



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή εργασία

**Τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών ασθενών
με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, μετά από
εξάμηνη παρέμβαση.**



ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΕΙΡΗΝΗ

ΑΘΗΝΑ 2016



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ -
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή εργασία

**Τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών ασθενών
με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, μετά από
εξάμηνη παρέμβαση.**

ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΕΙΡΗΝΗ (Α.Μ. 21160)

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Κοντογιάννη Μερόπη (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια)

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

**Γιαννακούλια Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής
Συμπεριφοράς, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

**Φραγκοπούλου Ελισάβετ, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών
Προϊόντων, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην Επίκουρη Καθηγήτρια κα Μερóπη Κοντογιάννη για την επίβλεψη της παρούσας πτυχιακής εργασίας και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε για να φέρω εις πέρας την παρούσα μελέτη. Την ευχαριστώ επίσης, για την υπομονετική και γεμάτη κατανόηση καθοδήγησή της, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις της.

Ένα ευχαριστώ οφείλω στην διδακτορική φοιτήτρια του τμήματος κα Χριστίνα Κατσαγώνη για την συνεργασία που είχαμε. Ήταν πάντα διαθέσιμη να ασχοληθεί, να λύσει και να συζητήσει κάθε μου απορία αλλά και τυχόν προβλήματα που συνάντησα στον ερευνητικό μας χώρο, και όχι μόνο.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Ελισάβετ Φραγκοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων και την κα Γιαννακούλια Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν ως μέλη στην τριμελή μου επιτροπή

Το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στους γονείς μου, των οποίων η πίστη στις δυνατότητές μου και η αγάπη τους αποτελεί μέχρι και τώρα αρωγός σε όλους τους στόχους και τα όνειρά μου, και οι οποίοι με ανέθρεψαν σε ένα ειδυλλιακό περιβάλλον χωρίς καμία στέρηση. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς την φίλη και συνάδελφό μου Αλεξάνδρα Καραχάλιου για την πολύτιμη υποστήριξή της όλους αυτούς τους μήνες.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT.....	8
1. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	10
1.1 Εισαγωγή.....	10
1.2 Ορισμός	10
1.3 Επιδημιολογία	11
1.4 Παράγοντες κινδύνου.....	11
1.4.1 Δημογραφικοί Παράγοντες.....	12
1.4.2 Κλινικοί παράγοντες.....	13
1.4.3 Γενετικοί Παράγοντες.....	14
1.4.4 Συμπεριφορικοί Παράγοντες	14
1.4.5 Άλλοι παράγοντες	15
1.5 Παθογένεια.....	16
1.5.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη	16
1.5.2 Οξειδωτικό στρες / Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.....	16
1.5.3 Φλεγμονή και αδιποκίνες.....	17
1.5.4 Βακτηριακή υπερανάπτυξη.....	18
1.6 Φυσική Πορεία της NAFLD	18
1.7 Διάγνωση.....	19
1.8 Αντιμετώπιση	21
1.8.1 Αλλαγή τρόπου ζωής	21
1.8.2 Συμπληρώματα	22
1.8.3 Φαρμακοθεραπεία.....	23
1.8.4 Χειρουργική αντιμετώπιση	25
2. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ NAFLD.....	26
2.1 Συσχέτιση μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου.....	26
2.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης τροφίμων ή ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου	30
2.3 Συσχέτιση της υιοθέτησης διατροφικών προτύπων με την παρουσία της νόσου	32

3. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ NAFLD	36
3.1 Παρεμβάσεις που σχετίζονται με την απώλεια βάρους μόνο με δίαιτα	36
3.2 Παρεμβάσεις που σχετίζονται με την υιοθέτηση ενός μεσογειακού προτύπου διατροφής	39
4. ΣΚΟΠΟΣ	41
5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	42
5.1 Δείγμα μελέτης.....	42
5.2 Σχεδιασμός της μελέτης.....	43
5.3 Αξιολόγηση ασθενών.....	45
5.3.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	45
5.3.2 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	45
5.3.3 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας.....	46
5.3.4 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης	47
5.3.5 Αιματολογικές αναλύσεις	48
5.3.6 Αξιολόγηση ελαστογραφίας	48
5.4 Στατιστική ανάλυση	49
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	50
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	69

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Η τροποποίηση του τρόπου ζωής παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD). Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις που συσχετίζουν την προσκόλληση στην Μεσογειακή διαίτα με μικρότερου βαθμού ηπατική στεάτωση και ίνωση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα μίας εξάμηνης παρέμβασης στην αύξηση της προσκόλλησης στη μεσογειακή διαίτα καθώς και τα πιθανά οφέλη αυτής σε βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD, συγκριτικά με τη συνήθη πρακτική αντιμετώπιση.

Μεθοδολογία-Υλικό: Στη μελέτη συμμετείχαν 27 εθελοντές με NAFLD (κριτήρια εισαγωγής: αυξημένες τιμές ALT και/ή γ-GT, ένδειξη ηπατικής στεάτωσης σε υπερηχογράφημα και/ή βιοψία, αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής νόσου), οι οποίοι εντάχθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα Μεσογειακής διαίτας (n=15) είτε στην ομάδα ελέγχου (n=12). Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες μετά την ένταξη. Στο σύνολο του δείγματος πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού και καταγραφή κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων, αξιολόγηση διατροφικής πρόσληψης και διαιτητικών συνηθειών, αξιολόγηση επιπέδων σωματικής δραστηριότητας και αιμοληψία. Η αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών έγινε με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και με ανακλήσεις 24ώρου, και ο βαθμός προσκόλλησης της ΜΔ εκτιμήθηκε με το δείκτη MedDietScore. Η ομάδα ελέγχου κατά την αρχική αξιολόγηση, έλαβε ένα υπόδειγμα διαιτολογίου και γενικές διατροφικές οδηγίες για ένα υγιεινό τρόπο ζωής χωρίς άλλου είδους παρέμβαση μέχρι τον επανέλεγχο, έξι μήνες μετά. Στην ομάδα ΜΔ πραγματοποιήθηκαν 7 συμβουλευτικές συνεδρίες βασισμένες στη θεωρία θέσπισης στόχων, και στη συνέχεια επανελέγχθηκαν στο εξάμηνο.

Αποτελέσματα: Κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, φάνηκε ότι η ομάδα ΜΔ κατανάλωνε υψηλότερη ποσότητα μη επεξεργασμένων δημητριακών ($p<0,001$), διαιτητικών ινών ανά 1000kcal ($p=0,003$) και χαμηλότερη ποσότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων ($p=0,04$) ενώ αύξησε των δείκτη MedDietScore ($p=0,01$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η εντός των ομάδων ανάλυση έδειξε ότι στην ομάδα ΜΔ κατά την εξάμηνη αξιολόγηση, αυξήθηκε σημαντικά ο δείκτης MedDietScore ($p=0,002$), η κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών ($p=0,01$), η κατανάλωση διαιτητικών ινών ($p=0,01$) και η κατανάλωση λαχανικών (από $1,76\pm 0,15$ σε $2,84\pm 0,27$ μερίδες/ημέρα, $p=0,01$), ενώ μειώθηκε σημαντικά το βάρος ($p=0,006$), η ενεργειακή πρόσληψη ($p=0,04$), η κατανάλωση κόκκινου κρέατος (από $1,88\pm 0,22$ σε $1,12\pm 0,21$ μερίδες/ημέρα, $p=0,009$), πατάτας (από $0,42 \pm 0,05$ σε $0,23 \pm 0,06$ μερίδες/ημέρα, $p=0,02$) και σακχαρούχων αναψυκτικών ($p=0,05$). Όσο αφορά στους βιοχημικούς δείκτες,

μεταξύ των δύο ομάδων δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ωστόσο εντός της ομάδας ΜΔ υπήρξε αύξηση στην HDL-χοληστερόλη ($p=0,02$), μείωση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ($p=0,02$) και της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) ($p=0,04$). Επίσης, στην ομάδα ΜΔ θετική συσχέτιση υπήρχε μεταξύ της διαφοράς του δείκτη MedDietScore και της διαφοράς ηπατικής ακαμψίας ($r=0,60$, $p=0,04$) ενώ αρνητική συσχέτιση υπήρχε μεταξύ της διαφοράς των κορεσμένων λιπαρών οξέων και της διαφοράς της HDL-χοληστερόλης ($r=-0,54$, $p=0,04$).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη η εξάμηνη παρέμβαση με ομαδικές συνεδρίες σε άτομα με NAFLD που στόχευε στην υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας ήταν ικανή να βελτιώσει τις διατροφικές συνήθειες και την προσκόλληση σε αυτό το διατροφικό πρότυπο και να συμβάλλει σε σημαντική απώλεια βάρους. Τα άτομα της ομάδας Μεσογειακής διαίτας βελτίωσαν επίσης κάποιους δείκτες ηπατικής λειτουργίας και φλεγμονής.

Λέξεις κλειδιά: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, Μεσογειακή διαίτα, διαιτητικές συνήθειες.

ABSTRACT

Introduction-Aim: Lifestyle modification remains the cornerstone of treatment of Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Also, there is evidence suggesting that adherence to the Mediterranean diet is associated with lower degrees of hepatic steatosis and fibrosis. The purpose of this study was to investigate the efficacy of a six-month intervention to increase adherence to the Mediterranean diet and the potential benefits of this in biochemical and clinical features of NAFLD patients compared with normal practice management.

Methods: Twenty-seven patients with NAFLD (inclusion criteria: elevated ALT and/or GGT, steatosis on liver ultrasound and/or biopsy, exclusion of other causes of liver steatosis or injury) were included, who were randomly assigned to two groups: control group (N=12) and Mediterranean diet group (N=15). All participants were assessed at baseline and at the end of the intervention (6-months later). Medical history, demographic characteristics, anthropometric indices, dietary habits, blood tests and physical activity data were available for all patients. Dietary assessment was based on both semi-quantitative food frequency questionnaire and 24-h dietary recalls, and adherence to the MD was estimated with the Mediterranean Diet Score (MedDietScore). At baseline, the control group received written healthy eating guidelines, as well as a dietary plan, without other intervention until the 6-months evaluation. In the Mediterranean diet (MD) group seven counseling group sessions based on cognitive-behavioral strategies, included goal setting, were performed.

Results: After six months of intervention, observed that the MD group consuming higher amount of unprocessed cereals ($p < 0,001$), dietary fiber per 1000kcal ($p = 0,003$) and lower amount of saturated fatty acids ($p = 0,04$) while increasing the MedDietScore ($p = 0,01$) compared to the control group. The within groups analysis showed that the MD group significantly increased the MedDietScore ($p = 0,002$), the consumption of unprocessed cereal products ($p = 0,01$), the consumption of dietary fiber ($p = 0,01$) and vegetables (from $1,76 \pm 0,15$ to $2,84 \pm 0,27$ servings / day, $p = 0,01$) at the six-month evaluation compared to baseline. Moreover, in the same group, body weight ($p=0,006$), energy intake ($p = 0,04$), red meat consumption (from $1,88 \pm 0,22$ to $1,12 \pm 0,21$ servings / day, $p = 0,009$), potato consumption (from $0,42 \pm 0,05$ to $0,23 \pm 0,06$ servings / day, $p = 0,02$) and sugary drinks ($p = 0,05$) were significantly decreased at six months evaluation. Regarding the biochemical markers, no statistical significant differences were observed between the two groups, however within the MD group there was an increase in HDL-C ($p = 0,02$), a reduction in alanine aminotransferase (ALT) ($p = 0,02$) and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ($p = 0,04$). Also in the MD group a

positive correlation was observed between the difference in MedDietScore and the difference in liver stiffness ($r=0,60$, $p = 0,04$) while there was a negative correlation between the difference in saturated fatty acids and the difference in HDL-C ($r=-0,54$, $p = 0,04$).

Conclusion: In this study, a six month intervention based on the Mediterranean diet proved to be effective in improving eating habits and adherence to this dietary pattern and contributed to significant weight loss. NAFLD patients enrolled in the Mediterranean diet group exhibited also improved markers of liver function and inflammation.

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

1. ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Non – Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) στις μέρες μας έχει γίνει παγκοσμίως αποδεκτή ως μία από τις πιο κοινές αιτίες χρόνιας ηπατικής νόσου και επηρεάζει καθημερινά ολοένα και περισσότερους ανθρώπους [1].

Η πρώτη αναφορά για την NAFLD ως αυτοτελή νοσολογική οντότητα έγινε στις αρχές του 1980 [2]. Έκτοτε ακολούθησαν πολυάριθμες έρευνες οι οποίες επιβεβαίωσαν την μεγάλη σημασία της στον κλάδο της Ηπατολογίας. Στην σημερινή κλινική πράξη η NAFLD εμφανίζεται ολοένα και συχνότερα και αναγνωρίζεται, βέβαια, ως σημαντικό αίτιο της χρόνιας ηπατοπάθειας το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Non – Alcoholic Steatohepatitis, NASH), σε κίρρωση του ήπατος, σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο ακόμη και σε τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια.

Η NAFLD διακρίνεται σε δύο κατηγορίες: την πρωτοπαθή και τη δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής αναφέρεται, κυρίως, στο λιπώδες ήπαρ το οποίο σχετίζεται με την παθολογία του μεταβολικού συνδρόμου δηλαδή την παχυσαρκία, την αυξημένη αρτηριακή πίεση, τη δυσλιπιδαιμία και την ινσουλινοαντοχή. Η δευτεροπαθής, από την άλλη πλευρά, σχετίζεται άμεσα με αιτίες όπως η ολική παρεντερική διατροφή, η νηστιδοειδική παράκαμψη, διάφορες φαρμακευτικές αγωγές όπως είναι τα κορτικοστεροειδή, καθώς και διάφορες άλλες αιτίες [3].

1.2 Ορισμός

Ο όρος στεάτωση ή λιπώδης διήθηση του ήπατος αναφέρεται στη συσσώρευση λίπους σε ποσοστό $>5\%$ στα ηπατοκύτταρα [4], ενώ ως μη αλκοολική νόσος του ήπατος (NAFLD) ορίζεται η στεάτωση του ήπατος που σχετίζεται, άμεσα, με την αντίσταση στην ινσουλίνη και αποτελεί την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και δεν συνδέεται με ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ [5]. Η Αμερικανική Ένωση Μελέτης Νοσημάτων Ήπατος (American Association of the Study of Liver Disease) υπαγορεύει ότι ο ορισμός της NAFLD είναι απαραίτητο να συνοδεύεται παράλληλα από την αποδεδειγμένη πρωτογενή ηπατική στεάτωση και τον αποκλεισμό δευτερογενών αιτιών, όπως είναι η κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση φαρμάκων ή οι γενετικές διαταραχές, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν στη συσσώρευση λίπους [6].

Τέλος τόσο η Αμερικανική Ένωση Μελέτης Νοσημάτων Ήπατος όσο και η Ευρωπαϊκή Εταιρία Μελέτης του Ήπατος (EASL) ορίζουν ως ανώτατα όρια κατανάλωσης αλκοόλ για τη

διάγνωση της NAFLD τα 20 γρ. αιθανόλης ημερησίως για τις γυναίκες και τα 30 γρ., αντιστοίχως, για τους άντρες [7].

1.3 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της NAFLD και των διαφόρων ιστολογικών της μορφών δεν είναι γνωστός μέχρι και σήμερα, διότι τα αρχικά στάδια της νόσου δεν δίνουν κάποιο εμφανές στον άνθρωπο σύμπτωμα. Η διάγνωσή της γίνεται ιδανικά με βιοψία του ήπατος [8]. Ανεξάρτητα, όμως, από τα προβλήματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως, η NAFLD έχει εξελιχθεί σε επιδημία και κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες της Δύσης στις οποίες ο επιπολασμός φτάνει στο 20 – 30% του γενικού πληθυσμού, ποσοστό που εκτινάσσεται στο 90% όταν αναφερόμαστε σε νοσογόνα παχύσαρκο πληθυσμό και στο 70% σε πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [9-12]. Παράλληλα, σύμφωνα με την Αμερικανική μελέτη NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) ο επιπολασμός της NAFLD είναι μεταξύ του 2,8% και του 24% [13]. Αντίστοιχα, δεδομένα από τη μελέτη «Διόνυσος», η οποία είναι μία από τις μεγαλύτερες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες που διεξάγεται στη Βόρεια Ιταλία αναφέρει ηπατική στεάτωση σε ποσοστό 25% των ατόμων με φυσιολογικό βάρος, 67% στους υπέρβαρους και 94% στους παχύσαρκους που δεν κάνουν κατάχρηση αλκοόλ [14]. Στην Dallas Heart Study βρέθηκε ηπατική στεάτωση σε ποσοστό 45% των ισπανόφωνων και 33% στους ευρωπαϊκής καταγωγής συμμετέχοντες ενώ στο 24% ήταν ο επιπολασμός της νόσου στους Αφροαμερικανούς [9].

Όσον αφορά στην Ελλάδα, τα δεδομένα και οι πληροφορίες που υπάρχουν είναι ελάχιστες. Σε πληθυσμό ελλήνων αιμοδοτών, ποσοστό της τάξης του 15% παρουσίασε παθολογικά ηπατικά αποτελέσματα τα οποία πιθανολογείται ότι αποδίδονται σε μη αναγνωρισμένη NAFLD και συσχετίστηκαν κυρίως με το ανδρικό φύλο, την παχυσαρκία και την αυξημένη περίμετρο μέσης [15]. Επίσης σε ηπατολογική κλινική της Αττικής σε δείγμα 1080 ατόμων, το 9,2% είχε NAFLD η οποία διαπιστώθηκε με υπερηχογράφημα ή/και ιστολογική εξέταση του ήπατος και το 3% από αυτούς παρουσίαζαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση η οποία προέρχονταν από τη NAFLD [16].

1.4 Παράγοντες κινδύνου

Η NAFLD είναι μία νόσος η εμφάνιση και η εξέλιξη της οποίας, βάσει των δεδομένων της επιστημονικής κοινότητας, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες κλινικούς, γενετικούς, αλλά και περιβαλλοντικούς.

1.4.1 Δημογραφικοί Παράγοντες

Ηλικία

Τα επιστημονικά δεδομένα επιδημιολογικών μελετών δείχνουν ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με τα νεότερα άτομα [17, 18]. Επίσης, σε κάποιες μελέτες φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας, της σοβαρότητας της νόσου, αλλά και της εξέλιξής της. Δηλαδή, οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας φαίνεται να έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ηπατική ίνωση, ηπατική κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ακόμη και θνησιμότητα λόγω ηπατικής νόσου [19, 20].

Φύλο

Πλήθος βιβλιογραφικών δεδομένων παρουσιάζει το ανδρικό φύλο ως παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της NAFLD [21]. Ακόμη το ανδρικό φύλο φαίνεται ότι σχετίζεται θετικά με τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, την ύπαρξη NASH, το βαθμό ηπατικής ίνωσης αλλά και τη συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς με NAFLD [15, 19, 22]. Πολύ λιγότερες είναι οι μελέτες που έχουν συσχετίσει θετικά το γυναικείο φύλο με το βαθμό στεάτωσης και ίνωσης και μία μόνο μελέτη υποστηρίζει πως το γυναικείο φύλο είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση NASH σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [23-25]. Σε αυτό το σημείο αξιοσημείωτο είναι ότι ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται υψηλότερος στους άντρες έως 50 ετών περίπου, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στην προστατευτική δράση των οιστρογόνων που έχουν οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία, καθώς στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η συχνότητα και η σοβαρότητα της νόσου εξισώνεται με εκείνες των αντρών [26, 27].

Φυλή / Εθνικότητα

Πληθώρα μελετών έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της NAFLD διαφέρει μεταξύ των φυλών και των εθνικοτήτων. Τον μεγαλύτερο επιπολασμό, παρουσιάζουν οι Ισπανόφωνοι σε σχέση με τους Καυκάσιους και τους Αφροαμερικάνους, ωστόσο η αιτία των διαφορών αυτών δεν έχει εξακριβωθεί αν και το γενετικό υπόβαθρο των πληθυσμών αυτών σίγουρα παίζει σημαντικό ρόλο [28, 29].

1.4.2 Κλινικοί παράγοντες

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι πλέον δεδομένο ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για την εμφάνιση όσο και για την εξέλιξη της NAFLD [30]. Αυτό επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα ασθενών που υποβάλλονται σε βαριατρική επέμβαση για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας. Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές ο επιπολασμός της NAFLD είναι μεταξύ 84 – 96%, της NASH 25 – 55%, της ίνωσης 34 – 47% και της κίρρωσης 2 – 12% [31]. Βέβαια, ιδιαίτερα σημαντική στην παθογένεια της νόσου φαίνεται να είναι και η κατανομή του σωματικού λίπους με την σπλαχνική παχυσαρκία να αποτελεί ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο [32].

Σακχαρώδης Διαβήτης

Οι ασθενείς με NAFLD εμφανίζουν συχνά ινσουλινοαντίσταση ή ινσουλινοαιμία ακόμη και αν είναι φυσιολογικού βάρους και νορμογλυκαιμικοί [33-35]. Ο επιπολασμός, επομένως, της NAFLD στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη φτάνει στο 42% ενώ σε αυτούς με ΣΔ II το ποσοστό φτάνει το 62% [36]. Επιπλέον, φαίνεται πως η πορεία της NAFLD είναι πιο επιθετική στους διαβητικούς ασθενείς και οι ασθενείς με ΣΔ II και NAFLD φαίνεται να έχουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας συγκριτικά με ασθενείς με NAFLD αλλά χωρίς ΣΔ II [37-39].

Μεταβολικό Σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τη NAFLD καθώς η νόσος του ήπατος αποτελεί την ηπατική εκδήλωση του συνδρόμου. Υπολογίζεται, μάλιστα, ότι ποσοστό της τάξης του 90% των ατόμων με NAFLD παρουσιάζει έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου για ΜΣ, ενώ ποσοστό που φτάνει το 33% παρουσιάζει όλα τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου [40]. Ακόμη, από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι η συσχέτιση του ΜΣ και της NAFLD είναι πιο ισχυρή σε αδύνατα άτομα συγκριτικά με τα παχύσαρκα, ποσοστό που αυξάνεται περισσότερο στον γυναικείο πληθυσμό [41]. Σε προοπτική μελέτη 4401 υγιών ατόμων βρέθηκε πως αυτοί που είχαν ΜΣ παρουσίαζαν 4 – 11 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση NAFLD μέσα σε διάστημα παρακολούθησης 1,5 έτους [42]. Επιπλέον, μία άλλη προοπτική μελέτη εκτός του αυξημένου κινδύνου να εμφανίσουν NAFLD οι συμμετέχοντες με ΜΣ έδειξε πως και τα άτομα που είχαν ένα μόνο μία από τις συνιστώσες του ΜΣ είχαν 3,6 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν NAFLD σε σχέση με τα άτομα που δεν είχαν καμία από τις συνιστώσες του ΜΣ [43].

Υπνική Άπνοια (ή Αποφρακτική άπνοια ύπνου)

Αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι η αποφρακτική άπνοια ύπνου συνδέεται τόσο με τη NAFLD όσο και με τη NASH. Πιο συγκεκριμένα, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση NAFLD, NASH αλλά και ίνωσης και πρότεινε οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό να ελέγχονται για την παρουσία της NAFLD [44].

1.4.3 Γενετικοί Παράγοντες

Οι μελέτες που έχουν γίνει φανερώνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες, πράγματι, συνδέονται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της NAFLD, καθώς ο επιπολασμός της νόσου παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις εθνικότητες [45]. Πιο συγκεκριμένα, πολυμορφισμοί γονιδίων, οι οποίοι σχετίζονται με την ινσουλινοευαισθησία, το μεταβολισμό των λιπιδίων, τη φλεγμονή/ίνωση και το οξειδωτικό στρες φημολογείται ότι επηρεάζουν το μηχανισμό και το βαθμό της ηπατικής στεάτωσης, όπως επίσης την εξέλιξή της σε στεατοηπατίτιδα και κίρρωση [46]. Ακόμη σε μελέτη που έγινε σε αδέλφια και γονείς ασθενών και σύγκρινε την παρουσία λιπώδους ήπατος έδειξε ότι η NAFLD είναι κληρονομούμενη σε ποσοστό 39% [47]. Το γονίδιο που φαίνεται να σχετίζεται με την ηπατική στεάτωση και στεατοηπατίτιδα είναι το PNPLA3 και συγκεκριμένα η μετάλλαξη I148M του γονιδίου αυτού δημιουργεί το πρόβλημα [48]. Βέβαια, αν και ο ακριβής τρόπος με τον οποίο το PNPLA3 σχετίζεται με την ηπατική στεάτωση δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη, έχει αποδειχτεί η αλληλεπίδραση του γονιδίου αυτού ως ένας από τους ρυθμιστές ομοιόστασης των λιπιδίων [49]. Τέλος, γονίδια όπως είναι το NCAN, PPP1R3B και GCKR και οι γενετικοί πολυμορφισμοί αυτών που συναντώνται σε διαφορετικές εθνικότητες και φυλές φαίνεται να σχετίζονται θετικά με την ηπατική στεάτωση [50].

1.4.4 Συμπεριφορικοί Παράγοντες

Διατροφή

Η διατροφή κατέχει πολύ σημαντικό ρόλο στη δημόσια υγεία και κερδίζει καθημερινά έδαφος σε ζητήματα που απασχολούν ολόκληρη την Ιατρική κοινότητα. Για το λόγο αυτό γίνεται εκτενής παρουσίαση όλων των δεδομένων που συσχετίζουν τη διατροφή με την εμφάνιση και την εξέλιξη της NAFLD στο κεφάλαιο 2.

Φυσική δραστηριότητα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω για την διατροφή, έτσι και η φυσική δραστηριότητα αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό κομμάτι στην προσπάθεια διατήρησης της καλής υγείας του ανθρώπου, αποδεδειγμένα πλέον δρα προστατευτικά απέναντι σε πολλές παθήσεις όπως είναι τα καρδιαγγειακά και τα μεταβολικά νοσήματα [51]. Ο μηχανισμός βάσει του οποίου η φυσική δραστηριότητα φαίνεται να προστατεύει από την ηπατική στεάτωση είναι η αύξηση της διαθέσιμης γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων στους μύες και η μείωση της προσφοράς αυτών στο ήπαρ, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευσή τους, καθώς και η αύξηση της περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας [52]. Ακόμη, τόσο αναδρομικές μελέτες όσο και μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι ασθενείς με NAFLD είναι λιγότερο σωματικά δραστήριοι σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές και, επίσης, ότι η ενασχόληση με κάποιο είδος άσκησης σχετίζεται με μειωμένες πιθανότητες παρουσίας της νόσου ανεξάρτητα πάντα από άλλους παράγοντες κινδύνου όπως είναι το φύλο, η ηλικία, ο ΔΜΣ και ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA (HOMA – IR) [53-56]. Βέβαια, στις περισσότερες από τις μελέτες αυτές η σωματική δραστηριότητα σταμάτησε να είναι στατιστικά σημαντική όταν συνυπολογίστηκαν στον έλεγχο η περιφέρεια μέσης και τα επίπεδα λεπτίνης ορού [53, 55].

Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ηπατική στεάτωση, καθώς έχει αποδειχτεί ότι αλλάζει τη δραστηριότητα μορίων που συμβάλλουν στον μεταβολισμό του λίπους, αναστέλλοντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων και ευνοώντας τη βιοσύνθεση τους [57, 58]. Επίσης, συγχρονική μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με NAFLD που συνήθιζαν να καπνίζουν παρουσίαζαν σε μεγαλύτερη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν μη καπνιστές [59]. Ωστόσο τα δεδομένα των μελετών δεν είναι απολύτως ξεκάθαρα για να διεξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα για τη συσχέτιση της NAFLD με το κάπνισμα.

1.4.5 Άλλοι παράγοντες

Άλλοι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν τόσο την εμφάνιση όσο και την εξέλιξη της NAFLD είναι η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας και η λειτουργία του εντερικού φραγμού, καθώς η μεταβολή των δύο αυτών επιφέρει αύξηση στη διαπερατότητα των βακτηριακών ενδοτοξινών που έχει φανεί ότι εμπλέκονται με τη νόσο [60]. Σε έρευνα που έγινε σε ποντίκια με NAFLD βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης κάτι που βρέθηκε και στο περιφερικό αίμα ασθενών με NAFLD [61-63]. Επίσης, έχει προταθεί πως τα βακτηριακά προϊόντα που προέρχονται από το έντερο συμμετέχουν στην έναρξη των φλεγμονωδών διεργασιών στο ήπαρ,

και το ανοσοποιητικό σύστημα με την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυττοκινών παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της NAFLD.

1.5 Παθογένεια

1.5.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η ινσουλिनoαντίσταση (IR) έχει οριστεί ως μία κατάσταση στην οποία χρειάζονται υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης από το κανονικό για να επιτευχθούν φυσιολογικές μεταβολικές απαντήσεις ή φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης αποτυγχάνουν να πετύχουν φυσιολογικές μεταβολικές απαντήσεις [64]. Συγκεκριμένα, δεδομένα βιβλιογραφικών μελετών δείχνουν ότι τόσο η IR όσο και η υπερινσουλιναιμία σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση αλλά και την εξέλιξη της NAFLD [65]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες μετά την κατανάλωση του γεύματος παράγεται ινσουλίνη ώστε να ξεκινήσει η μεταφορά της γλυκόζης στους διάφορους ιστούς (σκελετικοί μύες και λιπώδης ιστός) με στόχο, αρχικά, τη χρησιμοποίησή της για την παραγωγή ενέργειας όπως, επίσης, και για την αναστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό [66]. Σε περίπτωση, λοιπόν, ινσουλινoαντίστασης η ποσότητα της γλυκόζης που δεσμεύεται από τους ιστούς, που αναφέρθηκαν παραπάνω, είναι μικρότερη γεγονός που οδηγεί την γλυκόζη στο ήπαρ, όπου εκεί η ινσουλίνη συνεχίζει να προκαλεί τη de novo λιπογένεση (DNL), μία μεταβολική οδό που μετατρέπει τη γλυκόζη σε λιπαρά οξέα. Τέλος, η μειωμένη περιφερική λιπόλυση αυξάνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο ήπαρ με αποτέλεσμα την εστεροποίησή τους σε τριακυλογλυκερόλες και την εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης [67].

1.5.2 Οξειδωτικό στρες / Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Το μοντέλο που εξηγεί πλήρως την εμφάνιση της NAFLD και την εξέλιξή της από απλή στεάτωση σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και είναι ευρέως αποδεκτό είναι αυτό της υπόθεσης των 2 χτυπημάτων (two – hit hypothesis). Ως «πρώτο χτύπημα» ορίζεται η συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα και η ινσουλινoαντίσταση είναι ο βασικός παράγοντας για την ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης. Το «δεύτερο χτύπημα» είναι αυτό που δημιουργεί ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, φλεγμονή και ίνωση ενώ οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για αυτό είναι το οξειδωτικό στρες, η υπεροξείδωση των λιπιδίων, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία [68]. Το οξειδωτικό στρες είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive

Oxygen Species, ROS) και της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού [69]. Στο εσωτερικό των κυττάρων τα μιτοχόνδρια είναι αυτά που αποτελούν την βασική πηγή ROS και ο κύριος παράγοντας την ρύθμισης της παραγωγής τους είναι η οξειδοαναγωγική κατάσταση της αναπνευστικής μιτοχονδριακής αλυσίδας [70, 71]. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μεταβολίζονται κατά τη μιτοχονδριακή β-οξείδωση και τον κύκλο του Krebs παράγοντας κυτταρικό το οποίο αναστέλλει την γλυκόλυση. Αποτέλεσμα αυτών είναι η μειωμένη πρόσληψη της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες [72, 73]. Στη συνέχεια, η αυξημένη πρόσληψη των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το ήπαρ ενεργοποιεί την ηπατική οξείδωση των λιπαρών οξέων στα παχύσαρκα άτομα ώστε να έρθει σε ισορροπία η μεγάλη αποθήκευση λίπους σε αυτό και η οξείδωση των λιπαρών αυτών οξέων στα μιτοχόνδρια παραμένει ως έχει έως ότου δημιουργηθεί σοβαρή αλλαγή στη δραστηριότητα της αναπνευστικής μιτοχονδριακής αλυσίδας [74, 75]. Επιπρόσθετο αποτέλεσμα της β-οξείδωσης είναι και η αυξημένη παραγωγή ROS που με τη σειρά της ενεργοποιεί φλεγμονώδη μονοπάτια αλλά και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία [76]. Η πολύ μεγάλη παραγωγή ROS είναι πιθανόν να δημιουργήσει τόσο οξειδωτική βλάβη στη μιτοχονδριακή μεμβράνη και το DNA όσο και διαταραχή στις μιτοχονδριακές μεταβολικές λειτουργίες [71]. Σε ασθενείς με NASH η αυξημένη de novo λιπογένεση στο ήπαρ οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή του μηλόνυλο-CoA το οποίο αναστέλλει την παραγωγή της παλμιτοϋλοτρανσφεράσης I της καρνιτίνης (CPT-1). Ως εκ τούτου μειώνεται και η είσοδος των μακράς αλυσού λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια γεγονός που συνεπάγεται μείωση της β-οξείδωσης και αύξηση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ [76-78].

1.5.3 Φλεγμονή και αδιποκίνες

Ένας από τους βασικούς και ζωτικούς ιστούς του ανθρώπινου σώματος είναι και ο λιπώδης, ο οποίος εκτός από τη λειτουργία του ως αποθήκη ενέργειας αποτελεί και ένα βασικό ενδοκρινές όργανο παράγοντας πληθώρα λιποκυτταροκινών [79]. Με τον όρο αδιποκίνες περιγράφονται όλα τα πρωτεϊνικής φύσης μόρια που συντίθενται και εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα [80]. Στα βιολογικά αυτά μόρια περιλαμβάνονται η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, ο αναστολέας ενεργοποίησης πλασμισμιογόνου (PAI – I), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF – α) και η ιντερλευκίνη – 6 (IL – 6) [81]. Η παραγωγή αδιποκινών από το λιπώδη ιστό χαρακτηρίζεται ως γενεσιουργός αιτία για την παθογένεια της NAFLD, πιο συγκεκριμένα κάποιες από αυτές τις λιποκίνες έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες όπως η αδιπονεκτίνη, ενώ άλλες έχουν προφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως η λεπτίνη, ο TNF – α και η IL – 6. Η αδιπονεκτίνη μειώνεται

αξιοσημείωτα κατά την παχυσαρκία, ενώ η λεπτίνη, ο TNF – α και η IL – 6 αυξάνονται κατά την παχυσαρκία επομένως και στη NAFLD [79, 82].

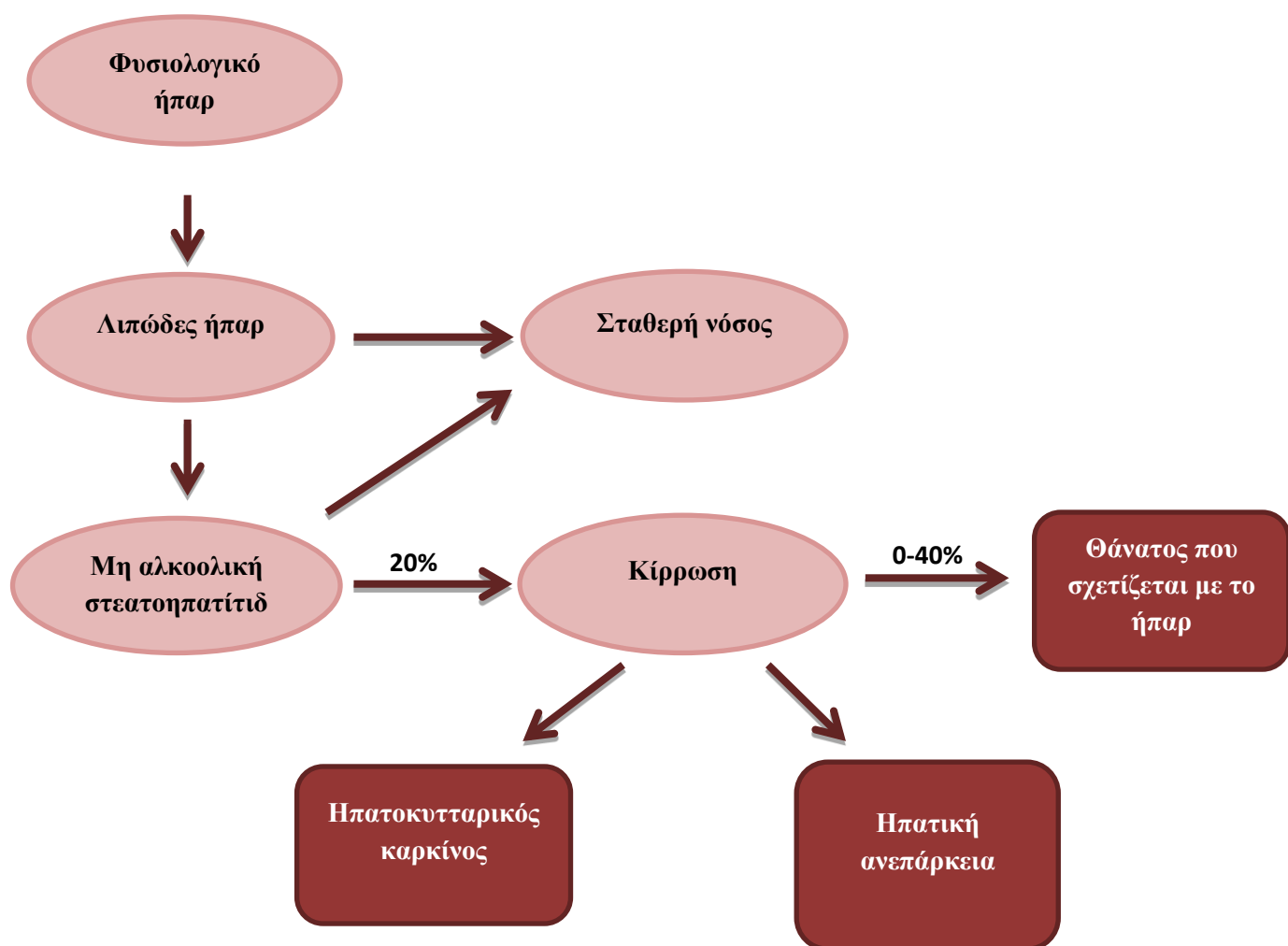
1.5.4 Βακτηριακή υπερανάπτυξη

Η εντερική μικροχλωρίδα η οποία πλέον αναγνωρίζεται ως βασικό μεταβολικό όργανο φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με αρκετές μεταβολικές και φλεγμονώδεις παθήσεις όπως είναι και η NASH [83-85]. Η συσχέτιση μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και του ήπατος οφείλεται στην ανατομική τους θέση καθώς το 70% του αίματος που φτάνει στο ήπαρ προέρχεται από το έντερο μέσω της πυλαίας φλέβας. Επόμενο είναι, λοιπόν, να είναι ένα από τα πιο εκτεθειμένα σε εντερικούς τοξικούς παράγοντες όργανο [86]. Μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έδειξαν ότι η τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική φλεγμονή και εμφάνιση NASH [87].

1.6 Φυσική Πορεία της NAFLD

Η απλή στέατωση (NAFL) και η NASH αποτελούν δυο κλινικές οντότητες της NAFLD, οι οποίες διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς την πρόγνωση της νόσου [88]. Η απλή στέατωση θεωρείται μια μη προοδευτική κατάσταση, η οποία μπορεί να παραμείνει σταθερή για χρόνια ή να υποχωρήσει [89], σε αντίθεση με τη NASH, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε προοδευτική ίνωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [90]. Η ηπατική νόσος αποτελεί την 3η συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των ατόμων με NAFLD έναντι της 13ης στον γενικό πληθυσμό [19, 91]. Στους ασθενείς με NASH, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την συχνότερη αιτία θανάτου ακολουθούμενη από εξωηπατικές κακοήθειες και μετά από τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο [92, 93].

Σχήμα 1: Φυσική εξέλιξη της νόσου [94]



1.7 Διάγνωση

Στα αρχικά στάδια της νόσου, οι περισσότεροι ασθενείς με NAFLD είναι ασυμπτωματικοί ή το μόνο που αναφέρουν είναι μια μικρή ενόχληση στο άνω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας και κόπωση [95-97]. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως εμφανίζουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία σε ποσοστό 50 – 90% των περιπτώσεων, ενώ από την κλινική εξέταση το 50% των ασθενών εμφανίζει ηπατομεγαλία [98]. Αρκετοί είναι και οι ασθενείς που εκτός από την παρουσία κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση και ινσουλινοαντίσταση [7, 99, 100].

Η διάγνωση της NAFLD απαιτεί την ύπαρξη διαπιστωμένης ηπατικής στεάτωσης, απεικονιστικά ή ιστολογικά και τον αποκλεισμό σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ, ανταγωνιστικών αιτιών ηπατικής στεάτωσης και άλλων αιτιών για χρόνια ηπατική νόσο [101]. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές και τις Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες, η μέγιστη ποσότητα αλκοόλης για τη διάγνωση της NAFLD και τον διαχωρισμό της από την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι τα 210g αιθανόλης/εβδομάδα για τους άντρες (ποσότητα που αντιστοιχεί σε 30gr/ημέρα) και τα 140g αιθανόλης/εβδομάδα για τις γυναίκες (ποσότητα που αντιστοιχεί σε 20gr/ημέρα) [7, 101, 102].

Η διάγνωση τίθεται συνήθως σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο μετά από ανεύρεση αυξημένων τρανσαμινασών ή σε υπερηχογραφικό έλεγχο του ήπατος και του χοληφόρου δένδρου [103]. Οι ασθενείς με NAFLD εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού οξέος (AST) με τα επίπεδα της ALT να είναι υψηλότερα από εκείνα της AST. Σε κάποιους ασθενείς εμφανίζονται σπανιότερα και αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και γ – γλουταμυλοτρανσφεράσης (GGT) [37]. Από τον υπερηχογραφικό έλεγχο ανευρίσκεται υπερηχογενές ήπαρ [104]. Για τη διάγνωση της NAFLD εκτός από τα ηπατικά ένζυμα έχουν χρησιμοποιηθεί και οι ακόλουθες μέθοδοι [105]:

- Απεικονιστικές μέθοδοι για τη διάγνωση και ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης, όπως υπερηχογραφία, υπολογιστική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, μαγνητική φασματοσκοπία, μαγνητική ελαστογραφία
- Μέθοδοι εκτίμησης της ακαμψίας του ήπατος για τη διάγνωση της ηπατικής ίνωσης, όπως η ελαστογραφία Fibroscan. Η ελαστογραφία Fibroscan αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία για την παρακολούθηση ασθενών με NAFLD, καθώς μετράει την ηπατική ακαμψία και προσδιορίζει την ανάγκη για βιοψία [106].
- Βιοδείκτες αξιολόγησης νεκροφλεγμονής, όπως προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, θραύσματα κυτταροκερατίνης 18, χημειοκίνη CCL2, πεντραξίνη 3 πλάσματος
- Βιοδείκτες πλάσματος για την αξιολόγηση της ηπατικής ίνωσης, όπως υαλουρονικό οξύ, λαμινίνη, περιοχή 7S του κολλαγόνου τύπου VI
- Πολυδιάστατα μοντέλα διάγνωσης NASH, όπως NASH test, NASH clinical scoring system for morbid obesity
- Πολυδιάστατα μοντέλα διάγνωσης της ηπατικής ίνωσης, όπως BAAT score, Fibrotest, NAFLD fibrosis scoring system, Original European Liver Fibrosis (OELF) panel, Enhanced Liver Fibrosis (ELF) panel.

- Βιοψία ήπατος: Αποτελεί το καταλληλότερο εργαλείο για τη διάγνωση της NAFLD και για τη διάκρισή της από την αλκοολική λιπώδη διήθηση ήπατος, καθώς και για τον αποκλεισμό άλλων χρόνιων ηπατοπαθειών. Η επεμβατική της φύση και το υψηλό της κόστος καθιστούν τη βιοψία ήπατος μια μέθοδο που εφαρμόζεται μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών [45, 107], καθώς σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας, βιοψία ήπατος ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με NAFLD που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για στεατοηπατίτιδα και προχωρημένου βαθμού ίνωση, είτε που έχουν μεταβολικό σύνδρομο, όπως επίσης και σε ασθενείς με υποψία για NAFLD στους οποίους δεν μπορούν να αποκλειστούν κάποιες ανεξήγητες αιτιολογίες για ηπατική στεάτωση και για συνυπάρχουσες χρόνιες ηπατικές παθήσεις χωρίς την ηπατική βιοψία [101].

1.8 Αντιμετώπιση

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία για τη διαχείριση της NAFLD, δε φαίνεται να υπάρχει μια συγκεκριμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση αυτής. Οι ασθενείς με NASH, λόγω της επιθετικότητας της νόσου, απαιτούν εντατική θεραπεία, ενώ οι ασθενείς με SS αντιμετωπίζονται συνήθως με συμβουλευτική για αλλαγή του τρόπου ζωής. Η αντιμετώπιση της NAFLD στηρίζεται στην αλλαγή του τρόπου ζωής, με τη μείωση του σωματικού βάρους και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, στη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής και στη βαριατρική χειρουργική [108].

1.8.1 Αλλαγή τρόπου ζωής

Ένα από τα σημαντικότερα βήματα για τη διαχείριση της NAFLD είναι η απώλεια βάρους, η οποία επιτυγχάνεται μέσω θερμιδικού περιορισμού, αύξησης της φυσικής δραστηριότητας, κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής ή συνδυασμού αυτών. Η απώλεια βάρους και η σύσταση της δίαιτας θα αναλυθούν εκτενώς στο κεφάλαιο 3.

Φυσική δραστηριότητα:

Με βάση τις υπάρχουσες μελέτες φαίνεται να υπάρχει όφελος από την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, όταν αυτή συνδυαστεί με θερμιδικό περιορισμό. Μέσω της φυσικής δραστηριότητας μπορεί να επιτευχθεί μείωση του σωματικού βάρους, μείωση του κοιλιακού και υποδόριου λιπώδους ιστού, βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, μείωση του ηπατικού λίπους και αναστολή της σύνθεσης και προώθησης της οξειδωσης λιπιδίων στο ήπαρ [109, 110].

Αποτελέσματα πρόσφατης μετα – ανάλυσης δείχνουν ότι ένα εντατικό και συστηματικό πρόγραμμα άσκησης υπερτερεί στη μείωση του ενδοηπατικού λίπους, της ALT, της περιφέρειας μέσης, του HOMA-IR, της γλυκόζης νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της LDL – χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων πλάσματος, έναντι της μη παρέμβασης, με τις επιδράσεις αυτές να είναι ανεξάρτητες από την απώλεια βάρους [111]. Με βάση τις ισχύουσες συστάσεις, συστήνονται τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση (αερόβια άσκηση και ασκήσεις αντιστάσεων) για τουλάχιστον 5 ημέρες την εβδομάδα [112].

1.8.2 Συμπληρώματα

Η Βιταμίνη Ε (α-τοκοφερόλη) είναι ένα ισχυρό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό ικανό να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες. Η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης Ε στην NAFLD και NASH έχει διερευνηθεί τα τελευταία χρόνια [113-115]. Παρατηρείται, λοιπόν, ότι η βιταμίνη Ε θεωρείται η φαρμακοθεραπεία πρώτης γραμμής για μη διαβητικούς ασθενείς με αποδεδειγμένη NASH μέσω βιοψίας, ενώ δε συνιστάται σε διαβητικούς ασθενείς ή σε περιπτώσεις NAFLD χωρίς βιοψία ήπατος ή NASH με κίρρωση [32].

Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν διερευνηθεί για την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της NAFLD λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους και της ικανότητάς τους να ρυθμίζουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και βελτιώνοντας την ηπατική φλεγμονή [116]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα – ανάλυσης [117] μελετών που εξέτασαν τη συμπληρωματική χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD, διαπιστώθηκε ότι αν και η συμπληρωματική χορήγηση των ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να μειώσει τα ενδοηπατικά επίπεδα λίπους, δεν έχει ακόμη καθοριστεί πλήρως η βέλτιστη δόση τους. Επομένως τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη συστηματική χρήση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD [116].

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι προτεινόμενες συστάσεις για την διαχείριση ατόμων με NAFLD όπως προτάθηκαν από τους McCarthy και Rinella το 2012 στο περιοδικό της αμερικανικής Ακαδημίας Διαιτολόγων.[118]

Τροποποίηση	Οδηγία
Απώλεια βάρους	5-10% απώλεια σε ένα έτος Στόχος → Επιθυμητό ΣΒ Διατήρηση της απώλειας
Ενεργειακή πρόσληψη	1200-1500 Kcal
Συνολική πρόσληψη λίπους	< 35% ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης
Μονοακόρεστα λ.ο	Έως 25%
Πολυακόρεστα λ.ο	Αύξηση ω-3 λιπαρών οξέων
Κορεσμένα λ.ο	< 7%
Συνολική πρόσληψη υδατανθράκων	≥ 50% από ολικής άλεσης, όχι σιρόπι πλούσιο σε φρουκτόζη
Συνολική πρόσληψη πρωτεΐνης	Από άλιπη ζωική πηγή ή φυτικής προέλευσης
Πρόσληψη αντιοξειδωτικών	Βιταμίνη E 800 IU/ημέρα 1 γρ. ιχθυελαίων (EPA & DHA)
Σωματική δραστηριότητα	> 150 min/εβδ. Μέτριας έντασης αερόβια και αντιστάσεων

1.8.3 Φαρμακοθεραπεία

Με τα μέχρι τώρα επιστημονικά δεδομένα, δεν υπάρχει κάποια ειδική φαρμακευτική αγωγή για τη διαχείριση της NAFLD, οπότε με την εκτίμηση του εκάστοτε κλινικού ιατρού χορηγούνται κατά περίπτωση φάρμακα για την αντιμετώπιση κάποιων παραγόντων κινδύνου.

Φαρμακευτική αγωγή για απώλεια βάρους:

Η ορλιστάτη είναι ένας παγκρεατικός και γαστρικός αναστολέας της λιπάσης που αναστέλλει το 30% της απορρόφησης των διαιτητικών τριακυλογλυκερολών [108]. Σε μελέτη των Zalder – Sagi και συν. στην οποία έγινε θεραπεία με ορλιστάτη για χρονικά διάστημα 6 έως 9 μήνες, παρατηρήθηκε απώλεια βάρους 8% έναντι του 6% της ομάδας ελέγχου. Ακόμη, παρατηρήθηκε βελτίωση της στεάτωσης μόνο στην ομάδα των ασθενών που έκανε την θεραπεία με ορλιστάτη, παρά τη σημαντική απώλεια βάρους της ομάδας ελέγχου [119].

Αντιδιαβητικά δισκία:

Η ινσουλινοαντίσταση αποτελεί κύριο παθογενετικό μηχανισμό στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD, οπότε η χορήγηση αντιδιαβητικών δισκίων χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα ως μέρος της θεραπείας της νόσου. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες. Η μετφορμίνη χορηγείται ευρέως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ έχει χρησιμοποιηθεί και στη NAFLD με αντικρουόμενα αποτελέσματα, καθώς κάποιες μελέτες δείχνουν ότι η μετφορμίνη βελτιώνει τα επίπεδα των τρανσαμινασών [120, 121], άλλες δείχνουν ότι η μετφορμίνη δεν έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ιστολογία του ήπατος [110], ενώ λίγες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η μετφορμίνη δεν έχει σημαντικό όφελος στη NAFLD. [122] Μια μετα – ανάλυση που διεξήχθη το 2011 και συμπεριέλαβε 11 RCTs διαπίστωσε ότι η θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, της περιφέρειας μέσης, του HOMA-IR, της γλυκόζης νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και αύξηση της αδιπονεκτίνης και της HDL – χοληστερόλης [111].

Οι θειαζολιδινεδιόνες βελτιώνουν την περιφερική και ηπατική ινσουλινοευαισθησία, με την προώθηση της ανακατανομής του λίπους από το ήπαρ και το μυϊκό ιστό στον λιπώδη ιστό και επίσης μειώνουν τη γλυκόζη νηστείας, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, την HDL – χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τη CRP και βελτιώνουν την ιστολογία του ήπατος [111].

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα:

Οι στατίνες, οι φιβράτες, η νιασίνη (νικοτινικό οξύ), η προβουχόλη και η εξετιμίμπη έχουν προταθεί ως αποτελεσματικά μέσα βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ στους ασθενείς με NAFLD. Ωστόσο, τα ερευνητικά δεδομένα είναι ανεπαρκή αναφορικά με τη σημασία και την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία της NAFLD [111, 123].

Άλλα υπό διερεύνηση φάρμακα:

Άλλοι πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες για τη διαχείριση της NAFLD που διερευνώνται περιλαμβάνουν τους αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης, τους ανταγωνιστές των ενδοκανναβινοειδών υποδοχέων, τους αντι-TNF παράγοντες (πεντοξυφυλλίνη), τα ημισυνθετικά χολικά οξέα, την L – καρνιτίνη, τα ανάλογα των ινγκρετινών, τους αναστολείς των κασπασών και τα προβιοτικά [111].

1.8.4 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η βαριατρική χειρουργική γενικά συστήνεται σε ασθενείς με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 40kg/m^2 ή σε ασθενείς με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 35kg/m^2 , παρουσία κλινικών καταστάσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία (π.χ. υπέρταση, ινσουλινοαντίσταση, υπερλιπιδαιμία και αποφρακτική άπνοια ύπνου). Οι χειρουργικές επεμβάσεις για την απώλεια βάρους μπορούν να επιφέρουν σημαντικές βελτιώσεις στις βιοχημικές και ιστολογικές παραμέτρους της NAFLD, όπως στη στεάτωση, στη φλεγμονή και στην ίνωση [124].

2. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ NAFLD

Η διατροφή αποτελεί βασικό παράγοντα για την εμφάνιση αλλά και την εξέλιξη της NAFLD [125]. Η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, η σύσταση της διατροφής, οι διατροφικές συνήθειες και η κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [126].

Βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η σύσταση της διατροφής είναι πιθανόν να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD. Για το λόγο αυτό πολλές μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν ασχοληθεί με το διατροφικό πρότυπο που ακολουθούν οι ασθενείς αυτοί. Στη συνέχεια παρατίθενται αρκετές μελέτες οι οποίες έχουν διερευνήσει τα διάφορα θρεπτικά συστατικά, τα τρόφιμα και τις ομάδες τροφίμων που καταναλώνουν οι ασθενείς με NAFLD και φανερώνουν το λανθασμένο διατροφικό πρότυπο των ατόμων αυτών.

2.1 Συσχέτιση μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου.

Μακροθρεπτικά συστατικά

Η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων αλλά και λιπιδίων φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Ωστόσο τα δεδομένα σχετικά με τη συνεισφορά της πρωτεϊνικής πρόσληψης στην παθογένεια της NAFLD παραμένουν συγκεχυμένα.

Αναλυτικότερα, στη μελέτη των Musso και συν. όπου έλαβαν μέρος 25 νορμοβαρείς ασθενείς με NASH και 25 υγιή άτομα, μελετήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες των ατόμων με ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων 7 ημερών. Η καταγραφή αυτή έδειξε πως οι ασθενείς με NASH έτειναν να καταναλώνουν γεύματα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη και χαμηλά σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε αντιπαράθεση πάντα με το υγιές δείγμα. Η παραπάνω διαπίστευση έκανε τους ερευνητές να προχωρήσουν στο συμπέρασμα πως τέτοιες διαιτητικές συμπεριφορές είναι ικανές να προωθήσουν την εξέλιξη της NASH [127].

Άλλη μία μελέτη έρχεται να επιβεβαιώσει το παραπάνω συμπέρασμα. Πιο συγκεκριμένα η μελέτη αυτή σύγκρινε την διαιτητική πρόσληψη ασθενών με NAFLD φυσιολογικού βάρους με αυτή ασθενών με NAFLD αλλά παχύσαρκων και κατέληξε πως οι πρώτοι είχαν υψηλότερη πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης όσον αφορά στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε σχέση με τους δεύτερους [128].

Στη μελέτη των Zelber-Sagi και συν. όπου συμμετείχαν 108 ασθενείς με NAFLD και 241 υγιή άτομα συγκρίθηκε η πρόσληψη υδατανθράκων μεταξύ των 2 ομάδων και τα αποτελέσματα έδειξαν πως η πρόσληψη ήταν παρόμοια. Αυτό που φαίνεται να ήταν υψηλότερο ήταν η πρόσληψη απλών σακχάρων κυρίως από αναψυκτικά στην ομάδα των ασθενών [129]. Στη μελέτη των Volynets και συν. όπου συμμετείχαν 20 ασθενείς με NAFLD και 10 υγιής μάρτυρες φάνηκε ότι οι ασθενείς είχαν υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων, κυρίως σακχαρώδους, γλυκόζης, φρουκτόζης, και πρωτεϊνών, κυρίως ζωικής προέλευσης [63].

Σε δύο άλλες μελέτες παρατήρησης διερευνήθηκε η πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD. Στην πρώτη συμμετείχαν 45 ασθενείς με NASH και 856 υγιείς μάρτυρες και οι διατροφικές συνήθειες των ατόμων μελετήθηκαν με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Οι αναλύσεις των ερωτηματολογίων έδειξαν υψηλότερη πρόσληψη ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και υψηλότερη αναλογία ω-6/ω-3 στην ομάδα των ασθενών[130]. Στη δεύτερη συμμετείχαν 349 άτομα και πάλι οι διατροφικές τους συνήθειες αξιολογήθηκαν με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλότερη πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων και χαμηλότερη πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στους ασθενείς με NAFLD. Με βάση τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι η αναλογία ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι αυξημένη σε ασθενείς με NAFLD[129]. Στον πίνακα 2.1 φαίνονται συγκεντρωτικά τα δεδομένα και τα αποτελέσματα κάποιων επιδημιολογικών μελετών που αξιολόγησαν την επίδραση της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών στην πιθανότητα παρουσίας και βαρύτητας της NAFLD.

Πίνακας 2.1 Επιδημιολογικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών στην πιθανότητα παρουσίας και βαρύτητας της NAFLD.

Αναφορά	Δείγμα	Διατροφική αξιολόγηση	Αποτελέσματα
Musso (2003) ^[127]	25 ασθενείς με NASH & 25 υγιείς μάρτυρες	Εφταήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη SFA & Chol και ↓ πρόσληψη PUFA.
Cortez-Pinto (2006) ^[130]	45 ασθενείς με NASH & 856 υγιείς μάρτυρες	Ημιποσοτικό FFQ	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη FAT, MUFA & ω-6 PUFA & ↑ λόγο πρόσληψης ω-6/ω-3 και ↓ πρόσληψη CHO, διαιτητικών ινών & PR.
De Piano (2007) ^[131]	13 ασθενείς με NAFLD & 30 υγιείς μάρτυρες	Τριήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη CHO, PR & Chol.
Zelber-Sagi (2007) ^[129]	108 ασθενείς με NAFLD & 241 υγιείς μάρτυρες	Ημιποσοτικό FFQ	Άνδρες ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη PR.
Thuy (2008) ^[132]	12 ασθενείς με NAFLD & 6 υγιείς μάρτυρες	Συνέντευξη με διαιτολόγο	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη φρουκτόζης.
Yasutake (2009) ^[128]	56 ασθενείς με NAFLD (44 παχύσαρκοι & 12 φυσιολογικού βάρους)	Τριήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	Φυσιολογικού βάρους ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη Chol και ↓ πρόσληψη PUFA.
Abdelmalek (2010) ^[133]	427 ασθενείς με NAFLD (με δεδομένα βιοψίας)	Ημιποσοτικό FFQ	Η ↑ κατανάλωση φρουκτόζης (>7 μερίδες/εβδ) συσχετίστηκε με ↓ βαθμό ηπατικής στεάτωσης (ΣΛ=0,4, 95%ΔΕ=0,2-0,9) και ↑ βαθμό ηπατικής ίνωσης (ΣΛ=2,6, 95%ΔΕ=1,4-5,0) στο σύνολο του δείγματος και με ↑ βαθμό ηπατικής στεάτωσης (ΣΛ=0,2, 95%ΔΕ=0,1-0,5), ίνωσης (ΣΛ=3,2, 95%ΔΕ=1,4-7,4), φλεγμονής (ΣΛ=2,5, 95%ΔΕ=1,0-6,2) και διόγκωσης (ΣΛ=2,5, 95%ΔΕ=1,0-6,0) σε ασθενείς >48 ετών.
Sathiaraj (2011) ^[134]	98 ασθενείς με NAFLD & 102 υγιείς μάρτυρες	Ημιποσοτικό FFQ	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη CHO & FAT. Η ↑ πρόσληψη FAT (% EI) συσχετίστηκε με ↑ πιθανότητα παρουσίας NAFLD (ΣΛ=2,51, 95%ΔΕ=1,99-3,31).
Volynets (2012) ^[63]	20 ασθενείς με NAFLD & 10 υγιείς μάρτυρες	Ημιποσοτικό FFQ	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη CHO (σουκρόζης, γλυκόζης & φρουκτόζης αλλά όχι σύνθετων CHO) & PR (ιδίως ζωικής προέλευσης).

NAFLD= μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, SS= απλή στεάτωση, NASH= μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, FFQ= ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, CHO= υδατάνθρακες, FAT= λιπίδια, SFA= κορεσμένα λιπαρά οξέα, PUFA= πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, MUFA= μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, PR= πρωτεΐνες, EPA= εικοσαπενταενοϊκό οξύ, DHA= δοκοσαεξαενοϊκό οξύ, E= ενέργεια, EI= ενεργειακή πρόσληψη, ALT= αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, NFS= NAFLD Fibrosis Score.

Μικροθρεπτικά Συστατικά

Όσον αφορά στα μικροθρεπτικά συστατικά η πληροφόρηση που υπάρχει είναι ελλιπής καθώς οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν γίνει έχουν μικρό αριθμό δείγματος γεγονός που δεν βοηθάει στη δημιουργία συσχέτισης μεταξύ αυτών και των ασθενών με NAFLD. Τα μικροθρεπτικά συστατικά ωστόσο, που πρωταγωνιστούν στις μελέτες είναι οι βιταμίνες A, C και E όπως επίσης και η καφεΐνη και η χολίνη.

Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη των Musso και συν. [127] φάνηκε ότι η διατροφική πρόσληψη των ασθενών ήταν φτωχή σε βιταμίνες C και E συγκριτικά με τους υγιείς, ενώ οι ίδιοι σε επόμενη δημοσίευσή τους, από μελέτη με περισσότερα άτομα, αποφάνθηκαν ότι η πρόσληψη των βιταμινών A και E ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς [135]. Άλλη μία μελέτη στην οποία φάνηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD προσλαμβάνουν μέσω της διαίτας τους μεγαλύτερες ποσότητες βιταμινών A και E συγκριτικά με τα υγιή άτομα ήταν αυτή των Cortez-Pinto και συν.[130].

Η βιβλιογραφία, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, συσχετίζει και την πρόσληψη της καφεΐνης με την παρουσία και την εξέλιξη της NAFLD. Η μελέτη των Binerdinc και συν. [136] έδειξε ότι η διαιτητική πρόσληψη της καφεΐνης ήταν μειωμένη στους ασθενείς με NAFLD συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Ακόμη, σήμερα είναι γνωστό ότι η πρόσληψη καφεΐνης συσχετίζεται αρνητικά με το βαθμό ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με NASH [137].

Η χολίνη είναι ένα θρεπτικό συστατικό που σχετίζεται με την δημιουργία των VLDL, τον εντεροηπατικό κύκλο των χολικών και τη μιτοχονδριακή λειτουργία, γι' αυτό συνδέεται και με την παρουσία της NAFLD[138]. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 119 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με NAFLD έδειξε πως η διαιτητική ανεπάρκεια χολίνης συνδέεται με αυξημένη ίνωση [139]. Επίσης, σε κλινικές μελέτες όπου οι ασθενείς σιτίζονται με διαλύματα ολικής παρεντερικής διατροφής χαμηλά σε χολίνη παρουσίασαν λιπώδες ήπαρ και ηπατική βλάβη [140].

2.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης τροφίμων ή ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου

Αμυλούχα τρόφιμα:

Η μελέτη των Georgoulis και συν. στην οποία συμμετείχαν 73 ασθενείς με NAFLD και 58 υγιή άτομα εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης δημητριακών και αμυλούχων τόσο επεξεργασμένων όσο και ολικής άλεσης με την παρουσία και το στάδιο της νόσου. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η πρόσληψη ολικής άλεσης δημητριακών συνδέεται με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NASH μεταξύ των ασθενών ενώ η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD [141]. Η μελέτη των Shi και συν. στην οποία έλαβαν μέρος 200 ασθενείς με NAFLD και 200 υγιείς μάρτυρες και κατέγραψε την διαιτητική πρόσληψη των ατόμων αυτών με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων έδειξε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες μη επεξεργασμένων δημητριακών ενώ μεγαλύτερες ήταν οι ποσότητες των επεξεργασμένων δημητριακών και γλυκών σε σύγκριση με της υγιείς εθελοντές [142].

Κρέας

Για την συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κρέατος και της νόσου της NAFLD δεδομένα αντλούνται από την μελέτη των Zelber-Sagi και συν. [129]. Η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε μεγαλύτερη κατανάλωση κρέατος και χαμηλότερη κατανάλωση ψαριών από ασθενείς με NAFLD, ενώ μετά από ανάλυση των δεδομένων η αυξημένη κατανάλωση κρέατος συνδέθηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου και η κατανάλωση ψαριών πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έδειξε να μειώνει της πιθανότητες παρουσίας της νόσου [129]. Αναφορά για την κατανάλωση κρέατος γίνεται και στην μελέτη των Shi και συν. στην οποία φάνηκε ότι οι ασθενείς με κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα κόκκινου κρέατος και εντοσθίων συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές [142].

Φρούτα και Λαχανικά

Οι μελέτες που αναφέρονται στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και στην συσχέτιση αυτών με την παρουσία και την εξέλιξη της νόσου είναι ελάχιστες. Ωστόσο τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών έδειξαν ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ήταν μικρότερη για της ασθενείς συγκριτικά με της υγιείς μάρτυρες [142, 143].

Γαλακτοκομικά προϊόντα

Περιορισμένος είναι και ο αριθμός των μελετών που έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και την παρουσία της νόσου της NAFLD. Πιο συγκεκριμένα έδειξαν ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών ήταν σημαντικά χαμηλότερη για του ασθενείς με NAFLD συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές [142, 143].

Σακχαρούχα αναψυκτικά και ροφήματα

Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια ανέδειξαν σημαντικά δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση αναψυκτικών και την παρουσία της NAFLD [129, 144-146]. Η μελέτη των Zelber-Sagi και συν. έδειξε ότι οι εθελοντές με NAFLD κατανάλωναν διπλάσιες ποσότητες σακχαρούχων αναψυκτικών συγκριτικά με της υγιείς ενώ η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων δημιουργεί μεγαλύτερες πιθανότητες για να παρουσιαστεί η νόσος[129]. Στη μελέτη των Assy και συν. η οποία σύγκρινε της διατροφικές συνήθειες 31 ασθενών με NAFLD φυσιολογικού βάρους με αυτές 30 υγιών μαρτύρων έδειξε ότι οι ασθενείς προσλάμβαναν κατά πολύ μεγαλύτερες ποσότητες πρόσθετων σακχάρων, το μεγαλύτερο μέρος των οποίων (43%) προερχόταν από αναψυκτικά και χυμούς σε σχέση με της υγιείς που μόλις το 8% της ποσότητας της προερχόταν από τέτοια προϊόντα [147]. Ακόμη μία πιο πρόσφατη μελέτη της ερευνητικής ομάδας παρουσίασε αντίστοιχα δεδομένα με το 80% των ασθενών με NAFLD να κάνουν υπερβολική κατανάλωση αναψυκτικών σε σχέση με το 17% των υγιών ατόμων να παρουσιάζουν παρόμοια κατανάλωση. Τέλος, φαίνεται ότι η κατανάλωση αναψυκτικών αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της NAFLD [145].

Αλκοόλ

Η βιβλιογραφία υπαγορεύει ότι η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην ηπατική νόσο σε πληθυσμούς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για NAFLD εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα κατανάλωσης. Μελέτες μάλιστα έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους[148, 149]. Σε μελέτη των Bellentani και συν. στην οποία συμμετείχαν 257 άτομα φάνηκε ότι τα παχύσαρκα άτομα που κατανάλωναν σημαντική ποσότητα αλκοόλ (>30γρ./ημέρα) είχαν υψηλότερο επιπολασμό ηπατικής στεάτωσης συγκριτικά με της μη παχύσαρκους που κατανάλωναν σημαντική ποσότητα αλκοόλ και μη παχύσαρκους που δεν κατανάλωναν καθόλου αλκοόλ [148]. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε και η μελέτη NHANESIII κατά την οποία η πιθανότητα ηπατικής βλάβης ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος ακόμη και όταν η κατανάλωση αλκοόλ δεν ξεπερνούσε τα 2 ποτά ανά ημέρα [149]. Ωστόσο, επειδή οι ασθενείς με NAFLD συνήθως έχουν αυξημένες πιθανότητες να

παρουσιάσουν καρδιακή νόσο, μελέτες που έχουν γίνει έδειξαν ότι μικρή κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να δρα ωφέλιμα στα άτομα με NAFLD [150, 151]. Τέλος, σε έρευνα των Gotrim και συν. όπου συμμετείχαν 132 παχύσαρκοι ασθενείς μελετήθηκε η κατανάλωση αλκοόλ και η κατάσταση του ήπατος με βιοψία, τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με την βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης, αλλά όχι με την βαρύτητα της νόσου [152].

Καφεΐνη

Η δράση της καφεΐνης και η συσχέτιση της με την NAFLD έχει γίνει αντικείμενο μελέτης αρκετών ερευνών. Πιο αναλυτικά, στην έρευνα των Catalano και συν. στην οποία αξιολογήθηκε η κατανάλωση καφέ μεταξύ ασθενών με NAFLD και υγιών μαρτύρων παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που κατανάλωναν καφέ είχαν μικρότερης βαρύτητας νόσο συγκριτικά με εκείνους που δεν κατανάλωναν καθόλου. Κριτήριο αποκλεισμού από την μελέτη αποτελούσε η πρόσληψη καφεΐνης άνω των 100mg προερχόμενη από την κατανάλωση τσαγιού και αναψυκτικών τύπου κόλα [153]. Ακόμη, σε μελέτη των Bircerdinc και συν. η οποία χρησιμοποίησε δείγμα 1782 ασθενών με NAFLD και 16768 υγιείς εθελοντές της μελέτης NHANES (2001-2008) φάνηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν κατά πολύ μικρότερες ποσότητες καφεΐνης σε σχέση με τα υγιή άτομα [136].

2.3 Συσχέτιση της υιοθέτησης διατροφικών προτύπων με την παρουσία της νόσου

Τα άτομα δεν καταναλώνουν μεμονωμένα τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά αλλά ομάδες τροφίμων. Το γεγονός αυτό προσελκύει το ενδιαφέρον των ερευνητών να αναλύσουν τα διατροφικά πρότυπα και τη συσχέτιση αυτών με τις διάφορες κλινικές εκβάσεις. Η εκτίμηση των διατροφικών προτύπων πραγματοποιείται είτε με τη χρήση εκ των προτέρων μεθόδων που αποτιμούν την υιοθέτηση κάποιων γνωστών στην βιβλιογραφία υγιεινών προτύπων, όπως αυτό την μεσογειακής διαίτας, είτε με τη χρήση εκ των υστέρων αναλύσεων που εντοπίζουν κάποια διατροφικά πρότυπα που υπερσχύουν σε ένα συγκεκριμένο δείγμα πληθυσμού.

Μία από τις μελέτες που ασχολήθηκε με τα διατροφικά πρότυπα και την συσχέτιση αυτών με τη NAFLD ήταν αυτή των Koch και συν. η οποία είχε δείγμα 354 ατόμων και προσπάθησε να διερευνήσει συσχετίσεις της NAFLD με διατροφικά συστατικά ή και πρότυπα που κατά καιρούς έχουν μελετηθεί ή απλά προταθεί λόγω συσχέτισης με την παθοφυσιολογία της νόσου [154]. Η συσχέτιση πραγματοποιήθηκε σε δύο διατροφικά υποδείγματα. Το πρώτο δημιουργήθηκε από απλές υποθέσεις με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου και το άλλο από ευρήματα σε ερευνητικό

επίπεδο. Ωστόσο και τα δύο υποδείγματα περιείχαν τρόφιμα που έχουν φάνει ότι συσχετίζονται με τη νόσο της NAFLD, όπως είναι το κρέας, τα πουλερικά, το αλκοόλ και το τσάι. Η νόσος αξιολογήθηκε με μαγνητική τομογραφία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ένα υψηλότερο ποσοστό μεταβολής της έντασης του σήματος που εξηγήθηκε με το πειραματικό (12,6%) από το υποθετικό (2,2%) πρότυπο διατροφής. Επιπλέον, από τις 23 ομάδες τροφίμων που μελετήθηκαν το πράσινο και μαύρο τσάι και η μπύρα συσχετίστηκαν με το ποσοστό ηπατικής στεάτωσης. Συγκριτικά η αύξηση κατά μία μονάδα τόσο στο πειραματικό όσο και στο υποθετικό πρότυπο συσχετίστηκε θετικά με την παρουσία της NAFLD με σχετικό λόγο $\Sigma\Lambda=1,56$ (95% ΔΕ:1,29-1,88) και $\Sigma\Lambda=1,25$ (95% ΔΕ:1,1-1,43) αντίστοιχα [154].

Μία άλλη ερευνητική ομάδα αυτή των Ferolla και συν. μελέτησε δείγμα 96 ασθενών με NAFLD ώστε να διερευνηθεί το διατροφικό τους προφίλ βάσει των ομάδων τροφίμων που κατανάλωναν οι εθελοντές πριν οποιαδήποτε διατροφική παρέμβαση. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς με NAFLD ακολουθούσαν (πριν από οποιαδήποτε παρέμβαση) δίαιτα πλούσια σε λίπος – με αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (προερχόμενων κυρίως από κρέας) και μειωμένη πρόσληψη μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων – και επεξεργασμένους υδατάνθρακες και φτωχή σε φρούτα, ολικής άλεσης δημητριακά προϊόντα και γαλακτοκομικά, η οποία σχετίζεται με την παθογένεση της NAFLD [143].

Προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Oddy και συν. παρακολουθεί παιδιά από την γέννηση τους για τη διερεύνηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ διατροφικών συνηθειών και NAFLD. Τα αποτελέσματα αυτής έδειξαν πως η προσκόλληση σε μία δυτικού τύπου διατροφή (περιλαμβάνει έτοιμα γεύματα, γλυκά, κόκκινο κρέας, επεξεργασμένα αμυλούχα προϊόντα και κρέας, σάλτσες, πλήρη γαλακτοκομικά, πατατάκια και αναψυκτικά) από παχύσαρκους εφήβους αυξάνει την πιθανότητα για εμφάνιση NAFLD [155].

Μεσογειακή δίαιτα

Στη σημερινή εποχή, βέβαια, με τον όρο μεσογειακή διατροφή περιγράφουμε ένα σύνολο διατροφικών συνηθειών που ακολουθούνται από τους πληθυσμούς των χωρών της Μεσογείου (Σχήμα 2)[156]. Το διατροφικό αυτό πρότυπο περιλαμβάνει υψηλή κατανάλωση δημητριακών, λαχανικών, φρούτων, όσπριων, ξηρών καρπών, ελιών και ελαιολάδου ως βασική πηγή λίπους, μέτρια κατανάλωση σε κόκκινο κρέας και πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού κατά τα γεύματα [156].

Σχήμα 2: «Πυραμίδα Μεσογειακή Διατροφής: ένα τρόπος ζωής για το σήμερα»[157]

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



Η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή έχει κατά καιρούς συσχετιστεί με την εμφάνιση και την εξέλιξη πολλών νοσημάτων όπως τα καρδιαγγειακά, ο καρκίνος, τα μεταβολικά νοσήματα, ενώ φαίνεται να έχει θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη [158]. Πιο συγκεκριμένα, σε πρόσφατη μελέτη των Kontogianni και συν. εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας και της παρουσίας και βαρύτητας της NAFLD. Το δείγμα αποτελούνταν από 73 ασθενείς και 58 υγιείς μάρτυρες, ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας αποτιμήθηκε με το MedDietScore και η βαρύτητα της νόσου αξιολογήθηκε σε 58 ασθενείς με ελαστογραφία και σε 34 με ηπατική βιοψία. Από την μελέτη αυτή φάνηκε ότι η αύξηση κατά ένα βαθμό του MedDietScore μειώνει κατά 36% την πιθανότητα για παρουσία NASH σε ασθενείς με NAFLD ανεξάρτητα από το φύλο και το ποσοστό λίπους. Παράλληλα, βέβαια, δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας και της πιθανότητας παρουσίας της NAFLD [159].

Τέλος, σε μετανάλυση των Panagiotakos και συν. φάνηκε πως η προσκόλληση σε μία μεσογειακού τύπου διατροφή μειώνει τον κίνδυνο για παρουσία και εξέλιξη του μεταβολικού

συνδρόμου. Αυτό θεωρείται αρκετά σημαντικό καθώς η NAFLD έχει αναφερθεί ως ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου [160].

3. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ NAFLD

Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω το αυξημένο σωματικό βάρος, τα λανθασμένα πρότυπα διατροφής και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας σχετίζονται άμεσα με τη NAFLD και τη NASH.[55, 129, 161] Για το λόγο αυτό πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την τροποποίηση των συνηθειών των ατόμων αυτών τόσο σε επίπεδο διαίτας και φυσικής δραστηριότητας όσο και στο συνδυασμό τους. Παρακάτω, ωστόσο, θα γίνει αναφορά κυρίως στις τροποποιήσεις που σχετίζονται με τη διαίτα.

3.1 Παρεμβάσεις που σχετίζονται με την απώλεια βάρους μόνο με διαίτα

Απώλεια βάρους:

Η πρώτη γραμμή για την αντιμετώπιση της NAFLD είναι ο θερμιδικός περιορισμός και κατ' επέκταση η απώλεια σωματικού βάρους. Σε πρόσφατη μετα – ανάλυση που συμπεριέλαβε 8 RCTs διαπιστώνεται ότι η απώλεια βάρους σε ασθενείς με NAFLD οδήγησε σε βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος, της ηπατικής στεάτωσης, του HOMA-IR, της γλυκόζης νηστείας και του λιπιδαιμικού προφίλ. Σε όσες RCTs χρησιμοποιήθηκε στην παρέμβαση και η ορλιστάτη δε φαίνεται να υπήρξε κάποια επιπλέον βελτίωση, σε σύγκριση με τη διαιτητική παρέμβαση, στους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου και στην ιστολογία του ήπατος. Τέσσερις RCTs που συμπεριλήφθηκαν στη μετα – ανάλυση προτείνουν ότι μια απώλεια βάρους της τάξης του $\geq 5\%$ βελτιώνει την ηπατική στεάτωση, ενώ μια μεγαλύτερη απώλεια βάρους της τάξης του $\geq 7\%$ οδηγεί και σε βελτίωση του δείκτη NAS (NAFLD Activity Score: Δείκτης που αξιολογεί το βαθμό ηπατικής στεάτωσης, ηπατικής φλεγμονής και ηπατοκυτταρικής διόγκωσης). Ωστόσο, η απώλεια της τάξης του 7% δεν ήταν εύκολα εφικτή από το σύνολο των ασθενών, ενώ δε φαίνεται να υπάρχει περαιτέρω όφελος με απώλεια βάρους $>10\%$ [111]. Αξίζει να τονισθεί ότι απώλεια βάρους μεγαλύτερη των 2kg/εβδομάδα μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ιστολογίας του ήπατος, λόγω του γεγονότος ότι η ταχεία κινητοποίηση του λίπους αυξάνει τη διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ [162].

Οι έρευνες που έχουν γίνει δεν έχουν αναδείξει το ακριβές ποσοστό απώλειας σωματικού βάρους που θα οδηγήσει και στη μέγιστη βελτίωση της νόσου της NAFLD. Παρόλα αυτά μία απώλεια της

τάξης του 5-10% έχει φανεί ότι βελτιώνει τόσο τις ιστολογικές όσο και τις μεταβολικές παραμέτρους των ασθενών με NAFLD. Αναλυτικότερα, μία απώλεια που κυμαίνεται κοντά στο 5% μπορεί να μειώσει την ηπατική στεάτωση και να βελτιώσει τις μεταβολικές παραμέτρους ενώ μία απώλεια που πλησιάζει το 10% πιθανολογείται ότι μπορεί να βελτιώσει περεταίρω την ηπατική ιστολογία [163]. Ωστόσο, η απώλεια βάρους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς μία υπερβολική μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και ξαφνική απώλεια βάρους (<1,6 kg/εβδομάδα) μπορεί να χειροτερέψει τον ηπατικό τραυματισμό [164].

Οι Musso et al. [165] και Shyangdam et al. [166] τονίζουν ότι η απώλεια βάρους είναι η μόνη αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία για τη NAFLD. Σε παρέμβαση 48 εβδομάδων που διεξήχθη το 2010 σε 30 ασθενείς με στεατοηπατίτιδα και χορήγησε δίαιτα (1000-1200kcal ή 1200-1500kcal, ανάλογα με το σωματικό βάρος) σε συνδυασμό με αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (200 λεπτά μέτριας-αυξημένης έντασης/εβδομάδα ή 10.000 βήματα/ημέρα) και τροποποίηση συμπεριφοράς (εκπαίδευση σχετικά με τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα και τη νόσο), με στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους των ασθενών, παρατηρήθηκε μείωση κατά 9,3% του βάρους των ασθενών και βελτίωση της φλεγμονής, της ηπατικής στεάτωσης και της βλάβης του ήπατος η οποία αξιολογήθηκε με βιοψία αυτού κατά την έναρξη και την ολοκλήρωση της παρέμβασης [167].

Σύσταση δίαιτας:

Η πλειονότητα των διαθέσιμων στη βιβλιογραφία συστάσεων για τη διαχείριση της NAFLD στοχεύουν στον περιορισμό των προσλαμβανόμενων θερμίδων, ενώ δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση για την αναλογία των μακροθρεπτικών συστατικών. Ωστόσο, δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος και δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες παρατηρείται ότι έχουν όφελος στη NAFLD, οπότε συστήνεται η αποφυγή της περίσσειας πρόσληψης υδατανθράκων και λίπους [108]. Το διαιτητικό λίπος συνεισφέρει στην προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, οπότε ο περιορισμός αυτού φαίνεται να προστατεύει από την υπερπροσφορά λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα. Ακόμη, δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος χορηγούνται συχνά σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα ή μεταβολικό σύνδρομο.[67] Οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες προτείνονται καθώς ενισχύουν τη β – οξείδωση λιπαρών οξέων [168].

Τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα – ανάλυσης δείχνουν ότι οι δύο αυτοί τύποι δίαιτας είναι αποτελεσματικοί στη μείωση των ηπατικών ενζύμων, του ενδοηπατικού λίπους, του HOMA- IR,

των τριγλυκεριδίων, της αρτηριακής πίεσης, της CRP και σε αύξηση της αδιπονεκτίνης. Επιπλέον, μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες επέφερε μεγαλύτερη μείωση στην περιφέρεια μέσης και στη γλυκόζη νηστείας, ενώ μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της LDL – χοληστερόλης και μεγαλύτερη αύξηση της HDL – χοληστερόλης, αποτελέσματα ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους [111].

Ειδικότερα, όσον αφορά στους υδατάνθρακες μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 52 παχύσαρκα άτομα με ινσουλινοαντίσταση και σχεδιάστηκε για να αναδείξει κάποια πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στη σύσταση της δίαιτας και τη βελτίωση των ηπατικών ενζύμων έδειξε ότι μία δίαιτα με χαμηλότερο ποσοστό υδατανθράκων (40% υδατάνθρακες – 45% λίπος) μείωσε σε μεγαλύτερο βαθμό τα ποσοστά της ALT συγκριτικά με αυτή με υψηλότερο ποσοστό υδατανθράκων (60% υδατάνθρακες – 25% λίπος) [169]. Επίσης, στη μελέτη των Browning και συν. όπου συμμετείχαν 18 ασθενείς με NAFLD οι μισοί ακολούθησαν δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (<20gr/ημέρα) και οι άλλοι μισοί απλά υποθερμιδική δίαιτα. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν παρόμοια απώλεια βάρους η οποία βελτίωσε το ηπατικό λίπος, ωστόσο οι ασθενείς που ακολούθησαν τη δίαιτα περιορισμένων υδατανθράκων είχαν μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων των ηπατικών τριγλυκεριδίων (55%) εν αντιθέσει με την ομάδα υποθερμιδικής δίαιτας (25%) [170].

Οι έρευνες που έχουν γίνει πάνω στην πρόσληψη διαιτητικού λίπους και τη συσχέτιση αυτού με την εμφάνιση και την πορεία της NAFLD έχουν δείξει ότι δίαιτες χαμηλές σε λίπος μειώνουν την LDL χοληστερόλη και αυξάνουν την HDL. Μελέτη που έγινε σε δείγμα 17 ασθενών με NASH και 10 ασθενών με απλή στεάτωση σχεδιάστηκε για να εξετάσει την επίδραση που θα είχε στη νόσο η παράλληλη μείωση των θερμίδων και του λίπους της διατροφής. Τα αποτελέσματα αυτής έδειξαν πως μία παράλληλη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης από 36kcal/kg σε 25kcal/kg ανά ημέρα και του λίπους από 27% σε 19% μετά από 6μηνη παρέμβαση είναι ικανή να οδηγήσει στη μείωση των ηπατικών ενζύμων [171].

Ανασκόπηση 23 μελετών που πραγματοποιήθηκε το 2012 έδειξε ότι οι δίαιτες χαμηλών (800-1800kcal/ημέρα) ή πολύ χαμηλών θερμίδων (<800kcal/ημέρα) και/ή ο περιορισμός των υδατανθράκων (20-50 γρ./ημέρα) είχαν ως αποτέλεσμα την ταχύτερη μείωση του σωματικού βάρους και των ενδοηπατικών τριακυλογλυκερολών. Στην παρούσα ανασκόπηση φάνηκε επίσης ότι ο συνδυασμός του θερμιδικού περιορισμού και της μείωσης των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων οδήγησε σε μείωση των ενδοηπατικών τριακυλογλυκερολών και σε βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης [172].

Άλλη μελέτη εξέτασε την επίδραση κετογόνου δίαιτας (<20γρ. υδατανθράκων/ημέρα) στη NAFLD για 6 μήνες και είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση βάρους των συμμετεχόντων κατά 12,8 κιλά και τη βελτίωση του βαθμού στεάτωσης και φλεγμονής [173]. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί η μακροχρόνια υπεροχή αυτού του είδους διαιτών έναντι της κλασικής υποθερμιδικής δίαιτας στις παραμέτρους ηπατικής λειτουργίας.

Γενικώς, η επιλογή κατάλληλου διατροφικού σχήματος μπορεί να συμβάλλει στη μείωση του σωματικού βάρους, τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, της δυσλιπιδαιμίας και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες συστάσεις συγκεκριμένες για τη νόσο [174]. Οι υπάρχουσες οδηγίες προτείνουν μια ελεγχόμενη θερμιδική πρόσληψη (1000-1200 kcal/ημέρα για τις υπέρβαρες γυναίκες, 1200-1600 kcal/ημέρα για τους υπέρβαρους άνδρες ή για τις παχύσαρκες ή περισσότερο δραστήριες γυναίκες) και μια ισορροπημένη αναλογία θρεπτικών συστατικών (50% των συνολικών προσλαμβανόμενων ημερήσιων θερμίδων να προέρχονται από υδατάνθρακες, 30% από λίπος και 20% από πρωτεΐνες). Οι συνολικές θερμίδες μπορούν σταδιακά να αυξάνονται με παράλληλη αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Η δίαιτα θα πρέπει να έχει θερμιδικό έλλειμμα περίπου 500-1000kcal/ημέρα, το οποία θεωρητικά θα έχει αποτέλεσμα απώλειας βάρους 0,5-1 kg/εβδομάδα [175].

3.2 Παρεμβάσεις που σχετίζονται με την υιοθέτηση ενός μεσογειακού προτύπου διατροφής

Η μεσογειακή δίαιτα έχει αναγνωριστεί και γίνει αποδεκτή από το σύνολο της παγκόσμιας ερευνητικής κοινότητας ως μέσο για την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση χρόνιων νοσημάτων όπως επίσης και για την βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αύξηση του ορίου ζωής [176]. Πρόσφατα, έχουν διενεργηθεί κάποιες κλινικές μελέτες που εξετάζουν τα αποτελέσματα της χορήγησης μίας μεσογειακού τύπου δίαιτας σε ασθενείς με NAFLD.

Η μελέτη των Ryan και συν., στην οποία συμμετείχαν 12 διαβητικοί ασθενείς με NAFLD, ήταν η πρώτη που απέδειξε την ωφέλεια της μεσογειακής διατροφής στη νόσο. Οι εθελοντές κλήθηκαν να ακολουθήσουν είτε μία μεσογειακού τύπου δίαιτα είτε μία δίαιτα ελέγχου για 6 εβδομάδες με τυχαία σειρά και με ένα διάστημα 6 εβδομάδων μεταξύ των διαιτών. Η μεσογειακή δίαιτα ήταν πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και η σύνθεσή της ήταν 40% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνες και 40% λιπίδια. Η δίαιτα ελέγχου από την άλλη είχε 50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνες και 30% λιπίδια ενώ ήταν χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά οξέα. Από

την μελέτη αυτή παρατηρήθηκε βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης και του βαθμού της ηπατικής ίνωσης μόνο κατά την χορήγηση της μεσογειακής δίαιτας ενώ η απώλεια βάρους μεταξύ των δύο ομάδων ήταν μη στατιστικά σημαντική [177].

Οι Ryan et al. χορήγησαν σε 52 παχύσαρκους ασθενείς για 16 εβδομάδες δίαιτα με 60% σε υδατάνθρακες ή μία Μεσογειακού τύπου δίαιτα περιεκτικότητας 40% σε υδατάνθρακες. Οι ασθενείς που ακολούθησαν τη χαμηλή σε υδατάνθρακες δίαιτα παρουσίασαν πολύ μεγαλύτερες μειώσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και στα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε σχέση με τους ασθενείς που ακολούθησαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες με την απώλεια βάρους να μην θεωρείται στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων [169].

Στην κλινική δοκιμή των Trovato και συν. εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της μεσογειακής δίαιτας και της φυσικής δραστηριότητας στην αντιμετώπιση της NAFLD. Στη μελέτη συμμετείχαν 90 μη διαβητικοί ασθενείς με NAFLD στους οποίους πραγματοποιήθηκε 6μηνη παρέμβαση με στόχο την αύξηση της προσκόλλησής τους στη μεσογειακή δίαιτα και την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Φάνηκε, λοιπόν, ότι μετά από 6 μήνες συμμόρφωσης στη μεσογειακή δίαιτα το ηπατικό λίπος των ασθενών μειώθηκε [178].

4. ΣΚΟΠΟΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσο του ήπατος απασχολεί ολοένα και περισσότερα άτομα στη σύγχρονη κοινωνία ωστόσο καμία φαρμακευτική ή χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου δεν έχει εγκριθεί έως σήμερα. Για το λόγο αυτό, η αλλαγή του τρόπου ζωής αποτελεί την πρώτη και κυρίαρχη γραμμή πρόληψης και κυρίως αντιμετώπισης της νόσου. Παρόλη, λοιπόν, τη σημασία της τροποποίησης του τρόπου ζωής δεν υπάρχουν πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα που μπορεί να επιφέρουν τα προγράμματα διατροφικής παρέμβασης σε άτομα με NAFLD. Ανάμεσα στα διατροφικά πρότυπα που έχουν αναφερθεί αξιοσημείωτο ρόλο έχει αυτό της Μεσογειακής διαίτας καθώς τα τελευταία χρόνια έχει συσχετιστεί με ωφέλιμα αποτελέσματα σε πολλά χρόνια νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα, για τη νόσο της NAFLD, έχουν δημοσιευθεί μελέτες που υποστηρίζουν τις ευεργετικές ιδιότητες μιας Μεσογειακού τύπου διαίτας στη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης και άλλων συνιστωσών της νόσου. Επίσης, υπάρχουν αρκετά επιστημονικά δεδομένα που συσχετίζουν τη συμμόρφωση στη δίαιτα αυτή με χαμηλότερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου και την αντιμετώπιση αυτού.

Η πτυχιακή αυτή εργασία αποτελεί μέρος μίας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης που εξετάζει τα οφέλη μίας παρέμβασης βασισμένη στην Μεσογειακή δίαιτα ή στον Μεσογειακό τρόπο ζωής, παράλληλα με απώλεια σωματικού βάρους, σε ένα δείγμα ασθενών με NAFLD. Σκοπός, της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης ως προς τη βελτίωση της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή δίαιτα, μετά τους 6 μήνες παρέμβασης.

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Δείγμα μελέτης

Το δείγμα της συγκεκριμένης εργασίας είναι μέρος μίας τυχαιοποιημένης, μονά-τυφλής, ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν προοπτικά ασθενείς με NAFLD οι οποίοι παρακολούθηθηκαν στην Β' Πανεπιστημιακή Κλινική του Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» και τη Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του Γ.Ν.Α. «Λαϊκό». Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελούνταν από 27 εθελοντές (άνδρες $n=15$)

Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε:

- i. στην επιβεβαιωμένη παρουσία ηπατικής στεάτωσης πιστοποιημένη με υπερηχογράφημα ή/και βιοψία ήπατος και απουσία άλλης αιτίας πρόκλησης ηπατικής στεάτωσης ή βλάβης
- ii. στην αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) με ή χωρίς αυξημένη γ-γλουταμυλο-τρανσπεπτιδάση (γ-gt)

Αναλυτικά, τα κριτήρια ένταξης στην μελέτη ήταν:

1. Ηλικία 18-65 ετών,
2. Αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) 1,5 φορές μεγαλύτερη από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (ΑΦΤ) με ή χωρίς αυξημένη γ-γλουταμυλο-τρανσπεπτιδάση (γ-gt),
3. Παρουσία ηπατικής στεάτωσης σε υπερηχογράφημα ήπατος
4. ΔΜΣ ≥ 25 -40 Kg/m².

Ενώ, τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

1. Η ανίχνευση του αντιγόνου επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β (HbsAg) ή αντισωμάτων του ιού της ηπατίτιδας C (anti-HCV) ή αντισωμάτων του HIV,
2. Η κατανάλωση αλκοόλ σε ποσότητες >210γρ. για τους άνδρες ή 140γρ. για τις γυναίκες,
3. Η παρουσία συστηματικής πάθησης με δυνητικά ηπατική συμμετοχή,
4. Η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη,
5. Η πρόσφατη μεταβολή του σωματικού βάρους ή αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες.

Μετά την πιστοποίηση της καταλληλότητας των εθελοντών από την ιατρική ομάδα, ακολούθησε η ένταξή τους στο ερευνητικό πρωτόκολλο αφού πρώτα ενημερώθηκαν για τις διαδικασίες που θα

ακολουθούσαν και συμφώνησαν εγγράφως για την συμμετοχή τους. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες μετά την ένταξη.

5.2 Σχεδιασμός της μελέτης

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη δεν ενημερώθηκαν για τον πραγματικό σκοπό της μελέτης, αλλά ούτε και για την ύπαρξη άλλων ομάδων. Μετά την πλήρη κλινική εξέταση, τον συνήθη εργαστηριακό έλεγχο και την διατροφική αξιολόγηση που έγινε στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς εντάχθηκαν τυχαία σε μία από τις δύο ομάδες: (Α) ομάδα ελέγχου η οποία λάμβανε γραπτώς γενικές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής, (Β) ομάδα Μεσογειακής διαίτας (ΜΔ).

Στην ομάδα της Μεσογειακής διαίτας δόθηκε υποθερμιδικό – Μεσογειακού τύπου διαιτολόγιο βασισμένο στις συστάσεις της νέας Μεσογειακής Πυραμίδας [157] και τις διατροφικές οδηγίες για Έλληνες του Υπουργείου Υγείας του 1999. Στόχος ήταν η μείωση της θερμιδικής πρόσληψης κατά 500kcal στις ενεργειακές ανάγκες των εθελοντών. Για το λόγο αυτό στις γυναίκες χορηγήθηκε διαιτολόγιο 1500kcal και στους άνδρες 1800kcal. Οι διατροφικές συστάσεις των διαιτολογίων παρουσιάζονται στο παράρτημα.

Οι συμμετέχοντες ασθενείς στην ομάδα Β (ομάδα ΜΔ) ακολούθησαν πιο εντατικό πρόγραμμα, αποτελούμενο 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 αξιολόγηση στο τέλος του εξαμήνου.

Οι συνεδρίες και κατ' επέκταση η διαιτητική παρέμβαση και παρακολούθηση των ασθενών πραγματοποιούνταν στο χώρο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και πιο συγκεκριμένα στο εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας. Η συμβουλευτική πραγματοποιούνταν από έμπειρους κλινικούς διαιτολόγους οι οποίοι βασίζονται στη θεωρία θέσπισης στόχων [179-181].

Οι διατροφικοί στόχοι της ομάδας Μεσογειακής διαίτας φαίνονται επιγραμματικά στον πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.1: Έκφραση διαφόρων στόχων στην ομάδα παρέμβασης με Μεσογειακού τύπου δίαιτα

Στόχος παρέμβασης	Ομάδα μεσογειακής διαίτας
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, λουκούμα, παστέλι κ.α. ↓ της κατανάλωσης χυμών. Κατανάλωση ολόκληρου φρούτου

5.3 Αξιολόγηση ασθενών

5.3.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Οι πληροφορίες που αφορούσαν την ηλικία το φύλο και την εθνικότητα των εθελοντών ήταν αυτό-αναφερόμενες.

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μόνο στην αρχή της μελέτης με αναστημόμετρο τύπου Seca ακρίβειας $\pm 0,5\text{cm}$. Οι συμμετέχοντες ήταν χωρίς παπούτσια, με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα και με τα μάτια να κοιτάζουν ίσια εμπρός (εξασφάλιση του οπτικού άξονα σε ευθεία οριζόντια νοητή γραμμή). Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στο πλησιέστερο 0.5cm του μέτρου.

Το σωματικό βάρος των ασθενών μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά με ακρίβεια $\pm 100\text{gr}$, χωρίς να φορούν παπούτσια και σε κατάσταση νηστείας. Η μέτρηση του βάρους πραγματοποιήθηκε στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες τις ομάδας παρέμβασης (B) ζυγίζονταν επιπλέον σε κάθε συνεδρία.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τα δύο παραπάνω στοιχεία, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως το πηλίκο του βάρους σε χιλιογραμμάρια (kg) προς το τετράγωνο του ύψους σε τετραγωνικά μέτρα (m^2).

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

5.3.2 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

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

1^η κατηγορία: ≤ 9 έτη εκπαίδευσης

2^η κατηγορία: 9-12 έτη εκπαίδευσης

3^η κατηγορία: > 12 έτη εκπαίδευσης

Συγκεντρώθηκαν, επίσης, 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 τον τύπο εργασίας (με διαβάθμιση από 1 έως 4, με το 1 να αντιστοιχεί σε τελείως χειρωνακτική εργασία και το 4 σε τελείως πνευματική).

Όσον αφορά το κάπνισμα, ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως, ως πρώην καπνιστές όσοι σταμάτησαν το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, ενώ ως μη καπνιστές όσοι δεν κάπνισαν ούτε ένα τσιγάρο κατά την διάρκεια της ζωής τους.

Σε ότι αφορά στην κατανάλωση αλκοόλ, όλοι οι συμμετέχοντες ρωτήθηκαν για τον αριθμό ποτών που κατανάλωναν ανά εβδομάδα και αναλόγως κατηγοριοποιούνταν σε αυτούς που δεν κατανάλωναν αλκοόλ (δηλαδή ποτέ ή σπάνια (π.χ., 0-1 ποτό / εβδομάδα), και σε εκείνους που κατανάλωναν αλκοόλ (δηλαδή > 1 ποτό / εβδομάδα).

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε όλους τους εθελοντές κατά την ένταξή τους στην μελέτη και στην επαναξιολόγηση, 6 μήνες μετά. Επιπλέον, στους συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης σε κάθε συνεδρία. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης γινόταν στο δεξί χέρι καθώς τα άτομα βρίσκονταν σε καθιστή θέση και σε ήρεμη κατάσταση.

5.3.3 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Για τον προσδιορισμό της φυσικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο APAQ (Athens Physical Activity Questionnaire) [182] 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 & στο 6μηνο) αξιολογώντας το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των ασθενών τις προηγούμενες 7 ημέρες. Το ερωτηματολόγιο χωρίστηκε σε τρεις ενότητες ανάλογα με τον αν ο εθελοντής συμμετείχε σε κάποια δραστηριότητα στο πλαίσιο της εργασίας (π.χ. χρόνος βαδίσματος 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). Επιπλέον, εξέτασε το συνολικό χρόνο εργασίας των συμμετεχόντων και το κύριο μέσο μετακίνησής τους.

Στη συνέχεια, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από το ερωτηματολόγιο APAQ, αναλύθηκαν με τη βοήθεια ενός εργαλείου που δημιουργήθηκε για τον σκοπό αυτό στο πρόγραμμα excel. Με αυτό υπολογίστηκαν τα MET τις κάθε δραστηριότητας σύμφωνα με τα δεδομένα των Ainsworth και συν. [183] και προσδιορίστηκαν οι συνολικές δαπανώμενες θερμίδες για όλη την εβδομάδα καθώς και ο

μέσος όρος για την κάθε ημέρα. Τέλος, υπολογίστηκε το PAL για τον προσδιορισμό του επιπέδου της φυσικής δραστηριότητας το οποίο ορίζεται ως η συνολική ενεργειακή δαπάνη σε μία περίοδο είκοσι-τεσσάρων ωρών διαιρούμενη με τον βασικό μεταβολικό ρυθμό του ατόμου.

5.3.4 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης

Κατά την διάρκεια της μελέτης, η αποτίμηση των διαιτητικών συνηθειών των εθελοντών έγινε μέσω ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (food frequency questionnaire, FFQ) και δύο ανακλήσεων 24ώρου.

Πιο συγκεκριμένα η συνέντευξη για την ανάκληση 24ώρου βασίστηκε στη μέθοδο των πέντε βημάτων του Αμερικανικού Υπουργείου Γεωργίας [184]. Εφαρμόστηκαν δύο ανακλήσεις 24ώρου σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης (στην αρχή & στο 6μηνο). Η μία πραγματοποιήθηκε τηλεφωνικά, ενώ η άλλη κατ' ιδίαν με τον ασθενή στους αντίστοιχους χρόνους αξιολόγησης. Τα δεδομένα από τις ανακλήσεις αναλύθηκαν ως προς την πρόσληψη ενέργειας, μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών με τη χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro, version 2.2 (Axxya Systems, USA).

Το ημιποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που χρησιμοποιήθηκε [185], αποτελούταν από 76 ερωτήσεις, εκ των οποίων οι 69 ήταν σχετικές με τη συχνότητα κατανάλωσης όλων των κύριων ομάδων τροφίμων και ποτών και οι υπόλοιπες 7 σχετίζονταν με τις διατροφικές συμπεριφορές. Το ερωτηματολόγιο αυτό είχε ήδη ελεγχθεί για την εγκυρότητα και την επαναληψιμότητα του στον Ελληνικό πληθυσμό [185]. Εφαρμόστηκε στις 2 χρονικές στιγμές της μελέτης (στην αρχή & στο 6μηνο).

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο αυτό, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να αναφέρουν πόσες φορές, βάση μιας εξαβάθμιας κλίμακας, κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα κατανάλωσαν την προκαθορισμένη ποσότητα τροφίμων που αναφερόταν στο ερωτηματολόγιο. Οι πιθανές απαντήσεις συμπλήρωσης αναφορικά με τη συχνότητα κατανάλωσης ήταν «ποτέ/σπάνια», «1-3 φορές/ μήνα», «1-2 φορές/ εβδομάδα», «3-6 φορές/ εβδομάδα», «1 φορά/ ημέρα» και «≥2 φορές/ ημέρα». Στη συνέχεια, η διατροφική πληροφορία που συλλέχθηκε από το FFQ χρησιμοποιήθηκε ώστε να εκτιμηθεί η εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων και ομάδων τροφίμων, καθώς και ο βαθμός προσκόλλησης των συμμετεχόντων στη Μεσογειακή δίαιτα μέσω υπολογισμού του σχετικού δείκτη MedDietScore.[186] Συγκεκριμένα, για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο (π.χ. αυτά που συστήνονταν σε καθημερινή βάση ή περισσότερο από 4 φορές την εβδομάδα), σημειώθηκε μηδενικό σκορ όταν ο συμμετέχων είχε αναφέρει μηδενική κατανάλωση, 1 όταν η αναφερόμενη κατανάλωση ήταν 1-4 φορές/μήνα, 2 για 5-8 φορές, 3 για 9-12

φορές/μήνα, 4 για 13-18 φορές/μήνα και 5 για κατανάλωση περισσότερη από 18 φορές/μήνα. Η κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνταν μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο (π.χ. κρέας και προϊόντα αυτού), βαθμολογήθηκε αντίστροφα. Δηλαδή, από 0 όταν ο συμμετέχων ανέφερε σχεδόν καθημερινή κατανάλωση έως σκορ 5 όταν ο συμμετέχων ανέφερε σπάνια ή μηδενική κατανάλωση. Για το αλκοόλ δεν χρησιμοποιήθηκε μονότονη συνάρτηση, αλλά δόθηκε η τιμή 0 για κατανάλωση >7 ποτήρια/ημέρα, ενώ τα ενδιάμεσα σκορ (4, 3, 2, 1) δίνονταν όταν η ημερήσια κατανάλωση αλκοολούχων ποτών ήταν 3, 4-5, 6 και 7 ποτήρια κρασιού αντίστοιχα. Ο δείκτης MedDietScore παίρνει τιμές από 0 έως 55, με την υψηλότερη βαθμολόγηση να συνεπάγεται μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ.

5.3.5 Αιματολογικές αναλύσεις

Αιματολογικές αναλύσεις διενεργήθηκαν κατά την έναρξη αλλά και στους 6 μήνες, κατά την ολοκλήρωση της παρέμβασης. Η φλεβοκέντηση και η συλλογή των δειγμάτων του κάθε ασθενούς έγινε από έμπειρη αιμολήπτρια το πρωί από τις 9.00 π.μ. έως τις 11.00 π.μ., έπειτα από 12-ωρη νηστεία. 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 [187] και η ινσουλίνη υπολογίστηκε με τη μέθοδο χημειοφωταύγειας (αναλυτής E170 modular, Roche). Η αξιολόγηση της αντίστασης της ινσουλίνης έγινε μέσω του δείκτη HOMA-IR, ο οποίος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο των Matthews και συν.[188] 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).

5.3.6 Αξιολόγηση ελαστογραφίας

Όλοι οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε αξιόπιστες μετρήσεις για τον βαθμό ηπατικής ακαμψίας σε kiloPascals (kPa) μέσω ελαστογραφίας ήπατος. Η λειτουργία της ελαστογραφίας βασίστηκε στο 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).

5.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το λογισμικό πρόγραμμα SPSS 23.0. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ την τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD). Οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες ή σχετικές (%) συχνότητες. Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών 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 μη παραμετρικές μεταβλητές. Οι έλεγχοι μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 ή Fisher's exact test για ποιοτικές μεταβλητές. Οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών έγιναν με την χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson r ή του Spearman ρ (για μη παραμετρικές μεταβλητές). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων παρέμβασης έγιναν με βάση την Ανάλυση Διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (RMANOVA).

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθησαν όσοι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει την εξάμηνη παρέμβαση έως τον Μάιο του 2016. Στον **Πίνακα 6.1** παρουσιάζονται τα βασικά δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των 27 ατόμων με NAFLD πριν την παρέμβαση (baseline). Από τους 27 εθελοντές οι 15 ανήκαν στην ομάδα της μεσογειακής διαίτας (ΜΔ) ενώ οι υπόλοιποι 12 στην ομάδα ελέγχου. Με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης οι εθελοντές των 2 ομάδων δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς το φύλο, την ηλικία, το μορφωτικό τους επίπεδο και την οικονομική τους κατάσταση (όλα τα $p > 0,05$). Το ίδιο ίσχυε μεταξύ των ομάδων και για τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, καθώς μετά την ανάλυση δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο σωματικό βάρος, στον δείκτη μάζας σώματος, την παρουσία παχυσαρκίας, την περιφέρεια μέσης, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και τη συνήθεια καπνίσματος (όλα τα $p > 0,05$)

Πίνακας 6.1. Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων στην αρχή της μελέτης.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ (n=15)	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (n=12)	P*
Φύλο – άνδρες, N (%)	8 – (57,1)	7 – (58,3)	0,55
Ηλικία (έτη)	50,3 ± 3,3	48,3 ± 3,2	0,66
Εκπαίδευση (έτη)	13,9 ± 1,07	13,3 ± 0,85	0,51
Οικογενειακή Κατάσταση N (% παντρεμένοι)	15 – (100)	10 – (83,3)	0,18
Αριθμός Τέκνων	1,87 ± 0,23	1,67 ± 0,35	0,62
Σωματικό βάρος (Kg)	88,5 ± 4,14	86,9 ± 3,51	0,64
Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m ²)	30,5 ± 1,28	30,7 ± 1,06	0,59
Παρουσία παχυσαρκίας N (%)	7 – (47)	6 – (50)	0,86
Περιφέρεια μέσης (cm)			
Άνδρες	99,5 ± 2,23	100,1 ± 3,85	0,88
Γυναίκες	107,8 ± 5,06	99,7 ± 1,59	0,16
Επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (PAL)	1,29 ± 0,04	1,34 ± 0,04	0,33
Κάπνισμα - καπνιστές N (%)	3 – (21,42)	1 – (8,33)	0,59
* Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο X ² για τις κατηγορικές μεταβλητές, T-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και Mann-Whitney για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή.			

Στον Πίνακα 6.2 παρουσιάζονται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των εθελοντών και των δύο ομάδων στην αρχή της παρέμβασης. Μεταξύ των δύο ομάδων μετά την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των βιοχημικών τους εξετάσεων (όλα τα $p > 0,05$).

Πίνακας 6.2. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων στην αρχή της μελέτης.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΟΜΑΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ (n=15)	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (n=12)	P*
Σάκχαρο ορού (mg/dL)	89,9 ± 2,46	88,7 ± 1,87	0,68
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	189,8 ± 12,7	203,4 ± 9,35	0,39
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	48,1 ± 3,88	53,7 ± 5,69	0,46
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	120,0 ± 10,4	127,0 ± 9,42	0,62
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	107,9 ± 15,5	113,5 ± 11,7	0,35
Ουρικό οξύ ορού (mg/dL)	5,46 ± 0,27	5,99 ± 0,53	0,73
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,71 ± 0,03	0,75 ± 0,06	0,52
AST (IU/L)	32,5 ± 4,42	30,8 ± 2,25	0,67
ALT (IU/L)	56,8 ± 11,3	54,3 ± 6,03	0,51
γGT (IU/L)	80,0 ± 18,1	98,0 ± 22,1	0,42
Αλβουμίνη (g/dL)	4,83 ± 0,20	4,62 ± 0,13	0,51
Ινσουλίνη (μIU/ml)	14,9 ± 2,59	15,3 ± 3,93	0,75
HOMA (μIU/ml)	3,40 ± 0,67	3,46 ± 0,95	0,73
hsCRP (mg/L)	4,36 ± 1,66	2,87 ± 0,80	0,82
*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές, T-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και Mann-Whitney για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. HDL: High density lipoprotein cholesterol (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας) LDL: Low density lipoprotein cholesterol (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας) ALT: Alanine Aminotransferase (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) AST: Aspartate Aminotransferase (αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος) γGT: serum gamma-glutamyl-transpeptidase (γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση) hsCRP: high sensitivity C-Reactive Protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας) HOMA: Homeostasis Model of Assessment–Insulin Resistance (δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA)			

Όσον αφορά τον **Πίνακα 6.3** παρουσιάζεται η κατανάλωση τροφίμων και ομάδων τροφίμων όπως αυτή εκτιμήθηκε από την ανάλυση των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση, όπως επίσης και η αλλαγή του δείκτη MedDietScore των δύο ομάδων. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων παρουσιάστηκε στην κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών ($p < 0,001$), καθώς και στον δείκτη MedDietScore ($p=0,01$). Επιπλέον, εντός των ομάδων στατιστικά σημαντικές αλλαγές παρουσιάστηκαν μόνο στην ομάδα της μεσογειακής διαίτας και συγκεκριμένα, αύξηση της κατανάλωσης παρατηρήθηκε στα μη επεξεργασμένα δημητριακά ($p=0,01$) και στα λαχανικά ($p=0,01$), ενώ μείωση στις πατάτες ($p=0,02$), στο κόκκινο κρέας ($p=0,009$) και στα αναψυκτικά με ζάχαρη ($p=0,05$). Επίσης εντός της ομάδας της μεσογειακής διαίτας φάνηκε μία τάση για μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ ($p=0,09$) και στατιστικά σημαντική αύξηση του δείκτη MedDietScore ($p=0,001$).

Στον **Πίνακα 6.4** παρουσιάζονται οι αλλαγές στην πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών της διαίτας μεταξύ των δύο ομάδων έτσι όπως εκτιμήθηκαν από τις ανακλήσεις 24ώρου πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση των εθελοντών. Μεταξύ των ομάδων στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε στην % κατανάλωση υδατανθράκων με την ομάδα της μεσογειακής διαίτας να καταναλώνει μεγαλύτερο ποσοστό αυτών ($p=0,05$), στο % κορεσμένων λιπαρών οξέων με την ομάδα της μεσογειακής διαίτας να καταναλώνει μικρότερο ποσοστό αυτών ($p=0,04$) και στην κατανάλωση διαιτητικών ινών ανά 1000kcal με την ομάδα μεσογειακής διαίτας να υπερτερεί στην κατανάλωση τους ($p=0,003$). Εντός της ομάδας της μεσογειακής διαίτας στατιστικά σημαντική αναδείχτηκε η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης ($p=0,04$), η μείωση του σωματικού βάρους ($p=0,006$) και η αύξηση κατανάλωσης διαιτητικών ινών ($p=0,01$).

Όσον αφορά τον **Πίνακα 6.5** παρουσιάζονται οι αλλαγές στις βιοχημικές εξετάσεις των εθελοντών κατά την αρχή της μελέτης και μετά το πέρας των έξι μηνών. Οι στατιστικές αναλύσεις δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (όλα τα $p>0,05$). Ωστόσο εντός της ομάδας μεσογειακής διαίτας φάνηκαν κάποια στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα υπήρξε αύξηση στην HDL-χοληστερόλη ($p=0,02$), μείωση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ($p=0,02$) και μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) ($p=0,04$). Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθούν οι τιμές ηπατικής ακαμψίας για τις 2 ομάδες στην αρχή και μετά το πέρας της παρέμβασης. Στην ομάδα μεσογειακής διαίτας η τιμή στην αρχή ήταν 8,00 και στο τέλος 6,65 ($p=0,03$) και στην ομάδα ελέγχου η τιμή στην αρχή ήταν 8,00 και στο τέλος 7,64 ($p=0,31$), χωρίς η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,76$).

Στη συνέχεια διερευνήθηκε περαιτέρω η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στους διατροφικούς παράγοντες που διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες παρέμβασης και σε επιλεγμένους βιοχημικούς δείκτες που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της NAFLD. Πιο συγκεκριμένα, στον **Πίνακα 6.6** παρουσιάζεται η συσχέτιση μεταξύ αλλαγών στους βιοχημικούς δείκτες και των αλλαγών που σημειώθηκαν στην κατανάλωση θρεπτικών συστατικών, ενέργειας, ομάδων τροφίμων και του δείκτη προσκόλλησης στη ΜΔ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα στην ομάδα Μεσογειακής διατροφής θετική συσχέτιση υπήρχε μεταξύ της διαφοράς του δείκτη MedDietScore και της διαφοράς ηπατικής ακαμψίας ($p=0,04$) ενώ αρνητική συσχέτιση υπήρχε μεταξύ της διαφοράς των κορεσμένων λιπαρών οξέων και της διαφοράς της HDL-χοληστερόλης ($p=0,04$).

Πίνακας 6.3. Κατανάλωση διαφόρων ομάδων τροφίμων και βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας των ασθενών των δύο ομάδων στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ ημέρα)	Ομάδα μεσογειακής δίαιτας		P*	Ομάδα Ελέγχου		P*	P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο		
Ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά	1,11 ± 0,43	2,46 ± 0,31	0,01	0,30 ± 0,17	0,27 ± 0,16	0,28	<0,001
Πατάτες	0,42 ± 0,05	0,23 ± 0,06	0,03	0,30 ± 0,06	0,40 ± 0,07	0,17	0,74
Φρούτα	1,84 ± 0,37	3,15 ± 0,34	0,02	1,34 ± 0,38	1,71 ± 0,37	0,17	0,35
Λαχανικά	1,76 ± 0,15	2,84 ± 0,27	0,01	2,05 ± 0,26	2,01 ± 0,30	0,85	0,34
Όσπρια	0,50 ± 0,10	0,51 ± 0,10	0,83	0,40 ± 0,06	0,39 ± 0,06	0,78	0,29
Ψάρι	0,66 ± 0,16	0,84 ± 0,10	0,20	0,76 ± 0,13	0,59 ± 0,09	0,14	0,62
Κόκκινο κρέας	1,88 ± 0,22	1,12 ± 0,21	0,009	1,49 ± 0,19	1,59 ± 0,19	0,32	0,88
Πουλερικά	0,69 ± 0,11	0,82 ± 0,15	0,39	0,61 ± 0,08	0,70 ± 0,12	0,56	0,43
Τσάι - Καφές	1,63 ± 0,22	1,41 ± 0,20	0,18	1,92 ± 0,27	1,85 ± 0,25	0,74	0,24
Αλκοόλ	0,36 ± 0,11	0,21 ± 0,08	0,09	0,22 ± 0,11	0,34 ± 0,11	0,06	0,97
Σακχαρούχα αναψυκτικά	0,17 ± 0,10	0,01 ± 0,009	0,05	0,28 ± 0,14	0,43 ± 0,14	0,22	0,06
MedDietScore	32,1 ± 1,12	37,9 ± 1,07	0,001	31,3 ± 1,25	31,4 ± 1,20	0,83	0,01
*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο X ² για τις κατηγορικές μεταβλητές, T-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Mann-Whitney για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. ** Έλεγχος με RMANOVA MedDietScore: Μεσογειακό Διατροφικό σκορ							

Πίνακας 6.4. Σωματικό βάρος, πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών των ασθενών των δύο ομάδων στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Μεταβλητές	Ομάδα μεσογειακής διαίτας			Ομάδα Ελέγχου			P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο	P*	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο	P*	
Σωματικό βάρος (Kg)	88,9 ± 4,14	83,8 ± 4,58	0,006	86,9 ± 3,51	88,2 ± 3,60	0,08	0,72
Ενέργεια (kcal)	2152,3 ± 171,3	1827,8 ± 147,5	0,04	2325,5 ± 251,1	2355,1 ± 242,4	0,87	0,18
Υδατάνθρακες(% ενέργειας) εκ των οποίων	44,9 ± 2,32	48,4 ± 3,81	0,35	38,9 ± 2,38	40,3 ± 2,85	0,64	0,05
Σάκχαρα (g)	100,6 ± 13,3	84,5 ± 7,93	0,46	82,5 ± 10,2	85,6 ± 5,37	0,69	0,40
Διαιτητικές ίνες (g) (g/1000kcal)	20,6 ± 1,69	25,2 ± 3,17	0,21	17,9 ± 2,74	16,5 ± 2,44	0,19	0,08
	10,0 ± 0,82	14,1 ± 1,40	0,01	7,82 ± 1,07	7,25 ± 1,03	0,28	0,003
Πρωτεΐνη (% ενέργειας)	14,1 ± 1,07	15,8 ± 1,20	0,29	15,7 ± 1,05	16,7 ± 0,69	0,26	0,31
Λιπίδια (% ενέργειας) εκ του οποίου	42,6 ± 2,50	38,6 ± 3,07	0,30	45,3 ± 2,68	41,5 ± 1,64	0,13	0,34
Κορεσμένα λ.ο. (% ενέργειας)	11,9 ± 0,72	11,4 ± 0,99	0,51	14,2 ± 0,75	13,5 ± 1,00	0,56	0,04
Πολυακόρεστα λ.ο. (% ενέργειας)	6,03 ± 0,54	6,4 ± 0,69	0,73	7,6 ± 1,96	5,18 ± 0,34	0,43	0,87
Μονοακόρεστα λ.ο. (% ενέργειας)	20,9 ± 2,27	17,9 ± 2,08	0,34	21,2 ± 2,32	18,7 ± 1,31	0,26	0,82
*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές, T-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Mann-Whitney για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. ** Έλεγχος με RMANOVA							

Πίνακας 6.5. Τιμές βιοχημικών δεικτών των ασθενών των δύο ομάδων στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης.

Μεταβλητές	Ομάδα μεσογειακής διαίτας			Ομάδα Ελέγχου			P**
	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο	P*	Αρχή παρέμβασης	Εξάμηνο	P*	
Σάκχαρο ορού (mg/dL)	89,9 ± 2,46	89,8 ± 3,60	0,58	88,7 ± 1,87	89,2 ± 1,66	0,81	0,77
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	189,8 ± 12,7	183,8 ± 11,6	0,49	203,4 ± 9,35	215,0 ± 9,56	0,27	0,13
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	48,1 ± 3,88	52,6 ± 3,27	0,02	53,8 ± 5,69	50,7 ± 5,62	0,06	0,77
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	120,0 ± 10,4	111,55 ± 8,51	0,27	127,0 ± 9,42	136,8 ± 8,29	0,32	0,18
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	107,9 ± 15,5	98,9 ± 12,6	0,25	113,5 ± 11,7	136,2 ± 15,5	0,07	0,26
Ουρικό οξύ ορού (mg/dL)	5,46 ± 0,27	5,20 ± 0,27	0,32	5,99 ± 0,53	5,87 ± 0,54	0,59	0,27
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,71 ± 0,03	0,74 ± 0,02	0,27	0,75 ± 0,06	0,73 ± 0,06	0,34	0,80
AST (IU/L)	32,5 ± 4,42	26,4 ± 1,86	0,18	30,8 ± 2,25	31,1 ± 3,29	0,94	0,66
ALT (IU/L)	56,9 ± 11,3	34,3 ± 3,62	0,02	54,3 ± 6,03	48,7 ± 4,66	0,20	0,48
γGT (IU/L)	80,0 ± 18,1	67,6 ± 15,1	0,40	98,0 ± 22,1	102,9 ± 23,3	0,52	0,32
Ινσουλίνη (μIU/ml)	14,9 ± 2,59	12,6 ± 2,30	0,07	15,3 ± 3,93	13,5 ± 1,71	0,58	0,85
HOMA (μIU/ml)	3,40 ± 0,67	2,85 ± 0,57	0,08	3,46 ± 0,95	2,96 ± 0,37	0,54	0,92
Αλβουμίνη (g/dL)	4,83 ± 0,20	4,60 ± 0,11	0,44	4,62 ± 0,13	4,57 ± 0,09	0,16	0,65
hsCRP (mg/L)	4,36 ± 1,66	1,94 ± 0,62	0,04	2,87 ± 0,80	1,66 ± 0,39	0,46	0,36
*Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας για τον έλεγχο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των ομάδων της μελέτης, μετά από έλεγχο X ² για τις κατηγορικές μεταβλητές, T-test για τις ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή και Mann-Whitney για τις ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. ** Έλεγχος με RMANOVA ALT: Alanine Aminotransferase (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) AST: Aspartate Aminotransferase (αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος) γGT: serum gamma-glutamyl-transpeptidase (γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση) hsCRP: high sensitivity C-Reactive Protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας) HOMA: Homeostasis Model of Assessment–Insulin Resistance (Δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA)							

Πίνακας 6.6. Συσχετίσεις ανάμεσα σε επιλεγμένες διατροφικές αλλαγές και αλλαγές σε βιοχημικούς δείκτες τα ηπατικά χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων μετά την παρέμβαση.

METABOLITES	Ομάδα μεσογειακής διατροφής												Ομάδα Ελέγχου											
	Δ ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά		Δ διαιτητικές ίνες/1000kcal		Δ ενεργειακή πρόσληψη		Δ υδατανθράκων %		Δ κορεσμένων λιπαρών οξέων %		Δ MedDiet Score		Δ ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά		Δ διαιτητικές ίνες/1000kcal		Δ ενεργειακή πρόσληψη		Δ Υδατανθράκων %		Δ κορεσμένων λιπαρών οξέων %		Δ MedDiet Score	
	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*	rho	P*
ΔAST	-0,16	0,58	0,13	0,62	-0,23	0,42	-0,02	0,96	-0,32	0,25	0,22	0,45	0,20	0,53	-0,18	0,57	-0,04	0,90	-0,03	0,92	0,21	0,51	0,31	0,33
ΔALT	-0,18	0,53	-0,04	0,88	0,12	0,68	-0,11	0,70	0,01	0,98	0,27	0,34	-0,21	0,50	-0,46	0,14	0,17	0,60	-0,07	0,82	-0,01	0,97	0,37	0,23
ΔγGT	-0,48	0,10	-0,24	0,40	0,26	0,35	-0,03	0,92	-0,19	0,51	-0,37	0,19	0,40	0,20	-0,25	0,43	0,10	0,75	0,23	0,48	-0,38	0,23	0,84	0,001
Δ Ηπατική ακαμψία	0,44	0,15	0,20	0,53	0,11	0,72	-0,14	0,66	0,13	0,68	0,60	0,04	0,40	0,22	0,11	0,74	-0,14	0,69	0,29	0,38	-0,39	0,24	0,21	0,54
Δ Ινσουλίνη	0,08	0,77	0,34	0,22	-0,30	0,27	0,20	0,48	-0,21	0,45	-0,06	0,85	-0,57	0,05	-0,22	0,49	-0,15	0,65	0,32	0,32	0,05	0,89	-0,19	0,57
ΔHOMA	0,29	0,30	0,27	0,33	-0,32	0,24	0,23	0,41	-0,12	0,67	0,04	0,90	-0,57	0,05	-0,22	0,49	-0,15	0,65	0,32	0,32	0,04	0,88	-0,18	0,56
ΔhsCRP	-0,29	0,35	0,17	0,59	-0,16	0,60	0,08	0,79	-0,32	0,29	0,03	0,92	-0,22	0,54	-0,51	0,14	-0,03	0,93	-0,03	0,93	0,43	0,21	-0,13	0,73
ΔHDL	0,31	0,28	0,44	0,11	-0,50	0,06	0,35	0,20	-0,54	0,04	0,22	0,45	-0,27	0,40	0,34	0,28	-0,22	0,50	0,04	0,91	-0,05	0,89	-0,29	0,35
* Οι συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman. ALT: Alanine Aminotransferase (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης) AST: Aspartate Aminotransferase (Αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος) γGT: serum gamma-glutamyl-transpeptidase (γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση) HOMA: Homeostasis Model of Assessment–Insulin Resistance (Δείκτης ινσουλinoαντίστασης HOMA) hsCRP: high sensitivity C-Reactive Protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας) HDL: High density lipoprotein cholesterol (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας)																								

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες των ανθρώπων αποτέλεσαν αντικείμενο εντατικής έρευνας για την εμφάνιση και την εξέλιξη της NAFLD τα τελευταία χρόνια. Η συσχέτιση των διατροφικών αυτών προτύπων με τις διάφορες κλινικές εκβάσεις κερδίζει καθημερινά το ενδιαφέρον των ερευνητών, ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί πολλά διαιτητικά πρότυπα ως ιδανικά για την πρόσληψη και αντιμετώπιση της NAFLD. Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να διερευνήσει και να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα μίας εξάμηνης παρέμβασης με στόχο την ενίσχυση της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή δίαιτα σε ένα δείγμα ατόμων με NAFLD. Τα άτομα στην ομάδα της Μεσογειακής δίαιτας κατανάλωναν περισσότερα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά, διαιτητικές ίνες, υδατάνθρακες και λιγότερα κορεσμένα λιπαρά οξέα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και παρουσίαζαν μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα, όπως αποδεικνύεται από το δείκτη MedDietScore. Όσον αφορά στους βιοχημικούς δείκτες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπλέον, εντός της ομάδας της Μεσογειακής δίαιτας παρατηρήθηκε βελτίωση των διατροφικών τους συνηθειών στο τέλος της παρέμβασης μέσω μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης, της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και σακχαρούχων αναψυκτικών και αύξησης της κατανάλωσης ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, διαιτητικών ινών, λαχανικών και φρούτων, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της HDL- χοληστερόλης και μείωση της υψηλής ευαισθησίας CRP και της ALT.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η εξάμηνη παρέμβαση ήταν επιτυχής στο να ενισχύσει την προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα. Αυτό επιβεβαιώνεται με την αύξηση της προσκόλλησης των ατόμων στη Μεσογειακή δίαιτα όπως φαίνεται με τη διαφορά στο δείκτη MedDietScore κατά το τέλος της παρέμβασης. Τα ευρήματα αυτά έρχονται να συμφωνήσουν με τα αποτελέσματα μίας κλινικής δοκιμής που σε δείγμα 90 ατόμων με NAFLD παρατήρησε στατιστικά σημαντική αύξηση της προσκόλλησης στην μεσογειακή δίαιτα μετά από παρέμβαση έξι μηνών [178]. Τα άτομα στην ομάδα της Μεσογειακής δίαιτας αύξησαν την κατανάλωση των ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, των υδατανθράκων και των διαιτητικών ινών και μείωσαν την πρόσληψη των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Όλες αυτές οι αλλαγές συνάδουν με το πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση δημητριακών, λαχανικών, φρούτων, όσπριων, ξηρών καρπών, ελιών και ελαιολάδου ως βασική πηγή λίπους, μέτρια κατανάλωση σε κόκκινο κρέας και πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού κατά τα γεύματα [156]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό

κατανάλωσης υδατανθράκων αυξήθηκε στην ομάδα της Μεσογειακής διαίτας φθάνοντας στο 48,4%, ποσοστό μάλλον αυξημένο για το πρότυπο της παραδοσιακής Μεσογειακής διαίτας. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι τα άτομα προσπάθησαν να μειώσουν το κορεσμένο λίπος και να ενισχύσουν την κατανάλωση διαιτητικών ινών.

Όσον αφορά στους βιοχημικούς δείκτες, ενώ μεταξύ των ομάδων δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στα επίπεδά τους κατά το τέλος της παρέμβασης, στην ομάδα της Μεσογειακής διαίτας παρατηρήθηκε αύξηση της HDL-χοληστερόλης, μείωση της υψηλής ευαισθησίας CRP, που αποτελεί δείκτη φλεγμονής για τη NAFLD και μείωση της ALT. Όταν περαιτέρω διερευνήθηκαν οι αλλαγές σε διατροφικές παραμέτρους και η συσχέτιση αυτών με αλλαγές σε βιοχημικούς δείκτες παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της HDL-χοληστερόλης. Η αύξηση της HDL-χοληστερόλης μπορεί να οφείλεται από τη μία στην προσκόλληση των ατόμων αυτών στη μεσογειακή διαίτα και από την άλλη στην απώλεια βάρους, όπως έχει επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες [160, 189-191]. Όπως έχει φανεί σε πολλές μελέτες η υπερλιπιδαιμία και συγκεκριμένα τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, σχετίζονται με τη NAFLD [45]. Σε μελέτη χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης βρέθηκαν στο 30 -42% των ασθενών με NAFLD [161], ενώ σε άλλη μελέτη τα χαμηλά επίπεδα (<35mg/dl) της HDL-χοληστερόλης στους ασθενείς με NAFLD οδήγησαν σε διπλασιασμό του κινδύνου για την νόσο [192]. Η μείωση των επιπέδων της ALT είναι αποτέλεσμα της απώλειας βάρους των ασθενών έκβαση που συμφωνεί και με τη μελέτη των Trovato και συν. [178]. Επίσης, αποτέλεσμα της απώλειας βάρους αλλά και των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της μεσογειακής διατροφής μπορεί να θεωρηθεί και η μείωση της υψηλής ευαισθησίας CRP.

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης συμπεριλαμβάνονται η χρήση ομάδας ελέγχου για την σύγκριση και αξιολόγηση της ομάδας παρέμβασης. Ακόμη, στα θετικά συγκαταλέγεται ότι από τους εθελοντές δεν ζητήθηκε να ακολουθήσουν κάποια συγκεκριμένη διαίτα και επίσης, δεν είχαν τροποποιήσει τις ημερήσιες διατροφικές συνήθειες λόγω της διάγνωσης της νόσου, κάτι που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της παρέμβασης. Για να μειωθεί το σφάλμα κατά την ανάκληση, η συνέντευξη πραγματοποιήθηκε από ειδικό διαιτολόγο – διατροφολόγο ή από φοιτητή του τμήματος διαιτολογίας – διατροφής. Για να είναι αντιπροσωπευτικές οι καταγραφές της πραγματικής κατανάλωσης των εθελοντών συμπληρώθηκαν δύο ανακλήσεις 24ώρου και ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων σε κάθε χρονική στιγμή της μελέτης. Ως περιορισμοί της μελέτης αυτής θεωρούνται, αρχικά, το σφάλμα κατά την ανάκληση που μπορεί να προέρχεται είτε από υποεκτίμηση είτε από υπερεκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης. Ακόμη ένας

σημαντικός περιορισμός είναι το μικρό δείγμα της μελέτης, γεγονός που καθιστά ανέφικτη την ανάδειξη των πραγματικών διαφορών τόσο μεταξύ των ομάδων όσο και στο εσωτερικό αυτών.

Συμπερασματικά, η εξάμηνη παρέμβαση που πραγματοποιήθηκε σε άτομα με NAFLD μέσω ομαδικών συνεδριών και στόχευε στην αύξηση του βαθμού υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας κατάφερε να βελτιώσει την προσκόλληση σε αυτό το διατροφικό πρότυπο και να οδηγήσει σε μείωση του σωματικού τους βάρους. Αναφορικά με τους βιοχημικούς δείκτες, οφέλη παρατηρήθηκαν μόνο εντός της ομάδας μεσογειακής δίαιτας με την HDL- χοληστερόλη να αυξάνεται και την υψηλής ευαισθησίας CRP και την ALT να μειώνονται. Για τον έλεγχο και την επιβεβαίωση των παραπάνω αποτελεσμάτων κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή περισσότερων ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, ώστε να διερευνηθούν περαιτέρω και οι τάσεις που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη, καθώς όπως φάνηκε μία αύξηση της προσκόλλησης σε ένα μεσογειακού τύπου πρότυπου διατροφής βελτιώνει την κλινική εικόνα της NAFLD.

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. Ludwig, J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. Mayo Clin Proc, 1980. **55**(7): p. 434-8.
3. Kneeman, J.M., J. Misdraji, and K.E. Corey, *Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease*. Therap Adv Gastroenterol, 2012. **5**(3): p. 199-207.
4. Neuschwander-Tetri, B.A., *Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome*. Am J Med Sci, 2005. **330**(6): p. 326-35.
5. Hassan, K., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(34): p. 12082-101.
6. 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.
7. 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.
8. Clark, J.M. and A.M. Diehl, *Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies*. Gastroenterology, 2003. **124**(1): p. 248-50.
9. 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.
10. 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.
11. Machado, M., P. Marques-Vidal, and H. Cortez-Pinto, *Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery*. J Hepatol, 2006. **45**(4): p. 600-6.
12. Targher, G., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients*. Diabetes Care, 2007. **30**(5): p. 1212-8.
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. Bellentani, S., et al., *The epidemiology of fatty liver*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(11): p. 1087-93.
15. 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.
16. Giannousis, I.P., et al., *The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010. **22**(2): p. 172-9.
17. Frith, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in older people*. Gerontology, 2009. **55**(6): p. 607-13.
18. Kagansky, N., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease--a common and benign finding in octogenarian patients*. Liver Int, 2004. **24**(6): p. 588-94.
19. 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.
20. Hashimoto, E., et al., *Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. J Gastroenterol, 2009. **44 Suppl 19**: p. 89-95.
21. 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.
22. Kallwitz, E.R., et al., *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides*. Dig Dis Sci, 2008. **53**(5): p. 1358-63.
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. Florentino, G.S., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women*. Arq Gastroenterol, 2013. **50**(3): p. 180-5.
28. Williams, C.D., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study*. Gastroenterology, 2011. **140**(1): p. 124-31.
29. Bambha, K., et al., *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2012. **55**(3): p. 769-80.
30. Hui, E., et al., *Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines*. J Diabetes Investig, 2013. **4**(5): p. 413-25.
31. 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.
32. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(6): p. 811-26.
33. Gupte, P., et al., *Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(8): p. 854-8.
34. 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.
35. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. Diabetes, 2001. **50**(8): p. 1844-50.
36. Jimba, S., et al., *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults*. Diabet Med, 2005. **22**(9): p. 1141-5.
37. Angulo, P., et al., *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1356-62.
38. Prashanth, M., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Assoc Physicians India, 2009. **57**: p. 205-10.
39. Younossi, Z.M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 262-5.
40. Kotronen, A., et al., *Liver fat in the metabolic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3490-7.
41. Kwon, Y.M., et al., *Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(12): p. 1852-8.
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. Wang, Y., et al., *Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease*. Exp Ther Med, 2013. **6**(1): p. 77-84.
44. 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.
45. Paschos, P. and K. Paletas, *Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome*. Hippokratia, 2009. **13**(1): p. 9-19.
46. Wilfred de Alwis, N.M. and C.P. Day, *Genes and nonalcoholic fatty liver disease*. Curr Diab Rep, 2008. **8**(2): p. 156-63.
47. Schwimmer, J.B., et al., *Heritability of nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1585-92.
48. Mencin, A.A. and J.E. Lavine, *Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease*. Pediatr Clin North Am, 2011. **58**(6): p. 1375-92, x.
49. Chamoun, Z., et al., *PNPLA3/adiponutrin functions in lipid droplet formation*. Biol Cell, 2013. **105**(5): p. 219-33.

50. Hernaez, R., et al., *Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013. **11**(9): p. 1183-1190 e2.
51. Williams, N.H., et al., *Effectiveness of exercise-referral schemes to promote physical activity in adults: systematic review*. Br J Gen Pract, 2007. **57**(545): p. 979-86.
52. Iozzo, P., et al., *Effect of training status on regional disposal of circulating free fatty acids in the liver and skeletal muscle during physiological hyperinsulinemia*. Diabetes Care, 2004. **27**(9): p. 2172-7.
53. Church, T.S., et al., *Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2006. **130**(7): p. 2023-30.
54. Perseghin, G., et al., *Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans*. Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 683-8.
55. 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.
56. Gerber, L., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **36**(8): p. 772-81.
57. Yuan, H., J.Y. Shyy, and M. Martins-Green, *Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1*. J Hepatol, 2009. **51**(3): p. 535-47.
58. Azzalini, L., et al., *Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats*. Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1567-76.
59. Chiang, P.H., T.Y. Chang, and J.D. Chen, *Synergistic effect of fatty liver and smoking on metabolic syndrome*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(42): p. 5334-9.
60. Henao-Mejia, J., et al., *Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity*. Nature, 2012. **482**(7384): p. 179-85.
61. Haub, S., et al., *Serotonin reuptake transporter (SERT) plays a critical role in the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010. **298**(3): p. G335-44.
62. Verdam, F.J., et al., *Novel evidence for chronic exposure to endotoxin in human nonalcoholic steatohepatitis*. J Clin Gastroenterol, 2011. **45**(2): p. 149-52.
63. Volynets, V., et al., *Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Dig Dis Sci, 2012. **57**(7): p. 1932-41.
64. Bugianesi, E., A.J. McCullough, and G. Marchesini, *Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 987-1000.
65. Marchesini, G., et al., *Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance*. Am J Med, 1999. **107**(5): p. 450-5.
66. Magkos, F., X. Wang, and B. Mittendorfer, *Metabolic actions of insulin in men and women*. Nutrition, 2010. **26**(7-8): p. 686-93.
67. Zivkovic, A.M., J.B. German, and A.J. Sanyal, *Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(2): p. 285-300.
68. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* Gastroenterology, 1998. **114**(4): p. 842-5.
69. Robertson, G., I. Leclercq, and G.C. Farrell, *Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001. **281**(5): p. G1135-9.
70. Skulachev, V.P., *Role of uncoupled and non-coupled oxidations in maintenance of safely low levels of oxygen and its one-electron reductants*. Q Rev Biophys, 1996. **29**(2): p. 169-202.
71. Murphy, M.P., *How mitochondria produce reactive oxygen species*. Biochem J, 2009. **417**(1): p. 1-13.
72. Roden, M., et al., *Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans*. J Clin Invest, 1996. **97**(12): p. 2859-65.
73. Garcia-Ruiz, C., et al., *Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: cause or consequence?* Free Radic Res, 2013. **47**(11): p. 854-68.
74. Sanyal, A.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1183-92.
75. Miele, L., et al., *Hepatic mitochondrial beta-oxidation in patients with nonalcoholic steatohepatitis assessed by 13C-octanoate breath test*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(10): p. 2335-6.
76. 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.

77. McGarry, J.D. and D.W. Foster, *Importance of experimental conditions in evaluating the malonyl-CoA sensitivity of liver carnitine acyltransferase. Studies with fed and starved rats.* Biochem J, 1981. **200**(2): p. 217-23.
78. Vega, R.B., J.M. Huss, and D.P. Kelly, *The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes.* Mol Cell Biol, 2000. **20**(5): p. 1868-76.
79. Trayhurn, P. and J.H. Beattie, *Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ.* Proc Nutr Soc, 2001. **60**(3): p. 329-39.
80. Trayhurn, P. and I.S. Wood, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue.* Br J Nutr, 2004. **92**(3): p. 347-55.
81. Arslan, N., B. Erdur, and A. Aydin, *Hormones and cytokines in childhood obesity.* Indian Pediatr, 2010. **47**(10): p. 829-39.
82. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.* Nat Rev Immunol, 2006. **6**(10): p. 772-83.
83. Harris, K., et al., *Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders?* J Obes, 2012. **2012**: p. 879151.
84. Thomas, L.V. and T. Ockhuizen, *New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report.* Br J Nutr, 2012. **107 Suppl 1**: p. S1-13.
85. Serino, M., et al., *Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota.* Gut, 2012. **61**(4): p. 543-53.
86. 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.
87. Backhed, F., et al., *The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(44): p. 15718-23.
88. 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.
89. Wong, V.W., et al., *Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years.* Gut, 2010. **59**(7): p. 969-74.
90. 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.
91. 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.
92. Rafiq, N., et al., *Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(2): p. 234-8.
93. 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.
94. McCullough, A.J., *The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Liver Dis, 2004. **8**(3): p. 521-33, viii.
95. Wieckowska, A., A.J. McCullough, and A.E. Feldstein, *Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future.* Hepatology, 2007. **46**(2): p. 582-9.
96. Weiss, J., M. Rau, and A. Geier, *Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment.* Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(26): p. 447-52.
97. 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.
98. Bayard, M., J. Holt, and E. Boroughs, *Nonalcoholic fatty liver disease.* Am Fam Physician, 2006. **73**(11): p. 1961-8.
99. Dietrich, P. and C. Hellerbrand, *Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014. **28**(4): p. 637-53.
100. Wilkins, T., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and management.* Am Fam Physician, 2013. **88**(1): p. 35-42.
101. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association.* Hepatology, 2012. **55**(6): p. 2005-23.

102. Loria, P., et al., *Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee.* Dig Liver Dis, 2010. **42**(4): p. 272-82.
103. 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.
104. Kopec, K.L. and D. Burns, *Nonalcoholic fatty liver disease: a review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy.* Nutr Clin Pract, 2011. **26**(5): p. 565-76.
105. Barsic, N., et al., *Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease.* World J Gastroenterol, 2012. **18**(30): p. 3945-54.
106. de Ledingham, V. and J. Vergniol, *Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis.* Expert Rev Med Devices, 2010. **7**(6): p. 811-23.
107. Obika, M. and H. Noguchi, *Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease.* Exp Diabetes Res, 2012. **2012**: p. 145754.
108. Dowman, J.K., et al., *Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease.* Diabetes Obes Metab, 2011. **13**(8): p. 692-702.
109. Lira, F.S., et al., *Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism.* J Nutr Metab, 2012. **2012**: p. 809576.
110. Haukeland, J.W., et al., *Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial.* Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(7): p. 853-60.
111. 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.
112. Cave, M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition.* J Nutr Biochem, 2007. **18**(3): p. 184-95.
113. Kugelmas, M., et al., *Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E.* Hepatology, 2003. **38**(2): p. 413-9.
114. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis.* N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1675-85.
115. Ersoz, G., et al., *Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment.* Turk J Gastroenterol, 2005. **16**(3): p. 124-8.
116. Papandreou, D. and E. Andreou, *Role of diet on non-alcoholic fatty liver disease: An updated narrative review.* World J Hepatol, 2015. **7**(3): p. 575-82.
117. 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.
118. McCarthy, E.M. and M.E. Rinella, *The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease.* J Acad Nutr Diet, 2012. **112**(3): p. 401-9.
119. Zelber-Sagi, S., et al., *A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(5): p. 639-44.
120. Bugianesi, E., et al., *A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease.* Am J Gastroenterol, 2005. **100**(5): p. 1082-90.
121. Uygun, A., et al., *Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis.* Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(5): p. 537-44.
122. Rakoski, M.O., et al., *Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis.* Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(10): p. 1211-21.
123. Ibrahim, M.A., M. Kelleni, and A. Geddawy, *Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies.* Life Sci, 2013. **92**(2): p. 114-8.
124. Lewis, J.R. and S.R. Mohanty, *Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update.* Dig Dis Sci, 2010. **55**(3): p. 560-78.
125. Zelber-Sagi, S., V. Ratzl, and R. Oren, *Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence.* World J Gastroenterol, 2011. **17**(29): p. 3377-89.
126. Mouzaki, M. and J.P. Allard, *The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease.* J Clin Gastroenterol, 2012. **46**(6): p. 457-67.
127. Musso, G., et al., *Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology, 2003. **37**(4): p. 909-16.

128. Yasutake, K., et al., *Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol*. Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(4): p. 471-7.
129. 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.
130. Cortez-Pinto, H., et al., *How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients?* Clin Nutr, 2006. **25**(5): p. 816-23.
131. de Piano, A., et al., *Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. **44**(4): p. 446-52.
132. Thuy, S., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake*. J Nutr, 2008. **138**(8): p. 1452-5.
133. 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.
134. Sathiaraj, E., et al., *A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population*. Eur J Clin Nutr, 2011. **65**(4): p. 533-7.
135. Musso, G., et al., *Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. 661-71.
136. Bircerdinc, A., et al., *Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(1): p. 76-82.
137. Molloy, J.W., et al., *Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis*. Hepatology, 2012. **55**(2): p. 429-36.
138. Corbin, K.D. and S.H. Zeisel, *Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression*. Curr Opin Gastroenterol, 2012. **28**(2): p. 159-65.
139. Guerrero, A.L., et al., *Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Am J Clin Nutr, 2012. **95**(4): p. 892-900.
140. Buchman, A.L., *Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment*. Dig Dis Sci, 2001. **46**(1): p. 1-18.
141. 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.
142. Shi, L., et al., *The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle/dietary habits among university faculty and staff in Chengdu*. Biomed Environ Sci, 2012. **25**(4): p. 383-91.
143. Ferolla, S.M., et al., *Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study*. Clinics (Sao Paulo), 2013. **68**(1): p. 11-7.
144. Ouyang, X., et al., *Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2008. **48**(6): p. 993-9.
145. Abid, A., et al., *Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome*. J Hepatol, 2009. **51**(5): p. 918-24.
146. Cheung, O. and A.J. Sanyal, *Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease*. Curr Opin Gastroenterol, 2010. **26**(3): p. 202-8.
147. Assy, N., et al., *Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors*. Can J Gastroenterol, 2008. **22**(10): p. 811-6.
148. Bellentani, S., et al., *Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy*. Ann Intern Med, 2000. **132**(2): p. 112-7.
149. Ruhl, C.E. and J.E. Everhart, *Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(12): p. 1260-8.
150. Dunn, W., R. Xu, and J.B. Schwimmer, *Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2008. **47**(6): p. 1947-54.
151. Dunn, W., et al., *Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. J Hepatol, 2012. **57**(2): p. 384-91.
152. Cotrim, H.P., et al., *Effects of light-to-moderate alcohol consumption on steatosis and steatohepatitis in severely obese patients*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009. **21**(9): p. 969-72.

153. Catalano, D., et al., *Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(11): p. 3200-6.
154. Koch, M., et al., *Dietary patterns associated with magnetic resonance imaging-determined liver fat content in a general population study*. Am J Clin Nutr, 2014. **99**(2): p. 369-77.
155. Oddy, W.H., et al., *The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence*. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 778-85.
156. Sofi, F., *The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows*. Curr Opin Cardiol, 2009. **24**(5): p. 442-6.
157. Bach-Faig, A., et al., *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. Public Health Nutr, 2011. **14**(12A): p. 2274-84.
158. Serra-Majem, L., B. Roman, and R. Estruch, *Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review*. Nutr Rev, 2006. **64**(2 Pt 2): p. S27-47.
159. 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.
160. 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.
161. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 917-23.
162. Rafiq, N. and Z.M. Younossi, *Effects of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease*. Semin Liver Dis, 2008. **28**(4): p. 427-33.
163. Korean Association for the Study of the, L., *KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Mol Hepatol, 2013. **19**(4): p. 325-48.
164. Luyckx, F.H., et al., *Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(3): p. 222-6.
165. Musso, G., et al., *A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **52**(1): p. 79-104.
166. Shyangdan, D., et al., *Insulin sensitizers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review*. Health Technol Assess, 2011. **15**(38): p. 1-110.
167. Promrat, K., et al., *Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(1): p. 121-9.
168. Browning, J.D., et al., *Alterations in hepatic glucose and energy metabolism as a result of calorie and carbohydrate restriction*. Hepatology, 2008. **48**(5): p. 1487-96.
169. 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.
170. Browning, J.D., et al., *Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction*. Am J Clin Nutr, 2011. **93**(5): p. 1048-52.
171. Yamamoto, M., et al., *Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(4): p. 498-503.
172. Thoma, C., C.P. Day, and M.I. Trenell, *Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review*. J Hepatol, 2012. **56**(1): p. 255-66.
173. Tendler, D., et al., *The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study*. Dig Dis Sci, 2007. **52**(2): p. 589-93.
174. Finelli, C. and G. Tarantino, *Is there any consensus as to what diet or lifestyle approach is the right one for NAFLD patients?* J Gastrointestin Liver Dis, 2012. **21**(3): p. 293-302.
175. Tessari, P., et al., *Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(4): p. 291-302.
176. Sofi, F., et al., *Mediterranean diet and health*. Biofactors, 2013. **39**(4): p. 335-42.
177. 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.
178. 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.
179. Locke, E.A.a.G.P.L., *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.
180. Rollnick, S., P. Mason, and C. Butler, *Health Behavior Chnage: A Guide for practitioners*1999: Churchill Livingstone. 1999.

181. Gable, J., *Counselling skills for dietitians* 2007: Blackwell Publishing. 2007.
182. Kavouras, S.A., Maraki, M.I., Kollia, M., Gioxari, A., Jansen, L.T., and Sidossis, L.S. (2016). , *Development, reliability and validity of a physical activity questionnaire for estimating energy expenditure in Greek adults*. *Science & Sports* 31: e47-e53.
183. 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.
184. Moshfegh, A.J., et al., *Improved method for the 24-hour dietary recall for use in national surveys*. *FASEB J*, 1999. 13: p. A603. 1999.
185. Bountziouka, V., et al., *Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012. 22(8): p. 659-67.
186. 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 Programs Biomed*, 2006. 83(1): p. 73-7.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Clark, J.M., F.L. Brancati, and A.M. Diehl, *Nonalcoholic fatty liver disease*. *Gastroenterology*, 2002. 122(6): p. 1649-57.

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 (Βαθμολογείτε με ότι σας ταιριάζει καλύτερα)		Χειρωνακτική εργασία	1	2	3	4	Πνευματική εργασία
Έτη σπουδών (π.χ. 6 για Δημοτικό, 12 για Λύκειο, 16 για Α.Ε.Ι. κ.λ.π.)							
Οικογενειακή κατάσταση							
Είστε ...		☐ Άγαμος ☐ Έγγαμος ☐ Διαζευγμένος ☐ Χήρος		Αριθμός παιδιών ανά νοικοκυριό			
Αριθμός αυτοκινήτων στην οικογένεια		Αριθμός δωματίων στο σπίτι		Κατοικείτε σε ιδιόκτητη κατοικία;		1. ΝΑΙ 2. ΟΧΙ	
Πόσα τετραγωνικά είναι περίπου το σπίτι που κατοικείται;				Πόσα άτομα διαμένουν στην οικία σας;			
Κάπνισμα:		__ ΝΑΙ __ ΟΧΙ : __ Αριθμός Τσιγάρων/ημέρα, __ Έτη Καπνίσματος, Πρώην καπνιστής: __ ΝΑΙ __ ΟΧΙ, __ Έτη διακοπής καπνίσματος, Παθητικός Καπνιστής: __ ΝΑΙ __ ΟΧΙ					
Έχεις διαγνωσθεί για:		Υπέρταση ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ, Δυσλιπιδαιμία ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ, Διαβήτης ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ Καρδιαγγειακά ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ, Νεφρική ανεπάρκεια ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ, Καρκίνο ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ					
Λαμβάνεις κάποιο φάρμακο από τις εξής κατηγορίες;		☐ Υπολιπιδαιμικά, ☐ Αντιυπερτασικά, ☐ Αντιδιαβητικά, ☐ Ινσουλίνη					
Αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή *(για την επαναξιολόγηση μόνο):							
Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης		Συστολική:		Διαστολική:		Παλμοί:	
Σωματικό Βάρος (ΣΒ):		Ύψος:					
Περιφέρεια Μέσης (cm):		Περιφέρεια Ισχίου (cm):		Περιφέρεια Λαιμού (cm):			
ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ:							

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

Κωδικός

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

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____

- Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 μέρες;

Όχι ☐ → **προχωρήστε στην ενότητα 2**

Ναι ☐ Πόσες μέρες; _____ (1)

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

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

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

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

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

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

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

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

- Τις τελευταίες 7 μέρες γυμναστήκατε;

Ναι ☐ Όχι ☐

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

	Ώρες/ εβδομάδα	
		(18)
		(19)
		(20)

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

Μοτοσικλέτα ☐ Ι.Χ. ☐ Περπατώντας ☐ Ποδήλατο ☐
Μέσα Μαζικής Μεταφοράς (πχ. λεωφορείο, μετρό κλπ) ☐ Ταξί ☐

Kollia M, Kavouras SA, Gioxari A, Maraki M, Sidossis LS: Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics. Abstract Book, pp. 130 – 131; 2006.

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:	

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

	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Μπανάνα (1 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χυμός φρούτων (1 ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αποξηραμένα φρούτα (¼ φλ.)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ξηροί καρποί, σπόροι (1 φλιτζανάκι καφέ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πίτες σπιτικές (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα) (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πίτες έτοιμες (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τοστ, σάντουιτς (1 ολόκληρο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γλυκά ταψιού (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γλυκά κουταλιού, κομπόστα, ζελέ (1 μερίδα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πάστες, τάρτα (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κρουασάν (1), γκοφρέτες (1 μέτρια), κέικ (1 φέτα), μπισκότα (3-4)	α	β	γ	δ	ε	στ
Σοκολάτα (όλα τα είδη) (1 μέτρια ~ 60 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Παγωτό, μιλκ σέικ, κρέμα, ρυζόγαλο (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν (1 σακουλάκι ~70 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη (π.χ. σε ψωμί, καφέ) (1 κουτ. γλυκού)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ελιές (10 μικρές/ 5 μεγάλες)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κρασί (1 ποτήρι = 125 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μύρα (1 ποτήρι = 240 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλο είδος αλκοόλ (1 ποτό)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αναψυκτικά (1 κουτί ~ 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αναψυκτικά light (1 κουτί ~ 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Καφές (1 φλ. ή ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Καφές ντεκαφεϊνέ (1 φλ. ή ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ποιο είδος καφέ προτιμάτε συνήθως;	Καφές φίλτρου	Καφές στιγμιαίος (ζεστός /φραπέ)	Ελλη- νικός καφές	Εσπρέ- σσο (ζεστός /κρύος)	Capu- ccino (ζεστό /κρύο)	Άλλο
Τσάι (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ποιο είδος τσάι προτιμάτε συνήθως;	Πράσινο τσάι	Μαύρο τσάι	Λευκό τσάι	Κίτρινο τσάι	Τσάι βουνού	Άλλο
Αφεψήματα (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ποιο είδος αφεψήματος προτιμάτε συνήθως;	Φασκό- μηλο	Τύλιο	Χαμο- μήλι	Ευκά- ληπτο	Δίκτα- μο	Μέντα
Μαγιονέζα, 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, μεσημέριο, βράδυ);	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: