστηριότητας στην απώλεια βάρους σε ασθενείς με NAFLD [140]. Σε ένα πρόγραμμα παρέμβασης 48 εβδομάδων που συνδύαζε μέτρια υποθερμιδική ισορροπημένη διατροφή, φυσική δραστηριότητα μέτριας έντασης και τεχνικές συμπεριφοριστικής θεραπείας, οι ασθενείς που έχασαν περισσότερο από το 7% του σωματικού τους βάρους σε σύγκριση με αυτούς που έχασαν λιγότερο από το 7% βελτίωσαν σημαντικά τα επίπεδα στεάτωσης και φλεγμονής [140]. Από την άλλη, στην μελέτη του Harrison και συνεργατών, μείωση του σωματικού βάρους τουλάχιστον κατά 9% ήταν

απαραίτητη για βελτίωση της φλεγμονής, ενώ μείωση κατά 5% ήταν αρκετή για να βελτιωθεί η ηπατική στεάτωση [141].

Ο ιδανικός συνδυασμός έντασης και διάρκειας της φυσικής δραστηριότητας για την μείωση του ηπατικού λίπους παραμένει ακαθόριστος. Όταν ο απώτερος στόχος κάποιου προγράμματος είναι η απώλεια βάρους, όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση της φυσικής δραστηριότητας τόσο μεγαλύτερη είναι η απώλεια βάρους ακόμη και όταν δεν συνυπάρχει θερμιδικός περιορισμός. Οι ασθενείς προτείνεται να ακολουθούν τις συστάσεις για προώθηση της υγείας, πρόληψη ασθενειών και ρύθμιση του βάρους. Σύμφωνα με αυτές, λιγότερο από 150 λεπτά φυσικής δραστηριότητας/εβδομάδα οδηγούν σε μικρή απώλεια βάρους, περισσότερο από 150 λεπτά φυσικής δραστηριότητας/εβδομάδα σε ήπια απώλεια και 225-420 λεπτά αερόβιας φυσικής δραστηριότητας/εβδομάδα σε μέτρια απώλεια [142].

Φυσική δραστηριότητα

Η φυσική δραστηριότητα επιδρά θετικά στους ασθενείς με NAFLD ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία και την ομοιόσταση της γλυκόζης ακόμη και αν δε συνυπάρχει αλλαγή στο σωματικό βαρός ή στην σύσταση του σώματος. Μάλιστα, η φυσική δραστηριότητα κατέχει σημαντική θέση στην αντιμετώπιση και των συσχετιζόμενων με την NAFLD ασθενειών όπως είναι η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα [142].

Η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στην ηπατική στεάτωση όταν δεν συνδυάζεται με πρόγραμμα απώλειας βάρους έχει μελετηθεί σε 4 έρευνες οι οποίες χρησιμοποίησαν ως μέθοδο διάγνωσης την μαγνητική φασματοσκοπία. Τα προγράμματα φυσικής δραστηριότητας περιελάμβαναν 2-3 συνεδρίες/εβδομάδα των 30-60 λεπτών για μια χρονική περίοδο 6-12 εβδομάδων. Σε όλες εκτός από μια, το ηπατικό λίπος μειώθηκε χωρίς σημαντική διαφορά στο σωματικό βάρος [3]. Πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας το οποίο περιελάμβανε 20 λεπτά τρέξιμο ή ποδηλασία και 20 λεπτά ασκήσεων 3 φορές/εβδομάδα για 4 εβδομάδες, οδήγησε σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του ποσοστού σωματικού λίπους και αυτό συσχετίστηκε με βελτιωμένη πρόσληψη γλυκόζης, μειωμένη συγκέντρωση ινσουλίνης κατά την νηστεία, αυξημένη αδιπονεκτίνη στην κυκλοφορία του αίματος και αυξημένη έκφραση του mRNA της στο μυικό ιστό. Στους διαβητικούς ασθενείς, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης νηστείας [143].

Η ενσωμάτωση της φυσικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα των ασθενών με NAFLD πρέπει να συνεκτιμά τη καρδιοαναπνευστική ευρωστεία και το επίπεδο της φυσικής

δραστηριότητας και να πραγματοποιείται μέσα από εύκολα πραγματοποιήσιμους στόχους. Ο ιδανικός συνδυασμός έντασης και διάρκειας της σωματικής δραστηριότητας για μείωση του ηπατικού λίπους παραμένει ακαθόριστος. Ωστόσο, φυσική δραστηριότητα μέτριας έντασης, αερόβιας και αναερόβιας 3-4 φορές/εβδομάδα με ενεργειακή δαπάνη 400 θερμίδων είναι επαρκής για να βελτιώσει το μεταβολικό προφίλ σε ασθενείς με NAFLD [142].

Σύσταση διατροφής

Όπως αναλύθηκε στο κεφάλαιο 9, η σύσταση της διατροφής σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά καθώς και σε συγκεκριμένα τρόφιμα και ομάδες τροφίμων σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD. Αυτό σε συνδυασμό με την δυσκολία που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς να μειώσουν το βάρος τους και να διατηρήσουν αυτή την απώλεια μακροπρόθεσμα προτείνει πως η αλλαγή της σύστασης της διατροφής χωρίς παράλληλο θερμιδικό περιορισμό ίσως αποτελεί μια πιο ρεαλιστική και εφικτή εναλλακτική για την αντιμετώπιση της NAFLD [46].

Εώς τώρα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την διαμόρφωση διατροφικών συστάσεων για ασθενείς με NAFLD [134]. Σε γενικά πλαίσια, η υπερκατανάλωση υδατανθράκων και λίπους αντενδείκνυται καθώς όλα τα μακροθρεπτικά συστατικά είναι σημαντικό να καταναλώνονται ως μέρος μιας ισορροπημένης διατροφής [46]. Μάλιστα, η ποιότητα και ο συνδυασμός των υδατανθράκων και του λίπους κατέχει πιο σημαντικό ρόλο σε σχέση με την συνολική προσλαμβανόμενη ποσότητα τους [111]. Σχετικά με τους υδατάνθρακες, συστήνεται ο περιορισμός της κατανάλωσης πρόσθετων σακχάρων, η αποφυγή κατανάλωσης αναψυκτικών και χυμών και η αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών. Όσον αφορά το λίπος, σημαντική είναι η μείωση της πρόσληψης κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων και η αύξηση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με ιδιαίτερη έμφαση στα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Για αυτούς που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα κρέατος, ειδικά επεξεργασμένου και κόκκινου, συστήνεται η μείωση της κατανάλωσης του και η αύξηση της κατανάλωσης ψαριού. Τέλος, ο περιορισμός της κατανάλωσης έτοιμων γευμάτων (τύπου fast-food) συμβάλει στην επίτευξη μιας ισορροπημένης διατροφής [46].

Φαρμακοθεραπεία

Αντιδιαβητική αγωγή: Μετφορμίνη και Θειαζολιδινεδιόνες

Η μετφορμίνη φαίνεται να μην έχει σημαντική επίδραση στην ιστολογία του ήπατος και δεν συστήνεται ως ειδική θεραπεία σε ασθενείς με NAFLD [3]. Μια πρόσφατη μεταανάλυση συμπέρανε πως παρέμβαση που περιλαμβάνει χορήγηση μετφορμίνης για 6-12 μήνες σε συνδυασμό με αλλαγή του τρόπου ζωής δεν βελτιώνει τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών ή την ηπατική ιστολογία περισσότερο από παρέμβαση που περιλαμβάνει μόνο αλλαγή του τρόπου ζωής, ανεξάρτητα από την δόση της μετφορμίνης ή την παρουσία διαβήτη [144].

Η επίδραση των θειαζολιδινεδιονών, της πιογλιταζόνης και της ροσιγλιταζόνης στα επίπεδα αμινοτρανσφερασών και την ηπατική ιστολογία σε ασθενείς με NASH έχει διερευνηθεί. Ο Ratziu και συνεργάτες παρατήρησαν πως η ροσιγλιταζόνη βελτίωσε τα επίπεδα τρανσαμινασών και την ηπατική στεάτωση, αλλά όχι την φλεγμονή και την ίνωση [3]. Λόγω του αυξημένου κίνδυνου για καρδιαγγειακά επεισόδια από την χορήγηση της, η ροσιγλιταζόνη δεν είναι διαθέσιμη πλέον στον Ευρωπαϊκό χώρο ενώ η χρήση της απαγορεύεται στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής [3]. Σχετικά με την πιογλιταζόνη, μια πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε πως η χορήγηση της βελτίωσε την στεάτωση και την φλεγμονή αλλά όχι την ίνωση [144]. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για να θεραπεύσει την στεατοηπατίτιδα σε ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένη NASH. Ωστόσο, η πλειοψηφία των ατόμων σε αυτές τις κλινικές δοκιμές ήταν μη διαβητικοί ασθενείς και η μακροχρόνια ασφάλεια και δραστικότητα της πιογλιταζόνης σε ασθενείς με NAFLD δεν είναι καθορισμένη [3].

Υπολιπιδαιμική αγωγή: Φιμπράτες, στατίνες και ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Οι στατίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με NAFLD και NASH καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να δείχνουν πως αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρό φαρμακοτοξικό ηπατικό τραύμα από την λήψη τους [3]. Μελέτες χορήγησης ατορβαστατίνης και προβαστατίνης ανέδειξαν βελτίωση στην ιστολογία του ήπατος σε ασθενείς με NAFLD [1].

Οι φιμπράτες βελτιώνουν τα επίπεδα των τρανσαμινασών και ίσως έχουν ευεργετική επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση και την NAFLD [145].

Υπάρχουν εδείξεις πως τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα βελτιώνουν τους βιοχημικούς δείκτες και την ηπατική στεάτωση [145]. Επομένως, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτης σειράς θεραπεία για την υπερτριγλυκεριδαιμία σε ασθενείς με NAFLD αν και περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την χορήγηση τους ως ειδική θεραπεία [3].

Φάρμακα απώλειας βάρους: Ορλιστάτη

Η ορλιστάτη είναι αναστολέας της γαστρικής και παγκρεατικής λιπάσης και επομένως της απορρόφησης των τριγλυκεριδίων της διατροφής. Συμβάλει στην μείωση του βάρους και της ινσουλινοαντίστασης σε παχύσαρκα άτομα και για τον ίδιο σκοπό είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με NAFLD [145]. Βέβαια, η ομάδα του Zelger-Sagi δεν παρατήρησε διαφορά στην μείωση του βάρους ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν ορλιστάτη και στην ομάδα ελέγχου [146]. Πιθανώς, άλλοι μηχανισμοί δράσης της ορλιστάτης πρέπει να διερευνηθούν ως προς την NAFLD όπως η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και η μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων [145].

Αντιοξειδωτικές ουσίες: Βιταμίνη Ε,C

Η χορήγηση των βιταμινών Ε και C σε ασθενείς με NAFLD φαίνεται πως μειώνει τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σύμφωνα συμπεράσματα σχετικά με μια πιθανή ιστολογική βελτίωση. Τα δεδομένα είναι περιορισμένα ώστε η χορήγηση τους να λειτουργεί ως θεραπευτική μέθοδος [145].

Βαριατρική χειρουργική

Καθώς η πλειοψηφία των ασθενών που υπόκεινται βαριατρική χειρουργική πάσχει από NAFLD, η χρήση της ως πιθανή θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με NASH παρουσιάζει ενδιαφέρον. Αρκετές μελέτες κοορτής συγκρίνουν την ηπατική ιστολογία σε σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς πριν και μετά την βαριατρική χειρουργική [3]. Ο Mathurin και συνεργάτες συσχέτισε κλινικά και βιοχημικά δεδομένα με την ηπατική ιστολογία 1 και 5 έτη πριν και μετά από την βαριατρική χειρουργική σε ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία. Σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης, υπήρξε μια σημαντική βελτίωση στην συχνότητα και την σοβαρότητα της στεάτωσης και της φλεγμονής 1 και 5 έτη έπειτα την βαριατρική χειρουργική. Σε ασθενείς με πιθανή ή αποδεδειγμένη NASH κατά την έναρξη της μελέτης,

υπήρξε μια σημαντική βελτίωση στην στεάτωση και την φλεγμονή καθώς και αναστροφή της NASH 1 και 5 έτη έπειτα από την βαριατρική χειρουργική. Τα περισσότερα ιστολογικά οφέλη ήταν εμφανή στο πρώτο έτος χωρίς διαφορές στην ηπατική ιστολογία μεταξύ του 1^{ου} και του 5^{ου} έτους έπειτα την βαριατρική χειρουργική [147].

Έως τώρα, δυο μετααναλύσεις έχουν αξιολογήσει την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στην ηπατική ιστολογία σε ασθενείς με NAFLD [148-149]. Ο Mummadi και συνεργάτες έδειξε ότι η στεάτωση, η στεατοηπατίτιδα και η ίνωση βελτιώνονται ή αναστρέφονται τελείως έπειτα από βαριατρική χειρουργική [148]. Ωστόσο, μια πρόσφατα δημοσιευμένη Cochrane ανασκόπηση συμπέρανε ότι η έλλειψη τυχαιοποιημένων ή ημιτυχαιοποιημένων κλινικών μελετών καθιστά αδύνατη την σίγουρη αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της βαριατρικής χειρουργικής ως θεραπευτική μέθοδο σε ασθενείς με NASH [149]. Το είδος, η ασφάλεια και η δραστικότητα της σε παχύσαρκους ασθενείς με εγκατεστημένη κίρρωση λόγω της NAFLD δεν είναι καθορισμένα. Για αυτό τον λόγο, η βαριατρική χειρουργική προτείνεται σε κατά τα άλλα επιλέξιμους παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD ή NASH χωρίς όμως εγκατεστημένη κίρρωση. Ωστόσο, είναι πρώιμο η βαριατρική χειρουργική να λειτουργεί ως μια καθιερωμένη επιλογή για την ειδική θεραπεία της NASH [3].

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 .ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση του ρόλου της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η διατροφή, η φυσική δραστηριότητα και το κάπνισμα στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD). Αντικείμενο διερεύνησης επίσης είναι η ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων ως προς την ανάπτυξη της νόσου. Μέρος αυτής της επιδημιολογικής μελέτης αποτελεί η παρούσα πτυχιακή εργασία. Σκόπος της είναι η παρουσίαση των περιγραφικών χαρακτηριστικών του δείγματος και των πρώτων αποτελεσμάτων της μελέτης.

2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Συλλογή δείγματος

Μακροπρόθεσμος σκοπός της μελέτης είναι η συλλογή 450 ατόμων. Το παρόν δείγμα αποτελείται από 131 άτομα. Πρόκειται για άτομα που στρατολογήθηκαν έπειτα από την επίσκεψη τους στα εξωτερικά ιατρεία του ηπατολογικού και της παχυσαρκίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών (Λαϊκό Νοσοκομείο). Επίσης, μέρος του δείγματος αποτελείται από εθελοντές της μελέτης Thiseas [150] οι οποίοι στρατολογήθηκαν έπειτα από τηλεφωνική προσέγγιση (25 άτομα). Η συμμετοχή στην μελέτη ήταν εθελοντική και απαιτούσε την ενυπόγραφη συναίνεση των ατόμων. Η έγκριση για την πραγματοποίηση της μελέτης λήφθηκε από την επιτροπή έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών (Λαϊκό Νοσοκομείο) και από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Κριτήρια στρατολόγησης δείγματος

Τα αρχικά κριτήρια στρατολόγησης των ατόμων του δείγματος ήταν να είναι ενήλικες με ηλικία μικρότερη από τα 65 έτη. Ο περαιτέρω διαχωρισμός του δείγματος σε άτομα που πάσχουν από την NAFLD και υγιείς πραγματοποιήθηκε έπειτα από την διεξαγωγή υπερηχογραφήματος (US) άνω κοιλίας το οποίο μη επεμβατικά καταλήγει σε διάγνωση για λιπώδη διήθηση του ήπατος [19].

Τα άτομα με αρνητική διάγνωση (βαθμός λιπώδους διηθήσεως:0) χαρακτηρίζονταν ως υγιείς. Από την άλλη, τα άτομα με θετική διάγνωση (βαθμός λιπώδους διηθήσεως:1, 2, 3) χαρακτηρίζονταν ως πάσχοντες από την NAFLD υπό την απουσία δευτεροπαθών αιτιών για τη νόσο.

Κριτήρια αποκλεισμού των ατόμων με θετική διάγνωση

Τρέχουσα ή πρόσφατη συστηματική κατανάλωση αλκοόλ (> 20 γρ/ημέρα για τις γυναίκες, > 30γρ/ημέρα για τους άνδρες)
Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
Ηπατίτιδα A, B, C, D και E
Αυτοάνοση ηπατική νόσος
Ασθένεια Wilson
Αιμοχρωμάτωση

Διαδικασία αξιολόγησης δείγματος

Η αξιολόγηση των ατόμων του δείγματος πραγματοποιήθηκε στα εργαστήρια του Διαβητολογικού τμήματος της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής (ΑΠΠΚ) του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών (Λαϊκό Νοσοκομείο).

1.Αιμοληψία/απομόνωση βιολογικών υλικών

Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε ύστερα από 12ωρη νηστεία από ιατρό παθολόγο. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος τόσο για βιοχημική και αιματολογική ανάλυση όσο και για γενετική ανάλυση.

Βιοχημική και αιματολογική ανάλυση

Η βιοχημική και αιματολογική ανάλυση των δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκε στα εργαστήρια του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών (Λαϊκό Νοσοκομείο). Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν κατά την βιοχημική ανάλυση των δειγμάτων ήταν τα επίπεδα σίδηρου, φερριτίνης, γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, HDL-c χοληστερόλης, LDL-c χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, ALT, AST, γ-GT, κρεατινίνης , CRP, ολικής χολερυθρίνης, νατρίου, καλίου, ουρικού οξέος και ουρίας.

Με σκοπό τον μελλοντικό προσδιορισμό επιπρόσθετων βιοχημικών παραμέτρων, πραγματοποιήθηκε απομόνωση ορού και πλάσματος έπειτα από φυγοκέντρηση (3000rpm, 10 λεπτά, 4˚C). Επακόλουθα, τα δείγματα ορού και πλάσματος αποθηκεύτηκαν σε βαθιά κατάψυξη (-80 ˚C)

Γενετική ανάλυση

Η γενετική ανάλυση περιελάμβανε τρία στάδια, την απομόνωση λευκών αιμοσφαιρίων από δείγματα αίματος, την απομόνωση γενετικού υλικού από τα λευκά αιμοσφαίρια και τέλος την ανάλυση του γονιδιώματος. Πρόκειται για μια διαδικασία που βρίσκεται σε εξέλιξη.

Η γενετική ανάλυση παραλείφθηκε για τα άτομα του δείγματος που ήταν εθελοντές στην μελέτη Thiseas καθώς είχε πραγματοποιηθεί ανάλυση του γονιδιώματος στα πλαίσια εκείνης της μελέτης και επομένως υπήρχε διαθέσιμη γενετική πληροφορία [150].

Α. Απομόνωση λευκών αιμοσφαιρίων

- Φυγοκέντρηση των δειγμάτων αίματος (3000rpm, 10 λεπτά, 4˚C)
- Απομάκρυνση υπερκείμενου και συγκέντρωση του ιζήματος που περιέχει τα λευκά αιμοσφαίρια
- Αποθήκευση των δειγμάτων των λευκών αιμοσφαιρίων σε βαθιά κατάψυξη (-80˚C)

Β. Απομόνωση γενετικού υλικού

Η απομόνωση του γενετικού υλικού πραγματοποιήθηκε από λευκά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος με χρήση του αντιδραστηρίου iPrep™Purelink™gDNA Blood Kit της Invitrogen σε αυτοματοποιημένο εξτράκτορα iPrep™Purification Instrument. Το απομονωμένο γενετικό υλικό αποθηκεύτηκε στους -20˚C με σκοπό την μελλοντική ανάλυση του γονιδιώματος.

Αρχή της μεθόδου

Η μέθοδος επιτρέπει την γρήγορη και αυτοματοποιημένη απομόνωση gDNA από ανθρώπινο αίμα (ολικό αίμα, διαλύματα λευκών αιμοσφαιρίων). Η έκλουση του gDNA βασίζεται στην χρήση των μαγνητικών μικροσφαιριδίων Dynabeads MyOne™SILANE. Το καθαρό gDNA που εκλούεται είναι κατάλληλο για εφαρμογές όπως η PCR, η γονοτύπηση και η ανάλυση του γονιδιώματος.

Το αυτοματοποιημένο σύστημα εκχύλισης DNA iPrep™Purification Instrument είναι ένα ρομποτικό σύστημα έκλουσης νουκλεϊκών οξέων. Χάρη στην ενσωματωμένη μαγνητική μονάδα και με την χρήση τεχνολογίας μαγνητικών μικροσφαιριδίων παρέχει την δυνατότητα εκχύλισης 13 δειγμάτων ταυτόχρονα. Τα μικροσφαιρίδια Dynabeads MyOne™SILANE είναι μαγνητικά σφαιρίδια (1μm) διοξειδίου του πυριτίου (SiO2) στην επιφάνεια των οποίων προσροφύεται ειδικά το DNA. Η χρήση της τεχνολογίας των μικροσφαιριδίων για την έκλουση του gDNA έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή μεθόδων όπως η φυγοκέντρηση ή η χρήση αντλίας κενού. Το προγραμματισμένο πρωτόκολλο της μεθόδου που βρίσκεται στην κάρτα iPrep™Card:gDNA blood είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο των παραμέτρων της μεθόδου όπως ο όγκος των αντιδραστηρίων, τα βήματα ανάμειξης τους και τους χρόνους επώασης.

Τεχνολογία μαγνητικών μικροσφαιριδίων

Η τεχνολογία των μαγνητικών μικροσφαιριδίων παρέχει μια επιφάνεια εναλλασόμενου φορτίου που εξαρτάται από το PH του περιβάλλοντος διαλύματος και διευκολύνει τον διαχωρισμό του DNA. Σε συνθήκες χαμηλού PH, τα σφαιρίδια έχουν θετικό φορτίο που προσδένεται στο αρνητικά φορτισμένο DNA. Οι πρωτεΐνες και τα κυτταρικά υπολείμματα δε προσδένονται και δε ξεπλένονται με τα υδατικά διαλύματα έκπλυσης. Προκειμένου να παραληφθεί το DNA, το φορτίο στην επιφάνεια των σφαιριδίων εξουδετερώνεται αυξάνοντας το PH στο 8.5 με την χρήση ενός διαλύματος έκπλυσης χαμηλής αλατότητας.

Αναλυτική πορεία

-Λύση των κυτταρικών μεμβρανών των λευκών αιμοσφαιρίων με το διάλυμα Lysis

-Αποικοδόμηση των πρωτεϊνών με χρήση του ενζύμου Πρωτεϊνάση Κ

-Ανάμειξη του διαλύματος αυτού με τα μικροσφαιρίδια Dynabeads MyOne^{TM}SILANE, τα οποία δεσμεύουν το DNA

-Μαγνητικός διαχωρισμός των μικροσφαιριδίων με το δεσμευμένο DNA από το υπόλοιπο διάλυμα

-Έκλουση των μικροσφαιριδίων με τα διαλύματα πλύσης (Wash buffers) για απομάκρυνση των προσμίξεων

-Εκχύλιση του gDNA στο διάλυμα εκχύλισης.

Γ. Ανάλυση του γονιδιώματος

Το καθαρό απομονωμένο γενετικό υλικό προορίζεται για σάρωση του γονιδιώματος με την τεχνολογία του HumanOmniExpress (OmniExpress) Bead Chip, μια διαδικασία που βρίσκεται σε εξέλιξη.

2.Διάγνωση της νόσου

Ο διαχωρισμός του δείγματος σε άτομα που πάσχουν από λιπώδη διήθηση του ήπατος και υγιείς πραγματοποιήθηκε έπειτα από διεξαγωγή υπερηχογραφήματος (US) άνω κοιλίας το οποίο μη επεμβατικά καταλήγει σε διάγνωση για λιπώδη διήθηση του ήπατος [19]. Παράλληλα , έλαβε χώρα κλινική εκτίμηση για χολολιθίαση και Debris.

Κριτήρια διάγνωσης λιπώδους διήθησης του ήπατος

Διάχυτη υπερηχογένεια ήπατος
Αυξημένη ηχογένεια ήπατος σε σύγκριση με ηχογένεια νεφρών
Ασαφοποίηση αγγειακών τοιχωμάτων

Κατάταξη ως προς τον βαθμό λιπώδους διηθήσης ανάλογα με τα παραπάνω κριτήρια

0:φυσιολογική ηχογένεια
1:ελαφρά αυξημένη ηχογένεια με φυσιολογική απεικόνιση διαφράγματος και αγγείων
2:μέτρια αύξηση ηχογένειας με ελαφρά διαταραχή απεικόνισης διαφράγματος και αγγείων
3:μεγάλη αύξηση ηχογένειας με περιορισμένη απεικόνιση τοιχώματος αγγείων και διαφράγματος

3.Δημογραφικά χαρακτηριστικά/ατομικό και οικογενειακό ιστορικό

Η καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών και η λήψη του ατομικού και του οικογενειακού ιστορικού πραγματοποιήθηκε έπειτα από συνέντευξη με τα άτομα του δείγματος.

Κατά την λήψη του ατομικού ιστορικού, συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες, την συμμόρφωση με κάποια φαρμακευτική αγωγή και ένα μεγάλο αριθμό ασθενειών οι κυριότερες από τις οποίες ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η ηπατίτιδα, η ασθένεια Wilson και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Όσον αφορά το οικογενειακό ιστορικό, έγινε συλλογή πληροφοριών για ένα πλήθος ασθενειών οι κυριότερες από τις οποίες ήταν η λιπώδη διήθηση του ήπατος, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η υπέρταση και σε περίπτωση που οι γονείς των ατόμων είχαν καταλήξει, σημειωνόταν η αιτία.

4.Ανθρωπομετρία

Η ανθρωπομετρία περιελάμβανε την μέτρηση της περιφέρειας μέσης και της περιφέρειας ισχίου, την λήψη του βάρους και την εκτίμηση της σύστασης του σώματος. Το ύψος ήταν αυτοδηλούμενο.

Η μέτρηση της περιφέρειας μέσης πραγματοποιήθηκε με την χρήση μιας μη εκτατής ταινίας με ανατομικό σημείο την πιο στενή περιοχή της μέσης, δηλαδή μεταξύ της τελευταίας πλευράς και πάνω από το επίπεδο του ομφαλού. Σε περίπτωση παχύσαρκων ατόμων, η μέτρηση πραγματοποιούνταν κατά προσέγγιση στην περιοχή του ομφαλού εξασφαλίζοντας την σωστή τοποθέτηση της ταινίας. Ο εθελοντής στεκόταν όρθιος με την κοιλιά χαλαρή, τα πόδια ενωμένα και τα χέρια στο πλάι. Η ταινία τοποθετούνταν σε παράλληλο επίπεδο και η μέτρηση λάμβανε χώρα στο τέλος μιας φυσιολογικής εκπνοής. Όσον αφορά την μέτρηση της περιφέρειας ισχίου, χρησιμοποιήθηκε μια μη εκτατή ταινία με ανατομικό σημείο που εξασφάλιζε πως μετράται η μέγιστη περιφέρεια ισχίου. Ο εθελοντής στεκόταν όρθιος και ο εξεταστής βρισκόταν στο πλάι ώστε να εξασφαλίσει την παράλληλη με το δάπεδο τοποθέτηση της ταινίας.

Η εκτίμηση της σύστασης του σώματος και η μέτρηση του βάρους πραγματοποιήθηκαν με την συσκευή BC-418 (Body composition analyzer BC-418, Japan)

Πρόκειται για ένα μηχάνημα που εκτιμά το ποσοστό σωματικού λίπους, την λιπώδη, την άλιπη και την μυϊκή μάζα του σώματος με βάση δεδομένα της μεθόδου DXA μέσω βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA). Η BIA εκτιμά αυτές τις παραμέτρους μετρώντας την αντίσταση του σώματος. Το λίπος δεν είναι διαπερατό στον ηλεκτρισμό σε αντίθεση με το νερό, το περισσότερο από το οποίο βρίσκεται στο μυϊκό ιστό. Ο βαθμός δυσκολίας με τον οποίο ο ηλεκτρισμός διαπερνά μια ουσία είναι γνωστός ως ηλεκτρική αντίσταση και το ποσοστό λίπους και άλλοι παράμετροι μπορούν να εκτιμηθούν μετρώντας τα επίπεδα της. Μέσω της χρήσης 8 ηλεκτροδίων η συσκευή TANITA BC418 κάνει δυνατή την εκτίμηση διαφορετικής σύστασης σώματος για τα άκρα και την κοιλιά. Αποτελεί ένα απλό, γρήγορο και μη επεμβατικό μέσο εκτίμησης της σύστασης σώματος. Ωστόσο, η αντίσταση του σώματος μπορεί να ποικίλει λόγω αλλαγών στην ποσότητα και την κατανομή του σωματικού νερού (60% του σωματικού βάρους) και αλλαγών στην θερμοκρασία του. Για αυτό τον λόγο πρέπει να εξασφαλίζονται ομοιόμορφες συνθήκες κατά την μέτρηση. Η αντίσταση του σώματος μπορεί να μεταβάλλεται μέσα στην ημέρα. Στην παρούσα μελέτη, για να μειωθεί το σφάλμα που προκύπτει από αυτή την διακύμανση, η μέτρηση πραγματοποιήθηκε :

- 3 ώρες ή περισσότερο μετά την αφύπνιση (το άτομο απέφευγε οποιαδήποτε έντονη σωματική δραστηριότητα μέχρι την μέτρηση)
- 3 ώρες ή περισσότερο μετά το τελευταίο γεύμα
- 12 ώρες ή περισσότερο μετά από έντονη σωματική δραστηριότητα
- μετά από διούρηση

5. Αξιολόγηση αρτηριακή πίεσης/καρδιακής συχνότητας

Η εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό πιεσόμετρο μπράτσου. Λαμβάνονταν δυο μετρήσεις και την τελική τιμή αποτελούσε ο μέσος όρων των δυο μετρήσεων.

6. Αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης

Για την εκτίμηση των μακροχρόνιων διατροφικών συνηθειών των ατόμων του δείγματος χρησιμοποιήθηκε ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης 172 τροφίμων (FFQ 172 Food Items). Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου προέκυψαν δεδομένα σε σχέση με την κατανάλωση ομάδων τροφίμων.

7.Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των ατόμων του δείγματος αξιολογήθηκε με χρήση ενός έγκυρου σύντομου αυτοσυμπληρώμενου ερωτηματολογίου εκτίμησης της φυσικής δραστηριότητας, το HAPAQ (Harokopio Physical Activity Questionnaire). Το ερωτηματολόγιο αυτό συλλέγει πληροφορίες σχετικά με την φυσική δραστηριότητα που πραγματοποιήθηκε από τα άτομα κατά την διάρκεια της εβδομάδας πριν την αξιολόγηση [151].

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των περιγραφικών και διατροφικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 13.0. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος±τυπική απόκλιση και οι ποιοτικές μεταβλητές ως απόλυτες τιμές και ποσοστά. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnorv και αξιολογήθηκε γραφικά. Για την σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο έλεγχος x^2 του Pearson ενώ για την σύγκριση των κανονικών ποσοτικών μεταβλητών ο έλεγχος t test του student και η ανάλυση διακύμανσης ANOVA. Η σύγκριση των μη κανονικών συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τον έλεγχο Mann-Whitney U test και το κριτήριο Kruskal-Wallis. Για τις συνεχείς μεταβλητές, έγινε αποκλεισμός των μέγιστων και ελάχιστων τιμών (±3 τυπική απόκλιση). Ο έλεγχος των συσχετίσεων πραγματοποιήθηκε με μοντέλα πολλάπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης από τα οποία προέκυψαν οι σχετικοί λόγοι για κάθε εξεταζόμενη μεταβλητή. Η στατιστική σημαντικότητα σε όλους τους ελέγχους εκτιμήθηκε σε επίπεδο p=0.05.

Η ανάλυση των γενετικών δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Plink 95. Για την ανάλυση συσχέτισης των πολυμορφισμών των γονιδίων με κατηγορικές μεταβλητές εφαρμόστηκαν μοντέλα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας το προσθετικό (additive) γενετικό μοντέλο ανάλυσης. Έγινε διόρθωση του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας κατά Bonferroni και τελικά η στατιστική σημαντικότητα εκτιμήθηκε σε επίπεδο p=0.0016.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 131 άτομα. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Από τη μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος πάσχουν 106 άτομα (81%) ενώ μόλις 25 (19%) είναι υγιείς ως προς τη νόσο. Η μέση ηλικία των εθελοντών είναι 48.2 (±11.4) έτη. Πρόκειται για 48 (36.6%) άνδρες και 83 (63.3%) γυναίκες. Ο ΔΜΣ των ατόμων είναι 28.3 (±5.6) kg/m^2, δηλαδή στα πλαίσια του υπέρβαρου. Το ολικό λίπος σώματος των ατόμων είναι 30.9 (±9.7) %. Από τα άτομα αυτά, 41 (31.3%) είναι καπνιστές, 10 (7.6%) είναι διαβητικοί τύπου 2 και 68 (51.9%) είναι υπερλιπιδαιμικοί.

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	Δείγμα (N=131)
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	
Ηλικία (έτη)	48.2 ±11.4
Ανδρικό φύλο N (%)	48 (36.6%)
Εκπαίδευση	
-Πρωτοβάθμια	11 (8.4%)
-Δευτεροβάθμια	32 (24.4%)
-Τριτοβάθμια	34 (25.9%)
-Ανώτατη	54 (41.2%)
Καπνιστές N (%)	41 (31.3%)
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	
ΔΜΣ (kg/m^2)	28.3±5.6
Ολικό λίπος σώματος (%)	30.9±9.7
Ιατρικό ιστορικό	
NAFLD	
-Υγιείς N (%)	25 (19%)
-Ασθενείς N (%)	106 (81%)
Διαβητικοί τύπου 2 N (%)	10 (7.6%)
Υπερλιπιδαιμικοί N (%)	68 (51.9%)

Το δείγμα της μελέτης περιλαμβάνει 48 άντρες και 83 γυναίκες. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανάλογα με το φύλο. Από τις 83 γυναίκες του δείγματος οι 69 πάσχουν από NAFLD ενώ από τους 48 άντρες οι 37 είναι ασθενείς. Σημειώνεται πως για έναν άντρα ασθενή δεν υπάρχει πληροφορία σχετικά με το βαθμό λιπώδους διήθησης. Η ηλικία των ανδρών του δείγματος είναι 44.8 (±11.3) έτη ενώ η ηλικία των γυναικών είναι 50.2 (±11.1) έτη.

Πίνακας 2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανάλογα με το φύλο

	Φύλο		
	Άντρες(48)	**Γυναίκες(83)**	**p-value**
Ηλικία(έτη)	44.8±11.3	50.2±11.1	**0.009**
NAFLD			
-Υγιείς N (%)	11(22.9%)	14(16.9%)	
-Ασθενείς ανά βαθμό N			
1	16	38	
2	12	22	
3	8	9	
ΔΜΣ (kg/m^2)	27.7±4.2	28.7±6.3	0.704
Ολικό λίπος σώματος (%)	22.9±6.5	35.5±8.1	**0.000**
Περιφέρεια μέσης/ περιφέρεια ισχίου	0.91±0.08	0.83±0.08	**0.000**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι άνδρες και οι γυναίκες διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς την ηλικία (p=0.009) με τις γυναίκες να εμφανίζουν μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τους άνδρες. Σχετικά με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, οι άνδρες και οι γυναίκες δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς το ΔΜΣ (p> 0.05). Ωστόσο, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς ολικό λίπος σώματος (p=0.000) και το λόγο περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχίου (p=0.000). Όσον αφορά το ολικό λίπος σώματος, οι γυναίκες χαρακτηρίζονται από υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους σε σχέση με τους άνδρες (35.5±8.1 και 22.9±6.5 αντίστοιχα). Σχετικά με το λόγο περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχίου οι άνδρες εμφανίζουν υψηλότερες τιμές σε σχέση με τις γυναίκες (0.91±0.08 και 0.83±0.08 αντίστοιχα) αναδεικνύοντας μια πιο κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

Από την μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος πάσχουν 106 άτομα ενώ μόλις 25 είναι υγιείς ως προς τη νόσο. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με NAFLD και των υγιών ως προς τη νόσο.

Πίνακας 3. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με NAFLD και των υγιών ως προς την νόσο

	Υγιείς (25)	**Ασθενείς (106)**	**P-value**
Δημογραφικά χαρακτηριστικά			
Ηλικία (έτη)	44±11.4	49.2±11.3	**0.044**
Ανδρικό φύλο N (%)	11 (44%)	37 (35%)	0.4
Χρόνια εκπαίδευσης	15.9±4.6	13.8±3.6	**0.004**
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά			
ΔΜΣ (kg/m^2)	25.2±3.2	29±5.8	**0.001**
Ολικό λίπος σώματος (%)	26.4±9.5	32±9.5	**0.01**
Περιφέρεια μέσης/ περιφέρεια ισχίου	0.84±0.06	0.86±0.96	0.213
Βιοχημικά χαρακτηριστικά			
AST (U/L)	21.5±5	20.7±6.2	0.578
ALT (U/L)	22.2±8.3	24.3±11.9	0.473
γGT (U/L)	22.6±14.9	28.4±30.8	0.917
Glu (mg/dl)	83.3±9	91.5±13.9	**0.02**
TC (mg/dl)	180.7±36.8	199.7±40.9	0.07
HDL-c (mg/dl)	52.3±13.5	51.9±14.6	0.904
LDL-c (mg/dl)	113.6±27.3	126.4±37	0.168
TG (mg/dl)	73.6±39.9	113.9±60.1	**0.008**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς με NAFLD και οι υγιείς δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς το φύλο ($p > 0.05$). Αντίθετα, η ηλικία διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με NAFLD και τους υγιείς ($p=0.044$) με τους ασθενείς να χαρακτηρίζονται από υψηλότερη κατά μέσο όρο ηλικία (49.2±11.3 και 44±11.4 αντίστοιχα). Επίσης, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα χρόνια εκπαίδευσης ($p=0.004$) με τα άτομα με NAFLD να χαρακτηρίζονται από εκπαίδευση μικρότερης χρονικής διάρκειας σε σχέση με τους υγιείς (13.8±3.6 και 15.9±4.6 αντίστοιχα).

Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά οι ασθενείς με NAFLD και οι υγιείς δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς το λόγο περιφέρεια μέση/περιφέρεια ισχίου ($p > 0.05$). Ωστόσο, ο ΔΜΣ διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς με NAFLD και τους υγιείς ($p=0.001$). Ο ΔΜΣ των ασθενών βρίσκεται στο ανώτερο όριο του υπέρβαρου (29±5.8) ενώ ο ΔΜΣ των υγιών στο κατώτερο όριο του υπέρβαρου (25.2±3.2). Επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει ως προς το ολικό λίπος σώματος ($p=0.01$). με τους ασθενείς να εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό λίπους σε σχέση με τους υγιείς (32±9.5 και 26.4±9.5 αντίστοιχα).

Σχετικά με τα βιοχημικά χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με NAFLD και οι υγιείς δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς τα επίπεδα των AST, ALT, γGT, TC, HDL-c και LDL-c ($p > 0.05$). Αντίθετα, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα γλυκόζης ($p=0.02$) και τριγλυκεριδίων ($p=0.008$). Οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων (113.9±60mg/dl) σε σχέση με τους υγιείς (73.6±39.9mg/dl) τα οποία όμως κατά μέσο όρο παραμένουν φυσιολογικά (<150mg/dl) [152]. Επίσης, οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης (91.5±13.9mg/dl) σε σχέση με τους υγιείς (83.3±9mg/dl) τα οποία όμως κατά μέσο όρο παραμένουν φυσιολογικά (<100mg/dl) [153].

Το δείγμα της μελέτης περιλαμβάνει 25 υγιή άτομα (βαθμός λιπώδους διήθησης:0) και 106 ασθενείς. Από τους ασθενείς, 54 άτομα έχουν βαθμό λιπωδους διήθησης 1, 34 έχουν βαθμό λιπωδους διήθησης 2 και 17 έχουν βαθμό λιπωδους διήθησης 3. Σημειώνεται πως για έναν ασθενή δεν υπάρχει πληροφορία σχετικά με το βαθμό λιπώδους διήθησης. Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανάλογα με το βαθμό λιπώδους διήθησης.

Πίνακας 4. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανάλογα με τον βαθμό λιπώδου διήθησης

	Βαθμός λιπώδους διήθησης (N)				
	0(25)	**1(54)**	**2(34)**	**3(17)**	**P-value**
Δημογραφικά χαρακτηριστικά					
Ηλικία (έτη)	44.1±114[a,c]	46.6±11.1[b]	50.7±10.6[c]	55.3±10.7[a,b]	**0.005**
Ανδρικό φύλο N	11	16	12	8	0.466
Χρόνια εκπαίδευσης	15.9±4.6[a,b]	13.9±3[b]	14±4.5	13.1±3.2[a]	**0.027**
Καπνιστές N	4	24	**7**	6	0.079
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά					
ΔΜΣ (kg/m^2)	25.2±3.2[c]	26.3±4.4[a,b,c]	31.4±6[a]	33.3±5.1[b]	**0.000**
Ολικό λίπος σώματος(%)	26.4±9.5[a,d]	29.2±8.7[b,c]	34.8±9.6[b,d]	35.9±9[a,c]	**0.001**
Περιφέρεια μέσης/ περιφέρεια ισχίου	0.84±0.64[a,d]	0.82±0.83[b,c]	0.87±0.1[b,d,e]	0.97±0.1[a,c,e]	**0.000**
Ιατρικό ιστορικό					
Υπερλιπιδαιμικοί N	9	23	21	15	**0.002**
Διαβητικοί τύπου 2 N	0	1	4	5	**0.001**
Βιοχημικά χαρακτηριστικά					
AST (U/L)	21.5±5.1	18.9±4.2[a]	21.8±8.3	23.6±4.4[a]	**0.033**
ALT (U/L)	22.2±8.3[a]	20.1±10.8[b,c]	25.4±10.7[b,d]	33.1±12.6[a,c,d]	**0.001**
γGT (U/L)	22.6±14.9	21.2±16.3[a]	24.3±16.6	36.1±29.1[a]	0.153
Glu (mg/dl)	83.3±9 [a,d]	85.2±6.9 [b,c]	94.1±16.2 [b,d]	103.7±15.7 [a,c]	**0.000**
TC (mg/dl)	180.7±36.8	203.7±43.1	198.5±36	195.4±42.9	0.244
HDL-c (mg/dl)	52.3±13.5	56.3±15.2 [a]	47±14.7 [a]	49.5±9.8	0.054
LDL-c (mg/dl)	113.6±27.3	132.1±38.1	126±33.5	116.2±39	0.222
TG (mg/dl)	73.6±39.9 [a,d]	93.9±42.6 [b,c]	127.5±58.3 [b,d]	148.5±80.3 [a,c]	**0.000**

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τα άτομα με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς το φύλο και τις καπνιστικές συνήθειες ($p > 0.05$). Ωστόσο, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ηλικία ($p=0.005$) η οποία αυξάνει όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης. Επίσης, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα χρόνια εκπαίδευσης ($p=0.027$) με τα υγιή άτομα να χαρακτηρίζονται από εκπαίδευση μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας σε σχέση με τους ασθενείς (βαθμός λιπώδους διήθησης:1, 2, 3).

Σχετικά με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τα άτομα με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς το ΔΜΣ ($p=0.000$), το ολικό λίπος σώματος ($p=0.001$) και το λόγο περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχίου ($p=0.000$). Μάλιστα, όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης αυξάνεται και ο ΔΜΣ. Το ίδιο ισχύει και για το ολικό λίπος του σώματος. Όσον αφορά το λόγο περιφέρεια μέση/περιφέρεια ισχίου, όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης των ασθενών, αυξάνεται και ο λόγος αναδεικνύοντας μια πιο κεντρικού τύπου παχυσαρκία κατά την μεταπήδηση σε υψηλότερο βαθμό λιπώδους διήθησης.

Όσον αφορά το ιατρικό ιστορικό, τα άτομα με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς την υπερλιπιδαιμία ($p=0.002$) και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ($p=0.001$). Σχετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης τόσο περισσότερα άτομα πάσχουν από την νόσο. Όσον αφορά την υπερλιπιδαιμία, σε κάθε βαθμό λιπώδους διήθησης ,οι υπερλιπιδαιμικοί ασθενείς με τη νόσο είναι περισσότεροι από τους υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς χωρίς τη νόσο.

Σχετικά με τα βιοχημικά χαρακτηριστικά, τα άτομα με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς τα επίπεδα γGT, TC, HDL-c και LDL-c ($p > 0.05$). Ωστόσο, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τα επίπεδα AST ($p=0.033$), ALT ($p=0.001$), γλυκόζης ($p=0.000$) και τριγλυκεριδίων ($p=0.000$). Όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης τόσο αυξάνονται τα επίπεδα γλυκόζης και τριγλυκεριδίων, αγγίζοντας κατά μέσο όρο τα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε άτομα με βαθμό λιπώδους διήθησης 3 [152-153]. Σχετικά με τα επίπεδα των AST και ALT, αυτά αυξάνονται όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης των ασθενών χωρίς όμως να υπερβαίνουν κατά μέσο όρο τα όρια που θεωρούνται φυσιολογικά [6].

Η πιθανότητα παρουσίας της μη αλκοολικής λιπώδης διήθησης του ήπατος σε σχέση με διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο και ο ΔΜΣ αξιολογήθηκε με μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ηλικία ανεξάρτητα από το φύλο και το ΔΜΣ δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση της νόσου ($p>0.05$). Επίσης, ανεξάρτητα από την ηλικία και το ΔΜΣ το φύλο δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση της νόσου ($p>0.05$). Αντίθετα, αναδείχτηκε μια συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και τη νόσο μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία ($p=0.006$). Ο σχετικός λόγος του ΔΜΣ για τη μη αλκοολική λιπώση διήθηση του ήπατος ήταν 1.195. Επομένως, 1 kg/m^2 διαφορά στα επίπεδα του ΔΜΣ συσχετίστηκε με 19.5% μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση της νόσου, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση που δημιουργήθηκε για να εκτιμήσει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε σχέση με διάφορους παράγοντες

	ΣΛ	**p-value**
Φύλο **(ανεξάρτητα από ηλικία, ΔΜΣ)**	1.279	0.624
Ηλικία (έτη) **(ανεξάρτητα από φύλο, ΔΜΣ)**	1.029	0.178
ΔΜΣ (kg/m^2) **(ανεξάρτητα από φύλο,ηλικία)**	1.195	**0.006**

Ένα μέρος του δείγματος της μελέτης αποτελείται από εθελοντές της μελέτης Thiseas [150]. Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται περιγραφικά χαρακτηριστικά αυτών των ατόμων (25 άτομα). Από την NAFLD πάσχουν 20 άτομα ενώ μόλις 5 είναι υγιείς ως προς τη νόσο. Η ηλικία των εθελοντών είναι 52.4 (±7.3) έτη. Πρόκειται για 14 (56%) άνδρες και 11 (44%) γυναίκες. Ο ΔΜΣ των ατόμων είναι 27.1 (±3.3) kg/m^2, δηλαδή στα πλαίσια του υπέρβαρου. Το ολικό λίπος σώματος των ατόμων είναι 28.7 (±5.9) %. Από αυτά τα άτομα, 11 (44%) είναι καπνιστές, 16 (64%) είναι υπερλιπιδαιμικοί και κανείς δεν είναι διαβητικός τύπου 2.

Πίνακας 6. Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος 25 ατόμων

	Δείγμα (N=25)
Δημογραφικά χαρακτηριστικά	
Ηλικία (έτη)	52.4 ±7.3
Ανδρικό φύλο N (%)	14 (56%)
Εκπαίδευση	
-Πρωτοβάθμια	2 (8%)
-Δευτεροβάθμια	7 (28%)
-Τριτοβάθμια	3 (12%)
-Ανώτατη	13 (52%)
Καπνιστές N (%)	11 (44%)
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	
ΔΜΣ (kg/m^2)	27.1±3.3
Ολικό λίπος σώματος (%)	28.7±5.9
Ιατρικό ιστορικό	
NAFLD	
-Υγιείς N (%)	5 (20%)
-Ασθενείς N (%)	20 (80%)
Διαβητικοί τύπου 2 N (%)	0 (0%)
Υπερλιπιδαιμικοί N (%)	16 (64%)

Για το δείγμα των 25 ατόμων, η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης όπως αυτή εκτιμάται με βάση την κατανάλωση ομάδων τροφίμων παρουσιάζεται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Κατανάλωση ομάδων τροφίμων από τα άτομα του δείγματος

Κατανάλωση	Δείγμα (N=25)
Ομάδες τροφίμων	
Επεξεργασμένα δημητριακά (μερίδες[1]/ημέρα)	2.8±3.5
Ολικής αλέσεως δημητριακά (μερίδες[1]/ημέρα)	1.5±1.7
Φρούτα (μερίδες[2]/ημέρα)	2.5±1.7
Λαχανικά (μερίδες[3]/ημέρα)	5.2±2.2
Όσπρια (μερίδες[4]/εβδομάδα)	2±1.5
Πλήρη γαλακτοκομικάπροϊόντα (μερίδες[5]/ημέρα)	0.5±0.8
Ημίπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα (μερίδες[5]/ημέρα)	0.4±0.6
Άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα (μερίδες[5]/ημέρα)	0±0
Κόκκινο κρέας (μερίδες[6]/εβδομάδα)	4.9±2.8
Επεξεργασμένο κρέας (μερίδες[6]/εβδομάδα)	2±3.2
Πουλερικά (μερίδες[6]/εβδομάδα)	1.8±2
Ψάρια (μερίδες[7]/εβδομάδα)	3±2.3
Θαλασσινά (μερίδες[8]/εβδομάδα)	0.2±0.3
Ξηροί καρποί (μερίδες[9]/εβδομάδα)	4±5.3
Έτοιμο φαγητό (μερίδες[10]/εβδομάδα)	1.4±2.5
Γλυκά (μερίδες[11]/εβδομάδα)	10.9±8.9
Αναψυκτικά (μερίδες[12]/ημέρα)	0.1±0.2

[1] Ψωμί:30γρ, δημητριακά:20γρ, χυλοπίτες/μακαρόνια:120γρ, ρύζι:90γρ, παξιμάδια:25γρ
[2] 1 μέτριο για τα περισσότερα φρούτα, καρπούζι/πεπόνι:1 φέτα, φράουλες/κεράσια/σταφύλια:1 φλιτζάνι, βερύκοκα: 4 μικρά, σύκα:3 μέτρια, αποξηραμένα φρούτα:2 τεμάχια
[3] 75γρ
[4] 180γρ
[5] Γάλα:240γρ, γιαούρτι:200γρ
[6] 75γρ
[7] Μικρά ψάρια:60γρ, μεγάλα ψάρια:75γρ
[8] 250γρ
[9] 15γρ
[10] Πίτα με γύρο ή καλαμάκι:1 τεμάχιο, πίτσα:1 μέτριο κομμάτι, χοτ ντογκ:1 τεμάχιο, χάμπουργκερ: 1 τεμάχιο, κλαμπ σαντουιτς:1 τεμάχιο
[11] 100γρ
[12] 240ml

Το δείγμα των 25 ατόμων περιλαμβάνει 20 ασθενείς με NAFLD και 5 υγιείς ως προς τη νόσο. Στον πίνακα 8 παρουσιάζεται η κατανάλωση ομάδων τροφίμων από τους ασθενείς και τους υγιείς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, αυτοί δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς την κατανάλωση των ομάδων τροφίμων ($p>0.05$).

Πίνακας 8. Κατανάλωση ομάδων τροφίμων από τους ασθενείς με NAFLD και τους υγιείς ως προς τη νόσο

Κατανάλωση	Ασθενείς (20)	Υγιείς (5)	p-value
Ομάδες τροφίμων			
Επεξεργασμένα δημητριακά (μερίδες/ημέρα)	2.9±3.7	2.7±3	0.786
Ολικής αλέσεως δημητριακά (μερίδες/ημέρα)	1.2±1.6	2.5±1.7	0.189
Φρούτα (μερίδες/ημέρα)	2.7±1.7	1.9±1.4	0.541
Λαχανικά (μερίδες/ημέρα)	5.4±2.4	4.4±1.4	0.342
Όσπρια (μερίδες/εβδομάδα)	2.1±1.5	2±1.9	0.734
Πλήρη γαλακτοκομικάπροϊόντα (μερίδες/ημέρα)	0.5±0.8	0.7±1	0.804
Ημίπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα (μερίδες/ημέρα)	0.2±0.4	0.8±1	0.278
Άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα (μερίδες/ημέρα)	0±0	0±0	1
Κόκκινο κρέας (μερίδες/εβδομάδα)	4.7±2.4	5.6±4	0.865
Επεξεργασμένο κρέας (μερίδες/εβδομάδα)	1.8±3.3	3±3.1	0.321
Πουλερικά (μερίδες/εβδομάδα)	1.9±2.6	1±0.9	0.322
Ψάρια (μερίδες/εβδομάδα)	3.2±2.3	2.6±2.4	0.358
Θαλασσινά (μερίδες/εβδομάδα)	0.2±0.3	0.2±0.2	0.760
Ξηροί καρποί (μερίδες/εβδομάδα)	3.4±4.7	6.3±7.4	0.656
Έτοιμο φαγητό (μερίδες/εβδομάδα)	1±1.9	2.7±4.1	0.350
Γλυκά (μερίδες/εβδομάδα)	11.7±9.5	7.3±4.8	0.359
Αναψυκτικά (μερίδες/ημέρα)	0.07±0.2	0.1±0.2	0.552

Η πιθανότητα εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδης διήθησης του ήπατος σε σχέση με την κατανάλωση ομάδων τροφίμων ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία αξιολογήθηκε με μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από αυτό τον έλεγχο. Σημειώνεται πως στην ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκε η ομάδα των άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων καθώς όπως φαίνεται από τον πίνακα 7, τα άτομα δεν καταναλώνουν τέτοια τρόφιμα.

Πίνακας 9. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση που δημιουργήθηκε για να εκτιμήσει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε σχέση με την κατανάλωση ομάδων τροφίμων ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία

Κατανάλωση	ΣΛ	p-value
Ομάδες τροφίμων		
Επεξεργασμένα δημητριακά (μερίδες/ημέρα)	1.060	0.784
Ολικής αλέσεως δημητριακά (μερίδες/ημέρα)	0.429	**0.064**
Φρούτα (μερίδες/ημέρα)	1.283	0.531
Λαχανικά (μερίδες/ημέρα)	1.340	0.336
Όσπρια (μερίδες/εβδομάδα)	1.110	0.787
Πλήρη γαλακτοκομικάπροϊόντα (μερίδες/ημέρα)	0.981	0.976
Ημίπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα (μερίδες/ημέρα)	0.014	**0.054**
Κόκκινο κρέας (μερίδες/εβδομάδα)	0.959	0.829
Επεξεργασμένο κρέας (μερίδες/εβδομάδα)	0.976	0.884
Πουλερικά (μερίδες/εβδομάδα)	1.413	0.460
Ψάρια (μερίδες/εβδομάδα)	1.139	0.608
Θαλασσινά (μερίδες/εβδομάδα)	1.296	0.893
Ξηροί καρποί (μερίδες/εβδομάδα)	0.923	0.373
Έτοιμο φαγητό (μερίδες/εβδομάδα)	0.840	0.412
Γλυκά (μερίδες/εβδομάδα)	1.146	0.193
Αναψυκτικά (μερίδες/ημέρα)	0.274	0.645

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, έπειτα από έλεγχο για την ηλικία και το φύλο, η κατανάλωση καμίας από τις ομάδες τροφίμων δεν συσχετίστηκε με την παρουσία της νόσου ($p>0.05$). Ωστόσο, για την κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως και ημίπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία αναδείχτηκε μια τάση για συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου ($p=0.064$ και $p=0.054$ αντίστοιχα). Ο σχετικός λόγος της κατανάλωσης δημητριακών ολικής αλέσεως για τη μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος ήταν 0.429. Επομένως, διαφορά στην κατανάλωση τους κατά 1 μερίδα έτεινε να μειώνει κατά 57.1% την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο. Επίσης, ο σχετικός λόγος της κατανάλωσης ημίπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων για τη νόσο ήταν 0.014. Επομένως, διαφορά στην κατανάλωση τους κατά 1 μερίδα έτεινε να μειώνει κατά 98.6% την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου έπειτα από έλεγχο ως προς την ηλικία και το φύλο.

Έπειτα από βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τους γενετικούς πολυμορφισμούς που συσχετίζονται με τον κίνδυνο για εμφάνιση της NAFLD, διερευνήθηκε η παρουσία 31 γενετικών πολυμορφισμών στα άτομα που ήταν εθελοντές στην μελέτη Thiseas [150]. Στο δείγμα αυτό (25 άτομα) είχε πραγματοποιηθεί ανάλυση του γονιδιώματος. Πρόκειται για 20 ασθενείς με NAFLD και 5 υγιείς ως προς τη νόσο. Στον πίνακα 10 παρουσιάζονται 31 γενετικοί πολυμορφισμοί που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της νόσου, η συχνότητα εμφάνισης των αλληλόμορφων κινδύνου για τη νόσο στο δείγμα (EAF) και στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό (EF). Σημειώνεται πως το ποσοστό επιτυχίας της γονοτύπησης των υπό διερεύνηση πολυμορφισμών ήταν 100%. Εξαίρεση αποτελεί ο πολυμορφισμός rs11605924 του γονιδίου CRY2 όπου το ποσοστό επιτυχίας της γονοτύπησης ήταν 72% με διαθέσιμη πληροφορία για 18 άτομα και ο πολυμορφισμός rs9939609 του γονιδίου FTO όπου το ποσοστό επιτυχίας της γονοτύπησης ήταν 92% με διαθέσιμη πληροφορία για 23 άτομα. Επίσης, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που δημιουργήθηκε για να εκτιμήσει την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε σχέση με την παρουσία των αλληλόμορφων κινδύνου των γενετικών πολυμορφισμών ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση, έπειτα από έλεγχο για την ηλικία και το φύλο, η παρουσία κανενός αλληλόμορφου των γενετικών πολυμορφισμών δεν συσχετίστηκε με την παρουσία της νόσου ($p>0.0016$). Ωστόσο, για το αλληλόμορφο C του πολυμορφισμού rs560887 του γονιδίου G6PC2 και για το αλληλόμορφο A του πολυμορφισμού rs7034200 του γονιδίου GLIS3, ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία αναδείχτηκε μια τάση για συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου ($p=0.0493$ και $p=0.0541$ αντίστοιχα). Για τον πολυμορφισμό rs560887 του γονιδίου G6PC2, οι φέροντες 1 αλληλομόρφου C έτειναν να έχουν κατά 97% μικρότερη πιθανότητα να πάσχουν από τη νόσο σε σχέση με τους φέροντες κανενός αλληλομόρφου C ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία (OR: 0.03). Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του αλληλόμορφου στο δείγμα ήταν 64% σε συμφωνία με την συχνότητα εμφάνισης του στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό που είναι 67.4%. Για τον πολυμορφισμό rs7034200 του γονιδίου GLIS3, οι φέροντες 1 αλληλομόρφου A έτειναν να έχουν κατά 79.4 % μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από τη νόσο σε σχέση με τους φέροντες κανενός αλληλομόρφου A έπειτα από έλεγχο ως προς την ηλικία και το φύλο (OR: 1.794). Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του αλληλόμορφου στο δείγμα ήταν 58% σε συμφωνία με την συχνότητα εμφάνισης του στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό που είναι 52.5%.

Πίνακας 10.Γενετικοί πολυμορφισμοί και συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία

Χρωμόσωμα	SNP	Γονίδιο	Αλληλόμορφο κινδύνου	EAF	AF (Europe)	SNP call rate	N(άτομα)	OR	p-value
1	rs1801131	MTHFR	G	0.28	0.358	1	25	0.9706	0.9765
1	rs1801133	MTHFR	T	0.42	0.310	1	25	0.7784	0.7779
1	rs340874	PROX1	C	0.72	0.508	1	25	1.1284	0.8613
2	rs780094	GCKR	A	0.54	0.394	1	25	1.6844	0.2
2	rs560887	G6PC2	C	0.64	0.674	1	25	0.03	**0.0493**
3	rs1801282	PPARγ	G	0.06	0.076	1	25	9.52	0.9988
3	rs11708067	ADCY5	A	0.88	0.774	1	25	1.548	0.4628
3	rs11920090	SLC2A2	T	0.12	-	1	25	0.086	0.6055
3	rs3774262	ADIPOQ	G	0.84	-	1	25	1.6895	0.2678
3	rs6444175	ADIPOQ	A	0.26	0.292	1	25	0.5967	0.6082
4	rs7693203	MTTP	T	0.3	0.257	1	25	0.2541	0.1091
6	rs2267668	PPARδ	G	0.18	0.181	1	25	1.47	0.7148
7	rs2191349	DCKB	T	0.5	0.467	1	25	0.84	0.0842
7	rs4607517	GCK	A	0.12	0.195	1	25	2.044	0.573
8	rs4240624	PPP1R3B	A	0.92	0.925	1	25	1.2283	0.8428
8	rs11558471	SLC30A8	A	0.62	0.748	1	25	0.663	0.7038
9	rs7034200	GLIS3	A	0.58	0.525	1	25	1.794	**0.0541**
10	rs17216282	ABCC2	G	0.12	0.932	1	25	1.317	0.819
10	rs8187710	ABCC2	A	0.12	0.067	1	25	0.683	0.819
10	rs10885122	ADRA2A	G	0.88	0.900	1	25	2.061	0.5192
10	rs4506565	TCF7L2	T	0.32	0.267	1	25	1.772	0.4704
10	rs7903146	TCF7L2	T	0.32	0.279	1	25	1.772	0.4704
11	rs11605924	CRY2	A	0.5	0.542	0.72	18	1.188	0.8629
11	rs7944584	MADD	A	0.22	0.712	1	25	1.221	0.8171
11	rs174550	FADS1	C	0.4	0.333	1	25	0.7212	0.6352
11	rs10830963	MTNR1B	G	0.36	0.300	1	25	3.427	0.1851
12	rs35767	IGF-1	T	0.26	0.115	1	25	1.688	1.5584
16	rs9939609	FTO	A	0.3478	0.449	0.92	23	0.9271	0.9136
17	rs6503695	STAT3	T	0.26	0.675	1	25	2.677	0.1049
17	rs744166	STAT3	G	0.32	0.441	1	25	1.884	0.4265
19	rs2228603	NCAN	T	0.06	1	1	25	0.6578	0.7603

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρόσφατα, η συμμετοχή της διατροφής και της γενετικής προδιάθεσης στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος συγκεντρώνει ολοένα και μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Ωστόσο, έως τώρα ο δυνητικός ρόλος των διατροφικών συνηθειών και διαφόρων γενετικών πολυμορφισμών ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου έχει ελάχιστα διερευνηθεί. Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της γενετικής προδιάθεσης και της διατροφής στον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD.

Αρχικά, παρουσιάστηκαν οι διαφορές στα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά και το ιστορικό κάποιων ασθενειών ανάμεσα στους ασθενείς με NAFLD και τους υγιείς ως προς τη νόσο και επακόλουθα ανάμεσα στα άτομα με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης. Στη συνέχεια, έγινε παρουσίαση της συσχέτισης περιγραφικών χαρακτηριστικών με την εμφάνιση της NAFLD. Επίσης, παρουσιάστηκαν οι διαφορές στην κατανάλωση ομάδων τροφίμων ανάμεσα στους υγιείς και τους ασθενείς και η συσχέτιση της κατανάλωσης αυτών των ομάδων με την εμφάνιση της νόσου. Τέλος, έγινε παρουσίαση της συχνότητας των αλληλόμορφων κινδύνου γενετικών πολυμορφισμών που συσχετίζονται με τη νόσο και της συσχέτισης της παρουσίας τους με την εμφάνιση της νόσου.

Όσον αφορά τη σχέση της νόσου με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η συγκεκριμένη μελέτη προτείνει πως η ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των υγιών ως προς τη νόσο αλλά και μεταξύ των ατόμων με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από υψηλότερη ηλικία και όσο αυξάνεται ο βαθμός λιπώδους διήθησης αυξάνεται και η ηλικία των ατόμων. Ωστόσο, αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση δεν κατέληξαν σε κάποια συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της νόσου μετά από έλεγχο για το φύλο και το ΔΜΣ. Η βιβλιογραφία προτείνει πως ο επιπολασμός της νόσου αυξάνει με την ηλικία με τα άτομα 40-49 ετών να έχουν την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης [6]. Βέβαια, στην Ιταλική μελέτη «Διόνυσος», ηλικία ≥66 έτη ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης για φυσιολογικό ήπαρ και AFLD σε σύγκριση με την NAFLD προτείνοντας πως η ηλικία μπορεί να είναι προστατευτικός παράγοντας για τη νόσο [22]. Επίσης, οι ασθενείς με κάθε βαθμό λιπώδους διήθησης χαρακτηρίζονταν από χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο σε σχέση με τους υγιείς. Σε συμφωνία με την Ιταλική μελέτη «Διόνυσος» [22], δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το φύλο

ανάμεσα στους ασθενείς και τους υγιείς. Αυτό αντιτίθεται με δεδομένα που δείχνουν πως η νόσος εμφανίζεται πιο συχνά στο ανδρικό φύλο [6].

Σχετικά με την σχέση της νόσου με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τα αποτελέσματα προτείνουν πως ο ΔΜΣ και το ολικό λίπος σώματος διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των υγιών ως προς τη νόσο αλλά και μεταξύ των ατόμων με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από υψηλότερο ΔΜΣ ο οποίος αυξάνεται κατά την μεταπήδηση των ασθενών σε υψηλότερο βαθμό λιπώδους διήθησης. Για τους ασθενείς, βρίσκεται στο ανώτερο όριο του υπέρβαρου ενώ για τους υγιείς στο κατώτερο όριο του υπέρβαρου. Μάλιστα, αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση κατέληξαν σε συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της νόσου ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία. Ουσιαστικά, 1 kg/m^2 διαφορά στα επίπεδα του ΔΜΣ συσχετίστηκε με 19.5% μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση της νόσου, έπειτα από έλεγχο για την ηλικία και το φύλο. Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με την βιβλιογραφία που προτείνει πως το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία είναι ξεκάθαρα συνδεδεμένα με την NAFLD με την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου να αυξάνεται με το μέγεθος της παχυσαρκίας [24]. Σχετικά με το ολικό λίπος σώματος, οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από υψηλότερο ολικό λίπος το οποίο αυξάνεται κατά την μεταπήδηση των ασθενών σε υψηλότερο βαθμό λιπώδους διήθησης. Μάλιστα, η αυξημένη λιπώδης μάζα συγκεντρώνει μεγάλο ενδιαφέρον με πρόσφατη αναγνώριση του λιποκυττάρου ως ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει αδιποκίνες οι οποίες εμπλέκονται στην παθογένεση της NAFLD και της NASH μέσω της μεταβολικής, προφλεγμονώδους και αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας τους [26]. Τέλος, έγινε εμφανής στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το λόγο περιφέρεια μέση/περιφέρεια ισχίου μεταξύ των ατόμων με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης. Ουσιαστικά, όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης των ασθενών, αυξάνεται και ο λόγος αναδεικνύοντας μια πιο κεντρικού τύπου παχυσαρκία κατά την μεταπήδηση τους σε υψηλότερο βαθμό λιπώδους διήθησης σε συμφωνία με την βιβλιογραφία που χαρακτηρίζει τον ρόλο της κεντρικής παχυσαρκίας ως κρίσιμο για την NAFLD [14].

Αναφορικά με τη σχέση της νόσου με τα βιοχημικά χαρακτηριστικά, τα αποτελέσματα προτείνουν πως τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και γλυκόζης διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών με NAFLD και των υγιών ως προς τη νόσο αλλά και μεταξύ των ατόμων με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης. Σχετικά με τα τριγλυκερίδια, οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους υγιείς τα οποία

όμως κατά μέσο όρο παραμένουν φυσιολογικά (<150mg/dl) [152]. Ωστόσο, όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης τόσο αυξάνονται τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, αγγίζοντας κατά μέσο όρο τα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε άτομα με βαθμό λιπώδους διήθησης 3 [152]. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η NAFLD σχετίζεται με την δυσλιπιδαιμία και μάλιστα το 64% των ασθενών πάσχει από υπερτριγλυκαιριδαιμία [17]. Όσον αφορά την γλυκόζη, οι ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους υγιείς τα οποία όμως κατά μέσο όρο παραμένουν φυσιολογικά (<100mg/dl) [153]. Ωστόσο, όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης τόσο αυξάνονται τα επίπεδα γλυκόζης, αγγίζοντας κατά μέσο όρο τα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε άτομα με βαθμό λιπώδους διήθησης 3 [153]. Επίσης, τα επίπεδα ALT και AST διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ατόμων με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης. Μάλιστα, τα επίπεδα τους αυξάνονται όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης των ασθενών παραμένοντας όμως κατά μέσο όρο μέσα στα φυσιολογικά όρια [6] σε συμφωνία με την παρατήρηση πως σε 78% των ασθενών με τη νόσο τα επίπεδα τους είναι φυσιολογικά [19].

Επίσης, η συγκεκριμένη μελέτη προτείνει πως τα άτομα με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς την υπερλιπιδαιμία και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Όσον αφορά τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όσο αυξάνει ο βαθμός λιπώδους διήθησης τόσο περισσότερα άτομα πάσχουν από την νόσο σε συμφωνία με την βιβλιογραφία που υποστηρίζει πως ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της NAFLD [15]. Επίσης, σε κάθε βαθμό λιπώδους διήθησης, οι υπερλιπιδαιμικοί ασθενείς με τη νόσο είναι περισσότεροι από τους υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς χωρίς τη νόσο.

Όσον αφορά την σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και της νόσου, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης προτείνουν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανάλωση ομάδων τροφίμων από τους ασθενείς και τους υγιείς. Κατά την πραγματοποίηση πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, έπειτα από έλεγχο ως προς την ηλικία και το φύλο, η κατανάλωση καμίας από τις ομάδες τροφίμων δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση της νόσου. Ωστόσο, για την κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως και ημίπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία αναδείχτηκε μια τάση για συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου. Μάλιστα, διαφορά στην κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως κατά 1 μερίδα έτεινε να μειώνει κατά 57.1% την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο. Επίσης, διαφορά στην κατανάλωση ημίπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων κατά 1 μερίδα

έτεινε να μειώνει κατά 98.6% την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, έπειτα από έλεγχο ως προς την ηλικία και το φύλο. Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να συσχετίζουν την κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων και γαλακτοκομικών προϊόντων με την εμφάνιση της νόσου. Πιθανά η τάση των δημητριακών ολικής αλέσεως να μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου να οφείλεται στην αυξημένη περιεκτικότητα τους σε φυτικές ίνες η πρόσληψη των οποίων συμβάλλει στην διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και ελεύθερων λιπαρών οξέων σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση και NASH [116].

Όσον αφορά την σχέση της παρουσίας των αλληλόμορφων κινδύνου των γενετικών πολυμορφισμών που συσχετίζονται με τη νόσο και την εμφάνιση της νόσου, η μελέτη δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας των αλληλόμορφων κινδύνου των υπό διερεύνηση γενετικών πολυμορφισμών και την εμφάνιση της νόσου έπειτα από έλεγχο για την ηλικία και το φύλο. Ωστόσο, για το αλληλόμορφο C του πολυμορφισμού rs560887 του γονιδίου G6PC2 και για το αλληλόμορφο A του πολυμορφισμού rs7034200 του γονιδίου GLIS3, ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία αναδείχτηκε μια τάση για συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου. Για τον πολυμορφισμό rs560887 του γονιδίου G6PC2, οι φέροντες 1 αλληλομόρφου C έτειναν να έχουν κατά 97% μικρότερη πιθανότητα να πάσχουν από τη νόσο σε σχέση με τους φέροντες κανενός αλληλομόρφου C ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία. Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του αλληλόμορφου στο δείγμα ήταν 64% σε συμφωνία με την συχνότητα εμφάνισης του στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό που είναι 67.4%. Για τον πολυμορφισμό rs7034200 του γονιδίου GLIS3, οι φέροντες 1 αλληλομόρφου A έτειναν να έχουν κατά 79.4 % μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από τη νόσο σε σχέση με τους φέροντες κανενός αλληλομόρφου A έπειτα από έλεγχο ως προς την ηλικία και το φύλο. Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του αλληλόμορφου στο δείγμα ήταν 58% σε συμφωνία με την συχνότητα εμφάνισης του στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό που είναι 52.5%. Το γονίδιο G6PC2 κωδικοποιεί ένα ένζυμο το οποίο είναι μέρος ενός μεμβρανικού συστήματος υπεύθυνου για την υδρόλυση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, το τελικό στάδιο της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης, επιτρέποντας την απελευθέρωση της γλυκόζης στην κυκλοφορία. Βρίσκεται στα νησίδια του παγκρέατος αλλά δεν ξεπερνά την δραστηριότητα της φωσφουδρολάσης. Είναι ο κύριος στόχος των αυτοάνοσων μηχανισμών στον σακχαρώδη διαβήτη [154]. Το γονίδιο GLIS3 κωδικοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα GLIS ο οποίος ενεργοποιεί και αναστέλλει την μεταγραφή [155]. Ο Dupuis και συνεργάτες έπειτα από μεταανάλυση 21 μελετών GWAS που αξιολόγησαν την συσχέτιση μεταξύ της γλυκόζης νηστείας, της ινσουλίνης νηστείας, του HOMA-B και του HOMA-IR και της παρουσίας

γενετικών πολυμορφισμών, διερεύνησαν την παρουσία 25 SNPs σε 76.558 άτομα. Ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας του αλληλόμορφου A του πολυμορφισμού rs7034200 του γονιδίου GLIS3 και των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος και τον HOMA-B [155]. Μάλιστα, μεταβολή στην έκφραση του γονιδίου GLIS3 μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 ευνοώντας την απόπτωση των β κυττάρων [156]. Από την μεταανάλυση, αναδείχτηκε συσχέτιση της παρουσίας του αλληλόμορφου C του πολυμορφισμού rs560887 του γονιδίου G6PC2 με τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος και τον HOMA-B [155]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα που να συσχετίζουν την παρουσία των πολυμορφισμών rs7034200 και rs560887 με την εμφάνιση της NAFLD. Η τάση των αλληλόμορφων κινδύνου αυτών των πολυμορφισμών να σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου πιθανά διαμεσολαβείται μέσω της επίδρασης τους στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και στον HOMA-B και της σχέσης τους με τον σακχαρώδη διαβήτη. Άλλωστε ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της NAFLD [15]. Σύμφωνα με μελέτη στην Ιαπωνία, από την νόσο πάσχει το 27% των ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, το 43% των ατόμων με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και το 62% των ατόμων με νεοδιαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [16]. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μελέτη προτείνει πως η παρουσία του αλληλόμορφου C του πολυμορφισμού rs560887 του γονιδίου G6PC2 σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε αντίθεση με την βιβλιογραφία που υποστηρίζει πως πρόκειται για αλληλόμορφο κινδύνου. Εν αντιθέσει, για το αλληλόμορφο A του πολυμορφισμού rs7034200 του γονιδίου GLIS3, τα αποτελέσματα της μελέτης βρίσκονται σε συμφωνία με την βιβλιογραφία.

Περιορισμό της παρούσας μελέτης αποτελεί το μικρό δείγμα, κάτι που εμποδίζει την πλήρη ανάδειξη των διαφορών μεταξύ των ασθενών και των υγιών και μεταξύ των ασθενών με διαφορετικό βαθμό λιπώδους διήθησης. Δύσκολη καθίσταται η διεξαγωγή στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων της κατανάλωσης των ομάδων τροφίμων και της παρουσίας γενετικών πολυμορφισμών με τη νόσο. Επίσης, η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών των ατόμων και επομένως της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων με ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων πιθανώς ενέχει κάποιο σφάλμα, καθώς οι εξεταζόμενοι μπορεί να υποεκτιμούν ή να υπερεκτιμούν την διατροφική τους πρόσληψη.

Η σημασία της επιδημιολογικής μελέτης είναι μεγάλη καθώς στον διεθνή χώρο υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με το ρόλο της διατροφής και της γενετικής προδιάθεσης στον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD. Η στρατολόγηση περισσότερων ατόμων και επομένως η αύξηση του δείγματος σε 450 άτομα συνολικά πιθανώς να αναδείξει πιο

ισχυρές διαφορές και συσχετίσεις και να οδηγήσει στην διεξαγωγή περισσότερο στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Στο μέλλον, η ανάλυση του γονιδιώματος στα άτομα του δείγματος θα επιτρέψει την διεξαγωγή συσχετίσεων μεταξύ ενός μεγάλου αριθμού γενετικών πολυμορφισμών και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου καθώς και την διερεύνηση της ύπαρξης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων ως προς την ανάπτυξη της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Guidelines, W.G.O.G., *Nonalcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis.* 2012.
2. Ahmed, M.H., E.O. Abu, and C.D. Byrne, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities?* Prim Care Diabetes, 2010. **4**(3): p. 129-37.
3. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association.* Am J Gastroenterol, 2012. **107**(6): p. 811-26.
4. Tarantino, G., *Should nonalcoholic fatty liver disease be regarded as a hepatic illness only?* World J Gastroenterol, 2007. **13**(35): p. 4669-72.
5. Grundy, S.M., *Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(11): p. 2243-4.
6. Paschos, P. and K. Paletas, *Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome.* Hippokratia, 2009. **13**(1): p. 9-19.
7. Kotronen, A. and H. Yki-Jarvinen, *Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(1): p. 27-38.
8. Kotronen, A., et al., *Liver fat in the metabolic syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3490-7.
9. Zois, C.D., et al., *Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece.* World J Gastroenterol, 2010. **16**(31): p. 3944-9.
10. Browning, J.D., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity.* Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1387-95.
11. Baldridge, A.D., et al., *Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study.* J Pediatr, 1995. **127**(5): p. 700-4.
12. Bedogni, G., et al., *Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study.* Hepatology, 2005. **42**(1): p. 44-52.
13. Adams, L.A., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study.* Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 113-21.
14. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome.* Diabetes, 2001. **50**(8): p. 1844-50.
15. Gupte, P., et al., *Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus.* J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(8): p. 854-8.
16. Jimba, S., et al., *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults.* Diabet Med, 2005. **22**(9): p. 1141-5.
17. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome.* Hepatology, 2003. **37**(4): p. 917-23.
18. Preiss, D. and N. Sattar, *Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations.* Clin Sci (Lond), 2008. **115**(5): p. 141-50.
19. Adams, L.A. and J.A. Talwalkar, *Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease.* J Clin Gastroenterol, 2006. **40 Suppl 1**: p. S34-8.
20. Karcaaltincaba, M. and O. Akhan, *Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing.* Eur J Radiol, 2007. **61**(1): p. 33-43.
21. Angulo, P., et al., *The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD.* Hepatology, 2007. **45**(4): p. 846-54.

22. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.* QJM, 2010. **103**(2): p. 71-83.
23. Liu, Q., S. Bengmark, and S. Qu, *The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Lipids Health Dis, 2010. **9**: p. 42.
24. Petta, S., C. Muratore, and A. Craxi, *Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future.* Dig Liver Dis, 2009. **41**(9): p. 615-25.
25. Finelli, C. and G. Tarantino, *What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease?* World J Gastroenterol, 2013. **19**(6): p. 802-12.
26. Mirza, M.S., *Obesity, Visceral Fat, and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* ISRN Gastroenterol, 2011. **2011**: p. 592404.
27. Tsochatzis, E.A., G.V. Papatheodoridis, and A.J. Archimandritis, *Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy.* Mediators Inflamm, 2009. **2009**: p. 831670.
28. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* Gastroenterology, 1998. **114**(4): p. 842-5.
29. Donnelly, K.L., et al., *Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* J Clin Invest, 2005. **115**(5): p. 1343-51.
30. Sanyal, A.J., *Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease.* Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2005. **2**(1): p. 46-53.
31. Adams, L.A., P. Angulo, and K.D. Lindor, *Nonalcoholic fatty liver disease.* CMAJ, 2005. **172**(7): p. 899-905.
32. Madan, K., et al., *Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).* J Clin Gastroenterol, 2006. **40**(10): p. 930-5.
33. Neuschwander-Tetri, B.A. and S.H. Caldwell, *Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference.* Hepatology, 2003. **37**(5): p. 1202-19.
34. Qureshi, K. and G.A. Abrams, *Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease.* World J Gastroenterol, 2007. **13**(26): p. 3540-53.
35. Hooper, A.J., L.A. Adams, and J.R. Burnett, *Genetic determinants of hepatic steatosis in man.* J Lipid Res, 2011. **52**(4): p. 593-617.
36. Wagenknecht, L.E., et al., *Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort.* Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(6): p. 1240-6.
37. Schwimmer, J.B., et al., *Heritability of nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1585-92.
38. Marchesini, G., et al., *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance.* Am J Med, 1999. **107**(5): p. 450-5.
39. Sanyal, A.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities.* Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1183-92.
40. Lieber, C.S., et al., *Model of nonalcoholic steatohepatitis.* Am J Clin Nutr, 2004. **79**(3): p. 502-9.
41. Deng, Q.G., et al., *Steatohepatitis induced by intragastric overfeeding in mice.* Hepatology, 2005. **42**(4): p. 905-14.
42. Sahai, A., et al., *Obese and diabetic db/db mice develop marked liver fibrosis in a model of nonalcoholic steatohepatitis: role of short-form leptin receptors and osteopontin.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004. **287**(5): p. G1035-43.
43. Bellentani, S., et al., *Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy.* Ann Intern Med, 2000. **132**(2): p. 112-7.
44. Hamaguchi, M., et al., *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease.* Ann Intern Med, 2005. **143**(10): p. 722-8.
45. Wang, Y., et al., *Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease.* Exp Ther Med, 2013. **6**(1): p. 77-84.

46. Zelber-Sagi, S., V. Ratziu, and R. Oren, *Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence.* World J Gastroenterol, 2011. **17**(29): p. 3377-89.
47. Cave, M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition.* J Nutr Biochem, 2007. **18**(3): p. 184-95.
48. Koteish, A. and A.M. Diehl, *Animal models of steatosis.* Semin Liver Dis, 2001. **21**(1): p. 89-104.
49. Church, T.S., et al., *Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2006. **130**(7): p. 2023-30.
50. Perseghin, G., et al., *Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans.* Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 683-8.
51. Hannukainen, J.C., et al., *Increased physical activity decreases hepatic free fatty acid uptake: a study in human monozygotic twins.* J Physiol, 2007. **578**(Pt 1): p. 347-58.
52. Speliotes, E.K., et al., *Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits.* PLoS Genet, 2011. **7**(3): p. e1001324.
53. Adams, L.A., et al., *Association between liver-specific gene polymorphisms and their expression levels with nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2013. **57**(2): p. 590-600.
54. Romeo, S., et al., *Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease.* Nat Genet, 2008. **40**(12): p. 1461-5.
55. Sookoian, S., et al., *A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity.* J Lipid Res, 2009. **50**(10): p. 2111-6.
56. Rauch, U., K. Feng, and X.H. Zhou, *Neurocan: a brain chondroitin sulfate proteoglycan.* Cell Mol Life Sci, 2001. **58**(12-13): p. 1842-56.
57. Beer, N.L., et al., *The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver.* Hum Mol Genet, 2009. **18**(21): p. 4081-8.
58. Agius, L., *Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism.* Biochem J, 2008. **414**(1): p. 1-18.
59. Burger, M., et al., *Crystal structure of the predicted phospholipase LYPLAL1 reveals unexpected functional plasticity despite close relationship to acyl protein thioesterases.* J Lipid Res, 2012. **53**(1): p. 43-50.
60. Speeckaert, M., et al., *Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism.* Clin Chim Acta, 2006. **372**(1-2): p. 33-42.
61. Delanote, V., J. Vandekerckhove, and J. Gettemans, *Plastins: versatile modulators of actin organization in (patho)physiological cellular processes.* Acta Pharmacol Sin, 2005. **26**(7): p. 769-79.
62. Targher, G., et al., *Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007. **17**(7): p. 517-24.
63. Takiishi, T., et al., *Vitamin D and diabetes.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(2): p. 419-46, table of contents.
64. Luo, W., et al., *Identification of polymorphisms associated with hypertriglyceridemia and prolonged survival induced by bexarotene in treating non-small cell lung cancer.* Anticancer Res, 2011. **31**(6): p. 2303-11.
65. Kaser, S., et al., *Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis.* Gut, 2005. **54**(1): p. 117-21.
66. Musso, G., et al., *Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH.* Hepatology, 2008. **47**(4): p. 1167-77.
67. Wong, V.W., et al., *Genetic polymorphisms of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese people.* J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(6): p. 914-21.

68. Wang, Z.L., et al., *Correlation between adiponectin polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease with or without metabolic syndrome in Chinese population.* J Endocrinol Invest, 2008. **31**(12): p. 1086-91.
69. Shulman, A.I. and D.J. Mangelsdorf, *Retinoid x receptor heterodimers in the metabolic syndrome.* N Engl J Med, 2005. **353**(6): p. 604-15.
70. Bensinger, S.J. and P. Tontonoz, *Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors.* Nature, 2008. **454**(7203): p. 470-7.
71. Dongiovanni, P. and L. Valenti, *Peroxisome proliferator-activated receptor genetic polymorphisms and nonalcoholic Fatty liver disease: any role in disease susceptibility?* PPAR Res, 2013. **2013**: p. 452061.
72. Chen, S., et al., *A Val227Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR alpha) gene associated with non-alcoholic fatty liver disease and decreased waist circumference and waist-to-hip ratio.* J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(9): p. 1415-8.
73. Yamakawa-Kobayashi, K., et al., *A Val227Ala polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with variations in serum lipid levels.* J Med Genet, 2002. **39**(3): p. 189-91.
74. Dongiovanni, P., et al., *Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms and progressive liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a case control study.* BMC Gastroenterol, 2010. **10**: p. 102.
75. Beaven, S.W. and P. Tontonoz, *Nuclear receptors in lipid metabolism: targeting the heart of dyslipidemia.* Annu Rev Med, 2006. **57**: p. 313-29.
76. Knouff, C. and J. Auwerx, *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology.* Endocr Rev, 2004. **25**(6): p. 899-918.
77. Rey, J.W., et al., *Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 in patients with fatty liver diseases.* World J Gastroenterol, 2010. **16**(46): p. 5830-7.
78. Petersen, K.F., et al., *Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease.* N Engl J Med, 2010. **362**(12): p. 1082-9.
79. Crespo, J., et al., *Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients.* Hepatology, 2001. **34**(6): p. 1158-63.
80. Valenti, L., et al., *Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease.* Gastroenterology, 2002. **122**(2): p. 274-80.
81. Leslie, E.M., R.G. Deeley, and S.P. Cole, *Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense.* Toxicol Appl Pharmacol, 2005. **204**(3): p. 216-37.
82. Choi, J.H., et al., *MRP2 haplotypes confer differential susceptibility to toxic liver injury.* Pharmacogenet Genomics, 2007. **17**(6): p. 403-15.
83. Sookoian, S., et al., *Polymorphisms of MRP2 (ABCC2) are associated with susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease.* J Nutr Biochem, 2009. **20**(10): p. 765-70.
84. de Carvalho, S.C., et al., *Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Nutr J, 2013. **12**: p. 37.
85. Friso, S., et al., *A1298C methylenetetrahydrofolate reductase mutation and coronary artery disease: relationships with C677T polymorphism and homocysteine/folate metabolism.* Clin Exp Med, 2002. **2**(1): p. 7-12.
86. da Silva, V.C., et al., *Alzheimer's disease in Brazilian elderly has a relation with homocysteine but not with MTHFR polymorphisms.* Arq Neuropsiquiatr, 2006. **64**(4): p. 941-5.
87. Adinolfi, L.E., et al., *Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients.* Hepatology, 2005. **41**(5): p. 995-1003.
88. George, D.K., et al., *Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis.* Gastroenterology, 1998. **114**(2): p. 311-8.

89. Bonkovsky, H.L., et al., *Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis.* J Hepatol, 1999. **31**(3): p. 421-9.
90. Chitturi, S., et al., *HFE mutations, hepatic iron, and fibrosis: ethnic-specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity.* Hepatology, 2002. **36**(1): p. 142-9.
91. Bugianesi, E., et al., *Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver.* Hepatology, 2004. **39**(1): p. 179-87.
92. Moh, A., et al., *Role of STAT3 in liver regeneration: survival, DNA synthesis, inflammatory reaction and liver mass recovery.* Lab Invest, 2007. **87**(10): p. 1018-28.
93. Sookoian, S., et al., *Genetic variants in STAT3 are associated with nonalcoholic fatty liver disease.* Cytokine, 2008. **44**(1): p. 201-6.
94. Utzschneider, K.M. and S.E. Kahn, *Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4753-61.
95. Musso, G., et al., *Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology, 2003. **37**(4): p. 909-16.
96. McCuskey, R.S., et al., *Hepatic microvascular dysfunction during evolution of dietary steatohepatitis in mice.* Hepatology, 2004. **40**(2): p. 386-93.
97. Samuel, V.T., et al., *Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease.* J Biol Chem, 2004. **279**(31): p. 32345-53.
98. Kim, S.P., et al., *Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog.* Diabetes, 2003. **52**(10): p. 2453-60.
99. Westerbacka, J., et al., *Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(5): p. 2804-9.
100. Clarke, S.D., *Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. I. Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001. **281**(4): p. G865-9.
101. Wang, D., Y. Wei, and M.J. Pagliassotti, *Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis.* Endocrinology, 2006. **147**(2): p. 943-51.
102. Machado, R.M., et al., *Intake of trans fatty acids causes nonalcoholic steatohepatitis and reduces adipose tissue fat content.* J Nutr, 2010. **140**(6): p. 1127-32.
103. Solga, S., et al., *Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease.* Dig Dis Sci, 2004. **49**(10): p. 1578-83.
104. Zelber-Sagi, S., et al., *Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study.* J Hepatol, 2007. **47**(5): p. 711-7.
105. da Costa, K.A., et al., *Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline.* FASEB J, 2006. **20**(9): p. 1336-44.
106. Nseir, W., F. Nassar, and N. Assy, *Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease.* World J Gastroenterol, 2010. **16**(21): p. 2579-88.
107. Abid, A., et al., *Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome.* J Hepatol, 2009. **51**(5): p. 918-24.
108. Valtuena, S., et al., *Dietary glycemic index and liver steatosis.* Am J Clin Nutr, 2006. **84**(1): p. 136-42; quiz 268-9.
109. Kechagias, S., et al., *Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects.* Gut, 2008. **57**(5): p. 649-54.
110. Yasutake, K., et al., *Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol.* Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(4): p. 471-7.
111. Cortez-Pinto, H., et al., *How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients?* Clin Nutr, 2006. **25**(5): p. 816-23.
112. Toshimitsu, K., et al., *Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis.* Nutrition, 2007. **23**(1): p. 46-52.

113. Assy, N., et al., *Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors.* Can J Gastroenterol, 2008. **22**(10): p. 811-6.
114. Heath, R.B., et al., *Selective partitioning of dietary fatty acids into the VLDL TG pool in the early postprandial period.* J Lipid Res, 2003. **44**(11): p. 2065-72.
115. Machado, M.V., et al., *Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet.* Scand J Gastroenterol, 2008. **43**(1): p. 95-102.
116. Zivkovic, A.M., J.B. German, and A.J. Sanyal, *Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease.* Am J Clin Nutr, 2007. **86**(2): p. 285-300.
117. Kliewer, S.A., et al., *Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(9): p. 4318-23.
118. Capanni, M., et al., *Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study.* Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**(8): p. 1143-51.
119. Tanaka, N., et al., *Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis.* J Clin Gastroenterol, 2008. **42**(4): p. 413-8.
120. Valenzuela, R. and L.A. Videla, *The importance of the long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in development of non-alcoholic fatty liver associated with obesity.* Food Funct, 2011. **2**(11): p. 644-8.
121. Garg, A., *High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis.* Am J Clin Nutr, 1998. **67**(3 Suppl): p. 577S-582S.
122. Hernandez, R., et al., *Steatosis recovery after treatment with a balanced sunflower or olive oil-based diet: involvement of perisinusoidal stellate cells.* World J Gastroenterol, 2005. **11**(47): p. 7480-5.
123. Enjoji, M., et al., *Nutrition and nonalcoholic Fatty liver disease: the significance of cholesterol.* Int J Hepatol, 2012. **2012**: p. 925807.
124. Loguercio, C., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects.* J Hepatol, 2001. **35**(5): p. 568-74.
125. Corbin, K.D. and S.H. Zeisel, *Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression.* Curr Opin Gastroenterol, 2012. **28**(2): p. 159-65.
126. Buchman, A.L., *Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment.* Dig Dis Sci, 2001. **46**(1): p. 1-18.
127. Vance, D.E., *Role of phosphatidylcholine biosynthesis in the regulation of lipoprotein homeostasis.* Curr Opin Lipidol, 2008. **19**(3): p. 229-34.
128. Noga, A.A. and D.E. Vance, *A gender-specific role for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase-derived phosphatidylcholine in the regulation of plasma high density and very low density lipoproteins in mice.* J Biol Chem, 2003. **278**(24): p. 21851-9.
129. Cheung, O. and A.J. Sanyal, *Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease.* Curr Opin Gastroenterol, 2010. **26**(3): p. 202-8.
130. Davail, S., et al., *Effects of dietary fructose on liver steatosis in overfed mule ducks.* Horm Metab Res, 2005. **37**(1): p. 32-5.
131. Gaby, A.R., *Adverse effects of dietary fructose.* Altern Med Rev, 2005. **10**(4): p. 294-306.
132. Ludwig, D.S., *The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease.* JAMA, 2002. **287**(18): p. 2414-23.
133. Pereira, M.A., et al., *Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis.* Lancet, 2005. **365**(9453): p. 36-42.
134. Eckard, C., et al., *Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial.* Therap Adv Gastroenterol, 2013. **6**(4): p. 249-59.

135. Schuppan, D. and J.M. Schattenberg, *Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches.* J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28 Suppl 1**: p. 68-76.
136. Rozental, P., et al., *Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation.* Am J Dig Dis, 1967. **12**(2): p. 198-208.
137. Drenick, E.J., F. Simmons, and J.F. Murphy, *Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass.* N Engl J Med, 1970. **282**(15): p. 829-34.
138. Andersen, T., et al., *Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects.* J Hepatol, 1991. **12**(2): p. 224-9.
139. Ueno, T., et al., *Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver.* J Hepatol, 1997. **27**(1): p. 103-7.
140. Promrat, K., et al., *Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology, 2010. **51**(1): p. 121-9.
141. Harrison, S.A., et al., *Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial.* Hepatology, 2009. **49**(1): p. 80-6.
142. Finelli, C. and G. Tarantino, *Have guidelines addressing physical activity been established in nonalcoholic fatty liver disease?* World J Gastroenterol, 2012. **18**(46): p. 6790-800.
143. Aoi, W., Y. Naito, and T. Yoshikawa, *Dietary exercise as a novel strategy for the prevention and treatment of metabolic syndrome: effects on skeletal muscle function.* J Nutr Metab, 2011. **2011**: p. 676208.
144. Vernon, G., A. Baranova, and Z.M. Younossi, *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults.* Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(3): p. 274-85.
145. Durazzo, M., et al., *Focus on therapeutic strategies of nonalcoholic Fatty liver disease.* Int J Hepatol, 2012. **2012**: p. 464706.
146. Zelber-Sagi, S., et al., *A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(5): p. 639-44.
147. Mathurin, P., et al., *Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease.* Gastroenterology, 2009. **137**(2): p. 532-40.
148. Mummadi, R.R., et al., *Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. **6**(12): p. 1396-402.
149. Chavez-Tapia, N.C., et al., *Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD007340.
150. Theodoraki, E.V., et al., *Fibrinogen beta variants confer protection against coronary artery disease in a Greek case-control study.* BMC Med Genet, 2010. **11**: p. 28.
151. Kollia, M., et al., *Development,validity and reliability of the Harokopio Physical activity questionnaire in Greek adults.* 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics, 2006.
152. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
153. Bantle, J.P., et al., *Nutrition recommendations and interventions for diabetes--2006: a position statement of the American Diabetes Association.* Diabetes Care, 2006. **29**(9): p. 2140-57.
154. Pound, L.D., et al., *G6PC2: a negative regulator of basal glucose-stimulated insulin secretion.* Diabetes, 2013. **62**(5): p. 1547-56.
155. Dupuis, J., et al., *New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk.* Nat Genet, 2010. **42**(2): p. 105-16.
156. Nogueira, T.C., et al., *GLIS3, a susceptibility gene for type 1 and type 2 diabetes, modulates pancreatic beta cell apoptosis via regulation of a splice variant of the BH3-only protein Bim.* PLoS Genet, 2013. **9**(5): p. e1003532.