



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΠΜΣ “ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ –
ΔΙΑΤΡΟΦΗ”**

➤ **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ
ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΜΕ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ
ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ
ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ**



ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΓΕΝΙΑ (Α.Μ. 4421441)

ΑΘΗΝΑ 2016



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΜΣ “ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ”

➤ **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ
ΜΕ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΤΗ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ**

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ : ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ :

❖ **ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ**

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής

❖ **ΚΩΝ/ΝΟΣ ΤΣΙΓΚΟΣ**

Καθηγητής Διατροφής & Μεταβολισμού

❖ **ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ**

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών
Προϊόντων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής δεν θα ήταν δυνατή χωρίς τη συμβολή ανθρώπων που με βοήθησαν με κάθε δυνατό τρόπο.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την κα Μερóπη Κοντογιάννη, επιβλέπουσα καθηγήτρια της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, για την άψογη συνεργασία μας και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ'όλη την διάρκεια πραγματοποίησης της παρούσας μελέτης. Επίσης, την ευχαριστώ για την καθοδήγηση, την υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον της προς το πρόσωπο μου.

Αναμφισβήτητα, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην υποψήφια διδακτορική φοιτήτρια του τμήματος κα Χριστίνα Κατσαγώνη για την πολύτιμη βοήθεια της σε ό,τι κι αν χρειάστηκα για την διεξαγωγή της μελέτης. Από την πρώτη στιγμή, με εμπιστεύτηκε, με στήριξε και ήταν πάντα διαθέσιμη να μου λύσει κάθε μου απορία.

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

Τις θερμές μου ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω και σε όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των εξωτερικών Ηπατολογικών Ιατρείων του «Γ.Ν.Α Ιπποκρατείου» για τη φιλοξενία, τη συμπαράσταση και κυρίως την γιατρό κα Μέλανι Ντόιτς και τον επιστημονικό της συνεργάτη κο Νίκο Παπαδόπουλο.

Θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω όλους τους εθελοντές που συμμετείχαν στη μελέτη, αφού χωρίς τη συμμετοχή τους η πραγματοποίηση αυτής της διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή στους γονείς μου, Παναγιώτη και Κρυστάλη για την αμέριστη αγάπη τους, την υποστήριξη και την προτροπή τους να πραγματοποιώ κάθε όνειρο μου.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	7
1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ (NAFLD)	9
1.1 Ορισμός	9
1.2 Επιδημιολογία	10
1.3 Παράγοντες κινδύνου	11
1.4 Παθογένεια	16
1.4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη	17
1.4.2 Λιποτοξικότητα	18
1.4.3 Οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία	18
1.4.4 Φλεγμονή/Κυτταρική απόπτωση	19
1.4.5 Εντερική μικροχλωρίδα	20
1.5 Κλινική Εικόνα	20
1.6 Διάγνωση	21
1.6.1 Εργαστηριακές Εξετάσεις	21
1.6.2 Απεικονιστικές Μέθοδοι	21
1.6.3 Ηπατική Βιοψία	23
1.6.4 Μη επεμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης της ίνωσης	24
1.7 Φυσική Πορεία της NAFLD	26
1.8 Θεραπευτική Προσέγγιση	27
1.8.1 Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα	27
1.8.2 Φαρμακοθεραπεία	32
1.8.3 Βαριατρική χειρουργική	36
2. Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ NAFLD	37

2.1 Το Πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας	37
2.1.1 Ορισμός.....	37
2.2 Επίδραση της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή δίαιτα στα καρδιομεταβολικά νοσήματα.....	40
2.3 Συσχέτιση προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα με την εμφάνιση, βαρύτητα και θεραπεία της NAFLD.....	43
3. ΣΚΟΠΟΣ.....	46
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	47
4.1 Πληθυσμός μελέτης	47
4.2 Σχεδιασμός μελέτης	48
4.3 Εξεταζόμενες παράμετροι.....	49
4.3.1 Κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά	49
4.3.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά.....	50
4.3.3 Προσδιορισμός φυσικής δραστηριότητας.....	51
4.3.4 Διατροφική αποτίμηση.....	52
4.3.5 Κλινική αξιολόγηση	52
4.3.6 Παραλαβή βιολογικού υλικού/Αιματολογικές αναλύσεις.....	54
4.3.7 Αξιολόγηση Ελαστογραφίας (Fibroscan tm)	54
4.4 Έλεγχος συμμόρφωσης ασθενών και δομή συνεδριών.....	55
4.5 Στατιστική Ανάλυση	57
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	58
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	76
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	90

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αποτελεί τη πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας παγκοσμίως. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποια εγκεκριμένη αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία για τη διαχείριση της νόσου. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής, παράλληλα με απώλεια σωματικού βάρους αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της NAFLD. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει και να αξιολογήσει την επίδραση μιας 6μηνης παρέμβασης, με στόχο της αύξηση στην προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα και την απώλεια σωματικού βάρους, σε βιοχημικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD.

Μεθοδολογία-Υλικό: Στη μελέτη συμμετείχαν 26 μη διαβητικοί, υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς με NAFLD (κριτήρια εισαγωγής: ένδειξη ηπατικής στεάτωσης σε υπερηχογράφημα, αυξημένες τιμές ALT και/ή γ-GT, αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής νόσου), οι οποίοι εντάχθηκαν με τυχαίο τρόπο είτε στην ομάδα Μεσογειακής διαίτας (n=13) είτε στην ομάδα ελέγχου (n=13). Σε όλους τους συμμετέχοντες έγινε λήψη ιατρικού ιστορικού, κοινωνικό-δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας καθώς και αιμοληψία για τον προσδιορισμό των βιοχημικών δεικτών. Η εκτίμηση των διαιτητικών συνηθειών έγινε με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και με ανακλήσεις 24ώρου, και ο βαθμός υιοθέτησης της ΜΔ εκτιμήθηκε με το δείκτη MedDietScore. Η αξιολόγηση των εθελοντών έγινε σε δύο χρονικές στιγμές, κατά την ένταξη τους στη μελέτη και 6 μήνες μετά. Η ομάδα ελέγχου κατά την αρχική αξιολόγηση, δεν έλαβε κάποια διατροφική παρέμβαση, παρά μόνο γραπτές γενικές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής, μέχρι τον τελικό επανέλεγχο, 6 μήνες μετά. Η ομάδα ΜΔ ακολούθησε πιο εντατικό πρόγραμμα, αποτελούμενο από 7 συμβουλευτικές συνεδρίες βασισμένες στη θεωρία θέσπισης στόχων, με ιδιαίτερη έμφαση στα τρόφιμα που απαρτίζουν την δίαιτα αυτή και στόχο την απώλεια του σωματικού βάρους.

Αποτελέσματα: Κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, ανάμεσα στις δυο ομάδες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών ($p<0,001$) και του δείκτη MedDietScore ($p=0,005$). Η

εντός των ομάδων ανάλυση, έδειξε ότι η ομάδα ΜΔ αύξησε στατιστικά σημαντικά το δείκτη MedDietScore (από $32,7 \pm 2,8$ σε $37,7 \pm 4,1$ μονάδες, $p=0,001$), την κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών (από $0,81 \pm 0,93$ σε $2,28 \pm 1,1$ μερίδες/ημέρα, $p=0,02$) και των λαχανικών (από $1,84 \pm 0,56$ σε $2,5 \pm 0,56$ μερίδες/ημέρα, $p=0,02$), ενώ μείωσε σημαντικά την κατανάλωση κόκκινου κρέατος (από $2,0 \pm 0,78$ σε $1,32 \pm 0,71$ μερίδες/ημέρα, $p=0,03$). Όσον αφορά τις αλλαγές στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, στην ομάδα ΜΔ παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους ($p=0,002$), του ΔΜΣ ($p=0,005$) και της περιφέρειας μέσης των αντρών ($p<0,001$). Η ομάδα ΜΔ παρουσίασε μεγαλύτερη απώλεια του σωματικού βάρους, μείωση του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης των ασθενών στο εξάμηνο συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (όλα τα $p<0,05$). Όσον αφορά τις αλλαγές των βιοχημικών δεικτών, μεταξύ των δυο ομάδων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στην HDL χοληστερόλη ($p=0,02$). Εντός της ομάδας ΜΔ, εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ALT και της hsCRP ($p=0,05$ και $p=0,028$, αντίστοιχα), κατά την εξάμηνη αξιολόγηση.

Συμπεράσματα: Η εξάμηνη παρέμβαση που στόχευε στην αύξηση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα και στην απώλεια βάρους μέσω ομαδικών συνεδριών, ήταν επιτυχής στο να συμμορφώσει τους ασθενείς με NAFLD στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ και ειδικότερα, να συμβάλλει στην βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και στη μείωση του σωματικού τους βάρους. Όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες, μόνο η HDL χοληστερόλη αυξήθηκε σημαντικά και συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ επιπλέον οφέλη παρατηρήθηκαν εντός της ομάδας ΜΔ ως προς τη βελτίωση της ALT και της hsCRP. Ωστόσο, απαιτείται η ενίσχυση του δείγματος ασθενών, ώστε να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα αυτά και να διερευνηθούν οι τάσεις που παρατηρήθηκαν στη παρούσα μελέτη.

Λέξεις κλειδιά: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, Μεσογειακή δίαιτα, διατροφικές συνήθειες, βιοχημικοί δείκτες

ABSTRACT

Introduction-Aim: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease worldwide. However, so far there is no approved effective and safe treatment for the management of the disease. The lifestyle modification, along with weight loss are the cornerstone in the treatment of NAFLD. The purpose of this study was to investigate and assess the effect of a 6-month intervention, aiming at increasing the adherence to the Mediterranean diet in parallel with weight loss, on biochemical characteristics in patients with NAFLD.

Methods: The study involved 26 non diabetic, overweight or obese patients with NAFLD (inclusion criteria: evidence of liver steatosis on ultrasound, elevated ALT and / or GGT, exclusion of other liver disease causes), who joined randomly either the Mediterranean group diet (n = 13) or the control group (n = 13). Medical history, socio-demographic and anthropometric characteristics were recorded at baseline along with, evaluation of physical activity, and blood collection for determination of biochemical markers. Dietary habits were assessed through a semi-quantitative food frequency questionnaire and 24-hour recalls, and adherence to the MD was estimated with the MedDietScore. The aforementioned evaluation of the volunteers was repeated six months later, by the completion of the intervention. The control group received only written advice for a healthy lifestyle during the baseline examination. The MD group followed a more intensive weight loss intervention program consisting of seven counseling sessions based on goal setting theory, with particular emphasis on core foods of the Mediterranean diet.

Results: During the six-month evaluation, between the two groups were observed statistically significant difference in the consumption of non refined cereals ($p < 0,001$) and MedDietScore index ($p = 0,005$). The within group analysis showed that the MD group increased statistically significantly MedDietScore index (from $32,7 \pm 2,8$ to $37,7 \pm 4,1$ units, $p = 0,001$), the consumption of non refined cereals (from $0,81 \pm 0,93$ to $2,28 \pm 1,1$ servings/day, $p = 0,02$) and vegetables (from $1,84 \pm 0,56$ to $2,5 \pm 0,56$ servings/day, $p = 0,02$), and significantly reduced the consumption of red meat (from

2,0±0,78 to 1,32±0,71 servings/day, $p=0,03$). At the end of six-month intervention, the MD group presented a statistically significant reduction in body weight ($p = 0,002$), BMI ($p = 0,005$) and waist circumference in men ($p <0,001$). Moreover, the MD group showed significant reductions in BMI, body weight and waist circumference (all $p<0,05$), compared to the control group. Regarding the changes of biochemical markers between the two groups statistically significant difference was observed only in HDL cholesterol ($p = 0,02$). Within the MD group a statistically significant decrease in ALT and hsCRP ($p = 0,05$ and $p = 0,028$, respectively), was observed at the end of the six-month evaluation.

Conclusion: The six-month intervention aimed at increasing adherence to the Mediterranean diet in parallel with weight loss through group sessions, was successful to adapt the patients with NAFLD in the dietary pattern of the MD and in particular, to improve their dietary habits and reduce their body weight. Regarding biochemical markers, only the HDL cholesterol increased significantly compared with the control group, while additional benefits were observed within the MD group in improving the ALT and hsCRP. However, a larger sample of patients is required, to confirm these findings and to further explore the trends observed in the present study.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, Mediterranean diet, dietary habits, biochemical markers

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

1.1 Ορισμός

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) αποτελεί τη πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας παγκοσμίως, αποτελώντας ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας [1].

Η NAFLD αποτελεί μια κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα, η οποία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατικών βλαβών που κυμαίνονται από την απλή στεάτωση, την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, την προχωρημένη ίνωση έως και την κίρρωση [2]. Συγκεκριμένα, η NAFLD χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση λίπους στα ηπατοκύτταρα σε ποσοστό μεγαλύτερο από 5-10% του βάρους του ήπατος (στεάτωση), χωρίς αυτή να οφείλεται σε αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ [3]. Το ανώτατο όριο κατανάλωσης αλκοόλ για την διάγνωση της NAFLD, όπως αναφέρεται από την Ευρωπαϊκή εταιρεία μελέτης του Ήπατος (EASL), είναι <20 g/ημέρα αιθανόλης για τις γυναίκες και <30 g/ημέρα για τους άνδρες, αντιστοίχως [4].

Με βάση την Αμερικανική Εταιρεία μελέτης του Ήπατος (American Association for the Study of Liver Disease), ο ορισμός NAFLD απαιτεί α) την ύπαρξη ηπατικής στεάτωσης είτε απεικονιστικά είτε ιστολογικά και β) την απουσία δευτερογενών αιτιών που μπορούν να προκαλέσουν ηπατική στεάτωση όπως είναι η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, φαρμακευτική αγωγή που προκαλεί ηπατική στεάτωση ή κληρονομικές διαταραχές. Η NAFLD, ιστολογικά διαχωρίζεται σε δύο κλινικές οντότητες, την ηπατοστεάτωση (NAFL) και την στεατοηπατίτιδα (NASH). Η NAFL ορίζεται ως η παρουσία ηπατικής στεάτωσης χωρίς την εμφάνιση ηπατοκυτταρικής βλάβης με τη μορφή διόγκωσης των ηπατοκυττάρων και η NASH ορίζεται ως η παρουσία ηπατικής στεάτωσης και φλεγμονής με ηπατοκυτταρική βλάβη (διόγκωση των ηπατοκυττάρων) με ή χωρίς ίνωση [5]. Η NAFL, αποτελεί την καλοήγη μορφή της NAFLD ενώ η NASH

μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει ηπατοκυτταρικό καρκίνο [6].

1.2 Επιδημιολογία

Η NAFLD αντιπροσωπεύει τη συχνότερη αιτία διαταραχής των ηπατικών ενζύμων στις Δυτικές κοινωνίες [7] και προβλέπεται να αποτελεί την πιο συχνή ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος μέχρι το 2030 [8].

Η πραγματική επίπτωση και επιπολασμός της NAFLD, είναι δύσκολο να καθοριστούν διότι εμφανίζουν ευρεία διακύμανση ανάλογα τον πληθυσμό μελέτης και των διαγνωστικών εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την σταδιοποίηση της νόσου [5]. Η βιοψία ήπατος αποτελεί το χρυσό πρότυπο για την διάγνωση της NAFLD αλλά ο επεμβατικός της χαρακτήρας την καθιστά δύσκολη στην εφαρμογή της σε επιδημιολογικές μελέτες πληθυσμού [9]. Από την άλλη, ο συμβατικός ηπατικός βιοχημικός έλεγχος μπορεί να είναι φυσιολογικός σε ασθενείς με NAFLD, υποεκτιμώντας έτσι τα αποτελέσματα των μελετών [10].

Ο επιπολασμός της NAFLD παρουσιάζει ανοδική πορεία, ως επακόλουθο της στενής συσχέτισης με την αύξηση του επιπολασμού του μεταβολικού σύνδρομου (MetS) και της παχυσαρκίας [11]. Σύμφωνα με την μελέτη NHANES, που διεξήχθη στις Η.Π.Α την εικοσαετία 1988-2008, ο επιπολασμός της NAFLD διπλασιάστηκε από 47% σε 75%, σε σχέση με τον επιπολασμό των υπόλοιπων κύριων χρόνιων ηπατικών νόσων (HBV, HCV, αλκοολική ηπατική νόσος), ο οποίος παρέμεινε σταθερός. Κατά το διάστημα αυτό, παρατηρήθηκε επίσης αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας (από 21% σε 33%), της κοιλιακής παχυσαρκίας (από 35% σε 51%), του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (από 5,6% σε 9,1%), της αρτηριακής υπέρτασης (από 22% σε 34%) και της ινσουλινοαντίστασης (από 23% σε 35%) [12]. Στις αναπτυγμένες χώρες της Δύσης, ο επιπολασμός της NAFLD στον γενικό πληθυσμό αγγίζει το 20-30% [13], ενώ της NASH είναι σημαντικά χαμηλότερος σε 3-5%, παγκοσμίως [9].

Με βάση τα δεδομένα από τη μελέτη DIONYSOS, μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που αφορά τον πληθυσμό της Βόρειας Ιταλίας, ο επιπολασμός της NAFLD βασισμένος σε υπερηχογραφική διάγνωση της νόσου βρέθηκε σε ποσοστά 24,5%, 67%

και 94% σε φυσιολογικού βάρους άτομα, υπέρβαρα και παχύσαρκα, αντίστοιχα [14]. Η μελέτη Dallas Heart Study, πραγματοποιήθηκε στην Αμερική χρησιμοποιώντας ως διαγνωστικό εργαλείο τη φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων ($^1\text{H-NMR}$) για την ανάδειξη της ηπατικής στεάτωσης. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν άτομα από διαφορετικές φυλετικές ομάδες, καταλήγοντας σε επιπολασμό 34% [15]. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη των Η.Π.Α, με δεδομένα από την NHANES III, ο επιπολασμός της NAFLD βρέθηκε σε ποσοστό 21,4% με βάση το υπερηχογράφημα. Τα δεδομένα αυτά αν και έχουν τον περιορισμό ότι συλλέχθηκαν μια εικοσαετία πριν, αποτελούν ένα εθνικά αντιπροσωπευτικό δείγμα των Η.Π.Α σε σχέση με την Dallas Study [13].

Στην Ελλάδα, τα στοιχεία που αφορούν τον επιπολασμό της NAFLD είναι περιορισμένα. Πολυκεντρική μελέτη, που διενεργήθηκε σε αιμοδοτικό πληθυσμό, ανέδειξε ποσοστό NAFLD 17,6%, με βάση τα διαταραγμένα ηπατικά ένζυμα και σχετίστηκε κυρίως με το αρσενικό φύλο, την παχυσαρκία και την περίμετρο μέσης [16]. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα αφορούν νεκροτομική μελέτη 498 βιοψιών από την Βορειοδυτική Ελλάδα, με ηλικία >60 ετών στην πλειοψηφία του δείγματος. Στις πιο συχνές αιτίες θανάτου παρουσιάστηκε η ισχαιμική καρδιοπάθεια με ή χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου (43,4%) και τα τροχαία ατυχήματα (13,4%). Ο επιπολασμός της NAFL ανιχνεύθηκε ίσος με 31% και της NASH 40%, ένα από τα υψηλότερα ποσοστά παγκοσμίως που αποδόθηκε στην χαμηλή σωματική δραστηριότητα και στις αλλαγές των διατροφικών συνηθειών των Ελλήνων [17].

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Η NAFLD αναγνωρίζεται ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και είναι στενά συνδεδεμένη με τα επιμέρους χαρακτηριστικά του όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), η ινσουλινοαντίσταση, η δυσλιπιδαιμία [18], τα οποία επηρεάζουν την συχνότητα εξέλιξης και εμφάνισης της νόσου.

Φυλή / Εθνικότητα

Αναλύσεις από δημογραφικές μελέτες αποδεικνύουν πως οι εθνικές διαφορές μπορούν να επηρεάσουν την έκταση και τον επιπολασμό της NAFLD. Η στεατοηπατίτιδα εμφανίζεται πιο συχνά μεταξύ των Ισπανόφωνων πληθυσμών,

πιθανώς λόγω του υψηλού ποσοστού παχυσαρκίας που παρατηρείται σε αυτή την εθνική ομάδα [15]. Ο επιπολασμός της NASH στον Αφρο-αμερικανικό πληθυσμό δεν είναι τόσο υψηλός όσο στους Καυκάσιους, παρά τον υψηλό επιπολασμό άλλων παραγόντων κινδύνου όπως ο ΣΔ2 [19]. Σε μια μελέτη που παρουσίασαν οι Solga και συν. [20], η στεατοηπατίτιδα απουσίαζε εντελώς από παχύσαρκους Αφρικο-αμερικανούς. Πιθανολογείται ότι τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ διατροφικές συνήθειες), μπορεί να οφείλονται για την μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε αυτή την εθνική ομάδα.

Φύλο

Τα νεότερα δεδομένα παρουσιάζουν το άρρεν φύλο ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της NAFLD [21]. Συγκεκριμένα σε μια Ασιατική μελέτη που συμμετείχαν 26.527 άτομα, ο επιπολασμός της NAFLD βρέθηκε ίσος με 31% στους άνδρες και 16% στις γυναίκες [22]. Τα δεδομένα που έχουν συσχετίσει το γυναικείο φύλο με την ανάπτυξη NAFLD και ίνωσης είναι περιορισμένα [23, 24] και μόνο μια μελέτη έχει αναφέρει το γυναικείο φύλο ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη NASH σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [25]. Τα πιο πρόσφατα ευρήματα αναφέρουν ότι οι άνδρες βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρής μορφής ηπατική ίνωση σε σχέση με τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, σε αντίθεση με τις μετεμμηνοπαυσιακές που έχουν παρόμοια πιθανότητα με το αντρικό φύλο. Το συμπέρασμα αυτό αποδόθηκε στον προστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων που έχουν οι γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία [26].

Ηλικία

Τα δεδομένα σχετικά με την ηλικία δείχνουν ότι ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας [21, 27, 28]. Μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με NAFLD έχουν αυξημένη πιθανότητα προόδου της νόσου σε προχωρημένη ίνωση ή θνητότητας [9, 29]. Επιπλέον, η μεγαλύτερη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων που σχετίζονται με την νόσο όπως σοβαρή ηπατική ίνωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο και ΣΔ2 [30-32]. Απ'την άλλη, σε μελέτες με άτομα μικρότερης ηλικίας βρέθηκε θετική συσχέτιση με υψηλότερες τιμές ALT [33, 34], καθώς επίσης και ηπατική στεάτωση σε άτομα με ανεξήγητα αυξημένες τιμές των

τρανσαμινασών [35]. Εκτιμάται ωστόσο, ότι η σχέση μεταξύ ηλικίας και ανάπτυξης NAFLD δεν είναι ξεκάθαρη και πιθανώς να οφείλεται στην χρονική διάρκεια της νόσου και όχι τόσο στην ηλικία αυτή καθαυτή [9].

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται ως ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση NAFLD [5, 7, 14, 16]. Η συχνότητα εμφάνισης της NAFLD είναι 4,6 φορές μεγαλύτερη σε παχύσαρκους πληθυσμούς και εκτιμάται ότι >74% των παχυσάρκων έχουν λιπώδεις ήπαρ [2, 36]. Ειδικότερα, μεταξύ των ατόμων με νοσογόνο παχυσαρκία που υπόκεινται σε χειρουργική επέμβαση για απώλεια βάρους, 84-95% έχουν ηπατική στεάτωση, 25-55% NASH και 2-12% προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση [37]. Μια πρόσφατη μετανάλυση, ανέδειξε τη σημασία της κατανομής λίπους στην εμφάνιση της νόσου, με αποτέλεσμα η σπλαγχνική παχυσαρκία να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παραγόντα κινδύνου για την NAFLD [38].

Μεταβολικό Σύνδρομο

Η NAFLD, όπως προαναφέρθηκε θεωρείται πλέον ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς συνδέεται με αρκετές από τις επιμέρους συνιστώσες του (π.χ υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, παχυσαρκία) [39]. Σχεδόν το 90% των ασθενών με NAFLD έχει τουλάχιστον μία συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ το 33% έχει τρεις ή περισσότερες συνιστώσες [40]. Ωστόσο, η σχέση της NAFLD με το μεταβολικό σύνδρομο φαίνεται να είναι ισχυρότερη σε αδύνατα άτομα απ'ότι σε παχύσαρκα, ιδίως στις γυναίκες [41]. Σε μια προοπτική μελέτη που συμμετείχαν 4401 φαινομενικά υγιή άτομα, βρέθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της NAFLD. Ειδικότερα, οι συμμετέχοντες είχαν 4-11 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης NAFLD στο άμεσο μέλλον [42].

Σακχαρώδης Διαβήτης

Η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναίμία αποτελούν τα πιο συχνά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με NAFLD, ακόμη και σε λεπτόσωμα άτομα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης [43-45]. Πιο συγκεκριμένα, μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ2 φανέρωσε επιπολασμό NAFLD ίσο με 69%, έχοντας ως μέθοδο διάγνωσης το

υπερηχογράφημα [46]. Σε μια προοπτική μελέτη 100 ασθενών με ΣΔ2, η συχνότητα εμφάνισης ηπατικής στεάτωσης ήταν 49%, επιβεβαιώνοντας αυτόν τον ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την NAFLD [44]. Επιπλέον, η παρουσία διαβήτη στα άτομα που πάσχουν από NAFLD, έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση πιο προχωρημένων ιστολογικών βλαβών όπως NASH και σοβαρής κίρρωσης [47], αυξάνοντας επίσης την ολική θνησιμότητα που σχετίζεται με την νόσο [48].

Δυσλιπιδαιμία

Η αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και LDL χοληστερόλης του ορού, σε συνδυασμό με την μειωμένη HDL χοληστερόλη, αντιπροσωπεύουν μια απειλή για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αποδεικτικά στοιχεία, φανερώνουν ότι η NAFLD σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς [49]. Η παρουσία δυσλιπιδαιμίας (υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, ή συνδυασμός τους), όπως ορίζεται από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας [50], παρουσιάζεται περίπου στο 20 έως 80% των περιπτώσεων που σχετίζονται με την NAFLD [51-53]. Ειδικότερα, σε μια μελέτη 282 ασθενών με διαγνωσμένο λιπώδες ήπαρ μέσω υπερηχογραφήματος, η συχνότητα εμφάνισης υπερτριγλυκεριδαιμίας ήταν 7 φορές πιο συχνή σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και περίπου 3 φορές υψηλότερη απ'ότι στην ομάδα με την ήπια στεάτωση [54].

Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS)

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), θεωρείται από τις πιο συχνές ενδοκρινοπάθειες στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χαρακτηρίζεται από υπερέκκριση ανδρογόνων και επηρεάζει το 5-18% του γενικού πληθυσμού [55]. Η παρουσία NAFLD σχετίστηκε με το PCOS, έχοντας ως κοινό χαρακτηριστικό γνώρισμα την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία απαντάται στο 50-80% των γυναικών με PCOS καθώς και στους ασθενείς με NAFLD [56]. Συγκεκριμένα, σε προοπτική μελέτη, με υπερηχογραφική διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης, βρέθηκε επιπολασμός NAFLD 41% σε γυναίκες με PCOS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που ήταν μόλις 19% [57]. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έγκαιρη

αναγνώριση της νόσου παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στις γυναίκες με PCOS διότι μπορεί να εμφανίσουν μια πιο επιθετική μορφή της νόσου σε νεαρή ηλικία [58].

Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας (OSA)

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα απόφραξη των άνω αεραγωγών κατά την διάρκεια του ύπνου και μπορεί να κατηγοριοποιηθεί από ήπια, μέτρια έως και σοβαρή. Ο επιπολασμός της στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται στο 14% στους άνδρες και στο 5% στις γυναίκες, ενώ σε παχύσαρκα άτομα το ποσοστό μπορεί να φθάσει μέχρι και 60% [59]. Τα τελευταία χρόνια, επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν έντονα ότι η OSA συνδέεται στενά με την NAFLD ανεξάρτητα από τους κοινούς παράγοντες κινδύνου [60-62]. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση, οι ερευνητές κατέληξαν ότι οι ασθενείς με OSA είχαν υψηλότερες τιμές τρανσαμινασών καθώς και μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης NAFLD και ηπατικής ίνωσης σε σύγκριση με άτομα δίχως OSA [62].

Δίαιτα / Σωματική δραστηριότητα

Αρκετές επιστημονικές μελέτες έχουν καταλήξει ότι οι ασθενείς με NAFLD έχουν ανθυγιεινές διατροφικές προσλήψεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υπερκατανάλωση φρουκτόζης και αναψυκτικών, χαμηλή κατανάλωση φυτικών ινών, υπερκατανάλωση κρέατος, κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης, χαμηλή κατανάλωση ψαριών ή ω-3 λιπαρών ή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) και χαμηλή κατανάλωση ορισμένων βιταμινών [63-65]. Πιο συγκεκριμένα, η υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης (όχι αυτή που περιέχεται φυσικά στα φρούτα), συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ίνωσης σε ασθενείς με NASH [66]. Ωστόσο, παραμένει το ερώτημα εάν ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου προέρχεται από την υπερβολική πρόσληψη θερμίδων (ανεξαρτήτως τύπου σακχάρων) [67, 68] ή συνδέεται με ένα ανθυγιεινό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει κάπνισμα, έλλειψη άσκησης, διατροφή πλούσια σε λίπος και φτωχή σε φυτικές ίνες [69]. Παρ'όλα αυτά, επεμβατικά δεδομένα από μελέτες σε ζώα, ανέδειξαν ότι η δίαιτα υψηλή σε λίπος προκαλεί μόνο ηπατική στεάτωση, ενώ η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος σε συνδυασμό με υψηλή κατανάλωση σακχαρόζης επάγει στεατοηπατίτιδα, οξειδωτικό στρες και ίνωση [70]. Σε μια συγχρονική μελέτη ασθενών-μαρτύρων όπου

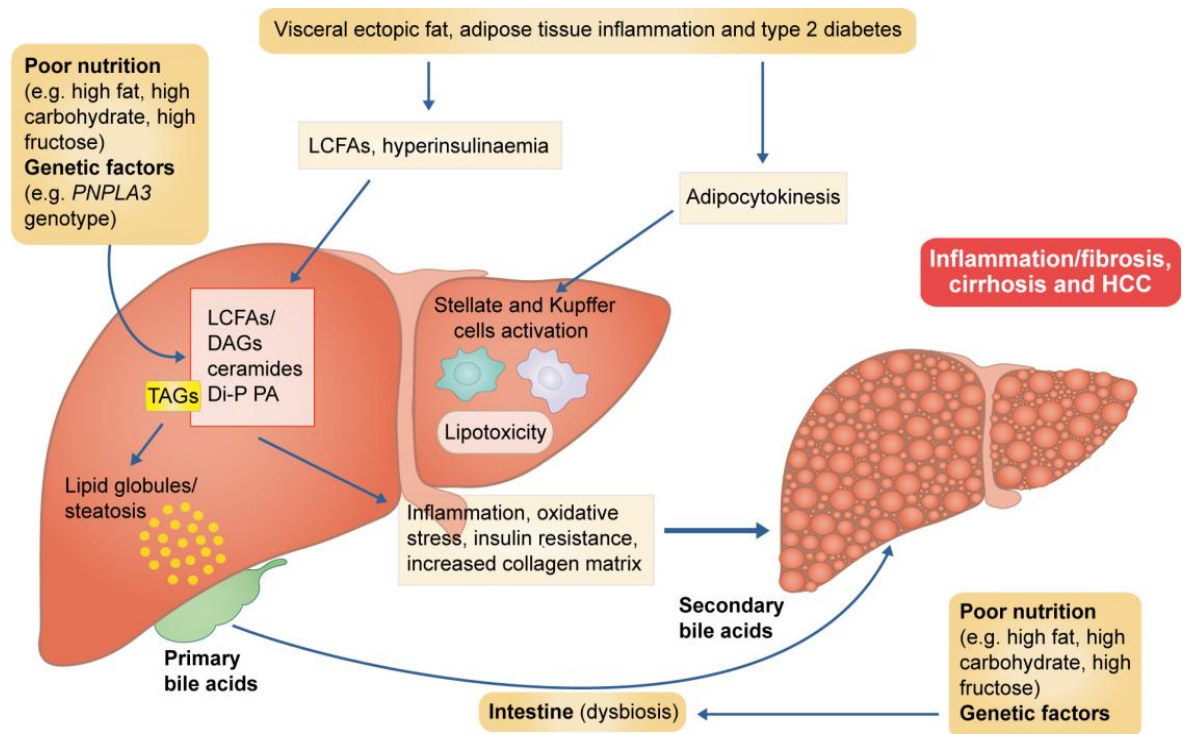
διερευνήθηκε η διαφορετική επίδραση των αμυλούχων τροφίμων στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD σε δείγμα 73 ασθενών με NAFLD και 58 υγιών μαρτύρων, κατέληξαν ότι η κατανάλωση ολικής άλεσης δημητριακών σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης NASH μεταξύ των ασθενών με NAFLD ενώ η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας NAFLD [71]. Πρόσφατα, μια συγχρονική μελέτη έδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της παρουσίας NAFLD σε ασθενείς της Κορέας, τονίζοντας έτσι τον προστατευτικό της ρόλο ενάντια στη νόσο [72]. Όσον αφορά τη σωματική δραστηριότητα, οι μισοί από τους ασθενείς με NAFLD παραμένουν μη σωματικά δραστήριοι [73] και αυτό παρατηρείται τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής όσο και στις Ευρωπαϊκές χώρες [74].

Γενετικοί παράγοντες

Γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, τον μεταβολισμό των λιπιδίων, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την ινογένεση προτείνεται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης [75, 76]. Ο πιο σημαντικός γενετικός πολυμορφισμός που έχει συσχετιστεί με την ηπατική στεάτωση, καθώς και με τις σοβαρότερες μορφές της NAFLD είναι η μετάλλαξη I148M του γονιδίου PNPLA3 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αδιπονουτρίνη και εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα Ισπανικής καταγωγής [77]. Επιπλέον, η NAFLD παρουσιάζει ενδοοικογενειακή διασπορά, όπως φάνηκε από μελέτη που συνέκρινε την παρουσία λιπώδους ήπατος σε αδέρφια και γονείς ασθενών [78].

1.4 Παθογένεια

Η θεωρία των “πολλαπλών και παράλληλων χτυπημάτων” (multi-parallel hits), αποτελεί την ευρέως γνωστή και αποδεκτή υπόθεση σχετικά με την κατανόηση της παθογένειας της NAFLD. Σύμφωνα με αυτή, πολλαπλά “χτυπήματα” (hits) προερχόμενα από το έντερο και τον λιπώδη ιστό, είναι υπεύθυνα για την δημιουργία φλεγμονής και περαιτέρω “ζημιάς” του ήπατος [79]. Παρακάτω περιγράφονται αναλυτικά τα “χτυπήματα” αυτά.



Εικόνα 1: Κύριοι μηχανισμοί που ενέχονται στην παθογένεια της NAFLD [8].

1.4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η NAFLD αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα συσσώρευσης έκτοπης εναπόθεσης λίπους, η οποία συνδέεται με αυξημένη έκκριση κυταροκινών [80], αυξημένη γλυκονεογένεση, μειωμένη σύνθεση γλυκογόνου καθώς και αναστολή της σηματοδότησης της ινσουλίνης [81, 82]. Η περίσσεια ηπατικών λιπιδίων, προκαλεί συχνά αντίσταση στην ινσουλίνη και χρόνια φλεγμονή, πυροδοτώντας έτσι τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε ίνωση, κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (εικόνα 1) [8].

Η ηπατική στεάτωση προκύπτει από μια ανισορροπία στη διακίνηση των λιπαρών οξέων, που συσσωρεύονται με τη μορφή τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα. Οι κύριες πηγές των λιπιδίων που συμβάλλουν στην ηπατική στεάτωση,

περιλαμβάνουν την δεξαμενή των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων του πλάσματος (NEFAs) (60%), την de novo λιπογένεση (25%) και σε μικρότερο βαθμό τα λιπίδια της διατροφής (15%) [83]. Κατά την ινσουλινοαντίσταση, παρατηρείται αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα (υπεργλυκαιμία) και αύξηση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης (υπερινσουλιναιμία), ευνοώντας την de novo λιπογένεση [84]. Συγκεκριμένα, σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η de novo λιπογένεση κατά την διάρκεια νηστείας μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 3 φορές σε ασθενείς με NAFLD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [85].

1.4.2 Λιποτοξικότητα

Η αυξημένη ροή των λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα, και κυρίως το είδος των λιπιδίων φαίνεται να επηρεάζει την εμφάνιση λιποτοξικότητας [86, 87]. Ειδικότερα, η συσσώρευση κορεσμένων λιπαρών οξέων, ελεύθερης χοληστερόλης καθώς και ενδιάμεσων μεταβολιτών όπως διακυλογλυκερόλης, κεραμιδίων προωθούν τις διαδικασίες φλεγμονής [88, 89]. Ωστόσο δεν είναι όλοι οι τύποι λιπιδίων που συσσωρεύονται στα ηπατοκύτταρα τοξικοί, αφού δεδομένα καταδεικνύουν ότι η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ηπατοκύτταρο δεν προκαλεί φλεγμονή, αντιθέτως φαίνεται να αποτελούν προστατευτικό μηχανισμό για την αντιμετώπιση της λιποτοξικότητας [90, 91].

1.4.3 Οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Το οξειδωτικό στρες οφείλεται σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) ή/και δραστικών μορφών αζώτου (RNS) και της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού [92]. Τα μιτοχόνδρια των κυττάρων αποτελούν την κύρια πηγή ROS [93]. Η αυξημένη ηπατική συσσώρευση των FFA, διεγείρει την ηπατική οξείδωση των λιπαρών οξέων ως αντισταθμιστικό παράγοντα στην υπερβολική αποθήκευση λίπους στο ήπαρ [94]. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων των μιτοχονδριακών μεμβρανών μπορεί να συμβάλλει στην μιτοχονδριακή δυσλειτουργία καθώς και στην αυξημένη παραγωγή ROS. Το οξειδωτικό στρες, επιπλέον ενεργοποιεί φλεγμονώδεις διεργασίες, συμβάλλοντας έτσι στην εξέλιξη της NAFLD σε NASH [95].

Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η NAFLD θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια μιτοχονδριακή νόσος [96]. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία συμβάλλει στην παθογένεια της NAFLD, δεδομένου ότι επηρεάζει την ηπατική ομοιόσταση των λιπιδίων, προάγει την παραγωγή ROS και την υπεροξειδωση των λιπιδίων, συμβάλλει στην απελευθέρωση κυτοκινών και οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση [97]. Οι μιτοχονδριακές ανωμαλίες που σχετίζονται με την NAFLD περιλαμβάνουν μορφολογικές αλλαγές, εξάντληση του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA), μειωμένη δραστικότητα της αναπνευστικής αλυσίδας και διαταραχή της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης [98]. Μορφολογικές αλλαγές στα ηπατικά μιτοχόνδρια έχουν παρατηρηθεί τόσο σε ασθενείς όσο και σε ζωικά μοντέλα με NASH [94, 99]. Πιο ειδικά, μετά από παρατηρήσεις στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ενός ζωικού μοντέλου ποντικίου με ηπατική στεάτωση, τα μιτοχόνδρια βρέθηκαν μεγαλύτερα και διογκωμένα, περιορισμένα σε αριθμό και η μήτρα τους περιείχε παρακρυσταλλικά εγκλείσματα [100].

1.4.4 Φλεγμονή/Κυτταρική απόπτωση

Ο λιπώδης ιστός δεν θεωρείται απλώς ένα όργανο αποθήκευσης ενέργειας, αλλά αποτελεί ένα όργανο με σημαντικές ενδοκρινείς και παρακρινείς δράσεις, καθώς και ενεργό ρόλο σε λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα λιποκύτταρα παράγουν ένα ευρύ φάσμα ορμονών, κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, που μπορούν να δράσουν στον λιπώδη ιστό τόσο σε τοπικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο [101]. Παθολογική υπερτροφία και υπερπλασία των λιποκυττάρων, που συχνά παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα μπορεί να οδηγήσει σε απορρύθμιση των ενδοκρινικών λειτουργιών του λιπώδους ιστού [102]. Τα ουδετερόφιλα, τα κύτταρα Kupffer και τα δένδριτικά κύτταρα εμπλέκονται σημαντικά στην παθογένεια της NAFLD. Τα κύτταρα Kupffer ενεργοποιούνται σε οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο, αυξάνοντας τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και IL-1β [103]. Έτσι ενισχύεται η δράση των μακροφάγων, η οποία οδηγεί σε χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη απόκριση [104].

Η κυτταρική απόπτωση αποτελεί μια μορφή προγραμματισμένου θανάτου των κυττάρων και αποτελεί κύριο μηχανισμό εξέλιξης της NAFLD σε φλεγμονή και ίνωση [105, 106]. Ειδικότερα, η απόπτωση λιποκυττάρων αποτελεί γενεσιουργό αιτία στην

διήθηση των μακροφάγων, στην αντίσταση της ινσουλίνης καθώς και στην ηπατική στεάτωση σε παχύσαρκα ποντίκια αλλά και σε ανθρώπους [107].

1.4.5 Εντερική μικροχλωρίδα

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποδεικνύουν ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και του ήπατος. Αυτή η σχέση οφείλεται κυρίως στην ανατομική τους θέση, διότι το 70% της αιματικής παροχής του ήπατος προέρχεται από το έντερο μέσω της πυλαίας φλέβας. Έτσι, το ήπαρ αποτελεί ένα από τα πιο εκτεθειμένα όργανα σε τοξικούς παράγοντες του εντέρου, όπως βακτήρια και βακτηριακά υποπροϊόντα [108]. Η NAFLD έχει συνδεθεί με μικρή εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη [109-111] και αυξημένη εντερική διαπερατότητα [112]. Οι αλλαγές στην μικροχλωρίδα του εντέρου προκαλούν αύξηση της συγκέντρωσης της ενδοτοξίνης LPS (λιποπολυσακχαρίδη), η οποία επάγει την φλεγμονώδη απόκριση των κυττάρων Kupffer του ήπατος [113]. Μερικοί από τους μηχανισμούς που η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη NASH είναι η αυξημένη παραγωγή ενδογενούς αιθανόλης από βακτήρια και η ρύθμιση του μεταβολισμού των χολικών οξέων [114].

1.5 Κλινική Εικόνα

Οι περισσότεροι ασθενείς με NAFLD δεν παρουσιάζουν συμπτώματα που να σχετίζονται άμεσα με την υποκείμενη ηπατική τους νόσο. Πολλές φορές, αναφέρονται μη ειδικά συμπτώματα όπως κόπωση και υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας, τα οποία όμως μπορούν να επηρεάσουν δραματικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ημερήσια υπνηλία φαίνεται συχνά να σχετίζεται με την αποφρακτική υπνική άπνοια των ασθενών με NAFLD. Επίσης, στα πρώιμα στάδια της νόσου συμπτώματα όπως ζάλη, ορθοστατική υπόταση, γνωσιακές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν λόγω της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος [115]. Αρκετοί ασθενείς παραπονιούνται για αίσθημα βάρους ή δυσφορίας στο άνω δεξί τεταρτημόριο της κοιλίας, ενώ κατά την διάρκεια της φυσικής εξέτασης, τα πιο συχνά γνώρισματα που παρατηρούνται στο 50% των περιπτώσεων είναι η παχυσαρκία και η ηπατομεγαλία. Σημεία όπως ασκίτης, ίκτερος, παλαμιαίο ερύθημα, ηπατική εγκεφαλοπάθεια ανευρίσκονται σ' ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών και υποδηλώνουν την σοβαρότητα της ηπατικής νόσου [116-118].

1.6 Διάγνωση

Η διάγνωση της NAFLD σε πολλούς ασθενείς είναι τυχαία είτε κατά τη διάρκεια εργαστηριακού ελέγχου ρουτίνας όπου παρατηρείται διαταραχή των τρανσαμινασών του ορού, είτε κατά τη διενέργεια υπερηχογραφήματος ήπατος που εκτελείται για την διερεύνηση άλλου νοσήματος και ανευρίσκεται ηπατική στεάτωση [119]. Επίσης ένα μικρό ποσοστό των ατόμων με NAFLD διαγιγνώσκουν το πρόβλημα, ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων παραμένει αδιάγνωστο [2].

1.6.1 Εργαστηριακές Εξετάσεις

Το πιο κοινό εύρημα στις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών με NAFLD είναι η αύξηση των τρανσαμινασών, αλανινική τρανσαμινάση (ALT) ή/και ασπαρτική τρανσαμινάση (AST) στον ορό. Οι τιμές τους κυμαίνονται 2-4 φορές υψηλότερα απ'τα ανώτερα επίπεδα αναφοράς, με την τιμή της ALT να είναι μεγαλύτερη από την AST στις περισσότερες των περιπτώσεων. Αν ο λόγος AST:ALT είναι μεγαλύτερος της μονάδας, υποδηλώνει επιδείνωση της νόσου και ανάπτυξη ίνωσης [120]. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν ασθενείς με το ιστολογικό φάσμα της NAFLD, οι οποίοι να εμφανίσουν φυσιολογικές τιμές ALT [121]. Όσον αφορά την υπόλοιπη ηπατική βιοχημεία, η γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση (γ-GT) και η αλκαλική φωσφάση είναι λιγότερο συχνά αυξημένες στους ασθενείς με NAFLD. Τα επίπεδα φερριτίνης είναι ανεβασμένα στο 20-50% των ασθενών, γεγονός που φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη ιστολογική πρόγνωση [120, 122]. Η χαμηλή αλβουμίνη και η υπερχολερυθριναιμία δεν αποτελούν χαρακτηριστικά της νόσου, και παρατηρούνται μόνο σε ασθενείς με NASH κίρρωση [123]. Επιπλέον, το ¼ των ασθενών με NAFLD μπορεί να παρουσιάσει θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) σε χαμηλούς τίτλους (< 1:320) [124].

1.6.2 Απεικονιστικές Μέθοδοι

Το υπερηχογράφημα, η υπολογιστική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία και ο μαγνητικός συντονισμός φασματοσκοπίας πρωτονίων αποτελούν μερικές από τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης [2].

Το υπερηχογράφημα κοιλίας αποτελεί το διαγνωστικό εργαλείο πρώτης γραμμής στην κλινική πρακτική, για την διάγνωση της NAFLD σε αρχικό στάδιο. Είναι μια μη επεμβατική, με χαμηλό κόστος και ευρέως διαθέσιμη μέθοδος [125] και αναδεικνύει τη λιπώδη διήθηση ως μια διάχυτη αύξηση της ηχογένειας του ήπατος συγκρινόμενη με την ηχογένεια των νεφρών [126]. Παρουσιάζει ικανοποιητική ακρίβεια για την διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης με ευαισθησία 60-94% και ειδικότητα 60-97%. Ωστόσο, η ευαισθησία της μειώνεται δραματικά σε περιπτώσεις περιορισμένης ηπατικής στεάτωσης και είναι αξιόπιστη μόνο για στεάτωση που ξεπερνά το 30% των ηπατοκυττάρων [127]. Στους περιορισμούς της επίσης, ανήκει η δυσκολία διάκρισης της απλής ηπατικής στεάτωσης από την NASH όπως και η αδυναμία εφαρμογής της σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία [128].

Η υπολογιστική τομογραφία αν και είναι μέθοδος ικανή να υπολογίζει την ποσότητα του ηπατικού λίπους, το υψηλό της κόστος και η χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας αποτελούν αρνητικές πτυχές της [126, 129].

Η MRI αποτελεί πιο ευαίσθητη μέθοδος απ' την υπολογιστική τομογραφία και παρέχει αξιόπιστη ποσοτική εκτίμηση του περιεχόμενου του ήπατος σε τριγλυκερίδια [130]. Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων (MRS), θεωρείται μια ακριβής μέθοδος για την αξιολόγηση της ηπατικής στεάτωσης, είναι γρήγορη, μη επεμβατική, δεν εκθέτει τον ασθενή σε ιονίζουσα ακτινοβολία και είναι ανεξάρτητη από τον χειριστή [131]. Ωστόσο, σπάνια χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική, λόγω του αυξημένου της κόστους και της μειωμένης διαθεσιμότητας στα διαγνωστικά κέντρα [132].

Μια πολλά υποσχόμενη τεχνική που αναπτύχθηκε την τελευταία δεκαετία είναι η ελαστογραφία ήπατος (Fibroscan), η οποία μετρά τον βαθμό της ηπατικής ακαμψίας ή σκληρότητας (liver stiffness) ως συνάρτηση του βαθμού της ηπατικής διήθησης [133]. Συγκεκριμένα υπολογίζει την ταχύτητα της ενέργειας που διαπερνά το ηπατικό παρέγχυμα μέσω χαμηλής συχνότητας ηχητικών κυμάτων. Η ταχύτητα των υπερήχων μετράται και σχετίζεται άμεσα με την ακαμψία του ιστού, η οποία με την σειρά της συνδέεται με το στάδιο της ίνωσης [134]. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε αρχικά, για την αξιολόγηση της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες όπως η

ηπατίτιδα C και επεκτάθηκε και σε άλλες ασθένειες του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης και της NAFLD [135]. Μπορεί να ανιχνεύσει την κίρρωση του ήπατος με υψηλή ακρίβεια, αλλά η ακρίβεια της μειώνεται σε χαμηλότερα στάδια ίνωσης [135, 136]. Μελέτες έχουν αναφέρει τα εξαιρετικά ακριβή ποσοστά διάκρισης μεταξύ των σοβαρών μορφών ηπατικής ίνωσης από την ήπια ηπατική ίνωση, με 88,9% -100% ευαισθησία και 75% -100% ειδικότητα [135, 137-139]. Επιπλέον, οι Wong και συν., ανέδειξαν τα ικανοποιητικά αποτελέσματα της ελαστογραφίας στην ανίχνευση της προχωρημένης ίνωσης και κίρρωσης, τονίζοντας ότι έχει καλύτερη διαγνωστική ικανότητα σε σύγκριση με άλλες μη επεμβατικές μεθόδους [140]. Μειονέκτημα της, αποτελεί η παρουσίαση αναξιόπιστων αποτελεσμάτων όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και/ή κεντρικού τύπου παχυσαρκία [141]. Συγκεκριμένα, έρευνα ανέφερε ποσοστό επιτυχίας στον προσδιορισμό της ηπατικής ακαμψίας 75% σε παχύσαρκους ασθενείς έναντι επιτυχίας 97% σε ασθενείς με ΔΜΣ <30 kg/m² [140]. Η παχυσαρκία δεν δυσχεραίνει μόνο την μέτρηση της ηπατικής ακαμψίας αλλά ταυτόχρονα αυξάνει την ηπατική ακαμψία, ανεξάρτητα από την παρουσία της ίνωσης [142]. Για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός δημιουργήθηκε μια νεότερη κεφαλή υπερήχων (XL probe) για την συσκευή της ελαστογραφίας, η οποία φαίνεται να παρέχει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα σε παχύσαρκους ασθενείς [143-145].

1.6.3 Ηπατική Βιοψία

Η ηπατική βιοψία αποτελεί μέχρι και σήμερα τη μέθοδο αναφοράς ("gold standard") για την οριστική διάγνωση της NAFLD. Είναι η μοναδική μέθοδος που μπορεί να προσδιορίσει με ακρίβεια το στάδιο της ηπατικής νόσου, να την διαφοροδιαγνώσει από άλλες ασθένειες και να αξιολογήσει την πιθανότητα εξέλιξης της NAFLD [146, 147]. Εντούτοις, έχει αρκετούς περιορισμούς ως διαγνωστική μέθοδος όπως το κόστος, το δειγματοληπτικό σφάλμα και τη μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων ανάλογα την εμπειρία του χειριστή [148]. Το δειγματοληπτικό σφάλμα μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα όσον αφορά τη σταδιοποίηση της νόσου, όπως και παρατηρήθηκε από μελέτες, όπου η διόγκωση των ηπατοκυττάρων (NASH) δεν εμφανίστηκε σε >24% των περιπτώσεων και το στάδιο της ίνωσης στο 22-37%, αντίστοιχα [149, 150]. Ο επεμβατικός χαρακτήρας της ηπατικής βιοψίας εγκυμονεί αρκετούς κινδύνους συμπεριλαμβανομένου του πόνου, της αιμοραγίας και σε

εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις του θανάτου [151]. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος (AASL), η βιοψία ήπατος ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεατοηπατίτιδας και προχωρημένης ίνωσης καθώς και σε όσους ασθενείς υπάρχει υποψία για NAFLD, αλλά δεν μπορούν να αποκλειστούν κάποιες ανεξήγητες αιτιολογίες για ηπατική στεάτωση και για συνυπάρχουσες χρόνιες ηπατικές παθήσεις δίχως την ηπατική βιοψία [5].

1.6.4 Μη επεμβατικές μέθοδοι ανίχνευσης της ίνωσης

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για την δημιουργία μη επεμβατικών μεθόδων αξιολόγησης της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD. Ένα από τα πιο γνωστά και επικυρωμένα μη επεμβατικά συστήματα πρόβλεψης αυξημένης ηπατικής ίνωσης είναι το NAFLD Fibrosis Score (NFS) [152]. Το NFS προτάθηκε από την Mayo Clinic των Η.Π.Α και μπορεί να υπολογιστεί με τη χρήση 6 μεταβλητών εύκολα διαθέσιμων στην κλινική ρουτίνα (ηλικία, ΔΜΣ, πηλίκο AST/ALT, αιμοπετάλια και αλβουμίνη) $[= -1.675 + 0.037 \times \text{ηλικία (έτη)} + 0.094 \times \text{ΔΜΣ (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή διαβήτη (0=όχι,1=ναι)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{αριθμός αιμοπεταλίων (10}^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{αλβουμίνη (g/Dl)}]$ [153]. Το συγκεκριμένο σκορ αποτελεί χρήσιμο κλινικό εργαλείο για τον εντοπισμό των ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν προχωρημένη ίνωση ή/και κίρρωση και σύμφωνα μάλιστα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (AASLD) προτείνεται η χρήση του για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διενέργεια ή όχι ηπατικής βιοψίας [5]. Το σκορ NFS < -1.455 έχει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για τον αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης, ενώ ένα σκορ NFS >0,676 προβλέπει προχωρημένη ίνωση. Ένας σημαντικός περιορισμός του είναι ότι περίπου το 25-30% των ασθενών εμφανίζουν απροσδιόριστο εύρος μεταξύ των δύο αναφερόμενων τιμών, κι έτσι για αυτό το ποσοστό ασθενών η ηπατική βιοψία παραμένει αναπόφευκτη [152].

Ένας άλλος δείκτης που έχει αξιολογηθεί επίσης για την μη επεμβατική εκτίμηση της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD, είναι ο δείκτης FIB-4 $[\text{ηλικία(έτη)} \times \text{AST(U/L)} / \text{ανώτερη φυσιολογική τιμή/αριθμός αιμοπεταλίων(10}^9\text{/L)} \times \text{ALT(U/L)}]$ [154]. Το πλεονέκτημα του είναι ότι οι μεταβλητές στις οποίες βασίζεται είναι εύκολα διαθέσιμες

στις εξετάσεις ρουτίνας, καθώς και το γεγονός ότι η τιμή του δεν εξαρτάται από τον ΔΜΣ. Τα ικανοποιητικά του αποτελέσματα, επιβεβαίωσε συγκριτική μελέτη που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην οποία ο δείκτης FIB-4 κατάφερε να ανιχνεύσει καλύτερα την προχωρημένη ίνωση σε ασθενείς με NAFLD (n=145) με φυσιολογικές τιμές ALT, καταλήγοντας ότι ο δείκτης FIB-4 έχει καλύτερη διαγνωστική ικανότητα σε σχέση με τους δείκτες AST/ALT, NFS [155]. Σε μια άλλη έρευνα που έγινε σε Καυκάσιους ασθενείς (n=165), ο δείκτης FIB-4 είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα με το NFS [156], ενώ αναδρομική μελέτη που διεξήχθη πάλι σε Καυκάσιο πληθυσμό (n=320) ανέδειξε το NFS ως την καλύτερη διαγνωστική μέθοδο πρόβλεψης του κινδύνου που σχετίζεται με την ηπατική νόσο ή τον θάνατο [157].

Ένας νέος βιοδείκτης που έχει διερευνηθεί εκτενώς, με ικανοποιητικά αποτελέσματα για την διάγνωση της NASH είναι τα θραύσματα κυτοκερατίνης 18 (CK-18). Μια πρόσφατη μετανάλυση που συμπεριέλαβε 10 μελέτες και 838 ασθενείς συνολικά, επιβεβαίωσε ότι τα θραύσματα CK-18 αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό των ασθενών με NASH [158]. Οι Shen και συν., θέλοντας να αξιολογήσουν τη χρησιμότητα της CK-18 σε συνδυασμό με δυο άλλους δείκτες, την λιποκυταρική πρωτεΐνη πρόσδεσης λιπαρών οξέων και τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 21, κατέληξαν ότι ο πιο ακριβής βιοδείκτης για την διάγνωση της NASH είναι η CK-18, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 21 (FGF-21) [159]. Αν και έχουν βρεθεί πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η CK-18 δεν είναι ευρέως διαθέσιμη και θεωρείται ακόμη νωρίς η εκτεταμένη της χρήση στην κλινική πρακτική [5].

Άλλοι μη επεμβατικοί δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ίνωσης είναι ο δείκτης ELF (European Liver Fibrosis panel) [160], το πρότυπο NICE [161], το Fibrotest [162], ο δείκτης BARD [163], ο δείκτης Antwerp NAFLD significant fibrosis score [164]. Αν και αρκετοί δείκτες παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δεν παύει να υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί, στους οποίους συγκαταλέγεται η συμμετοχή μικρού αριθμού ασθενών και η έλλειψη προοπτικών μελετών ώστε να αποδειχθεί η εγκυρότητα τους [5].

1.7 Φυσική Πορεία της NAFLD

Η απλή στεάτωση (NAFL) και η NASH αποτελούν δυο κλινικές οντότητες της NAFLD, οι οποίες διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς την πρόγνωση της νόσου [165]. Η NAFL έχει γενικά καλοήγη πρόγνωση, ενώ οι ασθενείς με NASH μπορεί να αναπτύξουν προοδευτική ίνωση που θα οδηγήσει σε κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο [166]. Η φυσική πορεία της NAFLD εξαρτάται από την ιστολογική εικόνα της νόσου κατά το στάδιο της διάγνωσης και την έναρξη της παρακολούθησης [167, 168].

Οι ασθενείς με απλή στεάτωση έχουν καλύτερη πρόγνωση μεταξύ των ασθενών με NAFLD, αφού η νόσος μπορεί να παραμείνει σταθερή για χρόνια ή να υποχωρήσει [169]. Αντίθετα, το στάδιο της NASH μπορεί να εξελιχθεί σε προοδευτική ίνωση σε περισσότερους από το 1/4 των ασθενών σε 4 χρόνια και σχεδόν στο ήμισυ των ασθενών σε 6 χρόνια [152]. Αν και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η NAFL είναι μια καλοήγη πάθηση που δεν οδηγεί σε προοδευτική ίνωση, αναδυόμενα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εξέλιξη της ίνωσης μπορεί να παρατηρηθεί όχι μόνο στους ασθενείς με NASH αλλά και σε αυτούς με NAFL [170]. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε ότι ασθενείς και απ' τις δυο ομάδες (NAFL & NASH) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν προοδευτική ίνωση του ήπατος, απλά αυτοί με NAFL με πιο αργό ρυθμό [171]. Επιπροσθέτως, φάνηκε ότι η υπέρταση και ο λόγος AST:ALT, συνδέονται στενά με την εξέλιξη της ίνωσης σε σχέση με παλιότερες έρευνες που είχαν ως παράγοντες κινδύνου την ηλικία και τον διαβήτη τύπου 2 [172-174].

Ένα ακόμη στοιχείο που αποδεικνύει την προοδευτική φύση της NASH είναι η στενή συσχέτιση της με την “κρυψιγενή κίρρωση” [175]. Ασθενείς με τη διάγνωση κρυψιγενούς κίρρωσης συχνά παρουσιάζουν στις ηπατικές τους βιοψίες ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά της NASH κίρρωσης, ενώ έχει παρατηρηθεί σε μελέτες να “χάνονται” τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της NASH κατά την ανάπτυξη της κίρρωσης [4, 5, 9, 175].

Η γενική επιβίωση των ασθενών με NASH είναι μικρότερη αυτής του γενικού πληθυσμού και εκτιμάται ότι η ηπατική νόσος αποτελεί την 3^η συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των ατόμων με NAFLD έναντι της 13^{ης} στον γενικό πληθυσμό [29, 176]. Στους ασθενείς με NASH, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την συχνότερη αιτία θανάτου

ακολουθούμενη από εξωηπατικές κακοήθειες και μετά από τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο [172, 177]. Περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου έχουν εμφανιστεί και σε άτομα με απλή στεάτωση, χωρίς NASH ή ίνωση [178, 179]. Συστηματική ανασκόπηση που βασίστηκε σε 17 μελέτες έδειξε ότι σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, η θνησιμότητα από ηπατοκυτταρικό καρκίνο κυμαίνεται στο 3% μετά από 20ετή παρακολούθηση, ενώ σε κίρρωτικούς ασθενείς ήταν 2.4-12.8% μετά από 3-12 χρόνια παρακολούθησης [180].

1.8 Θεραπευτική Προσέγγιση

Ο κυριότερος στόχος για την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με NAFLD είναι η πρόωρη αναγνώριση της νόσου, ώστε να αποφευχθεί η εξέλιξή της σε κίρρωση ή τελικού σταδίου ηπατοπάθεια [11]. Παρά τις έντονες ερευνητικές προσπάθειες, δεν έχει βρεθεί μέχρι στιγμής αποτελεσματική θεραπεία για την NAFLD. Η αποτυχία αυτή οφείλεται κυρίως στον σχεδιασμό των μελετών, ο οποίος υστερεί σε διάρκεια παρακολούθησης (<2χρόνια παρέμβασης), καθώς και στην επιλογή των ασθενών που θα δεχτούν την εκάστοτε θεραπεία [86]. Τα σημερινά δεδομένα εστιάζουν στην διαχείριση της NAFLD μέσω της τροποποίησης του τρόπου ζωής, της φαρμακοθεραπείας και σε ορισμένες περιπτώσεις της βαριατρικής χειρουργικής [5].

1.8.1 Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα

Η παρέμβαση στον τρόπο ζωής, μέσω των διατροφικών αλλαγών και της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την διαχείριση της νόσου σε ασθενείς με NAFLD [181]. Η βιβλιογραφία προτείνει ότι μια μέτρια απώλεια βάρους 5-10%, μπορεί να βελτιώσει την ινσουλινοαντίσταση, την ηπατική στεάτωση και τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών [181, 182]. Ωστόσο, μόνο το 50% των ασθενών έχει αποδειχθεί ότι είναι σε θέση να επιτύχουν έναν τέτοιο στόχο [183, 184]. Ψυχολογικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην επίτευξη της απώλειας βάρους. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη η διεπιστημονική προσέγγιση των ασθενών με NAFLD [185].

Ακόμη δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να προτείνουν κάποιο συγκεκριμένο είδος δίαιτας, ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη έκβαση των αποτελεσμάτων. Θεωρείται ότι η διατροφή πλούσια σε δημητριακά ολικής άλεσης μπορεί να μειώσει το ηπατικό λίπος

καθώς και την φλεγμονή που σχετίζεται με την NASH, ωστόσο ακόμη δεν έχει επιβεβαιωθεί από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές [186]. Τα πιο πρόσφατα στοιχεία, παρουσιάζουν το μεσογειακό πρότυπο διατροφής ως το καταλληλότερο για την διαχείριση της NAFLD [187], που θα αναλυθεί εκτενέστερα στο κεφάλαιο 2.

Παρεμβάσεις μόνο με δίαιτα

Ο θερμιδικός περιορισμός αποτελεί την κύρια διατροφική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της NAFLD, αφού οδηγεί σε μείωση του σωματικού βάρους, του ηπατικού και υποδόριου λίπους, καθώς και της σπλαγχνικής παχυσαρκίας [188]. Αν και η μείωση του σωματικού βάρους αποτελεί την πιο σημαντική στρατηγική εκλογής για την νόσο, η ταχεία απώλεια βάρους μπορεί να επιδεινώσει ακόμη περισσότερο την ηπατική βλάβη [189, 190].

Στη μελέτη των Ryan και συν. [191], 52 παχύσαρκοι ενήλικες με ινσουλινοαντίσταση έλαβαν μέρος σε ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα με δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες (40% υδατάνθρακες/40% λίπος) είτε στην ομάδα με δίαιτα χαμηλή σε λίπος (60% υδατάνθρακες/25% λίπος) για 16 εβδομάδες. Και οι 2 ομάδες έχασαν ένα σημαντικό ποσοστό του σωματικού τους βάρους, αλλά τα επίπεδα της ALT μειώθηκαν διπλά μόνο στα άτομα με την δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες. Τα επίπεδα της αντίστασης της ινσουλίνης παρατηρήθηκαν μειωμένα και στις 2 ομάδες δίχως σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Οι ερευνητές έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι χαμηλές σε υδατάνθρακες δίαιτες είναι πιο ευεργετικές από τις δίαιτες χαμηλών λιπαρών στη μείωση των επιπέδων της ALT.

Σε μια άλλη μελέτη των Haufe και συν. [192], 102 υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε δυο ομάδες παρέμβασης: μια που ακολούθησε χαμηλή σε υδατάνθρακες δίαιτα και μία άλλη ομάδα, η οποία ακολούθησε μειωμένη σε λιπαρά δίαιτα. Και οι 2 ομάδες ακολούθησαν δίαιτα περιορισμένης ενεργειακής πρόσληψης (30% λιγότερη κατανάλωση ενέργειας/την ημέρα) για διάστημα 6 μηνών. Στο τέλος της παρέμβασης, παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους, του συνολικού σωματικού λίπους, του σπλαγχνικού λίπους και των ενδοηπατικών λιπιδίων. Τα αποτελέσματα

αυτά ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες δίχως κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Πρέπει να τονιστεί, ότι και οι δύο δίαιτες είχαν σχεδιαστεί να είναι υγιεινές, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης πρόσληψης κορεσμένου λίπους. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε μια μετανάλυση, που αξιολόγησε τα δύο σχήματα δίαιτας (χαμηλή σε υδατάνθρακες έναντι χαμηλή σε λίπος). Τόσο οι δίαιτες χαμηλές σε λίπος όσο και οι δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες επιφέρουν παρόμοια μείωση του ηπατικού λίπους και της μείωσης της ALT [184].

Σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη μεταξύ 154 ενηλίκων με NAFLD, ένα πρόγραμμα τροποποίησης του τρόπου ζωής που στηρίχθηκε σε διαιτολογική παρέμβαση, οδήγησε σε 64% ύφεση της νόσου στην ομάδα παρέμβασης έναντι 20% στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η ηπατική ακαμψία μειώθηκε μόνο στην ομάδα παρέμβασης [193].

Γενικότερα, ο θερμιδικός περιορισμός φαίνεται να βοηθά στην βελτίωση των ηπατικών ενζύμων, της ηπατικής στεάτωσης και των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου της NAFLD. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το ακριβές ενεργειακό έλλειμμα που απαιτείται ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή απώλεια βάρους [185]. Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της υποθερμιδικής δίαιτας στην αντιμετώπιση της NAFLD είναι λίγες και στερούνται ιστολογικής ανάλυσης, ώστε να μπορεί να υπάρξει μια ξεκάθαρη οδηγία για τα οφέλη μιας τέτοιας προσέγγισης [194, 195].

Παρεμβάσεις μόνο με άσκηση

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας, δίχως διατροφική παρέμβαση στην εξέλιξη της νόσου είναι περιορισμένα [196]. Η σωματική δραστηριότητα, ιδίως η αερόβια άσκηση διάρκειας 30-60 λεπτών που πραγματοποιείται 2-3 φορές/βδομάδα για διάστημα 6-12 βδομάδων, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ηπατική στεάτωση [1]. Νεότερα δεδομένα τονίζουν ότι η ένταση της άσκησης είναι πιο σημαντική από την διάρκεια ή το συνολικό όγκο της άσκησης, όσον αφορά τη σοβαρότητα της νόσου [73].

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου συμμετείχαν 23 παχύσαρκοι ενήλικες με καθιστική ζωή εφάρμοσαν ένα πρόγραμμα αεροβικής άσκησης για 4 βδομάδες, ακολουθώντας τις συνήθειες διατροφικές τους συνήθειες. Η ομάδα παρουσίασε

σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων, του ποσοστού του σπλαγχνικού λίπους και του ορού των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης (HOMA) και ο ΔΜΣ, αντιθέτως δε παρουσίασαν σημαντική αλλαγή σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα [197]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μελέτη όπου εξέτασε την επίδραση της άσκησης με αντιστάσεις σε ασθενείς με NAFLD. Η τακτική άσκηση (3 φορές /βδομάδα) για διάστημα 8 εβδομάδων ήταν ικανή να μειώσει το ποσό των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων και να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στην ομάδα αυτή. Ωστόσο, δε παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στο σωματικό βάρος, στα επίπεδα σπλαγχνικού λίπους και στο συνολικό λίπος κατά την διάρκεια της παρέμβασης [198].

Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν ότι η ευνοϊκή επίδραση της άσκησης στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με NAFLD είναι ανεξάρτητη της απώλειας βάρους. Εντούτοις, καμία από τις μελέτες δε χρησιμοποίησε ιστολογικά κριτήρια για να αξιολογήσει το αποτέλεσμα της παρέμβασης κι έτσι παραμένει άγνωστο εάν η ικανότητα της άσκησης από μόνη της μπορεί να βελτιώσει ιστολογικά τη νόσο [182].

Παρεμβάσεις με δίαιτα & άσκηση

Μελέτες παρέμβασης που στοχεύουν σε μια πιο ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της NAFLD, έχουν διερευνήσει την επίδραση του συνδυασμού δίαιτας και άσκησης με στόχο την απώλεια βάρους.

Μία από τις λίγες μελέτες που εξέτασε ιστολογικά την επίδραση της τροποποίησης του τρόπου ζωής σε ασθενείς με NAFLD είναι η τυχαιοποιημένη μελέτη των Promat και συν. [199]. Συγκεκριμένα, αξιολόγησαν τις επιδράσεις ενός εντατικού προγράμματος παρέμβασης που συνδύαζε υποθερμιδική ισορροπημένη διατροφή, σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης και τεχνικές συμπεριφορικής θεραπείας σε 31 ασθενείς με NASH. Οι ασθενείς που ακολούθησαν το εντατικοποιημένο πρόγραμμα για 48 εβδομάδες, έχασαν περισσότερο βάρος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (9,3% έναντι 0,2%) και πέτυχαν σημαντική μείωση του δείκτη NAS (NAFLD activity score). Η

μελέτη, ουσιαστικά έδειξε ότι η απώλεια βάρους τουλάχιστον 7% δρα ευεργετικά στην ιστολογία του ήπατος και βελτιώνει την ηπατική στεάτωση.

Ιστολογικά αποτελέσματα βιοψιών χρησιμοποιήθηκαν και στη μελέτη του Jin και συν. [200]. Στη μελέτη αυτή, συμμετείχαν 120 ζώντες δότες με NAFLD, οι οποίοι παροτρύνθηκαν να χάσουν το 5% του σωματικού τους βάρους τους με δίαιτα και άσκηση δίχως να υπάρχουν κάποιες συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Σε διάστημα 10 εβδομάδων, 92 άτομα έχασαν βάρος (κατά μέσο όρο 3 κιλά), 15 έβαλαν βάρος και οι υπόλοιποι παρέμειναν σταθεροί στο σωματικό τους βάρος. Στη συνέχεια, οι βιοψίες που διενεργήθηκαν φανέρωσαν βελτίωση σε 103 άτομα, εκ των οποίων οι 82 ήταν σε άτομα που είχαν χάσει βάρος. Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι οι βελτιώσεις ήταν μεγαλύτερες σε όσα άτομα ήταν νεότερα ηλικιακά καθώς και σε όσους είχαν τη μεγαλύτερη μείωση του ΔΜΣ και της χοληστερόλης. Έτσι, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μια μείωση της τάξης του 5% του σωματικού βάρους και 10% της χοληστερόλης, είναι ικανά να βελτιώσουν την υγεία του ήπατος.

Σε μια ακόμη κλινική δοκιμή, αξιολογήθηκε η παρέμβαση ενός 12μηνου προγράμματος δίαιτας και άσκησης σε 96 ασθενείς με ΣΔ2 και ηπατική στεάτωση διαγνωσμένη μέσω μαγνητικής τομογραφίας. Η παρέμβαση περιελάμβανε μια μέτρια θερμιδικού περιορισμού δίαιτα και αύξηση της άσκησης σε 175 λεπτά μέτριας έντασης την εβδομάδα. Η ομάδα ελέγχου αντιθέτως, έλαβε μόνο γενικές οδηγίες σχετικά με την διατροφή και την σωματική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους της ομάδας παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (8,3% έναντι 0,03%), αλλά και σημαντική μείωση της ηπατικής στεάτωσης (50,8% έναντι 22,8%). Ωστόσο, στα ηπατικά ένζυμα δε παρατηρήθηκε μεγάλη διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων [201].

Ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την αποδρομή της ίνωσης μέσω της μείωσης του βάρους, δημοσιεύθηκαν πρόσφατα από μια μελέτη στην Κούβα [202]. Στο δείγμα της μελέτης συμμετείχαν 261 ασθενείς με διαγνωσμένη NASH μέσω ηπατικής βιοψίας, οι οποίοι ακολούθησαν ένα διατροφικό πρόγραμμα παρέμβασης με συνδυασμό μέτριας έντασης άσκησης για 52 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς που έχασαν

≥10% του βάρους τους εμφάνισαν μείωση στο δείκτη NAS, 90% των ατόμων εμφάνισαν υποχώρηση της NASH και 45% της ίνωσης, αντίστοιχα.

Εν ολίγοις, ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης φαίνεται να έχει μεγαλύτερο όφελος από την διατροφή ή την άσκηση μεμονωμένα. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από μια πρόσφατη ανασκόπηση 14 κλινικών μελετών που χρησιμοποίησαν τον συνδυασμό δίαιτας και άσκησης σε ασθενείς με NAFLD. Όλες οι παρεμβάσεις βρέθηκε να βελτιώνουν τα μετρούμενα καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με την νόσο όπως τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου και τους δείκτες της NAFLD [203].

1.8.2 Φαρμακοθεραπεία

Οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την θεραπεία της NAFLD στοχεύουν στην αντιμετώπιση των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου (π.χ παχυσαρκία, διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία), καθώς και στην δυσλειτουργία του ήπατος αυτού καθ'αυτού [182]. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει πολυάριθμα φάρμακα και συμπληρώματα, χωρίς να έχουν καταλήξει σε μια αποτελεσματική και απόλυτα ασφαλή θεραπευτική αγωγή. Η πολυπλοκότητα των παθογενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νόσου, οδηγεί στην ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με NAFLD με βάση την υποκείμενη παθογένεση [204].

Ευαισθητοποιητές ινσουλίνης

Η ινσουλινοαντίσταση, όπως προαναφέρθηκε είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για την ανάπτυξη και την πρόοδο της NAFLD. Για το λόγο αυτό, οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονται στην αναζήτηση φαρμάκων που συμβάλλουν στην μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, με τα πιο μελετημένα φάρμακα τη μετφορμίνη και τις θειαζολιδινεδιόνες (TZDs).

Η μετφορμίνη αποτελεί ένα διγουανίδιο που χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση του ΣΔ2. Η δράση της στοχεύει στην βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, μέσω της μείωσης της ηπατικής γλυκονεογένεσης και τον περιορισμό της συγκέντρωσης των λιπιδίων στον ορό. Οι αρχικές μελέτες που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της

μετφορμίνης σε ασθενείς με NAFLD έδειξαν φανερά βελτίωση στα επίπεδα των τρανσαμινασών, της ηπατομεγαλίας και της ηπατικής στεάτωσης [205]. Ωστόσο, στη μεγαλύτερη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή η μετφορμίνη απέτυχε ως θεραπευτική επιλογή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) διότι δε κατάφερε να μειώσει σημαντικά το ποσοστό των τρανσαμινασών σε σχέση με το placebo, όπως επίσης δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στην ιστολογική εικόνα των ασθενών [206]. Έτσι, η μετφορμίνη δε συνιστάται ως ειδική θεραπεία για την αντιμετώπιση της NAFLD [5].

Οι TZDs βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης μέσω της δράσης τους ως αγωνιστές του υποδοχέα γ του υπεροξειδιοσώματος (PPAR- γ). Στη μελέτη PIVENS, μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 247 μη διαβητικοί ασθενείς με NASH, ώστε να λάβουν είτε πιογλιταζόνη, είτε βιταμίνη Ε είτε placebo για 24 μήνες. Το αποτέλεσμα ήταν βελτίωση στο NAS score ≥ 2 βαθμούς με τουλάχιστον 1 βαθμό βελτίωση στη διόγκωση των ηπατοκυττάρων και βελτίωση κατά 1 βαθμό στη λοβιακή φλεγμονή ή στην ηπατική στεάτωση, δίχως να αυξηθεί το στάδιο της ίνωσης. Αυτό παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα με την πιογλιταζόνη (34% έναντι 19%) σε σύγκριση με την ομάδα που χορηγήθηκε το placebo [207]. Για να επιτευχθούν οι ευεργετικές επιδράσεις της πιογλιταζόνης, είναι αναγκαία η μακροχρόνια χορήγηση της διότι η διακοπή της μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση της NASH [208]. Η μακροχρόνια χορήγηση της, εντούτοις μπορεί να επιφέρει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αύξηση του σωματικού βάρους, οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια, οστεοπόρωση, καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης, εάν χορηγείται πάνω από 2 χρόνια [209].

Αντιοξειδωτικά

Το οξειδωτικό στρες και η εξάντληση των ενδογενών αντιοξειδωτικών αποτελούν βασικούς μηχανισμούς για την βλάβη του ήπατος και την προοδευτική εξέλιξη της νόσου. Ένα καλά μελετημένο αντιοξειδωτικό για την θεραπεία της NAFLD, είναι η βιταμίνη Ε (α-τοκοφερόλη), η οποία αποτελεί ένα λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό ικανό να αδρανοποιεί τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και να αποφεύγει την υπεροξείδωση των λιπιδίων [205].

Δεδομένα υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη Ε συνδέεται με μείωση των επιπέδων των τρανσαμινασών καθώς και με βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας των ασθενών με NASH [207, 210]. Η μελέτη PIVENS, παραμένει η μεγαλύτερη κλινική μελέτη που διερεύνησε τη δράση της βιταμίνης Ε, σε μη διαβητικούς ασθενείς με διαπιστωμένη μέσω βιοψίας NASH για 96 βδομάδες. Η χορήγηση της δια του στόματος σε δόση 800 IU/d, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της ιστολογικής εικόνας της NASH σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον παρατηρήθηκε μείωση της ηπατικής στεάτωσης, όσο και της φλεγμονής και νέκρωσης ενώ ο βαθμός της ίνωσης δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική βελτίωση [211]. Οι Αμερικανικές οδηγίες (AASLD), προτείνουν την βιταμίνη Ε ως την φαρμακοθεραπεία πρώτης γραμμής για μη διαβητικούς ασθενείς με αποδεδειγμένη NASH μέσω βιοψίας σε ημερήσια δόση 800 IU/d. Απ'την άλλη, δε συνίσταται για την θεραπεία της NASH σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς με NAFLD δίχως βιοψία ήπατος, σε NASH με κίρρωση ή κρυσυγενούς κίρρωση [5].

Παρά τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα, υπάρχουν σοβαρές ανυσηχίες σχετικά με την μακροχρόνια θεραπεία με βιταμίνη Ε και την αύξηση της θνησιμότητας από κάθε αιτία, όπως αναφέρεται σε σχετικές μεταanalύσεις [212, 213]. Συγκεκριμένα, χορήγηση βιταμίνης Ε σε δόση 400IU/d, βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε υγιείς άνδρες [214].

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Υπάρχουν δυο τύποι υπολιπιδαιμικών φαρμάκων που έχουν μελετηθεί για την θεραπεία της NAFLD. Πρώτον, οι στατίνες οι οποίες αναστέλλουν την ηπατική σύνθεση της χοληστερόλης και δεύτερον, η εξετιμίμπη η οποία ενεργεί μέσω της μείωσης της απορρόφησης της χοληστερόλης στο λεπτό έντερο [182].

Η χορήγηση των στατινών έχει αναγνωρισθεί ως ασφαλής σε ασθενείς με χρόνιες ηπατικές νόσους, συμπεριλαμβανομένης και της NAFLD ως θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου [215]. Μια πρόσφατη μελέτη που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ροσουβαστατίνη (10 mg/d) για 12 μήνες σε ασθενείς με αποδεδειγμένη NASH μέσω ηπατικής βιοψίας, μεταβολικό σύνδρομο και δυσλιπιδαιμία, κατέληξε σε ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς την θεραπεία της

NASH [216]. Όσον αφορά τη δράση της εξετιμίμπης, τυχαιοποιημένη μελέτη ανέφερε βελτίωση στην ηπατική ίνωση των ασθενών με NAFLD. Εντούτοις, κατά το διάστημα των 6 μηνών που χορηγήθηκε η εξετιμίμπη, παρατηρήθηκε αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης καθώς και των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου [217].

Οι στατίνες αν και μπορούν να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με την νόσο, δεν έχουν εγκριθεί ως θεραπεία της NAFLD λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών που να αποδεικνύουν βελτίωση της ηπατικής ιστολογικής εικόνας [205].

Ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA)

Το UDCA χρησιμοποιείται για την θεραπεία αρκετών παθήσεων του ήπατος λόγω της κυτταροπροστατευτικής του δράσης [182]. Οι αναφορές στη βιβλιογραφία, σχετικά με την επίδραση του σε ασθενείς με NAFLD είναι αρκετές αλλά δίχως ξεκάθαρα αποτελέσματα. Σε κλινική μελέτη που εξετάστηκε η χορήγηση της συνήθους δόσης (13-15 mg/kg/d) UDCA, σε ασθενείς με διαπιστωμένη NASH μέσω ηπατικής βιοψίας, δεν υπήρξε καμία ευεργετική επίδραση στους βιοχημικούς δείκτες και στην ιστολογική εικόνα των ασθενών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [218]. Στη συνέχεια, ο Leuschner και συν., χρησιμοποιώντας υψηλότερες δόσεις UDCA (23-28 mg/kg/d) για διάστημα 18 μηνών, δε κατάφεραν να βελτιώσουν την ιστολογική εικόνα του ήπατος εκτός από μια μέτρια βελτίωση των επιπέδων της γ-GT [219]. Μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη που εξέτασε τη δράση ακόμη μεγαλύτερης δόσης UDCA (28-35 mg/kg/d) για 12 μήνες, κατέληξε σε σημαντική μείωση των επιπέδων της ALT σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ περίπου το ένα τέταρτο (24,5%) των ασθενών κατάφερε να μειώσει την ALT εντός των φυσιολογικών τιμών. Επιπλέον παρατηρήθηκε βελτίωση στους δείκτες της ίνωσης, του γλυκαιμικού ελέγχου και της ινσουλινοαντίστασης [220]. Παρά τα διαθέσιμα δεδομένα, η χρήση του δεν ενδύκνεται μέχρι στιγμής για την θεραπεία της NAFLD [5].

Ω-3 λιπαρά οξέα

Οι ευνοϊκές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στην ρύθμιση των λιπιδίων του αίματος, της αρτηριακής πίεσης, της αθηροσκλήρωσης και ειδικότερα της βελτίωσης της ηπατικής φλεγμονής, έχουν συμβάλει στην αξιολόγηση της δράσης τους ως προς την

θεραπεία της NAFLD [221]. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετανάλυση, που διερευνήθηκε η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD, παρατηρήθηκε βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης αλλά η βέλτιστη δόση χορήγησης δεν μπόρεσε να καθοριστεί [222]. Συνεπώς, μέχρι σήμερα δεν προτείνεται η συστηματική χρήση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD [11].

1.8.3 Βαριατρική χειρουργική

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της βαριατρικής χειρουργικής στην ιστολογική εικόνα της NAFLD. Οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες είναι αναδρομικές και προοπτικές και καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με NAFLD μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τον βαθμό της στεάτωσης, την ηπατική φλεγμονή και την ίνωση [5, 223]. Παρ'όλα αυτά, η έλλειψη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών αποτρέπει την αξιολόγηση της ως θεραπευτική προσέγγιση της νόσου [224].

2. Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ NAFLD

2.1 Το Πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας

2.1.1 Ορισμός

Η Μεσογειακή Δίαιτα (ΜΔ) είναι ένας όρος που ανεφέρθηκε για πρώτη φορά στη μελέτη των Επτά χωρών (Seven Countries' Study) για τα καρδιοπροστατευτικά της οφέλη [225]. Ο Ancel Keys και συν. πραγματοποίησαν μια πολυεθνική επιδημιολογική μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ των διατροφικών συνηθειών με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε 7 χώρες (ΗΠΑ, Ελλάδα, Ιαπωνία, Ιταλία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Φιλανδία, Ολλανδία). Οι ιδιαίτερες διατροφικές συνήθειες που παρατηρήθηκαν στις μεσογειακές κοινωνίες (Ιταλία, Ελλάδα) και κυρίως στη Κρήτη, θεωρήθηκε ο κύριος λόγος για τα εντυπωσιακά χαμηλά ποσοστά καρδιαγγειακών και νεοπλασματικών νοσημάτων, σε σχέση με τους άλλους πληθυσμούς που συμμετείχαν στη μελέτη [225].

Η έννοια της παραδοσιακής ΜΔ μπορεί να περιγραφεί ως το διατροφικό πρότυπο που υιοθετήθηκε στις ελαιοκομικές περιοχές της Μεσογείου, στα τέλη της δεκαετίας του '50 και στις αρχές της δεκαετίας του '60, όταν η περιοχή είχε ανακάμψει από τις συνέπειες του Β' Παγκόσμιου πολέμου αλλά δεν είχε επηρεαστεί ακόμη από την αυξανόμενη τάση του "γρήγορου φαγητού" (fast food) [226]. Είναι αξιοσημείωτο, ότι δεν υπάρχει ένα ενιαίο πρότυπο μεσογειακής διατροφής. Κάθε χώρα της Μεσογείου έχει υιοθετήσει το δικό της διατροφικό πρότυπο, που ποικίλλει σε διάφορες παραμέτρους από τις άλλες χώρες, παρουσιάζοντας όμως και αρκετά κοινά χαρακτηριστικά. Για παράδειγμα, η συνολική ημερήσια πρόσληψη λιπιδίων μπορεί να είναι υψηλή όπως στην Ελλάδα (~40% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) ή μέτρια όπως στην Ιταλία (~ 30% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης), ωστόσο και στις δύο περιπτώσεις η κύρια πηγή διαιτητικού λίπους πηγάζει από τα μονοακόρεστα λιπαρά [226].

Σήμερα, ο όρος μεσογειακή δίαιτα δε χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια συγκεκριμένη δίαιτα, αλλά ένα σύνολο διατροφικών συνηθειών που παραδοσιακά ακολουθούν οι πληθυσμοί των χωρών που συνορεύουν με τη Μεσόγειο [227]. Μια μεσογειακού τύπου διατροφή χαρακτηρίζεται από i) υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου (ως κύρια πηγή λίπους), λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής άλεσης, φρούτων και ξηρών καρπών, ii) μέτρια κατανάλωση πουλερικών και ψαριών (που ποικίλλει ανάλογα την εγγύτητα της θάλασσας), iii) χαμηλή κατανάλωση σε πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και κόκκινο κρέας και τέλος iv) χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση κρασιού ως κύρια πηγή αλκοόλ συνοδευόμενη των γευμάτων [227].

Όσον αφορά τη θρεπτική αξία της ΜΔ, περιλαμβάνει χαμηλό ποσοστό σε κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα, με προτίμηση στα υγιεινά λιπίδια που προέρχονται από το ελαιόλαδο, τους καρπούς και τα ψάρια. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από την κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων, ιχνοστοιχείων, αντιοξειδωτικών και άφθονων διαιτητικών ινών, με επαρκή πρόσληψη πρωτεΐνης τόσο φυτικής όσο και ζωικής προέλευσης. Το πρότυπο της ΜΔ συγκεντρώνει σωστή αναλογία μεταξύ των μακροθρεπτικών συστατικών, με χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα και γεύματα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη [228].

Πρόσφατα, η πυραμίδα της ΜΔ αναθεωρήθηκε (βλέπε εικόνα 2), ενσωματώνοντας και συμβουλές για άλλες πτυχές του τρόπου ζωής, πέραν της δίαιτας. Το νέο μοντέλο δίνει ιδιαίτερη έμφαση στον τρόπο μαγειρέματος των τροφίμων και τονίζει τη σημασία ενός λιτού γεύματος. Προτείνεται η χρήση βοτάνων, μπαχαρικών, σκόρδου, κρεμμυδιών, ώστε να υπάρχει ποικιλία γεύσεων και γευστικότητας στη διατροφή και μείωση της προσθήκης αλατιού. Η κατανάλωση νερού και αφεψημάτων θεωρείται σημαντική για την υγεία, ενώ συστήνεται και η μέτρια κατανάλωση κρασιού κατά την διάρκεια των γευμάτων. Επιπλέον, ενσωματώνει στο γράφημα εκτός από την τακτική φυσική δραστηριότητα, πολιτιστικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά του μεσογειακού τρόπου ζωής όπως την επαρκή ανάπαυση και την κοινωνικότητα κατά την διάρκεια του γεύματος. Η εποχικότητα, η βιοποικιλότητα, τα παραδοσιακά και φιλικά προς το περιβάλλον προϊόντα, βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας, τονίζοντας ένα βιώσιμο διατροφικό πρότυπο [228].

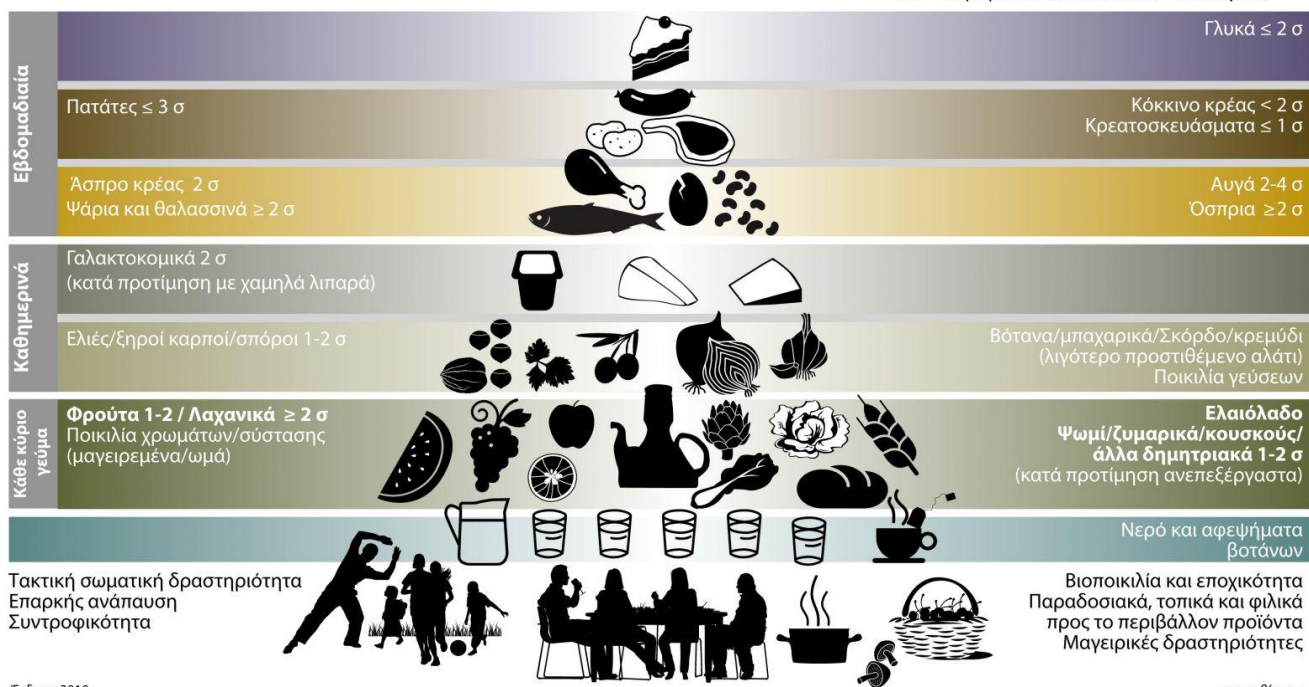
Μεσογειακή διατροφή: ένας τρόπος ζωής για το σήμερα

Διατροφικές οδηγίες για ενήλικες

Σερβίρισμα (σ): μικρότερο της τυπικής μερίδας εστιατορίου, ποικίλει ανά τρόφιμο



Κατανάλωση κρασιού με μέτρο, σεβόμενοι τις κοινωνικές πεποιθήσεις



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea
Η διάθεση της πυραμίδας δεν έχει περιορισμούς, συνιστάται η διανομή της.



Fundación
Dieta Mediterránea

ICAF
International Commission on the
Anthropology of Food and Nutrition



Predimed
Prevención con Dieta Mediterránea



Εικόνα 2. Αναθεωρημένη πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής [228]

Η επιστημονική κοινότητα έχει εκδηλώσει εδώ και καιρό το ενδιαφέρον της για την συνολική ποιότητα της διατροφής, η οποία είναι σημαντική για την υγεία του κάθε ατόμου και επιτυγχάνεται μέσω μιας υγιεινής, ισορροπημένης διατροφής με ποικιλία τροφίμων. Αρκετή έρευνα έχει πραγματοποιηθεί σχετικά με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της ποιότητας της διατροφής. Οι μελέτες αυτές, οδήγησαν στον σχεδιασμό διαφόρων διατροφικών δεικτών, από τους οποίους άλλοι είναι πιο απλοί και άλλοι πιο σύνθετοι. Οι διατροφικοί δείκτες παρέχουν μια συνολική εκτίμηση της ποιότητας της διατροφής, η οποία δε θα μπορούσε να προσδιοριστεί με

βάση τα μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά ή τις ομάδες τροφίμων. Ο γενικότερος σκοπός ενός δείκτη είναι να συγχωνεύσει ένα μεγάλο πλήθος πληροφοριών σε ένα μοναδικό, χρήσιμο εργαλείο. Επιπλέον, οι διατροφικοί δείκτες διερευνούν τη σχέση της διατροφής με την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων, έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν για την καλύτερη αξιολόγηση των παρεμβάσεων. Ωστόσο, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά στην μεθοδολογία της κατασκευής τους [229].

2.2 Επίδραση της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή δίαιτα στα καρδιομεταβολικά νοσήματα

Το μεταβολικό σύνδρομο (MetS), χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο αλληλένδετων μεταβολικών διαταραχών που περιλαμβάνουν την κεντρική παχυσαρκία, την δυσλιπιδαιμία (αυξημένα τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL-χοληστερόλη), την αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) καθώς και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας [230]. Η ύπαρξη του MetS στοιχειοθετείται όταν υπάρχουν 3 ή περισσότεροι από τους προαναφερθέντες παράγοντες [231]. Η εκδήλωση αυτών των διαταραχών έχει ευρέως αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, ΣΔ2 και θνησιμότητας που σχετίζεται από κάθε αίτιο [232, 233]. Η ινσουλινοαντίσταση θεωρείται η απαρχή του συνδρόμου και προδιαθέτει την ανάπτυξη του ΣΔ2 [234]. Ο επιπολασμός του MetS προσεγγίζει το 25% παγκοσμίως [235-237] και αυξάνεται με την ηλικία [236], ιδίως στο γυναικείο φύλο [237, 238]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συχνότητα εμφάνισης του MetS έχει αυξηθεί κατά την τελευταία δεκαετία ως επακόλουθο της αύξησης του επιπολασμού της παχυσαρκίας [235]. Αν και οι μηχανισμοί που προκαλούν αυτές τις διαταραχές δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η κοιλιακή παχυσαρκία, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η αθηρογόνος διατροφή, η προχωρημένη ηλικία και η ινσουλινοαντίσταση έχουν αναφερθεί ως οι κυριότεροι παράγοντες που σχετίζονται με την εκδήλωση του MetS [239]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η τροποποίηση του τρόπου ζωής [240] όπως η αυξημένη φυσική δραστηριότητα [241], η προσκόλληση σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο [242, 243] ή η απώλεια σωματικού βάρους [244-246] σχετίζονται αρνητικά με την εμφάνιση του MetS και των συνοδών παραγόντων του.

Κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, η επιστημονική κοινότητα έχει αναγνωρίσει τη συμβολή της ΜΔ στην μείωση των ποσοστών νοσηρότητας (ιδίως των καρδιαγγειακών παθήσεων, ορισμένων τύπων καρκίνου και άλλων χρόνιων νοσημάτων) και θνησιμότητας, καθώς και στην καλύτερη υγεία και ποιότητα ζωής όσων ατόμων συμμορφώνονται με το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο [247, 248]. Πληθώρα επιδημιολογικών και κλινικών μελετών, υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της ΜΔ σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 και MetS [249]. Τα βιοδραστικά συστατικά που προφανώς προσδίδουν στην ΜΔ την ιδιότητα ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου, αποτελούν τα αντιοξειδωτικά, οι φυτικές ίνες, τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τα φυτοχημικά [250]. Η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και οσπρίων είναι σημαντικές πηγές αντιοξειδωτικών και φυτικών ινών και συνδέονται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης MetS και χρόνιων νοσημάτων [251, 252]. Επιπλέον, το κρασί αποτελεί καλή πηγή πολυφαινόλων και όταν καταναλώνεται με μέτρο συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων [253].

Σε μια από τις πρώτες τυχαίοποιημένες μελέτες παρέμβασης, ο Esposito και συν. εξέτασαν την επίδραση της ΜΔ στην ενδοθηλιακή λειτουργία και σε αγγειακούς δείκτες φλεγμονής σε 180 ασθενείς με MetS. Οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης έλαβαν οδηγίες για μια μεσογειακού στυλ δίαιτα, με σκοπό την αύξηση πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης, φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών και ελαιολάδου. Η ομάδα ελέγχου ακολούθησε μια κοινή δίαιτα (υδατάνθρακες 50-60%, πρωτεΐνες 15-20% και λίπος <30%). Μετά από 2 χρόνια παρέμβασης, παρατηρήθηκε στην ομάδα που κατανάλωνε τη ΜΔ, μείωση της ινσουλινοαντίστασης, βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και μόνο το 44% των ασθενών είχε ακόμη MetS σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [254].

Μια μετανάλυση που συμπεριέλαβε 50 μελέτες (2 προοπτικές, 13 συγχρονικές και 35 κλινικές δοκιμές) με 534.906 άτομα [255], κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υιοθέτηση μιας μεσογειακού τύπου δίαιτας μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης του MetS, ενώ παράλληλα βελτιώνει όλες τις επιμέρους συνιστώσες του (περιφέρεια μέσης, επίπεδα τριγλυκεριδίων, επίπεδα HDL χοληστερόλης, επίπεδα διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης, μεταβολισμό γλυκόζης), οι οποίες αποτελούν επίσης

παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ2. Η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση της ΜΔ μέσω της κατανάλωσης ελαιολάδου, φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης και ψαριών πιθανολογείται ότι εξηγούν τα προαναφερόμενα αποτελέσματα. Επιπρόσθετα, η παρούσα μετανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός της ΜΔ με σωματική δραστηριότητα, επιφέρει ακόμη πιο ευεργετικά αποτελέσματα, τονίζοντας έτσι το ρόλο ενός πιο ενεργού τρόπου ζωής στη πρόληψη των συνιστωσών του MetS.

Η Lyon Heart Study [256], αποτελεί την πρώτη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης, η οποία εξέτασε εάν η ΜΔ μπορεί να αποτρέψει μελλοντικές υποτροπές της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που είχαν ήδη εμφανίσει το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η ομάδα παρέμβασης καθοδηγήθηκε από την ερευνητική ομάδα να ακολουθήσει μια ΜΔ, ενώ η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε συγκεκριμένες διατροφικές οδηγίες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μετά από 46 μήνες παρακολούθησης, οι ασθενείς που ακολουθούσαν τη ΜΔ είχαν 50-70% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κάποιου νέου καρδιακού συμβάματος, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Είναι σημαντικό, πως οι δύο ομάδες δε διέφεραν ως προς τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (λιπίδια πλάσματος, συστολική και διαστολική ΑΠ, κάπνισμα, ΔΜΣ) [257].

Επίσης, η μελέτη PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterranea) που είναι μία ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη εξέτασε την αποτελεσματικότητα της ΜΔ στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μελέτη συμπεριέλαβε 7.447 άτομα που βρίσκονταν σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ηλικίας 55-80 ετών και τους τυχαιοποίησε σε 3 ομάδες παρέμβασης. Η πρώτη ομάδα ακολούθησε το πρότυπο της ΜΔ χρησιμοποιώντας ως λίπος έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, η δεύτερη ομάδα ακολούθησε τη ΜΔ με κατανάλωση ξηρών καρπών και η τρίτη ομάδα (ομάδα ελέγχου) ακολούθησε διατροφή χαμηλή σε λίπος. Μετά από 4,8 έτη παρακολούθησης, η πολυκεντρική μελέτη ανέδειξε ότι η ΜΔ με συμπληρωματική χορήγηση ελαιολάδου ή ξηρών καρπών, μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) κατά 30% σε σχέση με την δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά [258].

Η ίδια μελέτη επίσης αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της ΜΔ στην πρωτογενή πρόληψη του ΣΔ2. Μετά από 4,1 χρόνια παρακολούθησης, στους

συμμετέχοντες που ακολούθησαν τη ΜΔ με ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ2 μειώθηκε κατά 40% έναντι 18% της ομάδας ελέγχου [259].

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση, η οποία εξέτασε την επίδραση της υιοθέτησης της ΜΔ στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 [260]. Η ανασκόπηση συμπεριέλαβε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη και οχτώ προοπτικές μελέτες κοόρτης (122.810 συμμετέχοντες). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ συνδέεται με σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κατά 19%.

Μια σημαντική ανασκόπηση και μετανάλυση των Ajala και συν. [261], αξιολόγησε την επίδραση διαφορετικών διαιτητικών προσεγγίσεων στην αντιμετώπιση του ΣΔ2. Συνολικά, εξέτασαν 20 κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες (3073 συμμετέχοντες με ΣΔ2), με διάρκεια παρέμβασης τουλάχιστον 6 μήνες. Οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, οι δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη και η ΜΔ οδήγησαν σε μεγαλύτερη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε σύγκριση με τις δίαιτες ελέγχου. Είναι σημαντικό, πως η ΜΔ παρουσίασε τη μεγαλύτερη βελτίωση στον γλυκαιμικό έλεγχο από κάθε άλλη μορφή δίαιτας, καθώς επίσης οδήγησε στη μεγαλύτερη απώλεια βάρους και στη βελτίωση της HDL χοληστερόλης.

Η σχετικά υψηλή περιεκτικότητα της ΜΔ σε λιπαρά (έως 40%), μπορεί να οδηγήσει σε ανησυχία σχετικά με την πιθανή επίδραση της στην αύξηση του σωματικού βάρους [262]. Μέχρι στιγμής, η μεγαλύτερη μετανάλυση που αξιολόγησε την σχέση αυτή είναι των Esposito και συν. [263]. Η μετανάλυση συμπεριέλαβε συνολικά 16 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (3.436 συμμετέχοντες). Η επίδραση της ΜΔ στη μείωση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η ΜΔ αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την μείωση του σωματικού βάρους όταν συνδυάζεται με θερμιδικό περιορισμό και σωματική δραστηριότητα για περισσότερο από 6 μήνες. Είναι αξιοσημείωτο, πως καμία μελέτη δεν ανέφερε σημαντική αύξηση του βάρους με ΜΔ.

2.3 Συσχέτιση προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα με την εμφάνιση, βαρύτητα και θεραπεία της NAFLD

Η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση της ΜΔ, όπως προαναφέρθηκε φαίνεται να συμβάλλει στην βελτίωση του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους συνιστωσών του. Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει αυξηθεί σχετικά με την πιθανή συσχέτιση της ΜΔ και της NAFLD. Ωστόσο τα στοιχεία που υπάρχουν σχετικά με την σχέση της ΜΔ με την εμφάνιση, τη σοβαρότητα και την θεραπεία της NAFLD είναι περιορισμένα [264].

Η επίδραση της υιοθέτησης της μεσογειακής διαίτας στην παρουσία και σοβαρότητα της NAFLD διερευνήθηκε πρόσφατα σε μια συγχρονική μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Στην έρευνα συμμετείχαν 73 ασθενείς με NAFLD και 58 υγιείς μάρτυρες και ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής αξιολογήθηκε μέσω του MedDietScore. Η βαρύτητα της νόσου εκτιμήθηκε μέσω ελαστογραφίας σε 58 ασθενείς και μέσω ηπατικής βιοψίας σε 34 ασθενείς. Μια σημαντική αρνητική συσχέτιση παρουσιάστηκε μεταξύ του MedDietScore και της ALT, των επιπέδων ινσουλίνης, του δείκτη αντίστασης της ινσουλίνης και της σοβαρότητας της στεάτωσης στην ομάδα των ασθενών με NAFLD. Επιπλέον, οι ασθενείς με NASH εμφάνισαν χαμηλότερο βαθμό υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής σε σχέση με όσους είχαν απλή ηπατική στεάτωση. Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι μια μονάδα αύξησης του MedDietScore, σχετίστηκε με 36% χαμηλότερη πιθανότητα παρουσίας NASH, μετά από προσαρμογή για το φύλο και το επίπεδο του κοιλιακού λίπους. Παρόλα αυτά, ο υψηλότερος βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ δε σχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα παρουσίας της NAFLD [265].

Μια εξαιρετικής σημασίας μελέτη για την διαχείριση της NAFLD, παρά τον μικρό αριθμό συμμετεχόντων, προέρχεται από την Αυστραλία. Οι Ryan και συν. [266], πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική μελέτη για να εξετάσουν την επίδραση της ΜΔ στην ινσουλινοευαισθησία και στον βαθμό εμφάνισης ηπατικής στεάτωσης. Η μελέτη ήταν διασταυρούμενη και συμπεριέλαβε 12 υπέρβαρους μη διαβητικούς ασθενείς με διαγνωσμένη, μέσω ηπατικής βιοψίας, NAFLD. Όλοι οι συμμετέχοντες ακολούθησαν μία ΜΔ και μία δίαιτα ελέγχου (χαμηλή σε λίπος /υψηλή σε υδατάνθρακες δίαιτα) με τυχαία σειρά, διάρκειας 6 εβδομάδων. Μεταξύ των παρεμβάσεων υπήρξε και μια περίοδος κάθαρσης 6 εβδομάδων. Η ινσουλινοευαισθησία προσδιορίστηκε με 3ωρο υπερινσουλιναιμικό ευγλυκαιμικό clamp

και η ηπατική στεάτωση με μαγνητικού συντονισμού φασματοσκοπία ((1)H-MRS). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η απώλεια βάρους δε διέφερε στατιστικά σημαντικά στις δύο ομάδες. Ωστόσο, εμφανίστηκε σημαντική μείωση της ηπατικής στεάτωσης μόνο μετά από την παρέμβαση με ΜΔ ($39 \pm 4\%$ έναντι $7 \pm 3\%$). Ακόμη, παρουσιάστηκε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και του βαθμού ίνωσης μετά τη φάση της ΜΔ, ενώ στη φάση ελέγχου δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά.

Σε μια πιο πρόσφατη κλινική μελέτη, ο Tironi και συν. αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης βασισμένη στη ΜΔ και φυσική δραστηριότητα, ως προς την βελτίωση του ενδοηπατικού λίπους σε υπέρβαρους ασθενείς με NAFLD. Στη μελέτη συμμετείχαν 90 μη διαβητικοί ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD μέσω υπερηχογραφήματος. Μετά από 6 μήνες παρέμβασης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του ενδοηπατικού λίπους, ενώ κατά τον πρώτο και τρίτο μήνα παρακολούθησης δεν εμφανίστηκαν σημαντικές αλλαγές στο περιεχόμενο του ήπατος σε τριγλυκερίδια. Συμπερασματικά, η υιοθέτηση της ΜΔ αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την αλλαγή του ενδοηπατικού λίπους σε υπέρβαρους ασθενείς με NAFLD. Επίσης, η ευνοϊκή επίδραση της διατροφής στην νόσο είναι σταδιακή ανεξάρτητα από τις αλλαγές στον τρόπο ζωής. Ωστόσο, οι ερευνητές ανέφεραν την ανάγκη για τη δημιουργία πιο ολοκληρωμένων και εκτεταμένης διάρκειας κλινικών δοκιμών [267].

3. ΣΚΟΠΟΣ

Η NAFLD αποτελεί μια προοδευτική νόσο, η οποία εξαπλώνεται με ταχείς ρυθμούς παγκοσμίως και ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει κάποια εγκεκριμένη αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για τη διαχείριση της νόσου και η αντιμετώπισή της στηρίζεται στη θεραπεία των συνοδών με τη νόσο κλινικών καταστάσεων, όπως είναι η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής, παράλληλα με απώλεια σωματικού βάρους.

Η Μεσογειακή δίαιτα έχει καθιερωθεί ως ένα από τα πιο υγιεινά διατροφικά πρότυπα, αφού έχει συσχετιστεί ευρέως με ευνοϊκές επιδράσεις για την υγεία. Περιορισμένα δεδομένα από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η αυξημένη προσκόλληση στη ΜΔ βελτιώνει το βιοχημικό και κλινικό προφίλ ασθενών με NAFLD.

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αποτελεί μέρος μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, η οποία διερευνά τα πιθανά οφέλη μιας παρέμβασης βασισμένης είτε στη Μεσογειακή δίαιτα, είτε στον Μεσογειακό τρόπο ζωής συγκριτικά με τη συνήθη κλινική πρακτική σε ένα δείγμα ατόμων με NAFLD. Αντίστοιχα, σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν να διερευνήσει και να αξιολογήσει την επίδραση μιας 6μηνης παρέμβασης, με στόχο της αύξηση στην προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα και την απώλεια σωματικού βάρους, σε βιοχημικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Πληθυσμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μέρος μιας τυχαιοποιημένης, μονά-τυφλής, ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής που ξεκίνησε τον Απρίλιο του 2013 και βρίσκεται σε εξέλιξη. Στο δείγμα της μελέτης συμπεριλαμβάνονται προοπτικά ασθενείς με NAFLD, οι οποίοι παρακολουθούνται από την Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του «Γ.Ν.Α. Λαϊκό» καθώς και από τα εξωτερικά Ηπατολογικά Ιατρεία του «Γ.Ν.Α. Ιπποκρατείου». Στην παρούσα εργασία αναλύθηκαν τα δεδομένα 26 εθελοντών, εκ των οποίων 16 ήταν άνδρες (61,5%) και 10 γυναίκες (38,5%).

Η διάγνωση της NAFLD τέθηκε σε ασθενείς με αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) με ή χωρίς αυξημένη γ-γλουταμυλο-τρανσπεπτιδάση (γGT) και με επιβεβαιωμένη παρουσία ηπατικής στεάτωσης μέσω υπερηχογραφήματος. Επιπλέον, αποκλείστηκαν άλλα αίτια πρόκλησης ηπατικής στεάτωσης ή ηπατικής βλάβης.

Πιο ειδικά, τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη ήταν :

- 1) Ηλικία 18-65 ετών,
- 2) ALT μεγαλύτερη από 1,5 φορά από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (ΑΦΤ) με ή χωρίς αυξημένη γ-GT,
- 3) Ευρήματα ηπατικής στεάτωσης σε υπερηχογράφημα,
- 4) ΔΜΣ $\geq 25\text{-}40 \text{ Kg/m}^2$

Ενώ, τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν :

- 1) Ανίχνευση αντιγόνου επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg) ή αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (anti-HCV) ή αντισωμάτων έναντι του HIV,
- 2) Κατανάλωση αλκοόλ >210 ή >140 γραμμάρια την εβδομάδα για άντρες ή γυναίκες, αντίστοιχα,
- 3) Λήψη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων,

- 4) Παρουσία συστηματικής πάθησης με δυνητικά ηπατική συμμετοχή,
- 5) Παρουσία σακχαρώδη διαβήτη,
- 6) Εμφάνιση πρόσφατης αλλαγής του σωματικού βάρους ή των διατροφικών συνηθειών.

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

4.2 Σχεδιασμός μελέτης

Οι συμμετέχοντες δεν ήταν ενήμεροι για τον πραγματικό σκοπό της μελέτης και την ύπαρξη της άλλης ομάδας.

Στη παρούσα εργασία, όλοι οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες μετά την ένταξη. Κατά την αρχική εκτίμηση, οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινική εξέταση, συνήθη εργαστηριακό έλεγχο και διατροφική αξιολόγηση. Στη συνέχεια, εντάχθηκαν τυχαία σε μια από τις ακόλουθες ομάδες : **(Α)** ομάδα ελέγχου που έλαβε γραπτώς οδηγίες για έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής και **(Β)** ομάδα της Μεσογειακής διαίτας (ΜΔ).

Σε όλους τους ασθενείς δόθηκε ένα υποθερμιδικό - Μεσογειακού τύπου διαιτολόγιο βασισμένο στις συστάσεις της νέας Μεσογειακής Πυραμίδας [228] και τις Διατροφικές Οδηγίες για Έλληνες του Υπουργείου Υγείας (1999). Στόχος ήταν η δημιουργία ενεργειακού ελλείμματος γι αυτό παράλληλα με τις συμβουλευτικές συνεδρίες, σχεδιάστηκε και χορηγήθηκε ένα διαιτολόγιο 1500kcal στις γυναίκες και 1800kcal στους άνδρες (Παράρτημα).

Η ομάδα ελέγχου ακολούθησε τη συνήθη αντιμετώπιση, δεν έλαβε κάποια διατροφική παρέμβαση, παρά μόνο γραπτές γενικές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής, κατά την αρχική εκτίμηση. Αντίθετα, οι συμμετέχοντες ασθενείς στην ομάδα Β (ομάδα ΜΔ) ακολούθησαν πιο εντατικό πρόγραμμα, το οποίο αποτελούνταν από επτά

60λεπτες ομαδικές συνεδρίες (2-3 ατόμων), πραγματοποιούμενες κάθε δυο εβδομάδες για τους πρώτους δύο μήνες και κάθε μήνα για τους επόμενους τέσσερις μήνες, ως την επαναξιολόγηση τους στο τέλος του εξαμήνου.

Η διαιτητική παρέμβαση και παρακολούθηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Διατροφής & Κλινικής Διαιτολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, όπου έμπειροι κλινικοί διαιτολόγοι έλαβαν μέρος στη διεξαγωγή των συμβουλευτικών συνεδριών. Η συμβουλευτική που ακολούθησαν οι συμμετέχοντες της ομάδας ΜΔ, βασίστηκε στην θεωρία θέσπισης στόχων [268], [269, 270]. Γενικότερα, στην ομάδα ΜΔ δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στα τρόφιμα που απαρτίζουν την δίαιτα αυτή, με στόχο την απώλεια του σωματικού βάρους.

4.3 Εξεταζόμενες παράμετροι

4.3.1 Κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά

Το μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων (ως ανάλογο του κοινωνικού επιπέδου) προσδιορίστηκε από τα χρόνια εκπαίδευσης. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν σε τρεις κατηγορίες :

1η κατηγορία: <9 έτη σχολείου

2η κατηγορία: έως το λύκειο και τεχνικές σχολές (10-14 έτη)

3η κατηγορία: πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες/ ανώτατες σχολές

Επιπλέον, συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με την οικογενειακή κατάσταση (έγγαμος, άγαμος, διαζευγμένος ή σε χηρεία), τον αριθμό παιδιών/οικογένεια, την επαγγελματική κατάσταση (συνταξιούχος, δημόσιος υπάλληλος, ιδιωτικός υπάλληλος, ελεύθερος επαγγελματίας, άνεργος, οικιακά) και το είδος επαγγέλματος (με διαβάθμιση από 1 έως 4, με το 1 να αντιστοιχεί σε τελείως χειρωνακτική εργασία και το 4 σε τελείως πνευματική). Επίσης, συλλέχθηκαν στοιχεία σχετικά με την οικονομική κατάσταση των ασθενών (αριθμός αυτοκινήτων/οικογένεια, αριθμός ατόμων που διανέμουν σε κάθε σπίτι, αριθμών δωματίων, τετραγωνικά μέτρα οικείας, καθώς και το αν κατοικούν ή όχι σε ιδιοκτήτη κατοικία).

Το κάπνισμα αξιολογήθηκε με βάση των αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν οι εθελοντές. Συγκεκριμένα, ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα

τσιγάρο ημερησίως, πρώην καπνιστές όσοι διέκοψαν το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, ενώ ως μη καπνιστές όσοι δε κάπνισαν ούτε ένα τσιγάρο κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ, όλοι οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν για τον αριθμό ποτών που κατανάλωναν ανά εβδομάδα και αναλόγως κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς που δεν κατανάλωναν αλκοόλ [(δηλαδή ποτέ ή σπάνια (π.χ., 0-1 ποτό / εβδομάδα)], και σε εκείνους που κατανάλωναν (δηλαδή > 1 ποτό / εβδομάδα).

4.3.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Τα δεδομένα σχετικά με την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα των συμμετεχόντων ήταν αυτοαναφερόμενα.

Το σωματικό βάρος των ασθενών μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά με ακρίβεια ± 100 γρ, δίχως να φορούν υποδήματα και σε κατάσταση νηστείας. Η μέτρηση του βάρους πραγματοποιήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες στην αρχή της μελέτης και 6 μήνες μετά, ενώ όσοι συμμετείχαν στην ομάδα ΜΔ ζυγίζονταν επιπλέον και σε κάθε συνεδρία.

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε με αναστημόμετρο τύπου seca ακρίβειας $\pm 0,5$ cm μόνο στην αρχή της μελέτης. Στους συμμετέχοντες ζητήθηκε να είναι χωρίς παπούτσια, με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα και με τα μάτια να κοιτάζουν ίσια εμπρός, ώστε να εξασφαλιστεί ο οπτικός άξονας σε ευθεία οριζόντια νοητή γραμμή. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στο πλησιέστερο 0.5cm του μέτρου.

Στη συνέχεια, ακολούθησε ο υπολογισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως το πηλίκο του βάρους [σε χιλιογραμμάρια (kg)] προς το τετράγωνο του ύψους [σε τετραγωνικά μέτρα (m^2)], χρησιμοποιώντας τα προαναφερόμενα στοιχεία.

Η περιφέρεια μέσης υπολογίστηκε στο μέσο μεταξύ της 12ης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας (ύψος ομφαλού), ενώ η περιφέρεια ισχίου γύρω από τους γλουτούς, στο ύψος της μέγιστης έκτασης. Για τις μετρήσεις αυτές, χρησιμοποιήθηκε μη-εκτατή ταινία (seca) με ακρίβεια $\pm 0,1$ cm. Έπειτα, υπολογίστηκε ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου.

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς κατά την ένταξη τους στη μελέτη καθώς και στην 6μηνη επαναξιολόγηση τους. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης γινόταν στο δεξί χέρι του κάθε ατόμου, αφού βρισκόταν σε καθιστή θέση και σε ηρεμία. Στην ομάδα παρέμβασης (ΜΔ), η αρτηριακή πίεση εκτιμήθηκε επιπλέον και σε κάθε συνεδρία.

4.3.3 Προσδιορισμός φυσικής δραστηριότητας

Για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο APAQ (Athens Physical Activity Questionnaire) [271], ένας δείκτης εβδομαδιαίας κατανάλωσης ενέργειας, ο οποίος εκτιμά τη δραστηριότητα κατά την εργασία, τον ελεύθερο χρόνο, καθώς και τις οργανωμένες σωματικές δραστηριότητες.

Το APAQ συμπληρώθηκε από όλους τους συμμετέχοντες και στις 2 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή και στο 6μηνο), αξιολογώντας το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας των εθελοντών κατά το διάστημα των τελευταίων 7 ημερών. Το ερωτηματολόγιο ήταν καταμετρημένο σε 3 ενότητες ανάλογα με το αν ο εθελοντής συμμετέχει σε κάποια δραστηριότητα στο πλαίσιο της εργασίας (π.χ. χρόνος περπατήματος από και προς τη δουλειά), στο σπίτι (π.χ. χρόνος που χρειάστηκε είτε για ελαφριές είτε για βαριές δουλειές στο σπίτι), ή για ψυχαγωγία (π.χ. χρόνος που αφιερώθηκε για χορό). Ακόμη, εκτιμά τον συνολικό χρόνο εργασίας των συμμετεχόντων και το κύριο μέσο μετακίνησης τους.

Για την ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν από το ερωτηματολόγιο APAQ, χρησιμοποιήθηκε ένα εργαλείο που δημιουργήθηκε ακριβώς για τον σκοπό αυτό στο πρόγραμμα excel. Εκεί υπολογίστηκαν τα MET για κάθε δραστηριότητα σύμφωνα με τα δεδομένα των Ainsworth και συν. [272] και στη συνέχεια προσδιορίστηκαν οι συνολικές δαπανώμενες θερμίδες για όλη την εβδομάδα καθώς και ο μέσος όρος για την κάθε ημέρα.

4.3.4 Διατροφική αποτίμηση

Η διαιτητική πρόσληψη των συμμετεχόντων εκτιμήθηκε εξίσου και στις 2 χρονικές στιγμές της μελέτης, μέσω 2 ανακλήσεων 24ώρου και ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (food frequency questionnaire, FFQ).

Η συνέντευξη για την ανάκληση 24ώρου βασίστηκε στη μέθοδο των πέντε βημάτων του Αμερικανικού Υπουργείου Γεωργίας [273]. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκαν 2 ανακλήσεις 24ώρου, εκ των οποίων η μία έγινε κατ' ιδίαν με τον ασθενή και η άλλη τηλεφωνικά. Τα δεδομένα από τις ανακλήσεις αναλύθηκαν ως προς την πρόσληψη ενέργειας, μακρο- και μικρο- θρεπτικών συστατικών (μέσω του προγράμματος Nutritionist Pro, version 2.2) και ως προς την πρόσληψη ομάδων τροφίμων και γευματικών προτύπων.

Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης χρησιμοποιήθηκε και ένα ημιποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), του οποίου η εγκυρότητα έχει ελεγχθεί στον Ελληνικό πληθυσμό. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιελάμβανε 76 ερωτήσεις, εκ των οποίων οι 69 σχετίζονταν με την συχνότητα κατανάλωσης όλων των κύριων ομάδων τροφίμων και ποτών και οι υπόλοιπες 7 με τις διατροφικές συμπεριφορές [274]. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου γινόταν είτε από τον ίδιο τον συμμετέχοντα είτε με την βοήθεια εκπαιδευμένων ατόμων.

Η διατροφική πληροφορία που συλλέχθηκε από το FFQ, χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει εκ των προτέρων το βαθμό προσκόλλησης των συμμετεχόντων στο πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής, με βάση τον υπολογισμό του δείκτη MedDietScore [275]. Το εύρος τιμών του MedDietScore κυμαίνεται από 0-55 βαθμούς, με υψηλότερη βαθμολόγηση να ισοδυναμεί με υψηλότερο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή.

4.3.5 Κλινική αξιολόγηση

Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κατά την ένταξη τους στη μελέτη και μετά το πέρας της 6μηνιας παρέμβασης τους. Ο ιατρικός φάκελος του κάθε ασθενούς αναζητήθηκε και καταγράφηκαν όλες οι μείζονες κλινικές καταστάσεις.

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού $>200\text{mg/dl}$ ή χρήση αντι-υπερλιπιδαιμικών φαρμάκων. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η παρουσία επιπέδων ολικής χοληστερόλης ορού $>200\text{ mg/dl}$ ή LDL χοληστερόλης $>140\text{ mg/dl}$ για τα άτομα από 0-1 παράγοντες κινδύνου ή 160 mg/dl για τα άτομα με 2 ή παραπάνω παράγοντες κινδύνου ή $\text{TG}>150\text{ mg/dl}$ ή $\text{HDL}<50\text{ mg/dl}$ για τις γυναίκες ή $<40\text{ mg/dl}$ για τους άντρες.

Ως νορμοβαρείς χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς με Δείκτη Μάζα Σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}$) μεταξύ $18,5 < \Delta\text{ΜΣ} \leq 24,9\text{kg/m}^2$ και ως υπέρβαροι οι ασθενείς με $25 \leq \Delta\text{ΜΣ} \leq 29,9\text{kg/m}^2$. Η παχυσαρκία ορίστηκε ως $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$.

Η αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε ως η συστολική αρτηριακή πίεση $\geq 140\text{ mmHg}$ και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση $\geq 90\text{ mmHg}$ ή η χρήση αντι-υπερτασικών φαρμάκων.

Για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου (MetS) χρησιμοποιήθηκαν τα νέα κριτήρια όπως αναθεωρήθηκαν το 2009 και υιοθετήθηκαν από διάφορους διεθνείς Επιστημονικούς φορείς [231]. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από MetS αν πληρεί 3 από τα παρακάτω 5 διαγνωστικά κριτήρια, δίχως να καθίσταται προαπαιτούμενη κάποια από τις συνιστώσες:

1. Αυξημένη περιφέρεια μέσης (όπως καθορίζεται από τις τιμές περιφέρειας μέσης για την κάθε εθνικότητα),
2. Αυξημένα τριγλυκερίδια ($\geq 150\text{ mg/dL}$) ή σε υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή
3. Ελαττωμένη HDL ($<40\text{ mg/dL}$ στις γυναίκες, $<50\text{ mg/dL}$ στους άνδρες) ή σε υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή
4. Αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική $\geq 130\text{ mm Hg}$, ή διαστολική $\geq 85\text{ mm Hg}$) ή σε φαρμακευτική αγωγή με αντιυπερτασικά, και
5. Αυξημένη γλυκόζη νηστείας ($\geq 100\text{ mg/dL}$), συμπεριλαμβανομένου ασθενείς με ΣΔ

4.3.6 Παραλαβή βιολογικού υλικού/Αιματολογικές αναλύσεις

Και στις 2 χρονικές στιγμές της μελέτης διενεργήθηκαν αιμοληψίες. Η φλεβοκέντηση και η συλλογή των δειγμάτων του κάθε ασθενούς γινόταν από έμπειρη αιμολήπτρια νωρίς το πρωί από τις 9.00π.μ. έως τις 11.00π.μ., έπειτα από 12-ωρη νηστεία. Επίσης, συλλέγονταν τα πρώτα πρωινά ούρα των ασθενών. Το αίμα φυγοκεντρήθηκε και συλλέχθηκε ο ορός. Τα δείγματα ορού των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν ώστε να προσδιοριστεί το λιπιδαιμικό τους προφίλ, οι δείκτες μεταβολισμού γλυκόζης και ηπατικής λειτουργίας, αδιποκίνες, δείκτες φλεγμονής και δείκτες οξειδωτικού stress. Συγκεκριμένα, τα δείγματα ορού και πλάσματος που συλλέχθηκαν από τους ασθενείς, καταψύχθηκαν άμεσα στους -80°C . Τα επίπεδα γλυκόζης, η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια ορού και η HDL χοληστερόλη μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την χρωματογραφική ενζυμική μέθοδο (Cobas® 8000 analyzer, Roche). Η τιμή της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκε μέσω της εξίσωσης του Friedewald [276] και η ινσουλίνη υπολογίστηκε με τη μέθοδο χημειοφωταύγειας (αναλυτής E170 modular, Roche). Η αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη έγινε μέσω του δείκτη HOMA-IR, ο οποίος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο από τους Matthews και συν. [277]. Η αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και η γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση (γ-GT) μετρήθηκαν επίσης με την ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο (Cobas® 8000 analyzer, Roche).

4.3.7 Αξιολόγηση Ελαστογραφίας (Fibroscan™)

Αξιόπιστες μετρήσεις για το βαθμό ηπατικής ακαμψίας σε kiloPascals (kPa), πραγματοποιήθηκαν σε όλους του ασθενείς μέσω ελαστογραφίας ήπατος [(Transient elastography (TE; Fibroscan® Echosens, Paris, France)]. Η ελαστογραφία λειτουργούσε χρησιμοποιώντας το σύστημα υπερήχων Aixplorer® MultiWave™ (Supersonic Imagine S.A., Aix-en-Provence, France), με ενιαίο κρυσταλλικό καθετήρα συχνότητας 1-6 MHz. Η εξέταση θεωρήθηκε αξιόπιστη, εάν είχαν ληφθεί τουλάχιστον 5 έγκυρες μετρήσεις, με λόγο ενδοτεταρτημοριακού εύρους προς τη μέση ηπατική ακαμψία $< 25\%$ (μέση τιμή όλων των έγκυρων μετρήσεων ανά εξεταστή).

4.4 Έλεγχος συμμόρφωσης ασθενών και δομή συνεδριών

Η συμμόρφωση των ασθενών της ομάδας παρέμβασης (ΜΔ) ελέγχθηκε με δυο τρόπους, μέσω αυτοελέγχου από τους ίδιους τους ασθενείς και μέσω συμπλήρωσης ημερολογίων καταγραφής τροφίμων.

Δομή συνεδριών:

Κατά την πρώτη συνεδρία στον χώρο του Πανεπιστημίου, οι εθελοντές ενημερώθηκαν για την διάρκεια και τον τρόπο διεξαγωγής του πρωτοκόλλου. Η δημιουργία ενός κλίματος εμπιστοσύνης και συνεργασίας κατά την αρχική συνάντηση, ήταν βασικός στόχος για την καλύτερη έκβαση της παρέμβασης. Στη συνέχεια, παρουσιάστηκαν όλοι οι διατροφικοί στόχοι σε σχηματική απεικόνιση (βλέπε Πίνακα 4.4) και συζητήθηκε η στοχοθεσία της παρούσας συνεδρίας (π.χ. στόχος 1^{ης} συνεδρίας: 3-6 φρούτα/ημέρα, τουλάχιστον 1 σαλάτα/ ημ.). Βασική προϋπόθεση στη συνεδρία ήταν η διερεύνηση της ήδη υπάρχουσας κατάστασης σχετικά με τον στόχο (π.χ πόσα φρούτα έτρωγε ανά ημέρα), καθώς και η ετοιμότητα αλλαγής στην συμπεριφορά ή στάσεις/πεποιθήσεις του κάθε συμμετέχοντα. Επιπλέον, αναφέρθηκαν τεχνικές επίλυσης προβλημάτων που εμφάνιζαν οι εθελοντές όπως προετοιμασία πακέτου φαγητού από το σπίτι, αποφυγή τροφίμων πρόκλησης κ.ά. Μετά την ανακεφαλαίωση των όσων συζητήθηκαν, δόθηκε έντυπο αυτοπαρακολούθησης καθώς και υποθερμιδικό δαιτολόγιο.

Το περιεχόμενο των επόμενων συνεδριών ήταν δομημένο με βάση αυτό της πρώτης συνεδρίας. Στην αρχή κάθε συνεδρίας αναφέρονταν οι στόχοι και τα εμπόδια που τυχόν αντιμετώπισαν οι συμμετέχοντες, κατά την επίτευξή τους. Στις συνεδρίες αυτές, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις τεχνικές επίλυσης προβλημάτων (π.χ. προετοιμασία πακέτου φαγητού απ' το σπίτι, αποφυγή τροφίμων πρόκλησης), στην εκπαίδευση της πρόληψης υποτροπών (π.χ. κατανάλωση ενός φρούτου αμέσως μετά το φαγητό προς αποφυγή κατανάλωσης γλυκού), στην ενίσχυση της αυτοαποτελεσματικότητας και στην διαχείριση καταστάσεων υψηλού κινδύνου (π.χ. επίσκεψη στο σούπερ μάρκετ φαγωμένος/η).

Πίνακας 4.4: Έκφραση διαφόρων στόχων στην ομάδα παρέμβασης (ΜΔ)

ΣΤΟΧΟΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ (ΜΔ):
Μείωση σωματικού βάρους: ↓ 5-10% του αρχικού βάρους	▪ ↓ μεγέθους μερίδας : χρήση μικρότερου μεγέθους πιάτου, μείωση ερεθισμάτων κατά το φαγητό, κατανάλωση ↑ λαχανικών) ▪ ↓ ενεργειακής πυκνότητας τροφίμων : τροποποίηση σνακ, κατανάλωση άπαχων προϊόντων, χρήση λιγότερο λαδιού, ↓ γλυκών
Αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών- ↑ φρούτων, λαχανικών, οσπρίων: ▪ 3-6 φρούτα/ημέρα ▪ Τουλάχιστον 1 σαλάτα/ημέρα ▪ Τουλάχιστον 3 μερίδες ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών/ημέρα ▪ ≥2 μερίδες όσπρια/ εβδομάδα	▪ ↑ φρούτων-λαχανικών → Φρούτο σαν σνακ, φρούτα που δεν χρειάζονται καθάρισμα, προετοιμασία στο σπίτι, ενσωμάτωση λαχανικών μέσα στα φαγητά -λαχανικά σε σάντουιτς, - -ως συνοδευτικό (πουρές λαχανικών, ψητά, φούρνου) - σε πίτες (π.χ. χορτόπιτα, σπανακόπιτα, κολοκυθόπιτα) - σε σούπες (χορτόσουπα, ψαρόσουπα κ.α.) ▪ ↑ ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών/ μείωση της κατανάλωσης πατάτας : Σταδιακή ένταξη, ανάμειξη με λαχανικά, σάλτσα ντομάτας, τυρί, αντικατάσταση λευκού με καστανό ή άγριο ρύζι, ψωμί, κριτσίνια, παξιμάδια, φρυγανιές από ολ. άλεση δημητριακών ▪ ↑ οσπρίων→ ενσωμάτωση οσπρίων σε σαλάτες, συνδυασμός τους με δημητριακά, λαχανικά, ελιές, τυρί , ψάρι ή μπιφτέκι ή αυγό
Μείωση της κατανάλωσης κορεσμένου λίπους/ Αύξηση της κατανάλωσης μονοακόρεστων και ω-3 λιπαρών οξέων: <120γρ κόκκινου κρέατος/εβδ. 240γρ λευκού κρέατος/εβδ. 240-300γρ λιπαρού ψαριού/εβδ. Αντικατάσταση άλλων πηγών λίπους με ελαιόλαδο	↓ κατανάλωσης κόκκινου κρέατος→ Αφαίρεση ορατού λίπους, σταδιακή μείωση αντικαθιστώντας το κόκκινο κρέας με άλλα προϊόντα π.χ. κοτόπουλο, ψάρι, θαλασσινά, προτίμηση σε άπαχα μέρη κόκκινου κρέατος ↑ λευκού κρέατος, ψαριών→ Ενσωμάτωση σε διάφορες μορφές (ψητό, βραστό, σούπα, φιλέτο, μπιφτέκι, καλαμάκι, σε σαλάτα). Αντικατάσταση άλλων πηγών λίπους με ελαιόλαδο→ Κατανάλωση ελιών, ξηρών καρπών, αποφυγή τηγανίσματος, χρήση μικρότερων ποσοτήτων στο φαγητό
↓ πρόσληψης ζάχαρης/ φρουκτόζης: ↓ Κατανάλωσης γλυκών στη μικρότερη δυνατή ποσότητα/εβδ.	↓ της κατανάλωσης γλυκών→ κατανάλωση φρούτου μετά το φαγητό, αποφυγή γλυκών με λίπος και καλύτερα γλυκά του κουταλιού, ρυζόγαλο, λουκούμια, παστέλι κ.α. ↓ της κατανάλωσης χυμών →κατανάλωση ολόκληρου φρούτου

4.5 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS 19.0. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσες τιμές $\pm$ την τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD). Οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες ή σχετικές (%) συχνότητες. Οι συγκρίσεις μεταξύ των συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου Student t-test ή με ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για τις μεταβλητές που παρουσίαζαν συμμετρική κατανομή ή Mann-Whitney U για τις μεταβλητές που δεν εμφάνιζαν κανονική κατανομή. Οι έλεγχοι μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 για τις ποιοτικές μεταβλητές. Οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης Pearson r ή του Spearman ρ (για μη παραμετρικές μεταβλητές). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογιστικής εξάρτησης για την πολυπαραγοντική διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα σε ανεξάρτητες μεταβλητές και τις κύριες εκβάσεις των ασθενών. Για όλες τις αναλύσεις, η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

❖ Χαρακτηριστικά του δείγματος στην αρχή της μελέτης

Στον **πίνακα 1** παρουσιάζονται τα κύρια δημογραφικά χαρακτηριστικά των 26 εθελοντών με NAFLD που αναλύονται στη παρούσα εργασία. Οι 13 εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα Μεσογειακής Δίαιτας (ΜΔ) και οι υπόλοιποι 13 εθελοντές στην ομάδα ελέγχου. Στην αρχή της μελέτης, οι δυο ομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ($p>0,05$) ως προς το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την οικογενειακή κατάσταση και την περιοχή κατοικίας.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων των ομάδων στην αρχή της μελέτης.

Μεταβλητές	Ομάδα Μεσογειακής διαίτας ($n=13$)	Ομάδα ελέγχου ($n=13$)	P*
Φύλο - άνδρες (%)	61,5 %	61,5%	>0.99
Ηλικία (έτη)	52 ± 11	48 ± 11	0,33
Εκπαίδευση (έτη)	13 ± 4	14 ± 3	0,72
Οικογενειακή Κατάσταση (% παντρεμένοι)	100%	77%	0,07
Αριθμός Τέκνων	2 ± 1	1 ± 1	0,36
Περιοχή κατοικίας (%)			
Αγροτική	0 %	0%	0,36
Ημιαστική	15 %	31 %	
Αστική	85 %	69 %	

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως σχετικές συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές,

* Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και προέκυψε χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Student's t – test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και το κριτήριο Mann – Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και το κριτήριο χ^2 για τις ποιοτικές μεταβλητές.

Στον **πίνακα 2** παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, οι βιοχημικοί δείκτες και τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των εθελοντών του δείγματος ανά ομάδα παρέμβασης στην αρχή της μελέτης. Τόσο η ομάδα ελέγχου όσο και η ομάδα της ΜΔ δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ούτε ως προς τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τους βιοχημικούς δείκτες και τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής (όλα τα $p > 0,05$).

Συνεπώς, δεν παρουσιάζονται διαφορές ως προς τα αναφερόμενα χαρακτηριστικά στην αρχή της μελέτης μεταξύ των ομάδων (**Πίνακες 1 & 2**).

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, βιοχημικοί δείκτες και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ομάδων στην αρχή της μελέτης.			
Μεταβλητές	Ομάδα Μεσογειακής διαίτας (n=13)	Ομάδα ελέγχου (n=13)	P*
<i>Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά</i>			
Σωματικό βάρος (Kg)	89,1 ± 15,8	90,1 ± 16,4	0,87
Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m ²)	30,6 ± 5,2	31,7 ± 5,2	0,48
Παρουσία παχυσαρκίας (%) ¹	46%	54%	0,70
Περιφέρεια Μέσης (cm)			
Άνδρες	101,3 ± 7,6	104,2 ± 14,9	0,62
Γυναίκες	107,4 ± 16,3	99,7 ± 3,5	0,33
Αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης (%) ²			
Άνδρες	50%	62,5%	0,62
Γυναίκες	80%	40%	0,22
<i>Βιοχημικοί δείκτες</i>			
Σάκχαρο ορού (mg/dL)	94,3 ± 11,2	88,3 ± 6,2	0,15
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	198,5 ± 43,9	200,3 ± 32,8	0,90
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	49,5 ± 14,5	51,7 ± 20,1	0,87
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	127,1 ± 38,8	124,0 ± 32,9	0,82

Τριγλυκερίδια (mg/dL)	108,6 ± 43,3	122,7 ± 51,2	0,45
Ουρικό οξύ ορού (mg/dL)	5,6 ± 1,1	6,0 ± 1,7	0,58
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,38
AST (IU/L)	34,3 ± 18,3	32,7 ± 10,1	0,75
ALT (IU/L)	63,4 ± 45,5	56,7 ± 21,8	0,85
γGT (IU/L)	86 ± 67	93,3 ± 75,0	0,79
Ινσουλίνη (μIU/ml)	16,3 ± 10,6	15,7 ± 13,1	0,68
Αλβουμίνη (g/dL)	4,8 ± 0,7	4,6 ± 0,4	0,58
hsCRP (mg/L)	4,7 ± 6,0	3,0 ± 2,7	0,73

Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής

Κάπνισμα - καπνιστές (%)	23%	8%	0,28
Σωματική Άσκηση (PAL) ³	1,28 ± 0,17	1,33 ± 0,13	0,47
MedDietScore (0-55)	32,7 ± 2,8	30,8 ± 4,4	0,20
Αλκοόλ (g/ημέρα)	0,37 ± 0,43	0,21 ± 0,37	0,16

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως σχετικές συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές, ¹ Παρουσία παχυσαρκίας: ΔΜΣ>30 kg/m², ²≥102 cm για τους άνδρες και ≥88 cm για τις γυναίκες, ³ Από Επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (PAL) όπως προέκυψε από το ερωτηματολόγιο HPAQ

* Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και προέκυψε χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Student's t – test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και το κριτήριο Mann – Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και το κριτήριο χ² για τις ποιοτικές μεταβλητές

ALT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γGT: γ γλουταμινοτρανσφεράση, hsCRP: C –αντιδρώσα πρωτεΐνη οξείας φάσης –υψηλής ευαισθησίας, HDL: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, MedDietScore: Δείκτης του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής Δίαιτας (0-55), PAL: Physical Activity Level

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους συνιστωσών του (αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, προ-διαβήτη), κατά την αρχική αξιολόγηση των εθελοντών του δείγματος, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου, της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και του προ-διαβήτη (όλα τα $p > 0,05$) μεταξύ των ομάδων στην αρχή της μελέτης.

Πίνακας 3. Επιπολασμός Μεταβολικού Συνδρόμου και συνιστωσών αυτού στην αρχή της μελέτης.

Μεταβλητές	Ομάδα Μεσογειακής διαίτας (n=13)	Ομάδα ελέγχου (n=13)	P*
Παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου (ναι, %)	31%	23%	0,66
Παρουσία Αρτηριακής Υπέρτασης (%) ¹	54%	54%	>0,99
Παρουσία Δυσλιπιδαιμίας ²	77%	77%	>0,99
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ³	31%	8%	0,14

¹SBP ≥ 130 mmHg και/ή DBP ≥ 90 mmHg,

² Ολική χοληστερόλη ≥ 200 mg/dL ή Τριγλυκερίδια ορού ≥ 150 mg/dL ή HDL < 55 mg/dL για τις γυναίκες και < 45 mg/dL για τους άνδρες ή LDL > 130 mg/dL,

³Glu= 100 - 125 mg/dl

* Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και προέκυψε χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Student's t – test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και το κριτήριο Mann – Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και το κριτήριο χ^2 για τις ποιοτικές μεταβλητές

Glu: Γλυκόζη, DBP: Διαστολική αρτηριακή πίεση, SBP: Συστολική αρτηριακή πίεση

❖ **Αλλαγές στα χαρακτηριστικά του δείγματος κατά την εξάμηνη αξιολόγηση**

Στον **πίνακα 4** παρουσιάζονται οι αλλαγές στην κατανάλωση ομάδων τροφίμων όπως αυτή προέκυψε μετά από επεξεργασία των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση, καθώς και η αλλαγή του δείκτη MedDietScore μεταξύ των δυο ομάδων. Στο τέλος της παρέμβασης, οι 2 ομάδες διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ως προς την κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών και του βαθμού υιοθέτησης της ΜΔ ($p < 0,001$ και $p = 0,005$, αντίστοιχα). Επιπλέον, μόνο η ομάδα ΜΔ αύξησε σημαντικά την κατανάλωση λαχανικών ($p = 0,02$), το δείκτη MedDietScore ($p = 0,001$), ενώ μείωση παρατηρήθηκε στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος ($p = 0,03$), κατά το τέλος της εξάμηνης παρέμβασης. Στην ομάδα ελέγχου, οι αλλαγές που σημειώθηκαν δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ως προς την κατανάλωση των ομάδων τροφίμων και του δείκτη MedDietScore ($p > 0,05$).

Στους **πίνακες 5 & 6** παρουσιάζονται οι αλλαγές στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά καθώς και στα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ασθενών ανά ομάδα πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση. Στο τέλος της παρέμβασης, οι 2 ομάδες διέφεραν μεταξύ τους ως προς το σωματικό βάρος, την περιφέρεια μέσης (τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες) και το ΔΜΣ (όλα τα $p < 0,05$). Το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας δε διέφερε μεταξύ των ομάδων στο τέλος της παρέμβασης ($p = 0,93$).

Συγκεκριμένα, μόνο εντός της ομάδας ΜΔ, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, της περιφέρειας μέσης των ανδρών, του ΔΜΣ ($p = 0,002$, $p < 0,001$, $p = 0,005$, αντίστοιχα). Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχες αλλαγές ($p > 0,05$).

Πίνακας 4. Πρόσληψη ομάδων τροφίμων πριν και μετά την παρέμβαση και στις 2 ομάδες.

Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)	Ομάδα Μεσογειακής διαίτας		P*	Ομάδα Ελέγχου		P*	P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,81 ± 0,93	2,28 ± 1,1	0,02	0,28 ± 0,59	0,26 ± 0,56	0,28	<0,001
Πατάτες	0,35 ± 0,18	0,26 ± 0,23	0,13	0,29 ± 0,22	0,38 ± 0,25	0,17	0,67
Φρούτα	2,0 ± 1,27	2,7 ± 0,99	0,06	1,36 ± 1,28	1,7 ± 1,25	0,24	0,06
Λαχανικά	1,84 ± 0,56	2,5 ± 0,56	0,02	2,0 ± 0,88	1,96 ± 1,0	0,84	0,42
Όσπρια	0,55 ± 0,35	0,54 ± 0,37	0,89	0,39 ± 0,21	0,37 ± 0,23	0,78	0,09
Ψάρι	0,70 ± 0,6	0,78 ± 0,36	0,58	0,70 ± 0,5	0,55 ± 0,34	0,15	0,47
Κόκκινο κρέας	2,0 ± 0,78	1,32 ± 0,71	0,03	1,43 ± 0,68	1,51 ± 0,68	0,32	0,56
Πουλερικά	0,70 ± 0,41	0,79 ± 0,48	0,56	0,69 ± 0,40	0,77 ± 0,47	0,56	0,90
Πλήρη γαλακτοκομικά	1,16 ± 0,68	1,0 ± 0,90	0,75	0,93 ± 0,64	0,87 ± 0,69	0,67	0,40
Ελιές	0,23 ± 0,25	0,39 ± 0,33	0,07	0,15 ± 0,22	0,29 ± 0,38	0,10	0,41
Αλκοόλ	0,37 ± 0,43	0,27 ± 0,40	0,26	0,21 ± 0,37	0,32 ± 0,39	0,06	0,69
Αναψυκτικά	0,17 ± 0,37	0,01 ± 0,03	0,07	0,25 ± 0,48	0,4 ± 0,5	0,22	0,10
MedDietScore	32,7 ± 2,8	37,7 ± 4,1	0,001	30,8 ± 4,4	31,0 ± 4,2	0,83	0,005

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως σχετικές συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές,

* Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και προέκυψε χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Student's t – test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και το κριτήριο Mann – Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και το κριτήριο χ² για τις ποιοτικές μεταβλητές

** Έλεγχος με RMANOVA

Πίνακας 5. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ασθενών πριν και μετά την παρέμβαση.

Μεταβλητές	Ομάδα Μεσογειακής δίαιτας		P*	Ομάδα Ελέγχου		P*	P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Σωματικό βάρος (Kg)	89,1 ± 15,8	85 ± 17,7	0,002	90,1 ± 16,4	91,2 ± 16	0,082	0,59
Περιφέρεια Μέσης (cm)							
Άνδρες	101 ± 8	94,5 ± 8	<0,001	104 ± 15	104 ± 15	0,87	0,31
Γυναίκες	107 ± 16	104 ± 14		100 ± 3,5	104 ± 7		
Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m ²)	30,6 ± 5,2	29,2 ± 6	0,005	31,7 ± 5,2	32,2 ± 5,3	0,051	0,34
Παρουσία παχυσαρκίας (%) ¹	46%	38,5%	0,317	54%	61,5%	0,317	0,43
Σωματική Άσκηση (PAL) ²	1,28 ± 0,17	1,27 ± 0,16	0,73	1,33 ± 0,13	1,29 ± 0,12	0,06	0,50

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως σχετικές συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές,

¹ Παρουσία παχυσαρκίας: ΔΜΣ>30 kg/m²,

² Από Επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (PAL) όπως προέκυψε από το ερωτηματολόγιο HPAQ

* Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και προέκυψε χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Student's t – test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και το κριτήριο Mann – Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και το κριτήριο χ² για τις ποιοτικές μεταβλητές , ** Έλεγχος με RMANOVA

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

Πίνακας 6. Σύγκριση μεταξύ των διαφορών (εξάμηνο - αρχή) στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και στα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ασθενών των ομάδων.

Μεταβλητές	Ομάδα Μεσογειακής δίαιτας	Ομάδα ελέγχου	P*
Σωματικό Βάρος (kg)	-3,9 ± 3,6	- 1,4 ± 3,8	<0,001
Περιφέρεια μέσης			
Άνδρες	-6,8 ± 2,4	-1,8 ± 3,2	<0,001
Γυναίκες	-3,2 ± 3,7	4,0 ± 5,3	0,039
ΔΜΣ (kg/m ²)	-1,35 ± 1,25	0,44 ± 0,77	<0,001
MedDietScore	5,0 ± 4,2	0,15 ± 2,5	0,002
Σωματική άσκηση (PAL)	-0,01 ± 0,17	-0,03 ± 0,06	0,93

Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και προέκυψε χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Student's t – test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και το κριτήριο Mann – Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.

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

Οι αλλαγές στα βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των δυο ομάδων πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση παρουσιάζονται στον **πίνακα 7**. Μεταξύ των δυο ομάδων, δεν εμφανίστηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά πέραν της HDL χοληστερόλης ($p=0,02$). Εντός της ομάδας ΜΔ, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ALT και της hsCRP στο τέλος της παρέμβασης συγκριτικά με την αρχή της μελέτης ($p=0,05$ και $p=0,028$, αντίστοιχα). Ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή ($p>0,05$). Από τα δεδομένα της ελαστογραφίας, εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική μείωση του βαθμού ηπατικής ακαμψίας στην ομάδα ΜΔ, ωστόσο δε παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων.

Πίνακας 7. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των δύο ομάδων πριν και μετά την παρέμβαση.

Μεταβλητές	Ομάδα Μεσογειακής δίαιτας		P*	Ομάδα Ελέγχου		P*	P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Σάκχαρο ορού (mg/dL)	94 ± 11	93 ± 13	0,60	88 ± 6	89 ± 5,6	0,85	0,11
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	198 ± 44	192 ± 36	0,48	200 ± 33	211 ± 35	0,27	0,41
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	49,5 ± 14,5	53 ± 13	0,09	52 ± 20	49 ± 19,6	0,06	0,02
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	127 ± 39	118 ± 27	0,29	124 ± 33	133 ± 30,5	0,32	0,59
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	108,6 ± 43	103 ± 40	0,51	122,7 ± 51	143,6 ± 58	0,07	0,13
Ουρικό οξύ ορού (mg/dL)	6 ± 1	5 ± 1	0,40	6 ± 2	6 ± 2	0,59	0,49
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,7 ± 0,1	0,75 ± 0,1	0,15	0,8 ± 0,2	0,74 ± 0,2	0,26	0,76
AST(U/L)	34 ± 18	28,5 ± 8	0,41	33 ± 10	33 ± 13	0,32	0,72
ALT (U/L)	63 ± 45,5	36,6 ± 14	0,05	57 ± 22	51,5 ± 18,6	0,20	0,64
γGT (IU/L)	86 ± 67	73,6 ± 55	0,10	93 ± 75	98 ± 79	0,67	0,55
Ινσουλίνη (μIU/ml)	16 ± 11	14 ± 9,6	0,06	18 ± 13	14 ± 6	0,95	0,95
Δείκτης HOMA - IR	3,90 ± 2,8	3,24 ± 2,3	0,06	3,52 ± 3,1	3,06 ± 1,28	0,85	0,75

Αλβουμίνη (g/dL)	4,8 ± 0,7	4,5 ± 0,3	0,17	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,3	0,16	0,85
hsCRP (mg/L)	5 ± 6	2,2 ± 2	0,028	3 ± 2,7	2 ± 1,4	0,46	0,30

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως σχετικές συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές,
 * Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και προέκυψε χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Student's t – test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και το κριτήριο Mann – Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και το κριτήριο χ² για τις ποιοτικές μεταβλητές
 ** Έλεγχος με RMANOVA
 ALT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση, AST: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, γGT: γ γλουταμινοτρανσφεράση, hsCRP: C –αντιδρώσα πρωτεΐνη οξείας φάσης- υψηλής ευαισθησίας, HDL: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, Δείκτης HOMA – IR: Δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA, ΦΤΑ: Φυσιολογική τιμή αναφοράς

Οι αλλαγές στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου και των συνιστωσών του πριν και μετά την παρέμβαση, παρουσιάζονται στον **πίνακα 8**. Τόσο μεταξύ των 2 ομάδων, όσο και εντός της κάθε ομάδας δεν εμφανίστηκαν σημαντικές αλλαγές ως προς την συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου, της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και του προ-διαβήτη στο τέλος της παρέμβασης (όλα τα $p > 0,05$).

Πίνακας 8. Επιπολασμός Μεταβολικού συνδρόμου και των συνιστωσών αυτού πριν και μετά την παρέμβαση.

Μεταβλητές	Ομάδα Μεσογειακής δίαιτας		P*	Ομάδα Ελέγχου		P*	P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Παρουσία Μεταβολικού Συνδρόμου (ναι,%)	31%	23%	0,56	23%	38,5%	0,15	0,81
Παρουσία Αρτηριακής Υπέρτασης(%) ¹	54%	38,5%	0,31	54%	53,8%	>0,99	0,80
Παρουσία Δυσλιπιδαιμίας ²	77%	69,2%	0,56	77%	77%	>0,99	0,80
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας(%) ³	31%	30,8%	>0,99	8%	7,7%	>0,99	0,06

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως σχετικές συχνότητες (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές,

¹SBP = 140 – 159mmHg και/ή DBP = 90-99mmHg,

²Ολική χοληστερόλη $\geq 200\text{mg/dL}$ ή Τριγλυκερίδια ορού $\geq 150\text{mg/dL}$ ή HDL $< 55\text{mg/dL}$ για τις γυναίκες και $< 45\text{mg/dL}$ για τους άνδρες ή LDL $> 130\text{mg/dL}$,

³Glu= 100 - 125 mg/dl

* Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5% και προέκυψε χρησιμοποιώντας το στατιστικό κριτήριο Student's t – test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, και το κριτήριο Mann – Whitney test για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και το κριτήριο χ^2 για τις ποιοτικές μεταβλητές , ** Έλεγχος με RMANOVA

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η NAFLD αναφέρεται ως η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου [39] και αποτελεί τη συχνότερη αιτία διαταραχής των ηπατικών ενζύμων στον Δυτικό κόσμο [7]. Τα τελευταία χρόνια, εκδηλώνεται μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων δίαιτας ή/και άσκησης στη διαχείριση των ασθενών με NAFLD. Έως τώρα, διάφορα διατροφικά πρότυπα έχουν συσχετιστεί με την πρόληψη και την βελτίωση της νόσου. Σκοπός, της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει και να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα μιας εξάμηνης παρέμβασης, με στόχο την αύξηση στην προσκόλληση στη ΜΔ και την απώλεια βάρους, σε βιοχημικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD, συγκριτικά με τη συνήθη κλινική πρακτική. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, η ομάδα της ΜΔ που δέχτηκε την παρέμβαση, αύξησε σημαντικά το βαθμό προσκόλλησης στη ΜΔ και μείωσε σημαντικά το σωματικό βάρος, εντούτοις δεν εμφάνισε κάποιο επιπλέον όφελος ως προς τους βιοχημικούς δείκτες πέραν της μείωσης της HDL χοληστερόλης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά την εξάμηνη αξιολόγηση. Ωστόσο, η ομάδα ΜΔ βελτίωσε επιπλέον τα επίπεδα ALT και hsCRP στο τέλος της παρέμβασης.

Η επίδραση του βαθμού υιοθέτησης της ΜΔ έχει μέχρι σήμερα μελετηθεί σε 2 μελέτες σε ασθενείς με NAFLD. Συγκεκριμένα, στην κλινική μελέτη των Trovato και συν. [267], όπου συμμετείχαν 90 μη διαβητικοί ασθενείς με NAFLD, παρατηρήθηκε εξίσου στατιστικά σημαντική αύξηση στην προσκόλληση της ΜΔ από τον πρώτο κιόλας μήνα της παρέμβασης, με σταδιακή αύξηση στους μετέπειτα τρεις και έξι μήνες της παρέμβασης. Ωστόσο, οι αλλαγές του ενδοηπατικού λίπους παρατηρήθηκαν μόνο μετά από τους έξι μήνες παρέμβασης, τονίζοντας έτσι την σταδιακή θετική επίδραση της ΜΔ στην εξέλιξη της νόσου. Σε μια ακόμη διασταυρούμενη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε ασθενείς με NAFLD, μετά από 6 εβδομάδες παρέμβαση με ΜΔ, παρατηρήθηκε βελτίωση στην ινσουλινοευαισθησία και στα ενδοηπατικά τριγλυκερίδια συγκριτικά με την περίοδο της χαμηλής σε λίπους-υψηλής σε υδατάνθρακες δίαιτα, και μάλιστα σε συνθήκες διατήρησης του σωματικού βάρους που ήταν και ο στόχος της μελέτης αυτής [266]. Επιπλέον, επιδημιολογικά στοιχεία από μια συγχρονική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, ανέφεραν μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του MedDietScore και

του δείκτη αντίστασης της ινσουλίνης μετά από διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, καθώς και μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη MedDietScore και την πιθανότητα παρουσίας στεατοηπατίτιδας στην ομάδα των ασθενών με NAFLD [265].

Η απώλεια βάρους, μέσω θερμιδικού περιορισμού αποτελεί την κύρια διατροφική παρέμβαση για την διαχείριση της NAFLD. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετανάλυση που συμπεριέλαβε 78 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές [184], κατέληξε ότι μια μέτρια απώλεια βάρους 5-10% θεωρείται ασφαλής και μπορεί να βελτιώσει το καρδιομεταβολικό προφίλ των ασθενών με NAFLD και ειδικότερα απώλεια βάρους $\geq 7\%$ μπορεί να βελτιώσει την ιστολογική εικόνα της νόσου. Ωστόσο, μόνο το 50% των ασθενών έχει αποδειχθεί ότι είναι σε θέση να επιτύχουν έναν τέτοιο στόχο. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε ότι μια υποθερμιδική δίαιτα ανεξάρτητα την σύστασή της (δίαιτα χαμηλή σε λίπος ή δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες) μπορεί να επιφέρει παρόμοια μείωση του ηπατικού λίπους και μείωση της ALT.

Στη παρούσα μελέτη, δεν αναδείχθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας ΜΔ και της ομάδας ελέγχου, εκτός από την HDL χοληστερόλη γεγονός που μπορεί να οφείλεται τόσο στην αυξημένη προσκόλληση στη ΜΔ, αλλά και στην απώλεια βάρους, όπως έχουν δείξει και άλλες μελέτες στο παρελθόν [255, 261, 278, 279]. Ωστόσο εντός της ομάδας ΜΔ παρουσιάστηκε μείωση στα επίπεδα ALT, που συμφωνεί με τα ευρήματα των Trovato et al. [267], αλλά και στην υψηλής ευαισθησίας CRP, που μπορεί να αποδοθεί τόσο στην απώλεια βάρους, αλλά και στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της ΜΔ.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, ο αριθμός των σχετικών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών που έχει ασχοληθεί με τα οφέλη ενός διαιτητικού προγράμματος παρέμβασης στην διαχείριση της NAFLD, είναι περιορισμένος. Η παρούσα κλινική μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια διερεύνησης της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης απώλειας βάρους βασισμένης στη Μεσογειακή δίαιτα, συγκριτικά με τη συνήθη κλινική πρακτική σε ένα δείγμα ατόμων με NAFLD. Μεταξύ των πλεονεκτημάτων της μελέτης, ανήκει η ομοιομορφία του δείγματος κατά την αρχική εκτίμηση, καθώς και η ύπαρξη ομάδας ελέγχου για τις συγκρίσεις με την ομάδα

παρέμβασης. Επίσης, οι εθελοντές δεν είχαν πρόσφατες αλλαγές στο σωματικό τους βάρος ή στις διατροφικές τους συνήθειες πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, γεγονός που θα μπορούσε να διαφοροποιήσει τα αποτελέσματα. Ακόμη, η εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης, έγινε συνολικά μέσω της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου FFQ και 2 ανακλήσεων 24ώρου σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης, ώστε η καταγραφή της κατανάλωσης τροφίμων να είναι αντιπροσωπευτική της πραγματικής.

Εντούτοις, η παρούσα μελέτη αποτελεί υπο-δείγμα μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, γεγονός που μειώνει τη στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων. Το μικρό δείγμα των συμμετεχόντων, αποτελεί βασικό περιορισμό της μελέτης και εμποδίζει την ανάδειξη των πραγματικών διαφορών μεταξύ των δυο ομάδων αλλά και εντός της κάθε ομάδας. Κατά την αρχική εκτίμηση, η απεικονιστική διάγνωση της νόσου τέθηκε μόνο με υπερηχογραφική εξέταση, η οποία αν και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη αδυνατεί να διακρίνει τα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Επιπλέον, η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών μέσω του ερωτηματολογίου FFQ και των ανακλήσεων 24ώρου ενέχει πιθανώς κάποιο σφάλμα ανάκλησης, διότι οι εθελοντές μπορεί είτε να υποεκτιμούν είτε να υπερεκτιμούν την διατροφική τους πρόσληψη. Τέλος, αν και η εξάμηνη διάρκεια της παρέμβασης θεωρείται μεγάλη σχετικά με τη συμμόρφωση σε ένα διατροφικό πρωτόκολλο, από την άλλη πλευρά είναι μικρή για την βελτίωση του ηπατικού ιστού λόγω της αργής εξέλιξης της νόσου.

Συμπερασματικά, η εξάμηνη παρέμβαση που στόχευε στην αύξηση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα και στην απώλεια βάρους μέσω ομαδικών συνεδριών, ήταν επιτυχής στο να συμμορφώσει τους ασθενείς με NAFLD στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ και ειδικότερα, να συμβάλλει στην βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και στη μείωση του σωματικού τους βάρους. Όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες, μόνο η HDL χοληστερόλη αυξήθηκε σημαντικά και συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ επιπλέον οφέλη παρατηρήθηκαν εντός της ομάδας ΜΔ ως προς τη βελτίωση της ALT και της hsCRP. Ωστόσο, απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων κλινικών ελεγχόμενων μελετών σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, ώστε να

επιβεβαιωθούν τα ευρήματα αυτά και να διερευνηθούν οι τάσεις που παρατηρήθηκαν στη παρούσα μελέτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Watanabe, S., et al., *Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatol Res, 2015. **45**(4): p. 363-77.
2. Abd El-Kader, S.M. and E.M. El-Den Ashmawy, *Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management*. World J Hepatol, 2015. **7**(6): p. 846-58.
3. Obika, M. and H. Noguchi, *Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease*. Exp Diabetes Res, 2012. **2012**: p. 145754.
4. Ratziu, V., et al., *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*. J Hepatol, 2010. **53**(2): p. 372-84.
5. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology*. Gastroenterology, 2012. **142**(7): p. 1592-609.
6. Hashimoto, E., K. Tokushige, and J. Ludwig, *Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges*. Hepatol Res, 2015. **45**(1): p. 20-8.
7. Clark, J.M., F.L. Brancati, and A.M. Diehl, *The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(5): p. 960-7.
8. Byrne, C.D. and G. Targher, *NAFLD: a multisystem disease*. J Hepatol, 2015. **62**(1 Suppl): p. S47-64.
9. 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.
10. Bellentani, S., et al., *Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Dis, 2010. **28**(1): p. 155-61.
11. Ahmed, M., *Non-alcoholic fatty liver disease in 2015*. World J Hepatol, 2015. **7**(11): p. 1450-9.
12. Younossi, Z.M., et al., *Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(6): p. 524-530.e1; quiz e60.
13. Lazo, M., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Am J Epidemiol, 2013. **178**(1): p. 38-45.
14. 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.
15. 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.
16. Papatheodoridis, G.V., et al., *High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(4): p. 281-7.
17. Zois, C.D., et al., *Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(31): p. 3944-9.
18. Marchesini, G. and M. Babini, *Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome*. Minerva Cardioangiol, 2006. **54**(2): p. 229-39.

19. Giday, S.A., et al., *Frequency of nonalcoholic fatty liver disease and degree of hepatic steatosis in African-American patients*. J Natl Med Assoc, 2006. **98**(10): p. 1613-5.
20. Solga, S.F., et al., *Race and comorbid factors predict nonalcoholic fatty liver disease histopathology in severely obese patients*. Surg Obes Relat Dis, 2005. **1**(1): p. 6-11.
21. Mishra, A. and Z.M. Younossi, *Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease*. J Clin Exp Hepatol, 2012. **2**(2): p. 135-44.
22. Chen, Z.W., et al., *Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease*. J Zhejiang Univ Sci B, 2008. **9**(8): p. 616-22.
23. Hashimoto, E., et al., *The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatol Res, 2005. **33**(2): p. 72-6.
24. Ong, J.P., et al., *Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients*. Obes Surg, 2005. **15**(3): p. 310-5.
25. Sorrentino, P., et al., *Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study*. J Hepatol, 2004. **41**(5): p. 751-7.
26. Yang, J.D., et al., *Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2014. **59**(4): p. 1406-14.
27. Frith, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in older people*. Gerontology, 2009. **55**(6): p. 607-13.
28. Bertolotti, M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(39): p. 14185-204.
29. Ong, J.P., A. Pitts, and Z.M. Younossi, *Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. **49**(4): p. 608-12.
30. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
31. Hashimoto, E., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. J Gastroenterol, 2009. **44 Suppl 19**: p. 89-95.
32. Liew, P.L., et al., *Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity*. Obes Surg, 2008. **18**(7): p. 847-53.
33. Ioannou, G.N., E.J. Boyko, and S.P. Lee, *The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(1): p. 76-82.
34. Liangpunsakul, S. and N. Chalasani, *Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III)*. Am J Med Sci, 2005. **329**(3): p. 111-6.
35. Miyaaki, H., et al., *Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis*. Liver Int, 2008. **28**(4): p. 519-24.
36. Angulo, P. and K.D. Lindor, *Non-alcoholic fatty liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2002. **17 Suppl**: p. S186-90.
37. Clark, J.M., *The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults*. J Clin Gastroenterol, 2006. **40 Suppl 1**: p. S5-10.
38. Pang, Q., et al., *Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(5): p. 1650-62.
39. Duseja, A., et al., *Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome-Position Paper of the Indian National Association for the Study of the Liver, Endocrine Society of India, Indian College of Cardiology and Indian Society of Gastroenterology*. J Clin Exp Hepatol, 2015. **5**(1): p. 51-68.
40. Almeda-Valdes, P., D. Cuevas-Ramos, and C.A. Aguilar-Salinas, *Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease*. Ann Hepatol, 2009. **8 Suppl 1**: p. S18-24.

41. Lonardo, A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome*. Dig Liver Dis, 2015. **47**(3): p. 181-90.
42. Hamaguchi, M., et al., *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Intern Med, 2005. **143**(10): p. 722-8.
43. Bloomgarden, Z.T., *Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 824-30.
44. Gupte, P., et al., *Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(8): p. 854-8.
45. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. Diabetes, 2001. **50**(8): p. 1844-50.
46. Leite, N.C., et al., *Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus*. Liver Int, 2009. **29**(1): p. 113-9.
47. Puchakayala, B.K., et al., *Histopathological differences utilizing the nonalcoholic fatty liver disease activity score criteria in diabetic (type 2 diabetes mellitus) and non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease*. World J Hepatol, 2015. **7**(25): p. 2610-8.
48. Younossi, Z.M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 262-5.
49. 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.
50. *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.
51. Baskin, M.L., et al., *Prevalence of obesity in the United States*. Obes Rev, 2005. **6**(1): p. 5-7.
52. Diehl, A.M., Z. Goodman, and K.G. Ishak, *Alcohollike liver disease in nonalcoholics. A clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury*. Gastroenterology, 1988. **95**(4): p. 1056-62.
53. Loria, P., et al., *Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009. **6**(4): p. 236-47.
54. Angelico, F., et al., *Non-alcoholic fatty liver syndrome: a hepatic consequence of common metabolic diseases*. J Gastroenterol Hepatol, 2003. **18**(5): p. 588-94.
55. Vassilatou, E., *Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(26): p. 8351-63.
56. Baranova, A., et al., *Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(7): p. 801-14.
57. Cerda, C., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome*. J Hepatol, 2007. **47**(3): p. 412-7.
58. Kelley, C.E., et al., *Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(39): p. 14172-84.
59. Badran, M., N. Ayas, and I. Laher, *Insights into obstructive sleep apnea research*. Sleep Med, 2014. **15**(5): p. 485-95.
60. Musso, G., et al., *Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis*. Obes Rev, 2013. **14**(5): p. 417-31.
61. Minville, C., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea*. Chest, 2014. **145**(3): p. 525-33.
62. Sookoian, S. and C.J. Pirola, *Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis*. Obes Surg, 2013. **23**(11): p. 1815-25.

63. 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.
64. 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.
65. Ouyang, X., et al., *Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. **48**(6): p. 993-9.
66. Abdelmalek, M.F., et al., *Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1961-71.
67. Chiu, S., et al., *Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials*. Eur J Clin Nutr, 2014. **68**(4): p. 416-23.
68. Sievenpiper, J.L., et al., *Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2012. **156**(4): p. 291-304.
69. Chiavaroli, L., et al., *Is industrial fructose just a marker of an unhealthy dietary pattern?* J Hepatol, 2014. **61**(1): p. 172-3.
70. Ishimoto, T., et al., *High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase*. Hepatology, 2013. **58**(5): p. 1632-43.
71. Georgoulis, M., et al., *The impact of cereal grain consumption on the development and severity of non-alcoholic fatty liver disease*. Eur J Nutr, 2014. **53**(8): p. 1727-35.
72. Chung, G.E., et al., *The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Mol Hepatol, 2016. **22**(1): p. 146-51.
73. Kistler, K.D., et al., *Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(3): p. 460-8; quiz 469.
74. Zelber-Sagi, S., et al., *Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study*. Hepatology, 2008. **48**(6): p. 1791-8.
75. 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.
76. Hijona, E., et al., *Inflammatory mediators of hepatic steatosis*. Mediators Inflamm, 2010. **2010**: p. 837419.
77. Romeo, S., et al., *Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Genet, 2008. **40**(12): p. 1461-5.
78. Schwimmer, J.B., et al., *Heritability of nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1585-92.
79. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis*. Hepatology, 2010. **52**(5): p. 1836-46.
80. Kantartzis, K., et al., *The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes*. Diabetologia, 2010. **53**(5): p. 882-9.
81. Gao, Z., et al., *Sirtuin 1 (SIRT1) protein degradation in response to persistent c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) activation contributes to hepatic steatosis in obesity*. J Biol Chem, 2011. **286**(25): p. 22227-34.
82. 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.
83. 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.
84. Browning, J.D. and J.D. Horton, *Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury*. J Clin Invest, 2004. **114**(2): p. 147-52.
85. Lambert, J.E., et al., *Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2014. **146**(3): p. 726-35.

86. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(36): p. 12956-80.
87. Peverill, W., L.W. Powell, and R. Skoien, *Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(5): p. 8591-638.
88. Leroux, A., et al., *Toxic lipids stored by Kupffer cells correlates with their pro-inflammatory phenotype at an early stage of steatohepatitis*. J Hepatol, 2012. **57**(1): p. 141-9.
89. Schenk, S., M. Saberi, and J.M. Olefsky, *Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation*. J Clin Invest, 2008. **118**(9): p. 2992-3002.
90. Neuschwander-Tetri, B.A., *Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites*. Hepatology, 2010. **52**(2): p. 774-88.
91. Yamaguchi, K., et al., *Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2007. **45**(6): p. 1366-74.
92. Mittler, R., et al., *ROS signaling: the new wave?* Trends Plant Sci, 2011. **16**(6): p. 300-9.
93. Paradies, G., et al., *Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(39): p. 14205-18.
94. Sanyal, A.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1183-92.
95. Rolo, A.P., J.S. Teodoro, and C.M. Palmeira, *Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis*. Free Radic Biol Med, 2012. **52**(1): p. 59-69.
96. Nassir, F. and J.A. Ibdah, *Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(5): p. 8713-42.
97. Begrich, K., et al., *Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it*. Mitochondrion, 2006. **6**(1): p. 1-28.
98. Pessayre, D. and B. Fromenty, *NASH: a mitochondrial disease*. J Hepatol, 2005. **42**(6): p. 928-40.
99. Caldwell, S.H., et al., *Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis*. J Hepatol, 1999. **31**(3): p. 430-4.
100. Wei, Y., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(2): p. 193-9.
101. Rajala, M.W. and P.E. Scherer, *Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis*. Endocrinology, 2003. **144**(9): p. 3765-73.
102. Gesta, S., Y.H. Tseng, and C.R. Kahn, *Developmental origin of fat: tracking obesity to its source*. Cell, 2007. **131**(2): p. 242-56.
103. Bilzer, M., F. Roggel, and A.L. Gerbes, *Role of Kupffer cells in host defense and liver disease*. Liver Int, 2006. **26**(10): p. 1175-86.
104. Weisberg, S.P., et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. J Clin Invest, 2003. **112**(12): p. 1796-808.
105. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Cell death and nonalcoholic steatohepatitis: where is ballooning relevant?* Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011. **5**(2): p. 213-22.
106. Feldstein, A.E. and G.J. Gores, *Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis*. Front Biosci, 2005. **10**: p. 3093-9.
107. Alkhouiri, N., et al., *Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis*. J Biol Chem, 2010. **285**(5): p. 3428-38.
108. Compare, D., et al., *Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012. **22**(6): p. 471-6.

109. Wigg, A.J., et al., *The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis*. Gut, 2001. **48**(2): p. 206-11.
110. Sajjad, A., et al., *Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **22**(4): p. 291-9.
111. Sabate, J.M., et al., *High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis*. Obes Surg, 2008. **18**(4): p. 371-7.
112. Miele, L., et al., *Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2009. **49**(6): p. 1877-87.
113. Rivera, C.A., et al., *Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis*. J Hepatol, 2007. **47**(4): p. 571-9.
114. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Hepatol, 2012. **11**(4): p. 440-9.
115. Newton, J.L., *Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease*. Dig Dis, 2010. **28**(1): p. 214-9.
116. Paschos, P. and K. Paletas, *Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome*. Hippokratia, 2009. **13**(1): p. 9-19.
117. Sanyal, A.J., *AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2002. **123**(5): p. 1705-25.
118. Torres, D.M. and S.A. Harrison, *Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology, 2008. **134**(6): p. 1682-98.
119. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(5): p. 525-40.
120. Angulo, P., et al., *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1356-62.
121. Mofrad, P., et al., *Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values*. Hepatology, 2003. **37**(6): p. 1286-92.
122. Kowdley, K.V., et al., *Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2012. **55**(1): p. 77-85.
123. Oh, M.K., J. Winn, and F. Poordad, *Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **28**(5): p. 503-22.
124. Adams, L.A., K.D. Lindor, and P. Angulo, *The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(7): p. 1316-20.
125. Hernaez, R., et al., *Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis*. Hepatology, 2011. **54**(3): p. 1082-90.
126. Saadeh, S., et al., *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 745-50.
127. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal*. J Hepatol, 2013. **58**(5): p. 1007-19.
128. Mishra, P. and Z.M. Younossi, *Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(12): p. 2716-7.
129. Sumida, Y., A. Nakajima, and Y. Itoh, *Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(2): p. 475-85.

130. Thomas, E.L., et al., *Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study*. Gut, 2005. **54**(1): p. 122-7.
131. Karlas, T., et al., *Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e91987.
132. Mazhar, S.M., M. Shieh-morteza, and C.B. Sirlin, *Noninvasive assessment of hepatic steatosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(2): p. 135-40.
133. Koplay, M., et al., *Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Hepatol, 2015. **7**(5): p. 769-76.
134. Stal, P., *Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(39): p. 11077-87.
135. Friedrich-Rust, M., et al., *Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis*. Gastroenterology, 2008. **134**(4): p. 960-74.
136. Talwalkar, J.A., et al., *Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(10): p. 1214-20.
137. Nobili, V., et al., *Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2008. **48**(2): p. 442-8.
138. Orlacchio, A., et al., *Liver elasticity in NASH patients evaluated with real-time elastography (RTE)*. Ultrasound Med Biol, 2012. **38**(4): p. 537-44.
139. Palmeri, M.L., et al., *Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2011. **55**(3): p. 666-72.
140. Wong, V.W., et al., *Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **51**(2): p. 454-62.
141. Petta, S., et al., *Reliability of liver stiffness measurement in non-alcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(12): p. 1350-60.
142. Baba, M., et al., *Discrimination of individuals in a general population at high-risk for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease based on liver stiffness: a cross section study*. BMC Gastroenterol, 2011. **11**: p. 70.
143. Myers, R.P., et al., *Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients*. Hepatology, 2012. **55**(1): p. 199-208.
144. de Ledingen, V., et al., *Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R)*. J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 833-9.
145. Wong, V.W., et al., *Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(12): p. 1862-71.
146. Wilkins, T., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and management*. Am Fam Physician, 2013. **88**(1): p. 35-42.
147. Spengler, E.K. and R. Loomba, *Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis*. Mayo Clin Proc, 2015. **90**(9): p. 1233-46.
148. Hassan, K., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(34): p. 12082-101.
149. Ratziu, V., et al., *Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2005. **128**(7): p. 1898-906.
150. Janiec, D.J., et al., *Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies*. Obes Surg, 2005. **15**(4): p. 497-501.

151. Seeff, L.B., et al., *Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(10): p. 877-83.
152. Musso, G., et al., *Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity*. Ann Med, 2011. **43**(8): p. 617-49.
153. 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.
154. Shah, A.G., et al., *Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(10): p. 1104-12.
155. McPherson, S., et al., *Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels?* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013. **25**(6): p. 652-8.
156. Demir, M., et al., *Stepwise combination of simple noninvasive fibrosis scoring systems increases diagnostic accuracy in nonalcoholic fatty liver disease*. J Clin Gastroenterol, 2013. **47**(8): p. 719-26.
157. Angulo, P., et al., *Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2013. **145**(4): p. 782-9.e4.
158. Chen, J., et al., *Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: A meta-analysis*. Hepatol Res, 2014. **44**(8): p. 854-62.
159. Shen, J., et al., *Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers*. J Hepatol, 2012. **56**(6): p. 1363-70.
160. Rosenberg, W.M., et al., *Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study*. Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1704-13.
161. Anty, R., et al., *A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(11-12): p. 1315-22.
162. Poynard, T., et al., *Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest)*. BMC Gastroenterol, 2010. **10**: p. 40.
163. Harrison, S.A., et al., *Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease*. Gut, 2008. **57**(10): p. 1441-7.
164. Francque, S.M., et al., *Noninvasive assessment of nonalcoholic fatty liver disease in obese or overweight patients*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(10): p. 1162-8; quiz e87.
165. Fielding, C.M. and P. Angulo, *Hepatic steatosis and steatohepatitis: Are they really two distinct entities?* Curr Hepatol Rep, 2014. **13**(2): p. 151-158.
166. Starley, B.Q., C.J. Calcagno, and S.A. Harrison, *Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection*. Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1820-32.
167. Bhala, N., R.I. Jouness, and E. Bugianesi, *Epidemiology and natural history of patients with NAFLD*. Curr Pharm Des, 2013. **19**(29): p. 5169-76.
168. Torres, D.M., C.D. Williams, and S.A. Harrison, *Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(8): p. 837-58.
169. Teli, M.R., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study*. Hepatology, 1995. **22**(6): p. 1714-9.
170. Pais, R., et al., *A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver*. J Hepatol, 2013. **59**(3): p. 550-6.
171. Singh, S., et al., *Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(4): p. 643-54.e1-9; quiz e39-40.
172. Rafiq, N., et al., *Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(2): p. 234-8.

173. Loomba, R., et al., *Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis*. Hepatology, 2012. **56**(3): p. 943-51.
174. Nouredin, M., et al., *Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients*. Hepatology, 2013. **58**(5): p. 1644-54.
175. Caldwell, S.H. and D.M. Crespo, *The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2004. **40**(4): p. 578-84.
176. 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.
177. Soderberg, C., et al., *Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up*. Hepatology, 2010. **51**(2): p. 595-602.
178. Guzman, G., et al., *Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis?* Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(11): p. 1761-6.
179. Paradis, V., et al., *Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis*. Hepatology, 2009. **49**(3): p. 851-9.
180. White, D.L., F. Kanwal, and H.B. El-Serag, *Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012. **10**(12): p. 1342-1359.e2.
181. Le, T.A. and R. Loomba, *Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis*. J Clin Exp Hepatol, 2012. **2**(2): p. 156-73.
182. Watanabe, S., et al., *Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis*. J Gastroenterol, 2015. **50**(4): p. 364-77.
183. Douketis, J.D., et al., *Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice*. Int J Obes (Lond), 2005. **29**(10): p. 1153-67.
184. Musso, G., et al., *Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Diabetologia, 2012. **55**(4): p. 885-904.
185. Hossain, N., P. Kanwar, and S.R. Mohanty, *A Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD*. Gastroenterol Res Pract, 2016. **2016**: p. 7109270.
186. Ross, A.B., et al., *Increasing whole grain intake as part of prevention and treatment of nonalcoholic Fatty liver disease*. Int J Endocrinol, 2013. **2013**: p. 585876.
187. Milic, S., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options*. Drug Des Devel Ther, 2015. **9**: p. 4835-45.
188. Boden, G., *High- or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers?* Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1490-2.
189. Andersen, T., et al., *Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects*. J Hepatol, 1991. **12**(2): p. 224-9.
190. Luyckx, F.H., et al., *Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastropasty*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(3): p. 222-6.
191. Ryan, M.C., et al., *Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults*. Diabetes Care, 2007. **30**(5): p. 1075-80.
192. Haufe, S., et al., *Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects*. Hepatology, 2011. **53**(5): p. 1504-14.
193. Wong, V.W., et al., *Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial*. J Hepatol, 2013. **59**(3): p. 536-42.
194. Bezerra Duarte, S.M., et al., *Hypocaloric high-protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Nutr Hosp, 2014. **29**(1): p. 94-101.

195. Elias, M.C., et al., *Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease*. Nutrition, 2010. **26**(11-12): p. 1094-9.
196. Del Ben, M., et al., *Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(26): p. 8341-50.
197. Johnson, N.A., et al., *Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss*. Hepatology, 2009. **50**(4): p. 1105-12.
198. Hallsworth, K., et al., *Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss*. Gut, 2011. **60**(9): p. 1278-83.
199. Promrat, K., et al., *Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(1): p. 121-9.
200. Jin, Y.J., et al., *Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors*. J Gastroenterol Hepatol, 2012. **27**(8): p. 1341-7.
201. Lazo, M., et al., *Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2010. **33**(10): p. 2156-63.
202. Vilar-Gomez, E., et al., *Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis*. Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 367-78.e5; quiz e14-5.
203. Bradford, V., J. Dillon, and M. Miller, *Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. Hepat Med, 2014. **6**: p. 1-10.
204. Baran, B. and F. Akyuz, *Non-alcoholic fatty liver disease: what has changed in the treatment since the beginning?* World J Gastroenterol, 2014. **20**(39): p. 14219-29.
205. Takahashi, Y., et al., *Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(13): p. 3777-85.
206. Lavine, J.E., et al., *Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial*. Jama, 2011. **305**(16): p. 1659-68.
207. Bell, L.N., et al., *Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study*. Hepatology, 2012. **56**(4): p. 1311-8.
208. Lutchman, G., et al., *The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2007. **46**(2): p. 424-9.
209. Lewis, J.D., et al., *Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study*. Diabetes Care, 2011. **34**(4): p. 916-22.
210. Hoofnagle, J.H., et al., *Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **38**(2): p. 134-43.
211. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1675-85.
212. Bjelakovic, G., et al., *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. Jama, 2007. **297**(8): p. 842-57.
213. Miller, E.R., 3rd, et al., *Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality*. Ann Intern Med, 2005. **142**(1): p. 37-46.
214. Klein, E.A., et al., *Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. Jama, 2011. **306**(14): p. 1549-56.
215. Nseir, W. and M. Mahamid, *Statins in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: updated review*. Curr Atheroscler Rep, 2013. **15**(3): p. 305.
216. Kargiotis, K., et al., *Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(25): p. 7860-8.

217. Takeshita, Y., et al., *The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial*. Diabetologia, 2014. **57**(5): p. 878-90.
218. Lindor, K.D., et al., *Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial*. Hepatology, 2004. **39**(3): p. 770-8.
219. Leuschner, U.F., et al., *High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Hepatology, 2010. **52**(2): p. 472-9.
220. Ratziu, V., et al., *A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis*. J Hepatol, 2011. **54**(5): p. 1011-9.
221. Masterton, G.S., J.N. Plevris, and P.C. Hayes, *Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **31**(7): p. 679-92.
222. Parker, H.M., et al., *Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 944-51.
223. Caiazzo, R., et al., *Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study*. Ann Surg, 2014. **260**(5): p. 893-8; discussion 898-9.
224. Chavez-Tapia, N.C., et al., *Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. Cd007340.
225. Keys, A., et al., *The diet and 15-year death rate in the seven countries study*. Am J Epidemiol, 1986. **124**(6): p. 903-15.
226. Trichopoulou, A., *Mediterranean diet: the past and the present*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2001. **11**(4 Suppl): p. 1-4.
227. Sofi, F., *The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows*. Curr Opin Cardiol, 2009. **24**(5): p. 442-6.
228. Bach-Faig, A., et al., *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. Public Health Nutr, 2011. **14**(12a): p. 2274-84.
229. Arvaniti, F. and D.B. Panagiotakos, *Healthy indexes in public health practice and research: a review*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2008. **48**(4): p. 317-27.
230. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
231. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
232. Gami, A.S., et al., *Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(4): p. 403-14.
233. Ford, E.S., *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence*. Diabetes Care, 2005. **28**(7): p. 1769-78.
234. Reaven, G., *The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2004. **33**(2): p. 283-303.
235. Athyros, V.G., et al., *The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions*. Curr Med Res Opin, 2005. **21**(8): p. 1157-9.

236. Ford, E.S., C. Li, and G. Zhao, *Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US*. J Diabetes, 2010. **2**(3): p. 180-93.
237. Beltran-Sanchez, H., et al., *Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(8): p. 697-703.
238. Riediger, N.D. and I. Clara, *Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population*. Cmaj, 2011. **183**(15): p. E1127-34.
239. Abete, I., et al., *Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011. **21 Suppl 2**: p. B1-15.
240. Yamaoka, K. and T. Tango, *Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis*. BMC Med, 2012. **10**: p. 138.
241. Earnest, C.P., et al., *Dose effect of cardiorespiratory exercise on metabolic syndrome in postmenopausal women*. Am J Cardiol, 2013. **111**(12): p. 1805-11.
242. Azadbakht, L., et al., *Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2005. **28**(12): p. 2823-31.
243. Akbaraly, T.N., et al., *Overall diet history and reversibility of the metabolic syndrome over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study*. Diabetes Care, 2010. **33**(11): p. 2339-41.
244. Case, C.C., et al., *Impact of weight loss on the metabolic syndrome*. Diabetes Obes Metab, 2002. **4**(6): p. 407-14.
245. Lofgren, I.E., et al., *Weight loss favorably modifies anthropometrics and reverses the metabolic syndrome in premenopausal women*. J Am Coll Nutr, 2005. **24**(6): p. 486-93.
246. de la Iglesia, R., et al., *A new dietary strategy for long-term treatment of the metabolic syndrome is compared with the American Heart Association (AHA) guidelines: the METabolic Syndrome REDuction in NAVarra (RESMENA) project*. Br J Nutr, 2014. **111**(4): p. 643-52.
247. Perez-Lopez, F.R., et al., *Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions*. Maturitas, 2009. **64**(2): p. 67-79.
248. Sofi, F., et al., *Mediterranean diet and health*. Biofactors, 2013. **39**(4): p. 335-42.
249. Salas-Salvado, J. and M. Guasch-Ferre, *Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2016.
250. Simopoulos, A.P., *The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence*. J Nutr, 2001. **131**(11 Suppl): p. 3065s-73s.
251. Bazzano, L.A., et al., *Dietary fiber intake and reduced risk of coronary heart disease in US men and women: the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study*. Arch Intern Med, 2003. **163**(16): p. 1897-904.
252. Satija, A. and F.B. Hu, *Cardiovascular benefits of dietary fiber*. Curr Atheroscler Rep, 2012. **14**(6): p. 505-14.
253. Urquiaga, I. and F. Leighton, *Wine and health: evidence and mechanisms*. World Rev Nutr Diet, 2005. **95**: p. 122-39.
254. Esposito, K., et al., *Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial*. Jama, 2004. **292**(12): p. 1440-6.
255. Kastorini, C.M., et al., *The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(11): p. 1299-313.
256. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study*. Circulation, 1999. **99**(6): p. 779-85.

257. Kris-Etherton, P., et al., *AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease*. Circulation, 2001. **103**(13): p. 1823-5.
258. Estruch, R., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. N Engl J Med, 2013. **368**(14): p. 1279-90.
259. Salas-Salvado, J., et al., *Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial*. Ann Intern Med, 2014. **160**(1): p. 1-10.
260. Schwingshackl, L., et al., *Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Public Health Nutr, 2015. **18**(7): p. 1292-9.
261. Ajala, O., P. English, and J. Pinkney, *Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr, 2013. **97**(3): p. 505-16.
262. Esposito, K., et al., *A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses*. BMJ Open, 2015. **5**(8): p. e008222.
263. Esposito, K., et al., *Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials*. Metab Syndr Relat Disord, 2011. **9**(1): p. 1-12.
264. Sofi, F. and A. Casini, *Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: new therapeutic option around the corner?* World J Gastroenterol, 2014. **20**(23): p. 7339-46.
265. Kontogianni, M.D., et al., *Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease*. Clin Nutr, 2014. **33**(4): p. 678-83.
266. Ryan, M.C., et al., *The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2013. **59**(1): p. 138-43.
267. Trovato, F.M., et al., *Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions*. Clin Nutr, 2015. **34**(1): p. 86-8.
268. Locke, E.A. and G.P. Latham, *Goal setting theory*, in *Motivation: Theory and research*, H.F.O. Neil and M.D. Jr, Editors. 1994, Lawrence Erlbaum Associates, Inc: Hillsdale, NJ, England. p. 13-29.
269. Rollnick, S., P. Mason, and C. Butler, *Health Behavior Change: A Guide for practitioners*. 1999: Churchill Livingstone.
270. Gable, J., *Counselling skills for dietitians*. 2007: Blackwell Publishing.
271. Kavouras, S.A., et al., *Development, reliability and validity of a physical activity questionnaire for estimating energy expenditure in Greek adults*. Science & Sports, 2016. **31**(3): p. e47-e53.
272. Ainsworth, B.E., et al., *Comparison of three methods for measuring the time spent in physical activity*. Med Sci Sports Exerc, 2000. **32**(9 Suppl): p. S457-64.
273. Moshfegh, A.J., et al., *Improved method for the 24-hour dietary recall for use in national surveys*. FASEB J, 1999. **13**: p. A603.
274. Bountziouka, V., et al., *Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: Methodological considerations*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2012. **22**(8): p. 659-667.
275. Panagiotakos, D.B., et al., *MedDietScore: A computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk*. Comput. Methods Prog. Biomed., 2006. **83**(1): p. 73-77.
276. Friedewald, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. Clin Chem, 1972. **18**(6): p. 499-502.
277. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.

- 278. Rumawas, M.E., et al., *Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort*. Am J Clin Nutr, 2009. **90**(6): p. 1608-14.
- 279. Khemayanto, H. and B. Shi, *Role of Mediterranean diet in prevention and management of type 2 diabetes*. Chin Med J (Engl), 2014. **127**(20): p. 3651-6.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

❖ Έντυπο Συγκατάθεσης

ΚΩΔΙΚΟΣ:



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

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

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΣΥΜΦΩΝΗΤΙΚΟ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

ΕΓΩ, Ο/Η

ΚΑΤΟΙΚΟΣ

ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΓΓΡΑΦΟ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΩ ΚΑΙ ΠΙΣΤΟΠΟΙΩ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ:

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

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

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

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

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

ΟΝΟΜΑ:

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

❖ Ερωτηματολόγιο Δημογραφικών Χαρακτηριστικών

Δημογραφικό Ερωτηματολόγιο

Κωδικός

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

❖ Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας (ΗΡΑQ)

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

Κωδικός

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

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____

- Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;

Όχι ☐ → **προχωρήστε στην ενότητα 2**

Ναι ☐ Πόσες μέρες; _____ (1)

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

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

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

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

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

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

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

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

- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε;

Ναι ☐ Όχι ☐

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

	Ώρες/ εβδομάδα	
		(18)
		(19)
		(20)

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

Μοτοσικλέτα ☐ Ι.Χ. ☐ Περπατώντας ☐ Ποδήλατο ☐

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

❖ Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (FFQ)



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

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

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

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

Ευχαριστούμε για την συνεργασία σας!

❖ Ερωτηματολόγιο Ανάκλησης 24ώρου

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

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

1. Μη αλκοολούχα ροφήματα:

2. Αλκοολούχα ροφήματα:

3. Γλυκά:

4. Αλμυρά σνακ:

5. Φρούτα

6. Λαχανικά

7. Τυριά:

8. Ψωμί & αρτοπαρασκευάσματα:

9. Άλλα τρόφιμα: