



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΜΣ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ & ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΔΙΑΤΡΟΦΗ, ΤΡΟΦΙΜΑ & ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΗΣ

**Μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική μελέτη με συμπλήρωμα Μαστίχας
έναντι εικονικού σκευάσματος σε παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική
λιπώδη νόσο του ήπατος NAFLD.**

Διπλωματική εργασία

Μαρία-Σπυριδούλα Κοντοέ

ΑΘΗΝΑ, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΜΣ: ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ & ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΔΙΑΤΡΟΦΗ, ΤΡΟΦΙΜΑ & ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ανδριάννα Καλιώρα

**Επίκουρη Καθηγήτρια στη Διατροφή του Ανθρώπου και Τρόφιμα , Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Γεώργιος Δεδούσης

**Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Κωνσταντίνος Τσίγκος

**Καθηγητής Διατροφής και Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας &
Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Μαρία-Σπυριδούλα Κοντοέ δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας στη Διατροφή του Ανθρώπου και Τρόφιμα Ανδριάνας Καλιώρα. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου για την ανάθεση του θέματος, την εμπιστοσύνη της και την καθοδήγησή της. Ευχαριστίες οφείλω να εκφράσω και για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μετέδωσε στα πλαίσια της μεταπτυχιακής μου εκπαίδευσης.

Ευχαριστώ, επίσης, τον κύριο Δεδούση Γεώργιο, Καθηγητή Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου για την άριστη συνεργασία μας καθώς και όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας για τη βοήθειά τους. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην Υποψήφια Διδάκτορα, Χαρά Αμερικάνου, για την εμπύχωση και την καθοδήγησή της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τον αδερφό μου για την αμέριστη στήριξή τους όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	6
Abstract	8
Κατάλογος Εικόνων	10
Κατάλογος Πινάκων	11
Κατάλογος Σχημάτων	12
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
ΚΕΦ.1: Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (NAFLD)	14
1.1 Ορισμός και φυσική εξέλιξη	14
1.2 Επιπολασμός	16
1.3 Παράγοντες Κινδύνου	17
1.3.1 Δημογραφικοί	17
1.3.2 Γενετικοί	18
1.3.3 Κλινικοί	20
1.3.4 Περιβαλλοντικοί – Συμπεριφορικοί	23
1.4 Παθοφυσιολογία	25
1.5 Διάγνωση	31
1.5.1 Κλινική εικόνα – Συμπτωματολογία	31
1.5.2 Εργαστηριακά ευρήματα - Βιοχημικοί δείκτες	32
1.5.3 Απεικονιστικές τεχνικές	34
1.5.4 Βιοψία ήπατος	37
1.5.5 Συνδυαστικά Διαγνωστικά Μοντέλα	39
1.6 Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με NAFLD	41
1.6.1 Φαρμακευτική αγωγή	41
1.6.2 Απώλεια σωματικού βάρους	44
1.6.3 Φυσική δραστηριότητα	47
1.6.4 Ο ρόλος της βαριατρικής χειρουργικής	48
1.6.5 Τροποποίηση της σύστασης της διατροφής σε μακροθρεπτικά συστατικά	49
1.6.6 Επίδραση των μικροθρεπτικών συστατικών και των συμπληρωμάτων διατροφής	51
1.6.7 Ο ρόλος των φυτοχημικών	54
ΚΕΦ.2 : ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ	59
2.1 Γενικά Στοιχεία	59

2.2 Οργανοληπτικές, Φυσικές και Χημικές ιδιότητες	61
2.3 Ευεργετικές ιδιότητες	62
2.3.1 Αντιμικροβιακές	63
2.3.2 Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις	64
2.3.3 Καρδιοπροστατευτικές	65
2.3.4 Χημειοπροστατευτικές	66
2.3.5 Άλλες ιδιότητες	67
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΥΠΟΘΕΣΗΣ	68
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	
3.1 Σχεδιασμός της μελέτης και διατύπωση καταληκτικών σημείων	70
3.2 Πληθυσμός της μελέτης	72
3.3 Στατιστική ανάλυση και υπολογισμός ισχύος	75
3.4 Πληροφορίες και ασφάλεια της χορηγούμενης αγωγής	77
3.5 Διεξαγωγή της μελέτης	79
3.5.1 Τυχαιοποίηση-Τυφλοποίηση	79
3.5.2 Στρατολόγηση εθελοντών, επισκέψεις και παρακολούθηση συμμόρφωσης	80
3.6 Σχετικά Έγγραφα Καθοδήγησης	84
3.6.1 Συμφωνία με τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές/ Επιτροπή Βιοηθικής	84
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
4.1 Στρατολόγηση εθελοντών-Επιλογή πληθυσμού	85
4.2 Ποιοτικά χαρακτηριστικά δείγματος	86
4.3 Ποσοτικά χαρακτηριστικά δείγματος	90
4.4 Συσχετίσεις	95
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	98
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	104

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (NAFLD) συνιστά μία εκ των σπουδαιότερων ασθενειών του ήπατος παγκοσμίως. Περιλαμβάνει ένα φάσμα ιστολογικών και κλινικών εκδηλώσεων, από την απλή στεάτωση μέχρι τη στεατοηπατίτιδα και την ηπατική κίρρωση. Η αναμενόμενη αύξηση των περιστατικών στις επόμενες δεκαετίες σε συνδυασμό με την απουσία στοχευμένης φαρμακευτικής αγωγής και εξειδικευμένου διαγνωστικού εργαλείου έχει στρέψει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στη μελέτη της νόσου και στην εύρεση εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφή του σχεδιασμού μιας κλινικής δοκιμής για τη διερεύνηση της επίδρασης της συμπληρωματικής χορήγησης Μαστίχας Χίου σε ασθενείς με NAFLD/NASH. Η MAST4HEALTH συνιστά μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή έναντι εικονικού σκευάσματος κλινική δοκιμή, στόχος της οποίας είναι να διερευνήσει την επίδραση της εξάμηνης χορήγησης Μαστίχας Χίου στη δόση των 2.1 γρ ημερησίως σαν μια μη φαρμακολογική προσέγγιση της NAFLD/NASH.

Λαμβάνοντας υπόψη την πληθώρα βιοδραστικών συστατικών που απαντώνται στη Μαστίχα, τα οποία έχουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και υπολιπιδαιμικές ιδιότητες καθώς και τη συμμετοχή του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην παθογένεση της νόσου, εικάζουμε ότι η συμπληρωματική χορήγησή της θα μπορούσε να συμβάλει στη βελτίωση της ιστοπαθολογίας του ήπατος σε ασθενείς με NAFLD/NASH. Για το λόγο αυτό, ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίζεται η βελτίωση της ηπατικής ιστοπαθολογίας, όπως αυτή παρατηρείται με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας και ορίζεται με μείωση της τιμής του LIF score. Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίζονται η βελτίωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων, των δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, του λιπιδαιμικού προφίλ, της ινσουλινοευαισθησίας, των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και της σύστασης σώματος, των NFS και FIB-4 scores, η συσχέτιση της απόκρισης στη θεραπεία με το γενετικό προφίλ, η μελέτη επιγενετικών αλλαγών σαν απόκριση στη θεραπεία, η μελέτη του μεταβολομικού/μεταβολονομικού αποτυπώματος των συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση, η εύρεση ενός βιοδείκτη για τον εντοπισμό των ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου ή/και για τη διάγνωση της νόσου ή/και για την παρακολούθηση της εξέλιξής της ή/και για την πρόγνωση της απόκρισης των ασθενών στη χορηγούμενη θεραπεία.

Για τους παραπάνω σκοπούς στρατολογούνται ενήλικες, παχύσαρκοι εθελοντές με επιβεβαιωμένη NAFLD/NASH, οι οποίοι φέρουν τα κριτήρια εισαγωγής στο πρωτόκολλο. Οι

εθελοντές τυχαιοποιούνται είτε στην ομάδα του verum είτε του placebo και λαμβάνουν διατροφική παρακολούθηση καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Μετρήσεις λαμβάνουν χώρα κατά την έναρξη καθώς και στο τέλος της μελέτης για την αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων. Η συμμόρφωση των εθελοντών στο πρωτόκολλο αξιολογείται μηνιαία.

Στην Ελλάδα, η διαδικασία της στρατολόγησης έχει ολοκληρωθεί και η κλινική δοκιμή βρίσκεται σε εξέλιξη. Στην παρούσα εργασία περιγράφονται, επίσης, τα ποιοτικά και ποσοτικά περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος στη φάση έναρξης της κλινικής δοκιμής.

Λέξεις κλειδιά: Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος Ήπατος, Μαστίχα, Κλινική Δοκιμή, Πρωτόκολλο

ABSTRACT

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is one of the most important liver diseases worldwide. It includes a spectrum of liver damage, ranging from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and liver cirrhosis. The expected increase in NAFLD/NASH cases in the upcoming decades in combination with the absence of specialized medication and diagnostic tool have led scientific community searching for new, alternative therapeutic approaches for NAFLD/NASH patients.

This study describes the design of a clinical trial which aims at exploring the effect of Mastiha supplementation in NAFLD/NASH patients. More extensively, MAST4HEALTH is a multicentre, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial, which investigates the effect of Mastiha administration at a daily dose of 2.1 g for a 6 month period as a non-pharmacological approach for NAFLD/NASH.

Taking into account the great variety of bioactive compounds found in Mastiha, which provide antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic properties, as well the involvement of oxidative stress and inflammation in NAFLD/NASH pathogenesis, we have hypothesized that Mastiha could contribute to the improvement of liver histopathology in NAFLD/NASH patients. Therefore, the primary endpoint of MASTH4HEALTH is the improvement of liver histopathology as it is observed through the MRI and is defined by the reduction of LIF score. Secondary endpoints are liver enzymes improvement, inflammation and oxidative stress markers improvement, lipid profile and insulin sensitivity improvement, anthropometric characteristics and body composition improvement, as well NFS and FIB-4 scores improvement. Furthermore, the correlation between the response to Mastiha treatment and each patient's genetic profile, the study of epigenetic changes in response to treatment, the detection of metabolomic footprint of each participant before and after intervention and the invention of a biomarker for the detection of people with increased risk of the disease and / or for the diagnosis of the disease and / or for the monitoring of its development and / or for the prediction of patients' response to treatment.

Adults, obese volunteers with confirmed NAFLD/NASH and according to the inclusion and exclusion criteria are recruited for the purposes of the study. Volunteers are randomized either in verum or in placebo group. Measurements take place at the beginning and in the end of the study period in order for the endpoints to be evaluated. Volunteers receive nutritional counseling during the whole study period and their compliance to the protocol is evaluated

monthly. In Greece, recruitment process has been completed, while the trial is ongoing. This study describes also the qualitative and quantitative characteristics of the sample at baseline.

Keywords: Non alcoholic fatty liver disease, Mastiha, Clinical Trial, Protocol

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1.1: Ιστολογική τομή Α) φυσιολογικού ηπατικού ιστού και Β) απλής στεάτωσης, όπου είναι διακριτή η συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα **σ. 15**

Εικόνα 1.5.3.1: LiverMultiScan, πολυπαραμετρικό εργαλείο το οποίο αναπτύχθηκε από την PERSPECTUM Diagnostics. Εικόνα φυσιολογικού ήπατος συγκριτικά με εικόνα ήπατος παρουσία NASH σε δύο άτομα ηλικίας 12 ετών **σ. 37**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.5.5.1: Συνδυαστικά διαγνωστικά μοντέλα για την αξιολόγηση της ίνωσης και παράμετροι που λαμβάνονται υπόψιν	σ. 39
Πίνακας 1.5.5.2: Στατιστική ανάλυση διαγνωστικών μοντέλων για την NAFLD	σ. 40
Πίνακας 3.2.1: Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού	σ. 73
Πίνακας 4.2.1: Ποιοτικά Χαρακτηριστικά Δείγματος	σ. 86
Πίνακας 4.3.1: Ποσοτικά Χαρακτηριστικά Δείγματος	σ. 90
Πίνακας 4.4.1: Αποτελέσματα ελέγχου κατά Spearman	σ. 95

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1.1: Προοδευτική Εξέλιξη της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος (NAFLD)	σ. 14
Σχήμα 1.3.2.1: Ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός I148M στο γονίδιο της PNPLA3 και η προοδευτική ηπατική καταστροφή	σ. 19
Σχήμα 1.4.1: Η “θεωρία των δύο χτυπημάτων” για την παθοφυσιολογική ερμηνεία του νοσήματος	σ. 25
Σχήμα 1.4.2: Η “τροποποιημένη θεωρία των δύο χτυπημάτων” για την παθοφυσιολογική ερμηνεία του νοσήματος	σ. 26
Σχήμα 1.4.3: Η “θεωρία των τριών χτυπημάτων” για την παθοφυσιολογική ερμηνεία του νοσήματος	σ. 27
Σχήμα 1.4.4: Μηχανισμοί συσσώρευσης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ	σ. 28
Σχήμα 4.1.1: Διάγραμμα ροής διαδικασίας στρατολόγησης εθελοντών	σ. 85
Σχήμα 4.2.1: Αποτύπωση της οικογενειακής κατάστασης του δείγματος	σ. 87
Σχήμα 4.2.2: Αποτύπωση του μορφωτικού επιπέδου του δείγματος	σ. 88
Σχήμα 4.2.3: Αποτύπωση της απασχόλησης του δείγματος	σ. 88
Σχήμα 4.2.4: Αποτύπωση των καπνιστικών συνηθειών του δείγματος	σ. 89
Σχήμα 4.3.1.α: % λίπους ανδρών και γυναικών της μελέτης	σ. 93
Σχήμα 4.3.1.β: % μυϊκής μάζας ανδρών και γυναικών της μελέτης	σ. 93
Σχήμα 4.3.1.γ: % οστικής μάζας ανδρών και γυναικών της μελέτης	σ. 93
Σχήμα 4.3.1.δ: Επίπεδα αλβουμίνης ορού ανδρών και γυναικών της μελέτης	σ. 93
Σχήμα 4.4.1: Τιμές του LIF score συγκριτικά με το % ηπατικό λίπος	σ. 96

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

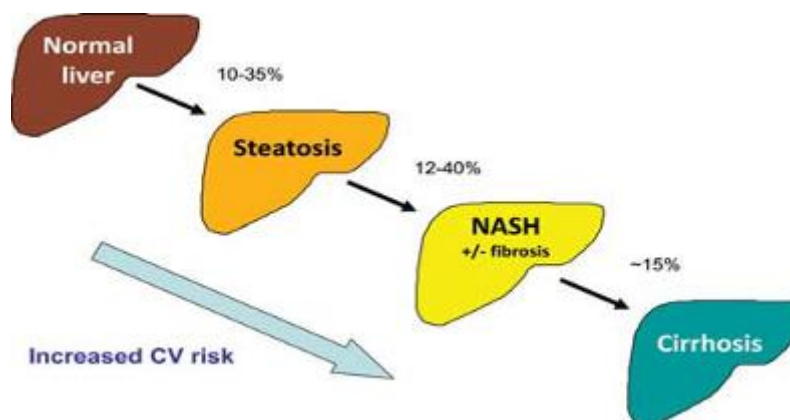
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis
PNPLA3	patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
GCKR	ρυθμιστική πρωτεΐνη της γλυκοκινάσης
HDL	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
VLDL	Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας
SOD	Υπεροξειδική δισμουτάση
Gpx	Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
GSH	Γλουταθειόνη
COX	Κυκλοξυγενάση
LOX	Λιποξυγενάση
MDA	Μηλονική Διαλδεύδη
CD	Συζευγμένα Διένια
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων α
IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1A, IL-1B	Ιντερλευκίνες 2,4,6,8,10,1,1B
TGF-β	Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού βήτα
AST	Αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού
ALT	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
γGT	γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση
NFS	NAFLD Fibrosis score
IFNγ	Ιντερφερόνη γ
MCP-1	Χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1
VEGF	Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός παράγοντας
EGF	Επιδερμικός Αυξητικός παράγοντας
TAS	Συνολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα

ΚΕΦ.1: Μη αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (NAFLD)

1.1 Ορισμός και φυσική εξέλιξη

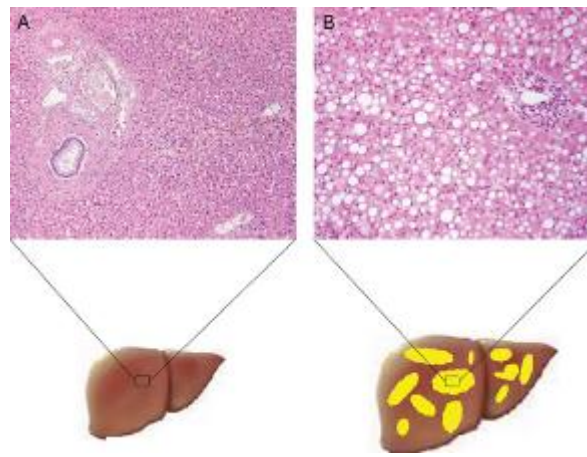
Ως Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (NAFLD) ορίζεται η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5 με 10% του βάρους του ήπατος, η οποία δεν αποδίδεται στη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και η οποία δεν συνοδεύεται από υπερβάλλουσα κατανάλωση αλκοόλ άνω των 20 γρ/ημέρα για τους άνδρες και άνω των 10 γρ/ημέρα για τις γυναίκες [1].

Ο όρος εισήχθη στην επιστημονική βιβλιογραφία το 1986 από τους Schaffner και Thaler με σκοπό να περιγράψει ένα εύρος ιστολογικών και κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες ποικίλουν από την απλή στεάτωση, γνωστή και ως μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ -non-alcoholic fatty liver,NAFL- μέχρι και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα -non-alcoholic steatohepatitis,NASH- και την ηπατική κίρρωση[1] [2]. **(Σχήμα 1.1.1)**



Σχήμα 1.1.1: Προοδευτική εξέλιξη της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος (NAFLD) [6]

Η απλή στεάτωση χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση λίπους σε περισσότερα από το 5% των ηπατοκυττάρων ή από τιμές λιπιδίων πάνω από το 95ο εκατοστημόριο για τον υγιή πληθυσμό (>55 mg/g ήπατος) και συνήθως δεν συνοδεύεται ή συνοδεύεται από μικρό βαθμό φλεγμονής και ίνωσης [3, 4]. **(Εικόνα 1.1.1)**



Εικόνα 1.1.1: Ιστολογική τομή Α) φυσιολογικού ηπατικού ιστού και Β) απλής στεάτωσης, όπου είναι διακριτή η συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα [6]

Η NASH από την άλλη πλευρά, χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη κυτταρική διείσδυση η οποία οδηγεί τελικά σε τραυματισμό και απόπτωση των ηπατοκυττάρων [3]. Πρόκειται για συνδυασμό στεάτωσης και ηπατικής καταστροφής, φλεγμονής ή/και μετέπειτα αντικατάστασης του ιστού με κολλαγόνο τύπου Ι [4]. Η NASH συνιστά τη σοβαρότερη εκδήλωση της νόσου, καθώς σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία το 10-29% των περιστατικών της αναμένεται να εξελιχθεί σε κίρρωση εντός 10 ετών, ενώ περισσότερα από το 20 με 30% αυτών αναμένεται να εξελιχθούν επίσης σε κίρρωση και σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα τελικά [4, 5].

Σε κάθε περίπτωση, τα αρχικά στάδια της NAFLD φαίνεται να είναι αναστρέψιμα, ωστόσο οι σοβαρές μορφές μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας παρουσία ίνωσης όχι [6]. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι η εξέλιξη της NASH είναι ταχύτερη συγκριτικά με την εξέλιξη της απλής στεάτωσης, με μία πρόσφατη μεταανάλυση να υποστηρίζει ότι ο απαιτούμενος χρόνος για τη μετάπτωση της πρώτης σε πρώτου σταδίου κίρρωση είναι τα 14,3 έτη, ενώ της δεύτερης τα 7,1 έτη. Ωστόσο, ο ρυθμός εξέλιξης του νοσήματος γενικά είναι εξατομικευμένος με ορισμένα περιστατικά, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με απλή στεάτωση να οδηγούνται ταχύτατα στην κίρρωση [3, 4].

Οι σε βάθος χρόνου συνέπειες του νοσήματος ποικίλουν και φαίνεται πως οι ασθενείς με NAFLD έχουν γενικά μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας συγκριτικά με άλλους πληθυσμούς οι οποίοι φέρουν τα ίδια χαρακτηριστικά αλλά όχι τη συγκεκριμένη νόσο [7]. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με στεατοηπατίτιδα συγκριτικά με τους ασθενείς με απλή στεάτωση [7]. Τα τελευταία δέκα έτη η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι οι

σχετιζόμενες με τη συγκεκριμένη νόσο ασθένειες είναι ως επί το πλείστον ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, η Χρόνια Νεφρική Νόσος και η Καρδιαγγειακή Νόσος [8]. Μία πρόσφατη μεταανάλυση υποστηρίζει μάλιστα ότι η NAFLD αυξάνει τη θνησιμότητα από Χρόνια Νεφρική Νόσο και καρδιαγγειακά κατά 57% και τον κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 κατά περίπου δύο φορές [8]. Υπάρχουν επίσης μελέτες των τελευταίων ετών οι οποίες συσχετίζουν την NAFLD και με άλλα χρόνια νοσήματα, μεταξύ των οποίων η άπνοια ύπνου, ο καρκίνος του κόλον, η οστεοπόρωση, η ψωρίαση καθώς και ποικίλες ενδοκρινοπάθειες [8]. Πέρα από τις κλινικές συνέπειες του νοσήματος, η NAFLD έχει συσχετιστεί επίσης με μεγάλη οικονομική επιβάρυνση των νοσούντων καθώς και υποβάθμιση της ποιότητας ζωής τους. Οι Sayiner et al. υποστηρίζουν ότι όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο της νόσου τόσο πιο αρνητική η επίδρασή της στην ποιότητα ζωής των ασθενών [9].

1.2 Επιπολασμός

Η NAFLD συνιστά τη συνηθέστερη ασθένεια του ήπατος στο δυτικό κόσμο [10]. Ο επιπολασμός της νόσου, ωστόσο, είναι εξαιρετικά δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια, καθώς ένας μεγάλος αριθμός περιστατικών εμφανίζει φυσιολογικές βιοχημικές εξετάσεις, με αποτέλεσμα να παραμένει αδιάγνωστος [10]. Σε γενικές γραμμές, στο δυτικό κόσμο ο επιπολασμός φαίνεται να ανέρχεται στο 25% του γενικού πληθυσμού και στο 70% των παχύσαρκων και των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, ενώ και στην Κίνα, την Κορέα και την Ιαπωνία ο αριθμός των περιστατικών με NAFLD έχει αυξηθεί κατά τρεις με τέσσερις φορές στη διάρκεια των τελευταίων τριών ετών, καθιστώντας τον επιπολασμό του νοσήματος και σε αυτές τις χώρες παρόμοιο με αυτόν στο δυτικό κόσμο (15-30%) [10].

Η ετήσια επίπτωση της νόσου επίσης δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια, κυρίως λόγω της απουσίας μελετών εστιασμένων προς αυτήν την κατεύθυνση. Όταν εκτιμάται με βάση τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα ή/και την υπερηχογραφία, φαίνεται ότι ανέρχεται στα 20-86 περιστατικά /1000 ανθρωποέτη, ενώ με βάση τη μαγνητική φασματοσκοπία φαίνεται να κυμαίνεται στα 34 περιστατικά / 1000 ανθρωποέτη [34]. Σε κάθε περίπτωση η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι τα περιστατικά με NAFLD αναμένεται να αυξηθούν μέσα στα επόμενα έτη και ιδίως στο δυτικό κόσμο, παράλληλα και με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας [2].

1.3 Παράγοντες Κινδύνου

Η NAFLD συνιστά πολυπαραγοντική νόσο, με πολυάριθμους δημογραφικούς, γενετικούς, κλινικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου να εμπλέκονται στην εμφάνιση και εξέλιξή της. Στους δημογραφικούς παράγοντες κινδύνου για τη νόσο φαίνεται να ανήκουν χαρακτηριστικά του πληθυσμού τα οποία αφορούν τη φυλή/εθνικότητα, το φύλο και την ηλικία, στους γενετικούς συγκεκριμένοι νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με μία αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ή και με ταχεία εξέλιξη του εν λόγω νοσήματος στον πληθυσμό, ενώ στους κλινικούς πολυάριθμες μεταβολικές καταστάσεις οι οποίες εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την εκδήλωση και εξέλιξη της νόσου. Τέλος, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται αφενός σε όλες εκείνες τις συμπεριφορές που σχετίζονται με τη διατροφή και τη φυσική δραστηριότητα και οι οποίες έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της παχυσαρκίας και αφετέρου στο κάπνισμα.

1.3.1 Δημογραφικοί

Παρότι η NAFLD δύναται να επηρεάσει άτομα όλων των εθνικοτήτων απαντάται συνηθέστερα στους Ισπανόφωνους πληθυσμούς με επιπολασμό 45% έναντι των μη Ισπανόφωνων λευκών όπου ο επιπολασμός ανέρχεται στο 33% και των Αφρικανών Αμερικάνων όπου ο επιπολασμός αγγίζει το 24% [4, 11].

Η εν λόγω παρατήρηση έστρεψε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στην αναζήτηση πιθανών γενετικών αιτιών και οδήγησε έτσι στη συσχέτιση του μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού I148M στο γονίδιο της PNPLA3 -patatin-like phospholipase domain-containing protein 3- με την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Οι μελέτες έχουν δείξει διαφορές ως προς τη συχνότητα εμφάνισης του συγκεκριμένου πολυμορφισμού σε άτομα διαφορετικών φυλών, γεγονός το οποίο δύναται να ερμηνεύσει τις παρατηρούμενες διαφορές ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης NAFLD σε άτομα διαφορετικών εθνικοτήτων [4]. Περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση και εξέλιξη της νόσου παρατίθενται σε επόμενη ενότητα.

Όσον αφορά την ηλικία, περιστατικά με διαγνωσμένη NAFLD έχουν καταγραφεί ακόμη και σε παιδιά ηλικίας δύο ετών, ωστόσο ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας [4]. Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται επίσης και η πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε κίρρωση καθώς και η θνησιμότητα [7].

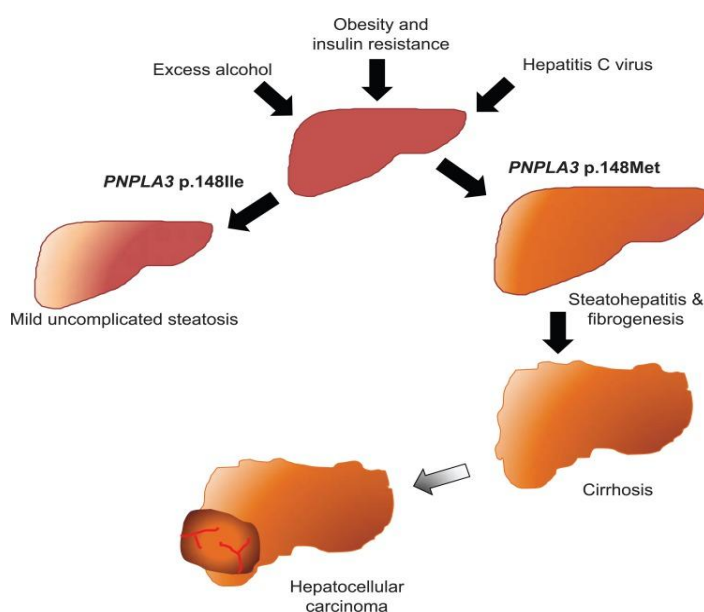
Σχετικά με το φύλο, δεδομένα σύγχρονων, παγκόσμιων επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν ότι το νόσημα απαντάται συνηθέστερα στους άντρες από ότι στις γυναίκες [7]. Ενδεικτικά, σε μία μελέτη με πληθυσμό 26527 άτομα τα οποία υποβλήθηκαν σε γενικές ιατρικές εξετάσεις, ο επιπολασμός της νόσου στους άνδρες ήταν 31% ενώ στις γυναίκες 16% [7]. Στο ανδρικό φύλο, μάλιστα, η νόσος εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία από ότι στο γυναικείο φύλο πιθανά λόγω της προστατευτικής επίδρασης των οιστρογόνων στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα, οι άνδρες νοσούν συνήθως στην τέταρτη δεκαετία της ζωής τους και ο επιπολασμός της νόσου ξεκινά να φθίνει στην ηλικία των 50 με 60 ετών, ενώ οι γυναίκες συνήθως στην έκτη δεκαετία της ζωής τους και ο επιπολασμός ξεκινά να μειώνεται στην έβδομη [4, 12].

1.3.2 Γενετικοί

Η ποικιλομορφία όσον αφορά τη φαινοτυπική έκφραση της νόσου σε άτομα τα οποία φαίνεται να έχουν παρόμοιους κατά τα άλλα παράγοντες κινδύνου, υποδεικνύει τη συνεισφορά του γενετικού υποβάθρου στον κίνδυνο εκδήλωσης καθώς και στην εξέλιξη της NAFLD [13]. Μάλιστα, μία πολύ πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, στην οποία διερευνήθηκε η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στα δίδυμα αδέρφια και τους γονείς των διαγνωσμένων με NAFLD ασθενών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κληρονομικότητα της νόσου ανέρχεται περίπου στο 39% [4]. Μελέτες σε δίδυμα αδέρφια υποστηρίζουν επίσης την ύπαρξη κληρονομικότητας όσον αφορά τις τιμές βιοχημικών δεικτών οι οποίοι συσχετίζονται με την κατάσταση και λειτουργία του ήπατος [13].

Πολυάριθμοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) έχουν συσχετιστεί τόσο με την εκδήλωση όσο και με την εξέλιξη της νόσου σε NASH, με αποτέλεσμα η NAFLD να θεωρείται μία «πολυγονιακή» ασθένεια. Μέχρι στιγμής, η πιο ισχυρή συσχέτιση που έχει παρατηρηθεί φαίνεται να είναι μεταξύ του πολυμορφισμού rs738409 C>G στο γονίδιο της PNPLA3, ο οποίος οδηγεί σε υποκατάσταση της ισολευκίνης με μεθειονίνη στη θέση 148 (I148M) και της εμφάνισης ηπατικής στεάτωσης [13]. Στους ανθρώπους το γονίδιο της PNPLA3 κωδικοποιεί την αδιπονουτρίνη, μία μεμβρανική πρωτεΐνη 481 αμινοξέων η οποία εκφράζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και την επιφάνεια των σταγονιδίων λίπους στα ηπατοκύτταρα και τα λιποκύτταρα [13]. Η έκφρασή της στο ήπαρ ευνοείται μετά την κατανάλωση τροφής καθώς και λόγω ινσουλινοαντίστασης επαγόμενης από την περίσσεια λιπαρών οξέων και τη δράση του κύριου ρυθμιστή της λιπογένεσης SREBP-1c -Sterol regulatory element-binding protein 1-

[13]. Παρότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης της εν λόγω πρωτεΐνης παραμένει ένα ανοιχτό πεδίο επιστημονικής έρευνας, φαίνεται ότι η υποκατάσταση της ισολευκίνης με μεθειονίνη οδηγεί σε απώλεια της λειτουργικότητάς της, με αποτέλεσμα την εξασθένηση του καταβολισμού των λιπιδίων και την τροποποίηση της δομής των σταγονιδίων λίπους και της έκκρισης των VLDL λιποπρωτεϊνών, γεγονός το οποίο οδηγεί τελικά στην ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων [4, 14]. Στους φορείς του συγκεκριμένου πολυμορφισμού, διάφοροι στρεσογόνοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μεταξύ των οποίων η παχυσαρκία, η ινσουλινοαντίσταση, η υπερβάλλουσα πρόσληψη αλκοόλ και η χρόνια ηπατίτιδα C μπορούν να πυροδοτήσουν ευκολότερα την ηπατική καταστροφή, αυξάνοντας επίσης τον κίνδυνο στεατοηπατίτιδας, ηπατικής κίρρωσης καθώς και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, όπως φαίνεται στο σχήμα που ακολουθεί [4, 13, 14]. (Σχήμα 1.3.2.1)



Σχήμα 1.3.2.1: Ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός I148M στο γονίδιο της PNPLA3 και η προοδευτική ηπατική καταστροφή

Άλλοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί οι οποίοι έχει βρεθεί να συσχετίζονται με την ηπατική στεάτωση καθώς και με άλλα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ασθενών με NAFLD είναι ο πολυμορφισμός rs2228603 στο γονίδιο NCAN, ο rs4240624 στο γονίδιο της ρυθμιστικής β-υπομονάδας της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1 (PPP1R3B), ο rs780094 στο γονίδιο της ρυθμιστικής πρωτεΐνης της γλυκοκινάσης (GCKR) και ο rs12137855 στο γονίδιο της λυσοφωσφολιπάσης τύπου-1 (LYPLAL1) [13]. Το γονίδιο NCAN κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Neurocan η οποία φαίνεται να εμπλέκεται στη ρύθμιση της κυτταρικής προσκόλλησης καθώς

και στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών[13] . Η παρουσία του συγκεκριμένου μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αυτή έχει συσχετιστεί θετικά με την παρουσία ιστολογικά διαγνωσμένης στεάτωσης [13]. Η ρυθμιστική πρωτεΐνη της γλυκοκινάσης (GCKR) εμπλέκεται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και η λυσοφωσφολιπάση τύπου-1 συνεργιστικά με την PNPLA3 στο καταβολισμό των τριγλυκεριδίων [13]. Ένας ακόμη μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός ο οποίος φαίνεται να παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το αυξημένο ηπατικό περιεχόμενο τριγλυκεριδίων, τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών ορού και τα μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών ορού είναι ο rs58542926 C>T στο γονίδιο TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) [15]. Η συγκεκριμένη αντικατάσταση οδηγεί σε υποκατάσταση της λυσίνης με γλουταμινικό οξύ στη θέση 167 (E167K) [15]. Τέλος, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία αναφέρονται ορισμένοι ακόμη μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί οι οποίοι φαίνεται να προδιαθέτουν για την εξέλιξη της νόσου, μεταξύ των οποίων ο rs2645424 στο χρωμόσωμα 8 στο γονίδιο FDFT1, ο rs343062 στο χρωμόσωμα 7 και ο rs1227756 στο χρωμόσωμα 10 στο γονίδιο COL13A1 και ο rs887304 στο χρωμόσωμα 12 στο γονίδιο EFCAB4B, ωστόσο τα ευρήματα αυτά απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση [13].

Θεωρώντας την συσσώρευση λίπους εντός των ηπατοκυττάρων σαν το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου, ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν, επίσης, ότι τα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν μόρια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και συγκεκριμένα στην πρόσληψη, σύνθεση, αποθήκευση και κινητοποίηση των λιπιδίων από και προς το ήπαρ θα μπορούσαν να επηρεάζουν την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό [13]. Επιπλέον, δεδομένης της άμεσης σύνδεσης της νόσου με την ινσουλινοαντίσταση, το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, η παρουσία ορισμένων πολυμορφισμών σε γονίδια τα οποία κωδικοποιούν μόρια που εμπλέκονται σε αυτές τις διεργασίες φαίνεται επίσης να εμφανίζει θετική συσχέτιση με την εκδήλωση και εξέλιξη της NAFLD [13].

1.3.3 Κλινικοί

Η NAFLD θεωρείται κατά πολλούς η ηπατική εκδήλωση του Μεταβολικού Συνδρόμου. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια NCEP -National Cholesterol Educational Program- ATP III ένα άτομο θεωρείται ότι έχει Μεταβολικό Σύνδρομο όταν φέρει τουλάχιστον τρεις εκ των πέντε ακόλουθων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου: κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης > 102 cm για τους άνδρες και > 88 για τις γυναίκες), αυξημένα

τριγλυκερίδια ορού (>150 mg/dl ή θεραπεία για τις υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων), μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης (<40 mg/dl στους άνδρες, <50 mg/dl για τις γυναίκες ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής για τα χαμηλά επίπεδα HDL), υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση >130 mmHg ή διαστολική >85 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής) και διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (≥ 100 mg/dL ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το 99% των ασθενών με διαγνωσμένη NAFLD φέρει τουλάχιστον ένα από τα παραπάνω κριτήρια, ενώ το 33% αυτών φέρει όλα τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου [16].

Σε γενικές γραμμές, η παχυσαρκία φαίνεται να εμφανίζει την ισχυρότερη συσχέτιση με τον κίνδυνο εκδήλωσης NAFLD [10]. Δεδομένα σύγχρονων επιδημιολογικών μελετών υποστηρίζουν ότι ο επιπολασμός της NAFLD στα παχύσαρκα παιδιά και τους παχύσαρκους ενήλικες κυμαίνεται από 57 ως 74 % και από 22 ως 58% αντίστοιχα, ανάλογα πάντα με τον πληθυσμό αναφοράς [17]. Η παχυσαρκία φαίνεται να συσχετίζεται και με την εξέλιξη της νόσου, με τη στεατοηπατίτιδα να απαντάται στο 40 με 100% των παχύσαρκων ενηλίκων και στο 15-25% των παχύσαρκων παιδιών [16, 17]. Η κατανομή του λίπους φαίνεται, επίσης, να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου. Δεδομένου ότι η πιθανότητα λιπόλυσης στον κοιλιακό λιπώδη ιστό είναι μεγαλύτερη από ότι στον υποδόριο, τα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου. Κατά συνέπεια, η τιμή της περιφέρειας μέσης καθώς και η τιμή του λόγου περιφέρειας μέσης/ισχύου συνιστούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της NAFLD, με αποτέλεσμα τα άτομα με κεντρική εναπόθεση λίπους να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, ακόμη και ανεξάρτητα από την τιμή του δείκτη μάζας σώματός τους [16, 17].

Όσον αφορά μία άλλη πτυχή του μεταβολικού συνδρόμου, τη διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, πολλές μελέτες υποδεικνύουν μία ισχυρή θετική συσχέτιση τόσο του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 με την εμφάνιση της NASH σε ενήλικα άτομα, όσο και της παρουσίας Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 με όλο το φάσμα της NAFLD. Μάλιστα, η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η σχέση του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 με την εκδήλωση της νόσου είναι αμφίδρομη [10]. Από την μία πλευρά, η παρουσία Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης NAFLD. Επιπλέον, ο διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης σε συνδυασμό με την πιθανή παρουσία ανεβασμένων τιμών για τα τριγλυκερίδια ορού σε ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωσμένη NAFLD και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να αυξάνει και τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε NASH καθώς και τη θνησιμότητα λόγω

κίρρωσης [10]. Ενδεικτικά, μία προοπτική μελέτη 100 ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι ο επιπολασμός της NASH στα άτομα αυτά ήταν 49%. Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη θνησιμότητα λόγω κίρρωσης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως [17]. Από την άλλη πλευρά, φαίνεται πως και οι ασθενείς με NAFLD έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, με τον κίνδυνο, μάλιστα, να αυξάνεται καθώς αυξάνεται η σοβαρότητα της νόσου [8].

Σχετικά με το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με NAFLD, σύμφωνα με στοιχεία από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH) το 20 με 80% των διαγνωσμένων ασθενών εμφανίζει δυσλιπιδαιμία [17]. Πιο συγκεκριμένα, το λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων με διαγνωσμένη NAFLD χαρακτηρίζεται συνήθως από υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων ορού, LDL χοληστερόλης, VLDL χοληστερόλης καθώς και από χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης, ενώ πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τους ασθενείς με ηπατική στεάτωση, η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι σε περισσότερους από τους μισούς -64% αυτών- απαντάται υπετριγλυκεριδαιμία και στο 30 με 42% αυτών χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης [6, 17]. Η σχέση της δυσλιπιδαιμίας με την NAFLD είναι επίσης αμφίδρομη με την πρώτη να συνιστά τόσο κλινικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου όσο και βασική επιπλοκή αυτής, η οποία αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών. Σύμφωνα με τους Clark et al. τα άτομα με τιμές τριγλυκεριδίων ορού >200 mg/dl εμφανίζουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου συγκριτικά με τα άτομα τα οποία έχουν φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων, ενώ και τιμές της HDL<35 mg/dl φαίνεται να διπλασιάζουν τον κίνδυνο για την εκδήλωση της νόσου [18].

Οι Cotrim et al. κατέγραψαν 64% επιπολασμό της υπέρτασης μεταξύ των ασθενών με NAFLD. Η υπέρταση και ιδίως η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την NAFLD, ακόμη και σε μη παχύσαρκους και μη διαβητικούς ασθενείς και φαίνεται επίσης να αυξάνει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε NASH [17].

Τέλος, πρόσφατη βιβλιογραφία προτείνει τον υποθυρεοειδισμό, τον υπογοναδισμό, την άπνοια ύπνου, την υπερουριχαιμία καθώς και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της NAFLD [7].

1.3.4 Περιβαλλοντικοί- Συμπεριφορικοί

Αν και οι διατροφικές συνήθειες καθώς και τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ενός ατόμου είναι εξαιρετικά δύσκολο να προσδιοριστούν με ακρίβεια, είτε προοπτικά είτε αναδρομικά, η βιβλιογραφία αναδεικνύει την ύπαρξη μιας θετικής συσχέτισης ανάμεσα σε ορισμένες διατροφικές συμπεριφορές και τη σύσταση της δίαιτας ενός ατόμου καθώς και ανάμεσα στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας με τον κίνδυνο εκδήλωσης ηπατικής στεάτωσης [4].

Η πλειοψηφία των ασθενών με NAFLD φαίνεται να έχει αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Η αυξημένη αυτή θερμιδική πρόσληψη είτε οφείλεται στην κατανάλωση ενεργειακά πυκνών γευμάτων, είτε σε αύξηση του μεγέθους της καταναλισκόμενης μερίδας, είτε είναι συνέπεια ενός διαταραγμένου γευματικού προτύπου, συνιστά παράγοντα κινδύνου για την παχυσαρκία και κατά επέκταση και την εκδήλωση της NAFLD [19].

Όσον αφορά τη σύσταση της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά, η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων κυρίως απλών, όπως γλυκόζης και φρουκτόζης, έχει ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση ηπατικής στεάτωσης [19]. Συγχρονικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατά μέσο όρο κατανάλωση αναψυκτικών, τα οποία περιέχουν υψηλή συγκέντρωση φρουκτόζης, στους ασθενείς με NAFLD είναι τουλάχιστον διπλάσια συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό [19]. Η συνολική πρόσληψη υδατανθράκων αλλά και η πρόσληψη απλών σακχάρων φαίνεται να είναι επίσης μεγαλύτερη στους ασθενείς με NASH συγκριτικά με τους ασθενείς με απλή στεάτωση, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει την σχέση της υπερβάλλουσας κατανάλωσης υδατανθράκων όχι μόνο με την εμφάνιση αλλά και με την εξέλιξη της νόσου [19]. Ο μηχανισμός συσχέτισης συνοψίζεται ως εξής: Η υπερβάλλουσα πρόσληψη υδατανθράκων οδηγεί σε απότομη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων και τελικά σε αυξημένη de novo ηπατική λιπογένεση, μέσω ενεργοποίησης του SREBP-1c [19]. Όσον αφορά τη σύσταση της δίαιτας σε λίπος, η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι και αυτή και ιδιαίτερα η διαιτητική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων είναι σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD ή NASH συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι ένα διατροφικό πρότυπο με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος δύναται να επάγει την ηπατική στεάτωση, τη φλεγμονή, την ινσουλινοαντίσταση και την αύξηση του TNFα, με αποτέλεσμα, σήμερα, η υπερβάλλουσα κατανάλωση λίπους και ιδίως κορεσμένου να θεωρείται κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου [19]. Η

αυξημένη κατανάλωση διαιτητικής χοληστερόλης έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της NAFLD και φαίνεται να είναι επίσης μεγαλύτερη στους ασθενείς με NAFLD συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό [19]. Τέλος, παρότι η συνολική διαιτητική πρόσληψη λίπους είναι αυξημένη στα άτομα που νοσούν, η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και ιδίως ω-3 λιπαρών οξέων στα άτομα αυτά είναι σημαντικά μειωμένη σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [19].

Όσον αφορά τα μικροθρεπτικά συστατικά, καθότι το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στην παθογένεση και την εξέλιξη της νόσου, όπως περιγράφεται αναλυτικότερα σε επόμενη ενότητα, ένα χαμηλό σε αντιοξειδωτικά διατροφικό πρότυπο το οποίο χαρακτηρίζεται πιθανά από χαμηλή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης E ή/και ψευδαργύρου, έχει συσχετιστεί θετικά με τον αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου [20]. Επίσης, η ανεπάρκεια βιταμίνης D φαίνεται να συσχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση, το μεταβολικό σύνδρομο καθώς και τη εμφάνιση της NAFLD. Μάλιστα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D εμφανίζει θετική συσχέτιση και με τη σοβαρότητα της νόσου και το βαθμό ηπατικής ίνωσης, πιθανά λόγω της συσχέτισης της έλλειψής της με την παρουσία εντονότερου οξειδωτικού στρες [19]. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά και στην ύπαρξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ της χαμηλής σε χολίνη δίαιτας και της εμφάνισης λιπώδους ήπατος αλλά και γενικά της ηπατικής καταστροφής. Ωστόσο η διαιτητική απαίτηση σε χολίνη φαίνεται να επηρεάζεται από τα επίπεδα οιστρογόνων αλλά και από την παρουσία συγκεκριμένων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών σε γονίδια τα οποία εμπλέκονται στο μεταβολισμό της χολίνης και του φυλλικού οξέος, με τη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη χολίνης να εμφανίζει θετική συσχέτιση με την παρουσία ίνωσης μόνο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με NAFLD [20].

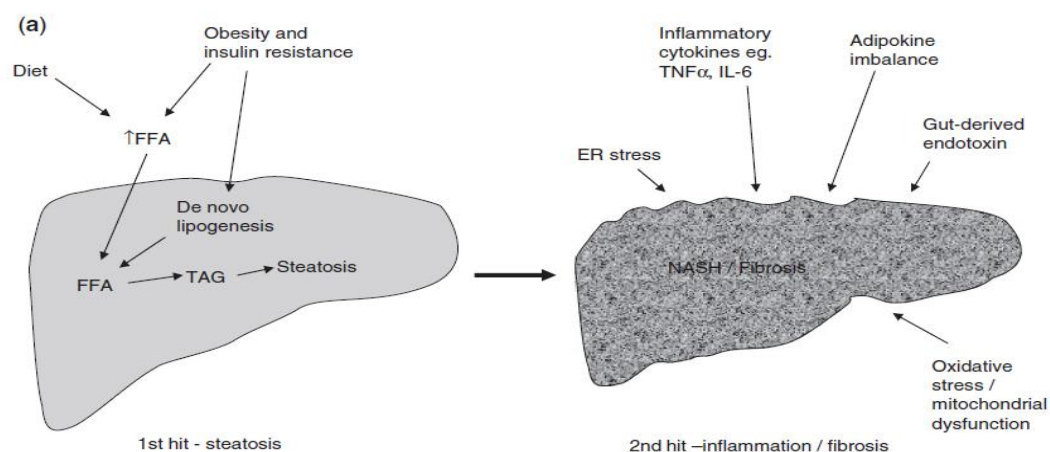
Κατά αντιστοιχεία με τις διατροφικές συνήθειες, ο καθιστικός τρόπος ζωής και το κάπνισμα συνιστούν επίσης παράγοντες κινδύνου για τη νόσο. Η καθιστική ζωή έχει συσχετιστεί θετικά με την ιστολογικά επιβεβαιωμένη επιβάρυνση της ηπατικής στεάτωσης, ενώ όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες το 2011 οι Zein et al. δημοσίευσαν την πρώτη μελέτη τα αποτελέσματα της οποίας υποστήριξαν ότι το κάπνισμα πιθανά σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ίνωσης στους ασθενείς με NAFLD, επισημαίνοντας ότι δύναται να επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου [21]. Τα αποτελέσματά τους ήρθαν σε συμφωνία με μελέτες των προηγούμενων χρόνων σε ζωικά μοντέλα [21].

Σε κάθε περίπτωση, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη συσχέτιση συγκεκριμένων συμπεριφορών και συνηθειών με την εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD.

1.4 Παθοφυσιολογία

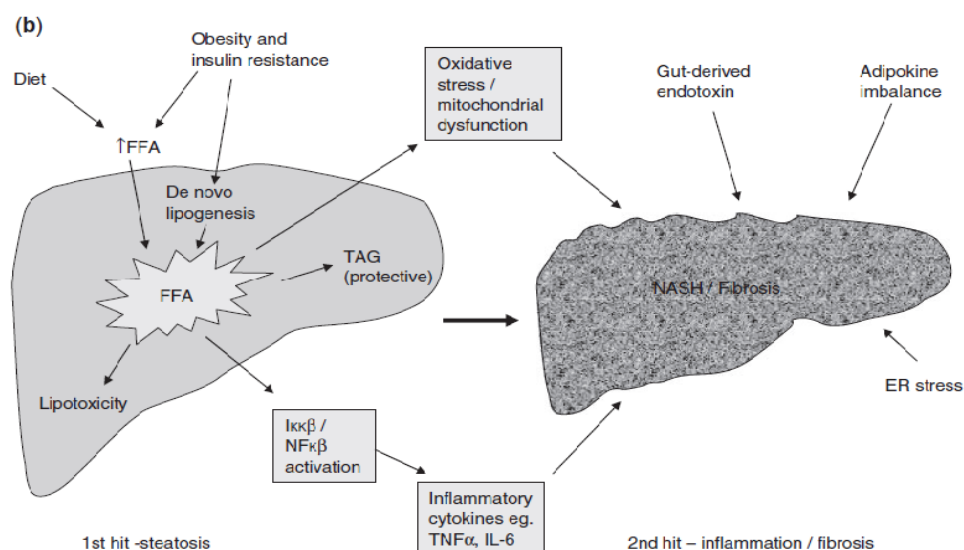
Αν και η παθοφυσιολογία τόσο της NAFLD όσο και της NASH δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως, τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος όσον αφορά την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της νόσου[22].

Οι αρχικές υποθέσεις όσον αφορά την παθοφυσιολογική ερμηνεία του νοσήματος βασίστηκαν στην “θεωρία των δύο χτυπημάτων”, όπως αυτή προτάθηκε από τους Day et al. το 1998 [23]. Σύμφωνα με αυτή, μία υψηλή σε λίπος διαίτα ή/και η παρουσία παχυσαρκίας ή/και ινσουλινοαντίστασης επάγει την ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων, η οποία συνιστά το “πρώτο χτύπημα” και η οποία με τη σειρά της καθιστά το ήπαρ περισσότερο ευαίσθητο σε βλάβες προκαλούμενες από “δεύτερα χτυπήματα”, όπως ενδεικτικά η δράση φλεγμονωδών κυτταροκινών, η δράση των λιποκυτταροκινών, η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και το οξειδωτικό στρες, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου καθώς και η παραγωγή ενδοτοξινών από την εντερική μικροχλωρίδα, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν στη φλεγμονή, την ίνωση και τον κυτταρικό θάνατο, χαρακτηριστικά της NASH [23] . **(Σχήμα 1.4.1)**



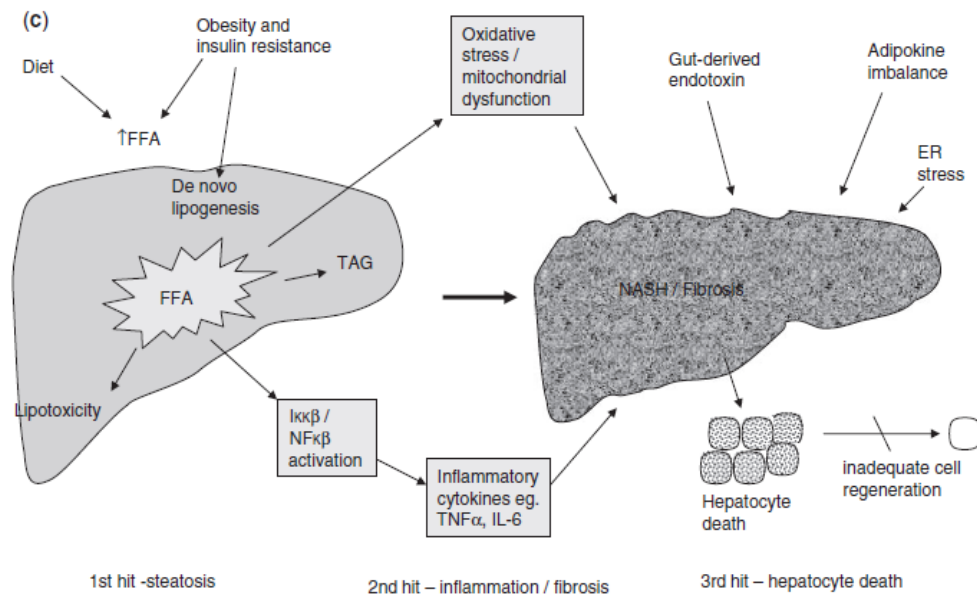
Σχήμα 1.4.1 : Η “θεωρία των δύο χτυπημάτων” για την παθοφυσιολογική ερμηνεία του νοσήματος [23]

Στη συνέχεια, ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην επαγωγή της ηπατικής καταστροφής αναδείχθηκε στη βιβλιογραφία, με αποτέλεσμα την επαναδιατύπωση της “θεωρίας των δύο χτυπημάτων” ως “τροποποιημένη θεωρία των δύο χτυπημάτων”. Σύμφωνα με την τελευταία, η συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και όχι τριγλυκεριδίων στο ήπαρ επάγει στη συνέχεια την αύξηση του οξειδωτικού στρες και την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών και μέσω αυτών οδηγεί τελικά στην ηπατοπάθεια [23]. Από αυτή τη σκοπιά, η συσσώρευση των τριγλυκεριδίων φαίνεται να συνιστά έναν προσαρμοστικό και προστατευτικό μηχανισμό έναντι της ηπατικής καταστροφής[23]. **(Σχήμα 1.4.2)**



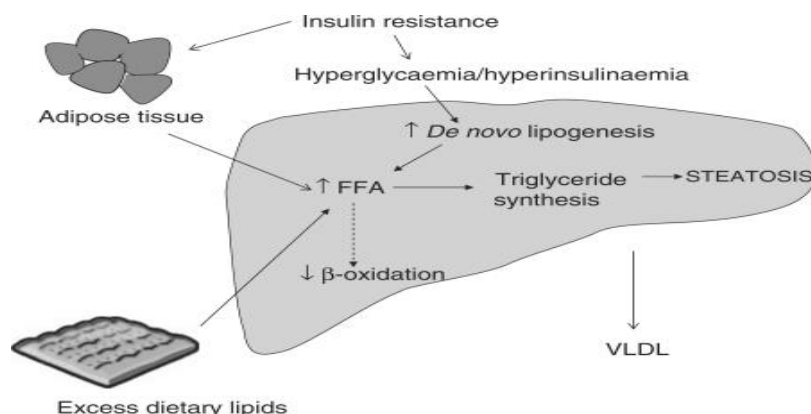
Σχήμα 1.4.2: Η “τροποποιημένη θεωρία των δύο χτυπημάτων” για την παθοφυσιολογική ερμηνεία του νοσήματος [23]

Αργότερα, στην παθοφυσιολογική ερμηνεία της νόσου συμπεριλήφθηκε και ο συνδυασμός κυτταρικού θανάτου των ηπατοκυττάρων με τη μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των ώριμων ηπατοκυττάρων παρουσία οξειδωτικού στρες, μιας και η εξέλιξη της νόσου σε ίνωση/κίρρωση φάνηκε να εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της ηπατικής αναγέννησης. (“θεωρία των τριών χτυπημάτων”) [23]. **(Σχήμα 1.4.3)**



Σχήμα 1.4.3 : Η “ θεωρία των τριών χτυπημάτων” για την παθοφυσιολογική ερμηνεία του νοσήματος [23]

Με βάση τα παραπάνω, το 2010 οι Tigi et al. διατύπωσαν τη “θεωρία των πολλαπλών παράλληλων χτυπημάτων”, η οποία θεωρείται σήμερα το πιο ακριβές μοντέλο για την ερμηνεία της παθοφυσιολογίας της NAFLD. Σε γενικές γραμμές, το λιπώδες ήπαρ είναι συνέπεια της συσσώρευσης λιπιδίων, στην οποία εμπλέκονται πολύ μηχανισμοί, όπως: 1) η αυξημένη παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων εξαιτίας της αυξημένης λιπόλυσης τόσο από το λιπώδη ιστό ή/και λόγω της αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης λίπους 2) η μειωμένη οξείδωση ελεύθερων λιπαρών οξέων 3) η αυξημένη ηπατική de novo λιπογένεση και 4) η μειωμένη ηπατική έκκριση VLDL λιποπρωτεϊνών [24]. **(Σχήμα 1.4.4)**



Σχήμα 1.4.4: Μηχανισμοί συσσώρευσης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ [24]

Η “θεωρία των πολλαπλών παράλληλων χτυπημάτων” υποστηρίζει ότι μία ποικιλία πολλαπλών παθοφυσιολογικών διεργασιών (“χτυπημάτων”), η πλειοψηφία των οποίων περιγράφεται ακολούθως, δρα παράλληλα και όχι διαδοχικά με τελική συνέπεια την ηπατική φλεγμονή, η οποία δύναται να προηγείται της στεάτωσης στη NASH. [24]

Η ινσουλινοαντίσταση συνιστά ένα από τα πολλαπλά παράλληλα “χτυπήματα” τα οποία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της στεάτωσης αλλά και της NASH καθώς οδηγεί τόσο σε αυξημένη ηπατική de novo λιπογένεση όσο και σε αδυναμία παρεμπόδισης της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό [25]. Πιο συγκεκριμένα και όσον αφορά την ηπατική de novo λιπογένεση, φαίνεται ότι η υπερινσουλιναμία παρουσία ινσουλινοαντίστασης, οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα SREBP-1 ο οποίος με τη σειρά του εμπλέκεται στην έκφραση γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα που συμμετέχουν στη de novo λιπογένεση[23]. Όσον αφορά την επίδραση της ινσουλινοαντίστασης στη λιπόλυση, υπό φυσιολογικές συνθήκες η ινσουλίνη καταστέλλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, ωστόσο στα άτομα με ινσουλινοαντίσταση, η εν λόγω καταστολή είναι εξασθενημένη με αποτέλεσμα την αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό στο ήπαρ [25].

Η διαταραγμένη λειτουργία του λιπώδους ιστού στους ασθενείς με NAFLD συνιστά επίσης μία εκ των παράλληλων διεργασιών που εμπλέκονται στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου[25]. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί η ενδοκρινής λειτουργία του λιπώδους ιστού και η συμβολή του στη ρύθμιση των επιπέδων φλεγμονής μέσω της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών και λιποκυτταροκινών. Από τις λιποκυτταροκίνες οι πιο καλά μελετημένες φαίνεται να είναι η λεπτίνη και η αντιπονεκτίνη, με την πρώτη να εκκρίνεται από

τα ώριμα λιποκύτταρα και μεταξύ άλλων να παρεμποδίζει τη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ, μέσω της μείωσης της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα SREBP-1 [25]. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης στους παχύσαρκους ασθενείς σαν συνέπεια της αντίστασης σε αυτή φαίνεται να διαδραματίζουν επίσης ρόλο στην εμφάνιση της ίνωσης, όπως αποδεικνύεται από *in vitro* πειράματα και πειράματα σε ζωικά πρότυπα. Σε κάθε περίπτωση απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε ασθενείς με NAFLD ή NASH ώστε να αποσαφηνιστεί ο ακριβής ρόλος της συγκεκριμένης ορμόνης στην παθογένεση της νόσου [25]. Η έκκριση της αντιπονεκτίνης, από την άλλη πλευρά, είναι αντιστρόφως ανάλογη του ποσοστού σωματικού λίπους και φαίνεται να είναι μειωμένη στα παχύσαρκα άτομα και στους ασθενείς με NAFLD [25]. Η εν λόγω κυτταροκίνη η οποία εκκρίνεται επίσης από το λιπώδη ιστό, έχει αντιφλεγμονώδεις και ηπατοπροστατευτικές δράσεις, ενώ φαίνεται να αυξάνει και την ευαισθησία στην ινσουλίνη [25].

Το οξειδωτικό στρες συνδυαστικά με τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων εμπλέκονται επίσης στην παθογένεση της NAFLD, με τα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου να συσχετίζονται θετικά με μεγαλύτερο βαθμό οξειδωτικού στρες [23]. Συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, οι ασθενείς με NAFLD/NASH φαίνεται να έχουν αυξημένα επίπεδα ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) καθώς και προϊόντων υπεροξειδωσής λιπιδίων αλλά και μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Gpx), η καταλάση και άλλες αντιοξειδωτικές ενώσεις όπως η γλουταθειόνη (GSH) [26]. Όσον αφορά τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, είναι γνωστό ότι σε κάθε ηπατοκύτταρο απαντώνται περίπου 800 μιτοχόνδρια [27]. Σε γενικές γραμμές τα μιτοχόνδρια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας καθώς τόσο τα σάκχαρα όσο και τα λιπαρά οξέα υφίστανται β οξείδωση σε αυτά με σκοπό την παραγωγή ακετύλο-CoA. Τα μιτοχόνδρια αποτελούν επίσης ρυθμιστές της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS). Υπό φυσιολογικές συνθήκες περίπου το 1 με 2% της μιτοχονδριακής πρόσληψης οξυγόνου οδηγεί στο σχηματισμό ROS [27]. Ωστόσο στα άτομα με NAFLD η εντονότερη β οξείδωση σαν συνέπεια της συσσώρευσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα οδηγεί σε υπερπαραγωγή ROS, η οποία με τη σειρά της συνεπάγεται καταστροφή κυτταρικών συστατικών συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων, των πρωτεϊνών, των νουκλεϊκών οξέων και τελικά επαγωγή του οξειδωτικού στρες και κυτταρική απόπτωση [23, 27]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση των αυξημένων τιμών ορισμένων προϊόντων υπεροξειδωσής λιπιδίων, μεταξύ των οποίων της κυκλοοξυγενάσης (COX) και της λιποξυγενάσης (LOX) με το στάδιο της νόσου καθώς και υψηλότερα επίπεδα μηλονικής διαλδεύδης (MDA) και

συζευγμένων διενίων (CD) στους ασθενείς με NAFLD [28, 29]. Πρέπει να αναφερθεί ότι το οξειδωτικό στρες πυροδοτεί ακόμη την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών επάγωντας τελικά την προοδευτική ηπατική καταστροφή [27]. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων μπορεί να είναι συνέπεια γενετικών αιτιών ή/και της γήρανσης ενώ και η ινσουλινοαντίσταση φαίνεται να συνδέεται με αυτή, μέσω πολυάριθμων μηχανισμών όπως ενδεικτικά μέσω επαγωγής της μείωσης του μεγέθους και της πυκνότητας των μιτοχονδρίων καθώς και μέσω μείωσης της δραστηριότητας των μιτοχονδριακών ενζύμων [27].

Άλλοι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην εμφάνιση της NASH είναι το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, το οποίο μπορεί να συσχετίζεται με ένα πλήθος βιολογικών στρεσογόνων καταστάσεων όπως η υπερινσουλιναίμία και η υπεργλυκαιμία και το οποίο μπορεί να ενεργοποιήσει ποικίλα μονοπάτια που οδηγούν επίσης στην ινσουλινοαντίσταση, τη φλεγμονή, την απόπτωση και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, καθώς και η βακτηριακή υπερανάπτυξη εντός του πεπτικού σωλήνα [23]. Η πρώτη υπόθεση για τη συσχέτιση της εντερικής μικροχλωρίδας με τη συγκεκριμένη νόσο διατυπώθηκε περισσότερο από 20 έτη πριν όταν διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη εμφάνιζαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν NAFLD. Έκτοτε, η συμβολή της εντερικής μικροχλωρίδας στην παθογένεση της νόσου συγκεντρώνει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας η οποία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι επαγόμενες της βακτηριακής υπερανάπτυξης παραγωγή αιθανόλης και απελευθέρωση λιποπολυσακχαριτών από το εντερικό μικροβίωμα δύνανται να ενεργοποιήσουν τον TNF-α στα κύτταρα Kupffer και να επάγουν την ηπατική φλεγμονή [23].

Η στενά συνυφασμένη με τη στεάτωση χρόνια ηπατική φλεγμονή συνιστά το τελικό “χτύπημα” στο μοντέλο των Tigli et al. και μεσολαβείται σε μεγάλο βαθμό από την ενεργοποίηση του φλεγμονώδους μονοπατιού Iκκ-β/NF-κβ [23]. Ο πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας NF-κβ συνιστά κύριο ρυθμιστή της φλεγμονώδους απόκρισης και πειράματα σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η ενεργοποίησή του συνδέεται με την αυξημένη ηπατική έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών μεταξύ των οποίων ο TNF-α, η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η ιντερλευκίνη 1-βήτα (IL-1β) καθώς και με την ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer [23]. Τα εν λόγω κύτταρα όπως και τα αστεροειδή κύτταρα του ήπατος παράγουν τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού (TGF-β) ο οποίος καταλύει το μετασχηματισμό των αστεροειδών κυττάρων σε μυοϊνοβλάστες και οι τιμές του οποίου έχουν βρεθεί επίσης αυξημένες τόσο σε ζωικά μοντέλα στα οποία έχει γίνει επαγωγή της NAFLD όσο και σε ασθενείς με ηπατική ίνωση

[30]. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυξημένα επίπεδα του TNF-α τόσο στο ήπαρ όσο και στον ορό έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με NASH και φαίνεται να εμφανίζουν θετική συσχέτιση με το βαθμό ηπατικής καταστροφής [25]. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού Iκκ-β/NF-κβ φαίνεται να συσχετίζεται θετικά και με την παρουσία ινσουλινοαντίστασης [25]. Ένα ακόμη φλεγμονώδες μονοπάτι το οποίο φαίνεται να ενεργοποιείται στην NAFLD είναι το μονοπάτι της JNK-AP-1. Η κινάση JNK (c-jun terminal kinase) ανήκει στις ενεργοποιούμενες από μιτογόνο πρωτεϊνικές κινάσες και εμπλέκεται στην επαγωγή της απόπτωσης των ηπατοκυττάρων και στην εξέλιξη της νόσου σε NASH [25]. Η αγγειογένεση φαίνεται να σχετίζεται, τέλος, με την εξέλιξη της νόσου σε NASH, με τα επίπεδα του αγγειακού αυξητικού ενδοθηλιακού παράγοντα (VEGF) στον ορό των ασθενών με NASH να εμφανίζονται συνήθως αυξημένα, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό [31].

1.5 Διάγνωση

Σε γενικές γραμμές, η διάγνωση της νόσου προϋποθέτει τον αποκλεισμό άλλης επιβαρυντικής για το ήπαρ παθοφυσιολογίας, όπως η ιογενής ηπατίτιδα, η οφειλόμενη στην ανεπάρκεια της α-1 αντιθρυψίνης χρόνια ηπατική βλάβη, η αιμοχρωμάτωση, η αυτοάνωση ηπατίτιδα τύπου 1 και τύπου 2, η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα και η νόσος Wilson. Προϋποθέτει επίσης τον αποκλεισμό της υπερκατανάλωσης αλκοολούχων ποτών (>10 γρ αλκοόλ ημερησίως για τις γυναίκες και >20 γρ για τους άνδρες) ή/και της λήψης ηπατοτοξικής φαρμακευτικής αγωγής, καθώς και την απεικονιστική ή ιστολογική επιβεβαίωση της ηπατικής στεάτωσης [3, 4].

1.5.1 Κλινική εικόνα - Συμπτωματολογία

Στους περισσότερους ασθενείς με NAFLD δεν εμφανίζεται συμπτωματολογία ενδεικτική της ηπατικής καταστροφής, με αποτέλεσμα η νόσος να θεωρείται στην πλειοψηφία των περιστατικών ασυμπτωματική και να διαγιγνώσκεται συνήθως τυχαία στα πλαίσια ενός εργαστηριακού ελέγχου ρουτίνας ή ενός υπερήχου για κάποιον άλλο λόγο[4]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, πριν από τη διάγνωση οι ασθενείς δηλώνουν πόνο εντοπισμένο στο δεξί άνω τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας και κόπωση, η οποία, ωστόσο, θα μπορούσε να αποδίδεται και στην παρουσία αποφρακτικής υπινικής άπνοιας, χαρακτηριστικό ενός μεγάλου αριθμού

παχύσαρκων ασθενών με NAFLD [32].

Στην κλινική εξέταση οι ασθενείς με NAFLD μπορεί να παρουσιάζουν ηπατομεγαλία ενώ μία πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι η αυξημένη ραχαιοαυχενική λιποϋπερτροφία συνιστά το βασικότερο χαρακτηριστικό το οποίο συσχετίζεται θετικά με τη σοβαρότητα της στεατοηπατίτιδας [32].

1.5.2 Εργαστηριακά ευρήματα - Βιοχημικοί δείκτες

Η χρήση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών για τη διαφοροδιάγνωση της νόσου δεν ενδείκνυται λόγω της μικρής ευαισθησίας, ειδικότητας και προγνωστικής αξίας τους. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, το 80 % των ασθενών με NAFLD φαίνεται να έχει τιμές αμινοτρανσφερασών εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ σε ορισμένους μόνο ασθενείς παρατηρούνται αυξημένες τιμές οι οποίες θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία ηπατικής στεάτωσης, φλεγμονής ή/και ίνωσης [3, 4]. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης ασπαρτικού (AST) και αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) μπορεί να εμφανίζονται από 1.5 ως 4 φορές αυξημένα αλλά σπάνια πάνω από 5 φορές από το ανώτερο αποδεκτό όριο στους ασθενείς με NAFLD [14]. Η αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) παρουσιάζει συνήθως μεγαλύτερη αύξηση συγκριτικά με την αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού (AST), ενώ τιμές του λόγου AST: ALT μεγαλύτερες της μονάδας φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με την πιο προχωρημένη έκβαση της νόσου [32]. Η τρανσπεπτιδάση του γάμα γλουταμινικού (γGT) και τα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης μπορεί επίσης να είναι αυξημένα σε ασθενείς με NAFLD [14].

Όσον αφορά τα επίπεδα αλβουμίνης και χολερυθρίνης, παρά το γεγονός ότι οι χαμηλές τιμές της αλβουμίνης και οι υψηλές τιμές της χολερυθρίνης φαίνεται να συσχετίζονται συνήθως με την παρουσία προχωρημένης ηπατικής νόσου, οι τιμές των δύο αυτών δεικτών καθώς και του χρόνου προθρομβίνης μπορεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων ακόμη και σε ασθενείς με την υποψία ηπατικής κίρρωσης [14]. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι περίπου στο 25% των ασθενών με NAFLD παρατηρούνται χαμηλοί τίτλοι αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANAs) ενώ τα επίπεδα φεριτίνης εμφανίζονται αυξημένα στο 20-50% των ασθενών, γεγονός το οποίο συνδέεται θετικά με μια πιο προχωρημένη έκβαση της νόσου. Αυξημένα επίπεδα κορεσμού τρανσφερίνης παρατηρούνται, τέλος, σε ένα 10% των ασθενών με NAFLD [14].

Και άλλοι δείκτες θα μπορούσαν να μετρηθούν στον ορό των ασθενών με NAFLD και να

χρησιμοποιηθούν μετέπειτα για τη διάγνωση και αξιολόγηση της νόσου, ωστόσο, παρά την κοινώς αποδεκτή εμπλοκή ορισμένων εξ αυτών των δεικτών στην παθογένεση της NAFLD, η χρήση τους ως διαγνωστική μέθοδος φαίνεται να έχει μικρή προγνωστικότητα. Η βιβλιογραφία διερευνά τη χρήση διαφόρων προφλεγμονωδών κυτταροκινών μεταξύ των οποίων ο TNF-α και η IL-6, πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και προϊόντων οξειδωτικού στρες, ενώ έρευνες εξετάζουν και την πιθανή χρήση των τιμών της αντιπονεκτίνης, της ρεζιστίνης, της λεπτίνης, της βισφατίνης και της PTX3 (Pentraxin-related protein) ως βιοδείκτες[4]. Ωστόσο, η πλειοψηφία αυτών των δεικτών φαίνεται να παρουσιάζει μεταβολές παρουσία και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων, μολύνσεων ή/και καρκίνου, γεγονός το οποίο καθιστά τη μέτρησή τους στα βιολογικά δείγματα των ασθενών μη ειδική για τη διάγνωση της νόσου[33].

Ένας εκ των πιο υποσχόμενων βιοδεικτών για τη διάγνωση της NAFLD φαίνεται να είναι τα κλάσματα κυτοκερατίνης-18 [4]. Η κυτοκερατίνη-18 συνιστά μία πρωτεΐνη η οποία εμπλέκεται σε καταρράκτες αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση των ηπατοκυττάρων. Τα επίπεδά της στο αίμα των ασθενών αυξάνονται παρουσία ηπατικής βλάβης και οι αυξημένες τιμές τους εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την ιστολογικά επιβεβαιωμένη NASH [33]. Παρόλα αυτά, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν είναι αποσαφηνισμένο το κατά πόσο η μέτρηση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης μπορεί να αποτελέσει διαγνωστική μέθοδο ή απλώς να συνεισφέρει στον έλεγχο της απόκρισης ενός ασθενούς στη θεραπεία [14]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η πρόσφατη ανάδειξη της εμπλοκής διαφόρων microRNAs στην παθογένεση της NAFLD, ωστόσο τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα δεν επαρκούν για τη χρήση τους σαν δείκτες της στεάτωσης, της φλεγμονής ή της ίνωσης[33].

Από όλα τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στην αναζήτηση μη επεμβατικών βιοδεικτών για τη διάγνωση της NAFLD, με την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία να υποστηρίζει ότι οι εν λόγω βιοδείκτες θα πρέπει να στοχεύουν τόσο στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας εντοπίζοντας ασθενείς σε κίνδυνο για NAFLD όσο και στη δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια φροντίδα υγείας, εντοπίζοντας εκείνους τους ασθενείς με τη χειρότερη πρόγνωση. Ανάγκη φαίνεται να υπάρχει και για την εύρεση βιοδεικτών για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου καθώς και την πρόβλεψη της απόκρισης στη θεραπευτική προσέγγιση, με ορισμένες προσπάθειες να έχουν ήδη πραγματοποιηθεί και σε αυτό το πεδίο [34]. Ενδεικτικά αναφέρεται η διερεύνηση της χρήσης των εξής μορίων σαν υποψήφιων βιοδεικτών για την παρακολούθηση της εξέλιξης της NAFLD:

AST, ALT και γ-GT με τους περιορισμούς που περιγράφηκαν παραπάνω, α2 μακρογλοβουλίνη, απτογλοβίνη, απολιποπρωτεΐνη α1 καθώς και διαφόρων συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, μεταξύ των οποίων το κολλαγόνο τύπου IV, το προκολλαγόνο II, το υαλουρονικό οξύ [33].

1.5.3 Απεικονιστικές τεχνικές

Η υπερηχογραφία (US) συνιστά την πιο ασφαλή και οικονομικά συμφέρουσα μέθοδο για τη διάγνωση της NAFLD στην κλινική πράξη [3]. Χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για το screening και τη μετέπειτα επιβεβαίωση της παρουσίας της νόσου σε άτομα ασυμπτωματικά με αυξημένες τιμές τρανσαμινασών. Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι το μη στεατωτικό ηπατικό παρέγχυμα έχει ομοιογενή ηχωγένεια παρόμοια με αυτή του παρεγχύματος της σπλήνας και του νεφρικού φλοιού, σε αντίθεση με το λιπώδες ήπαρ το οποίο έχει μεγαλύτερη ηχωγένεια εξαιτίας της ενδοκυτταρικής συσσώρευσης λίπους [35]. Πρόκειται για μία γρήγορη, μη παρεμβατική και ευρέως αποδεκτή απεικονιστική τεχνική η ευαισθησία της οποίας φαίνεται να κυμαίνεται από 60 ως 94% και η ειδικότητά της από 66 ως 95% [4]. Παρόλα αυτά η ευαισθησία της μεθόδου είναι μικρή σε περιπτώσεις ήπιας στεάτωσης, μικρότερης του 20-30% καθώς και σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία, πιθανά λόγω της παρουσίας τεχνικών δυσκολιών κατά τη διενέργεια του υπερηχογραφήματος. Η τεχνική παρουσιάζει επίσης αδυναμία ακριβούς ποσοτικοποίησης του εναποτιθέμενου στο ήπαρ λίπους, επομένως η χρήση της δεν ενδείκνυται για τον προσδιορισμό του σταδίου της νόσου. Το αποτέλεσμά της, τέλος, φαίνεται να επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από το χειριστή του υπερηχογράφου και τον εξοπλισμό, ενώ η διαγνωστική της αξία φαίνεται να είναι μικρή παρουσία συνυπάρχουσας χρόνιας νεφρικής νόσου [32, 35].

Στη βιβλιογραφία, η ενισχυμένη αντίθεσης υπερηχογραφία φαίνεται να εμφανίζει επίσης υψηλή ευαισθησία -σε μία μελέτη 65,8%- ως προς την ικανότητά της να εντοπίζει διηθήσεις στο λιπώδες ήπαρ, σε βαθμό μάλιστα που συναγωνίζεται την ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας (CT). Αξίζει να σημειωθεί ότι η ενισχυμένη αντίθεσης υπερηχογραφία με χρήση του Lenovist αποτέλεσε την πρώτη απεικονιστική μέθοδο η οποία κατάφερε να διαχωρίσει την απλή στεάτωση από τη NASH. Παρόλα αυτά, η μέθοδος δεν έχει κλινική επιβεβαίωση και δεν είναι προς το παρόν κοινώς διαθέσιμη [4].

Την τελευταία δεκαετία έχει αναπτυχθεί επίσης η τεχνική της παροδικής ελαστογραφίας (TE) (Fibroscan) για τη μέτρηση της ακαμψίας του ήπατος με τη βοήθεια

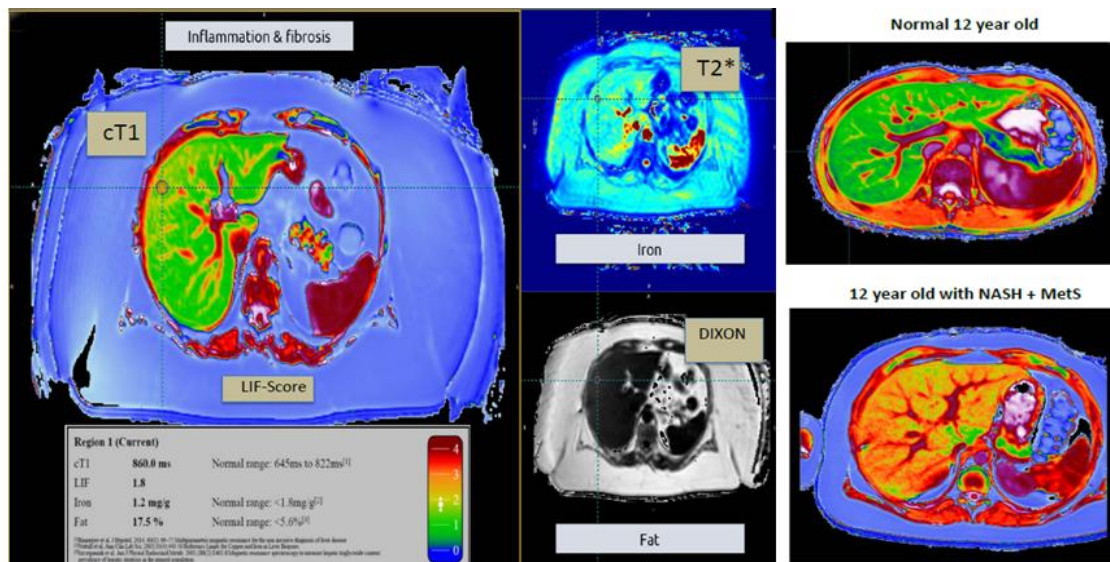
υπερηχογραφίας. Η μέθοδος επινοήθηκε αρχικά για εφαρμογή στη διάγνωση άλλων νοσημάτων όπως της ηπατίτιδας C και η χρήση της έχει μελετηθεί λιγότερο όσον αφορά τη διάγνωση της NAFLD και NASH. Η συγκεκριμένη τεχνική μετρά την ακαμψία του ηπατικού ιστού σε kilopascals εφαρμόζοντας χαμηλής συχνότητας δονήσεις στον προς εξέταση ιστό και μετρώντας την ταχύτητα διάδοσης της ενέργειας σε αυτόν [32]. Η ελαστικότητα του ήπατος χρησιμοποιείται στη συνέχεια σαν δείκτης της ηπατικής ίνωσης. Η ελαστογραφία (TE) μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τον προσδιορισμό του σταδίου της νόσου και άρα τη διάκριση της απλής στεάτωσης από την στεατοηπατίτιδα, ωστόσο και αυτή παρουσιάζει περιορισμούς παρόμοιους με αυτούς της υπερηχογραφίας (US) [4].

Η αξονική τομογραφία (CT) συνιστά μία ακόμη χρήσιμη μέθοδο για την αξιολόγηση της παρουσίας και του βαθμού της ηπατικής στεάτωσης, με ευαισθησία από 82 ως 95% και ειδικότητα που αγγίζει το 100%. Για τη διάγνωση της νόσου με τη βοήθεια της συγκεκριμένης μεθόδου υπολογίζεται ο λόγος της υποχώρησης/εξασθένησης του ήπατος προς τη σπλήνα ("liver-to-spleen attenuation"). Τιμές αυτού κάτω από 0.9 θεωρούνται ενδεικτικές της παρουσίας ηπατικής στεάτωσης. Ωστόσο, οι τιμές του συγκεκριμένου λόγου φαίνεται να είναι αναξιόπιστες σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση και αιμοσιδήρωση, μιας και φαίνεται να επηρεάζονται από την παρουσία περίσσειας σιδήρου και γλυκογόνου στο ήπαρ. Οι τιμές επηρεάζονται επίσης από τη λήψη ορισμένων φαρμάκων όπως η αμιοδαρόνη και η μεθοτρεξάτη καθώς και από την παρουσία οξείας ηπατίτιδας ή οξείας τοξικής ηπατικής βλάβης και κίρρωσης. Σε κάθε περίπτωση, παρά την κλινική εφαρμοστικότητα της, η αξονική τομογραφία δεν παύει να συνιστά μία ακριβή διαγνωστική τεχνική κατά την οποία ο εξεταζόμενος πρέπει να εκτεθεί σε ιονίζουσα ακτινοβολία και όπως συμβαίνει και στην περίπτωση της υπερηχογραφίας, η μέθοδος έχει μικρή ευαισθησία ως προς την ικανότητα διάγνωσης της ήπιας στεάτωσης και μπορεί να παρέχει λιγότερο ακριβή αποτελέσματα σε ασθενείς με υποβόσκουσα ηπατική νόσο [4, 35, 36].

Οι τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και της μαγνητικής φασματοσκοπίας (MRS) φαίνεται να αποτελούν τις πιο ευαίσθητες και ειδικές μεθόδους για τη διάγνωση της NAFLD, με ικανότητα ανίχνευσης ακόμη και των χαμηλότερων επιπέδων στεάτωσης (<5%) καθώς και των πιο μικρών αλλαγών στα επίπεδα εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ[4]. Η τεχνική της μαγνητικής τομογραφίας, μάλιστα, δύναται να διαγνώσει την παρουσία στεάτωσης ακόμη και σε επίπεδο κάτω του 3%. Η μέθοδος βασίζεται στην εφαρμογή της χημικής μετατόπισης, η οποία προκαλείται από τη διαφορά της συχνότητας κινητικότητας μεταξύ των πρωτονίων των

μορίων νερού και λίπους [35]. Όσον αφορά τη μαγνητική φασματοσκοπία, αυτή δύναται να συγκρίνει παρακείμενους ιστούς με βάση το διαφορετικό περιεχόμενό τους σε υδρογόνο [4]. Με βάση αυτό, υπολογίζεται το “κλάσμα” του ήπατος το οποίο αποτελείται από λίπος και το οποίο θεωρείται παθολογικό όταν η τιμή του ξεπερνά το 5.56% [4]. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας ως προς την ικανότητα ανίχνευσης της ηπατικής στεάτωσης σε βαθμό $\geq 5\%$ κυμαίνονται από 76,7-90% και από 87,1-91% αντίστοιχα, ενώ όσον αφορά τη μαγνητική φασματοσκοπία οι αντίστοιχες τιμές κυμαίνονται από 80 % - 91% και από 80,2% - 87% [35]. Και οι δύο μέθοδοι φαίνεται να έχουν καλύτερη διαγνωστική αξία συγκριτικά με την υπερηχογραφία και την αξονική τομογραφία και φαίνεται ότι δύνανται να διακρίνουν αποτελεσματικά την απλή στεάτωση από τη στεατοηπατίτιδα. Η μαγνητική τομογραφία είναι εύκολα εφαρμόσιμη στην κλινική πράξη και κοινώς διαθέσιμη αλλά παραμένει υψηλού κόστους διαγνωστική μέθοδος, ενώ δεν ενδείκνυται για ασθενείς με εμφυτεύματα ή κλειστοφοβία. Η μαγνητική φασματοσκοπία έχει επίσης υψηλό κόστος και η ανάλυση των πληροφοριών που απορρέουν από την εφαρμογή της απαιτεί εμπειρογνωμοσύνη και είναι αρκετά χρονοβόρα και περίπλοκη, με αποτέλεσμα η κλινική χρησιμότητά της να είναι μικρότερη συγκριτικά με τη μαγνητική τομογραφία [35].

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι οι Banerjee et al. το 2014 λαμβάνοντας υπόψιν τις τελευταίες εξελίξεις στον τομέα της Μαγνητικής Τομογραφίας ανέπτυξαν τη μέθοδο LiverMultiScan, ένα πολυπαραμετρικό εργαλείο το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της ηπατικής νόσου καθώς και της NASH. **(Εικόνα 1.5.3.1)** Η συγκεκριμένη τεχνική μετρά το σίδηρο, το ηπατικό λίπος και ποσοτικοποιεί τη φλεγμονή και την ίνωση υπολογίζοντας ένα σκορ, το οποίο καλείται LIF score και το οποίο ενδείκνυται για τη διάκριση της απλής στεάτωσης από τη NASH και την επιλογή κατάλληλων εθελοντών για εισαγωγή σε κλινικές μελέτες. Η κατηγοριοποίηση του LIF score βασίζεται στο σύστημα σταδιοποίησης Ishak, όπου η απουσία ίνωσης αντιστοιχεί στο στάδιο F0, η ήπια ίνωση στα στάδια F1-F2, η μετρίου βαθμού ίνωση στα στάδια F3-F4 και η σοβαρού βαθμού στα στάδια F5-F6. Κατά αντιστοιχία με τα παραπάνω, οι τιμές του LIF score κυμαίνονται από 0 ως 4, με τιμές μικρότερες του 1 να υποδεικνύουν απουσία ηπατικής νόσου, τιμές από 1-1.99 ήπια νόσο, τιμές από 2-2.99 μέτρια και τιμές από 3-4 σοβαρή [37].



Εικόνα 1.5.3.1: LiverMultiScan, πολυπαραμετρικό εργαλείο το οποίο αναπτύχθηκε από την PERSPECTUM Diagnostics. Εικόνα φυσιολογικού ήπατος συγκριτικά με εικόνα ήπατος παρουσία NASH σε δύο άτομα ηλικίας 12 ετών [37]

1.5.4 Βιοψία ήπατος

Η βιοψία ήπατος αποτελεί τη “gold standard” μέθοδο τόσο για τη διάγνωση όσο και για την κατηγοριοποίηση του σταδίου της νόσου μιας και δύναται να διακρίνει την απλή στεάτωση από τη στεατοηπατίτιδα και να προσδιορίσει το βαθμό της φλεγμονής και της ίνωσης μέσω ιστολογικής εξέτασης του ήπατος [3, 4] .

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ιστολογικά, η ηπατική στεάτωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδοκυτταρικού λίπους σε περισσότερα από το 5% των ηπατοκυττάρων, ενώ η στεατοηπατίτιδα παρουσιάζει διαφορετικά χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα των ασθενών με αλκοολικής φύσεως ηπατίτιδα, όπως τα σωμάτια Mallory, η αύξηση του μεγέθους των ηπατοκυττάρων (“hepatocyte ballooning”), η παρουσία πολυμορφοπυρηνικών λευκοκυττάρων καθώς και περικολποειδικής ίνωσης στη ζώνη 3 του ηπατικού λόβιου[4].

Ωστόσο, το κατά πόσο θα πραγματοποιηθεί βιοψία σε έναν ασθενή με NAFLD ή με την υποψία για NAFLD θεωρείται αμφιλεγόμενο ζήτημα στην παγκόσμια βιβλιογραφία. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη στην οποία αξιολογήθηκε το σε βάθος χρόνου όφελος της πραγματοποίησης βιοψίας σε ασθενείς με τη νόσο, φάνηκε ότι η βιοψία ιδίως στα πρώτα στάδια της NAFLD συνδέεται με καλύτερη διάγνωση και πιο έγκαιρη έναρξη της θεραπείας, γεγονός το οποίο με τη σειρά του μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση μιας πιο ήπιας έκβασης

της νόσου, στην αποφυγή της μεταμόσχευσης και σε ένα προβλεπόμενο όφελος επιβίωσης [38]. Οι γενικές ενδείξεις για την πραγματοποίηση βιοψίας ήπατος είναι η επιβεβαίωση ή μη της παρουσίας της νόσου, η διάγνωση άλλων νοσημάτων του ήπατος και ο προσδιορισμός του μεγέθους της ηπατικής καταστροφής για τη βελτίωση της θεραπείας και την διαπίστωση της πρόγνωσης. Το 2012 η Αμερικάνικη Εταιρία για τη μελέτη των ασθενειών του ήπατος - American Association for the Study of Liver Disease, AASLD- εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες, σύμφωνα με τις οποίες η βιοψία πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς οι οποίοι θα έχουν κάποιο όφελος από αυτή, σε άτομα στα οποία η διάγνωση της ηπατικής νόσου δεν είναι ξεκάθαρη, σε παιδιατρικούς ασθενείς με επίσης ασαφή διάγνωση ή στους οποίους εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης φαρμακευτικής αγωγής. Η θέση της Ευρωπαϊκής Εταιρίας για τη μελέτη των ασθενειών του ήπατος -European Association for the Study of Liver Disease- διαφοροποιείται ελαφρώς και συστήνει την ηπατική βιοψία σε όλους τους βαριατρικούς ασθενείς καθώς και σαν καταληκτικό σημείο όλων των κλινικών δοκιμών. Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Γαστρεντερολογικής Εταιρίας -American Gastroenterological Association- προτείνουν τη βιοψία σε ασθενείς με NAFLD οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο στεατοηπατίτιδας και προχωρημένου σταδίου ίνωσης, σε εκείνους με μεταβολικό σύνδρομο καθώς και σε ασθενείς με υποψία για NAFLD οι οποίοι όμως φέρουν και άλλους αιτιολογικούς παράγοντες στεάτωσης καθώς και συνυπάρχουσες χρόνιες ηπατικές νόσους [4].

Σε κάθε περίπτωση, η μέθοδος συνιστά μια παρεμβατική διαδικασία και ως εκ τούτου δεν θεωρείται η πιο πρακτική τεχνική για το screening και την αξιολόγηση των ασθενών με NAFLD. Η εμπειρία του κλινικού που αναλαμβάνει τη δειγματοληψία είναι καθοριστική για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ενώ η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι σε ένα ποσοστό 0.1-2.3% των ατόμων που υπόκεινται σε αυτή τη διαδικασία εμφανίζονται σοβαρές επιπλοκές. Ένας ακόμη περιορισμός της συγκεκριμένης μεθόδου είναι το μέγεθος του δείγματος, καθώς φαίνεται πως τα μικρά σε μέγεθος δείγματα είναι πιθανό να υπόκεινται σε σφάλματα κατά τη δειγματοληψία και μεταβολές κατά την παρατήρηση από διαφορετικούς παρατηρητές [35].

1.5.5 Συνδυαστικά Διαγνωστικά Μοντέλα

Κατά καιρούς διάφοροι βιοχημικοί και κλινικοί δείκτες έχουν συνδυαστεί στα πλαίσια μιας προσπάθειας δημιουργίας συνδυαστικών, μη παρεμβατικών μοντέλων για την αξιολόγηση της στεάτωσης ή της ίνωσης στην NAFLD.

Για την αξιολόγηση της στεάτωσης το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μοντέλο φαίνεται να είναι ο Fatty Liver Index (FLI). Πρόκειται για έναν απλό αλγόριθμο ο οποίος χρησιμοποιεί τέσσερις μεταβλητές, το ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, την τιμή της γGT και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ο οποίος φαίνεται ότι δύναται να εντοπίζει τα άτομα με λιπώδες ήπαρ στο γενικό πληθυσμό, με ακρίβεια 0,84 [32].

Η αξιολόγηση του βαθμού ίνωσης και ο προσδιορισμός του σταδίου της νόσου φαίνεται, ωστόσο, να έχουν απασχολήσει εντονότερα την επιστημονική κοινότητα, με περισσότερα πιθανά συνδυαστικά διαγνωστικά μοντέλα να έχουν επινοηθεί σε αυτή την κατεύθυνση. Στον **Πίνακα 1.5.5.1** που ακολουθεί παρουσιάζονται ορισμένα εξ αυτών και στον **Πίνακα 1.5.5.2** χαρακτηριστικά της στατιστικής τους ανάλυσης [4].

Πίνακας 1.5.5.1: Συνδυαστικά διαγνωστικά μοντέλα για την αξιολόγηση της ίνωσης και παράμετροι που λαμβάνονται υπόψιν [4]

	NAFLD Fibrosis Score	Fibrotest	FIB-4	ELF	BARD	NICE	NASH test
Age	x	x	x	x			x
BMI	x				x		
AST	x		x		x		x
ALT	x		x		x	x	x
Platelet Count	x		x				
Albumin	x						
α 2-MG		x					x
Total bilirubin		x					x
Apo A1		x					x
GGT		x					x
PIIINP				x			
HA				x			
TIMP				x			
DM					x		
MS						x	
CK-18						x	
Sex							x
Height							x
Weight							x
HG							x
TGL							x
CL							x

α 2-MG: α 2 μακρογλοβουλίνη, ALT: Αμινοτρανσφεράση αλανίνης, ApoA1: Απολιποπρωτεΐνη

A1, AST: Αμινοτρανσφεράση ασπαρτικού, BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος; CK-18: Κυτοκερατίνη-18, CL: Επίπεδα χοληστερόλης, DM: Σακχαρώδης Διαβήτης, ELF: European Liver Fibrosis Test; GGT: γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση, HA: Υαλουρονικό οξύ, HG: Απτογλοβίνη, MS: Μεταβολικό Σύνδρομο, PIIINP: Αμινοτελικό προπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου II; TGL: Επίπεδα τριγλυκεριδίων, TIMP: Ιστικός παρεμποδιστής μεταλοπρωτεϊνών [4]

Πίνακας 1.5.5.2 : Στατιστική ανάλυση διαγνωστικών μοντέλων για την NAFLD [4]

	NAFLD fibrosis score	Fibrotest	FIB-4	ELF	BARD	NICE	NASH test
AUROC	0.84	0.75-0.86	0.86	0.87	0.81	0.88	0.79
Sens (%)	82	77	85	89		84	33
Spec (%)	98	98	65	96		86	94
PPV (%)	90	90	36	80	43	44	66
NPV (%)	93	73	95	98	96	98	81

AUROC: Περιοχή κάτω από τη χαρακτηριστική καμπύλη, PPV: Θετική διαγνωστική αξία, NPV: Αρνητική διαγνωστική αξία, Sens: Ευαισθησία, Spec: Ειδικότητα [4]

Από τα παραπάνω, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το FibroTest. Πρόκειται για έναν επικυρωμένο δείκτη για την ποσοτική αξιολόγηση της ίνωσης όχι μόνο στην NAFLD αλλά και στην αλκοολικής φύσεως ηπατοπάθεια καθώς και στη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, ο οποίος λαμβάνει υπόψιν του το συνδυασμό πέντε βιοχημικών τιμών διορθωμένων για την ηλικία και το φύλο των ασθενών. Η διαγνωστική του αξία φαίνεται να είναι παρόμοια για τη διάγνωση τόσο της ενδιάμεσης όσο και της σοβαρής ίνωσης, με ευαισθησία και ειδικότητα ίσες με 98 και 99% αντίστοιχα. Περιπτώσεις αποτυχίας του εν λόγω δείκτη φαίνεται να παρατηρούνται παρουσία του συνδρόμου Gilbert's, χολόστασης και οξείας φλεγμονής όπου αυξάνονται οι τιμές χολερυθρίνης και απτογλοβίνης αντίστοιχα, ενώ σημειώνεται και μη φυσιολογική συγκέντρωση απολιποπρωτεΐνης A1 [32].

Ένα επίσης αρκετά μελετημένο συνδυαστικό διαγνωστικό μοντέλο φαίνεται να είναι το NAFLD Fibrosis Score (NFS) η δημιουργία του οποίου βασίστηκε σε ένα πληθυσμό 733 επιβεβαιωμένων με βιοψία ασθενών με NAFLD από διαφορετικά κέντρα παγκόσμια και το οποίο φαίνεται να έχει ευαισθησία 82% και ειδικότητα 98% [4]. Το NFS Score ορίζει δύο κατωφλικές τιμές - σημεία διαχωρισμού (cut off points) για την εκτίμηση της πιθανότητας της

παρουσίας (>0.676) ή απουσίας (<-1.455) σημαντικής ίνωσης αντίστοιχα [4]. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των scores < -1.455 με τα επίπεδα ίνωσης F0-F2, όπως αυτά ορίζονται στην κατηγοριοποίηση κατά Brunt et al. και των scores > 0.676 με τα επίπεδα F3-F4 ίνωσης [39].

Και άλλα διαγνωστικά συνδυαστικά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση της ίνωσης, πολλά εκ των οποίων φαίνεται να έχουν αξία στην κλινική πράξη, ωστόσο σε αρκετά από αυτά απαντώνται περιορισμοί κυρίως λόγω του μικρού αριθμού ατόμων στο δείγμα της μελέτης και της μέχρι σήμερα απουσίας επαναληπτικών μελετών για επιβεβαίωση/επικύρωση των εν λόγω μοντέλων [4].

1.6 Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με NAFLD

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών βασίζεται αφενός σε αλλαγές του τρόπου ζωής και αφετέρου στη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής η οποία θα συμβάλει στη διόρθωση των μεταβολικών παραμέτρων που εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου [40].

Αξίζει να αναφερθεί, ωστόσο, ότι η ανακάλυψη στοχευμένης για τη νόσο θεραπείας συνιστά ένα πεδίο έντονης επιστημονικής έρευνας με ιδιαίτερη έμφαση στην εύρεση θεραπευτικών προσεγγίσεων οι οποίες θα μπορούν να αποτρέψουν ή να ανατρέψουν τα πιο προχωρημένα στάδια της NASH [23]. Στα πλαίσια αυτής της προσπάθειας διερευνάται επίσης η χρήση βιοδραστικών ενώσεων, οι οποίες απαντώνται σε φυσικά προϊόντα ως μία εναλλακτική, μη φαρμακολογική προσέγγιση της NAFLD/NASH.

1.6.1 Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή που συστήνεται σε ασθενείς με NAFLD/NASH, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στοχεύει στη βελτίωση παραμέτρων όπως η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, η ινσουλινοαντίσταση και το υπερβάλλον σωματικό βάρος [14].

Αναφορικά με την υπερλιπιδαιμία, μεγάλες, τυχαιοποιημένες, έναντι εικονικού σκευάσματος κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν τα δοσοεξαρτώμενα οφέλη της χορήγησης στατινών στο συγκεκριμένο πληθυσμό, παρόλα αυτά φαίνεται να υπάρχει μια μικρή ανησυχία σχετικά με την επίδραση της συγκεκριμένης αγωγής στη μυική και ηπατική λειτουργία με ορισμένες μελέτες να υποστηρίζουν ότι οι στατίνες δύνανται να προκαλέσουν μικρή αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, θέτοντας τους ασθενείς με υποβόσκουσα ηπατική νόσο

σε μεγαλύτερο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας μετά τη μακροχρόνια λήψη τους. Ωστόσο, οι ισχύουσες συστάσεις θεωρούν τη λήψη στατινών από ασθενείς με NAFLD/NASH ασφαλή και υποστηρίζουν ότι δεδομένων των αντιφλεγμονωδών, αντιθρομβωτικών και αντιοξειδωτικών δράσεών τους, οι στατίνες θα μπορούσαν να συμβάλλουν όχι μόνο στη διόρθωση της δυσλιπιδαιμίας αλλά και στη βελτίωση της ιστοπαθολογίας του ήπατος. Πράγματι, *in vivo* μελέτες σε ζωικά πρότυπα με ηπατική ίνωση υποστηρίζουν ότι η χορήγηση στατινών θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόγνωση της NASH, μέσω αύξησης της έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (eNOS), μείωσης της έκφρασης της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου (iNOS) και παρεμπόδισης της ενεργοποίησης των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων [41]. Τα δεδομένα από μελέτες στον ίδιο τον άνθρωπο είναι λιγότερα και παρότι φαίνεται να αναδεικνύουν την προστατευτική δράση των στατινών στην ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης, ίνωσης και στην εξέλιξη της νόσου σε NASH, απαιτούνται περαιτέρω ερευνητικές εργασίες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς για τον προσδιορισμό της ακριβούς επίδρασης [42]. Άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με NAFLD/NASH είναι η εξετιμίβη και οι φιμπράτες, με την πρώτη να συμβάλλει τόσο στη διόρθωση του λιπιδαιμικού προφίλ, της ινσουλινοαντίστασης και των συνιστωσών του καρδιαγγειακού κινδύνου όσο και των ηπατικών ενζύμων αλλά και της ιστολογίας του ήπατος στους ασθενείς με NAFLD/NASH και τις δεύτερες να συμβάλλουν μεν στη μείωση των ηπατικών ενζύμων αλλά να μην επιδρούν απευθείας στην ηπατική εναπόθεση λίπους και στην ίνωση [42].

Σε ό,τι αφορά την υπέρταση, δεν φαίνεται να συστήνεται η χορήγηση συγκεκριμένου είδους αντιυπερτασικής αγωγής στους ασθενείς με NAFLD/NASH, αν και ορισμένες μελέτες προτείνουν τη χορήγηση φαρμάκων τα οποία μπλοκάρουν τους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης για επίδρασή τους στην ίνωση [14].

Από τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, η μετφορμίνη και οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν μελετηθεί περισσότερο στους ασθενείς με NAFLD/NASH. Είναι γνωστό ότι η μετφορμίνη συνιστά την πρώτη γραμμή θεραπείας των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και η συμβολή της στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας καθώς και στη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης σχετιζόμενων με τη νόσο επιπλοκών, μεταξύ των οποίων το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η μικροαγγειακή νόσος, η νόσος των μεγάλων αγγείων και η θνησιμότητα, είναι αποδεδειγμένη. Ωστόσο, από την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία δεν υποστηρίζεται η αποτελεσματικότητά της στη βελτίωση της

NAFLD/NASH [44]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στην πιλοτική μελέτη των Nair et al. η χορήγηση μετφορμίνης στη δόση των 20 mg/kg ημερησίως για χρονικό διάστημα ενός έτους οδήγησε σε μία μείωση των επιπέδων αμινοτρανσφερασών μόνο στο πρώτο τρίμηνο της μελέτης, ενώ και οι Nobili et al. δεν παρατήρησαν μεγαλύτερη βελτίωση των επιπέδων ηπατικών ενζύμων ή της ιστοπαθολογίας του ήπατος μετά από τη χορήγηση μετμορφίνης συγκριτικά με παρεμβάσεις που στόχευαν σε αλλαγές του τρόπου ζωής. Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση θειαζολιδινεδιονών και συγκεκριμένα πιογλιταζόνης και ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με NAFLD φαίνεται να συμβάλλει στη μείωση του ηπατικού λιπιδικού περιεχομένου και στη βελτίωση της κυτταρικής βλάβης, ωστόσο, η χορήγηση των συγκεκριμένων ενώσεων έχει συσχετιστεί σε βάθος χρόνου με αύξηση του σωματικού βάρους, οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια και οστεοπόρωση [44]. Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί ότι η πιογλιταζόνη, συγκεκριμένα, φαίνεται να συμβάλλει και στη βελτίωση της ηπατικής φλεγμονής οδηγώντας σε μικρότερο βαθμό ίνωσης στους ασθενείς με NASH [14].

Η χορήγηση ορλιστάτης ή/και σιβουτραμίνης, φαρμάκων που στοχεύουν στην ενίσχυση της απώλειας σωματικού βάρους, έχει επίσης διερευνηθεί σαν μία θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με NAFLD/NASH, χωρίς, ωστόσο, ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η ορλιστάτη παρεμποδίζει τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης, μειώνοντας έτσι την απορρόφηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ενώ η σιβουτραμίνη ενισχύει το αίσθημα του κορεσμού, αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Ωστόσο, από το 2010 η κυκλοφορία της δεύτερης στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει απαγορευτεί λόγω της συσχέτισης της πρόσληψής της με την εμφάνιση δυσάρεστων επιπλοκών. Σε κάθε περίπτωση η βελτίωση της ιστοπαθολογίας του ήπατος φαίνεται να αποδίδεται τελικά στην απώλεια σωματικού βάρους και όχι στη φαρμακευτική αγωγή. Ενδεικτικά, αναφέρεται ότι το 2009, στη μελέτη των Harrison et al. 50 υπέρβαροι ασθενείς με διαγνωσμένη με βιοψία NASH κλήθηκαν να ακολουθήσουν υποθερμιδικό διαιτολόγιο 1400 θερμίδων ανά ημέρα για χρονικό διάστημα 9 μηνών συνδυαστικά με την πρόσληψη 800 IU βιταμίνης E στη μία ομάδα και 800 IU βιταμίνης E μαζί με ορλιστάτη στην άλλη. Η απώλεια σωματικού βάρους σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5% φάνηκε να συμβάλει στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και της ηπατικής στεάτωσης ανεξάρτητα από τη συγχορήγηση ή όχι ορλιστάτης και μάλιστα η απώλεια σε ποσοστό μεγαλύτερο του 9% είχε καλύτερα αποτελέσματα στην ιστοπαθολογία του ήπατος. Σε κάθε περίπτωση, δεδομένου του κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας στις λιποδιαλυτές βιταμίνες, η χορήγηση ορλιστάτης δεν θα πρέπει να ξεπερνά το διάστημα του ενός έτους και θα πρέπει να διακόπτεται 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της χορήγησής της σε ασθενείς οι οποίοι δεν

καταφέρνουν να χάσουν τουλάχιστον το 5% του σωματικού τους βάρους μέχρι τότε [40].

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA), τέλος, είναι ένα φυσικά απαντώμενο χολικό οξύ το οποίο στο παρελθόν θεωρούταν ότι δύναται να συμβάλει στη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης με αποτέλεσμα πολυάριθμες κλινικές δοκιμές να έχουν διερευνήσει την πιθανή αποτελεσματικότητα της χορήγησής του σε ασθενείς με NAFLD/NASH [43]. Ωστόσο, παρότι ορισμένες ερευνητικές εργασίες υποστήριξαν τη θετική επίδρασή του στη μείωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών σχετικά με την επίδρασή του UDCA στην ηπατική εναπόθεση λίπους σε ασθενείς με NAFLD/NASH είναι συγκεχυμένα και όχι ικανοποιητικά, με αποτέλεσμα η Αμερικάνικη Εταιρία για τη μελέτη των Ασθενειών του Ήπατος (AASLD), ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για τη μελέτη του Ήπατος (EASL) και το Αμερικάνικο Κολέγιο Γαστρεντεολογίας (ACG) να μην συμπεριλαμβάνουν στις συστάσεις τους τη χορήγησή του στους ασθενείς με NAFLD/NASH [44]. Επιπροσθέτως τα τελευταία χρόνια το UDCA έχει ενοχοποιηθεί για τοξικές επιδράσεις, μιας και φαίνεται να παρεμποδίζει διεργασίες επανόρθωσης του DNA, τη δράση του συνενζύμου A, του κυκλικού AMP, της πρωτεΐνης p53 η οποία εμπλέκεται σε διαδικασίες επανόρθωσης βλαβών του γενετικού υλικού, της φαγοκυττάρωσης και να επάγει την έκφραση της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (eNOS) [43].

1.6.2 Απώλεια σωματικού βάρους

Η διόρθωση του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους των ασθενών με NAFLD/NASH συνιστά ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής τους διαχείρισης, καθώς αναμένεται να συμβάλει στη διόρθωση τόσο της ιστοπαθολογίας του ήπατος όσο και των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων αλλά και άλλων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου [20, 40]. Ενδεικτικά, οι Promrat et al. το 2010 διερεύνησαν την επίδραση της απώλειας σωματικού βάρους μέσω αλλαγών των διατροφικών συνηθειών και της φυσικής δραστηριότητας στις τιμές του NAFLD Activity Score (NAS) και σε διάφορους βιοχημικούς δείκτες. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 65 ασθενείς διαφορετικών εθνικοτήτων με επιβεβαιωμένη με βιοψία NASH, μέσης ηλικίας 48 ετών και με μέση τιμή Δ.Μ.Σ 34 kg/m^2 , οι οποίοι δεν έπασχαν από άλλη ηπατική νόσο και δεν υπερκατανάλωναν αλκοόλ. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, στην ομάδα παρέμβασης όπου έλαβε καθοδήγηση για την υιοθέτηση ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής και στην ομάδα ελέγχου και οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μία απώλεια της τάξης

του 7-10% του σωματικού βάρους στο εξάμηνο δύναται να οδηγήσει σε βελτίωση του NAFLD Activity Score (NAS) και σε μείωση των τιμών αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), δεν παρατήρησαν, ωστόσο, στατιστικά σημαντικές αλλαγές στο βαθμό ηπατικής ίνωσης [45]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη των Gomez et al. το 2015. Οι ερευνητές παρατήρησαν προοπτικά 293 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ιστολογικά NASH οι οποίοι ενθαρρύνθηκαν να υιοθετήσουν αλλαγές στον τρόπο ζωής τους για 52 εβδομάδες με σκοπό τη μείωση του σωματικού τους βάρους. Στο τέλος της μελέτης από τους 293 συμμετέχοντες στους 72 σημειώθηκε ανάκαμψη της NASH, στους 138 βελτίωση των τιμών του NAS ενώ αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε ένα ποσοστό 19% -56 συμμετέχοντες- παρατηρήθηκε βελτίωση και του βαθμού ηπατικής ίνωσης. Σε γενικές γραμμές, η μετρίου βαθμού απώλεια, της τάξης του 7-10%, φάνηκε να οδηγεί σε βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος, ωστόσο η μεγαλύτερη απώλεια, της τάξης του 10% ή/και παραπάνω, συσχετίστηκε εντονότερα με μεγαλύτερη βελτίωση όλων των ιστολογικών παραμέτρων [46]. Με βάση τα παραπάνω, οι σύγχρονες συστάσεις από την Αμερικάνικη Εταιρία για τη μελέτη των Ασθενειών του Ήπατος (AASLD) προτείνουν απώλεια της τάξης του 3-5% του σωματικού βάρους μέσω της υιοθέτησης ενός υποθερμιδικού διαιτολογίου με ή χωρίς την ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας για βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης αλλά μεγαλύτερη απώλεια, της τάξης του 10% ή και παραπάνω για βελτίωση του βαθμού της ίνωσης [20].

Ο ακριβής θερμιδικός περιορισμός που απαιτείται για την επίτευξη απώλειας ικανής να επιφέρει θετική απόκριση στην παθοφυσιολογία της νόσου δεν φαίνεται να έχει αποσαφηνιστεί στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την επίδραση του θερμιδικού περιορισμού στην έκβαση της NAFLD είναι μικρές και μη τυχαιοποιημένες δοκιμές, από τις οποίες συνήθως απουσιάζει η ιστολογική εξέταση του ήπατος, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να δώσουν ασφαλή συμπεράσματα [40]. Στο σημείο αυτό, ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι η ραγδαία μείωση του σωματικού βάρους δύναται να επιδεινώσει την ιστοπαθοφυσιολογία του ήπατος εντείνοντας την ηπατική βλάβη και οδηγώντας ακόμη και στην ηπατική ανεπάρκεια τους ασθενείς με NASH. Για το λόγο αυτό συστήνεται αργή και σταθερή απώλεια βάρους και παρακολούθηση των ασθενών [20, 40].

Λιγότερες είναι οι μελέτες που εστιάζουν στο είδος της διατροφικής παρέμβασης διερευνώντας ως επί το πλείστον την πιθανά διαφορετική απόκριση των ασθενών με NAFLD σε υποθερμιδικά διαιτολόγια όπου ο θερμιδικός περιορισμός προέρχεται είτε από τη μείωση των

προερχόμενων από λίπος θερμίδων είτε από τη μείωση των προερχόμενων από υδατάνθρακες θερμίδων. Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες αυτές δε φαίνεται να υποστηρίζουν διαφορετική επίδραση της σύστασης του υποθερμιδικού διαιτολογίου στην έκβαση της νόσου. Ενδεικτικά, οι Haufe et al. το 2011 πραγματοποίησαν μελέτη σε 102 υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες παρέμβασης. Για τις δύο ομάδες σχεδιάστηκαν διαιτολόγια μειωμένων θερμίδων -30% ενεργειακό έλλειμμα/ημέρα- για 6 μήνες. Στη μία εξ αυτών τα διαιτολόγια δεν περιλάμβαναν παραπάνω από 90 γρ υδατανθράκων ημερησίως με ελάχιστη πρόσληψη λίπους ίση με το 30% της χορηγούμενης ενέργειας, ενώ στην άλλη υπήρχε περιορισμός της πρόσληψης λίπους στο 20% της προσλαμβανόμενης ενέργειας ή/και λιγότερο. Τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων στις δύο ομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά. Ο θερμιδικός περιορισμός οδήγησε σε παρόμοια απώλεια σωματικού βάρους και συνολικού ποσοστού σωματικού λίπους, σε μείωση του ενδοκοιλιακού λίπους και του ενδοηπατικού λιπιδικού περιεχομένου ανεξάρτητα από το είδος της διατροφικής παρέμβασης [47]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη των Hernandez et al. η οποία έλαβε χώρα σε 59 γυναίκες ηλικίας 20-65 ετών με NAFLD και η οποία περιλάμβανε αντίστοιχα διατροφικές παρεμβάσεις θερμιδικού περιορισμού είτε με μειωμένη πρόσληψη λίπους είτε με μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε παρόμοια απώλεια σωματικού βάρους -5.5% και 5.7% αντίστοιχα- και βελτίωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάλογα με το είδος της παρέμβασης [48].

Συμπερασματικά, η απώλεια σωματικού βάρους φαίνεται να συμβάλλει στη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης καθώς και βιοχημικών δεικτών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Η Αμερικάνικη Εταιρία Γαστρεντερολογίας προτείνει την απώλεια βάρους είτε αποκλειστικά είτε σε συνδυασμό με άλλο είδος θεραπείας σαν παρεμβάσεις για την NAFLD και τη NASH. Τα τελευταία χρόνια η διατήρηση της απώλειας του σωματικού βάρους συνιστά πρόκληση η οποία απασχολεί έντονα την επιστημονική κοινότητα, μιας και σε βάθος χρόνου μελέτες διατροφικών παρεμβάσεων σχετικά με την απώλεια σωματικού βάρους δείχνουν ότι η πλειοψηφία των ατόμων που χάνει βάρος τείνει να το επανακτήσει [20, 40].

1.6.3 Φυσική δραστηριότητα

Η φυσική δραστηριότητα και κυρίως η αερόβια άσκηση φαίνεται ότι μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης καθώς και άλλων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου ακόμη και αν δεν συνοδεύεται από απώλεια βάρους. Οι Johnson et al. διερεύνησαν την επίδραση ενός προγράμματος αερόβιας άσκησης 4 εβδομάδων έναντι ενός προγράμματος stretching στην ηπατική εναπόθεση λίπους και σε διάφορους βιοχημικούς δείκτες σε 23 παχύσαρκους, ενήλικες εθελοντές οι οποίοι προηγουμένως ακολουθούσαν καθιστική ζωή, δεν αντιμετώπιζαν προβλήματα υγείας πέραν της παχυσαρκίας και πιθανά συνοδούς υπέρτασης και δεν υπερκατανάλωναν αλκοόλ. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, στην ομάδα παρέμβασης η οποία ακολούθησε 3 φορές/εβδομάδα για 4 εβδομάδες πρόγραμμα αερόβιας άσκησης -ποδηλασία- διάρκειας 30-45 λεπτά/φορά και διαφορετικής έντασης -50% VO₂max την 1η εβδομάδα, 60% VO₂max τη 2η και 70% την 3η και 4η- και στην ομάδα ελέγχου, η οποία ακολούθησε πρόγραμμα stretching. Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες ενθαρρύνθηκαν να διατηρήσουν τις διατροφικές τους συνήθειες. Στο τέλος της παρέμβασης δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο σωματικό βάρος και στο υποδόριο λίπος των συμμετεχόντων σε καμία από τις δύο ομάδες, παρατηρήθηκε όμως μεγαλύτερη μείωση του κοιλιακού λίπους στην ομάδα παρέμβασης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Δέκα στους δώδεκα συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης και μόλις ένας στην ομάδα ελέγχου εμφάνισαν επίσης μειωμένη ηπατική συγκέντρωση τριγλυκεριδίων μετά το πέρας των 4 εβδομάδων [71]. Και άλλες μελέτες υποστηρίζουν τη συμβολή της αερόβιας άσκησης στη μείωση της ηπατικής και κοιλιακής εναπόθεσης λίπους ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Ορισμένες εξ αυτών μάλιστα επισημαίνουν την υπεροχή της αερόβιας άσκησης συγκριτικά με τις ασκήσεις αντιστάσεων ως προς την ικανότητα μείωσης του κοιλιακού λίπους, αν και όσον αφορά τη μείωση των ενδοηπατικών λιπιδίων και τα δύο είδη ασκήσεων φαίνεται να είναι αποτελεσματικά [40].

Σχετικά με την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης, στη σύγχρονη βιβλιογραφία δεν υπάρχει ομοφωνία, με ορισμένες μελέτες να υποστηρίζουν ότι και τα δύο αυτά χαρακτηριστικά μπορούν επίσης να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παρατηρούμενη βελτίωση των ιστολογικών αλλοιώσεων στους ασθενείς με NASH ενώ άλλες να απορρίπτουν την ύπαρξη ιδανικής έντασης και διάρκειας [14, 40]. Σε κάθε περίπτωση δεδομένης της απουσίας στοχευμένων για τους ασθενείς με NAFLD συστάσεων, η βιβλιογραφία προτείνει εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών που προτείνονται για την αντιμετώπιση της

παχυσαρκίας και τη βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας [14].

1.6.4 Βαριατρική χειρουργική

Η NAFLD/NASH δεν συνιστά σε καμία περίπτωση κριτήριο για την πραγματοποίηση ενός βαριατρικού χειρουργείου, ωστόσο, η απώλεια σωματικού βάρους η οποία συνοδεύει ένα τέτοιο χειρουργείο σε εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια για την πραγματοποίησή του φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις στην ηπατική στεάτωση, τη NASH και τη θνησιμότητα, παράλληλα με τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ καθώς και άλλων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Το είδος του βαριατρικού χειρουργείου φαίνεται να επηρεάζει το βαθμό απώλειας σωματικού βάρους, με τη γαστρική παράκαμψη να οδηγεί στην επίτευξη της μέγιστης απώλειας συγκριτικά με τα υπόλοιπα είδη [43].

Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι τα δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της βαριατρικής χειρουργικής στο συγκεκριμένο πληθυσμό απορρέουν ως επί το πλείστον από αναδρομικές και συγχρονικές μελέτες ενώ από την υπάρχουσα βιβλιογραφία απουσιάζουν οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές[40].

Ενδεικτικά, οι Mathurin et al. παρατήρησαν την εξέλιξη της NAFLD και άλλων μεταβολικών παραμέτρων 381 νοσογόνων παχύσαρκων ασθενών με NAFLD, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε βαριατρικό χειρουργείο, ένα και πέντε έτη μετά τη χειρουργική επέμβαση. Από τους συμμετέχοντες, οι 214 (56,2%) υποβλήθηκαν σε κάθετη γαστρεκτομή, οι 87 (22,8%) σε χολοπαγρεατική παράκαμψη και οι 80 (21%) σε γαστρική παράκαμψη. Οι ερευνητές διαπίστωσαν βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης, της διόγκωσης των ηπατοκυττάρων (balloning) και των τιμών του NAS score με ταυτόχρονη μείωση του ποσοστού των ασθενών με NASH στην πενταετία, από το 27,4% πριν την πραγματοποίηση του βαριατρικού χειρουργείου στο 14,2%, ανεξάρτητα από το είδος του χειρουργείου. Η παρατηρούμενη ανάκαμψη της NASH ήταν εμφανής και στατιστικά σημαντική ήδη στο πρώτο έτος μετά από το χειρουργείο και δεν φάνηκε να παρατηρείται σημαντική διαφορά ως προς το μετρούμενο αποτέλεσμα στα πέντε έτη μετά από αυτό. Αξιοσημείωτο είναι, ωστόσο, το γεγονός ότι στο 19,8% των συμμετεχόντων παρατηρήθηκε μικρή επιδείνωση του βαθμού ηπατικής ίνωσης στην πενταετία, παρόλα αυτά τα επίπεδα αυτής παρέμειναν χαμηλά [49]. Η παρατηρούμενη επιδείνωση της ιστοπαθολογίας του ήπατος μετά από ένα βαριατρικό χειρουργείο θα μπορούσε να σχετίζεται με την ταχεία απώλεια σωματικού βάρους η οποία δύναται να οδηγήσει σε ηπατική ανεπάρκεια, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Για το λόγο

αυτό, μάλιστα, συστήνεται η αποφυγή της πραγματοποίησης βαριατρικών χειρουργείων σε ασθενείς με κίρρωση ή πυλαία υπέρταση[40].

Τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται να υποστηρίζονται και από μεταanalύσεις, με τους Rajasekhara et al. να παρατηρούν σε μετανάλυση 15 ερευνητικών εργασιών βελτίωση της στεάτωσης στο 91,6% των ασθενών με NAFLD, της στεατοηπατίτιδας στο 81,3% αυτών και του βαθμού ίνωσης στο 65,5% αυτών, μετά από βαριατρικά χειρουργεία [50].

Σε κάθε περίπτωση τα σε βάθος χρόνου αποτελέσματα μιας βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης στην έκβαση της NAFLD εκλείπουν από τη σύγχρονη βιβλιογραφία, με αποτέλεσμα να απαιτούνται περαιτέρω κλινικές δοκιμές ή/και καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες ώστε να αποσαφηνιστεί ο ακριβής ρόλος της βαριατρικής στη διαχείριση των παχύσαρκων ασθενών με NAFLD/NASH [40].

1.6.5 Σύσταση της διατροφής σε μακροθρεπτικά συστατικά

Όσον αφορά τη συνιστώμενη σύσταση της διαίτας στους ασθενείς με NAFLD, αυτή παραμένει υπό διερεύνηση καθώς τα αποτελέσματα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση διαφορετικών διατροφικών παρεμβάσεων στην NAFLD είναι αντικρουόμενα. Σε κάθε περίπτωση, η υπερκατανάλωση είτε λίπους είτε υδατανθράκων συνιστά σημαντική απειλή τόσο για την εμφάνιση όσο και για την εξέλιξη της νόσου. Πιο συγκεκριμένα και σε ό,τι αφορά τη διαιτητική πρόσληψη λίπους, τα τελευταία έτη αναδεικνύεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία η ευεργετική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων, καθώς μία διαίτα πλούσια σε αυτά φαίνεται να συμβάλλει στη μείωση του σωματικού βάρους, της ηπατικής συσσώρευσης τριγλυκεριδίων, στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και της ηπατικής στεάτωσης. Οι Caranni et al. το 2006 επισήμαναν τη συμβολή της συμπληρωματικής χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων στη δόση του 1 γρ. ημερησίως για 12 μήνες στη μείωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων και στην ηπατική εναπόθεση λίπους σε 12 ασθενείς με NAFLD [51]. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους ήταν σε συμφωνία με τη μελέτη των Tanaka et al. δύο έτη αργότερα σε 23 ασθενείς με NASH. Και στις δύο περιπτώσεις, οι αλλαγές της σύστασης της διατροφής των συμμετεχόντων δεν επηρέασαν το σωματικό τους βάρος, επισημαίνοντας τη συμβολή των διατροφικών συνηθειών πέρα από την απώλεια σωματικού βάρους στη μετρούμενη έκβαση. Παρόμοια, και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) φαίνεται να συμβάλλουν στην πρόληψη της NAFLD, ενώ θετικές συσχετίσεις έχουν επίσης βρεθεί μεταξύ της αυξημένης πρόσληψής τους και της μείωσης της εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ [52]. Σε ό,τι αφορά τη διαιτητική

πρόσληψη υδατανθράκων, παρότι ορισμένες ερευνητικές εργασίες έχουν υποστηρίξει την αποτελεσματικότητα των χαμηλών σε υδατάνθρακες διατροφικών παρεμβάσεων, τα τελευταία έτη γίνεται λόγος για την επαγωγή δυσάρεστων παρενεργειών στο μεταβολισμό μετά τη σε βάθος χρόνου συμμόρφωση σε αυτές. Έτσι η βιβλιογραφία επισημαίνεται η σημασία του είδους και της ποιότητας των υδατανθράκων και όχι της ποσότητας αυτών στη διαιτητική διαχείριση της NAFLD [52].

Σε κάθε περίπτωση η υιοθέτηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου, ανεξάρτητα από την απώλεια σωματικού βάρους, μπορεί να έχει θετικές επιδράσεις στην εξέλιξη της νόσου. Το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής το οποίο χαρακτηρίζεται από την υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, φρούτων, δημητριακών ολικής άλεσης και γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά σε συνδυασμό με τη μειωμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος έχει συσχετιστεί θετικά με τον μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής νόσου, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, της παχυσαρκίας και του καρκίνου. Σχετικά πρόσφατα, μία μετανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 50 μελέτες με 534.906 συμμετέχοντες συνολικά, έδειξε τη συσχέτιση της υιοθέτησης του Μεσογειακού προτύπου διατροφής με το μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου [53]. Το 2013, οι Ryan et al. εξέτασαν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής απευθείας στη στεάτωση και την ινσουλινοαντίσταση. Δώδεκα συμμετέχοντες με επιβεβαιωμένη ιστολογικά NAFLD χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε συστάσεις για την υιοθέτηση των βασικών αρχών της Μεσογειακής διατροφής για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων και η ομάδα ελέγχου κλήθηκε να ακολουθήσει δίαιτα χαμηλή σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακες για αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν διασταυρούμενος με μία περίοδο wash-out μεταξύ των δύο παρεμβάσεων διάρκειας 6 εβδομάδων. Οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ηπατικής στεάτωσης, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε με τη βοήθεια μαγνητικής φασματοσκοπίας, μετά την παρέμβαση με το μεσογειακό πρότυπο διατροφής συγκριτικά με την παρέμβαση με τη δίαιτα χαμηλή σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακες $-39 \pm 4\%$ μείωση έναντι $7 \pm 3\%$ αντίστοιχα-. Η ινσουλινοευαισθησία βελτιώθηκε επίσης στην πρώτη περίπτωση ενώ δεν μεταβλήθηκε στη δεύτερη [54].

1.6.6 Επίδραση των μικροθρεπτικών συστατικών και των συμπληρωμάτων διατροφής

Η πιο πρόσφατη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά και συμπληρώματα διατροφής θα μπορούσαν να συμβάλλουν στη θεραπεία της NAFLD/NASH. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά στα πιο μελετημένα εξ αυτών

Αντιοξειδωτικά

Η βιταμίνη Ε φαίνεται να συνιστά το πιο καλά μελετημένο αντιοξειδωτικό στην θεραπεία της NAFLD, με πολυάριθμες κλινικές δοκιμές να δείχνουν βελτίωση της στεάτωσης και της φλεγμονής τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά τη συμπληρωματική χορήγησή της. Παρόλα αυτά, οι εν λόγω μελέτες είναι ετερογενείς καθώς σε αυτές δοκιμάζονται διαφορετικές συγκεντρώσεις βιταμίνης Ε έναντι διαφορετικών παραγόντων και εμφανίζουν περιορισμούς μιας και πιθανά ταυτόχρονη απώλεια σωματικού βάρους των συμμετεχόντων δυσχεραίνει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων [14]. Η μελέτη PIVENS η οποία δημοσιεύτηκε το 2010 αποτέλεσε μία εκ των σημαντικότερων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης Ε σε ασθενείς με NASH. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 247 ενήλικες με επιβεβαιωμένη με βιοψία NASH και χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε τρεις ομάδες, στη μία εξ αυτών χορηγήθηκε πιογλιταζόνη σε δόση 30 mg/ημέρα και ένα εικονικό σκεύασμα το οποίο ομοιάζε με βιταμίνη Ε (vitamine E-like placebo), στη δεύτερη βιταμίνη Ε στη δόση των 800 IU ημερησίως και ένα εικονικό σκεύασμα το οποίο ομοιάζε με πιογλιταζόνη (pioglitazone-like placebo) και στην τρίτη τα δύο είδη εικονικού σκεύασματος για 96 εβδομάδες. Οι ερευνητές παρατήρησαν μετά τη λήξη της παρέμβασης βελτίωση της φλεγμονής και μείωση των τιμών αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης στην ομάδα που λάμβανε τη βιταμίνη Ε συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε τα placebo, ωστόσο δεν παρατήρησαν μείωση των σκορ ηπατικής ίνωσης [55]. Γενικότερα, σύμφωνα με τις Αμερικάνικες Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διάγνωση και διαχείριση των ασθενών με NAFLD, η καθημερινή χορήγηση βιταμίνης Ε σε δόση 800 IU βελτιώνει την ιστολογία του ήπατος σε μη διαβητικούς ενήλικες με επιβεβαιωμένη με βιοψία NASH και θα πρέπει να βρίσκεται στην πρώτη γραμμή φαρμακοθεραπείας στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Παρόλα αυτά μέχρι τη δημοσίευση επαρκών υποστηρικτικών δεδομένων η χορήγησή της σε διαβητικούς ασθενείς με NASH, σε ασθενείς με NAFLD μη επιβεβαιωμένη με βιοψία, σε ασθενείς με προερχόμενη από στεατοηπατίτιδα κίρρωση ή κρυπτογενή κίρρωση δεν

υποστηρίζεται [20]. Επίσης ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης E συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη καθώς και αιμοραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου και δεδομένου ότι η μεγαλύτερη προοπτική δοκιμή για τη συμπληρωματική λήψη βιταμίνης E στη σύγχρονη βιβλιογραφία έχει διάρκεια 2 ετών τα πιθανά οφέλη και οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι θα πρέπει να συζητούνται εκτενώς πριν τη χορήγησή της [14].

Οι Harrison et al. ξεκίνησαν να διερευνούν την πιθανή επίδραση της βιταμίνης C συνδυαστικά με την χορήγηση βιταμίνης E σε ασθενείς με NAFLD, θεωρώντας ότι η πρώτη συμβάλλει στην αναγέννηση της οξειδωμένης μορφής της δεύτερης. Έτσι, στην πρώτη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, placebo-controlled μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2003, 45 ασθενείς έλαβαν για 6 μήνες είτε μία δόση 1000 IU βιταμίνης E συνδυαστικά με 1000 mg βιταμίνης C ημερησίως είτε εικονικό σκεύασμα, ενώ και οι δύο ομάδες έλαβαν συστάσεις για απώλεια σωματικού βάρους μέσω διαιτολογίου χαμηλού σε λίπους (< 30 γρ λίπος ημερησίως). Με βάση τις βιοψίες πριν και μετά το πέρας της παρέμβασης φάνηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση των συγκεκριμένων βιταμινών στις δόσεις αυτές δύναται να βελτιώσει τα επίπεδα ίνωσης σε ασθενείς με NASH, όχι όμως το βαθμό ηπατικής φλεγμονής αλλά ούτε και τις τιμές αμινοτρανσφοράς αλανίνης. Ωστόσο οι ίδιοι οι ερευνητές επισήμαναν την αναγκαιότητα πραγματοποίησης περισσότερων μελετών, σε μεγαλύτερο δείγμα και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων[56]. Από την άλλη πλευρά, σε 53 παιδιατρικούς ασθενείς και εφήβους η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης C συνδυαστικά με βιταμίνη E για 24 εβδομάδες στα πλαίσια παρέμβασης τροποποίησης του τρόπου ζωής δεν φάνηκε να επιφέρει επιπλέον όφελος στη βελτίωση του βαθμού στεάτωσης, της φλεγμονής και της διόγκωσης των ηπατοκυττάρων (hepatocyte ballooning). Η απώλεια σωματικού βάρους και η υιοθέτηση της φυσικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα των συμμετεχόντων συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος ανεξάρτητα από τη χορήγηση των εν λόγω αντιοξειδωτικών[57].

Οι διαταραχές του μεταβολισμού της μεθειονίνης και του φυλλικού πιθανολογείται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση στεάτωσης και για το λόγο αυτό διερευνάται η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης S-αδενοσυλομεθειονίνης, βεταΐνης και N-ακετυλοκυστεΐνης σε ασθενείς με NAFLD. Οι δύο πρώτοι παράγοντες φαίνεται ότι επιδρούν κατά του TNF- α , έχουν κυτταροπροστατευτική, αντιαποπτωτική και κατά της ηπατικής στεάτωσης δράση και δύναται να βελτιώσουν την ινσουλινοαντίσταση, ενώ η N-ακετυλοκυστεΐνη αυξάνει τη γλουταθειόνη

στα ηπατοκύτταρα και μειώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου οι οποίες εμπλέκονται στην ηπατική βλάβη. Παρόλα αυτά οι μελέτες οι οποίες διερευνούν την επίδραση αυτών των συμπληρωμάτων είτε έχουν πραγματοποιηθεί σε μικρό δείγμα είτε έχουν μικρή διάρκεια. Έτσι περαιτέρω μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας και με ιστολογικές αναλύσεις απαιτούνται ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχει πραγματικό όφελος από τη χορήγηση των συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών στους ασθενείς με NAFLD/NASH [58].

Συνοψίζοντας, η μέχρι τώρα υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει τη χορήγηση άλλων αντιοξειδωτικών πλην της βιταμίνης E σε ασθενείς με NAFLD/NASH υπό προϋποθέσεις [59].

Βιταμίνη D

Καθώς οι ασθενείς με NAFLD/NASH έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, διερευνάται η πιθανή σχέση της νόσου με την ανεπάρκεια της συγκεκριμένης βιταμίνης. Επίσης, φαίνεται ότι τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό συσχετίζονται αντιστρόφως με την εμφάνιση NAFLD/NASH και με την παρουσία ίνωσης ανεξάρτητα από τη συσχέτισή τους με την εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου και ινσουλινοαντίστασης. Κατά συνέπεια, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D οδηγεί σε αναστροφή της προκαλούμενης φλεγμονής από την οφειλόμενη στην παρουσία της NAFLD ηπατική βλάβη και ο προτεινόμενος μηχανισμός φαίνεται να είναι η παρεμπόδιση της ενεργοποίησης των μονοκυττάρων και της έκφρασης του TNF-α και της IL-1 [10]. Ωστόσο, η πιο πρόσφατη βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι η συμπληρωματική χορήγησή της δεν συνεπάγεται βελτίωση της νόσου. Σε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη έναντι εικονικού σκευάσματος κλινική δοκιμή, η χορήγηση 50000 IU βιταμίνης D σε ασθενείς με NAFLD κάθε 2 εβδομάδες για 4 μήνες δεν οδήγησε σε βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης, των τιμών αμινοτρανσφερασών και του TNF-α [40]. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με το ρόλο της χορήγησης βιταμίνης D στην αντιμετώπιση της NAFLD/NASH [10].

Προβιοτικά

Αρκετές μελέτες εστιάζουν στο πιθανό όφελος της χορήγησης συμπληρωμάτων προβιοτικών σε ασθενείς με NAFLD μιας και όπως αναφέρθηκε παραπάνω τα τελευταία έτη

όλο και περισσότερες ερευνητικές εργασίες συσχετίζουν το εντερικό μικροβίωμα με την εμφάνιση της νόσου και την εξέλιξή της σε NASH. Ωστόσο, προς το παρόν τα ακριβή στελέχη τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεση της NAFLD δεν έχουν προσδιοριστεί, με μελέτες σε αυτή την κατεύθυνση να παρουσιάζουν ποικίλα και αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών στελεχών με ή χωρίς τη συγχορήγηση πρεβιοτικών φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Ενδεικτικά, οι Wong et al. το 2013 παρατήρησαν σε δείγμα 20 ασθενών με επιβεβαιωμένη ιστολογικά NASH, ηλικίας 18-70 ετών ότι η συμπληρωματική χορήγηση φόρμουλας προ- και πρεβιοτικών -5 είδη στελεχών, 200 εκατομμύρια προβιοτικές αποικίες και 3 γρ πρεβιοτικών- 2 φορές/ημέρα για 6 μήνες συνδυαστικά με καθοδήγηση για τη βελτίωση του τρόπου ζωής δύναται να βελτιώσει τη συγκέντρωση των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων και τις τιμές αμινοτρανσφοράς του ασπαρτικού, συγκριτικά πάντα με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, καμία διαφορά μεταξύ ομάδας παρέμβασης και ομάδας ελέγχου δεν παρατηρήθηκε ως προς την τιμή του ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, τα επίπεδα γλυκόζης και λιπιδίων καθώς και ως προς την ακαμψία/σκληρότητα του ήπατος[60]. Παρόμοια σε 44 παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς, ηλικίας 10 ετών στην ομάδα placebo και 11 στην ομάδα παρέμβασης, με επιβεβαιωμένη ιστολογικά NASH, η συμπληρωματική χορήγηση προβιοτικών συνδυαστικά με υποθερμιδική δίαιτα και μέτρια αερόβια άσκηση οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση του βαθμού ηπατικής στεάτωσης [61]. Εν κατακλείδι, και άλλες μελέτες φαίνεται να υποστηρίζουν τη συμβολή των προβιοτικών στη βελτίωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων καθώς και διαφόρων δεικτών φλεγμονής.

1.6.7 Ο ρόλος των φυτοχημικών

Τα φυτοχημικά συνιστούν δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών οι οποίοι δεν μπορούν να θεωρηθούν θρεπτικά συστατικά μιας και η έλλειψή τους δεν έχει συσχετιστεί με κάποια ανεπάρκεια στον ανθρώπινο οργανισμό. Ωστόσο, ακριβώς επειδή εμφανίζουν ποικίλες ωφέλιμες βιολογικές δράσεις, διερευνάται η χρήση τους στη διαχείριση πολυάριθμων νοσημάτων. Εξ αυτών, τα φλαβονοειδή, τα αλκαλοειδή, τα τερπένια, οι κουμαρίνες, οι λιγνάνες, οι σαπωνίνες, τα φαινολικά οξέα και πιθανά και ορισμένα καροτενοειδή φαίνεται να έχουν σημαντικά ευεργετικά οφέλη στη διαχείριση της NAFLD.

Αλκαλοειδή

Από τα αλκαλοειδή το πιο καλά μελετημένο στη θεραπευτική διαχείριση της NAFLD/NASH είναι η καφεΐνη λόγω της πιθανά ηπατοπροστατευτικής της δράσης. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η κατανάλωση καφέ και η πρόσληψη καφεΐνης δύνανται να συμβάλουν στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης NAFLD αλλά και σε μείωση των επιπέδων ίνωσης και του κινδύνου εξέλιξης της νόσου σε NASH στους ήδη διαγνωσμένους ασθενείς. Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει διαφωνία μεταξύ των μελών της επιστημονικής κοινότητας για το κατά πόσο οι παρατηρούμενες αυτές δράσεις αποδίδονται στην καφεΐνη αυτή καθαυτή, ανεξάρτητα από το ρόφημα στο οποίο απαντάται ή στον καφέ, ο οποίος συνιστά ένα μίγμα ποικίλων βιοδραστικών συστατικών[4]. Ενδεικτικά, οι Shen et al. σε μία μετανάλυση η οποία δημοσιεύτηκε το 2016 και στην οποία συμπεριλήφθηκαν 4 συγχρονικές και 2 ασθενών-μαρτύρων μελέτες, με ένα πληθυσμό 20064 ατόμων συνολικά, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τυπική πρόσληψη καφεΐνης και όχι η συνολική είναι αυτή η οποία συσχετίζεται θετικά με τα μειωμένα επίπεδα ηπατικής ίνωσης. Ως τυπική πρόσληψη καφεΐνης όρισαν την πρόσληψη καφεΐνης από την κατανάλωση καφέ και όχι άλλων ροφημάτων όπως το τσάι ή τα αναψυκτικά [62]. Τα αποτελέσματά τους ήρθαν σε συμφωνία και με άλλες ερευνητικές εργασίες οι οποίες υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση καφέ συμβάλλει στη βελτίωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων και αποδίδουν αυτή τη δράση του όχι μόνο στην καφεΐνη αλλά και στο χλωρογενικό οξύ και τα απαντώμενα σε αυτόν διτερπένια. Ωστόσο, ο ακριβής προσδιορισμός των βιοδραστικών συστατικών στις οποίες αποδίδονται τα ευεργετικά οφέλη του καφέ απαιτεί περαιτέρω έρευνα, ενώ απαιτείται να διευκρινιστεί επίσης και η αναγκαία καταναλισκόμενη ποσότητα για την παρατήρηση των εν λόγω θετικών επιδράσεων [62].

Άλλα αλκαλοειδή τα οποία φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στη διαχείριση της NAFLD είναι η βερβερίνη η οποία φαίνεται να συμβάλλει στη μείωση της χοληστερόλης καθώς και οι: schisandrin B, honokiol, rhein και emodin.

Καροτενοειδή

Η ασταξανθίνη συνιστά μία χρωστική σκούρου κόκκινου χρώματος η οποία απαντάται σε διάφορους μικροοργανισμούς, υδρόβιους οργανισμούς και φύκη. Επιδεικνύει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και υπογλυκαιμικές ιδιότητες και φαίνεται ότι δύναται να προστατεύει από την επαγόμενη από την αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη παχυσαρκία μέσω παρεμπόδισης της αύξησης του σωματικού βάρους και του λιπώδους ιστού, μείωσης της

συσσώρευσης λιπιδίων και βελτίωσης της ινσουλινοαντίστασης [1]. Το 2015 οι Ni et al. υποστήριξαν ότι η συμπληρωματική χορήγησή της θα μπορούσε να αποτελέσει έναν υποσχόμενο παράγοντα για την πρόληψη και διαχείριση της NAFLD/NASH. Ορμώμενοι από τα θετικά αποτελέσματα *in vitro* και *in vivo* δοκιμών σε ζωϊκό πρότυπο, στα οποία η ασταξανθίνη φάνηκε να οδηγεί σε δόσοεξαρτώμενη μείωση της συσσώρευσης τριγλυκεριδίων και σε βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης, της συσσώρευσης τριγλυκεριδίων και των τιμών των ηπατικών ενζύμων αντίστοιχα, οι Ni et al. διερεύνησαν την επίδραση της χορήγησής της στη συγκέντρωση των 0.02% (w/w) σε επιβεβαιωμένους ιστολογικά ασθενείς με NASH, για χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων έναντι εικονικού σκευάσματος. Οι ερευνητές παρότι δεν παρατήρησαν αλλαγές σε μεταβολικές παραμέτρους σχετιζόμενες με το μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπιδίων και της ηπατικής λειτουργίας παρατήρησαν βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης, όπως αυτή καταγράφηκε με αλλαγές στο NAS score, στην ομάδα που έλαβε την ασταξανθίνη συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε το εικονικό σκεύασμα. Σε κάθε περίπτωση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης είναι πολύ πρώιμα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων [63]. Ένα ακόμη καρτενοειδές το οποίο σύμφωνα με *in vivo* δοκιμές σε ζωϊκό πρότυπο δύναται να συμβάλει στην πρόληψη της περαιτέρω εξέλιξης της NAFLD μέσω πολυάριθμων μηχανισμών όπως ενδεικτικά μέσω μείωσης της συσσώρευσης λιπιδίων, βελτίωσης της ινσουλινοαντίστασης, καταστολής του οξειδωτικού στρες και της ίνωσης είναι και η β-κρυπτοξανθίνη [10].

Φαινολικά συστατικά

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν τις θεραπευτικές δράσεις διαφόρων φαινολικών συστατικών έναντι του καρκίνου και άλλων χρόνιων νοσημάτων μεταξύ των οποίων τα καρδιαγγειακά, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η NAFLD, κυρίως λόγω των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και ανοσορυθμιστικών ιδιοτήτων τους. Εξ αυτών, η κερκετίνη, η ρουτίνη και η τροξερουτίνη φαίνεται να έχουν αποδεδειγμένα ευεργετικές δράσεις ενάντια στη συσσώρευση λιπιδίων, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ινσουλινοαντίσταση, σύμφωνα με *in vivo* μελέτες σε ζωϊκά μοντέλα. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν, επίσης, τον πιθανό ευεργετικό ρόλο της καμπφερόλης, της λουτεολίνης, της μυρικετίνης και άλλων φλαβονοειδών στη θεραπεία της NAFLD [11]. Σε ό,τι αφορά την κερκετίνη, το 2015 ήρθαν στο προσκήνιο δύο μελέτες σε ζωϊκά πρότυπα οι οποίες αναδεικνύουν τα πιθανά οφέλη της χορήγησής της στη NAFLD/NASH. Συγκεκριμένα, σύμφωνα

με τους Mohan et al. η χορήγηση κερκετίνης για 4 εβδομάδες στη δόση των 20 mg/kg σωματικού βάρους σε αρσενικά ποντίκια στα οποία είχε γίνει επαγωγή NASH με τη χορήγηση υπερθερμιδικής διαίτας δύναται να οδηγήσει σε μείωση των επιπέδων της λεπτίνης και του υαλουρονικού οξέος ταυτόχρονα με αύξηση των επιπέδων της αδιπονεκτίνης [64]. Παρόμοια, οι Vaquero et al., διαπίστωσαν ότι η χορήγηση κερκετίνης στη συγκέντρωση των 0.05% (w/w) για 4 εβδομάδες σε αρσενικά ποντίκια στα οποία είχε γίνει επαγωγή της NAFLD με τη χορήγηση διαίτας ανεπαρκούς σε μεθειονίνη και χολίνη οδηγεί σε βελτίωση της ιστοπαθολογίας του ήπατος, όπως φάνηκε από αλλαγές στο NAS score αλλά και βιοχημικών δεικτών σχετικών με το λιπιδαιμικό προφίλ των ζωικών προτύπων όπως και των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κερκετίνη δρα στο μονοπάτι PI3K/AKT μειώνοντας τη φωσφορυλίωση της πρωτεϊνικής κινάσης B, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και επιδρώντας στην έκφραση γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν μόρια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων [65].

Τερπένια

Τα τερπένια απαντώνται ευρέως στη φύση και εμφανίζουν πολυάριθμες βιολογικές δράσεις, με αποτέλεσμα να προσελκύουν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και των φαρμακευτικών εταιριών οι οποίες διερευνούν την πιθανά ευεργετική επίδραση της χορήγησής τους σε διάφορα νοσήματα. Το βετουλινικό οξύ συνιστά ένα καλά μελετημένο πεντακυκλικό τριτερπένιο, το οποίο απαντάται σε ένα πλήθος φυτών και βοτάνων και το οποίο στη μελέτη των Quan et al. το 2013, φάνηκε να μειώνει την ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων επιδρώντας στο μονοπάτι μεταγωγής σήματος AMPK/SREBP [11]. Συγκεκριμένα, η χορήγησή του σε συγκεντρώσεις από 10-20 μ M στην ηπατική κυτταρική σειρά HepG2 οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη μείωση του λιπιδικού περιεχομένου, μέσω ως επί το πλείστον τροποποίησης της έκφρασης γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στις διαδικασίες της λιπογένεσης και της λιπόλυσης. Η χορήγησή του σε ζωικά μοντέλα για χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων οδήγησε επίσης σε δόσοεξαρτώμενη μείωση των τριγλυκεριδίων, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα χοληστερόλης και στις τιμές των ηπατικών ενζύμων, αν και στη δεύτερη περίπτωση παρατηρήθηκε μικρή μείωση αυτών [66]. Άλλα τερπένια των οποίων διερευνάται ο ρόλος στη διαχείριση της NAFLD/NASH είναι τα: ουρσολικό οξύ (ursolic acid), gentiopicoside και artemisinin [11]. Οι Yaoyao et al. το 2015 διαπίστωσαν τις δόσοεξαρτώμενες ευεργετικές επιδράσεις της χορήγησης ουρσολικού οξέος -

50 και 200 mg/kg σωματικού βάρους- για χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων σε ποντίκια στα οποία προηγουμένως είχε χορηγηθεί δίαιτα υψηλή σε λίπος. Συγκεκριμένα, η χορήγησή του φαίνεται να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση της λιπώδους μάζας τόσο στο λιπώδη όσο και στον ηπατικό ιστό, του μεγέθους των λιποκυττάρων και των επιπέδων λεπτίνης στο πλάσμα καθώς και των τριγλυκεριδίων, των τιμών της LDL χοληστερόλης, ενώ δύναται να οδηγήσει και σε αύξηση των τιμών της HDL και των επιπέδων αντιπονεκτίνης [67].

ΚΕΦ.2: Μαστίχα Χίου

2.1 Γενικά Στοιχεία

Η μαστίχα Χίου συνιστά τη φυσική, αρωματική ρητίνη που παραλαμβάνεται σε σχήμα δακρύων από τον κορμό και τα μεγάλα κλαδιά του φυτού *Pistacia Lentiscus* var. *Chia*. Η ιστορία της χρονολογείται στον 5ο αιώνα π.Χ, με αρχαιολογικά ευρήματα και ιστορικές αναφορές να υποστηρίζουν τη χρήση της στην ιατρική, τη κοσμετολογία και τη γαστρονομία στην περιοχή της Μεσογείου. [68]Χαρακτηριστική είναι η αναφορά του Διοσκουρίδη στο έργο του “*De Materia Medica*” τον 1ο αιώνα μ.Χ όπου η μαστίχα παρουσιάζεται σαν ένα βότανο μεγάλης ιατρικής σημασίας κατά την αρχαιότητα [69].

Το μαστιχόδεντρο ή μαστιχοφόρος σκίνος είναι ένας αιθαλής θάμνος της οικογένειας *Anacardiaceae* ο οποίος ευδοκιμεί στην περιοχή της Μεσογείου. Το είδος *Pistacia Lentiscus* var. *Chia* εδώ και εκατοντάδες χρόνια καλλιεργείται συστηματικά για να αποδώσει τα δάκρυα της μαστίχας μόνο στο νότιο τμήμα του νησιού της Χίου, σε 24 χωριά τα οποία αποκαλούνται Μαστιχοχώρια [69]. Το ύψος του θάμνου ανέρχεται στα 2 με 3 μέτρα και μπορεί να φτάσει μέχρι και τα 5 μετά την πλήρη ανάπτυξή του η οποία απαιτεί ένα χρονικό διάστημα 40 με 50 ετών. Η συνολική διάρκεια ζωής του φυτού είναι μεγαλύτερη των 100 χρόνων. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η παραγωγή μαστίχας δεν είναι εφικτή πριν το φυτό συμπληρώσει τον 5ο ή 6ο χρόνο από τη στιγμή της φύτευσής του ενώ η μέγιστη απόδοση καταγράφεται μετά το 15ο χρόνο. Από τα 70 έτη ζωής του φυτού και έπειτα η απόδοσή του ξεκινά να φθίνει. Η μέση ετήσια απόδοση κάθε φυτού κυμαίνεται στα 150-180 γρ μαστίχας, με τα αρσενικά φυτά να είναι πιο αποδοτικά συγκριτικά με τα θηλυκά και να καλλιεργούνται περισσότερο (<http://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry>, 19/02/2017).

Τα τελικά στάδια της εξαγωγής και συγκομιδής της ρητίνης λαμβάνουν χώρα στο χρονικό διάστημα μεταξύ Ιουλίου και Οκτωβρίου, ωστόσο η προετοιμασία ξεκινά από το Δεκέμβριο με τη λίπανση των μαστιχόδεντρων. Ακολουθεί το κλάδεμα στα μέσα Ιανουαρίου και καθόλη τη διάρκεια του Φεβρουαρίου και το σκάψιμο και η ανανέωση του εδάφους για απομάκρυνση των ζιζανίων κατά το Μάρτιο και Απρίλιο. Συνοπτικά, η διαδικασία συλλογής της ρητίνης περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Προεργασία, η οποία αναφέρεται αφενός στο καθάρισμα της περιοχής γύρω από το βλαστό από άλλα φυτά, το οποίο ολοκληρώνεται μέχρι τις αρχές Ιουλίου, και αφετέρου

στην ισοπέδωση του εδάφους και στο χωμάτισμα με ασπρόχωμα για την καλύτερη στερεοποίηση και συλλογή της ρητίνης.

2. Πρώτο Κέντημα, το οποίο αναφέρεται στο χάραγμα των σχίνων με τη βοήθεια αιχμηρού εργαλείου και το οποίο ξεκινά τον Ιούλιο και συνεχίζεται μέχρι τον Αύγουστο.

3. Πρώτη συλλογή, η οποία λαμβάνει χώρα μετά τις 15 Αυγούστου ώστε να έχει στερεοποιηθεί η ρητίνη

4. Δεύτερο Κέντημα. Πρόκειται για ένα δεύτερο κύκλο χαράγματος διάρκειας 5-6 εβδομάδων στον οποίο επαναλαμβάνονται οι παραπάνω διαδικασίες. Κάθε δέντρο πρέπει να κεντηθεί περίπου 10 με 12 φορές.

5. Δεύτερο τελικό μάζεμα, το οποίο πραγματοποιείται μετά τις 15 Σεπτεμβρίου.

6. Πρώτη κατεργασία, η οποία περιλαμβάνει το πλύσιμο και καθάρισμα της ρητίνης.

7. Εμπορική κατεργασία. Μετά την ολοκλήρωση της πρώτης κατεργασίας, η μαστίχα μεταφέρεται στην Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου, όπου υφίστανται την τελική κατεργασία για την παραλαβή του τελικού προϊόντος (<http://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry>, 19/02/2017).

Σήμερα, η μαστίχα καταναλώνεται σαν τσίχλα, χρησιμοποιείται σαν ενισχυτικό της γεύσης και αρωματικό στη γαστρονομία, σαν συστατικό ποικίλων προϊόντων στην κοσμετολογία, ενώ τα τελευταία χρόνια υποστηρίζονται όλο και περισσότερο οι φαρμακευτικές και θεραπευτικές της ιδιότητες μέσω διαφόρων in vitro και in vivo μελετών σε αυτή την κατεύθυνση. Ιδιαίτερα δημοφιλή προϊόντα που παραλαμβάνονται από τη μαστίχα είναι το μαστιχέλαιο και το μαστιχόνερο.

Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί ότι η μαστίχα έχει λάβει έγκριση από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων σαν ειδικό τρόφιμο. Επίσης από το 1997 έχει χαρακτηριστεί ως Προϊόν Προστατευόμενης Ονομασίας Προέλευσης (Π.Ο.Π), βάσει του υπ'αριθμού 123/1997 Κανονισμού (LO224/24-1-97) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και έχει καταχωρηθεί στο σχετικό Κοινοτικό Κατάλογο των Προϊόντων Π.Ο.Π. (<http://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry>, 19/02/2017).

2.2 Οργανοληπτικές, Φυσικές και Χημικές ιδιότητες

Το χρώμα της μαστίχας είναι αρχικά διαυγές-υποκίτρινο αλλά με την πάροδο του χρόνου και την έκθεσή της στην ηλιακή ακτινοβολία, η ρητίνη οξειδώνεται και σε διάστημα 12 με 18 μηνών αποκτά ένα περισσότερο κιτρινωπό χρώμα (<http://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry>, 19/02/2017). Η γεύση της είναι αρχικά πικρή με την πικράδα να απομακρύνεται σταδιακά με το μάσημα αφήνοντας στον καταναλωτή μια μοναδική και χαρακτηριστική του προϊόντος επίγευση (<http://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry>, 19/02/2017).

Η σκληρότητά της εξαρτάται από τη διαδικασία και τις συνθήκες που επικρατούν κατά τη συλλογή της. Κατά την έκκρισή της από τον κορμό και τα κλαδιά του σχίνου, η μαστίχα είναι κολλώδης, διαυγής και ρευστή. Στερεοποιείται 15-20 ημέρες μετά την έκκριση, υπό την επίδραση των καιρικών συνθηκών που επικρατούν στην περιοχή κατά την καλοκαιρινή περίοδο. Η στερεοποίησή της οφείλεται σε μερική εξάτμιση του αιθέριου ελαίου και στον πολυμερισμό των συστατικών της. Όταν η ροή στον κορμό και τα κλαδιά είναι συνεχής το δάκρυ που παραλαμβάνεται είναι μεγάλο και σχετικά μαλακό, ενώ όταν είναι μη συνεχής το δάκρυ είναι μικρό και μεγαλύτερης σκληρότητας.

Όσον αφορά τη διαλυτότητά της, η μαστίχα είναι αδιάλυτη στο νερό και εμφανίζει διαλυτότητα σε οργανικούς διαλύτες όπως η ισοπροπυλική αλκοόλη, η ακετόνη, το εξάνιο, η μεθανόλη, το χλωροφόρμιο, το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), ο διαιθυλαιθέρας και ο n-βουτυλαιθέρας. Η πυκνότητά της εκτιμάται στα 0.96 - 1.08 g/mL. Εμφανίζει σημείο τήξης μεταξύ των 85 και 105 °C, ενώ ο βαθμός οξύτητάς της κυμαίνεται μεταξύ 50 και 60 και η τιμή σαπωνοποίησής της μεταξύ 70 και 85. (<http://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry>, 19/02/2017)

Η πρώτη προσπάθεια προσδιορισμού της χημικής σύστασης της μαστίχας χρονολογείται το 1930. Έκτοτε έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος όσον αφορά την εύρεση και ταυτοποίηση ενώσεων που απαντώνται σε διαφορετικά κλάσματα αυτής, παρόλα αυτά ορισμένα από τα συστατικά της δεν έχουν ταυτοποιηθεί ακόμη. Σε γενικές γραμμές, η ρητίνη φαίνεται να αποτελείται από μία ποικιλία συστατικών συμπεριλαμβανομένων ενός φυσικού πολυμερούς, πτητικών και αρωματικών ενώσεων οι οποίες απαρτίζουν το αιθέριο έλαιο (μαστιχέλαιο), τερπενικών οξέων, φυτοστερολών, πολυφαινολικών ενώσεων και ενός πλήθους άλλων δυνητικά δραστικών δευτερογενών μεταβολιτών, ορισμένοι εκ των οποίων απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν για πρώτη φορά στη φύση στη συγκεκριμένη ρητίνη

(<http://www.ema.europa.eu/docs>,19/02/2017).

Το 1998 ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά το φυσικό πολυμερές της ως το cis-1,4-πολυ-β-μυρκένιο. Το 2002 ταυτοποιήθηκε η παρουσία πολυφαινολών στα φύλλα του μαστιχόδεντρου από τους Romani et al., ενώ το 2004 οι Kaliora et al. ταυτοποίησαν για πρώτη φορά την παρουσία πολικών φαινολικών ενώσεων και στη ρητίνη με τη μέθοδο της αέριας χρωματογραφίας μάζας (GC-MS) [70].

Στις πολυφαινόλες που έχουν προσδιοριστεί στη μαστίχα ανήκουν η τυροσόλη, η κερκετίνη, το p-υδροξυβενζοϊκό οξύ, το p-υδροξυφαινυλοξικό οξύ, το βανιλικό και το γαλλικό οξύ. Στα βασικά μη πτητικά συστατικά της συγκαταλέγονται το ισομαστιχαδιενοϊκό οξύ και το μαστιχαδιενοϊκό οξύ, καθένα εκ των οποίων ανιχνεύεται σε ένα ποσοστό μεταξύ 8 και 15% καθώς επίσης και η τυρουκαλόλη και το ολεανολικό οξύ. Ιδιαίτερη έμφαση, ωστόσο, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία έχει δοθεί στην εύρεση και ταυτοποίηση των πτητικών ενώσεων της μαστίχας, στα πλαίσια διερεύνησης και της δραστηριότητας του αιθέριου ελαίου της. Από τα συστατικά του αιθέριου ελαίου φαίνεται πως το α-πιπένιο, το β-μυρκένιο, το β-πιπένιο, το λεμονένιο, το καμφένιο και το trans-καρυοφυλλένιο αποτελούν το 65 με 80% αυτού, ενώ μελέτες υποδεικνύουν την παρουσία των εν λόγω ενώσεων και στη ρητίνη.

Σε κάθε περίπτωση, τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των δακρύων της μαστίχας φαίνεται να επηρεάζονται είτε εξ ολοκλήρου είτε εν μέρει από το γεωγραφικό περιβάλλον της περιοχής και κυρίως από παράγοντες που σχετίζονται με τα συστατικά του εδάφους και δευτερευόντως με την ανθρώπινη παρέμβαση.

2.3 Ευεργετικές ιδιότητες

Οι πρώτες αναφορές σχετικά με τις ευεργετικές δράσεις της μαστίχας χρονολογούνται στην αρχαιότητα και επισημαίνουν την πιθανά ευεργετική επίδρασή της στην αντιμετώπιση της δυσπεψίας, των αιματολογικών προβλημάτων, του επίμονου βήχα καθώς και τη χρήση της σαν ηρεμιστικό, για την επούλωση πληγών και τη βελτίωση της στοματικής υγιεινής.

Το μαστιχέλαιο χρησιμοποιούταν επίσης στην αρχαιότητα για την αντιμετώπιση γυναικολογικών προβλημάτων καθώς και λόγω των σηπτικών του ιδιοτήτων (<http://www.ema.europa.eu/docs>, 19/02/2017).

Την τελευταία δεκαετία η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στη διερεύνηση των δράσεων του συγκεκριμένου βοτάνου και η μέχρι τώρα βιβλιογραφία

υποστηρίζει τις αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, καρδιοπροστατευτικές και χημειοπροστατευτικές ιδιότητές της, μέσα από *in vitro* αλλά και *in vivo* δοκιμές.

2.3.1 Αντιμικροβιακές

Το 1980 ήρθε στο προσκήνιο η πρώτη τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή η οποία διερεύνησε την επίδραση της μαστίχας στο έλκος του δωδεκαδακτύλου. Τριάντα οχτώ ασθενείς με επιβεβαιωμένο ενδοσκοπικά δωδεκαδακτυλικό έλκος και παρουσία συμπτωματολογίας χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες. Η ομάδα παρέμβασης λάμβανε *per os* για 2 εβδομάδες 1 γρ μαστίχας ημερησίως, ενώ στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε placebo -1 γρ λακτόζης ημερησίως- για αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, στο 80% των συμμετεχόντων στην ομάδα παρέμβασης και μόλις στο 50% στην ομάδα ελέγχου διαπιστώθηκε ανακούφιση της συμπτωματολογίας. Η ενδοσκοπική παρατήρηση του δωδεκαδακτύλου έδειξε σημαντική επούλωση των πληγών στο 70% των ασθενών της ομάδας παρέμβασης ενώ μόλις στο 22 % των ασθενών στην ομάδα ελέγχου[72].

Στα πλαίσια της αναζήτησης του πιθανού μηχανισμού δράσης, η βιβλιογραφία υποστηρίζει την αντιμικροβιακή δράση της μαστίχας κατά του *H.pylori*, βακτηρίου το οποίο έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεση όχι μόνο του δωδεκαδακτυλικού αλλά και του γαστρικού έλκους, όπως και της γαστρίτιδας. *In vitro* δοκιμές έχουν αποδείξει την ικανότητα της μαστίχας να προκαλεί αλλοιώσεις στη μορφολογία των κυττάρων του ελικοβακτηρίου και να οδηγεί τελικά στην κατάρτησή τους, ενώ άλλες εργασίες υποστηρίζουν την ικανότητά της να παρεμποδίζει την προκαλούμενη από το ελικοβακτήριο φλεγμονή μέσω παρεμπόδισης της ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων. Το ερώτημα που τίθεται είναι σε ποιες δραστικές ενώσεις αποδίδεται η παρατηρούμενη δράση της μαστίχας κατά του συγκεκριμένου μικροοργανισμού, με μία μελέτη να υποστηρίζει ότι το όξινο κλάσμα της, στο οποίο απαντάται ένα πλήθος τερπενικών οξέων, είναι το πιο αποτελεσματικό, με το ισομαστιχαδιενοϊκό οξύ να εμφανίζεται ως η πιο δραστική ένωση σε αυτό. Ωστόσο και το ολικό εκχύλισμα της μαστίχας απαλλαγμένο από το πολυμερικό κλάσμα για ενίσχυση της διαλυτότητας και βελτίωση της *in vivo* δραστικότητας φάνηκε να είναι αποτελεσματικό στη μείωση της ικανότητας αποικισμού του συγκεκριμένου μικροοργανισμού σε πειράματα *in vitro* [68].

Η μαστίχα φαίνεται να είναι δραστική και έναντι άλλων, τόσο Gram θετικών όσο και Gram αρνητικών, βακτηρίων καθώς και άλλων παθογόνων μικροοργανισμών οι οποίοι προσβάλλουν όχι μόνο το πεπτικό αλλά και άλλα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Σε

γενικές γραμμές, η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι οι αντιμικροβιακές ιδιότητες της μαστίχας αποδίδονται ως επί το πλείστον στη συνεργιστική δράση των επιμέρους συστατικών της και όχι στην παρουσία μεμονωμένων ενώσεων [68]. Ωστόσο, οι Koutsoudaki et al. υποστήριξαν ότι η βερβενόνη, η α-τερπινεόλη και η λιναλοόλη φαίνεται να είναι περισσότερο υπεύθυνες για τις παρατηρούμενες αντιμικροβιακές δράσεις του βοτάνου [73].

2.3.2 Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις

In vitro και in vivo μελέτες αποδεικνύουν επίσης τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της μαστίχας υποστηρίζοντας ότι η αντιφλεγμονώδης δράση της είναι στενά συνυφασμένη με την αντιοξειδωτική της ικανότητα. Όσον αφορά τους προτεινόμενους μηχανισμούς δράσης, στη μελέτη των Triantafyllou et al. το 2011 η έγχυση μαστίχας in vitro σε λεία μυϊκά κύτταρα τα οποία είχαν υποστεί διέγερση παρουσία TNF-α οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενη (από 1 $\mu\text{g/mL}$ μέχρι 10 $\mu\text{g/mL}$) μείωση του σχηματισμού υπεροξειδίου, λόγω παρεμπόδισης της πρωτεϊνικής κινάσης C η οποία με τη σειρά της οδήγησε σε παρεμπόδιση της οξειδάσης του NADPH. Στην ίδια μελέτη η μαστίχα φάνηκε επίσης να οδηγεί σε δόσοεξαρτώμενη μείωση της παραγωγής υπεροξειδίου σε ενδοθηλιακά κύτταρα διεγερμένα παρουσία αγγιοτενσίνης II [74]. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί δράσης της είναι μέσω παρεμπόδισης της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) και της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2) τόσο σε επίπεδο mRNA όσο και σε επίπεδο πρωτεΐνης [68].

Η αντιφλεγμονώδης δράση της μαστίχας υποστηρίζεται και από μελέτες σε ζωικά πρότυπα, με τους Qiao et al. το 2011 να παρατηρούν αναστολή της ιωσινοφιλίας, μείωση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών και καταστολή του σχηματισμού φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών σε ζωικό μοντέλο στο οποίο είχε γίνει επαγωγή ασθματικής αντίδρασης, μετά τη χορήγηση μαστίχας σε δόσεις 50 και 100 mg/kg σωματικού βάρους [75]. Αντίστοιχες μελέτες σε ζωικό πρότυπο υποστηρίζουν την αντιφλεγμονώδη δράση του μαστιχέλαιου και στην οξεία κολίτιδα (<http://www.ema.europa.eu/docs>, 19/02/2017).

Δεδομένων των αντιφλεγμονωδών της ιδιοτήτων in vitro και in vivo σε ζωικό πρότυπο, η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η μαστίχα θα μπορούσε να συμβάλλει στη βελτίωση της συμπτωματολογίας in vivo, σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα όπως η νόσος Crohn. Πράγματι, στην πρώτη πιλοτική μελέτη των Kaliora et al. η οποία δημοσιεύτηκε το 2007, η χορήγηση μαστίχας στη δόση των 2.2 γρ/ημέρα (6 κάψουλες των 0.37 γρ η καθεμία) - συνδυαστικά με διατροφικές συστάσεις για διατροφή χαμηλή σε τρόφιμα με

αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες- για 4 εβδομάδες σε 10 ασθενείς με νόσο του Crohn οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών του TNF-α στα μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερειακού αίματος και σε αύξηση του παράγοντα αναστολής μετανάστευσης μακροφάγων (MIF) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [76].

2.3.3 Καρδιοπροστατευτικές

Λόγω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών της ιδιοτήτων, τα τελευταία χρόνια διερευνάται επίσης η πιθανή καρδιοπροστατευτική δράση της μαστίχας. Τα μέχρι σήμερα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μαστίχα θα μπορούσε να συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό καθώς και στην προστασία της LDL χοληστερόλης από την οξείδωση κυρίως λόγω των φαινολικών συστατικών, των τερπενικών οξέων και των φυτοστερολών που περιέχει. (<http://www.gummastic.gr/public/Leaflets>, 19/02/2017)

Πράγματι το 2003 οι Andrikopoulos et al. παρατήρησαν in vitro την ικανότητα της μαστίχας τόσο στην ελάχιστη προς μελέτη δόση των 2.5 mg όσο και στη μέγιστη των 50 mg να προστατεύει την ανθρώπινη LDL από την επαγόμενη από χαλκό οξείδωση σε ποσοστό 75.3% και 99.9% αντίστοιχα. Διαπίστωσαν, μάλιστα, ότι το μαστιχέλαιο, το κολοφώνιο και τα όξινα κλάσματα της ρητίνης παρουσίαζαν τη μέγιστη προστατευτική ικανότητα [77]. Μελέτη σε ζωικό πρότυπο υποστηρίζει επίσης τη δοσοεξαρτώμενη μείωση της σύνθεσης χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σε υπερχοληστερολαιμικά και μη, θηλυκά ποντίκια, μετά τη χορήγηση 2.5 και 4% (v/v) μαστίχας, με το μονοτερπένιο καμφένιο στη δόση των 30 μg/g σωματικού βάρους να παρουσιάζει τη μέγιστη υπολιπιδαιμική δράση, οδηγώντας σε μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 54.5%, της LDL κατά 54% και των τριγλυκεριδίων κατά 34.5% [78]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η χορήγηση του συγκεκριμένου μονοτερπενικού συστατικού στην ηπατική κυτταρική σειρά HepG2 φαίνεται να έχει υποχοληστερολαιμική δράση αντίστοιχη της μεβινολίνης, γνωστού αναστολέα της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλοσυνενζύμου Α (HMG-CoA αναγωγής) [68].

Ανεξάρτητα από την επίδρασή της στην LDL χοληστερόλη, μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανέδειξε επίσης την ικανότητα της μαστίχας να επιδρά απευθείας στη διαδικασία σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας. Πιο συγκεκριμένα, στην εν λόγω μελέτη παρατηρήθηκε ότι το ουδέτερο κλάσμα της μαστίχας στις συγκεντρώσεις των 100 και 200 μg/mL και η περιεχόμενη σε αυτό φυτοστερόλη tirucallol στις συγκεντρώσεις των 10 και 100 μM δύνανται να εμποδίσουν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την έκφραση του αγγειακού παράγοντα

προσκόλλησης-1 (VCAM-1) και του ενδοκυτταρικού παράγοντα προσκόλλησης-1 (ICAM-1) in vitro σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα αορτής μετά από διέγερσή τους παρουσία TNF-α. Στην ίδια μελέτη οι ερευνητές παρατήρησαν επίσης τη μείωση της προσκόλλησης μονοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο και τη μείωση της ικανότητας φωσφορυλίωσης του μεταγραφικού παράγοντα NfκB p56 ακόμη και σε μικρότερες συγκεντρώσεις του ουδέτερου κλάσματος (25 και 50 μg/mL) και της προς μελέτη φυτοστερόλης (0.1 και 1 μM) [79].

Σε κάθε περίπτωση, η πλειοψηφία των μελετών σε αυτή την κατεύθυνση είναι in vitro και in vivo δοκιμές σε ζωϊκό πρότυπο και όχι στον άνθρωπο, με αποτέλεσμα η έρευνα σε αυτό το πεδίο να θεωρείται σε πειραματικό ακόμη στάδιο. Μέχρι τώρα στη βιβλιογραφία υπάρχει μία κλινική δοκιμή των Triantafyllou et al., στην οποία συμμετείχαν 133 εθελοντές ηλικίας άνω των 50 ετών με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό από καρκίνο, ηπατική νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, στη μία χορηγήθηκε υψηλή δόση μαστίχας -5 γρ σκόνης διαλυμένα σε 250 mL νερού- και στην άλλη χαμηλή δόση ίση με το 1/7 της χορηγούμενης στην πρώτη ομάδα. Το follow-up πραγματοποιούνταν μηνιαία και διήρκεσε 18 και 12 μήνες αντίστοιχα. Οι ερευνητές παρατήρησαν μείωση των τιμών ολικής χοληστερόλης και LDL χοληστερόλης, του λόγου ολικής/HDL χοληστερόλης καθώς και των: απολιποπρωτεΐνης A-1, απολιποπρωτεΐνης B και λιποπρωτεΐνης A στην ομάδα που έλαβε την υψηλή δόση αλλά καμία επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης, HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε αυτή τη μελέτη παρουσιάζει το γεγονός ότι στην ομάδα που χορηγήθηκε η υψηλή δόση μαστίχας παρατηρήθηκε επίσης μείωση των τιμών SGOT, SGPT και γ-GT. Τέλος, στην ομάδα που έλαβε τη χαμηλή δόση παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης αλλά μόνο στον ανδρικό πληθυσμό [73].

2.3.4 Χημειοπροστατευτικές

Η μαστίχα φαίνεται να έχει και χημειοπροστατευτικές ιδιότητες κυρίως μέσω της παρεμπόδισης του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, της αγγειογένεσης και της φλεγμονώδους απόκρισης, με αρκετές in vitro μελέτες να εστιάζουν στους μηχανισμούς δράσης της σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης. Ενδεικτικά, οι Balan et al. διαπίστωσαν τη δοσοεξαρτώμενη ικανότητα του εκχυλίσματος που παραλαμβάνεται με χρήση εξανίου από τη μαστίχα στις συγκεντρώσεις των 25, 50 και 100 μg/mL να μειώνει τον πολλαπλασιασμό και να επάγει την κυτταροτοξικότητα στην ανθρώπινη καρκινική κυτταρική σειρά του κόλου HCT 116. Η επίδρασή της στην απόπτωση των κυττάρων φάνηκε να μεσολαβείται από την ενεργοποίηση

της κασπάσης-3, της κασπάσης-8 και 9 [80]. Κατά αντιστοιχία με την παραπάνω μελέτη, η χημειοπροστατευτική δράση της μαστίχας έχει αποδειχθεί *in vitro* και έναντι άλλων καρκινικών κυτταρικών σειρών, όπως ενδεικτικά του προστάτη, του κόλου, του παγκρέατος καθώς και αιματολογικών κακοηθειών (<http://www.ema.europa.eu/docs,19/02/2017>). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Sakagami et al. απέδειξαν τη χημειοπροστατευτική δράση της μαστίχας *in vitro* έναντι της κυτταρικής σειράς HepG2 -κυτταρική σειρά ηπατοκυτταρικού καρκινώματος- .

Οι *in vivo* μελέτες σε αυτό το πεδίο είναι λιγότερες. Οι Dimas et al. το 2009 διερεύνησαν την επίδραση του εκχυλίσματος που παραλαμβάνεται με τη χρήση εξανίου από τη μαστίχα σε διαφορετικές δόσεις -από 100 ως 220 mg/kg σωματικού βάρους- και σε διαφορετικά μοτίβα χορήγησης σε ζωικά μοντέλα στα οποία είχε γίνει επαγωγή καρκινογένεσης με εμβολιασμό με κύτταρα της καρκινικής κυτταρικής σειράς HCT 116 [81]. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η δόση των 200 mg/kg σωματικού βάρους όταν χορηγείται για 4 συνεχόμενες ημέρες ακολουθούμενες από 3 ημέρες χωρίς χορήγηση δύναται να μειώσει το μέγεθος των όγκων στο κόλον κατά 35% μετά το πέρας 35 ημερών από την έναρξη της θεραπείας, συγκριτικά πάντα με την ομάδα ελέγχου [81].

2.3.5 Άλλες ιδιότητες

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η δράση της μαστίχας στην ανακούφιση της συμπτωματολογίας της δυσπεψίας ήταν γνωστή ήδη από την αρχαιότητα. Παρόλα αυτά η πρώτη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή σε αυτό το πεδίο ήρθε στο προσκήνιο το 2010 από τους Dimas et al. Στη μελέτη αυτή 148 συμμετέχοντες οι οποίοι ικανοποιούσαν τα κριτήρια Rome II για τη λειτουργική δυσπεψία χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες, με τη μία εξ αυτών να λαμβάνει 350 mg μαστίχας 3 φορές/ημέρα για 14 ημέρες και την άλλη το placebo για αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Στην ομάδα της παρέμβασης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων όπως αυτά εκτιμήθηκαν με χρήση του δείκτη Hong Kong για τη δυσπεψία (Hong Kong index of dyspepsia) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου[82]. Τέλος, είναι γνωστή και υποστηρίζεται από μελέτες των τελευταίων τουλάχιστον είκοσι ετών η θετική επίδραση της χορήγησης μαστίχας στην επούλωση δερματικών πληγών και στην αποτελεσματική αναγέννηση του δέρματος (<http://www.ema.europa.eu/docs,19/02/2017>).

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΥΠΟΘΕΣΗΣ

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας γίνεται κατανοητό ότι η Μη Αλκοολική Λιπώδης Διήθηση του Ήπατος συνιστά μία εκ των σπουδαιότερων ασθενειών του ήπατος παγκοσμίως. Πολυάριθμοι δημογραφικοί, γενετικοί, κλινικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση και την εξέλιξή της ενώ όσον αφορά τους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς αυτοί δεν φαίνεται να έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Σε κάθε περίπτωση είναι κοινώς αποδεκτό ότι πολλαπλές παθοφυσιολογικές διεργασίες (“χτυπήματα”) λαμβάνουν χώρα παράλληλα και όχι διαδοχικά στα άτομα τα οποία νοσούν οδηγώντας τελικά στην ηπατική φλεγμονή. Σε αυτές τις διεργασίες συμπεριλαμβάνονται η ινσουλινοαντίσταση, η διαταραγμένη λειτουργία του λιπώδους ιστού, το stress του ενδοπλασματικού δικτύου, το οξειδωτικό στρες συχνά συνδυαστικά με τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, ενώ τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται από διάφορες ερευνητικές εργασίες και η συμβολή της εντερικής μικροχλωρίδας.

Η πλειοψηφία των ασθενών με NAFLD δεν εμφανίζει ενδεικτική της νόσου συμπτωματολογία, γεγονός το οποίο καθιστά δύσκολη τη διάγνωση της και τον ακριβή προσδιορισμό του επιπολασμού της. Παρ' όλα αυτά, η αναμενόμενη αύξηση των περιστατικών της νόσου στις επόμενες δεκαετίες σε συνδυασμό με την απουσία στοχευμένης φαρμακευτικής αγωγής και εξειδικευμένου διαγνωστικού εργαλείου έχει στρέψει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας στη μελέτη της νόσου και στην εύρεση εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Μέχρι σήμερα η υπάρχουσα φαρμακοθεραπεία στοχεύει στη βελτίωση των πτυχών του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ σε ό,τι αφορά τη βαριατρική χειρουργική, αυτή φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια για την πραγματοποίηση ενός βαριατρικού χειρουργείου, με περισσότερες καλά σχεδιασμένες μελέτες να απαιτούνται για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Σε κάθε περίπτωση, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής με κυρίαρχο στόχο την απώλεια σωματικού βάρους βρίσκονται στην πρώτη γραμμή της θεραπευτικής προσέγγισης στην NAFLD.

Τα τελευταία χρόνια πολλές έρευνες εστιάζουν στα οφέλη των περιεχομένων σε διάφορα φαρμακευτικά φυτά βιοδραστικών ενώσεων αφενός λόγω των πιθανά θεραπευτικών τους ιδιοτήτων και αφετέρου λόγω του χαμηλού κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών συνυφασμένων με την πρόσληψή τους από το ευρύ κοινό. Μια ποικιλία τέτοιων βιοδραστικών συστατικών, με έμφαση στις πολυφαινόλες και τα τερπένια, απαντώνται στη

μαστίχα Χίου, με πολυάριθμες *in vitro* και *in vivo* δοκιμές να υποστηρίζουν τις αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, καρδιοπροστατευτικές και χημειοπροστατευτικές της ιδιότητες.

Λαμβάνοντας υπόψιν τη συμμετοχή του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην παθογένεση της νόσου και αναγνωρίζοντας τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της μαστίχας υποθέτουμε ότι η εξάμηνη χορήγηση της εν λόγω ρητίνης στη δόση των 2.1 γρ ημερησίως θα μπορούσε να έχει ευεργετικές δράσεις σε ασθενείς με NAFLD/NASH.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

“ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΥΣΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ NAFLD”

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης και διατύπωση καταληκτικών σημείων

Σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη MAST4HEALTH συνιστά μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή έναντι εικονικού σκευάσματος (placebo) κλινική δοκιμή για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της συμπληρωματικής, εξάμηνης χορήγησης μαστίχας στη δόση των 2.1 γρ ημερησίως σε κάψουλες των 350 mg/κάψουλα σαν μη φαρμακολογική θεραπεία στους ασθενείς με NAFLD/NASH. Η μελέτη βασίζεται στη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων μεταξύ των οποίων διαιτολόγοι, κλινικοί, βιολόγοι, βιοχημικοί και βιοπληροφορικοί με επαγγελματικό σχεδιασμό, εφαρμογή και έλεγχο.

Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης MAST4HEALTH είναι η εύρεση και καθιέρωση μιας καινοτόμου μη φαρμακολογικής προσέγγισης των ασθενών με διαγνωσμένη NAFLD/NASH, εξασφαλίζοντας στους επιστήμονες ισχυρά “εργαλεία” για τη διαχείριση των συγκεκριμένων ατόμων. Στόχος της MAST4HEALTH είναι, επίσης, η ανάδειξη της Μαστίχας σαν μια εναλλακτική, μη φαρμακολογική θεραπεία στην NAFLD/NASH.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η βελτίωση της ιστοπαθολογίας του ήπατος, όπως αυτή παρατηρείται με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας και ορίζεται με τη μείωση της τιμής του LIF score, όπως προκύπτει από χρήση του πρωτοκόλλου LiverMultiScan.

Ως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίζονται:

- η βελτίωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων στον ορό των συμμετεχόντων.
- η μείωση των επιπέδων δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στον ορό των συμμετεχόντων.
- η μείωση των τιμών της LDL χοληστερόλης ή/και των τιμών της ολικής χοληστερόλης

ή/και των τιμών των τριγλυκεριδίων ή/και η αύξηση των τιμών της HDL χοληστερόλης

- η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και η επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου, όπως υποδηλώνονται από τη διόρθωση των τιμών της γλυκόζης νηστείας ή/και της ινσουλίνης ή/και των τιμών της καμπύλης γλυκόζης ή/και των τιμών του HOMA-IR -homeostatic model assessment- για την αξιολόγηση της ινσουλινοαντίστασης και της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος.
- η εξατομικευμένη μείωση της τιμής του NFS score ή/και του FIB-4 score.
- η διερεύνηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη χορήγηση μαστίχας στη συγκεκριμένη δόση και για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα στο οποίο λαμβάνει χώρα η παρέμβαση με βάση το γενετικό τους προφίλ και την παρουσία συγκεκριμένων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών.
- η μελέτη επιγενετικών αλλαγών -αλλαγών στα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA- ως απόκριση στη θεραπεία με μαστίχα
- η σύγκριση του μεταβολομικού/μεταβολονομικού αποτυπώματος των συμμετεχόντων πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση αλλά και με τον υγιή πληθυσμό.
- η καταγραφή τυχόν αλλαγών στη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας πριν και μετά την εξάμηνη παρέμβαση με τη βοήθεια της μεταγενομικής.
- οι αλλαγές στο σωματικό βάρος των συμμετεχόντων ή/και στο % ποσοστό σωματικού λίπους ή/και στην κατανομή αυτού, όπως αυτή υποδηλώνεται με αλλαγές στις τιμές της περιφέρειας μέσης ή/και του λόγου περιφέρειας μέσης/ισχύου.
- η εύρεση και καθιέρωση ενός βιοδείκτη κατάλληλου για τον εντοπισμό των ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου ή/και για τη διάγνωση της νόσου ή/και για την παρακολούθηση της εξέλιξής της ή/και για την πρόγνωση της απόκρισης των ασθενών στη χορηγούμενη θεραπεία.

Συνοψίζοντας, απώτερος σκοπός της μελέτης MAST4HEALTH είναι ο προσδιορισμός του προφίλ των ασθενών που ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία συμπληρωματικής χορήγησης μαστίχας Χίου. Ο προσδιορισμός των κλινικών χαρακτηριστικών, της γονιδιακής έκφρασης, των επιγενετικών τροποποιήσεων, των επιπέδων φλεγμονής και οξειδωτικού στρες καθώς και του μεταβολομικού/μεταβολονομικού και μεταγενομικού προφίλ των

συγκεκριμένων ασθενών θα συμβάλει στην εξασφάλιση της μελλοντικής ικανότητας πρόβλεψης της απόκρισης ενός ασθενούς στην εν λόγω θεραπεία με βάση το ιατρικό του ιστορικό, τα χαρακτηριστικά του κατά την έναρξη της θεραπευτικής προσέγγισης και το είδος της θεραπείας.

3.2 Πληθυσμός της μελέτης

Η MAST4HEALTH είναι εστιασμένη σε ενήλικες, παχύσαρκους ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD/NASH. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χορηγούμενου συμπληρώματος έχει διαπιστωθεί σε ενήλικα άτομα και όχι σε παιδιά και εφήβους. Κατά συνέπεια, για τους σκοπούς της μελέτης στρατολογούνται άνδρες και γυναίκες ηλικίας άνω των 18 ετών, με δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο από 30 kg/m^2 και επιβεβαιωμένη με τη βοήθεια μαγνητικής τομογραφίας και με χρήση της τεχνολογίας LiverMultiScan NAFLD/NASH.

Στον πίνακα που ακολουθεί (**Πίνακας 3.2.1**) παρατίθενται αναλυτικά τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο.

Πίνακας 3.2.1: Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Κριτήρια Ένταξης	Κριτήρια Αποκλεισμού
Επιβεβαιωμένη NAFLD/NASH	Λήψη ηπατοτοξικής φαρμακευτικής αγωγής, Συνυπάρχουσα ηπατική νόσος
18 έτη < Ηλικία < 67 έτη	Αρρυθμιστος Σακχαρώδης Διαβήτης
$\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$	Υπερθυρεοειδισμός ή Υποθυρεοειδισμός, Υποφυσιακή ανεπάρκεια, Σύνδρομο Cushing
	Κατάχρηση αλκοόλ ή ουσιών
	Κλινικά ή βιοχημικά επιβεβαιωμένη συστημική νόσος
	Εγκυμοσύνη, Θηλασμός
	Αυστηρή χορτοφαγία, Γαλακτο-χορτοφαγία, Ωο-γαλακτο-χορτοφαγία
	Ψυχιατρική ή πνευματική διαταραχή
	Πρόσφατη σημαντική απώλεια σωματικού βάρους ή σε πρόγραμμα απώλειας σωματικού βάρους
	Λήψη συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών ή συμπληρωμάτων πλούσιων σε φυτοχημικά συστατικά, προβιοτικών ή πρεβιοτικών τους τελευταίους 3 μήνες

Υποψήφιοι ηλικίας άνω των 67 ετών καθώς και άτομα τα οποία λαμβάνουν ηπατοτοξική φαρμακευτική αγωγή ή έχουν διαγνωστεί με κάποιο άλλο νόσημα του ήπατος, ασθενείς με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό, υποφυσιακή ανεπάρκεια ή Σύνδρομο Cushing εξαιρούνται από τη μελέτη. Όσον αφορά τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη η συμμετοχή τους στο πρωτόκολλο εγκρίνεται μόνο εφόσον ο σακχαρώδης διαβήτης είναι τουλάχιστον μετρίως καλά ελεγχόμενος -τιμές HbA1c $\leq 7\%$, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ένωση για το Σακχαρώδη Διαβήτη- και η φαρμακευτική τους αγωγή σταθερή τόσο ως προς το είδος όσο και ως προς τη δοσολογία για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών πριν την έναρξη της μελέτης. Ασθενείς με κλινικά ή βιοχημικά επιβεβαιωμένες συστηματικές νόσους δεν δύνανται επίσης να συμμετέχουν στη μελέτη. Εξαίρεση αποτελούν οι ασθενείς με ρυθμισμένη υπέρταση υπό σταθερή αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες πριν την παρέμβαση και καθόλη τη διάρκεια αυτής. Ρυθμισμένη φαίνεται να θεωρείται η υπέρταση όταν οι τιμές συστολικής πίεσης δεν ξεπερνούν την τιμή των 140 mmHg και διαστολικής την τιμή των 90 mmHg στο γενικό πληθυσμό αλλά και στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με εξαίρεση άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών όπου τιμές συστολικής < 150 mmHg και διαστολικής < 90 mmHg είναι επίσης αποδεκτές. Από τη μελέτη αποκλείονται επίσης οι ασθενείς με οποιαδήποτε ψυχιατρική ή πνευματική διαταραχή, οι αυστηρά χορτοφάγοι, οι γαλακτο- και ωο-γαλακτο-χορτοφάγοι καθώς και τα άτομα με πρόσφατη σημαντική απώλεια σωματικού βάρους ή σε πρόγραμμα απώλειας σωματικού βάρους. Άτομα τα οποία κάνουν κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων ουσιών επίσης δεν μπορούν να συμμετέχουν στο πρωτόκολλο. Η λήψη συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών ή συμπληρωμάτων πλούσιων σε φυτοχημικά συστατικά καθώς και η λήψη προβιοτικών και πρεβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο πριν την έναρξη της παρέμβασης και αντιβιοτικών το τελευταίο δίμηνο πριν από αυτή θεωρούνται επίσης κριτήρια αποκλεισμού. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται κατά τη συλλογή του δείγματος καθώς και καθόλη τη διάρκεια της παρέμβασης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης συστήνεται η διακοπή του συμπληρώματος και η παρακολούθηση της κύησης μέχρι αυτή να έρθει σε πέρας, ενώ οφείλει να ενημερωθεί και η αντίστοιχη επιτροπή Βιοηθικής.

3.3. Στατιστική ανάλυση και υπολογισμός ισχύος

Γενικά, οι παράγοντες που επηρεάζουν τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος για την αξιολόγηση του πρωταρχικού στόχου μιας κλινικής δοκιμής είναι:

- Η διαφορά η οποία υποδεικνύει το μικρότερο μέγεθος επίδρασης το οποίο η εκάστοτε κλινική δοκιμή θεωρεί κλινικά σημαντικό και θέλει να ανιχνεύσει.
- Το επίπεδο σημαντικότητας για την απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης όταν αυτή είναι αληθινή και το οποίο ορίζεται στο 5%. Υπάρχει μία πιθανότητα 5% αποδοχής μιας στατιστικά σημαντικής κλινικής διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων όταν αυτή στην πραγματικότητα δεν υπάρχει.
- Το επίπεδο ισχύος το οποίο υποδεικνύει την πιθανότητα προσδιορισμού μιας στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ των δύο ομάδων όταν αυτή υπάρχει και το οποίο ορίζεται στο 80%.

Σχεδιασμός στατιστικής ανάλυσης

Ο στατιστικός σχεδιασμός της μελέτης MAST4HEALTH βασίζεται στις υποδείξεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency) όσον αφορά τις βασικές αρχές για την πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών (CMPM/ICH/363/96). Ο εν λόγω σχεδιασμός μπορεί να αναθεωρηθεί κατά τη διάρκεια της μελέτης ώστε να συμπεριλάβει τυχόν τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου της κλινικής δοκιμής και αλλαγές για την προσαρμογή μη αναμενόμενων θεμάτων που προκύπτουν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης καθώς και δεδομένων τα οποία επηρεάζουν την προβλεπόμενη ανάλυση. Όλες οι αναθεωρήσεις θα πρέπει να βασίζονται στην αμερόληπτη ανασκόπηση της μελέτης και των δεδομένων.

Μέγεθος δείγματος: Ο αριθμός των τυχαιοποιημένων ασθενών, είτε αυτοί ολοκληρώσουν την παρέμβαση είτε όχι, θα συνοψιστεί ανά χώρα και κέντρο της κλινικής δοκιμής με χρήση αριθμών και εκατοστιαίων ποσοστών. Μία πρόσφατη μελέτη υποστήριξε ότι για μία διαφορά 14% στη μεταβολή του ηπατικού λιπιδικού περιεχομένου μεταξύ των δύο ομάδων (παρέμβασης/μη παρέμβασης) και για διάστημα εμπιστοσύνης 95 % και ισχύς 80% απαιτούνται 45 εθελοντές ανά ομάδα. Εκτιμώντας ένα βαθμό dropout 10% θεωρούμε ότι θα χρειαστούμε 50 με 55 εθελοντές ανά ομάδα. Ωστόσο, επειδή το LiverMultiScan είναι ένα

εξαιρετικά ευαίσθητο εργαλείο για διάστημα εμπιστοσύνης 90% και ενδεικτικά παρατήρηση μιας διαφοράς της τάξης του 20% στην τιμή του LIF score μεταξύ των δύο ομάδων έχει εκτιμηθεί ότι απαιτούνται 26 εθελοντές ανά ομάδα.

Μεταβλητές της μελέτης: Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης θα ληφθούν υπόψιν ως ανεξάρτητες μεταβλητές τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τα κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων.

Ως κύρια μεταβλητή της μελέτης ορίζεται η τιμή του LIF score. Επιπρόσθετες μεταβλητές της MAST4HEALTH είναι:

- Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά: σωματικό βάρος, δείκτης μάζας σώματος, % ποσοστό λίπους, % μυϊκή μάζα, περιφέρεια μέσης και λόγος περιφέρειας μέσης/ισχύου

- Εργαστηριακοί δείκτες:

α) Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT)

β) Ηπατικά ένζυμα: γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γGT), αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού (AST)

γ) Λιπιδικό προφίλ: ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια

δ) Γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη, HOMA-IR

ε) Γενική εξέταση αίματος

- Κυτταροκίνες : ιντερλευκίνες (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1A, IL-1B), παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α), αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF-β), ιντερφερόνη γ (IFNγ), χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1), αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), αντιπνευμονική, λεπτίνη

- Ποσοτικοποίηση της έκφρασης των γονιδίων των IL-6, IL-1A, TNF-α, VEGF σε ολικό RNA από αίμα εθελοντών πριν και μετά την παρέμβαση με την τεχνική της Real-time PCR

- Δείκτες αντιοξειδωτικής λειτουργίας: συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAS), γλουταθειόνη (GSH), υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Gpx), καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση (SOD)

- Αλλαγές στη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος πριν και μετά την παρέμβαση με τη μέθοδο της γονοτύπησης
- Αλλαγές στα επίπεδα μεταβολιτών όπως αυτές προκύπτουν από τη μεταβολομική ανάλυση πριν και μετά την παρέμβαση
- Γενετικοί δείκτες που εμπλέκονται στην ανταπόκριση στη θεραπεία με μαστίχα και πιθανές επιγενετικές αλλαγές σαν αποτέλεσμα της παρέμβασης

Παρουσίαση περιγραφικών χαρακτηριστικών του δείγματος: Οι συνεχείς μεταβλητές θα παρουσιαστούν με τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση (SD) ή/και τη διάμεσο (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Οι ποιοτικές μεταβλητές θα παρουσιαστούν με απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τη σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης θα χρησιμοποιηθούν οι δοκιμές Pearson και Fisher. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης θα χρησιμοποιηθούν οι δοκιμές Student's t-test και ANOVA.

Στατιστικές μέθοδοι για την ανάλυση των πρωτευόντων και δευτερευόντων στόχων της μελέτης: Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής θα γίνει Intention to treat και per protocol analysis. Στα πλαίσια της μελέτης θα αναπτυχθεί επίσης λογισμικό για την ενσωμάτωση όλων των δεδομένων που θα προκύψουν από τη μελέτη - κλινικά, μοριακά, γενετικά και επιγενετικά καθώς και metadata- όπως και εξατομικευμένα προφίλ ανταπόκρισης της αποτελεσματικής θεραπείας.

3.4 Πληροφορίες και ασφάλεια της χορηγούμενης αγωγής

Τα αποτελέσματα των σύγχρονων ερευνών όσον αφορά την ασφάλεια των φυσικών προϊόντων είναι ενθαρρυντικά. Η μαστίχα συνιστά ένα φυσικό προϊόν με πλήθος προκλινικών δεδομένων αλλά και ορισμένων κλινικών να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της σε νοσήματα τα οποία χαρακτηρίζονται από την παρουσία φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Η υπόθεση της MAST4HEALTH ενισχύεται από τέτοια δεδομένα προκλινικών και μεγάλων ή μικρών κλινικών δοκιμών τα οποία υποστηρίζουν την ασφάλεια του προϊόντος καθώς και τις αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές ιδιότητές του αλλά και την αποτελεσματικότητά της

χορήγησής του στη μείωση των λιπιδίων ορού. Σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος, δεδομένα από in vitro μελέτες σε κυτταρικές σειρές, από in vivo σε ζωικά μοντέλα και από πιλοτικές κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν ότι πρόκειται για ένα προϊόν το οποίο δεν συσχετίζεται με δυσάρεστες παρενέργειες αλλά αντιθέτως θα μπορούσε να αποτελέσει μία δυνητικά, καινοτόμο, μη φαρμακολογική προσέγγιση στη θεραπεία της NAFLD/NASH. Πιο συγκεκριμένα, η ερευνητική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου έχει ήδη διεξάγει έρευνα σε ζωικά μοντέλα αλλά και μικρές κλινικές δοκιμές σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μαστίχας σε καταστάσεις φλεγμονής και οξειδωτικού στρες με θετικά αποτελέσματα και χωρίς να έχουν καταγραφεί δυσάρεστες παρενέργειες. Επιπροσθέτως, μία μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας των περιεχόμενων στη μαστίχα φυτοχημικών σε άνδρες, υγιείς εθελοντές έδειξε καλή ανεκτικότητα και όχι δυσάρεστες παρενέργειες μετά την χορήγηση του προϊόντος. [85]

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicine Agency) πολύ πρόσφατα αναγνώρισε τη μαστίχα ως φυσική θεραπεία και την έχει κατατάξει στην κατηγορία των παραδοσιακών φυτικών θεραπειών για την αντιμετώπιση προβλημάτων διάρροιας, ήπιας δυσπεψίας, φλεγμονής και επούλωσης πληγών του δέρματος (EMA/HMPC/46758/2015). Η μαστίχα θεωρείται επίσης τρόφιμο για Ειδικές Διατροφικές Χρήσεις και έχει την άδεια του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ). Η χορήγηση άδειας από τον ΕΟΦ υποδεικνύει ότι οι παραγωγοί συμμορφώνονται με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελλάδος για τις ορθές παραγωγικές διαδικασίες καθώς και όλες τις προδιαγραφές που συστήνονται από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Πιστοποιείται επίσης ότι οι εγκαταστάσεις στις οποίες παρασκευάζονται και αποθηκεύονται οι κάψουλες υπόκεινται σε τακτικές επιθεωρήσεις από τον ΕΟΦ.

Στη μελέτη MAST4HEALTH το φυσικό συμπλήρωμα -placebo ή verum- χορηγείται στη μορφή λευκής κάψουλας per os και περιέχει είτε 0.35 γρ φυσικής, μη επεξεργασμένης μαστίχας/κάψουλα, αν πρόκειται για το verum, είτε άμυλο, αν πρόκειται για το placebo. Τόσο το verum όσο και το placebo έχουν πανομοιότυπα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά και τοποθετούνται σε πανομοιότυπες συσκευασίες, καθεμιά εκ των οποίων περιέχει 90 κάψουλες και επισημαίνεται με ένα νούμερο, επιπροσθέτως του αριθμού πρωτοκόλλου, της ημερομηνίας λήξης, του αριθμού της συσκευασίας και όλων των αναγκαιών νομοθετικών δηλώσεων ανάλογα με τις απαιτήσεις κάθε κέντρου στο οποίο λαμβάνει χώρα η κλινική δοκιμή. Οι ετικέτες των κουτιών είναι επίσης μεταφρασμένες στην αντίστοιχη γλώσσα και πληρούν τις απαραίτητες νομοθετικές απαιτήσεις, όπως αυτές ορίζονται σε καθένα από τα

κέντρα της κλινικής δοκιμής. Κάθε συμμετέχοντας καλείται να λαμβάνει 6 κάψουλες ημερησίως καθόλη τη διάρκεια της εξάμηνης παρέμβασης και μέχρι τη λήξη αυτής. Η ημερήσια αυτή δόση στην ομάδα του verum αντιστοιχεί σε 2.1 γρ φυσικού προϊόντος. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση ως προς την πρόσληψη των καψουλών, ωστόσο οι συμμετέχοντες ενθαρρύνονται να καταναλώνουν 2 κάψουλες το πρωί, 2 το μεσημέρι και 2 το βράδυ με συγχορήγηση νερού για ευκολότερη κατάποση.

3.5 Διεξαγωγή της μελέτης

3.5.1 Τυχαιοποίηση-Τυφλοποίηση

Με στόχο την ενίσχυση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων και την αποφυγή της υιοθέτησης λανθασμένης μεθοδολογίας και παραπλανητικών αποτελεσμάτων, γίνεται τυφλοποίηση των τεσσάρων ομάδων της κλινικής δοκιμής σε κάθε ένα εκ των κέντρων της MAST4HEALTH: των συμμετεχόντων, των κλινικών, των ατόμων που εμπλέκονται στη συλλογή και των ατόμων που εμπλέκονται στην ανάλυση των δεδομένων. Η τυφλοποίηση επιτυγχάνεται με τη χρήση πανομοιότυπων ως προς την εμφάνιση και τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά κάψουλων τόσο στην ομάδα του verum όσο και στην ομάδα του placebo.

Με σκοπό την αποφυγή της μεροληψίας η τυχαιοποίηση είναι επίσης αναγκαία. Σε αυτή τη μελέτη λαμβάνει χώρα απλή τυχαιοποίηση με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού, όπου οι διαγνωσμένοι με NAFLD/NASH ασθενείς κατανέμονται ένας προς έναν είτε στην ομάδα του verum είτε στην ομάδα του placebo.

Μετά την επιβεβαίωση της ικανότητας συμμετοχής τους στο πρωτόκολλο και την τυχαιοποίησή τους σε μία εκ των δύο ομάδων (verum ή placebo), κάθε συμμετέχοντας λαμβάνει μία κάρτα ασθενούς με τον τίτλο της μελέτης, τον αριθμό συμμετοχής του σε αυτή - κωδικός εθελοντή-, λεπτομέρειες σχετικές με το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν (Μαστίχα Χίου), τα στοιχεία επικοινωνίας με τον επικεφαλής ερευνητή και στοιχεία επικοινωνίας σε περίπτωση ανάγκης. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι μετά από την τυχαιοποίηση τα άτομα τα οποία θα αποσυρθούν από την μελέτη θα αντικατασταθούν αν ο αριθμός των drop-outs υπερβαίνει το ποσοστό που είχε υπολογιστεί στο σχεδιασμό της στατιστικής ανάλυσης.

3.5.2 Στρατολόγηση εθελοντών, επισκέψεις και παρακολούθηση συμμόρφωσης

Δυσνητικά υποψήφιοι εθελοντές, νοσηλεύόμενοι αλλά και ασθενείς εξωτερικών ιατρείων με επιβεβαιωμένη NAFLD/NASH προσέρχονται σε κάθε ένα εκ των κέντρων της κλινικής δοκιμής. Όσον αφορά την Ελλάδα, οι ενδιαφερόμενοι ενημερώνονται για τη διεξαγωγή της μελέτης από σχετικές ανακοινώσεις σε στοχευμένα σημεία στην περιοχή της Αττικής καθώς και στο διαδίκτυο, ενώ υπάρχει συνεργασία της ερευνητικής ομάδας του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου και με ιατρούς σε δημόσιους ή ιδιωτικούς φορείς για τον εντοπισμό και την παραπομπή υποψηφίων, κατάλληλων προς συμμετοχή στο πρωτόκολλο. Υποψήφιοι εθελοντές επιλέχθηκαν και από βάση προηγούμενης ερευνητικής εργασίας η οποία απευθυνόταν σε ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD και η οποία είχε λάβει χώρα στο παρελθόν στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, αφού εξετάστηκε εκ νέου η καταλληλότητα συμμετοχής τους στη συγκεκριμένη μελέτη. Αφού προηγηθεί τηλεφωνική επικοινωνία των ενδιαφερόμενων με μέλη της ερευνητικής ομάδας ορίζεται η πρώτη συνάντηση η οποία λαμβάνει χώρα στη Μονάδα Μεταβολισμού του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου. Οι ενδιαφερόμενοι προσέρχονται στο προγραμματισμένο ραντεβού μετά από 12ωρη νηστεία. Αφού ενημερωθούν εκτενώς από την ερευνητική ομάδα για τη μελέτη, τις υποχρεώσεις και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συμμετοχή τους σε αυτή και εφόσον είναι σύμφωνοι με αυτά δίνουν την έγγραφη συγκατάθεσή τους.

Στη συνέχεια παραλαμβάνεται μικρή ποσότητα αίματος για τον προσδιορισμό των βιοχημικών δεικτών που απαιτούνται για τον υπολογισμό των NFS και FIB-4 scores, σύμφωνα με τις εξισώσεις **(1)** και **(2)** και την πραγματοποίηση γενικής αίματος. Ακολουθούν οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν τη μέτρηση του αναστήματος και του σωματικού βάρους για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος, καθώς και την μέτρηση της περιφέρειας μέσης και της περιφέρειας ισχύου για τον υπολογισμό του λόγου περιφέρειας μέσης/ισχύου. Η μέτρηση του σωματικού βάρους γίνεται με χρήση ηλεκτρονικού ζυγού ακριβείας, ο οποίος χρησιμοποιείται και για την ανάλυση σύστασης σώματος (TANITA SC-330). Οι περίμετροι μέσης και ισχύων μετρώνται σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Τέλος, μέσω ερωτηματολογίου συλλέγονται πληροφορίες σχετικές με το ιατρικό ιστορικό, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το οικογενειακό ιστορικό και τις καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχόντων, ενώ με τη χρήση του ερωτηματολογίου FINDRISK εκτιμάται εξατομικευμένα ο κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη. (βλ. Παράρτημα)

$$\text{NFS} = (-1.675 + 0.037 \times \text{age (yr)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count (x10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albumin [g/dl]}) \quad (1)$$

$$\text{FIB-4} = \text{age (yr)} \times \text{AST Level (U/L)} / \text{Platelet Count (10}^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}} \quad (2)$$

Έτσι, σε δεύτερη συνάντηση λαμβάνει χώρα η μαγνητική τομογραφία τα αποτελέσματα της οποίας αξιολογούνται για τον προσδιορισμό του σταδίου της νόσου και τον υπολογισμό του LIF score. Αν η εξατομικευμένη, συνολική τιμή του LIF score είναι > 2 ή τουλάχιστον 2 εκ των εξεταζόμενων τμημάτων (slices) του ήπατος εμφανίζουν LIF score μεταξύ των τιμών 2 και 3 σε ποσοστό > 30% με ταυτόχρονη παρουσία λίπους σε ποσοστό > 5,6%, τότε ο εκάστοτε εθελοντής θεωρείται επιλέξιμος για τη μελέτη. Γίνεται επίσης αιμοληψία για την περαιτέρω αξιολόγηση του βιοχημικού προφίλ καθενός εκ των υποψηφίων – μέτρηση ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης και TGs καθώς και γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης, υπολογισμός HOMA-IR (homeostasis model assesment) και καμπύλη γλυκόζης (OGTT) [83]. Γίνεται επίσης συλλογή 25 mL αίματος για την παραλαβή ορού, πλάσματος, ερυθροκυττάρων και DNA καθώς και παραλαβή δείγματος κοπράνων, τα οποία αποστέλλονται σε συνεργαζόμενα ερευνητικά κέντρα για την αξιολόγηση των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων της μελέτης. Ακολουθεί αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών και της φυσικής δραστηριότητας. Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών γίνεται με συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων 69 ερωτήσεων (69-item FFQ) το οποίο αφορά το τελευταίο 6μηνο και με μία ανάκληση 24ώρου, ενώ ο συμμετέχοντας λαμβάνει επίσης καθοδήγηση για την τήρηση ενός 3ήμερου ερωτηματολογίου καταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης, ώστε συνολικά να έχει καταγραφεί η διαιτητική του πρόσληψη για 4 ημέρες -2 καθημερινές και 2 ημέρες του Σαββατοκύριακου- μέχρι την επόμενη συνάντησή του με την ερευνητική ομάδα. (βλ. Παράρτημα) Η ανάλυση της διαιτητικής πρόσληψης γίνεται με χρήση του Nutritionist Pro και περιλαμβάνει τον υπολογισμό της θερμιδικής πρόσληψης, του ποσοστού των μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεϊνών, υδατανθράκων, λιπιδίων συμπεριλαμβανομένων κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων καθώς και χοληστερόλης), των διαιτητικών ινών και των συστατικών με αντιοξειδωτική δράση. Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας γίνεται με συμπλήρωση του επικυρωμένου ερωτηματολογίου IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) το οποίο περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικές με τη φυσική δραστηριότητα του συμμετέχοντα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών. (βλ. Παράρτημα)

Οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες χωρίζονται τυχαία σε 2 ομάδες: α) placebo και β) verum. Κάθε συμμετέχοντας λαμβάνει κατά την έναρξη της μελέτης 1 κουτί στο οποίο περιέχονται 6 συσκευασίες, με συνολική περιεκτικότητα 540 κάψουλες. Οι κάψουλες αυτές επαρκούν για ένα διάστημα 3 μηνών, στο τέλος του οποίου έχει προγραμματιστεί η επίσκεψή του συμμετέχοντα στο Χαροκόπειο για τον ανεφοδιασμό του με το συμπλήρωμα. Κατά τον ανεφοδιασμό, το είδος της χορηγούμενης θεραπείας (placebo ή verum) οφείλει να μην τροποποιηθεί. Παράλληλα καθένας εξ αυτών λαμβάνει καθοδήγηση από εξειδικευμένους διαιτολόγους-διατροφολόγους, μέλη της ερευνητικής ομάδας, για την απώλεια σωματικού βάρους σε ποσοστό μέχρι 5% του παρόντος σωματικού βάρους, για τη μείωση της διαιτητικής πρόσληψης λίπους σε ποσοστό μέχρι 35% της Ενεργειακής πρόσληψης και υδατανθράκων σε ποσοστό μέχρι 50% αυτής.

Η παρακολούθηση της συμμόρφωσης στο πρωτόκολλο καθώς και η καταγραφή οποιονδήποτε ανεπιθύμητων παρενεργειών σχετιζόμενων με τη λήψη του συμπληρώματος γίνεται μηνιαία, ως επί το πλείστον μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας των συμμετεχόντων με την ερευνητική ομάδα. Στον 3ο μήνα, όπως αναφέρθηκε, οι συμμετέχοντες προσέρχονται στο χώρο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για ανεφοδιασμό του συμπληρώματος (verum ή placebo, ανάλογα με την ομάδα στην οποία έχουν τυχαιοποιηθεί). Η ερευνητική ομάδα αξιολογεί τη συμμόρφωσή τους, καταγράφονται τυχόν ανεπιθύμητες παρενέργειες ενώ επαναλαμβάνονται οι ανθρωπομετρήσεις που έλαβαν χώρα κατά την πρώτη συνάντηση. Οι συμμετέχοντες λαμβάνουν επίσης ένα ημερολόγιο καταγραφής της διαιτητικής τους πρόσληψης το οποίο καλούνται να συμπληρώσουν για 1 καθημερινή και 2 ημέρες του Σαββατοκύριακου μέχρι την επόμενη συνάντησή τους με τους διαιτολόγους-διατροφολόγους. Τον 4ο μήνα, κατά την τηλεφωνική επικοινωνία των εθελοντών πέρα από την αξιολόγηση της συμμόρφωσης και την καταγραφή πιθανών παρενεργειών, αξιολογείται και η φυσική δραστηριότητά τους μέσω συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου IPAQ phone. (βλ. Παράρτημα)

Η συμμετοχή στο ερευνητικό πρωτόκολλο ολοκληρώνεται μετά το πέρας 6 μηνών. Στην τελευταία συνάντηση οι εθελοντές καλούνται να επαναλάβουν τη μαγνητική τομογραφία για την εκ νέου εκτίμηση του LIF score και τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Παραλαμβάνεται επίσης, εκ νέου, δείγμα κοπράνων και επαναλαμβάνεται η αιμοληψία τόσο για τον προσδιορισμό των NFS και FIB-4 scores όσο και για την αξιολόγηση του βιοχημικού προφίλ και την παραλαβή ορού, πλάσματος, ερυθροκυττάρων και DNA για την εκτίμηση των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων της μελέτης. Επαναλαμβάνονται επίσης όλες οι

ανθρωπομετρήσεις. Οι διαιτολόγοι-διατροφολόγοι παραλαμβάνουν τα συμπληρωμένα ημερολόγια καταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης και γίνεται εκ νέου 1 ανάκληση 24ώρου. Επαναξιολογείται η φυσική δραστηριότητα και ο κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη όμοια με τη δεύτερη συνάντηση, λαμβάνεται εκ νέου το ιατρικό ιστορικό και συλλέγονται πληροφορίες σχετικά με αλλαγές στις καπνιστικές συνήθειες των συμμετεχόντων. Ελέγχεται, τέλος, η συμμόρφωση στο πρωτόκολλο και καταγράφονται τυχόν παρενέργειες από τη λήψη του συμπληρώματος. Η διαδικασία στρατολόγησης και παρακολούθησης των εθελοντών καθώς και οι επισκέψεις συνοψίζονται σε πίνακα στο παράρτημα.

Μέτρηση της συμμόρφωσης: Ως συμμόρφωση στο πρωτόκολλο ορίζεται ο αριθμός των ημερών της μελέτης κατά τις οποίες το εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν πραγματικά λήφθηκε από το συμμετέχοντα προς το συνολικό αριθμό των ημερών του follow-up, επιτρέποντας την πρόωρη διακοπή της θεραπείας κατά περίπτωση. Η διακοπή της θεραπείας ορίζεται ως η παράλειψη λήψης του συμπληρώματος για τουλάχιστον 7 συνεχόμενες ημέρες. Το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι θα εμφανίζουν τουλάχιστον 80% συμμόρφωση επίσης θα καταγράφεται.

Παράλληλη φαρμακευτική αγωγή: Η συχνότητα λήψης συγκεκριμένων παράλληλων φαρμακευτικών αγωγών θα καταγραφεί και θα συνοψιστεί ανά ομάδα της μελέτης.

Παρενέργειες/Δυσάρεστα Συμβάντα: Στο τέλος της μελέτης θα συνοψιστούν ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών με οποιοδήποτε δυσάρεστο συμβάν, ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών με οποιοδήποτε σοβαρό δυσάρεστο συμβάν καθώς και ο αριθμός και το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη συμμετοχή τους στο πρωτόκολλο εξαιτίας δυσάρεστων συμβάντων. Τα δυσάρεστα συμβάντα τα οποία οδήγησαν ή όχι σε διακοπή της συμμετοχής στο πρωτόκολλο επίσης θα συνοψιστούν γενικά αλλά και ανά κατηγορία. Ανά ομάδα της μελέτης θα παρουσιαστούν η συνολική συχνότητα εμφάνισης ασθενών με δυσάρεστα συμβάντα καθώς και η συχνότητα των ασθενών με συμβάντα σε κάθε κατηγορία.

3.6 Σχετικά έγγραφα καθοδήγησης

Η εν λόγω μελέτη πραγματοποιείται σε συμφωνία με τις αρχές που ορίζονται από την 18η Παγκόσμια Ιατρική Συνέλευση (Ελσίνκι, 1964) και όλες τις ισχύουσες τροποποιήσεις που ορίζονται από τις Παγκόσμιες Ιατρικές Συνελεύσεις και τις κατευθυντήριες γραμμές του ICH (International Council for Harmonization) για την ορθή κλινική πρακτική.

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη θα αποζημιωθούν για το χρόνο τους με τη δυνατότητα πραγματοποίησης δωρεάν αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων, μαγνητικής τομογραφίας, ανθρωπομετρικών μετρήσεων συμπεριλαμβανομένης και της ανάλυσης σύστασης σώματος καθώς και με τη δωρεάν εξάμηνη διατροφική παρακολούθηση και συμβουλευτική, ωστόσο δεν δικαιούνται κάποια οικονομική απολαβή, απορρέουσα από τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Η κλινική δοκιμή σε καθένα από τα κέντρα της μελέτης πραγματοποιείται σύμφωνα τόσο με τους διεθνείς νόμους και κανονισμούς όσο και με τους εθνικούς νόμους και κανονισμούς της εκάστοτε χώρας, καθώς και σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες:

- Directive 2001/20/EC του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 4ης Απριλίου του 2001 για τους νόμους, κανονισμούς και διοικητικές διατάξεις των κρατών μελών σχετικά με την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά την πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία προορίζονται για χρήση από τον άνθρωπο.
- Καθοδήγηση σχετικά με τις γενικές θεωρήσεις για τις κλινικές δοκιμές (CPMP/ICH/291/95)

3.6.1 Συμφωνία με τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές/ Επιτροπή Βιοηθικής

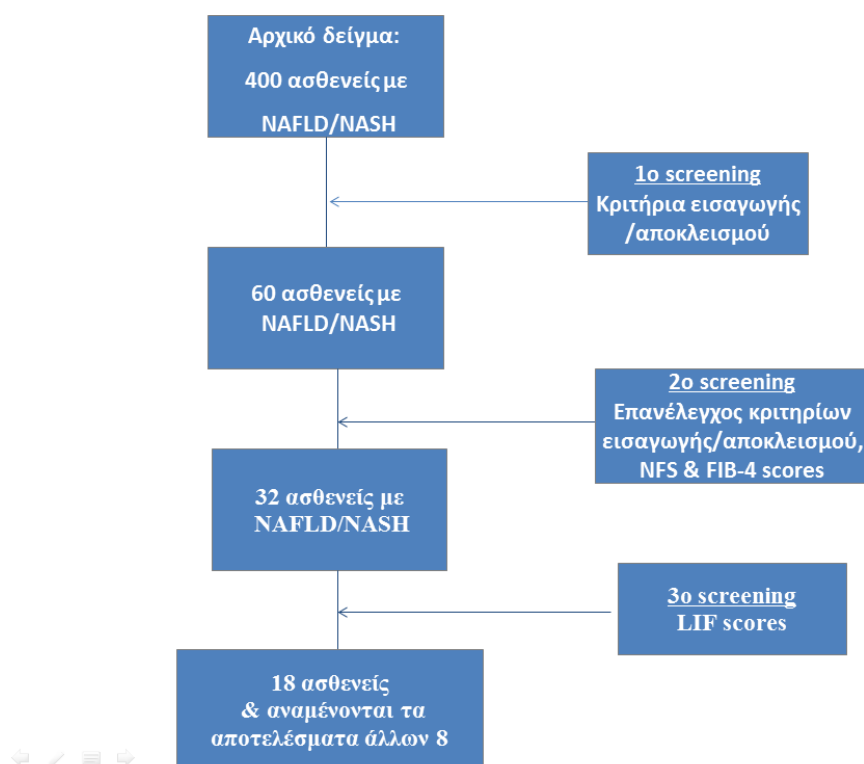
Η εκάστοτε κλινική δοκιμή που λαμβάνει χώρα σε κάθε ένα από τα κέντρα της MAST4HEALTH έχει λάβει έγκριση από την αντίστοιχη Επιτροπή Βιοηθικής. Το ερευνητικό πρωτόκολλο, το φυλλάδιο ενημέρωσης των ασθενών καθώς και τα έγγραφα συναίνεσης για συμμετοχή στην κλινική δοκιμή έχουν ήδη μεταφραστεί στην ελληνική γλώσσα και στις αντίστοιχες γλώσσες των κέντρων στα οποία διεξάγεται η μελέτη. Όλα τα έγγραφα έχουν υποβληθεί στις αντίστοιχες επιτροπές Βιοηθικής και όλες οι εγκρίσεις αναμένεται να έχουν

ληφθεί πριν την έναρξη της μελέτης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Στρατολόγηση εθελοντών-Επιλογή πληθυσμού

Η διαδικασία στρατολόγησης των εθελοντών στην Ελλάδα -ένα εκ των κλινικών κέντρων της MAST4HEALTH- έχει ήδη ολοκληρωθεί. Από ένα αρχικό δείγμα 400 ατόμων με NAFLD/NASH, με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο επιλέχθηκαν 60 δυνητικά υποψήφιοι εθελοντές οι οποίοι προσήλθαν στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Σε δεύτερο στάδιο και μετά από συνέντευξη επανεξετάστηκαν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού και υπολογίστηκαν τα NFS και FIB-4 scores για καθέναν από αυτούς. Αφού συνεκτιμήθηκαν οι τιμές των NFS και FIB-4, καθώς και το BMI και η ηλικία των υποψηφίων, επιλέχθηκαν 32 από τους 60 προκειμένου να πραγματοποιήσουν μαγνητική τομογραφία ώστε να υπολογιστεί το εξατομικευμένο LIF score τους και να κριθεί η καταλληλότητα συμμετοχής τους στη μελέτη. Εξ αυτών, την παρούσα χρονική στιγμή, η ερευνητική ομάδα του κέντρου στην Ελλάδα έχει λάβει τα αποτελέσματα των 24 και αναμένονται ακόμη τα αποτελέσματα άλλων 8. (Σχήμα 4.1.1)



Σχήμα 4.1.1: Διάγραμμα ροής διαδικασίας στρατολόγησης εθελοντών

Από τους 24 υποψήφιους εθελοντές που πραγματοποίησαν μαγνητική τομογραφία 18 άτομα έχουν κριθεί κατάλληλα για συμμετοχή στη μελέτη, με βάση τα εκτιμώμενα LIF scores και το % ποσοστό λίπους, ενώ 6 αποκλείστηκαν από το πρωτόκολλο. Στη συνέχεια παρατίθενται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του μέχρι στιγμής δείγματος. Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό εργαλείο SPSS Version 23.

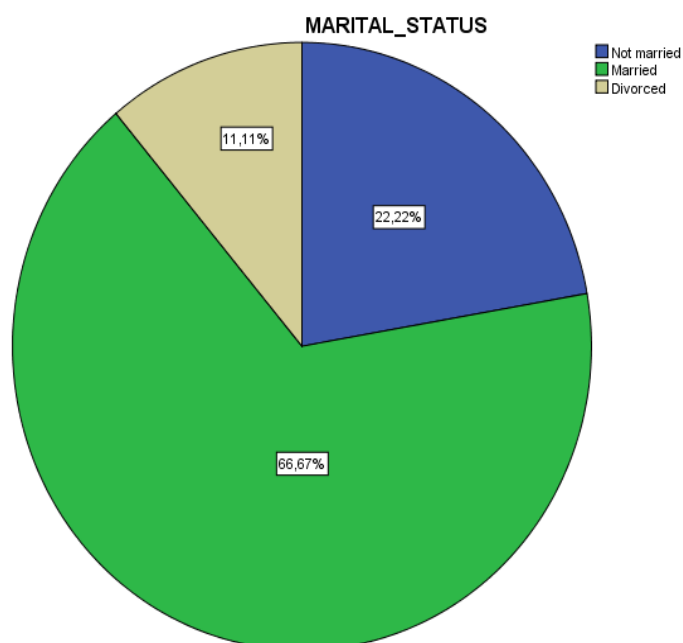
4.2 Ποιοτικά Χαρακτηριστικά Δείγματος

Πίνακας 4.2.1: Ποιοτικά Χαρακτηριστικά Δείγματος

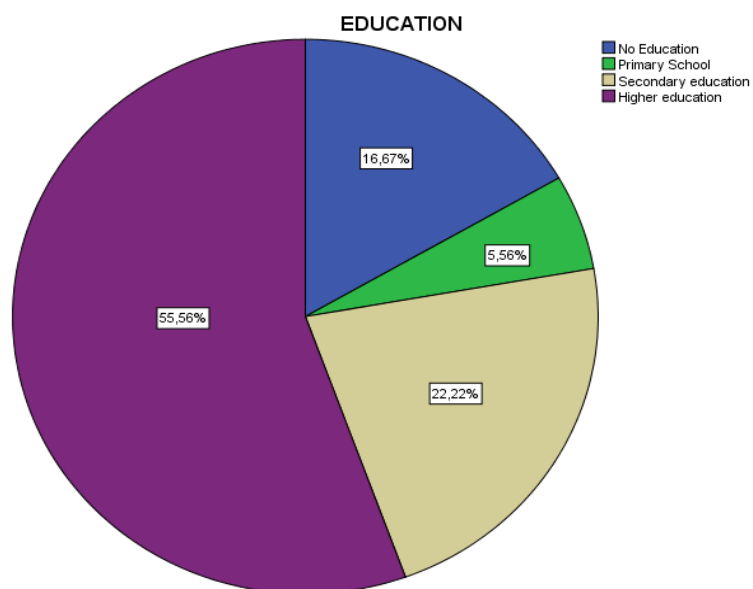
Δείγμα (n=18)

Οικογενειακή κατάσταση	Ποσοστό (%)	Συχνότητα
Παντρεμένοι	66,7	4
Ανύπαντροι	22,2	12
Διαζευγμένοι	11,1	2
Μορφωτικό Επίπεδο		
Χωρίς Εκπαίδευση	16,7	8
Πρωτοβάθμια	5,6	2
Δευτεροβάθμια	22,2	1
Ανώτερη	55,6	7
Επάγγελμα		
Δημόσιοι Υπάλληλοι	22,2	4
Ιδιωτικοί Υπάλληλοι	38,9	7
Αυτοαπασχολούμενοι	5,6	1

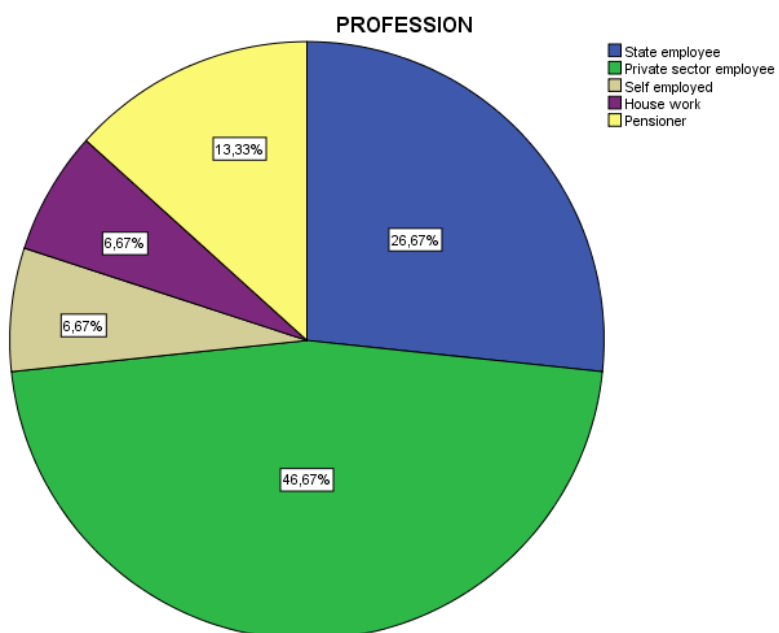
Οικιακά	5,6	1
Συνταξιούχοι	11,1	2
Καπνιστικές Συνήθειες		
Μη καπνιστές (Δεν κάπνισαν ποτέ)	44,4	8
Καπνιστές καθημερινά	11,1	2
Καπνιστές περιστασιακά	5,6	1
Πρώην καπνιστές	38,9	7



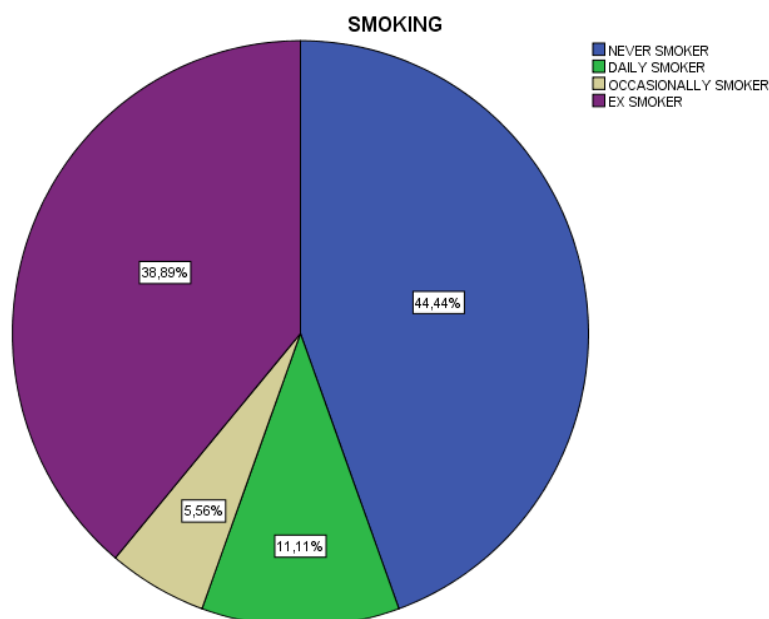
Σχήμα 4.2.1 : Αποτύπωση της οικογενειακής κατάστασης δείγματος



Σχήμα 4.2.2 : Αποτύπωση του μορφωτικού επιπέδου δείγματος



Σχήμα 4.2.3 : Αποτύπωση της απασχόλησης του δείγματος



Σχήμα 4.2.4: Αποτύπωση των καπνιστικών συνηθειών του δείγματος

Το δείγμα μέχρι στιγμής αποτελείται από σημαντικά περισσότερους άντρες, γεγονός το οποίο έρχεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία η οποία υποστηρίζει το μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου στον ανδρικό συγκριτικά με το γυναικείο πληθυσμό. Σε κάθε περίπτωση, τα δεδομένα είναι εξαιρετικά πρώιμα και το δείγμα μικρό για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και συσχετίσεων.

Όσον αφορά τα ποιοτικά περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, μέχρι στιγμής, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η πλειοψηφία των εθελοντών έχει υψηλό μορφωτικό επίπεδο. Το είδος της εργασιακής απασχόλησης του δείγματος ποικίλει με την πλειοψηφία αυτών να απασχολούνται στον ιδιωτικό τομέα. Σε ό,τι αφορά την οικογενειακή τους κατάσταση, περισσότεροι από τους μισούς είναι παντρεμένοι. Αξίζει, επίσης, να γίνει αναφορά στις καπνιστικές συνήθειες του πληθυσμού, καθώς η βιβλιογραφία έχει υποστηρίξει την ύπαρξη μιας θετικής συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος και της σοβαρότητας της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD, με αποτέλεσμα το κάπνισμα να έχει ενοχοποιηθεί για την επιτάχυνση της εξέλιξης της νόσου. Μέχρι στιγμής η πλειοψηφία του δείγματος (44,4%) δηλώνει μη καπνιστές στο παρόν αλλά και στο παρελθόν, ακολουθούμενοι

από τους πρώην καπνιστές, με ένα λίγο μικρότερο ποσοστό (38,9%). Τέλος, σε ό,τι αφορά την παράλληλη φαρμακευτική αγωγή, 5 από τους 18 εθελοντές λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή, σταθερή τουλάχιστον εδώ και 3 μήνες, με 2 εξ αυτών να λαμβάνουν ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Παρόλα αυτά, δεδομένης της απουσίας ισχυρής συσχέτισης μεταξύ του συγκεκριμένου είδους αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής και της βελτίωσης της ιστοπαθολογίας του ήπατος, οι εθελοντές κρίθηκαν κατάλληλοι για συμμετοχή στο πρωτόκολλο. Άλλωστε η βιβλιογραφία φαίνεται να υποστηρίζει εντονότερα την πιθανά ευεργετική δράση της βαλσαρτάνης στην ηπατική νόσο, η οποία δεν συνιστά συστατικό της αγωγής των εν λόγω υποψηφίων [84].

4.3 Ποσοτικά Χαρακτηριστικά Δείγματος

Πίνακας 4.3.1: Ποσοτικά Χαρακτηριστικά Δείγματος

Δείγμα (n=18)				
	Μέγεθος Δείγματος (n=18) Μ.Ο±Τυπικό Σφάλμα	Άντρες (n=13) Μ.Ο±Τυπικό Σφάλμα	Γυναίκες (n=5) Μ.Ο±Τυπικό Σφάλμα	P
Ηλικία (έτη)	50,56±1,8	50,46±2,2	50,80±3,3	0,934
Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά				
Σωματικό Βάρος (kg)	100,44±7,5	100,47±10,3	100,38±6,0	0,996
Ύψος (cm)	163,5±9,9	163,85±13,9	162,60±2,4	0,957
BMI (kg/m²)	33,45±2,4	31,73±3,1	37,92±1,8	0,250
Περίμετρος Μέσης (cm)	110,58±7,2	109,15±9,8	114,30±5,8	0,759

Λόγος Περιμέτρου Μέσης/ισχύου	0,91±0,06	0,92±0,1	0,89±0,0	0,828
Σωματικό Λίπος (%)	35,93±2,8	31,75±3,2	46,80±1,4	0,013*
Σωματικό Λίπος (kg)	38,76±3,9	35,49±5,0	47,26±4,0	0,186
Μυϊκή Μάζα (%)	58,16±2,1	62,01±2,2	50,46±1,3	0,004*
Μυϊκή Μάζα (kg)	62,02±3,2	67,81±3,4	50,44±2,2	0,01
Οστική Μάζα (%)	3,04±0,1	3,23±0,1	2,66±0,1	<0,0001*
Οστική Μάζα (kg)	3,25±0,2	3,53±0,2	2,68±0,1	<0,0001*

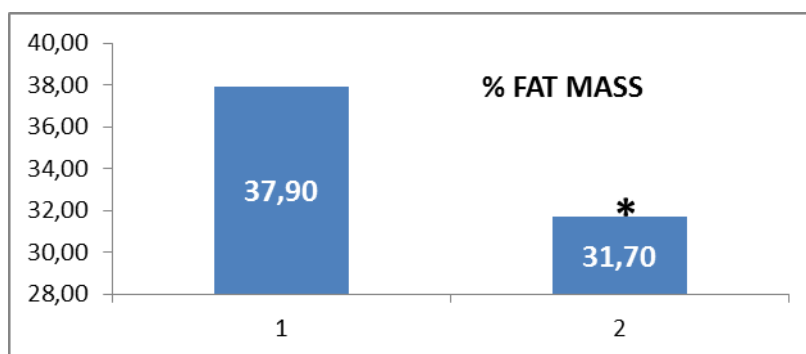
Βιοχημικό Προφίλ

AST(iu/l)	23,72±2,1	25,54±2,6	19,00±2,2	0,161
ALT(iu/l)	32,16±2,9	33,92±3,3	27,60± 5,8	0,337
ALB (g/dL)	4,67±0,7	4,76±0,1	4,44±0,1	0,023*
PLT(10 ³ /μL)	278,0±13,9	277,31±17,3	279,80±25,1	0,939

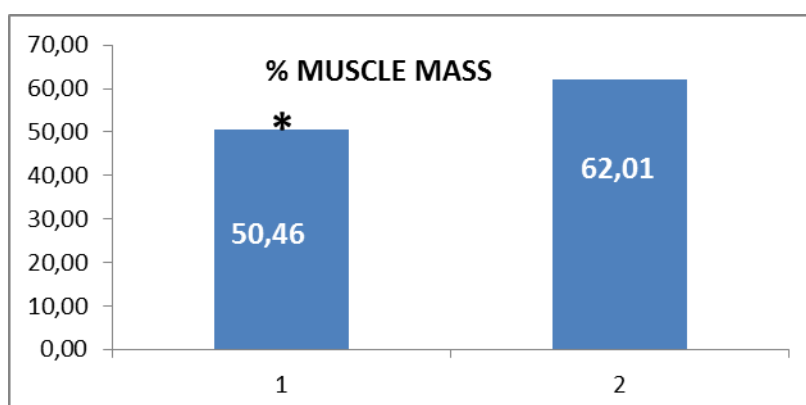
NFS score	-2,27±0,2	-2,46±0,2	-1,78±0,6	0,683
FIB-4 score	0,81±0,1	0,84±0,1	0,73±0,2	0,553
LIF score	2,16±0,3	1,98±0,3	2,60±0,3	0,620

Συνολικό Ηπατικό Λιπιδικό Περιεχόμενο (%)	13,14 ± 1,8	13,65±2,3	11,82±2,9	0,631
FINDRISK score	10,67±1,3	9,54±1,6	13,60±1,3	0,167
Συστολική Αρτ. Πίεση (mmHg)	134,94±4,4	131,6±3,9	143,60±12,5	0,236
Διαστολική Αρτ. Πίεση(mmHg)	84,39±2,4	82,77±2,36	88,60±6,4	0,298

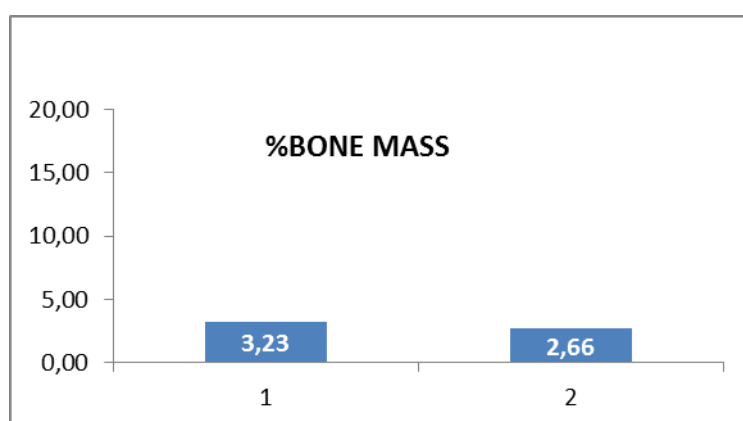
Ο πληθυσμός της μελέτης είναι άτομα ηλικίας 50,56±1,8 έτη, παχύσαρκα, με BMI 33,45±2,4 kg/m², τα οποία έχουν αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης (110,58±7,2 cm). Αξίζει να αναφερθεί ότι 5 εξ αυτών κατηγοριοποιούνται με βάση τις τιμές του BMI στη νοσογόνο παχυσαρκία. Σε ό,τι αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος, στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων παρατηρούνται στα ποσοστά οστικής, μυικής και λιπώδους μάζας, με τους άνδρες να έχουν περισσότερη οστική και μυική μάζα συγκριτικά με τις γυναίκες και τις γυναίκες περισσότερο λιπώδη ιστό, όπως ήταν αναμενόμενο. **(Σχήματα 4.3.1.α, 4.3.1.β & 4.3.1.γ)**



Σχήμα 4.3.1.α: % λίπους ανδρών και γυναικών της μελέτης (1: Γυναίκες, 2: Άνδρες)



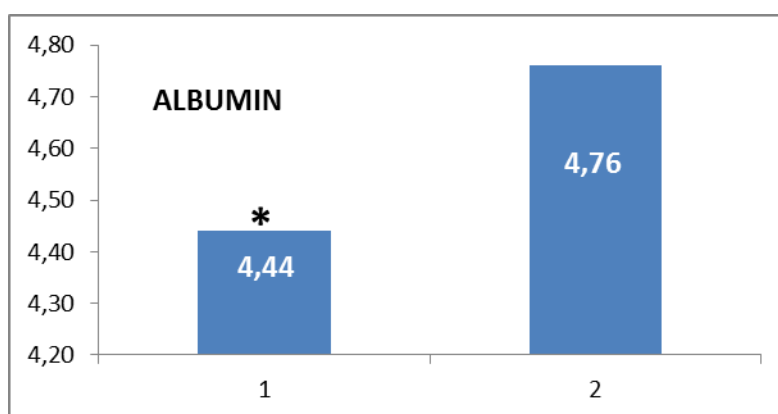
Σχήμα 4.3.1.β: % μυικής μάζας ανδρών και γυναικών της μελέτης (1: Γυναίκες, 2: Άνδρες)



Σχήμα 4.3.1.γ: % οστικής μάζας ανδρών και γυναικών της μελέτης (1: Γυναίκες, 2: Άνδρες)

Από μία πρώτη εξέταση του βιοχημικού προφίλ των υποψηφίων, ενδιαφέρον

παρουσιάζει το γεγονός ότι τόσο οι τιμές της AST όσο και της ALT εμφανίζονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Η εν λόγω παρατήρηση έρχεται σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία η οποία υποστηρίζει την παρουσία φυσιολογικών τιμών ηπατικών ενζύμων σε πολλούς ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD/NASH. Το γεγονός αυτό επισημαίνει, μάλιστα, τη δυσκολία διάγνωσης της νόσου και προσδιορισμού του ακριβούς επιπολασμού της σε ένα πληθυσμό, αναδεικνύοντας εντονότερα την ανάγκη εύρεσης ενός διαγνωστικού εργαλείου. Οι τιμές της αλβουμίνης φαίνεται να είναι επίσης εντός φυσιολογικών ορίων με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες. **(Σχήμα 4.3.1.δ)** Πράγματι, και άλλες μελέτες υποστηρίζουν διαφορές ως προς το φυσιολογικό ρυθμό σύνθεσης αλβουμίνης μεταξύ των δύο φύλων, υποδεικνύοντας την παρουσία ενός διαφορετικού “set point” ως προς τη συγκέντρωση αλβουμίνης στους άνδρες και ως εκ τούτου ένα διαφορετικό ρυθμό σύνθεσης της εν λόγω πρωτεΐνης [83].



Σχήμα 4.3.1.δ: Επίπεδα αλβουμίνης ορού ανδρών και γυναικών της μελέτης (1: Γυναίκες, 2: Άνδρες)

4.4 Συσχετίσεις

Έγινε έλεγχος συσχέτισης κατά Spearman, τα αποτελέσματα της οποίας παρατίθενται ακολούθως:

Πίνακας 4.4.1: Αποτελέσματα ελέγχου συσχέτισης κατά Spearman

Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά

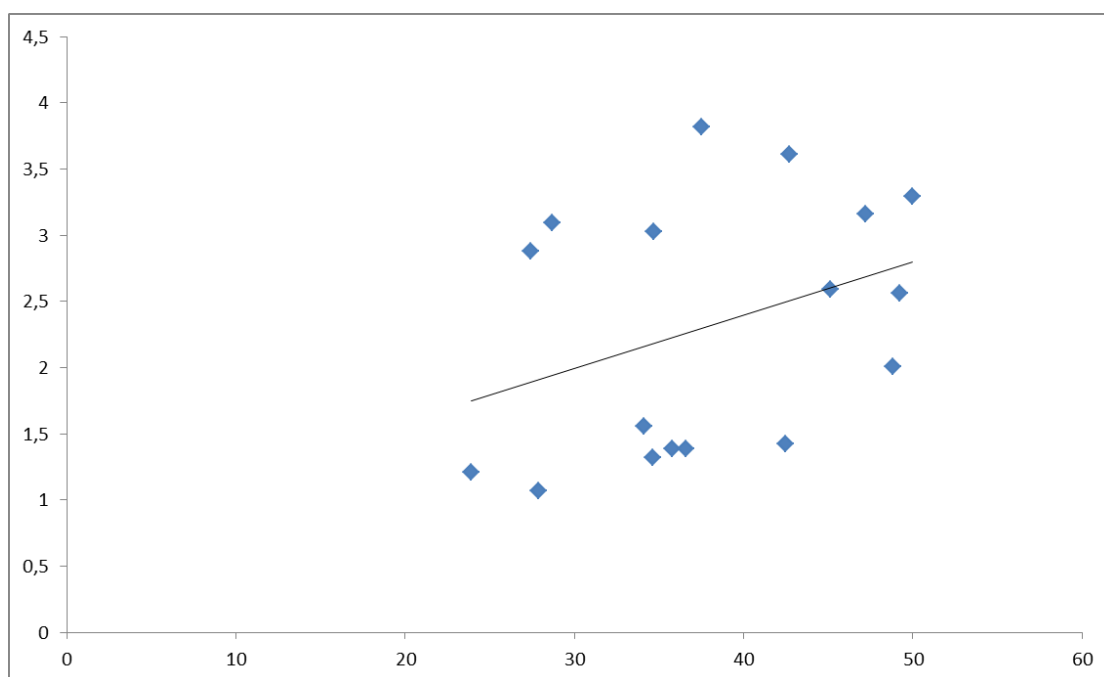
		Σωματικό Βάρος (kg)	BMI (kg/m ²)	Περιφέρεια Μέσης (cm)	Λόγος Περφέρειας Μέσης/Ισχύου	Λιπώδης ιστός (kg)	% Λιπώδης Ιστός
LIF score	Συντελεστής Συσχέτισης	0,601^{**}	0,511[*]	0,474[*]	0,266	0,602^{**}	0,428
	P	0,008	0,030	0,047	0,285	0,008	0,077

Βιοχημικό Προφίλ, Ηπατικό Λιπιδικό Περιεχόμενο, NFS score, FIB-4 score

		AST	ALT		% Ηπατικό Λιπιδικό Περιεχόμενο	NFS Score	FIB-4 score
LIF score	Συντελεστής Συσχέτισης	-0,168	0,126		0,798^{**}	0,055	-0,301
	P	0,505	0,619		<0,0001	0,827	0,224

		Ηλικία					
LIF score	Συντελεστής Συσχέτισης	-0,247					
	P	0,323					

Το LIF score συνιστά ένα νέο εργαλείο του οποίου η καταλληλότητα ως προς τον εντοπισμό εκείνων των ατόμων με NAFLD/NASH είναι υπό διερεύνηση. Το γεγονός ότι από τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα παρατηρείται ισχυρή, στατιστικά σημαντική συσχέτισή του με το % ηπατικό λιπιδικό περιεχόμενο είναι ενθαρρυντικά καθώς φαίνεται ότι πρόκειται για ένα κατάλληλο εργαλείο ως προς την ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης. **(Σχήμα 4.4.1)** Απαιτείται, ωστόσο, περαιτέρω διερεύνηση σε μεγαλύτερο δείγμα εθελοντών, γεγονός το οποίο συνιστά έναν από τους στόχους της μελέτης και αναμένεται να έρθει σε πέρας στα πλαίσια αυτής.



Σχήμα 4.4.1: Τιμές του LIF-score συγκριτικά με το % ηπατικού λίπους

Ενδιαφέρον παρουσιάζει, επίσης, το εύρημα ότι το LIF score δεν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τα NFS και FIB-4 scores.

Τέλος, το LIF score εμφανίζει οριακά ισχυρή, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το Σωματικό Βάρος και μέτρια, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το BMI και την Περιφέρεια Μέσης. Σε κάθε περίπτωση και λαμβάνοντας υπόψιν την άρρηκτη σχέση της παχυσαρκίας με την παθογένεση της νόσου, τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά καθώς υποδεικνύουν ότι πιθανά πρόκειται για ένα εργαλείο κατάλληλο να διαγιγνώσκει τη νόσο σε άτομα τα οποία φέρουν έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη NAFLD/NASH. Επιπροσθέτως η ελαστογραφία εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία σε άτομα παχύσαρκα,

επομένως η εν λόγω συσχέτιση είναι σημαντική υποδεικνύοντας ότι το LIF score θα μπορούσε να αποτελέσει ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο σε αυτό το πληθυσμό.

Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας στρατολόγησης των εθελοντών τόσο στην Ελλάδα όσο και στα υπόλοιπα κέντρα της κλινικής δοκιμής θα συλλεχθεί ένας σημαντικά μεγαλύτερος πληθυσμός ο οποίος θα μας δώσει τη δυνατότητα εξαγωγής ασφαλέστερων συμπερασμάτων και επιβεβαίωσης ή μη της καταλληλότητας χρήσης του LIF score σε μία μεγαλύτερη κλίμακα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chen, G., et al., *Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. International Journal of Molecular Sciences, 2016. **17**(9): p. 1379.
2. Abenavoli, L., et al., *Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(31): p. 7006-16.
3. Ngu, J.H., et al., *Managing non-alcoholic fatty liver disease*. Singapore Med J, 2016. **57**(7): p. 368-71.
4. Hassan, K., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of a growing epidemic*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2014. **20**(34): p. 12082-12101.
5. Shin, J.H. and J.H. Jung, *Non-alcoholic fatty liver disease and flavonoids: Current perspectives*. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2017. **41**(1): p. 17-24.
6. Bhatia, L.S., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?* Eur Heart J, 2012. **33**(10): p. 1190-200.
7. 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.
8. Byrne, C.D. and G. Targher, *NAFLD: a multisystem disease*. J Hepatol, 2015. **62**(1 Suppl): p. S47-64.
9. Sayiner, M., et al., *Assessment of health utilities and quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. BMJ Open Gastroenterol, 2016. **3**(1): p. e000106.
10. Chen, G., et al., *Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(9).
11. Yao, H., et al., *Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(30): p. 6890-905.
12. Bertolotti, M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(39): p. 14185-204.
13. Dongiovanni, P., Q.M. Anstee, and L. Valenti, *Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment*. Curr Pharm Des, 2013. **19**(29): p. 5219-38.
14. Townsend, S.A. and P.N. Newsome, *Non-alcoholic fatty liver disease in 2016*. Br Med Bull, 2016. **119**(1): p. 143-56.
15. Dongiovanni, P., S. Romeo, and L. Valenti, *Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 460190.
16. Paschos, P. and K. Paletas, *Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome*. Hippokratia, 2009. **13**(1): p. 9-19.
17. Souza, M.R., et al., *Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease*. Arq Gastroenterol, 2012. **49**(1): p. 89-96.

18. Clark, J.M., F.L. Brancati, and A.M. Diehl, *Nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2002. **122**(6): p. 1649-57.
19. Yasutake, K., et al., *Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(7): p. 1756-67.
20. Fan, J.G. and H.X. Cao, *Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2013. **28 Suppl 4**: p. 81-7.
21. Zein, C.O., et al., *Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease*. J Hepatol, 2011. **54**(4): p. 753-9.
22. Sawangjit, R., et al., *Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis*. Medicine, 2016. **95**(32): p. e4529.
23. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*. QJM: An International Journal of Medicine, 2010. **103**(2): p. 71-83.
24. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis*. Hepatology, 2010. **52**(5): p. 1836-46.
25. Buzzetti, E., M. Pinzani, and E.A. Tsochatzis, *The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1038-48.
26. Ashraf, N.U. and T.A. Sheikh, *Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease*. Free Radic Res, 2015. **49**(12): p. 1405-18.
27. Pessayre, D., *Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22 Suppl 1**: p. S20-7.
28. Kumar, A., et al., *Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) have Higher Oxidative Stress in Comparison to Chronic Viral Hepatitis*. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 2013. **3**(1): p. 12-18.
29. Samy, W. and M.A. Hassanian, *Paraoxonase-1 activity, malondialdehyde and glutathione peroxidase in non-alcoholic fatty liver disease and the effect of atorvastatin*. Arab J Gastroenterol, 2011. **12**(2): p. 80-5.
30. Braunersreuther, V., et al., *Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease*. World Journal of Gastroenterology : WJG, 2012. **18**(8): p. 727-735.
31. Coulon, S., et al., *Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Cytokine, 2012. **59**(2): p. 442-449.
32. 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.
33. Sanal, M.G., *Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease-the emperor has no clothes?* World J Gastroenterol, 2015. **21**(11): p. 3223-31.
34. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Obes Facts, 2016. **9**(2): p. 65-90.
35. Koplay, M., et al., *Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Hepatol, 2015. **7**(5): p. 769-76.
36. Hashimoto, E., M. Taniai, and K. Tokushige, *Characteristics and diagnosis of*

- NAFLD/NASH. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013. **28**: p. 64-70.
37. Pavlides, M., et al., *Multiparametric magnetic resonance imaging predicts clinical outcomes in patients with chronic liver disease*. *J Hepatol*, 2016. **64**(2): p. 308-15.
 38. Nalbantoglu, I. and E.M. Brunt, *Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease*. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2014. **20**(27): p. 9026-9037.
 39. Angulo, P., et al., *The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD*. *Hepatology*, 2007. **45**(4): p. 846-854.
 40. Hossain, N., P. Kanwar, and S.R. Mohanty, *A Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD*. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016. **2016**: p. 7109270.
 41. Pastori, D., et al., *The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. *Dig Liver Dis*, 2015. **47**(1): p. 4-11.
 42. Katsiki, N., D.P. Mikhailidis, and C.S. Mantzoros, *Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update*. *Metabolism*, 2016. **65**(8): p. 1109-1123.
 43. Dajani, A. and A. AbuHammour, *Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Where do we Stand? An Overview*. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 2016. **22**(2): p. 91-105.
 44. Schwenger, K.J.P. and J.P. Allard, *Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease*. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2014. **20**(7): p. 1712-1723.
 45. Promrat, K., et al., *Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis*. *Hepatology*, 2010. **51**(1): p. 121-9.
 46. Vilar-Gomez, E., et al., *Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(2): p. 367-378.e5.
 47. Haufe, S., et al., *Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects*. *Hepatology*, 2011. **53**(5): p. 1504-1514.
 48. Rodriguez-Hernandez, H., et al., *Decrease of aminotransferase levels in obese women is related to body weight reduction, irrespective of type of diet*. *Ann Hepatol*, 2011. **10**(4): p. 486-92.
 49. Mathurin, P., et al., *Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease*. *Gastroenterology*, 2009. **137**(2): p. 532-40.
 50. Mummadi, R.R., et al., *Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(12): p. 1396-402.
 51. Capanni, M., et al., *Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. **23**(8): p. 1143-51.
 52. Asrih, M. and F.R. Jornayvaz, *Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad*. *Clinical Nutrition*, 2014. **33**(2): p. 186-190.
 53. 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.* Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(11): p. 1299-1313.
54. Ryan, M.C., et al., *The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease.* Journal of Hepatology. **59**(1): p. 138-143.
 55. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis.* The New England journal of medicine, 2010. **362**(18): p. 1675-1685.
 56. Harrison, S.A., et al., *Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Am J Gastroenterol, 2003. **98**(11): p. 2485-2490.
 57. Nobili, V., et al., *Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial.* Hepatology, 2008. **48**(1): p. 119-28.
 58. Hossain, N., P. Kanwar, and S.R. Mohanty, *A Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD.* Gastroenterol Res Pract, 2016. **2016**: p. 7109270.
 59. Hannah, W.N., Jr. and S.A. Harrison, *Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Dig Dis Sci, 2016. **61**(5): p. 1365-74.
 60. Wong, V.W., et al., *Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study.* Ann Hepatol, 2013. **12**(2): p. 256-62.
 61. Alisi, A., et al., *Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2014. **39**(11): p. 1276-1285.
 62. Shen, H., et al., *Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis.* Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2016. **9**(1): p. 113-120.
 63. Ni, Y., et al., *Astaxanthin prevents and reverses diet-induced insulin resistance and steatohepatitis in mice: A comparison with vitamin E.* Scientific Reports, 2015. **5**: p. 17192.
 64. Mohan, S.K., V.P. Veeraraghavan, and M. Jainu, *Effect of pioglitazone, quercetin and hydroxy citric acid on extracellular matrix components in experimentally induced non-alcoholic steatohepatitis.* Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2015. **18**(8): p. 832-836.
 65. Pisonero-Vaquero, S., et al., *Quercetin ameliorates dysregulation of lipid metabolism genes via the PI3K/AKT pathway in a diet-induced mouse model of nonalcoholic fatty liver disease.* Molecular Nutrition & Food Research, 2015. **59**(5): p. 879-893.
 66. Quan, H.Y., et al., *Betulinic acid alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting SREBP1 activity via the AMPK–mTOR–SREBP signaling pathway.* Biochemical Pharmacology, 2013. **85**(9): p. 1330-1340.
 67. Jia, Y., et al., *Ursolic acid improves lipid and glucose metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice by activating peroxisome proliferator-activated receptor alpha and hepatic autophagy.* Molecular Nutrition & Food Research, 2015. **59**(2): p. 344-354.
 68. Dimas, K.S., P. Pantazis, and R. Ramanujam, *Review: Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties.* In Vivo,

2012. **26**(5): p. 777-85.
69. Galani-Moutafi, V., *A Regionally Distinctive Product and the Construction of Place Identity: The Case of Chios Mastiha*. *Anatolia*, 2004. **15**(1): p. 19-38.
 70. Kaliora, A.C., et al., *Detection and Identification of Simple Phenolics in Pistacia lentiscus Resin*. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 2004. **27**(2): p. 289-300.
 71. Johnson, N.A., et al., *Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss*. *Hepatology*, 2009. **50**(4): p. 1105-1112.
 72. Al-Habbal, M.J., Z. Al-Habbal, and F.U. Huwez, *A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1984. **11**(5): p. 541-4.
 73. Triantafyllou, A., et al., *Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007. **111**(1): p. 43-49.
 74. Triantafyllou, A., et al., *Anti-inflammatory activity of Chios mastic gum is associated with inhibition of TNF-alpha induced oxidative stress*. *Nutrition Journal*, 2011. **10**: p. 64-64.
 75. Qiao, J., et al., *Mastic alleviates allergic inflammation in asthmatic model mice by inhibiting recruitment of eosinophils*. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011. **45**(1): p. 95-100.
 76. Kaliora, A.C., et al., *Alterations in the function of circulating mononuclear cells derived from patients with Crohn's disease treated with mastic*. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2007. **13**(45): p. 6031-6036.
 77. Andrikopoulos, N.K., et al., *Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation*. *Phytother Res*, 2003. **17**(5): p. 501-7.
 78. Vallianou, I., et al., *Camphene, a plant-derived monoterpene, reduces plasma cholesterol and triglycerides in hyperlipidemic rats independently of HMG-CoA reductase activity*. *PLoS One*, 2011. **6**(11): p. e20516.
 79. Loizou, S., et al., *Chios mastic gum extract and isolated phytosterol tirucallol exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells*. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2009. **234**(5): p. 553-61.
 80. Balan, K.V., et al., *Induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells treated with an extract of the plant product, Chios mastic gum*. *In Vivo*, 2005. **19**(1): p. 93-102.
 81. Dimas, K., et al., *A mastic gum extract induces suppression of growth of human colorectal tumor xenografts in immunodeficient mice*. *In Vivo*, 2009. **23**(1): p. 63-8.
 82. Dabos, K.J., et al., *Is Chios mastic gum effective in the treatment of functional dyspepsia? A prospective randomised double-blind placebo controlled trial*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010. **127**(2): p. 205-209.
 83. Thalacker-Mercer, A.E., et al., *Nutrient Ingestion, Protein Intake, and Sex, but Not Age, Affect the Albumin Synthesis Rate in Humans()*. *The Journal of nutrition*, 2007. **137**(7): p. 1734-1740.
 84. Federico, A., et al., *Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease*. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 2014. **20**(45): p. 16841-16857.
 85. Papada E, Gioxari A, Brieades V, Lemonakis N, Stuppner H, Halabalaki M,

Mikros E, Skaltsounis LA, Kaliora AC. The effect of acute Mastiha supplementation on the metabolites profile and oxidative stress in healthy humans. Oral presentation, 8th Biologie Prospective Santorini Conference, Greece October 2-4, 2016

Διαδίκτυο:

<http://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry>, 19/02/2017

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ανάκληση 24ώρου και ημερολόγιο καταγραφής διαιτητικής πρόσληψης

	Καθημερινή 1	Καθημερινή 2	Σάββατο	Κυριακή
<i>Γεύμα</i>	<i>Τρόφιμα (...../...../.....)</i>	<i>Τρόφιμα (...../...../.....)</i>	<i>Τρόφιμα (...../...../.....)</i>	<i>Τρόφιμα (...../...../.....)</i>
<i>Πρωινό</i>				
<i>Ενδιάμεσο</i>				
<i>Μεσημεριανό</i>				
<i>Απογευματινό</i>				
<i>Βραδινό</i>				
<i>Προ ύπνου</i>				

Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων 69 ερωτήσεων

Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων:

Τρόφιμα και ροφήματα, μέγεθος μερίδων και συχνότητα κατανάλωσης

Φαγητό ή ρόφημα	Μέγεθος μερίδας αναφοράς	Συχνότητα Κατανάλωσης
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ		
Πλιμέρες γάλα/ γιαούρτι	1 καύσα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χαμηλό σε λιπος γάλα/γιαούρτι	1 καύσα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Κίτρινο τυρί / κρεμαζός τυρί	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Λευκό τυρί (πχ τυρί φέτα)	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χαμηλό σε λιπος τυρί (light/cottage)	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Αυγό (βραστό, τηγανητό, ομελέτα)	50g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ, ΑΜΥΛΟΥΧΑ ΤΡΟΦΙΜΑ		
Λευκό ψωμί / τσούρα	1φέτα (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ολικής αλέσης ψωμί / φρυγανιά	1φέτα (30g), 2 τεμάχια	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Burgers ψωμί	1 τεμάχιο (60g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Κρόκους	2 λεπτά τεμάχια (20g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Δημητριακά/ μπάρες δημητριακών	1/2καύσα (20g), 1τεμάχιο	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ρυζ, σιρόφι	1καύσα (160g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ρυζ, καστανό	1καύσα (195g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ζυμαρικά / αποξηλωμένο κριθάρι	1καύσα (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ζυμαρικά ολικής αλέσης	1καύσα (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Πατάτες βραστές/ ψητές/ πουρές	1 μέτριο (90g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Τηγανητές πατάτες	1/2 μερίδα (70g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΚΡΕΑΣ		
Μοσχάρι (μεριζόλα, φιλέτο)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μπιφτέκι/ κρεκεδάκια/ καμάς	120g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Κοτόπουλο/γαλοπούλα (όλα τα είδη)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χοιρινό (μεριζόλα, φιλέτο)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Αρνί/ κατσικά/ κανίνη/ παϊδάκια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδο, 3-6 φ/εβδο, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ

Αλλαντικά	1 φέτα (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Λουκάνικα/ μπέικον	1 μέτριο τηχ., 2 φέτες (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Τύπου light/ χωρίς λίπος αλλαντικά	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΨΑΡΙΑ		
Μικρά ψάρια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μεγάλα ψάρια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Θαλασσινά (χταποδι, καλαμαράκια, γαρίδες)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΟΣΠΡΙΑ, ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΑ ΦΑΓΗΤΑ		
Όσπρια (φακές, φασολια, μερίθια, φαβα)	1 μερίδα (300g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Σπανακόρυζο / λαχανόρυζο	1 μερίδα (250g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Παστίτσιο/ μπουμπουτσιές/ παπουτσόκια	1 μερίδα (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΛΑΧΑΝΙΚΑ		
Αρακάς, φασολάδα, μπάμιες, σπινάκι	200g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ντομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά	100g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα	80g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μπρόκολο, κουνουπίδι, καλακάθια	100g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χόρτα, σέλινο, σπανάκι	90g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΦΡΟΥΤΑ, ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ		
Πορτοκάλι	1 μέτριο (170g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μήλο, αχλάδι	1 μέτριο (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Άλλα χειμερινά φρούτα	1 κομμάτι, ½ κόκκοι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μπανάνα	1 μέτριο (100g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα	1 κομμάτι, ½ κόκκοι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χυμοί φρούτων	1 ποτήρι (240g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Αποξηραμένα φρούτα	¼ ποτηριού (35g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ξηροί Καρποί	1 κομμάτι του καφέ (50g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
SNACKS		
Σπιτικές πίτες (τυρόπιτα, σπανακόπιτα)	1 κομμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εξδ, 3-6 φ/εξδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ

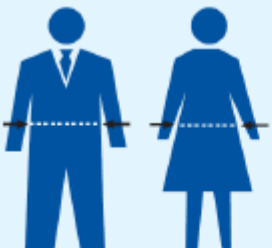
Πίτες (άλλες)	1 καμμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Τοστ, σάντουιτς	1 καμμάτι (200g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
ΓΑΥΚΑ, ΑΛΜΥΡΑ SNACKS		
Γλυκά δίσκου	1 καμμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Γλυκά του κουταλιού, καμπόστα φρούτων, ζελέ φρούτων	1 μερίδα (100g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Garden, τάρτα	1 καμμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Κρουασάν, γκοφρέτα, κέικς, μπισκότα	1 τεμάχιο, 1 καμμάτι, 3- 4τμχ	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Σοκολάτα	1 μερίδα (60g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Παγωτό, milk-shake, κρέμα, μουςγαλό	1 καμμάτι	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Πατατόσα, ποπ-κορν	1 σακουλάκι (70g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Μέλι, μαρμελάδα, ζαχαρή	1кг (5g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Ελιές	10 μικρές/ 5 μεγάλες	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
ΡΟΦΗΜΑΤΑ		
Κρασί	1 ποτήρι (125ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Μέλιμα	1 ποτήρι (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Άλλα αλκοολούχα ποτά	1 ποτήρι (30ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Αναψυκτικά	1 κανάτα (330ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Αναψυκτικά light	1 κανάτα (330ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Καφές	1 κανάτα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Τσάι / άλλα αρεψήματα	1 κανάτα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
ΛΙΠΗ		
Μαγιονέζα, σως	1κ.σ (15g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Light μαγιονέζα, light σως	1κ.σ (15g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Ελαιόλαδο	3κ.σ (45g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Σπορέλαιο	3κ.σ (45g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Μαργαρίνη	1κ.σ (15g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ
Βούτυρο	1κ.σ (15g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2φ/ημ

φ/μήνα: φορές στο μήνα; φ/εβδ: φορές στην εβδομάδα; φ/ημ: φορές στην ημετέρα; τμχ: τεμάχιο

Αξιολόγηση Κινδύνου για Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Κυκλώστε μία εκ των απαντήσεων και προσθέστε τους βαθμούς.

1. Ηλικία 0 βαθμοί Κάτω των 45 ετών 2 βαθμοί 45-54 ετών 3 βαθμοί 55-64 ετών 4 βαθμοί Άνω των 64 ετών	6. Έχετε λαβεί ποτέ συστηματικά φαρμακευτική αγωγή για την υψηλή αρτηριακή πίεση; 0 βαθμοί Όχι 2 βαθμοί Ναι												
2. Δείκτης Μάζας Σώματος 0 βαθμοί Λιγότερο από 25 kg/m² 1 βαθμός 25-30 kg/m² 3 βαθμοί Περισσότερο από 30 kg/m²	7. Έχετε ποτέ υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (π.χ. σε εξέταση, κατά τη διάρκεια μιας ασθένειας, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης)? 0 βαθμοί Όχι 5 βαθμοί Ναι												
3. Περίμετρος μέσης κάτω από τα πλευρά <table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ΑΝΔΡΕΣ</th> <th>ΓΥΝΑΙΚΕΣ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 βαθμοί</td> <td>< 94 cm</td> <td>< 80 cm</td> </tr> <tr> <td>3 βαθμοί</td> <td>94-102 cm</td> <td>80-88 cm</td> </tr> <tr> <td>4 βαθμοί</td> <td>> 102 cm</td> <td>> 88 cm</td> </tr> </tbody> </table>		ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	0 βαθμοί	< 94 cm	< 80 cm	3 βαθμοί	94-102 cm	80-88 cm	4 βαθμοί	> 102 cm	> 88 cm	8. Έχει κάποιος από τα μέλη της άμεσης οικογένειάς σας ή άλλος συγγενής διαγνωσθεί με διαβήτη (τύπου 1 ή τύπου 2); 0 βαθμοί Όχι 3 βαθμοί Ναι: πατέρας, γιαγιά, θεία, θείος ή πρώτος εξάδελφος (άλλα όχι γονείς, αδελφός, αδελφή ή παιδί) 5 βαθμοί Ναι: γονείς, αδελφός, αδελφή ή παιδί
	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ											
0 βαθμοί	< 94 cm	< 80 cm											
3 βαθμοί	94-102 cm	80-88 cm											
4 βαθμοί	> 102 cm	> 88 cm											



4. Συμβαίνει συχνά να είναι η καθημερινή σας φυσική δραστηριότητα τουλάχιστον 30 λεπτά (στην εργασία ή/και κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου σας, εδών θα συμπεριλάβετε και τη δραστηριότητά σας για την προσωπική σας υγιεινή, ενόηση και λήψη τροφής)? 0 βαθμοί Ναι 2 βαθμοί Όχι	5. Πόσο συχνά τρώτε λαχανικά ή φρούτα; 0 βαθμοί Καθημερινά 1 βαθμός Όχι καθημερινά
--	--

Συνολικό σκορ κινδύνου

Ο κίνδυνος να αναπτύξετε Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στη 10ετία είναι:

< 7	Χαμηλός: εκτιμάται ότι 1 στους 100 θα αναπτύξουν τη νόσο
7-11	Ελαφρώς αυξημένος: εκτιμάται ότι 1 στους 25 θα αναπτύξουν τη νόσο
12-14	Μέτρια: εκτιμάται ότι 1 στα 6 θα αναπτύξουν τη νόσο
15-20	Υψηλός: εκτιμάται ότι 1 στους 3 θα αναπτύξουν τη νόσο
>20	Πολύ υψηλός: εκτιμάται ότι 1 στους 2 θα αναπτύξουν τη νόσο

Ερωτηματολόγιο IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας

ΔΙΕΘΝΕΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ
(Οκτώβριος 2002)

ΕΚΤΕΝΗΣ ΜΟΡΦΗ 7 ΗΜΕΡΩΝ

Για χρήση σε νέους και μεσήλικες (15-69 ετών)

Το Διεθνές Ερωτηματολόγιο Σωματικής Δραστηριότητας (IPAQ) περιλαμβάνει ένα σύνολο 4 ερωτηματολογίων. Είναι διαθέσιμες η εκτενής (5 τομείς δραστηριότητας που ερωτώνται ανεξάρτητα) και η σύντομη (4 γενικά θέματα) έκδοση για χρήση είτε μέσω τηλεφώνου, είτε με μεθόδους αυτοδιαχείρισης. Σκοπός των ερωτηματολογίων είναι η παροχή συνήθων εργαλείων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απόκτηση διεθνώς συγκρίσιμων δεδομένων σωματικής δραστηριότητας που σχετίζονται με την υγεία.

Υπόβαθρο του IPAQ

Η ανάπτυξη μιας διεθνούς μονάδας μέτρησης της σωματικής δραστηριότητας ξεκίνησε στη Γενεύη το 1998. Ακολούθησαν εκτεταμένοι έλεγχοι αξιοπιστίας και εγκυρότητας που πραγματοποιήθηκαν σε 12 χώρες (14 τοποθεσίες) κατά τη διάρκεια του 2000. Το σύνολο των αποτελεσμάτων καταδεικνύουν ότι το παρόν ερωτηματολόγιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικά περιβάλλοντα και γλώσσες, και είναι κατάλληλο για εθνικές πληθυσμιακές μελέτες επιπολασμού σχετικές με τη σωματική δραστηριότητα.

Χρησιμοποιώντας το IPAQ

Η χρήση των εργαλείων του IPAQ για σκοπούς παρακολούθησης και έρευνας ενθαρρύνεται. Προτείνεται να μη γίνονται αλλαγές στη σειρά ή στη διατύπωση των ερωτήσεων, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει τις ψυχομετρικές ιδιότητες των εργαλείων.

Μετάφραση από τα Αγγλικά και Πολιτισμική Προσαρμογή

Η μετάφραση από τα Αγγλικά ενθαρρύνεται για να διευκολύνει την παγκόσμια χρήση του IPAQ. Πληροφορίες για τη διαθεσιμότητα του IPAQ σε διαφορετικές γλώσσες μπορούν να ληφθούν από το www.ipaq.ki.se. Εάν πραγματοποιηθεί μια καινούρια μετάφραση, συστήνουμε ιδιαίτερα τη χρήση των προβλεπόμενων μεθόδων της «προς τα πίσω» μετάφρασης που διατίθενται στην ιστοσελίδα του IPAQ. Εάν είναι δυνατό, παρακαλώ σκεφτείτε να διαβάσετε και σε άλλους τη μεταφρασμένη έκδοσή σας του IPAQ, προσφέροντάς την στην ιστοσελίδα του IPAQ. Περαιτέρω λεπτομέρειες για τη μετάφραση και την πολιτισμική προσαρμογή μπορούν να ληφθούν από την ιστοσελίδα.

Περαιτέρω Πληροφορίες

Πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία του IPAQ και τις ερευνητικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάπτυξη των εργαλείων του IPAQ διατίθενται στο www.ipaq.ki.se και Booth, M.L. (2000). Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport, 71 (2): s114-20. Άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις σχετικά με τη χρήση του IPAQ συνοψίζονται στην ιστοσελίδα.

Διεθνές ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας IPAQ

Οι ερωτήσεις αφορούν στο χρόνο που περάσατε σωματικά δραστήριοι τις τελευταίες 7 ημέρες. Παρακαλώ απαντήστε σε κάθε ερώτηση, ακόμα και αν δεν θεωρείτε τον εαυτό σας ως ένα δραστήριο άτομο. Σκεφτείτε τις δραστηριότητες που κάνετε στη δουλειά, ως μέρος των δουλειών του σπιτιού και της αυλής, για να μετακινηθείτε από μέρος σε μέρος, και στον ελεύθερο χρόνο σας για ψυχαγωγία, άσκηση ή άθληση.

Σκεφτείτε όλες τις έντονες και μέτριας έντασης δραστηριότητες που κάνετε τις τελευταίες 7 ημέρες. Οι έντονες σωματικές δραστηριότητες αναφέρονται σε δραστηριότητες που απαιτούν έντονη σωματική προσπάθεια και σας κάνουν να αναπνέετε σημαντικά δυσκολότερα απ' ό,τι συνήθως. Οι μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες αναφέρονται σε δραστηριότητες που απαιτούν μέτρια σωματική προσπάθεια και σας κάνουν να αναπνέετε κάπως δυσκολότερα απ' ό,τι συνήθως.

ΜΕΡΟΣ 1: ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΧΕΤΙΚΗ ΜΕ ΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

Το πρώτο μέρος είναι σχετικό με την εργασία σας. Αυτό περιλαμβάνει αμειβόμενα επαγγέλματα, αγροτικές εργασίες, εθελοντική εργασία, σπουδές και διάβασμα και όποια άλλη μη αμειβόμενη εργασία που κάνετε εκτός σπιτιού. Μην συμπεριλάβετε κάποια μη αμειβόμενη εργασία που μπορεί να κάνετε γύρω από το σπίτι, όπως δουλειές του σπιτιού, δουλειές στην αυλή, γενική συντήρηση και φροντίδα της οικογένειάς σας. Αυτό ερωτώνται στο Μέρος 3.

1. Εργάζεστε αυτή την περίοδο ή κάνετε κάποια μη-αμειβόμενη εργασία εκτός σπιτιού;

- ☐ Ναι
☐ Όχι (Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 2)

Οι επόμενες ερωτήσεις είναι για όλη τη σωματική δραστηριότητα που κάνετε τις τελευταίες 7 ημέρες ως μέρος της αμειβόμενης ή μη-αμειβόμενης εργασίας σας. Δεν περιλαμβάνεται η μετακίνηση από και προς τη δουλειά.

2. Στη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσες ημέρες κάνετε έντονες σωματικές δραστηριότητες όπως να σηκώνετε βάρη, να σκάψετε, να κάνετε βαριές κατασκευές ή να ανεβήκατε σκάλες ως μέρος της δουλειάς σας; Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνετε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά.

- _____ ημέρες την εβδομάδα
☐ Καμία έντονη σωματική δραστηριότητα σχετική με τη δουλειά
Περάστε στην ερώτηση 4

3. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες ως μέρος της δουλειάς σας;

- _____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

4. Ξανά, σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες, όπως κουβάλημα ελαφριών φορτίων ως μέρος της δουλειάς σας; Παρακαλώ μην συμπεριλάβετε το περπάτημα.

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία μέτριας έντασης σωματικής δραστηριότητα σχετική με τη δουλειά
Περάστε στην ερώτηση 6

5. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες ως μέρος της δουλειάς σας?

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

6. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες περπατήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά ως μέρος της δουλειάς σας; Παρακαλώ μην υπολογίσετε κάποιο περπάτημα για να κινηθείτε από και προς τη δουλειά.

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καθόλου περπάτημα σχετικό με τη δουλειά
Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 2

7. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες περπατώντας ως μέρος της δουλειάς σας;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

ΜΕΡΟΣ 2: ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΙΣ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΕΙΣ Αυτές οι ερωτήσεις αφορούν στη μετακίνηση από μέρος σε μέρος, συμπεριλαμβανομένων και τοποθεσιών όπως η δουλειά, τα μαγαζιά, ο κινηματογράφος κ.α.

8. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες μετακινηθήκατε με αυτοκινούμενο όχημα όπως τρένο, λεωφορείο, αυτοκίνητο ή τραμ;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐ Καμία μετακίνηση με αυτοκινούμενο όχημα
Περάστε στην ερώτηση 10

9. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες ταξιδεύοντας σε ένα τρένο, λεωφορείο, αυτοκίνητο, τραμ ή άλλο είδος αυτοκινούμενου οχήματος;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

Τώρα σκεφτείτε μόνο την **ποδηλασία** και το **περπάτημα** που μπορεί να κάνετε για να πάτε από και προς τη δουλειά, για να κάνετε εξωτερικές δουλειές, ή για να πάτε από μέρος σε μέρος.

10. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε ποδήλατο για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά για να πάτε από μέρος σε μέρος;

_____ μέρες την εβδομάδα

☐

Καθόλου ποδηλασία από μέρος σε μέρος

Περάστε στην ερώτηση 12

11. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες για να κάνετε ποδήλατο από μέρος σε μέρος;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

12. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες περπατήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά για να πάτε από μέρος σε μέρος;

_____ μέρες την εβδομάδα

☐

Καθόλου περπάτημα από μέρος σε μέρος

Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 3

13. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες για να περπατήσετε από μέρος σε μέρος;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

ΜΕΡΟΣ 3: ΔΟΥΛΕΙΕΣ ΣΠΙΤΙΟΥ, ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΣΠΙΤΙΟΥ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ Αυτό το μέρος είναι για σωματικές δραστηριότητες που κάνετε τις τελευταίες 7 ημέρες μέσα και γύρω από το σπίτι; συντήρηση σπιτιού, κηπουρική, αυλή, και φροντίδα οικογένειας.

14. Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε έντονες σωματικές δραστηριότητες όπως να σηκώνετε βαριά φορτία, να κόψετε ξύλα, να φτυαρίζετε χιόνι ή να σκάψετε στον κήπο ή στην αυλή;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐

Καμία έντονη σωματική δραστηριότητα στον κήπο ή στην αυλή

Περάστε στην ερώτηση 16

15. Πόσο χρόνο περάσατε μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες στον κήπο ή στην αυλή;

_____ ώρες την ημέρα

_____ λεπτά την ημέρα

16. Σκεφτείτε μόνο τις δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά / φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε μέτριας έντασης δραστηριότητες (κουβάλημα ελαφρών φορτίων, σκούπισμα, καθάρισμα τζαμιών, σκάλισμα σε κήπο ή αυλή;)

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐

Καμία μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα στον κήπο ή στην αυλή
Περάστε στην ερώτηση 18

17. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες στον κήπο ή στην αυλή;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

18. Ακόμα μία φορά, σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες, όπως κουβάλημα ελαφρών φορτίων, καθάρισμα τζαμιών, τρίψιμο δαπέδων και σκούπισμα μέσα στο σπίτι;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐

Καμία μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα μέσα στο σπίτι
Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 4

19. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες μέσα στο σπίτι;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

ΜΕΡΟΣ 4: ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ, ΑΘΛΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΧΡΟΝΟ Αφορά σε δραστηριότητες που κάνατε τις τελευταίες 7 ημέρες για ψυχαγωγία, άθληση, άσκηση ή στον ελεύθερο χρόνο, όχι αυτές που έχετε ήδη αναφέρει.

20. Χωρίς να υπολογίσετε το περπάτημα που έχετε ήδη αναφέρει, τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες περπατήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐

Καθόλου περπάτημα στον ελεύθερο χρόνο
Περάστε στην ερώτηση 22

21. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες περπατώντας στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

22. Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά τη φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε έντονες σωματικές δραστηριότητες όπως αεροβική, τρέξιμο, γρήγορη ποδηλασία, ή γρήγορη κολύμβηση στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐

Καμία έντονη δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο
Περάστε στην ερώτηση 24

23. Πόσο χρόνο περάσατε συνήθως μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

24. Σκεφτείτε τις σωματικές δραστηριότητες που κάνατε για τουλάχιστον 10 λεπτά/ φορά. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσες ημέρες κάνατε μέτριας έντασης δραστηριότητες (ποδηλασία ή κολύμβηση σε φυσιολογικό ρυθμό, διπλό τένις) στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ημέρες την εβδομάδα

☐

Καμία μέτριας έντασης δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο
Περάστε στο ΜΕΡΟΣ 5

25. Πόσο χρόνο περάσατε μία από αυτές τις ημέρες κάνοντας μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες στον ελεύθερο χρόνο σας;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

ΜΕΡΟΣ 5: ΧΡΟΝΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΑΣΑΤΕ ΚΑΘΙΣΜΕΝΟΣ Αφορούν στο χρόνο που περάσατε καθισμένος στη δουλειά, στο σπίτι, διαβάζοντας, ελεύθερος χρόνος. Περιλαμβάνει το χρόνο που περάσατε καθισμένος σε γραφείο, επίσκεψη σε φίλους, διαβάζοντας ή εκπαιδευμένος μπροστά σε τηλεόραση. ΟΧΙ καθισμένος σε ένα όχημα για τον οποίο έχετε ήδη απαντήσει.

26. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσο χρόνο περάσατε συνήθως καθισμένος μία καθημερινή;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

27. Τις τελευταίες 7 ημέρες, πόσο χρόνο περάσατε συνήθως καθισμένος μία ημέρα του Σαββατοκύριακου;

_____ ώρες την ημέρα
_____ λεπτά την ημέρα

**ΔΙΕΘΝΕΣ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ
(Αύγουστος 2002)**

ΣΥΝΤΟΜΗ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩΝ 7 ΗΜΕΡΩΝ

Για χρήση σε Νέους και Μεσήλικες (15-69 ετών)

Το Διεθνές Ερωτηματολόγιο Σωματικής Δραστηριότητας (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) αποτελεί ένα σύνολο 4 ερωτηματολογίων. Είναι διαθέσιμη η εκτεταμένη (5 πεδία δραστηριότητας που ερωτώνται ανεξάρτητα) και η σύντομη (4 γενικά στοιχεία) έκδοση για χρήση είτε μέσω τηλεφώνου είτε μέσω μεθόδων αυτοδιαχείρισης. Ο σκοπός των ερωτηματολογίων είναι να παράσχουν κοινά εργαλεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αποκτηθούν διεθνώς συγκρίσιμα δεδομένα σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα που σχετίζεται με τη νόσο.

Υπόβαθρο του IPAQ

Η ανάπτυξη ενός διεθνούς μέτρου για τη σωματική δραστηριότητα ξεκίνησε στη Γενεύη το 1998 και ολοκληρώθηκε από εκτεταμένο έλεγχο αξιοπιστίας και εγκυρότητας που επιχευρήθηκε σε 12 χώρες (14 τοποθεσίες) κατά τη διάρκεια του 2000. Τα τελικά αποτελέσματα προτείνουν ότι αυτά τα μέτρα έχουν αποδοκίματες ιδιότητες μέτρησης για χρήση σε διάφορες τοποθεσίες και σε διαφορετικές γλώσσες, και είναι κατάλληλα για πληθυσμιακές μελέτες επιπολασμού σε εθνικό επίπεδο για τη συμμετοχή στη σωματική δραστηριότητα.

Χρησιμοποιώντας το IPAQ

Ενθαρρύνεται η χρήση των εργαλείων του IPAQ για σκοπούς παρακολούθησης και έρευνας. Συνιστάται να μην γίνουν αλλαγές στη σειρά ή στη διατύπωση των ερωτήσεων καθώς αυτό θα επηρέαζε τις ψυχομετρικές ιδιότητες των εργαλείων.

Μετάφραση από τα Αγγλικά και Πολτισμική Προσαρμογή

Η μετάφραση από τα Αγγλικά στηρίζεται για να διευκολύνει την παγκόσμια χρήση του IPAQ. Πληροφορίες για τη διαθεσιμότητα του IPAQ σε διάφορες γλώσσες μπορούν να ληφθούν στο <http://www.ipaq.ki.se>. Αν επιχειρηθεί μία νέα μετάφραση συνιστούμε ιδιαίτερα τη χρήση των προβλεπόμενων μεθόδων της προς τα πίσω μετάφρασης που διατίθενται στην ιστοσελίδα του IPAQ. Αν είναι εφικτό παρακαλείσθε να λάβετε υπ' όψιν να κάνετε τη μεταφρασμένη σας έκδοση του IPAQ διαθέσιμη στους άλλους συμβάλλοντες τη στην ιστοσελίδα του IPAQ. Περαιτέρω λεπτομέρειες για τη μετάφραση και την πολιτισμική προσαρμογή μπορούν να ληφθούν από την ιστοσελίδα.

Εισαγωγή Δεδομένων και Κωδικοποίηση

Στις κατηγορίες των απαντήσεων για κάθε ερώτηση επισυνάπτονται προτεινόμενα ονόματα μεταβλητών και έγκυρες κλίμακες για να βοηθήσουν στη διαχείριση των δεδομένων και στην εκπαίδευση των ερευνητών. Συνιστούμε να καταγράφεται η πραγματική απάντηση που δίνεται από τον ερωτώμενο. Για παράδειγμα, "120 λεπτά" καταγράφεται στο πεδίο απάντησης των λεπτών. "Δύο ώρες" θα πρέπει να καταγραφεί ως "2" στη στήλη των ωρών. Η απάντηση "μιάμιση ώρα" θα πρέπει να καταγραφεί ως "1" στη στήλη της ώρας και "30" στη στήλη των λεπτών.

Περαιτέρω Βελτιώσεις του IPAQ

Διεθνής συνεργασία για το IPAQ είναι εν εξέλιξη και μία Διεθνής Μελέτη Επιπολασμού για τη Σωματική Δραστηριότητα (International Physical Activity Prevalence Study) είναι υπό εξέλιξη. Για περαιτέρω πληροφορίες δείτε την ιστοσελίδα του IPAQ.

Περαιτέρω Πληροφορίες

Λεπτομερέστερες πληροφορίες για τη διεργασία του IPAQ και τις ερευνητικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάπτυξη των εργαλείων του IPAQ διατίθενται στο <http://www.ipaq.ki.se> και Booth, M.L. (2000). Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport, 71 (2): s114-20. Άλλες επιστημονικές δημοσιεύσεις και παρουσιάσεις σχετικά με τη χρήση του IPAQ συνοψίζονται στην ιστοσελίδα.

Σύντομο Τηλεφωνικό ΙΡΑQ Τελευταίων 7 Ημερών

Πρόκειται να σας ρωτήσω σχετικά με το χρόνο που δαπανήσατε όντας σωματικά δραστήριος τις τελευταίες 7 ημέρες. Παρακαλώ απαντήστε κάθε ερώτηση ακόμα και αν δεν θεωρείτε τον εαυτό σας δραστήριο άτομο. Σκεφτείτε τις δραστηριότητες που πραγματοποιείτε στην εργασία σας, ως μέρος των εργασιών του σπιτιού και του κήπου, για να πάτε από το ένα μέρος στο άλλο, και στον ελεύθερο χρόνο σας για ψυχαγωγία, άσκηση ή αθλητισμό.

1. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσες ημέρες κάνατε έντονες σωματικές δραστηριότητες; [Οι έντονες δραστηριότητες μας κάνουν να αναπνέουμε πολύ πιο έντονα από το κανονικό και μπορεί να περιλαμβάνουν άρση βαρέων αντικειμένων, σκάψιμο, αερόβια άσκηση, ή γρήγορη ποδηλασία. Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που πραγματοποιείτε για τουλάχιστον 10min κάθε φορά. Σε απάντηση μηδέν, άρνηση ή «δεν γνωρίζω», >> Ερώτηση 3]

____ Ημέρες ανά εβδομάδα [VDAY; Range 0-7, 8,9]

8. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9. Αρνήθηκε

2. Πόσο χρόνο δαπανήσατε συνήθως κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες σε μία από αυτές τις ημέρες; [Σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που πραγματοποιήσατε για τουλάχιστον 10min κάθε φορά.

____ Ώρες ανά ημέρα [VDHRS; Range 0-16]

____ Λεπτά ανά ημέρα [VDMIN; Range 0-960, 998, 999]

998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

999. Αρνήθηκε

[Αν ο ερωτώμενος δεν μπορεί να απαντήσει επειδή το μοτίβο του δαπανηθέντος χρόνου ποικίλει σημαντικά από μέρα σε μέρα]

Πόσο χρόνο συνολικά δαπανήσατε τις τελευταίες 7 ημέρες κάνοντας έντονες σωματικές δραστηριότητες;

____ Ώρες ανά εβδομάδα [VWHRS; Range 0-112]

____ Λεπτά ανά εβδομάδα [VWMIN; Range 0-6720, 9998, 9999]

9998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9999. Αρνήθηκε

3. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσες ημέρες πραγματοποιήσατε μέτριες σωματικές δραστηριότητες; [Οι μέτριες σωματικές δραστηριότητες μας κάνουν να αναπνέουμε κάπως πιο έντονα από το κανονικό και μπορεί να περιλαμβάνουν μεταφορά ελαφρών φορτίων, ποδηλασία σε κανονικό ρυθμό, ή διπλό τένις. Μην συμπεριλάβετε το περπάτημα. Και πάλι, σκεφτείτε μόνο εκείνες τις σωματικές δραστηριότητες που πραγματοποιήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά κάθε φορά. Σε απάντηση μηδέν, άρνηση ή «δεν γνωρίζω», >> Ερώτηση 5].

_____ Ημέρες ανά εβδομάδα [MDAY; Range 0-7, 8,9]

8..... Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9..... Αρνήθηκε

4. Πόσο χρόνο δαπανήσατε συνήθως κάνοντας μέτριες σωματικές δραστηριότητες σε μία από αυτές τις ημέρες;

_____ Ώρες ανά ημέρα [MDHRS; Range 0-16]

_____ Λεπτά ανά ημέρα [MDMIN; Range 0-960, 998, 999]

998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

999. Αρνήθηκε

[Αν ο ερωτώμενος δεν μπορεί να απαντήσει επειδή το μοτίβο του δαπανηθέντος χρόνου ποικίλει σημαντικά από μέρα σε μέρα]

Πόσο χρόνο συνολικά δαπανήσατε τις τελευταίες 7 ημέρες κάνοντας μέτριες σωματικές δραστηριότητες;

_____ Ώρες ανά εβδομάδα [MWHRS; Range 0-112]

_____ Λεπτά ανά εβδομάδα [MWMIN; Range 0-6720, 9998, 9999]

9998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9999. Αρνήθηκε

5. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσες ημέρες περπατήσατε για τουλάχιστον 10 λεπτά κάθε φορά; [ο χρόνος αφορά σε αυτόν που δαπανήσατε περπατώντας σε εργασία και σπίν, περπάτημα για μετακίνηση, άλλο περπάτημα που έχετε πραγματοποιήσει για ψυχαγωγία, άσκηση, ή στον ελεύθερο χρόνο. Σε απάντηση μηδέν, άρνηση ή «δεν γνωρίζω», >> Ερώτηση 7]

_____ Ημέρες ανά εβδομάδα [WDAY; Range 0-7, 8,9]

8. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9. Αρνήθηκε

6. Πόσο χρόνο δαπανήσατε περπατώντας σε μία από αυτές τις ημέρες;

___ Ώρες ανά ημέρα [WDHRS; Range 0-16]
___ Λεπτά ανά ημέρα [WDMIN; Range 0-960, 998, 999]

998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

999. Αρνήθηκε

[Αν ο ερωτώμενος δεν μπορεί να απαντήσει επειδή το μοτίβο του δαπανηθέντος χρόνου ποικίλει σημαντικά από μέρα σε μέρα]

Πόσο χρόνο συνολικά δαπανήσατε περπατώντας τις τελευταίες 7 ημέρες;

___ Ώρες ανά εβδομάδα [WWHRS; Range 0-112]
___ Λεπτά ανά εβδομάδα [WWMIN; Range 0-6720, 9998, 9999]

9998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

9999. Αρνήθηκε

7. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών, πόσο χρόνο δαπανήσατε καθισμένος (τυπική καθημερινή ημέρα της εβδομάδας); (ο χρόνος που δαπανήσατε καθισμένος, ή ξαπλωμένος όχι κοιμώμενος: στην εργασία, στο σπίτι, κάνοντας εργασίες, και κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου, σε γραφείο, σε επίσκεψη φίλων, διαβάζοντας, καθισμένος ή για να δείτε τηλεόραση).

___ Ώρες ανά ημέρα [SDHRS; Range 0-16]
___ Λεπτά ανά ημέρα [SDMIN; Range 0-960, 998, 999]

998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

999. Αρνήθηκε

[Αν ο ερωτώμενος δεν μπορεί να απαντήσει επειδή το μοτίβο του δαπανηθέντος χρόνου ποικίλει σημαντικά από μέρα σε μέρα]

Πόσο χρόνο συνολικά δαπανήσατε καθισμένος την περασμένη Τετάρτη;

___ Ώρες την Τετάρτη [SWHRS; Range 0-16]
___ Λεπτά ανά εβδομάδα [SWMIN; Range 0-960, 998, 999]

998. Δεν γνωρίζω/Δεν είμαι σίγουρος

999. Αρνήθηκε

ΦΥΛΛΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	
ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΗ :	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ: ____ / ____ / ____	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ: ____ / ____ / ____	
Νηστεία: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐	
Λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή; ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐	
Παρακαλώ δηλώστε αν έχετε λάβει κάποιο φάρμακο πριν τη δειγματοληψία αίματος (το τελευταίο 24ωρο):	
Φάρμακο	Αιτιολογία
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
ΦΥΛΟ: Α ☐ Γ ☐	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: ____ / ____ / ____	
ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΑΓΩΓΗΣ:	
ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:	
Καταγωγή πατέρα:	
Καταγωγή μητέρας:	
<u>Συννημένα στοιχεία στην κλινική καταγραφή:</u>	
1. Κλινικά δεδομένα	
2. Ανθρωπομετρικά δεδομένα	
3. Δεδομένα τρόπου ζωής	
4. Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων	
5. Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας	
6. Έντυπο Αξιολόγησης Κινδύνου για Σαχαρώδη Διαβήτη Τύπου II	
<u>Σημεία:</u>	
1.	
2.	
3.	
<u>Δυσάρεστα Συμβάντα (ΔΣ) / Σοβαρά Δυσάρεστα Συμβάντα (ΣΔΣ)</u>	Ημερομηνία
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

1

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

1. Ομάδα αίματος:.....

- Αρτηριακή πίεση / Καρδιακός ρυθμός
- Συστολική Αρτηριακή Πίεση:.....
- Διαστολική Αρτηριακή Πίεση:.....
- Καρδιακός ρυθμός (παλμοί ανά λεπτό):.....

2. Έμμηνος κύκλος

- Έχετε περίοδο; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Διάρκεια περιόδου:.....
- Ηλικία πρώτης περιόδου
- Ηλικία τελευταίας περιόδου
- Έχετε ποτέ αμηνόρροια; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ (διάρκεια ηλικία αιτιολογία.....)
- Έχετε χρησιμοποιήσει ποτέ αντισυλληπτικά χάπια; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Υστερεκτομή? ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Ορμόνες ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Παιδιά.....
- Ασθενικά.....
- Θηλυκά.....

3. Φαρμακευτική αγωγή

- Λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή ή ακολουθείτε κάποια θεραπεία (π.χ. χημειοθεραπεία, ραδιοθεραπεία)
- ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Εάν ΝΑΙ

Όνομα φαρμάκου ή θεραπείας	Αιτιολογία	Συχνότητα

4. Χειρουργικές επεμβάσεις

- Έχετε κάνει χειρουργική επέμβαση?
- ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Εάν ΝΑΙ

Είδος χειρουργείου	Αιτιολογία	Χρονολογία χειρουργείου

5. Σας έχει πει ποτέ ο γιατρός σας ότι πάσχετε από:

Μη Αλκοολική Λιπαή Διήθηση Ήπατος (NAFLD)	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH)	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Στεφανιαία Νόσος	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Σταθερή Σπληνική	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ασθένει Σπληνική	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Εμφραγμα του Μυοκαρδίου	1. ☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:..... 2. ☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:.....	☐ ΟΧΙ
Καρδιακή Ανεπάρκεια	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Καρδιακή Αρρυθμία	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Θρόμβωση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Εγκεφαλικό Επεισόδιο	☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:.....	☐ ΟΧΙ
Υπερλιπιδαιμία	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Αρτηριακή Υπέρταση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Σακχ. Διαβήτη Τύπου I	☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:.....	☐ ΟΧΙ
Σακχ. Διαβήτη Τύπου II	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ

Αυχενικό Σύνδρομο	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ηπατική ανεπάρκεια	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Νεφρική ανεπάρκεια	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Άσθμα	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Χρόνια Φύσας, Κατάθλιψη	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ψωρίαση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Αλλεργία	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Οστεοπόρωση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Συστηματικό Ερυθηματώδη Λόκος	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Γαστρικό Έλκος	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Φλεγμονώδη Νόσος του Εντέρου	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Υποθυρεοειδισμός	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Υπερθυρεοειδισμός	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Καρκίνος	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Τύπος-προσδιορίστε:		
Άλλο- παρακαλώ προσδιορίστε:		

8. Βρίσκονται οι γονείς σας εν ζωή?

Πατέρας	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Μητέρα	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Εάν ΟΧΙ

Ηλικία θανάτου	Αιτία θανάτου
Πατέρας	
Μητέρα	

7. Οικογενειακό Ιστορικό:

Ασθένειες	Αδέρφια					Πατέρας	Μητέρα
	1	2	3	4	5		
Μη Αλκοολική Λιπαή Νόσος του ήπατος (NAFLD)							
Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH)							
Στεφανιαία Νόσος							
Σταθερή Σηθάγχη							
Ασταθής Σηθάγχη							
Εμφραγμα του Μυοκαρδίου							
Καρδιακή Ανεπάρκεια							
Καρδιακή Αρρυθμία							
Θρόμβωση							
Εγκεφαλικό Επεισόδιο							
Υπερλιπιδαιμία							
Αρτηριακή Υπέρταση							
Σακχ. Διαβήτης Τύπου I							
Σακχ. Διαβήτης Τύπου II							
Γαστρικό Έλκος							
Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση							
Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου							
Υποθυρεοειδισμός							
Υπερθυρεοειδισμός							
Καρκίνος							
Είδος-προσδιορίστε:							
Άλλο- παρακαλώ προσδιορίστε:							

3

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

1. Σωματικό Βάρος (Kg)

Παρόν Σωματικό Βάρος:

Νηστείας: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

Σύνθηδες Σωματικό Βάρος:

2. Ιστορικό

	Κύμα	Ηλικία	Χρονική Περίοδος	Αιτιολογία
Απώλεια Βάρους				
Αύξηση Βάρους				

Βάρος γέννησης:

3. Ύψος (m)

4. Περιμετροί Σώματος (cm)

Περίμετρος Μέσης (cm):

Περίμετρος Ισχίου (cm):

5. Σύνθεση Σώματος

Λιπώδης ιστός (Kg)

Λιπώδης Μάζα (%)

Μυϊκή Μάζα (Kg)

Μυϊκή Μάζα (%)

Οστική Μάζα (Kg)

Οστική Μάζα (% Σωμ. Βάρους)

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

1 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

- Παντρεμένη ☐
- Διαζευγμένη ☐
- Σε διάσταση ☐
- Χήρα ☐
- Σταθερή σχέση ☐
- Ελεύθερη ☐

2 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- Χωρίς εκπαίδευση ☐
- Πρωτοβάθμια Εκπαίδευση ☐
- Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση ☐
- Τριτοβάθμια Εκπαίδευση ☐
- Άλλο ☐

Αριθμός συνολικών χρόνων εκπαίδευσης:.....

3 ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ

- Πλήρης απασχόληση – δημόσιος τομέας ☐
- Πλήρης απασχόληση – ιδιωτικός τομέας ☐
- Μερική απασχόληση – δημόσιος τομέας ☐
- Μερική απασχόληση – ιδιωτικός τομέας ☐
- Αυτοαπασχολούμενος ☐
- Οικιακός ☐
- Άνεργος ☐
- Συνταξιούχος ☐

Παρακαλούμε περιγράψτε το επάγγελμά σας:.....

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

4 Ποια από τις παρακάτω προτάσεις σας εκφράζει καλύτερα;

- Καπνίζω καθημερινά ☐
- Καπνίζω περιστασιακά αλλά όχι καθημερινά ☐
- Συνήθιζα να καπνίζω καθημερινά αλλά το έχω σταματήσει ☐
- Συνήθιζα να καπνίζω περιστασιακά αλλά το έχω σταματήσει ☐
- Δεν καπνίζω ποτέ ☐

6 Σε ποια ηλικία ξεκινήσατε το κάπνισμα;.....

8 Εάν συνηθίζατε να καπνίζετε αλλά το έχετε σταματήσει, παρακαλώ απαντήστε στις ερωτήσεις:

Πριν πόσο διάστημα σταματήσατε το κάπνισμα?.....
Διάστημα που καπνίζατε (σε χρόνια).....

7 Εάν καπνίζετε, κάνετε....

- Τσιγάρο (με φίλτρο) ☐
- Τσιγάρο (χωρίς φίλτρο) ☐
- Πούρο ☐
- Άλλο ☐

παρακαλώ διευκρινίστε:

8 Αριθμός τσιγάρων ημερησίως.....

Πλάνο επισκέψεων	1η επίσκεψη	2η επίσκεψη	Παρακολούθηση (4 φορές)			4η επίσκεψη	
ΜΗΝΑΣ		1	2	3	4	5	Ολοκλήρωση μελέτης
				(3η επίσκεψη)			
Υπογραφή έντυπου συγκατάθεσης	X						
Χορήγηση verum ή placebo		X		X			
Ιατρικό Ιστορικό	X						X
Δημογραφικά δεδομένα	X						
Οικογενειακό Ιστορικό	X						
Καπνιστικές συνήθειες	X						X
FINDRISK	X						X
69 -item FFQ		X					
Ανάκληση 24ώρου		X					X
3ήμερο ημερολόγιο καταγραφής		X		X			
IPAQ		X					X
IPAQ phone						X	
Ανθρωπομετρία	X			X			X
MRI		X					X
Διατροφική παρακολούθηση		X					
NFS score	X						X
FIB-4 score	X						X
Βιοχημικό προφίλ		X					X

ΟΓΤΤ	X						X
Συλλογή αίματος (ορός, πλάσμα ερυθροκύτταρα, DNA)	X						X
Δείγμα κοπράνων	X						X
Συμμόρφωση στο πρωτόκολλο		X	X	X	X		X
Δυσάρεστες Παρενέργειες		X	X	X	X		X