



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»**

**Επίδραση διατροφικού συμπληρώματος με Μαστίχα στην υγεία του
ήπατος παχύσαρκων ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του
ήπατος (NAFLD)**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Γεωργία-Μαρία Μαυρίκου

ΑΘΗΝΑ, 2017

Επιβλέπουσα καθηγήτρια

Ανδριάννα Καλιώρα

Τριμελής 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

Μαρία Σκουρολιάκου

Επίκουρη Καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο

Η Γεωργία Μαρία Μαυρίκου 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 προσβάλει 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.

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας στη Διατροφή του Ανθρώπου και Τρόφιμα Ανδριάνας Καλιώρα, την οποία ευχαριστώ ιδιαίτερα για την καθοδήγηση της, για τις συμβουλές, τον χρόνο και τις γνώσεις της καθόλη την διάρκεια της παρούσας εργασίας.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Δεδούση Γεώργιο, Καθηγητή Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου για τις συμβουλές και τα εύστοχα σχόλια του. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και την Επίκουρη Καθηγήτρια Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής, Μαρία Σκουρολιάκου για την συμμετοχή στην Τριμελή επιτροπή.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στην υποψήφια Διδάκτορα Χαρά Αμερικάνου, για την πολύτιμη πραγματικά βοήθεια της, για την υπομονή και τον χρόνο της καθόλη την διάρκεια της παρούσας εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου για την υποστήριξη τους.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	9
Abstract.....	11
Κατάλογος Εικονών.....	13
Κατάλογος Πινάκων	14
Κατάλογος Σχημάτων	15
Συντομογραφίες.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....	19
1.1 Ορισμός και φυσική εξέλιξη της νόσου	19
1.2 Επιδημιολογία.....	20
1.3 Παράγοντες κινδύνου	20
1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες	21
1.3.1.1 Ηλικία.....	21
1.3.1.2 Φύλο.....	21
1.3.1.3 Φυλή και εθνικότητα.....	22
1.3.2 Κλινικοί παράγοντες.....	22
1.3.2.1 Μεταβολικό Σύνδρομο.....	22
1.3.2.2 Παχυσαρκία και Δείκτης Μάζας Σώματος	23
1.3.2.3 Δυσλιπιδαιμία	23
1.3.2.4 Υπέρταση	23
1.3.2.5 NAFLD και Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2	24
1.3.2.6 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	25
1.3.2.7 Άλλοι παράγοντες.....	25
1.3.3 Το γενετικό υπόβαθρο της NAFLD.....	25
1.3.3.1 PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3).....	26
1.3.3.2 TM6SF2 (Transmembrane 6 Superfamily Member 2).....	27
1.4 Παθογένεια	28
1.4.1 Παθολογικοί μηχανισμοί της NAFLD	29
1.4.1.1 Ινσουλινοαντίσταση	31
1.4.1.2 Λιποτοξικότητα	31
1.4.1.3 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία	32
1.4.1.4 Στρες ενδοπλασματικού δικτύου	32
1.4.1.5 Οξειδωτικό Στρες.....	33
1.4.1.6 Φλεγμονή λιπώδους ιστού	34
1.4.1.7 De Novo λιπογένεση	35
1.4.1.8 Ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας.....	35

1.5 Διάγνωση	36
1.5.1 Κλινική αξιολόγηση	36
1.5.2 Έλεγχος - Screening	37
1.5.3 Συνδυαστικά Διαγνωστικά Μοντέλα	37
1.5.4 Απεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης.....	39
1.5.4.1 Υπερηχογράφημα	39
1.5.4.2 Ελαστογραφία	39
1.5.4.3 Αξονική τομογραφία	40
1.5.4.4 Μαγνητική Τομογραφία	40
1.5.4.5 Βιοψία ήπατος	41
1.6 Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με NAFLD	42
1.6.1 Διατροφή και αλλαγές στον τρόπο ζωής.....	42
1.6.1.1 Τροποποίηση της δίαιτας.....	44
1.6.1.2 Άσκηση.....	45
1.6.1.3 Άσκηση και τροποποίηση της δίαιτας.....	46
1.7.2 Φαρμακευτική αγωγή	46
1.7.2.1 Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης.....	48
1.7.2.2 Αντιοξειδωτικά, κυτταροπροστατευτικοί παράγοντες και υπολιπιδαιμικά.....	49
1.7.2.3 Βιταμίνη D	51
1.7.2.4 Προβιοτικά	51
1.7.3 Αφαίμαξη σιδήρου	52
1.7.4 Βαριατρική χειρουργική.....	52
1.7.5 Μεταμόσχευση ήπατος.....	53
1.8 Φυτοχημικά και NAFLD	53
1.8.1 Αλκαλοειδή	53
1.8.2 Πολυφαινόλες.....	54
1.8.3 Καροτενοειδή.....	55
1.8.4 Τερπενοειδή	57
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΤΗΣ ΧΙΟΥ	58
2.1 Εισαγωγικά στοιχεία.....	58
2.1.1 Η μαστίχα Χίου στην αρχαιότητα	59
2.1.2 Μαστίχα Χίου: Προστατευμένη Ονομασία Προέλευσης (Π.Ο.Π.)	60
2.2 Ο Μαστιχοφόρος Σχίνος – Μαστιχόδενδρο.....	60
2.3 Η συγκομιδή της Μαστίχας.....	61
2.3.1 Προκαταρτικές εργασίες.....	61
2.3.2 Πρώτο Κέντημα.....	61

2.3.3	Πρώτη συλλογή.....	62
2.3.4	Δεύτερο Κέντημα.....	63
2.3.5	Δεύτερο τελικό μάζεμα.....	63
2.3.6	Πρώτη κατεργασία.....	63
2.3	Χημική Σύσταση.....	64
2.3.1	Μαστιχέλαιο.....	64
2.3.2	Τερπένια.....	64
2.3.3	Πολυφαινόλες.....	65
2.4	Τα προϊόντα της μαστίχας.....	66
2.5	Οι ευεργετικές δράσεις της μαστίχας Χίου.....	67
2.5.1	Αντιοξειδωτική-Καρδιοπροστατευτική δράση.....	67
2.5.2	Αντικαρκινική δράση.....	68
2.5.3	Αντιφλεγμονώδης δράση.....	69
2.5.4	Αντιμικροβιακή δράση.....	70
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....		73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....		74
4.1	Σχεδιασμός της μελέτης και διατύπωση καταληκτικών σημείων.....	74
4.1.1	Σχεδιασμός της μελέτης.....	74
4.1.2	Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.....	74
4.2	Πληθυσμός της μελέτης.....	75
4.3	Διεξαγωγή μελέτης.....	75
4.3.1	Τυχαιοποίηση-Τυφλοποίηση.....	75
4.3.2	Τρόπος δειγματοληψίας.....	76
4.3.3	Στρατολόγηση ασθενών.....	76
4.3.4	Διάρκεια παρέμβασης.....	78
4.4	Χαρακτηρισμός πληθυσμού ασθενών.....	79
4.4.1	Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά.....	79
4.4.2	Ερωτηματολόγια.....	79
4.4.3	Αξιολόγηση αρτηριακής πίεση και καρδιακής συχνότητας.....	80
4.5	Μαγνητική Τομογραφία (MRI).....	80
4.6	Εργαστηριακές αναλύσεις.....	80
4.7	Μέτρηση της συμμόρφωσης.....	81
4.8	Παράλληλη φαρμακευτική αγωγή.....	81
4.9	Παρενέργειες/Δυσάρεστα Συμβάντα.....	81
4.10	Σχετικά έγγραφα καθοδήγησης.....	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο : ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....		83

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ^ο : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	83
6.1 Στρατολόγηση εθελοντών-Επιλογή πληθυσμού.....	83
6.2 Ποιοτικά χαρακτηριστικά του δείγματος	84
6.3 Ποσοτικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	86
6.4 Συσχετίσεις.....	91
6.5 Διαιτητική πρόσληψη	92
6.6 Αποτελέσματα 3μηνου επανελέγχου.....	93
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	98
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	114

Περίληψη

Η NAFLD αποτελεί τη συχνότερη μορφή χρόνιας ηπατοπάθειας σε πολλές αναπτυγμένες χώρες. Όσο αναφορά στην αντιμετώπιση της νόσου, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος για τη θεραπεία των ασθενών, ενώ η ανάγκη για διερεύνηση νέων θεραπειών είναι επιβεβλημένη. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της μαστίχας Χίου στην υγεία του ήπατος μέσω της αξιολόγησης δεικτών φλεγμονής και ίνωσης κατά τον επανέλεγχο 3μήνου. Πιο συγκεκριμένα, στο παρόν αξιολογήθηκαν οι μεταβολές των NFS και FIB-4 scores και των ηπατικών ενζύμων AST, ALT, γ -GT.

Η μελέτη MAST4HEALTH συνιστά μια 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 ως μια μη φαρμακολογική διαχείριση της NAFLD/NASH. Από τους 32 υποψήφιους εθελοντές που πραγματοποίησαν μαγνητική τομογραφία, οι 19 ήταν διαγνωσμένοι με υπέρηχο (US), 1 εθελοντής ήταν διαγνωσμένος με βιοψία ήπατος ενώ οι υπόλοιποι 12 ήταν μη διαγνωσμένοι. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας, 22 άτομα κρίθηκαν κατάλληλα για συμμετοχή στη μελέτη, ενώ 10 αποκλείστηκαν από το πρωτόκολλο. Στην εργασία αυτή τελικά παρατίθενται οι μεταβολές δεικτών φλεγμονής και ίνωσης σε 13 συμμετέχοντες.

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχέτισης κατά Spearman. Η μέθοδος LiverMultiScan χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της ηπατικής νόσου καθώς και της NASH με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας. Η συγκεκριμένη τεχνική, μετρά το σίδηρο, το ηπατικό λίπος και ποσοτικοποιεί τη φλεγμονή και την ίνωση, υπολογίζοντας το LIF score, το οποίο ενδείκνυται για τη διάκριση της απλής στεάτωσης από τη NASH. Στους 32 ασθενείς με MRI παρατηρήθηκε μία μέτρια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του LIF score με το % ηπατικό λιπιδικό περιεχόμενο ($p < 0.001$), τον ΔΜΣ ($p < 0.003$), το σωματικό βάρος ($p < 0.013$), τον λιπώδη ιστό % ($p < 0.03$), την λιπώδη μάζα (< 0.032), την περιφέρεια μέσης και ισχύου ($p < 0.02$ και $p < 0.013$), αλλά όχι με τον λόγο περιφέρειας μέσης/ ισχύου, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με την ηλικία και το φύλο. Επιπλέον δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του LIF score και των NFS και FIB-4 scores αλλά ούτε και με την AST, την ALT και γ -GT. Κατά τον επανέλεγχο 3μήνου στην ομάδα Α ($n=3$), στην πλειοψηφία των εθελοντών

παρατηρήθηκε αύξηση των NFS, FIB-4 και της AST, ενώ μειώθηκαν οι ALT και γ-GT. Αντίστοιχα στην ομάδα B (n=10) παρατηρήθηκε αύξηση των NFS, FIB-4 αλλά μείωση των επιπέδων AST, ALT και γ-GT στην πλειονότητα των εθελοντών. Για την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, είναι αναγκαία η ολοκλήρωση της εξάμηνης παρέμβασης σε όλους τους εθελοντές.

Λέξεις κλειδιά: Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος Ήπατος, Μαστίχα, Κλινική Δοκιμή, NFS score, FIB-4 score, AST, ALT, γ-GT

Abstract

NAFLD is one of the most common chronic hepatic diseases in many developed countries. Regarding NAFLD treatment lifestyle changes currently remain the cornerstone therapy. The aim of this study was to investigate the effect of Chios mastic gum on liver health by assessing inflammation and fibrosis in 3months follow-up. In particular, changes in NFS and FIB-4 scores and in hepatic enzymes AST, ALT, γ -GT were evaluated.

The MAST4HEALTH study 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. From the 32 subjects who performed MRI, 19 subjects had diagnosis based on ultrasound (US), 1 subject had biopsy-confirmed NASH and 12 subjects had no further diagnosis. According to the results of MRI, 22 subjects were eligible to participate in the study, while 10 subjects were excluded from the protocol. Finally, in this study the changes in inflammation and fibrosis biomarkers of 13 subjects are presented.

For the statistical analysis of the data, a Spearman correlation test was performed. The LiverMultiScan method was used to diagnose liver disease as well as NASH by using magnetic resonance imaging. It measures iron, hepatic fat and quantifies inflammation and fibrosis by calculating the LIF score, which is appropriate for the distinction of simple fat from NASH. In the 32 patients with MRI, there was a moderate statistically significant correlation of the LIF score with the % hepatic lipid content ($p < 0.001$), BMI ($p < 0.003$), body weight ($p < 0.013$), adipose tissue % ($p < 0.03$), fat mass (< 0.032), waist circumference and hip ($p < 0.02$ and $p < 0.013$), but not with the waist to hip ratio, while no correlation was observed with age and sex. In addition, there was no statistically significant correlation between LIF score and NFS and FIB-4 scores, but neither with AST, ALT and γ -GT. In 3month follow-up, in group A ($n = 3$), NFS, FIB-4 and AST were increased in the majority of subjects while ALT and γ -GT were decreased. To the other hand, in group B ($n = 10$), NFS, FIB-4 were increased but AST, ALT and γ -GT levels were decreased in the majority of subjects. To conclude, in order to make safer conclusions, it is necessary the 6-month intervention to be completed in all subjects.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, Mastic gum, Clinical Trial, NFS score, FIB-4 score, AST, ALT, γ -GT

Κατάλογος Εικονών

Εικόνα 1.5.4.4.1. Παραδείγματα δεδομένων με τη χρήση του LiverMultiScan MR. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από ασθενείς από κάθε κατηγορία σοβαρότητας ηπατικής φλεγμονής και ίνωσης (Liver Inflammation and Fibrosis, LIF).	σ. 41
Εικόνα 2.1.1. Η μαστίχα της Χίου.	σ. 58
Εικόνα 2.1.1.1 Η μαστίχα Χίου στην αρχαιότητα.	σ. 59
Εικόνα 2.2.1. Ο Μαστιχοφόρος σχίνος – Μαστιχόδενδρο.	σ. 61
Εικόνα 2.3.2.1. Το κέντημα του μαστιχόδενδρου.	σ. 62
Εικόνα 2.3.3.1. Η συλλογή της μαστίχας Χίου.	σ. 63
Εικόνα 2.3.6.1. Το καθάρισμα της μαστίχας Χίου.	σ. 64

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.2.1. Ο επιπολασμός της NAFLD σε διαφορετικούς Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς.	σ.20
Πίνακας 1.3.3.1. Πιθανά γονίδια που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της NAFLD.	σ.26
Πίνακας 1.5.3.1. Στατιστική ανάλυση διαγνωστικών μοντέλων για την NAFLD.	σ.39
Πίνακας 1.6.1.1. Στοιχεία ολιστικής προσέγγισης του τρόπου ζωής για τη θεραπεία της NAFLD.	σ.43
Πίνακας 1.7.2.1. Σύνοψη της φαρμακευτικής αγωγής/παρέμβασης για NAFL/NASH.	σ.47
Πίνακας 4.3.4.1 Σχεδιάγραμμα του ερευνητικού πρωτοκόλλου.	σ.78
Πίνακας 6.3.1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος στον χρόνο 0.	σ.86
Πίνακας 6.3.2. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος στον χρόνο 0.	σ.87
Πίνακας 6.3.3. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος στον χρόνο 0.	σ.88
Πίνακας 6.3.4. Αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στον χρόνο 0.	σ.89
Πίνακας 6.3.5. Κατηγοριοποίηση των 32 εθελοντών με βάση το LIF score.	σ.90
Πίνακας 6.3.6. Κατηγοριοποίηση των εθελοντών με βάση το NFS score.	σ.90
Πίνακας 6.3.7. Κατηγοριοποίηση των εθελοντών με βάση το FIB-4 score.	σ.90
Πίνακας 6.4.1: Αποτελέσματα ελέγχου συσχέτισης κατά Spearman για τους 32 εθελοντές που πραγματοποίησαν μαγνητική τομογραφία (MRI) στον χρόνο 0.	σ.91
Πίνακας 4.4.1: Αποτελέσματα ελέγχου συσχέτισης κατά Spearman για τους 32 εθελοντές που πραγματοποίησαν μαγνητική τομογραφία (MRI) στον χρόνο 0.	σ.92
Πίνακας 6.5.1 Διαιτητική πρόσληψη των 22 εθελοντών στον χρόνο 0.	σ.92

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1.1.1. Η εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) με ή χωρίς ίνωση, κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).	σ.20
Σχήμα 1.4.1. Η «θεωρία των πολλαπλών παράλληλων χτυπημάτων».	σ.29
Σχήμα 1.4.1.1. Η παθογένεια της NAFLD.	σ.30
Σχήμα 1.4.1.5.1. Μηχανισμοί δράσης των ROS.	σ.34
Σχήμα 1.8.2.1 Μοριακές επιδράσεις των πολυφαινολών στη NAFLD.	σ.55
Σχήμα 1.8.3.1. Σχηματική αναπαράσταση της ηπατοπροστατευτικής δράσης των καροτενοειδών στην εξέλιξη της NAFLD/NASH.	σ.56
Σχήμα 6.1.1 Διάγραμμα ροής διαδικασίας στρατολόγησης εθελοντών.	σ.84
Σχήμα 6.2.1 : Αποτύπωση των καπνιστικών συνηθειών του δείγματος.	σ.84
Σχήμα 6.2.2: Αποτύπωση του μορφωτικού επιπέδου δείγματος.	σ.85
Σχήμα 6.2.3: Αποτύπωση της απασχόλησης του δείγματος.	σ.85
Σχήμα 6.6.1. Μεταβολές του NFS score στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.	σ.93
Σχήμα 6.6.2. Μεταβολές του FIB-4 score στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.	σ.94
Σχήμα 6.6.3. Μεταβολές της AST στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.	σ.94
Σχήμα 6.6.4. Μεταβολές της ALT στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.	σ.95
Σχήμα 6.6.5. Μεταβολές της γ- GT στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.	σ.95
Σχήμα 6.6.6. Μεταβολές της γλυκόζης νηστείας, της ινσουλίνης και του δείκτη HOMA-IR στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.	σ.96

Συντομογραφίες

ACC	Ακετυλ-CoA-καρβοξυλάση	Acetyl-CoA carboxylase
AHR	Υπεραντιδραστικότητα αεραγωγών	Airway hyperresponsiveness
AKT/PKB	Πρωτεϊνική κινάση B	Protein kinase B
ALT	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Alanine transaminase
AMPK	-	AMP-activated protein kinase
AST	Αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού	Aspartate aminotransferase
ATF6	-	Activating transcription factor 6
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη	Adenosine triphosphate
AUROC	Περιοχή κάτω από τη χαρακτηριστική καμπύλη	Area under the receiver operating characteristic
COX-2	Κυκλοξυγονάση-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C αντιδρώσα πρωτεΐνη	C-Reactive Protein
CT	Αξονική τομογραφία	Computed tomography
DNL	Εξ'υπαρχής λιπογένεση	De novo lipogenesis
ELF	-	European liver fibrosis test
FACS	Ανάλυση κυτταρομετρίας ροής	Fluorescence-activated cell sorting
FC	Ελεύθερη χοληστερόλη	Free cholesterol
FFAs	Ελεύθερα λιπαρά οξέα	Free fatty acids
FIB-4		Fibrosis-4
GGT , γ-GT	γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση	Gamma-glutamyl transpeptidase
GLP-1	-	Glycagon like peptide-1
GSH	Γλουταθειόνη	Glutathione
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	Hemoglobin A1c
HCC, HKK	Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	Hepatocellular carcinoma
HDL	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας	High density lipoprotein
¹ H-MRS	Μαγνητική φασματοσκοπία συντονισμού πρωτονίων	Proton magnetic resonance spectroscopy
HOMA-IR	Ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της ινσουλinoαντίστασης	Homeostatic model assessmentinsulin resistance
HSCs	Αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα	Hematopoietic stem cells
ICAM-1	Διακυτταρικό συνδετικό μόριο-1	Intracellular adhesion molecule-1

IL-	Ιντερλευκίνη	Interleukin
iNOS	-	Inducible nitric oxide synthase
IRE1α	-	Inositol-requiring protein 1α
JNK1	JNK1 κινάση	Jun N-terminal kinase 1
KCs	Κύτταρα Kupffer	Kupffer cells
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας	Low density lipoprotein
LIF	-	Liver inflammation and fibrosis
MDA	Μηλονική Διαλδεύδη	Malonaldehyde
MRE	Μαγνητική ελαστογραφία	Magnetic resonance elastography
MRI	Μαγνητική τομογραφία	Magnetic resonance imaging
MRS	Μαγνητική φασματοσκοπία	Magnetic resonance spectroscopy
NADPH	Νικοτιναμίδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAFLD	Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	Non alcoholic fatty liver disease
NASH	Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα	Non alcoholic steatohepatitis
NAS	-	NAFLD activity score
NFS	-	NAFLD fibrosis score
NF-κB	Πυρηνικός παράγοντας-κΒ	Nuclear factor kappa beta
NPV	Αρνητική προγνωστική αξία	Negative predictive values
OGTT	Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης	Oral glucose tolerance test
oxLDL	Οξειδωμένη LDL	Oxidized LDL
PERK	-	RNA-like ER kinase
PNPLA3	-	Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
PBMC	Μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος	Peripheral blood mononuclear cells
PCOS	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών	Polycystic ovary syndrome
PPAR-γ	Υποδοχέας που επάγει τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PPV	Θετική προγνωστική αξία	Positive predictive value
PUFA	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	Polyunsaturated fatty acids
RON	Δραστικές μορφές αζώτου	Reactive nitrogen species
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου	Reactive oxygen species
SFAs	Κορεσμένα λιπαρά οξέα	Saturated fatty acids

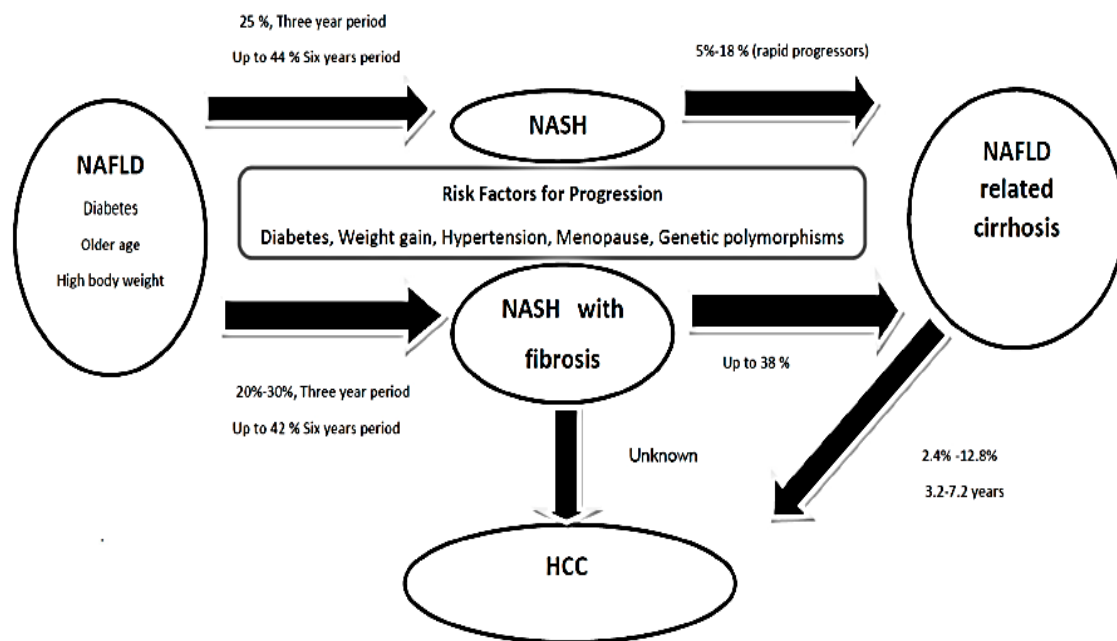
SGOT	Γλουταμινική-οξαλοξική τρανσαμινάση ορού	Serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	Γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού	Serum glutamic pyruvic transaminase
SOCS3	-	Suppressor of cytokine signaling 3
SREBP	-	Sterol regulatory element-binding protein
TAG, TG	Τριακυλογλυκερόλη	Triglyceride
TLR4	-	Toll-like receptor 4
TE	Παροδική ελαστογραφία	Transient elastography
TM6SF2	-	Transmembrane 6 superfamily member 2
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων α	Tumor necrosis factor-alpha
TZDs	Θειαζολιδινεδιόνες	Thiazolidinediones
UDCA	Ουρσοδεοξυχολικό οξύ	Ursodeoxycholic acid
URP	-	Unfolded protein response
US	Υπερηχογράφημα	Ultrasound
VLDL	Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας	Very-low-density lipoprotein
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση	Hypertension
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος	Body mass index
ΕΔ	Ενδοπλασματικό δίκτυο	Endoplasmic reticulum
ΕΜΧ	Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου	Chios mastiha growers association
ΜΣ	Μεταβολικό σύνδρομο	Metabolic syndrome
ΜΧ	Μαστίχα Χίου	Chios mastic gum
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση	Systolic pressure
ΣΔ2	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	Diabetes type 2

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1 Ορισμός και φυσική εξέλιξη της νόσου

Ως μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) ορίζεται η συσσώρευση λίπους, που σχετίζεται με την παρουσία ινσουλινοαντίστασης, σε ποσοστό $>5\%$ του συνολικού βάρους του ήπατος (ηπατική στεάτωση), που δεν οφείλεται σε υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ, εξαιρουμένων άλλων αιτιών στεάτωσης, όπως φαρμακευτικής ή ιογενούς αιτιολογίας. Η ηπατική στεάτωση μπορεί να οριστεί είτε ιστολογικά, είτε απεικονιστικά ($>5,6\%$ μέσω μαγνητικής φασματοσκοπίας συντονισμού πρωτονίων (1H-MRS) ή ποσοτικά μέσω μαγνητικής τομογραφίας) (EASL-EASD-EASO, 2016) [1]. Η νόσος περιλαμβάνει όλο το φάσμα που εκτείνεται από την απλή στεάτωση και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (non alcoholic steatohepatitis, NASH) με προοδευτική ίνωση ως την κίρρωση ήπατος με ενδεχόμενη την εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Ιστολογικά, ως NASH ορίζεται η παρουσία ηπατικής στεάτωσης μαζί με φλεγμονή και ηπατοκυτταρικό τραύμα (ballooning) με ή χωρίς ίνωση [2]. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ μη αλκοολικής και αλκοολικής αιτιολογίας ηπατικής στεάτωσης ή στεατοηπατίτιδας μπορεί να τεθεί ελλείψει σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ, που ορίζεται ως λιγότερο από 30 γρ/ημέρα αλκοόλ για τους άνδρες και 20 γρ./ ημέρα για τις γυναίκες [3].

Τουλάχιστον 12 μελέτες έχουν αναλύσει την εξέλιξη της στεάτωσης, της στεατοηπατίτιδας και της ίνωσης σε προοπτικές μελέτες με NAFLD χρησιμοποιώντας βιοψίες ήπατος [4-15]. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι το ένα τρίτο των ασθενών με NAFL και NASH έχουν προοδευτική ίνωση και το 20% θα παρουσιάσει κάποια υποχώρηση σε μια μέση παρακολούθηση μεταξύ 2,2 και 13,8 ετών [4-18]. Ο ρυθμός της εξέλιξης της ίνωσης είναι χαρακτηριστικός αργός με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που καθορίζει μια μέση εξέλιξη ενός σταδίου να χρειάζεται 7,7 χρόνια [19]. Παρ' όλα αυτά, ο ρυθμός εξέλιξης είναι διπλάσιος σε άτομα με NASH και μια υποομάδα ασθενών με NASH και NAFL μπορεί να προχωρήσει γρήγορα από μη ίνωση έως προχωρημένη ίνωση κατά τη διάρκεια μιας μέσης περιόδου έξι ετών [5, 20]. Σε αντίθεση με την εξέλιξη της ίνωσης με την πάροδο του χρόνου, τα χαρακτηριστικά της στεάτωσης, της φλεγμονής και του ηπατοκυτταρικού τραύματος τείνουν να μειώνονται, γεγονός που συμπίπτει με τη μείωση των επιπέδων των αμινοτρανσαμινασών [7]. Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ιστολογική εξέλιξη της NASH απεικονίζονται στο Σχήμα 1.1.1.



Σχήμα 1.1.1. Η εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) με ή χωρίς ίνωση, κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC). Η μορφή δεδομένων προσαρμόστηκε στις μελέτες [4, 5, 20] και [19].

1.2 Επιδημιολογία

Η NAFLD είναι η πιο συχνή διαταραχή του ήπατος στις δυτικές βιομηχανικές χώρες με επιπολασμό 6 - 35% παγκοσμίως με μία διάμεσο περίπου στο 20% στον γενικό πληθυσμό [21]. Στην Ευρώπη, ο μέσος όρος επιπολασμού είναι 25-26% [22] με μεγάλες διακυμάνσεις σε διάφορους πληθυσμούς (Πίνακας 1.2.1).

Πίνακας 1.2.1. Ο επιπολασμός της NAFLD σε διαφορετικούς Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς.

	Case Identification	Prevalence NAFLD
14 EU Countries	FLI	33% (adults)
Germany	US and LE	2% (36% in obese children)
Germany	US	30% (adults)
Greece	Histology	31% (adults)
Italy	US	26% (adults)
Italy	US	12.5% (adolescents)
Italy	US	44% (obese children)
Italy	US	69.5% (diabetic pts)
Romania	US	20% (adults)
Spain	US	25.8% (adults)
UK	US	46.2% (diabetic pts)

FLI, fatty liver index; US, ultrasound; LE, liver enzymes.

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για NAFLD είναι οι ίδιοι με τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου: κεντρική παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2,

δυσλιπιδαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Σήμερα, η NAFLD θεωρείται ως η ηπατική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου [21, 23]. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου είναι η ιστολογική ένδειξη της ηπατικής φλεγμονής [19]. Άλλοι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την πρόοδο της νόσου ή την προχωρημένη ίνωση περιλαμβάνονται παρακάτω.

1.3.1 Μη τροποποιησιμοι παράγοντες

1.3.1.1 Ηλικία

Ο επιπολασμός της NAFLD και η NAFLD συσχετιζόμενη με ίνωση αυξάνεται με την ηλικία [24-26]. Ο Frith και οι συνεργάτες του [27] μελέτησαν έναν πληθυσμό με 351 ασθενείς με NAFLD, αποδεδειγμένη μέσω βιοψίας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, ηλικιωμένους (≥ 60), μεσήλικες (≥ 50 έως <60) και νεώτερους (<50) και οι ερευνητές έδειξαν μια σχέση μεταξύ την επικράτησης της NAFLD και την ίνωση ανάλογη με την ηλικία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είχαν σημαντικά περισσότερους παράγοντες κινδύνου για NAFLD, όπως υπέρταση, παχυσαρκία, διαβήτη και υπερλιπιδαιμία. Εκτός από τη σχέση ηλικίας και επιπολασμού της NAFLD, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με NAFLD έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης της νόσου ή θνησιμότητας [28]. Η μεγαλύτερη ηλικία αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης συνοδών νοσημάτων όπως σοβαρή ηπατική ίνωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [29]. Σε μια μελέτη σχετικά με πιθανούς ζωντανούς δότες ήπατος έδειξε ότι η μεγαλύτερη ηλικία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για σημαντική ηπατική στεάτωση [30]. Από την άλλη πλευρά, η νεότερη ηλικία συσχετίστηκε με υψηλότερη δράση της ALT [31], καθώς επίσης και με ηπατική στεάτωση σε άτομα με ανεξήγητα αυξημένα ηπατικά ένζυμα [32]. Συνοπτικά, η σχέση μεταξύ ηλικίας, NAFLD και ίνωσης παραμένει ακαθόριστη. Πρέπει να σημειωθεί ότι η συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και υψηλού επιπολασμού της NAFLD, καθώς και του υψηλότερου σταδίου της ίνωσης και κίρρωσης στην NAFLD, μπορεί να σχετίζεται με τη διάρκεια της ασθένειας και όχι με την ίδια την ηλικία [33].

1.3.1.2 Φύλο

Σχετικά με το φύλο, δεδομένα σύγχρονων, παγκόσμιων επιδημιολογικών μελετών υποδεικνύουν ότι το νόσημα απαντάται συνηθέστερα στους άντρες από ότι στις γυναίκες [2]. Παρόλου που η NAFLD αρχικά είχε θεωρεί ότι ήταν συνηθέστερη στις

γυναίκες, σε μια μελέτη με 26527 ασιάτες ο επιπολασμός της NAFLD ήταν 31% στους άνδρες και 16% στις γυναίκες [34]. 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 [35]. Το αρσενικό φύλο συνδέεται επίσης με αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών, την παρουσία ιστολογικών NASH, ηπατικής ίνωσης και συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς με NAFLD [36]. Μόνο μερικές μελέτες δείχνουν ότι το γυναικείο φύλο συνδέεται με NAFLD και ίνωση [37, 38], ενώ μια μελέτη αναφέρει ότι το γυναικείο φύλο είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για NASH σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [39].

1.3.1.3 Φυλή και εθνικότητα

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της NAFLD διαφέρει ανάλογα τη φυλή και την εθνικότητα. Οι λόγοι δεν έχουν καθοριστεί πλήρως, αν και η γενετική προδιάθεση και οι αλλαγές στον τρόπο ζωής φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι Ισπανοί έχουν τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού, ηπατικής στεάτωσης και αυξημένων επιπέδων αμινοτρανσφερασών, ακολουθούμενοι από μη ισπανόφωνους Λευκούς, ενώ το χαμηλότερο ποσοστό αναφέρθηκε στους Αφροαμερικανούς [40-42]. Ωστόσο λόγω έλλειψης βιοψιών ήπατος, ο αληθής επιπολασμός πιθανώς υποεκτιμάται.

1.3.2 Κλινικοί παράγοντες

1.3.2.1 Μεταβολικό Σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένα σύνολο παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία (κεντρικού τύπου), η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 που οδηγούν αναπόφευκτα στην αθηρωμάτωση και στην καρδιαγγειακή νόσο. Ο επιπολασμός του αυξάνεται παγκοσμίως παράλληλα με την αύξηση της παχυσαρκίας. Η NAFLD θεωρείται κατά πολλούς η ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως βασικός παράγοντας που συνδέει το ΜΣ και τη NAFLD. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με την υπερβολική συσσώρευση λίπους σε έκτοπους ιστούς, όπως το ήπαρ, και τα αυξημένα κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία μπορούν να προωθήσουν περαιτέρω την φλεγμονή και το στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Ως αποτέλεσμα, η αντίσταση στην ινσουλίνη επιδεινώνεται

και διατηρείται, προκαλώντας έναν φαύλο κύκλο. Δεδομένα δείχνουν ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αναπτύσσουν NAFLD παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα από τα χαρακτηριστικά του ΜΣ. Ωστόσο οι τρέχουσες θεραπείες για αυτές τις μεταβολικές ασθένειες είναι σήμερα απογοητευτικές και βασίζονται κυρίως σε τροποποίηση του τρόπου ζωής και στην απώλεια βάρους. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορούν να διεγείρουν την ανάπτυξη ή τη δραστηριότητα ωφέλιμων βακτηριακών ειδών όπως είναι οι Bacteroidetes, τροποποιώντας έτσι τον εντερικό μικροβιόκοσμο, ενδεχομένως οδηγώντας σε βελτιωμένη ανταπόκριση στην ηπατική ινσουλίνη και μειωμένη NAFLD [43].

1.3.2.2 Παχυσαρκία και Δείκτης Μάζας Σώματος

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και η περιφέρεια της μέσης, σχετίζονται θετικά με την παρουσία της NAFLD [44] και προβλέπουν προχωρημένη νόσο, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους [45]. Οι κοινές συννοσηρότητες της παχυσαρκίας, όπως ο ΣΔ2, και η άπνοια ύπνου [46], το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές (υπογοναδισμός), αυξάνουν περαιτέρω τον επιπολασμό και τη σοβαρότητα της NAFLD. Είναι σημαντικό ότι οι ασθενείς με ΔΜΣ $<30 \text{ kg} / \text{m}^2$ (ή ακόμα και $<25 \text{ kg} / \text{m}^2$) αλλά με συσσώρευση σπλαχνικού λίπους ή δυσλειτουργικό λιπώδη ιστό μπορεί να εμφανίζουν NAFLD με / χωρίς ανώμαλα ηπατικά ένζυμα [47, 48].

1.3.2.3 Δυσλιπιδαιμία

Το ποσοστό της NAFLD σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία μπορεί να φτάσει και το 50%. Τα αυξημένα επίπεδα τριακυλογλυκερολών (TAG) και τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) είναι πολύ συχνά σε ασθενείς με NAFLD [2].

1.3.2.4 Υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΠ), ως συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου, φαίνεται να αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης της NAFLD [49-52]. Οι Cotrim et al [53] κατέγραψαν 64% επιπολασμό της υπέρτασης μεταξύ των ασθενών με NAFLD. Οι Vasuntha et al [52] έδειξαν ότι οι ασθενείς με λιπώδες ήπαρ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά τη διάρκεια της μέρας και της νύχτας από εκείνους με φυσιολογικό ήπαρ. Επιπλέον, οι Bedogni et al.[44], στη μελέτη διατροφής και ηπατικής μελέτης Dionysos, κατέληξαν στο

συμπέρασμα ότι η ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για NAFLD σε ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία. Οι Dixon et al [54] εξέτασαν σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς και διαπίστωσαν ότι η ΣΑΠ είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένη με προχωρημένες μορφές NAFLD. Οι Michopoulos et al [55] έδειξαν ότι η συστολική αρτηριακή πίεση το πρωί, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για NAFLD, ενώ η ΣΑΠ 24ώρου και νύχτας έδειξαν μόνο μία τάση.

1.3.2.5 NAFLD και Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2

Το ήπαρ αποτελεί βασικό όργανο στο συστημικό μεταβολισμό, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Ο επιπολασμός της NAFLD είναι αξιοσημείωτα αυξημένος σε ασθενείς με ΣΔ2. Κυμαίνεται από 30% έως 75% ανάλογα την ηλικία, την εθνικότητα, τον πληθυσμό της μελέτης και τα χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά εργαλεία [56]. Οι ασθενείς με NAFLD που είναι διαβητικοί παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα, υψηλότερο ποσοστό καρδιαγγειακής νόσου απ' ό,τι οι μη διαβητικοί ασθενείς [57], ενώ έχει φανεί ότι όσο πιο σοβαρή είναι η ινσουλινοαντίσταση, τόσο πιο σοβαρό μπορεί να είναι και το στάδιο της νόσου[58].

Οι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά περιλαμβάνουν συσσώρευση ηπατικού λίπους, μεταβολές ενεργειακού μεταβολισμού και φλεγμονώδη σήματα προερχόμενα από διάφορους κυτταρικούς τύπους συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι λιποτοξίνες, η μιτοχονδριακή λειτουργία, οι κυτταροκίνες και οι αδιποκυτοκίνες έχουν προταθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη NAFLD όσο και στο ΣΔ2 [59]. Πρόσφατα, δύο μετα-αναλύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η NAFLD σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 και ΜΣ [60, 61]. Μέχρι σήμερα, η μόνη μικρή προοπτική μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της αποδεδειγμένης με βιοψία NAFLD και του κινδύνου επίπτωσης ΣΔ2 διαπίστωσε ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς με NAFLD ανέπτυξαν ΣΔ2 σε 13,7 χρόνια παρακολούθησης και ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΔ2 ήταν σχεδόν τριπλάσιος σε ασθενείς με NASH από ό,τι σε ασθενείς με απλή στεάτωση [6]. Από την άλλη πλευρά, μεγάλος αριθμός ασθενών με ΣΔ2 αναπτύσσουν NAFLD με τη φλεγμονώδη επιπλοκή τους, τη NASH. Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης NASH σε ασθενείς με ΣΔ2 οδηγεί σε περαιτέρω επιπλοκές, όπως η κίρρωση του ήπατος και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [59].

Δυστυχώς, οι ασθενείς με ΣΔ2 εμφανίζουν συχνά προχωρημένη ιστολογική νόσο με φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών στον ορό και μπορεί επίσης να αναπτύξουν ΗΚΚ ακόμη και χωρίς την παρουσία κίρρωσης [62-64] με αποτέλεσμα να είναι περιορισμένες οι θεραπευτικές επιλογές και να μειώνεται η πιθανότητα επιβίωσης [65].

1.3.2.6 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Πρόσφατα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) προτάθηκε ως ωοθηκική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου [66]. Μία μελέτη διαπίστωσε ότι 55% (48/88) των PCOS γυναικών είχαν τόσο ηπατική στεάτωση όσο και υψηλά σκορ HOMA-IR [67]. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι 41% (17/41) των γυναικών με PCOS παρουσίασαν ταυτόχρονα NAFLD και μη φυσιολογικά επίπεδα ALT, ενώ η συχνότητα εμφάνισης NAFLD στην ομάδα ελέγχου χωρίς PCOS ήταν μόνο 19% ($P < 0,05$). Μερικές μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι για τους παχύσαρκους ασθενείς με PCOS τα ποσοστά συν-διάγνωσης με NAFLD ή NASH είναι ακόμη υψηλότερα [68]. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με PCOS διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NAFLD και NASH [68].

1.3.2.7 Άλλοι παράγοντες

Τέλος, πρόσφατη βιβλιογραφία προτείνει τον υποθυρεοειδισμό, τον υπογοναδισμό, την άπνοια ύπνου και την υπεριουχαιμία, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία ως παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση της NAFLD [2]

1.3.3 Το γενετικό υπόβαθρο της NAFLD

Πλήθος γονιδίων με πολλαπλούς πολυμορφισμούς έχουν ανακαλυφθεί ότι συσχετίζονται με την NAFLD, ωστόσο μόνο 2 γονίδια (PNPLA3 και TM6SF2) έχουν ταυτοποιηθεί ως πιθανοί γενετικοί τροποποιητές σε περισσότερες από μία μεγάλες μελέτες [69, 70]. Σύμφωνα με τους γονότυπους αυτών των γονιδίων και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, οι ασθενείς με NAFLD μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο διαφορετικούς υποπληθυσμούς.

Πίνακας 1.3.3.1. Πιθανά γονίδια που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της NAFLD.

Insulin resistance	Steatosis	Non-alcoholic steatohepatitis	Cirrhosis
Leptin/receptor	CETP	CD14	Aldehyde oxidase
Agouti	MTP	TLR4	Culzn SOD
HS/LP lipases	PEMT	NOD2	Catalase
UCB	FGFR2	POU2AF1	GGP
β-adrenergic receptors	MRS2L	MM:2	ADH
TNF-α	KRTHB6/B3	P1GF	UBIQUITIN
PPAR-α	GSTM multiple forms	CSPG2	MMSDH
Glycoprotein PC		ROD1	Elongation factor T4
IRS-1		STYXB1	HMCOAS
Glycogen synthetase		SULT1A2	LCACAS
		CUTL2	MOCOAT
		ARLG1P	A1-AT
		ACADSB	C31CF
		OAT	HFREP-1
			CYP 450 4A
			MC-specific LRP
			SOD
			TGF-β

1.3.3.1 PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3)

Το γονίδιο της PNPLA3 κωδικοποιεί την αδιπονουτρίνη, μία διαμεμβρανική πολυπεπτιδική πρωτεΐνη 481 αμινοξέων και εκφράζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στην επιφάνεια των σταγονιδίων λίπους στα ηπατοκύτταρα και τα λιποκύτταρα για την υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών [71]. Επίσης έχει αναφερθεί ότι έχει αυξημένη έκφραση στα αστεροειδή κύτταρα του ανθρώπου [72]. Το 2008 οι Romeo et al [73] έδειξαν ότι ένας μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (rs738409 C>G) στο γονίδιο της PNPLA3, οδηγεί σε υποκατάσταση της ισολευκίνης με μεθειονίνη στη θέση 148 (I148M) και συσχετίζεται με την εμφάνιση της ηπατικής στεάτωσης, της ηπατικής φλεγμονής και της ίνωσης. Το εύρημα αυτό αναπαράχθηκε με ισχυρές αποδείξεις όπως φαίνεται σε μία μετα-ανάλυση 16 μελετών [74]. Σε σύγκριση με τους μη φέροντες το αλληλόμορφο κινδύνου, οι ομοζυγώτες του αλληλόμορφου είχαν 73% περισσότερο ηπατικό λίπος, 3.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για νεκροφλεγμονή και 3.2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη ίνωσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η σύνδεση μεταξύ του πολυμορφισμού PNPLA3 148M και της NAFLD είναι ανεξάρτητη από το μεταβολικό σύνδρομο και τα χαρακτηριστικά του, και οι περισσότεροι ασθενείς που φέρουν τον πολυμορφισμό αυτό ήταν μη παχύσαρκοι, μη διαβητικοί και χωρίς δυσλιπιδαιμία όπως αποδείχθηκε σε πρόσφατη μετα-ανάλυση [74]. Επιπλέον έχει εκτιμηθεί ότι οι ομοζυγώτες που είναι φορείς της μετάλλαξης του

p.148M έχουν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για HHK σε σύγκριση με τους p.I148M ομοζυγώτες. Συμπερασματικά ο πολυμορφισμός του PNPLA3 μπορεί να έχει κεντρική θέση στην εξέλιξη της νόσου σε συνδυασμό με μόλυνση από ιό, με την κατάχρηση οινοπνεύματος, του τρόπου ζωής (ανθυγιεινή διατροφή και καθιστική ζωή) και/ή αιτιών μη σχετικών με τον τρόπο ζωής (κρυπτογενής) όπως η PNPLA3-συσχετιζόμενη στεατοηπατίτιδα (PNPLA3-associated steatohepatitis, “PASH”) [75].

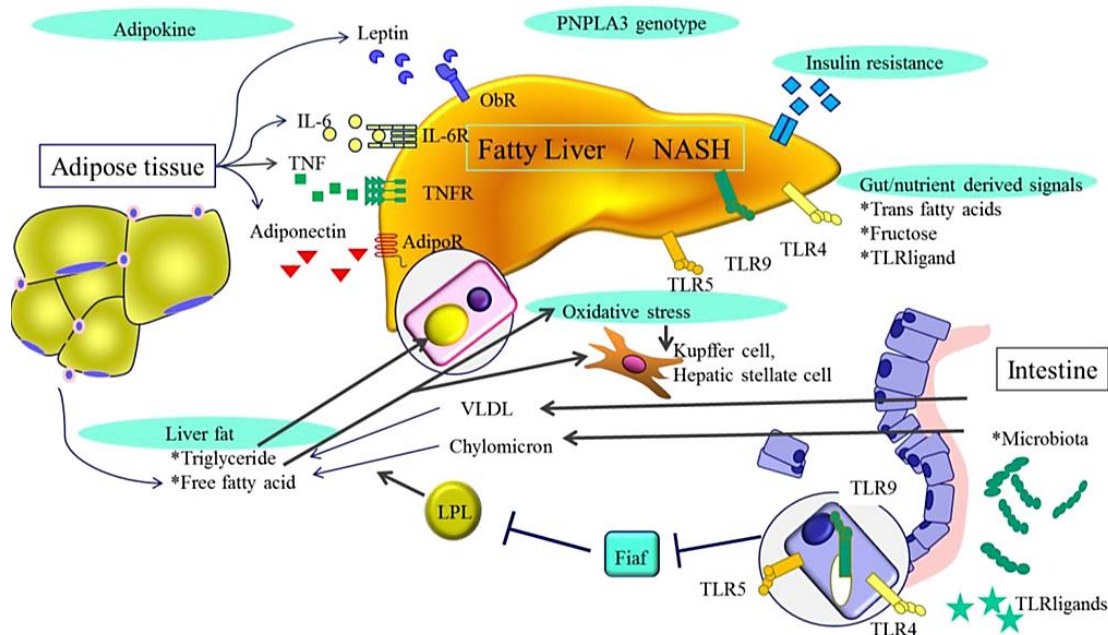
1.3.3.2 TM6SF2 (Transmembrane 6 Superfamily Member 2)

Ένας ακόμη μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός ο οποίος φαίνεται να παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το αυξημένο ηπατικό περιεχόμενο τριακυλογλυκερολών, τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών ορού και τα μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών ορού είναι ο rs58542926 C>T στο γονίδιο TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) [76]. Η συγκεκριμένη αντικατάσταση οδηγεί σε υποκατάσταση της λυσίνης με γλουταμινικό οξύ στη θέση 167 (E167K) [76]. Πιο συγκεκριμένα οι Kozlitina et al [77] παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού TM6SF2 και υψηλότερων επιπέδων ALT και AST στον ορό καθώς και μειωμένα επίπεδα τριακυλογλυκερολών στον πλάσμα και μειωμένη LDL-c. Σε πρόσφατη μελέτη ο πολυμορφισμός TM6SF2rs58542926 συσχετίστηκε με την σοβαρότητα της ηπατικής νόσου σε ασθενείς με NAFLD αποδεδειγμένη με βιοψία [78]. Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η μετάλλαξη E167K στο TM6SF2 φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με NAFLD/NASH [76], όπως υποστηρίζεται από την μελέτη των Dongiovanni et al., δείχνοντας ότι οι 188 (13%) από τους 1201 ασθενείς με NASH που έφεραν τον πολυμορφισμό είχαν χαμηλότερα επίπεδα λιποειδών στον ορό σε σχέση με τους μη φέροντες, πιο σοβαρή στεάτωση, νεκροφλεγμονή, ηπατοκυτταρικό τραύμα και ίνωση και ήταν πιο πιθανό να έχουν NASH και προχωρημένη ίνωση ύστερα από προσαρμογή για μεταβολικούς παράγοντες και για τον πολυμορφισμό PNPLA3 I148M. Επιπλέον οι φορείς είχαν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρωτιδικής πλάκας, ενώ σε παχύσαρκους σουηδούς ασθενείς παρατηρήθηκε μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων. Συμπερασματικά, οι φορείς του αλληλόμορφου TM6SF2rs58542926 παρόλο που είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εξέλιξη της NASH, την ίδια στιγμή ίσως να είναι προστατευμένοι έναντι καρδιαγγειακών νόσων [79].

1.4 Παθογένεια

Το 1998, πρώτοι οι Day and James [80] πρότειναν την θεωρία των «δύο χτυπημάτων» για την παθογένεια της NAFLD περιγράφοντας τον ρόλο της υπεροξειδωσής των λιποειδών στην ηπατική βλάβη. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή το πρώτο χτύπημα είναι η ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης μέσω της συσσώρευσης των τριακυλογλυκερολών στα ηπατοκύτταρα, τα οποία αυξάνουν την ευαισθησία του ήπατος σε πιθανά « δευτέρα χτυπήματα » τα οποία οδηγούν στην φλεγμονή, την ίνωση και τον κυτταρικό θάνατο, χαρακτηριστικά της NASH. Το δεύτερο χτύπημα μπορούν να είναι διάφοροι παράγοντες, όπως το οξειδωτικό στρες, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και οι βακτηριακές ενδοτοξίνες προερχόμενες από το έντερο. Ωστόσο, λόγω της αυξημένης αναγνώρισης του ρόλου των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) στην επαγωγή του ηπατικού τραυματισμού, μερικά χρόνια αργότερα διατυπώθηκε η τροποποίηση αυτής της θεωρίας ως “τροποποιημένη θεωρία των δύο χτυπημάτων”. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και όχι τριακυλογλυκερολών στο ήπαρ επάγει στη συνέχεια την αύξηση του οξειδωτικού στρες και την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών και μέσω αυτών οδηγεί τελικά στην ηπατοπάθεια [81]. Από αυτή τη σκοπιά, η συσσώρευση των TAG φαίνεται να συνιστά έναν προσαρμοστικό και προστατευτικό μηχανισμό έναντι της ηπατικής καταστροφής [81]. 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”).

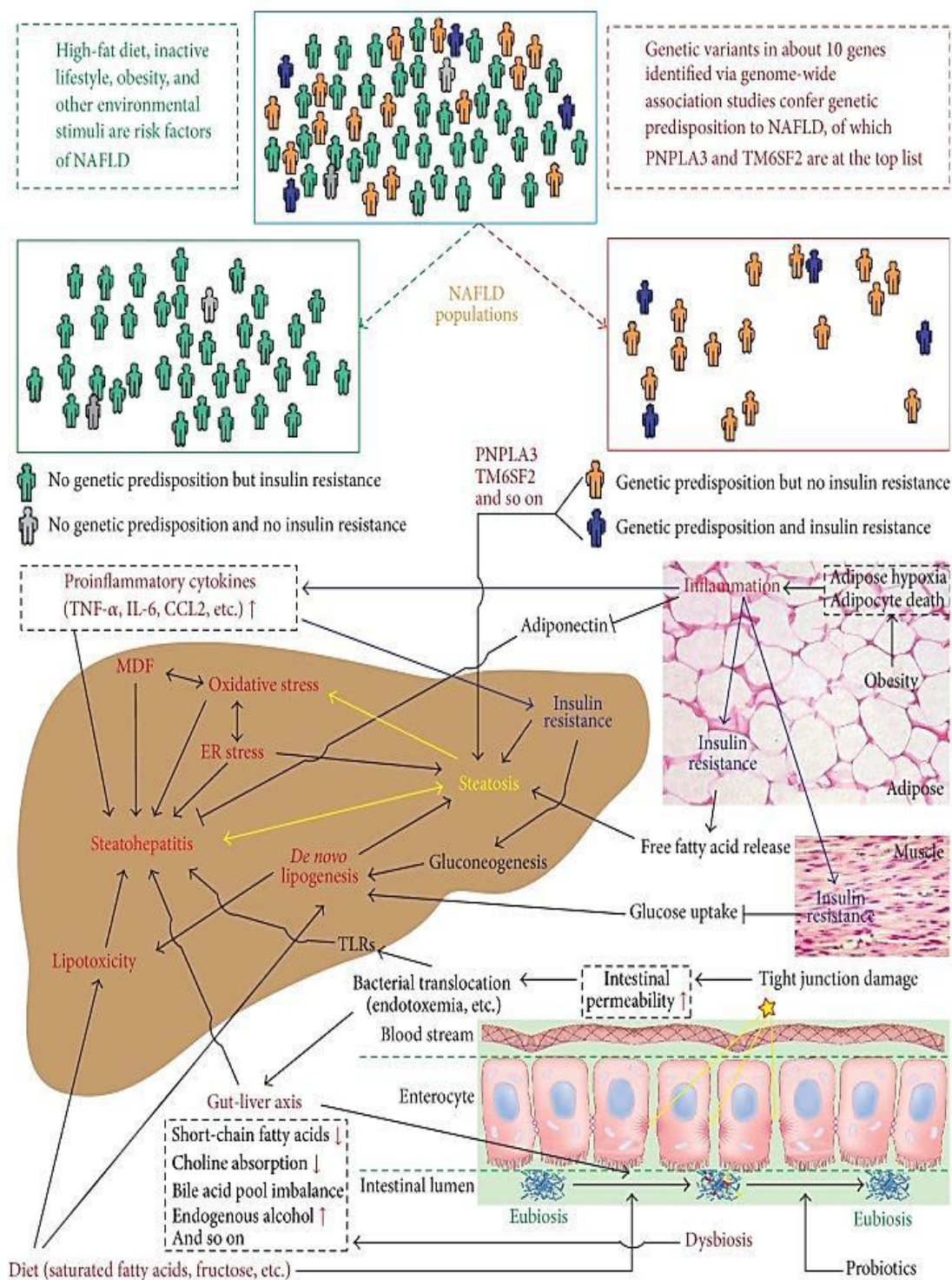
Στη συνέχεια το 2010 οι Tigi et al [82] διατύπωσαν τη “θεωρία των πολλαπλών παράλληλων χτυπημάτων”, βασιζόμενοι στις προηγούμενες θεωρίες, η οποία θεωρείται σήμερα το πιο ακριβές μοντέλο για την ερμηνεία της παθοφυσιολογίας της NAFLD. Η «θεωρία των πολλαπλών παράλληλων χτυπημάτων» υποστηρίζει ότι μία 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 (Σχήμα 1.4.1).



Σχήμα 1.4.1. Η «θεωρία των πολλαπλών παράλληλων χτυπημάτων».

1.4.1 Παθολογικοί μηχανισμοί της NAFLD

Η ηπατική στεάτωση είναι προαπαιτούμενη για την ιστολογική διάγνωση της NAFLD [83]. Διάφοροι μηχανισμοί μπορούν να οδηγήσουν στο λιπώδες ήπαρ, όπως: 1) η αυξημένη παροχή FFA εξαιτίας της αυξημένης λιπόλυσης τόσο από το λιπώδη ιστό ή/και λόγω της αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης λίπους 2) η μειωμένη οξείδωση FFA 3) η αυξημένη ηπατική de novo λιπογένεση (DNL) και 4) η μειωμένη ηπατική έκκριση VLDL λιποπρωτεϊνών [83]. Οι μοριακοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την συσσώρευση του λίπους στο ήπαρ δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ωστόσο, συγκεκριμένες κυτταροκίνες, κυρίως από εξωηπατικούς ιστούς μπορούν να πυροδοτήσουν την διαδικασία. Επιπλέον η DNL θεωρείται ως βασικός παράγοντας της στεάτωσης. Η ινσουλινοαντίσταση φαίνεται να έχει κεντρικό ρόλο στις μεταβολικές δυσλειτουργίες της NAFLD οι οποίες πυροδοτούν την έναρξη και την εξέλιξη της ηπατικής στεάτωσης. Ως ένα βαθμό, η απλή στεάτωση μετατρέπεται σε στεατοηπατίτιδα στο 20-30% των ασθενών με NAFLD. Τα παθολογικά χαρακτηριστικά της NASH περιλαμβάνουν απλή ηπατική στεάτωση και πιο συγκεκριμένα βλάβη στα κύτταρα του ήπατος με τη συνοδεία φλεγμονής και/ή ίνωσης. Μέχρι σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός παθογόνων μηχανισμών έχουν προταθεί και έχουν περιγραφεί για την μετατροπή της απλής στεάτωσης σε NASH όπως είναι η λιποτοξικότητα, το οξειδωτικό στρες, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου.



Σχήμα 1.4.1.1. Η παθογένεια της NAFLD. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της διατροφής, του εντερικού μικροβιώματος και οι γενετικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πολύπλοκη παθογένεια της NAFLD μέσω διαφόρων μηχανισμών. Οι ασθενείς με NAFLD μπορούν πλέον να κατηγοριοποιηθούν σε δύο διαφορετικούς πληθυσμούς ανάλογα με την ινσουλινοευσαισθησία και την γενετική τους προδιάθεση. Η ινσουλινοαντίσταση είναι στο επίκεντρο της παθογένειας της NAFLD, ενώ διάφοροι άλλοι παράγοντες εμπλέκονται στην ανάπτυξη της NAFLD, όπως η διατροφή, η δυσβίωση, ο άξονας έντερου-ήπατος, η γενετική προδιάθεση (PNPLA3 και TM6SF2), το οξειδωτικό στρες, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, η de novo λιπογένεση, η λιποτοξικότητα και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

1.4.1.1 Ινσουλिनoαντίσταση

Η ινσουλινoαντίσταση συνιστά ένα από τα πολλαπλά παράλληλα “χτυπήματα” η παρουσία της οποίας έχει συσχετιστεί ως κύριο χαρακτηριστικό της NAFLD [84-86], και προκαλείται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου μεσολαβητών προερχόμενοι από κύτταρα του ανοσοποιητικού ή από/και του λιπώδη ιστού, όπως είναι ο TNF-α και η IL-6 [87]. Οι ασθενείς με NAFLD και ινσουλινoαντίσταση παρουσιάζουν μειωμένη ινσουλινoευαισθησία, όχι μόνο σε επίπεδο μυϊκού ιστού αλλά και σε επίπεδο ήπατος και λιπώδους ιστού [84-86, 88]. Παρόλα αυτά δεν παρουσιάζουν όλοι οι ασθενείς με NAFLD αυξημένη ινσουλινoαντίσταση. Η NAFLD δεν μπορεί να θεωρηθεί αιτία της ινσουλινoαντίστασης αλλά ως συνέπεια όπως δείχνουν διάφορες μελέτες σε ασθενείς οι οποίοι ήταν γενετικά προκαθορισμένοι για NAFLD. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ινσουλινoαντίσταση δεν χαρακτηρίζεται μόνο από αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα ινσουλίνης αλλά και από αυξημένη ηπατική γλυκονεογένεση, διαταραγμένη πρόσληψη γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό, αυξημένα επίπεδα FFA και φλεγμονωδών κυτταροκινών από τους περιφερικούς ιστούς [47], τα οποία είναι σημεία κλειδιά προώθησης της συσσώρευσης του ηπατικού λίπους και της εξέλιξης της ηπατικής στεάτωσης.

1.4.1.2 Λιποτοξικότητα

Μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα λιποειδή μπορεί να είναι επιβλαβή για τα ηπατοκύτταρα στη NAFLD. Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για τα μακράς αλυσού κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs) όπως το παλμιτικό (C16: 0) και στεατικό (C18: 0), τα οποία είναι άφθονα στο ζωικό λίπος και στα γαλακτοκομικά προϊόντα και παράγονται στο ήπαρ από διαιτητική ζάχαρη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα SFAs μεταφέρονται στα μιτοχόνδρια για β-οξείδωση ή εστεροποιούνται είτε για να απεκκριθούν με τις VLDL (λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας) είτε για να αποθηκευτούν ως σταγονίδια λιποειδών. Στην παθοφυσιολογία της NASH, πολλοί μηχανισμοί ταυτόχρονα μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στα ηπατοκύτταρα που κατακλύζονται από SFA και από ελεύθερη χοληστερόλη (FC) προερχόμενη από de novo σύνθεση [89, 90]. Η συσσώρευση της ελεύθερης χοληστερόλης οδηγεί σε ηπατικό τραυματισμό μέσω της ενεργοποίησης ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών στα κύτταρα Kupffer, στα αστεροειδή κύτταρα και στα ηπατοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer και των αστεροειδών κυττάρων επάγει την φλεγμονή και την ίνωση [90]. Τα λιποειδή αυτά, συμπεριλαμβανομένων των FC,

SFA και ορισμένων ενδιάμεσων λιποειδών από την περίσσεια SFA, μπορούν να ενεργοποιήσουν ένα πλήθος ενδοκυτταρικών αποκρίσεων όπως η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης JNK1 και του μιτοχονδριακού μονοπατιού απόπτωσης, με αποτέλεσμα το λιποτοξικό στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στα μιτοχόνδρια, αντίστοιχα [89-91]. Επιπλέον ο toll-like receptor 4 (TLR4) είναι ένας υποδοχέας αναγνώρισης ο οποίος ενεργοποιεί ένα προφλεγμονώδη σηματοδοτικό μονοπάτι σε απόκριση των υπέρμετρων SFAs, το οποίο τελικά οδηγεί στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κβ (NF-κΒ) και στην παραγωγή του TNF-α [92].

1.4.1.3 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Τα μιτοχόνδρια είναι οι πιο σημαντικοί προμηθευτές ενέργειας του κυττάρου και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Η λειτουργία της οξείδωσης των λιπαρών οξέων μπορεί να αυξηθεί για να αντισταθμιστεί σε κάποιο βαθμό το αυξημένο λίπος. Παρόλα αυτά σε πολλές μελέτες έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) του ήπατος στη NAFLD [93-95]. Αυτή η ασυμφωνία υπονοεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε κατάσταση υπερφόρτωσης λίπους του ήπατος που είναι χαρακτηριστική της NAFLD. Αν και οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία παραμένουν ελάχιστα κατανοητοί στη NAFLD, η μειωμένη ενζυματική λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) ως αποτέλεσμα της διαρροής ηλεκτρονίων κατά τη διάρκεια της β-οξείδωσης κατά την παραγωγή ενέργειας (υπό μορφή ATP) [96]. Μελέτες έχουν βρει ότι οι ROS μπορούν να βλάψουν την αναπνευστική αλυσίδα και να προκαλέσουν ακόμη και μεταλλάξεις στο DNA των μιτοχονδρίων [97].

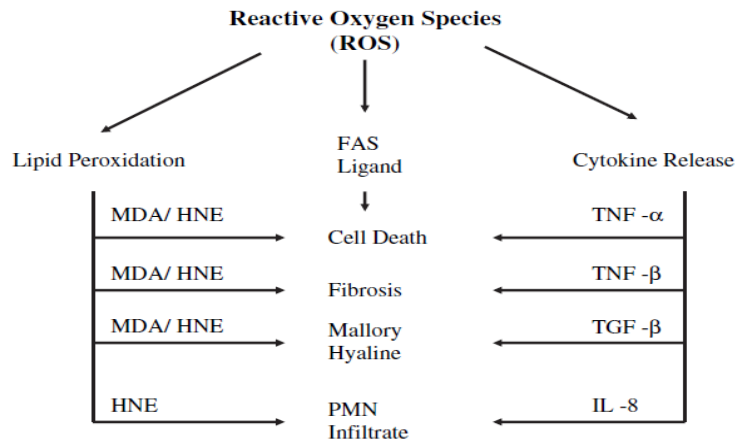
1.4.1.4 Στρες ενδοπλασματικού δικτύου

Το ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) είναι ένα σύστημα κοιλοτήτων μορφής αγωγών και κύστεων, μέρος του ενδομεμβρανικού συστήματος μέσα στο κυτταρόπλασμα. Στο ΕΔ πραγματοποιείται κυρίως η σύνθεση, αναδίπλωση/επιδιόρθωση και η μεταφορά διαφόρων πρωτεϊνών [98]. Υπό παθολογικές και/ή στρεσογόνες συνθήκες όπως είναι η NASH, έχει παρατηρηθεί μείωση της αποδοτικότητας του ΕΔ, στην αναδίπλωση πρωτεϊνών, επιδιόρθωση και/ή μεταφορά ενώ παράλληλα υπάρχει ανάγκη για πρωτεϊνοσύνθεση και αναδίπλωση/επιδιόρθωση [98, 99]. Αυτή η ανισορροπία μεταξύ της αυξημένης ανάγκης για αναδίπλωση πρωτεϊνών και της μειωμένης απόκρισης του ΕΔ ορίζεται ως στρες ΕΔ, το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην συσσώρευση μη

αναδιπλωμένων και/ή λανθασμένων πρωτεϊνών στο ΕΔ. Αυτό το είδος κυτταρικού στρες συνήθως ενεργοποιεί ένα προσαρμοστικό μηχανισμό απόκρισης που στοχεύει στην επίλυση του στρες ΕΔ και ονομάζεται unfolded protein response (UPR) [100-102]. Το UPR διαμεσολαβείται τουλάχιστον από τρεις διαφορετικές οδούς ανίχνευσης στρες: protein kinase RNA-like ER kinase (PERK), inositol-requiring protein 1a (IRE1α), και activating transcription factor 6 (ATF6) [102]. Παρόλο που το στρες του ΕΔ είναι συνδεδεμένο με φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, αντίσταση στην ινσουλίνη, και σηματοδότηση απόπτωσης, φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της σύνθεσης και του μεγέθους των λιποειδών καθώς και στη σύνθεση λιποειδών, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού της χοληστερόλης [98, 99, 103], μέσω του μεταγραφικού παράγοντα sterol regulatory element-binding protein (SREBP).

1.4.1.5 Οξειδωτικό Στρες

Σε κατάσταση αυξημένης συγκέντρωσης λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα, το οξειδωτικό στρες μπορεί να συμβεί και να αποδοθεί στα αυξημένα επίπεδα δραστικών μορφών οξυγόνου/αζώτου (ROS/RNS) και στην υπεροξειδωση λιποειδών που παράγονται κατά τη διάρκεια μεταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα μικροσωμάτια, υπεροξυσωμάτια, και στα μιτοχόνδρια [104, 105]. Η υπεροξειδωση του πλάσματος και των ενδοκυτταρικών μεμβρανών μπορούν να προκαλέσουν άμεση κυτταρική νέκρωση/απόπτωση και μεγαλομιτοχονδρία, ενώ η έκφραση του υποδοχέα Fas στα ηπατοκύτταρα λόγω των ROS μπορεί να πυροδοτήσει την εκτέλεση της απόπτωσης. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι το οξειδωτικό στρες ίσως να είναι μία κύρια αιτία συσσώρευσης λίπους στο ήπαρ και τραυματισμού του ήπατος στη συνέχεια, και οι ROS ίσως να παίζουν κάποιον ρόλο στην ανάπτυξη της ίνωσης [106, 107]. Οι ROS μπορούν να ενεργοποιήσουν την λιποειδική υπεροξειδωση στοχεύοντας στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs), με αποτέλεσμα τον σχηματισμό υψηλών επιπέδων δραστικών προϊόντων αλδεϋδης, όπως είναι η 4-υδρόξυ-2 nonenal (4-HNE) και η μηλονική διαλδεϋδη (MDA). Αυτά τα αντιδραστικά λιποειδικά παράγωγα έχουν τη δυνατότητα να ενισχύουν την ενδοκυτταρική βλάβη με τη μεσολάβηση της διάχυσης των ROS/RNS στον εξωκυτταρικό χώρο, προκαλώντας έτσι βλάβη ιστών.



Σχήμα 1.4.1.5.1. Μηχανισμοί δράσης των ROS.

1.4.1.6 Φλεγμονή λιπώδους ιστού

Η ακριβής αιτία της έναρξης της φλεγμονής στον λιπώδη ιστό στην παχυσαρκία παραμένει άγνωστη, αλλά πιθανόν η υποξία και ο θάνατος των ταχέως διογκωμένων λιποκυττάρων ίσως να παίζουν κάποιο ρόλο [108]. Τα λιποκύτταρα υπό συνθήκες φλεγμονής εκκρίνουν κυτταροκίνες και χημειοκίνες, κυρίως τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), την ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και τον CC-προσδέτη χημειοκίνης-2 (CCL2) [108, 109]. Τα αυξημένα επίπεδα αυτών των κυτταροκινών στον ορό έχουν συσχετιστεί με την παρουσία την ινσουλινοαντίστασης, ενώ ο TNF-α και η IL-6 έχει φανεί ότι ρυθμίζουν την ηπατική ινσουλινοαντίσταση μέσω της αύξησης του SOCS3, ενός καταστολέα σηματοδότησης κυταροκινών [110]. Ο CCL2 στρατολογεί μακροφάγα στον λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη παραγωγή τοπικών κυτταροκινών διατηρώντας τον φαύλο κύκλο της φλεγμονής. Ο TNF-α και η IL-6 επάγουν την ινσουλινοαντίσταση στα λιποκύτταρα, η οποία διεγείρει την υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών και τα λιπαρά οξέα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Την ίδια στιγμή τα εξωηπατικά λιποκύτταρα μειώνουν την έκκριση αδιπονεκτίνης, μιας αντιφλεγμονώδης αδιποκίνης που διευκολύνει την κανονική κατανομή των λιποειδών στα λιποκύτταρα για αποθήκευση [82]. Η κυκλοφορούμενη αδιπονεκτίνη ρυθμίζει την ηπατική β-οξειδωση μέσω της ενεργοποίησης της AMP πρωτεϊνικής κινάσης (AMPK) και της ακετυλ-CoA-καρβοξυλάσης (ACC), οι οποίες μαζί επιτείνουν την απώλεια λίπους από τα λιποκύτταρα και προάγουν την έκτοπη συσσώρευση λίπους [111].

1.4.1.7 De Novo λιπογένεση

Πιθανώς η λιπογένεση στο ήπαρ θα μπορούσε να αυξηθεί λόγω της στεατικής φύσης της NAFLD. Ορισμένες προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι δίαιτες εμπλουτισμένες με κορεσμένα λιπαρά οξέα και απλά σάκχαρα φέρουν αυξημένο κίνδυνο για ηπατική στεάτωση, πιθανώς μερικώς μέσω της de novo λιπογένεσης (de novo lipogenesis, DNL) [112-115]. Ο ρόλος της DNL στην ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης υποστηρίζεται και από μία πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και με υψηλό περιεχόμενο ηπατικού λίπους [116], οι οποίοι είχαν τριπλάσιο ρυθμό de novo σύνθεσης λιπαρών οξέων. Όσο αναφορά τη σύσταση της δίαιτας, το ποσό των υδατανθράκων μπορεί να επηρεάσει θετικά την DNL στο ήπαρ αφού αποτελούν υποστρώματα για DNL. Τα απλά σάκχαρα μετατρέπονται σε λιπαρά οξέα πιο γρήγορα από ότι οι σύνθετοι υδατάνθρακες [117, 118] και η φρουκτόζη είναι πιο ισχυρός επαγωγέας της DNL από ότι η γλυκόζη [119, 120]. Επιδημιολογικές μελέτες έρχονται σε συμφωνία, αποδεικνύοντας την σύνδεση της φρουκτόζης με την ηπατική στεάτωση και την NASH [112, 121]. Αξιοσημείωτο είναι ότι το διαιτητικό λίπος και συγκεκριμένα το κορεσμένο λίπος, διεγείρει την DNL της αύξησης του SREBP-1, ενός ρυθμιστή των λιπογενετικών γονιδίων στο ήπαρ [122]. Ωστόσο δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς με ηπατική στεάτωση αυξημένη DNL, αλλά ούτε αυξημένη έκφραση του SREBP-1, όπως παρατηρήθηκε από την μελέτη των Mancina et al, δείχνοντας την παράδοξη διάσταση μεταξύ της ηπατικής DNL και του ηπατικού λίπους εξαιτίας του αλληλόμορφου PNPLA3 148M [123].

1.4.1.8 Ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας

Πριν από 80 χρόνια το εντερικό μικροβίωμα βρέθηκε να μεταβάλλεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ενώ σήμερα βρίσκεται στο μικροσκόπιο του ερευνητικού ενδιαφέροντος. Καθώς πάνω από 50% της αιματικής παροχής του ήπατος, προέρχεται από το έντερο μέσω της πυλαίας φλέβας, το ήπαρ αποτελεί ένα από τα πιο εκτεθειμένα όργανα σε τοξικούς παράγοντες του εντέρου, αντιπροσωπεύοντας την πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια σε βακτηριακά υποπροϊόντα [124]. Η διαταραχή της μικροχλωρίδας του εντέρου, η βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο, συμβαίνει σε μεγάλο ποσοστό (20-75%) σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεια της NAFLD μέσω διαφόρων μηχανισμών που περιλαμβάνουν: 1) αυξημένη παραγωγή και απορρόφηση από το έντερο μικρής αλύσου λιπαρών οξέων

2) μετατροπή του μεταβολισμού της διαιτητικής χολίνης από το μικροβίωμα 3) μετατροπή των χολικών οξέων από το μικροβίωμα 4) αυξημένη μεταφορά αιθανόλης από το μικροβίωμα προς το ήπαρ 5) αυξημένη εντερική διαπερατότητα και απελευθέρωση ενδοτοξινών και 6) αλληλεπίδραση μεταξύ του μικροβιώματος και συγκεκριμένης δίαιτας [125].

1.5 Διάγνωση

1.5.1 Κλινική αξιολόγηση

Η διάγνωση της NAFLD απαιτεί (1) απεικονιστική ή ιστολογική επιβεβαίωση της ηπατικής στεάτωσης (2) απουσία σημαντικής κατανάλωσης οινοπνεύματος (<10 γρ αλκοόλ ημερησίως για τις γυναίκες και <20 γρ για τους άνδρες) (3) απουσία ανταγωνιστικής αιτιολογίας για ηπατική στεάτωση και (4) απουσία συνυπαρχόντων αιτιών για χρόνια ηπατική νόσο [2]. Οι ασθενείς με NAFLD είναι τυπικά ασυμπτωματικοί ενώ όταν είναι συμπτωματικοί, εμφανίζονται με ασαφή συμπτώματα όπως κόπωση και κοιλιακή δυσφορία [126]. Κατά την φυσική εξέταση του ασθενούς, είναι χρήσιμο να εξεταστούν παράγοντες κινδύνου για τη NAFLD, όπως ο αυξημένος ΔΜΣ, το βάρος και η αυξημένη αρτηριακή πίεση [127]. Επιπλέον, καθώς υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της παρουσίας NAFLD [128], οι κλινικές ενδείξεις ύπαρξης αντίστασης στην ινσουλίνη θα πρέπει να προκαλέσουν καχυποψία για NAFLD. Είναι σημαντικό να αποκλειστούν κοινά αίτια ηπατικής βλάβης, όπως το αλκοόλ, η χρήση ναρκωτικών και η ιογενής ηπατίτιδα, καθώς και άλλες συνυπάρχουσες αιτιολογίες για χρόνιες ηπατικές παθήσεις, όπως ανεπάρκεια αλφα-1 αντιθρυψίνης, αιμοχρωμάτωση, αυτοάνοση ηπατική νόσος (τύποι 1 και 2), χρόνια ιική ηπατίτιδα και ασθένεια του Wilson [2, 127]. Συνεπώς, θα πρέπει να ληφθούν εργαστηριακές εξετάσεις για ανεπάρκεια αλφα-1 αντιθρυψίνης, αντιπυρηγικό αντίσωμα, αντισώματα λείων μυών, αντίσωμα αντι-ηπατικών/νεφρικών μικροσωμάτων, αντιγόνο αντι-ηπατικού κυτοσολίου, επίπεδα φερριτίνης ορού και τρανσφερρίνης, γενετικές δοκιμές HFE (HFE for High Iron Fe), καθώς και επίπεδα σερουλοπλασμίνης [129]. Τα αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) μπορεί να υποδηλώνουν την παρουσία ηπατικής στεάτωσης, φλεγμονής ή ίνωσης, ωστόσο η χρησιμότητά τους στη διάγνωση NASH είναι περιορισμένη λόγω της χαμηλής ειδικότητας, της ευαισθησίας και της προγνωστικής τους αξίας [61, 130]. Επιπλέον, μελέτες κοόρτης

έδειξαν ότι τα επίπεδα της ALT βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων σχεδόν στο 80% των ασθενών με λιπώδες ήπαρ και τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών τείνουν να μειώνονται με την πάροδο του χρόνου, ακόμη και με την εξέλιξη της ίνωσης [7, 131]. Για τους λόγους αυτούς, απαιτούνται άλλοι διαγνωστικοί μέθοδοι για την επιβεβαίωση της υποψίας διάγνωσης της NAFLD.

1.5.2 Έλεγχος - Screening

Η NAFLD διαγιγνώσκεται συνήθως τυχαία έπειτα μια ρουτίνα εργαστηριακών εξετάσεων ή από μια απεικονιστική αξιολόγηση που έγινε για μη σχετικές αιτιολογίες. Παρόλα αυτά, δεν συνιστάται ο έλεγχος για NAFLD στο γενικό πληθυσμό [132]. Ακόμη και σε άτομα που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο όπως άτομα με διαβήτη [133] δεν συνιστάται έλεγχος λόγω των αβεβαιοτήτων που περιβάλλουν οι διαγνωστικές εξετάσεις, οι θεραπευτικές επιλογές, τα μακροπρόθεσμα οφέλη, καθώς και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του ελέγχου [2]. Αν και πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι τα μέλη της οικογένειας των παιδιών με NAFLD παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο για NAFLD [134, 135], δεν υπήρξαν πειστικές έρευνες που να αποδεικνύουν τη χρησιμότητα του ελέγχου των μελών της οικογένειας προς το παρόν. Αρκετές προσπάθειες έχουν γίνει για τη δημιουργία διαγνωστικών σκορ, για τη διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση τους παράγοντες κινδύνου που έχουν, προκειμένου να ελέγχονται μόνο όσοι έχουν την υψηλότερη πιθανότητα για ανάπτυξη της νόσου. Ωστόσο, μέχρι στιγμής κανένα από αυτά τα σκορ δεν έχει αποκτήσει ευρεία αποδοχή.

1.5.3 Συνδυαστικά Διαγνωστικά Μοντέλα

Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για τη δημιουργία ενός μη επεμβατικού μοντέλου βαθμολόγησης για την αξιολόγηση της ίνωσης στη NAFLD. Το πιο εκτενώς ερευνημένο μοντέλο είναι το NAFLD Fibrosis Score (NFS), το οποίο ενσωματώνει την ηλικία, τον ΔΜΣ, την αναλογία AST/ALT, τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την αλβουμίνη [136]. Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη ασθενών που είχαν διαγνωσθεί με NAFLD με βιοψία ήπατος, το τεστ έδειξε ότι έχει AUROC 0,84, ευαισθησία 82%, ειδικότητα 98%, PPV 90% και NPV 93% [136]. Επιπλέον στο μοντέλο χρησιμοποίησαν δύο καταφλικές τιμές-σημεία διαχωρισμού (cut off points) χωρίζοντας έτσι τους ασθενείς α) με χαμηλή πιθανότητα ίνωσης (-1.455), β) υψηλή πιθανότητα ίνωσης (>0.676) και γ) απροσδιόριστη. 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]. Από τους προσδιορίσιμους ασθενείς, το 90% των ασθενών διαγνώστηκαν με ακρίβεια. Ωστόσο, ένας σημαντικός περιορισμός του συστήματος βαθμολόγησης είναι ότι το 25% των ασθενών ήταν απροσδιόριστο [136]. Παρ'όλα αυτά, το NFS έχει αποδείξει κλινική χρησιμότητα, η οποία έχει επικυρωθεί περαιτέρω από μια μετανάλυση [89].

Ένα άλλο επικυρωμένο μοντέλο για την ποσοτική αξιολόγηση της ίνωσης όχι μόνο στην NAFLD αλλά και στην αλκοολικής φύσεως ηπατοπάθεια είναι το Fibrotest, το οποίο ενσωματώνει την ηλικία του ασθενούς, τη α_2 μακροσφαιρίνη, την ολική χολερυθρίνη, τη GGT και την απολιποπρωτεΐνη A1 [137]. Το AUROC score για ίνωση κυμάνθηκε από 0,75 έως 0,86 με ευαισθησία 77%, ειδικότητα 98%, PPV 90% και NPV 73%. Ενώ επικυρώθηκε από άλλες μελέτες [138], το μοντέλο είχε κάποιους περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της αδυναμίας να ταξινομήσει το ένα τρίτο των ασθενών, καθώς και μία ανικανότητα να γίνει διάκριση μεταξύ ήπιας έως μέτριας ίνωσης [137].

Άλλα συνδυαστικά διαγνωστικά μοντέλα για την αξιολόγηση της ίνωσης περιλαμβάνουν το FIB-4 [139], το European Liver Fibrosis Test (ELF) [140], το BARD [141], το NICE model [142] και το NASH test [137]. Το μοντέλο FIB-4 είναι ένας αλγόριθμος που ενσωματώνει τον αριθμό των αιμοπεταλίων, την ALT, την AST και την ηλικία. Στο FIB-4 χρησιμοποιούνται 2 κατωφλικές τιμές-σημεία διαχωρισμού χωρίζοντας τους ασθενείς σε α) με χαμηλή πιθανότητα ίνωσης (< 1.45), β) υψηλή πιθανότητα ίνωσης (> 3.25) και γ) απροσδιόριστη. Κάθε ένα από αυτά τα προγνωστικά μοντέλα ενσωματώνει διάφορες εργαστηριακές τιμές και χαρακτηριστικά του ασθενούς. Ενώ κάθε τεστ έχει σχετικές δυνάμεις στατιστικά (Πίνακας 1.5.3.1), το πιο επικυρωμένο τεστ παραμένει το NAFLD Fibrosis Score. Με μεγάλη ειδικότητα, το τεστ αυτό έχει καλή ικανότητα να εντοπίζει τη NAFLD, καθιστώντας το ένα χρήσιμο εργαλείο για να αποφασιστεί πότε ο ασθενής θα προχωρήσει σε ηπατική βιοψία. Ενώ πολλά άλλα μοντέλα έχουν δείξει κάποια κλινική χρησιμότητα, οι μελέτες έχουν περιοριστεί από μικρά μεγέθη δείγματος και επί του παρόντος στερούνται επανειλημμένων μελετών για επικύρωση. Ως εκ τούτου, το NFS είναι το πιο ευρέως εφαρμόσιμο μοντέλο και έχει αξία στον περιορισμό του αριθμού των βιοψιών του ήπατος που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση της NAFLD[2]

Πίνακας 1.5.3.1. Στατιστική ανάλυση διαγνωστικών μοντέλων για την NAFLD.

	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

1.5.4 Απεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης

1.5.4.1 Υπερηχογράφημα

Το υπερηχογράφημα (ultrasound, US) είναι μία από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους για τη διάγνωση της NAFLD στην κλινική πράξη. Η μέθοδος αυτή είναι σχετικά φθηνή, ασφαλή και έχει μια ευαισθησία 93%, αρκετά υψηλή για να διαγνώσει ένα μέτριο λιπώδες ήπαρ με >33% λίπος. Ωστόσο, το υπερηχογράφημα δείχνει χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία εάν το ήπαρ αποτελείται από <30% λίπος. Μπορεί επίσης να υπάρχει διαφορά στη διάγνωση λόγω διακυμάνσεων στις ερμηνείες των υπερηχογραφημάτων και τέλος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε νοσογόνο παχυσαρκία [143].

1.5.4.2 Ελαστογραφία

Η τεχνική της παροδικής ελαστογραφίας (transient elastography, TE, FibroScan) είναι μια ταχεία (< 5λεπτά), ανώδυνη μη επεμβατική δοκιμή που μετρά την δυσκαμψία του ήπατος ως δείκτη της ίνωσης του ήπατος. Μετράει το 1/500 του ήπατος, σε σύγκριση με τη βιοψία ήπατος, με δείγμα 1/50.000 του ήπατος, μειώνοντας τον κίνδυνο σφάλματος δειγματοληψίας. Έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ακριβής και αναπαραγωγική μέθοδος για να εκτιμήσει την εξέλιξη της ίνωσης του ήπατος τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς με NAFLD [144, 145]. Αν και παρουσιάζει την καλύτερη διαγνωστική ικανότητα ως προς την ανίχνευση της προχωρημένης ίνωσης σε σύγκριση με άλλες μη επεμβατικές μεθόδους [144], κύριο μειονέκτημά της είναι το υψηλό σφάλμα που παρουσιάζεται όσο αυξάνεται ο ΔΜΣ του εξεταζόμενου (25% σφάλμα σε ΔΜΣ >30 kg/m² και 41% σε ΔΜΣ >35 kg/m²) [146]. Ωστόσο, η χρήση άλλων εμπορικά διαθέσιμων ελαστογραφικών μεθόδων έχει βοηθήσει στην αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού. Συγκεκριμένα, η

ελαστογραφία ήπατος εγκάρσιων κυμάτων παρέχει βελτιωμένη διαγνωστική ακρίβεια σε σύγκριση με τις άλλες ελαστογραφικές μεθόδους, περιορίζοντας διάφορους φυσικούς περιορισμούς της μεθόδου, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας παχυσαρκίας [147]

1.5.4.3 Αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία (computed tomography, CT) είναι ικανή να μετρά την ποσότητα του σπλαχνικού λίπους [148, 149]. Ωστόσο η CT έχει ορισμένους περιορισμούς λόγω του κόστους, της έκθεσης στην ακτινοβολία και της περιορισμένης ευαισθησίας όταν η στεάτωση είναι ήπια [150]. Η CT δεν έχει κανένα ρόλο στην ανίχνευση της πρώιμης ίνωσης, και το μεγαλύτερο μέρος της αξονικής τομογραφίας του ήπατος συνήθως γίνεται σε κιρρωτικούς ασθενείς για να ανιχνεύσουν την ηπατική βλάβη [151].

1.5.4.4 Μαγνητική Τομογραφία

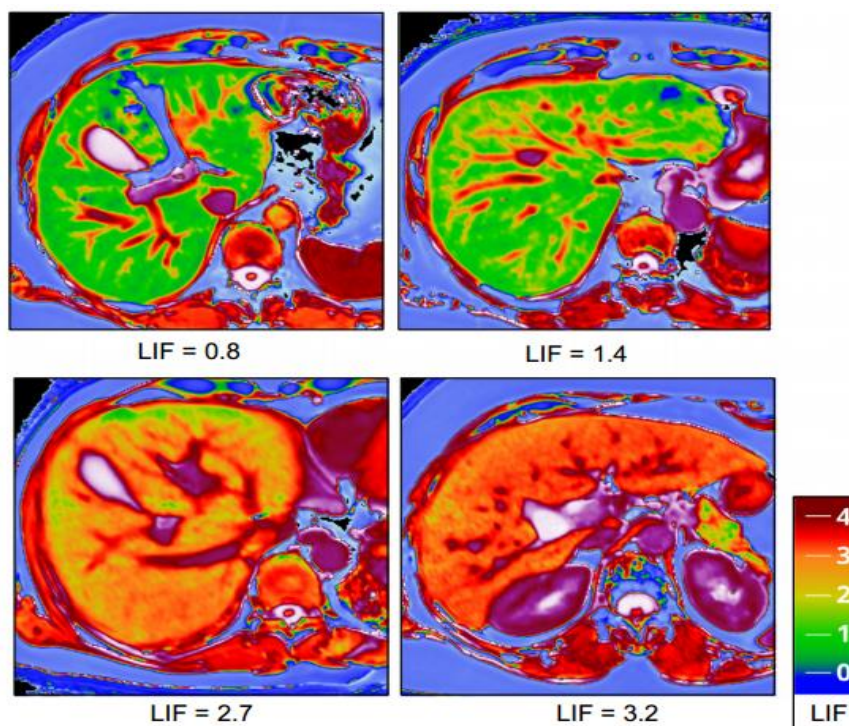
Η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) έχει πολλά πλεονεκτήματα για την αξιολόγηση της NASH [152]:

- (1) μπορεί να αξιολογήσει την συνολική δομή του ήπατος
- (2) να ποσοτικοποιήσει το λίπος χρησιμοποιώντας τη μαγνητική φασματοσκοπία (magnetic resonance spectroscopy, MRS),
- (3) να ποσοτικοποιήσει την ίνωση χρησιμοποιώντας την μαγνητική ελαστογραφία (magnetic resonance elastography, MRE) και
- (4) να αξιολογεί μεγάλο μέρος ή ακόμη και ολόκληρο του ήπατος

Στους περιορισμούς περιλαμβάνονται το υψηλό κόστος, η διάρκεια της δοκιμής ενώ δεν ενδείκνυται για ασθενείς με κλειστοφοβία ή εμφυτεύματα.

Το 2014, οι Banerjee et al 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. 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 [153].



Εικόνα 1.5.4.4.1. Παραδείγματα δεδομένων με τη χρήση του LiverMultiScan MR. Αντιπροσωπευτικές εικόνες από ασθενείς από κάθε κατηγορία σοβαρότητας ηπατικής φλεγμονής και ίνωσης (Liver Inflammation and Fibrosis, LIF).

1.5.4.5 Βιοψία ήπατος

Η βιοψία ήπατος αποτελεί τη σημαντικότερη μέθοδο στη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση οξέων και χρόνιων ηπατοπαθειών. Παρότι ορολογικά, μοριακά τεστ και απεικονιστικές μέθοδοι μπορεί να δώσουν πολλές πληροφορίες, η βιοψία ήπατος παραμένει η μέθοδος αναφοράς (gold standard), αφού είναι απαραίτητη για την οριστική διάγνωση της NASH και θεωρείται πολύ χρήσιμη για τη διαφοροποίηση της NASH από άλλες ασθένειες, μέσω εξέτασης της ιστολογίας του ήπατος [127]. Ο κύριος περιορισμός της βιοψίας ήπατος είναι ο επεμβατικός χαρακτήρας της διαδικασίας και μπορεί να έχει επιπλοκές ακόμη και σε ιδανικές κλινικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένου του πόνου, αλλά και της ελάχιστης έως και σοβαρής αιμορραγίας (0,3%). Η διάτρηση οργάνου είναι ασυνήθιστη, αλλά πιθανή σε

τυφλή βιοψία ενώ η πιθανότητα θανάτου είναι πολύ μικρή, 0,01% [154]. Επιπλέον, είναι αναποτελεσματική σε πολλές μη προχωρημένες περιπτώσεις και έχει αρκετά μειονεκτήματα, όπως σφάλμα δειγματοληψίας και υψηλό κόστος. Οι παθολόγοι διαφέρουν ως προς την διάγνωση τους και στην αναγνώριση των αποτελεσμάτων της βιοψίας ήπατος και δεν υπάρχει καθιερωμένη μέθοδος θεραπείας για NASH ακόμη και όταν διαγνωστεί από βιοψία ήπατος. Σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της Αμερικάνικης Γαστρεντερολογικής Ένωσης (AGA), η βιοψία ήπατος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο σε ασθενείς με NAFLD που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεατοηπατίτιδας και προχωρημένης ίνωσης, όπως εκείνοι με μεταβολικό σύνδρομο ενώ στις οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης για την μελέτη των νοσημάτων του ήπατος (AASLD) η βιοψία ήπατος συνίσταται και σε ασθενείς με NASH που έχουν υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού [2].

1.6 Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με NAFLD

1.6.1 Διατροφή και αλλαγές στον τρόπο ζωής

Επιδημιολογικά στοιχεία υποδεικνύουν μια στενή σχέση μεταξύ του ανθυγιεινού τρόπου ζωής και της NAFLD [155], γεγονός που καθιστά υποχρεωτική τη τροποποίηση του τρόπου ζωής σε όλους τους ασθενείς (Πίνακας 1.6.1.1). Η ημερήσια κατανάλωση αλκοόλης μέχρι 30 g (άνδρες) ή 20 g (γυναίκες) είναι ανεπαρκής για την πρόκληση αλκοολικής στεατώσεως και μπορεί ακόμη να είναι προστατευτική έναντι NAFLD, NASH και ίνωσης σε σύγκριση με τη συνολική αποχή. Με μια σχετικά μικρή απώλεια βάρους, το λίπος του ήπατος μειώνεται και βελτιώνεται η ηπατική ινσουλινοαντίσταση [156]. Σε μια πιλοτική κλινική δοκιμή με γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία και αλλαγή του τρόπου ζωής είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη απώλεια βάρους, βελτίωση της NASH και οριακή μείωση του NAS score ($p=0.05$). Μία μείωση του βάρους $\geq 7\%$ έχει συσχετιστεί με ιστολογική βελτίωση του ήπατος. Σε μια μελέτη διάρκειας 12 μηνών με 261 ασθενείς με επιβεβαιωμένη NASH με βιοψία, μια μέτρια απώλεια βάρους λόγω αλλαγής του τρόπου ζωής συσχετίστηκε με υποτροπή της NASH (25% των συνολικών περιπτώσεων) χωρίς επιδείνωση της ίνωσης [157]. Οι πρακτικές προσεγγίσεις που συνδυάζουν τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης και την προοδευτική αύξηση της αερόβιας άσκησης/άσκησης αντοχής [158] είναι προτιμότερες και πρέπει να είναι εξατομικευμένες. Ωστόσο δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την μακροχρόνια επίδραση τους στην φυσική εξέλιξη της NAFLD.

Πίνακας 1.6.1.1. Στοιχεία ολιστικής προσέγγισης του τρόπου ζωής για τη θεραπεία της NAFLD.

	Προτεινόμενη παρέμβαση	Βιβλιογραφία
Ενεργειακός περιορισμός	500-1000 kcal/εβδομάδα ενεργειακό έλλειμμα, για απώλεια βάρους 500-1000 γρ/εβδομάδα 7-10% απώλεια σωματικού βάρους - Προσέγγιση μακροπρόθεσμης διατήρησης, συνδυάζοντας φυσική δραστηριότητα σύμφωνα με τις αρχές της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας	Ο ενεργειακός περιορισμός οδηγεί σε απώλεια βάρους και μείωση του ηπατικού λίπους, ανεξάρτητα από την σύσταση της διαίτας σε μακροθρεπτικά συστατικά [159] Μία έντονη παρέμβαση αλλαγής του τρόπου ζωής για 12 μήνες με 8% μείωση του σωματικού βάρους οδηγεί σε σημαντική μείωση της ηπατικής στεάτωσης [160] Το ηπατικό λίπος αυξάνεται με τη συνολική επαναπρόσληψη του λίπους, αλλά οι περισσότερες ωφέλιμες μεταβολικές επιδράσεις διατηρούνται και η εξέλιξη σε ΣΚ2 καθυστερεί [161]
Σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά	- Χαμηλή προς μέτρια πρόσληψη λίπους και μέτρια προς υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων - Χαμηλών υδατανθράκων κετογονικές δίαιτες ή υψηλών σε πρωτεΐνες	Η προσκόλληση στην Μεσογειακή διατροφή έχει αναφερθεί ότι μειώνει το ηπατικό λίπος με H-MRS, όταν συγκρίθηκε με μία χαμηλή λίπους/υψηλών υδατανθράκων διαίτα σε διαισταρούμενη σύγκριση [162, 163]
Φρουκτόζη	Αποφυγή φρουκτόζης σε τρόφιμα και ροφήματα	Στον γενικό πληθυσμό, έχει αναφερθεί μία συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης φρουκτόζης και της NAFLD [164]
Αλκοόλ	Αυστηρός περιορισμός της πρόσληψης αλκοόλ κάτω από το κατώτατο όριο < 30γρ άντρες, < 20γρ γυναίκες)	Σε επιδημιολογικές μελέτες, η μέτρια πρόσληψη (κυρίως κρασιού) κάτω από τα κατώτατα όρια συσχετίστηκε με μειωμένο επιπολασμό της NAFLD, NASH και ακόμα μειωμένης ίνωσης ιστολογικά [165, 166]. Η ολική αποχή είναι υποχρεωτική σε NASH-κίρρωση για την μείωση του κινδύνου για ΗΗΚ [29]
Καφές	Κανένας περιορισμός συσχετιζόμενος με το ήπαρ	Προστατευτικός στην NAFLD, καθώς και σε νοσήματα του ήπατος άλλων αιτιολογιών, μειώνοντας την ιστολογική σοβαρότητα και άλλων συσχετιζόμενων επιπλοκών του ήπατος [167]
Άσκηση/Φυσική Δραστηριότητα	150-200 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έντασης αερόβιας φυσικής δραστηριότητας 3-5 φορές την εβδομάδα (γρήγορο περπάτημα, στατική ποδηλασία) - Οι ασκήσεις με αντιστάσεις είναι επίσης αποτελεσματικές και προωθούν την μυοσκελετική υγεία, με επιδράσεις στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου - Υψηλά ποσοστά αδράνειας που προάγουν την κόπωση και την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας μειώνουν τη συμμόρφωση στην άσκηση	Η φυσική δραστηριότητα ακολουθεί μία δοσοεξαρτώμενη σχέση, με την έντονης (τρέξιμο) έναντι της μέτριας έντασης άσκησης (γρήγορο περπάτημα) να φέρει το μεγαλύτερο όφελος, για την NASH και την ίνωση [162, 168, 169] Οποιαδήποτε δέσμευση για σωματική δραστηριότητα ή αύξηση πάνω από τα προηγούμενα επίπεδα είναι καλύτερη από τη συνεχιζόμενη αδράνεια

1.6.1.1 Τροποποίηση της δίαιτας

Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαιτητική ανεπάρκεια των ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε NAFLD [170] και οι ασθενείς με NASH φαίνεται να έχουν μειωμένη πρόσληψη PUFA αλλά αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων [171] και τρανς λιπαρών οξέων [172]. Επιπλέον η φρουκτόζη βρέθηκε να συσχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη μεταβολικών παραγόντων κινδύνου και να αυξάνεται 2-3 φορές ο κίνδυνος για ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης [112, 173, 174]. Σε μία πρόσφατη μελέτη με ερωτηματολόγια, 427 ασθενείς με NAFLD, παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη κατανάλωση φρουκτόζης συσχετίστηκε σημαντικά με το υψηλότερο στάδιο ηπατικής ίνωσης ενώ στην μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα (>48 ετών) συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό ηπατικής φλεγμονής και ηπατοκυτταρικού τραύματος [121]. Σε αντίθεση, η κατανάλωση 21gr ολιγοφρουκτόζης ημερησίως έναντι εικονικού σκευάσματος για 12 εβδομάδες έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει απώλεια σωματικού βάρους και μείωση της φλεγμονής στα ηπατοκύτταρα [175]. Η πρωτεϊνική ανεπάρκεια και η δυσθρεψία έχει επίσης φανεί ότι προκαλεί NASH [176]. Η κατανάλωση του γλουταμινικού μονονάτριου, ενός προσθετικού για την ενίσχυση της γεύσης έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για λιπώδες ήπαρ και φλεγμονή στα ηπατοκύτταρα [177].

Η τροποποίηση της δίαιτας όπως είναι ο ενεργειακός περιορισμός, ο περιορισμός λίπους/υδατανθράκων ίσως να βοηθούν στην βελτίωση των ηπατικών ενζύμων, στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και στην ηπατική στεάτωση. Δεν υπάρχει συμφωνία για τον ακριβή περιορισμό των θερμίδων που χρειάζεται για να επιτευχθεί αρκετή απώλεια βάρους ώστε να βελτιωθεί η NAFLD [178]. Σε μία μελέτη, 170 υπέρβαροι/παχύσαρκοι εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες (χαμηλών υδατανθράκων δίαιτα έναντι χαμηλού λίπους δίαιτα) για 6 μήνες, με παράλληλο ενεργειακό περιορισμό (30% μείωση) [179]. Και οι δύο ομάδες μείωσαν το σωματικό βάρος, το σωματικό λίπος, το ενδοσπλαχνικό λίπος, το ενδοηπατικό λίπος χωρίς καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Συμπερασματικά, ο ενεργειακός περιορισμός οδηγεί σε απώλεια βάρους και μείωση του ηπατικού λίπους, ανεξάρτητα από την σύσταση της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά. Επιπλέον η προσκόλληση στην Μεσογειακή διατροφή έχει αναφερθεί ότι μειώνει το ηπατικό λίπος (αξιολόγηση με H-MRS), όταν συγκρίθηκε με μία χαμηλή λίπους/υψηλών υδατανθράκων δίαιτα σε διαυσταρούμενη σύγκριση [162, 163].

1.6.1.2 Άσκηση

Η φυσική δραστηριότητα, και ειδικά η αερόβια άσκηση, έχει φανεί να βελτιώνει την στεάτωση ενώ η ένταση της άσκησης συνδέεται άμεσα με την βελτίωση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου [178]. Οι Hallswoth et al [180], ανέλυσαν την επίδραση της άσκησης με αντιστάσεις στα ενδοηπατικά τριγλυκερίδια χωρίς απώλεια βάρους σε 21 ασθενείς με NAFLD. Οι ασθενείς πραγματοποίησαν μέτρια προς έντονη έντασης άσκηση, 3 φορές/εβδομάδα (45-60 λεπτά τη φορά) για 8 εβδομάδες. Βρέθηκε ότι η άσκηση με αντιστάσεις μείωσε τα ενδοηπατικά τριγλυκερίδια (μέτρηση με H-MRS), χωρίς κάποια αλλαγή στο σωματικό βάρος. Επιπλέον παρόλο που δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα λιπίδια του αίματος ή στην ALT, ο γλυκαιμικός έλεγχος, η ινσουλινοαντίσταση και τα σκορ του HOMA βελτιώθηκαν και παρατηρήθηκε 13% μείωση του ηπατικού λίπους στην ομάδα της άσκησης. Σε μια άλλη μελέτη οι Sullivan et al [181] αξιολόγησαν την επίδραση της αερόβιας άσκησης στα ενδοηπατικά τριγλυκερίδια. Οι εθελοντές στην ομάδα της άσκησης συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα 5 φορές/εβδομάδα (40-60 λεπτά τη φορά) για 16 εβδομάδες. Και σε αυτή τη μελέτη, χωρίς μεταβολή του σωματικού βάρους ή % σωματικού λίπους, παρατηρήθηκε $10.3\% \pm 4.6\%$ μείωση των ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων και $12.8\% \pm 3.1\%$ στα επίπεδα της ALT στην ομάδα της άσκησης. Το 2013, μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη συνέκρινε την αερόβια άσκηση έναντι της άσκησης με αντιστάσεις σε ασθενείς με ΣΔ2 και NAFLD και βρέθηκε ότι οι ασκήσεις με αντιστάσεις είναι το ίδιο αποτελεσματικές με την αερόβια άσκηση για την μείωση του ηπατικού λίπους [169]. Πιο συγκεκριμένα και οι δύο ομάδες μείωσαν σημαντικά τα ενδοηπατικά τριγλυκερίδια (32.8% αερόβια άσκηση έναντι 25.9% άσκηση με αντιστάσεις) και παρατηρήθηκε βελτίωση στην HbA1c, στην HDL, στα επίπεδα TAG και στην ινσουλινοευαισθησία. Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη οι Pugh et al [182] συμπέραναν ότι η μέτριας έντασης άσκηση μπορεί να βελτιώσει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και να μειώσει την κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Σε μια αναδρομική μελέτη 813 ασθενών με NASH αποδεδειγμένη με βιοψία, η ιστολογική ανάλυση έδειξε ότι ούτε η μέτριας έντασης αλλά ούτε η συνολική άσκηση την εβδομάδα συσχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα για NASH ή ίνωση [183]. Ωστόσο η έντονη άσκηση συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα NASH και στις υπάρχουσες συστάσεις στις ΗΠΑ συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα για ίνωση.

1.6.1.3 Άσκηση και τροποποίηση της διαίτας

Η τροποποίηση της διαίτας όπως ο ενεργειακός περιορισμός, περιορισμός υδατανθράκων/λίπους σε συνδυασμό με άσκηση έχει αξιολογηθεί σε πολλές μελέτες [178]. Σε μια προοπτική μελέτη με 261 ασθενείς με NAFLD διαγνωσμένη με βιοψία, η υποθερμιδική διαίτα σε συνδυασμό με μέτριας έντασης άσκηση, έδειξε ότι η μείωση του βάρους >5% συσχετίστηκε με μείωση του NAS ενώ η απώλεια σωματικού βάρους >10% συσχετίστηκε με επίλυση της NASH [157]. Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, 56 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες (ομάδα 1=συμβουλευτική μόνο, ομάδα 2=χαμηλή σε λίπος διαίτα και μέτριας έντασης άσκηση, ομάδα 3=μέτρια σε λίπος/χαμηλών υδατανθράκων διαίτα και μέτριας έντασης άσκηση, ομάδα 4=μέτριας έντασης άσκηση μόνο) για 6 μήνες [184]. Όλοι οι εθελοντές είχαν βιοψίες πριν και μετά την μελέτη. Όλοι οι εθελοντές μείωσαν σημαντικά το NAS και βελτίωσαν τις αμινοτρανσφεράσες χωρίς να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι παρόλο που δεν υπήρξε σημαντική απώλεια βάρους, αντιθέτως κάποιοι αύξησαν το βάρος τους, ακόμα υπήρξε ιστολογική βελτίωση. Σε μία άλλη μελέτη, 96 υπέρβαροι/παχύσαρκοι ασθενείς με ΣΔ2 τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα παρέμβασης (υποθερμιδική διαίτα και 175 λεπτά/εβδομάδα μέτριας έντασης άσκησης) είτε στην ομάδα ελέγχου (συμβουλευτική) για 12 μήνες [160]. Οι 44% εκ των ασθενών είχαν ηπατική στεάτωση όπως επιβεβαιώθηκε από μαγνητική φασματοσκοπία. Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο ΔΜΣ, στην περιφέρεια μέσης, στο βάρος (8,3%), στο συνολικό λίπος, και στο ενδοσπλαχνικό λίπος. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε η στεάτωση ενώ απώλεια βάρους >10% συσχετίστηκε με ακόμη μεγαλύτερη μείωση της στεάτωσης. Συμπερασματικά ο συνδυασμός άσκησης και διαίτας φαίνεται να έχει μεγαλύτερο όφελος από ότι η μεμονωμένη άσκηση ή διαίτα. Απώλεια σωματικού βάρους 5-10% με άσκηση και διαίτα φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στην ινσουλινοαντίσταση, στις αμινοτρανσφεράσες του ορού και στην ιστολογία του ήπατος [178].

1.7.2 Φαρμακευτική αγωγή

Η θεραπεία με φάρμακα ενδείκνυται στην προχωρημένη NASH, αλλά και για NASH πρώιμου σταδίου με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ίνωσης (ηλικία >50 ετών, διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο, αυξημένα ALT [7] ή ενεργή NASH με υψηλή

νεκρωτική και φλεγμονώδη δραστηριότητα [185]. Δεν έχει δοκιμαστεί ποτέ φάρμακο σε κλινική δοκιμή φάσης III και να έχει εγκριθεί για NASH από οργανισμούς φαρμάκων. Επομένως, δεν υπάρχει καμία συγκεκριμένη θεραπεία που να συνιστάται [186-188]. Η ασφάλεια και η ανεκτικότητα, αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για τη φαρμακοθεραπεία. Επιπλέον λόγω την συννοσηρότητας συσχετιζόμενης με την NASH και την πολυφαρμακία, υπάρχει η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων.

Πίνακας 1.7.2.1. Σύνοψη της φαρμακευτικής αγωγής/παρέμβασης για NAFL/NASH.

Θεραπευτική Προσέγγιση	Φαρμακευτική αγωγή/Παρέμβαση	Σχόλια
Ενυαισθητοποιητές Ινσουλίνης	Θειαζολιδινεδιόνες	Βελτίωση της ινσουλिनoαντίστασης, των βιοδεικτών, της στεάτωσης και της φλεγμονής στους ασθενείς με NASH. Πρέπει να δίνεται προσοχή όσον αφορά τους καρδιαγγειακούς κινδύνους
	Μετοφορμίνη	Δεν προσφέρει επιπρόσθετα βιοχημικά ή ιστολογικά οφέλη
	Λιραγλουτίδη και μιμητικά ινγκρετινών	Τα ανάλογα του GLP-1 έχουν δείξει ιστολογικές βελτιώσεις σε μελέτες φάσης II
Υπολιπιδαιμικά	Στατίνες	Μείωση τρανσαμινασών, πιθανός ρόλος στην καθυστέρηση της εξέλιξης από NAFL σε NASH. Ασφαλή για ασθενείς με NAFL και NASH.
	Εξετιμίμπη (NPC1L1 αναστολέας)	Δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις για τη χρήση του ή τη μη χρήση του
	ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	Ίσως να βοηθούν στην αναστροφή της NAFLD σύμφωνα με κάποιες μελέτες
Αντιοξειδωτικά	Βιταμίνη E	Βελτιώνει ιστολογικούς δείκτες σε μη διαβητικούς με NASH. Ίσως έχει μεγαλύτερο όφελος όταν συνδυαστεί με άλλους παράγοντες και ίσως να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και καρκίνου του προστάτη
	S-αδενοσυλομεθειονίνη N-ακετυλοκυστεΐνη βεταΐνη	Δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις για τη χρήση τους ή τη μη χρήση τους
Αντιφλεγμονώδη	Πεντοξυφυλλίνη	Ίσως να βελτιώνει τα ηπατικά ένζυμα και την ιστολογία του ήπατος
Προβιοτικά		Ίσως να βελτιώνουν τα ηπατικά ένζυμα, την ινσουλινoαντίσταση και τους αντιφλεγμονώδεις δείκτες
Κυτταροπροστατευτικά	Ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA)	Ίσως να βελτιώνει τα ηπατικά ένζυμα και την ιστολογία του ήπατος, αλλά χρειάζονται περισσότερες καλά σχεδιασμένες μελέτες
Άλλα	Βιταμίνη D Ορλιστάτη	Η αντικατάσταση της δεν παρουσιάζει βελτίωση Δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις για τη χρήση τους ή τη μη χρήση τους
	Αφαίμαξη σιδήρου	Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να αντιτίθενται στη θεραπευτική του χρήση
	Βαριατρική χειρουργική	Θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για την αναστροφή της NASH, αλλά κάποιες μελέτες δείχνουν επιδείνωση της ινώσης

1.7.2.1 Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης

Η *μετφορμίνη* βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση, μειώνοντας την ηπατική γλυκονεογένεση και την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Επιπλέον αυξάνει την περιφερική και ηπατική ευαισθησία, μειώνοντας την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης και μειώνοντας την συγκέντρωση των λιπιδίων στον ορό [189]. Ωστόσο υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για την ιστολογική αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης στη NASH [190-192]. Η επίδραση της μετφορμίνης στο λίπος του ήπατος είναι ασθενής, λόγω της ανικανότητάς της να αποκαταστήσει τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στον ορό βραχυπρόθεσμα [193]. Ορισμένα προκλινικά δεδομένα υποστηρίζουν μία αντικαρκινική δράση της μετφορμίνης στον καρκίνο του ήπατος [194], ενώ τα μειωμένα ποσοστά HHK σε ανθρώπους περιορίζονται σε αποτελέσματα αναδρομικών μελετών [195] και λόγω των ανεπαρκών δεδομένων δεν συνίσταται.

Οι *θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) (ή γλιταζόνες)* αποτελούν μια σχετικά νέα κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, που δρουν αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Οι γλιταζόνες συνδέονται με πυρηνικούς υποδοχείς γνωστούς ως PPAR γ που λειτουργούν και ως μεταγραφικοί παράγοντες ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων που συσχετίζονται με τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Η κύρια δράση των γλιταζονών είναι η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα και κατά δεύτερο λόγο, η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Στη μελέτη PIVENS συνέκριναν χαμηλή δόση πιογλιταζόνης έναντι βιταμίνης E έναντι εικονικού φαρμάκου για 2 χρόνια σε ασθενείς χωρίς διαβήτη [196]. Η πιογλιταζόνη βελτίωσε όλα τα ιστολογικά χαρακτηριστικά (εκτός της ίνωσης) και βελτίωσε τη NASH πιο συχνά από ότι το εικονικό φάρμακο [196]. Το ιστολογικό όφελος έγινε παράλληλα με την βελτίωση της ALT και της μερικής διόρθωσης της ινσουλινοαντίστασης. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε δύο μικρότερες κλινικές μελέτες [197, 198]. Η μακροχρόνια θεραπεία με ροζιγλιταζόνη, περισσότερο από δύο χρόνια δεν οδήγησε σε περαιτέρω ιστολογική βελτίωση [128, 199] αν και η θεραπεία αυτή δεν είχε δοκιμαστεί επισήμως με πιογλιταζόνη. Ωστόσο οι παρενέργειες των γλιταζόνων περιλαμβάνουν αύξηση του βάρους, κατάγματα οστών σε γυναίκες και σπάνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Παρά το προφίλ ασφάλειας και ανοχής, η πιογλιταζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιλεγμένους ασθενείς με NASH, ιδιαίτερα στο ΣΔ2 όπου το φάρμακο έχει συστημένη χρήση.

Τα *μιμητικά των ινκρετινών*, λειτουργώντας μέσω της αλληλεπίδρασης γλυκόζης-ινσουλίνης έχουν δείξει ευνοϊκά αποτελέσματα στα ηπατικά ένζυμα [200]. Μια μικρή

πιλοτική δοκιμή με καθημερινές ενέσεις λιραγλουτίδης οδήγησε ιστολογικά σε ύφεση της NASH χωρίς επιδείνωση της ίνωσης [201].

1.7.2.2 Αντιοξειδωτικά, κυτταροπροστατευτικοί παράγοντες και υπολιπιδαιμικά

Στη μελέτη PIVENS, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, η **βιταμίνη E** (800 IU/ημέρα) βελτίωσε τη στεάτωση, τη φλεγμονή και το ηπατοκυτταρικό τραύμα και βελτίωσε τη NASH στο 36% των ασθενών (έναντι 21% με εικονικό φάρμακο) [196]. Ανησυχίες σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια της βιταμίνης E υπάρχουν, σχετικές με μία αύξηση της συνολικής θνησιμότητας [202], το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο [203] και τη πιθανότητα αύξησης του καρκίνου του προστάτη σε άντρες ηλικίας άνω των 50 ετών [204]. Η βιταμίνη E ίσως να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς μη-κίρρωτικούς και μη διαβητικούς με NASH, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Η **βιταμίνη C** έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με την βιταμίνη E σε δύο μελέτες [12, 145]. Πρώτοι οι Harrison et al [12] διερεύνησαν 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. Οι ερευνητές τυχαιοποίησαν 45 ασθενείς να λάβουν καθημερινά 1000 IU βιταμίνης E και 1000 mg βιταμίνης C είτε εικονικό φάρμακο για 6 μήνες 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 δύναται να βελτιώσει τα επίπεδα ίνωσης σε ασθενείς με NASH, όχι όμως το βαθμό ηπατικής φλεγμονής αλλά ούτε και τις τιμές ALT. 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) [145]. 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.

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 [178].

Το *ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA)* έχει ευεργετική επίδραση στις ηπατοχολικές ασθένειες λόγω της κυτταροπροστατευτικής, ανοσορρυθμιστικής και αντιαποπτωτικής του δράσης [205]. Τα αποτελέσματα του UDCA στη NAFLD / NASH είναι ανάμεικτα, με μερικές δοκιμές να παρουσιάζουν βελτίωση της ALT, της στεάτωσης, της φλεγμονής και της ίνωσης [206-208], ενώ άλλες μελέτες δεν μπορούν να αναδείξουν σημαντική διαφορά όταν συγκρίνονται με εικονικό φάρμακο [209-211]. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 12 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, το UDCA ως μονοθεραπεία, φάνηκε να βελτιώνει τα ηπατικά ένζυμα, τη στεάτωση και την ίνωση, αλλά όταν συνδυάστηκε με άλλα φάρμακα έδειξε μεγαλύτερες βελτιώσεις τόσο στην στεάτωση όσο και την φλεγμονή. Τέλος, μπορούν να υπάρξουν διακυμάνσεις στα αποτελέσματα της θεραπείας με χαμηλή και υψηλή δόση UDCA [207].

Ένας συνθετικός αγωνιστής του υποδοχέα farnesoid X, το *ομπετιχολικό οξύ (obeticholic acid)*, βελτίωσε την ινσουλινοαντίσταση σε ασθενείς με ΣΚ2 [212]. Στη δοκιμή FLINT φάσης ΙΙβ, μια θεραπεία με ομπετιχολικό οξύ για 72 εβδομάδες σε μη κιρρωτικούς ασθενείς με NASH, βελτίωσε όλες βλάβες της NASH καθώς και την ίνωση [213]. Όσον αφορά θέματα ασφάλειας και την ανεκτικότητα, παρατηρήθηκε αύξηση της LDL-c και κνησμός.

Τα πρώτα δεδομένα από μικρές ή μη ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι τα *ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA)* ενδέχεται να μειώνουν το λίπος στο ήπαρ [214],

αλλά δύο μελέτες που δοκιμάζουν τα PUFA σε ιστολογικές εκβάσεις, τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά [215, 216]. Τα διαθέσιμα δεδομένα για τη *πεντοξυφυλλίνη* και την *ορλιστάτη* είναι περιορισμένα ή μη συμπερασματικά [217-219]. Επίσης, δεδομένα σχετικά με φάρμακα για τη μείωση των λιποειδών είναι φτωχά. Οι πρόσφατες δοκιμές με *εξετιμίμπη* ήταν αρνητικές [220, 221], ενώ οι *στατίνες* δεν έχουν ελεγχθεί επαρκώς. Η χρήση τους στην NAFLD είναι ασφαλής, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας, και ίσως να μειώνουν σημαντικά τις αμινοτρανσφεράσες [76].

Τέλος, διάφοροι καινοτόμοι παράγοντες με αντιφλεγμονώδεις, αντι-ινώδεις ή με ινσουλινοευαισθητικές ιδιότητες (διπλοί PPARα/δ αγωνιστές, διπλοί ανταγωνιστές υποδοχέα χημειοκίνης [CCR]2/CCR5 και προϊόντα συζεύξεως λιπαρών οξέων/χολικών οξέων) και αντι-ινωτικοί παράγοντες (anti-lysyl oxidase-like [anti-LOXL2] μονοκλωνικών αντισωμάτων δοκιμάζονται σε τελικές φάσεις κλινικών δοκιμών σε NASH [222].

1.7.2.3 Βιταμίνη D

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 [178].

1.7.2.4 Προβιοτικά

Σε μία μικρή μελέτη οι Wong et al [223] τυχαιοποίησαν 20 ασθενείς με αποδεδειγμένη NASH με βιοψία, σε δύο ομάδες (χορήγηση προβιοτικών ή συνήθη περίθαλψη) για 6 μήνες. Στην ομάδα με τα προβιοτικά παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στην περιεκτικότητα των ενδοηπατικών τριακυλογλυκερολών. Επιπλέον οι ασθενείς που έλαβαν τα προβιοτικά παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση AST στον ορό, αλλά δεν υπήρξαν μειώσεις στο ΔΜΣ, στην περιφέρεια μέσης, στη γλυκόζη ή στα επίπεδα των λιπιδίων μεταξύ των δύο ομάδων. Οι Alisi et al [224] τυχαιοποίησαν 44 παχύσαρκα παιδιά με μέτρια-σοβάρα NAFLD σε δύο ομάδες (VSL#3 έναντι εικονικού φαρμάκου) για 4 μήνες. Το VSL#3 βελτίωσε σημαντικά την ηπατική στεάτωση μέσω της αύξησης του GLP-1 (glucagon like peptide 1). Σε μια πρόσφατη μελέτη από τους Eslamparast et al [225] δόθηκαν σε 52 ασθενείς με NAFLD για 28 εβδομάδες προβιοτικά έναντι εικονικού φαρμάκου. Σημαντικές βελτιώσεις

παρατηρήθηκαν στα ένζυμα που σχετίζονται με το ήπαρ καθώς επίσης και στην ίνωση του ήπατος. Παρόλου που αυτές οι μικρές μελέτες υποδεικνύουν έναν ελπιδοφόρο ρόλο για τα προβιοτικά στη διαχείριση της NAFLD, οι διαφορές στα προβιοτικά παρασκευάσματα, στη διάρκεια και στα τελικά σημεία θεραπείας, περιορίζουν τις επίσημες συστάσεις ωσότου ολοκληρωθούν περισσότερες αυστηρές μελέτες.

1.7.3 Αφαίμαξη σιδήρου

Η συσσώρευση του ηπατικού σιδήρου συνδέεται με την ινσουλινοαντίσταση και η αφαίμαξη του σιδήρου βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση [226]. Στη NAFLD, τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης είναι συχνά, παρουσία κορεσμού της τρανσφερίνης, ανεξάρτητα από πολυμορφισμούς γονιδίων της οικογενής αιμοχρωμάτωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, ένα πρόγραμμα φλεβοτομής για τη μείωση των αποθεμάτων σιδήρου βελτίωσε το NAS score, χωρίς να επιδεινωθεί η ίνωση [227], αλλά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα.

1.7.4 Βαριατρική χειρουργική

Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στις αλλαγές του τρόπου ζωής και στη φαρμακοθεραπεία, η βαριατρική χειρουργική είναι μια επιλογή για τη μείωση του βάρους και των μεταβολικών επιπλοκών, με σταθερά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα [228]. Ωστόσο η γρήγορη ξαφνική απώλεια βάρους ως αποτέλεσμα της βαριατρικής επέμβασης ίσως να οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια σε κάποιους ασθενείς με NAFLD [229]. Παρόλα αυτά διάφοροι δείκτες ηπατικής βλάβης υποδεικνύουν ότι η χειρουργική επέμβαση είναι αποτελεσματική στη NAFLD και υπάρχουν κάποιες αποδείξεις για βελτιωμένη νεφροφλεγμονή και ίνωση [230]. Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη με ένα χρόνο παρακολούθησης επιβεβαίωσε ότι η βαριατρική χειρουργική επέμβαση συσχετιζόμενη με την απώλεια βάρους βελτίωσε τη NASH στο 85% των ασθενών και η ίνωση βελτιώθηκε κατά 34% [231], αν και τα πιθανά οφέλη θα πρέπει να εξισορροπηθούν με τις περι- / μετεγχειρητικές επιπλοκές. Σε μία μετα-ανάλυση 15 μελετών με 776 ασθενείς με βιοψία ήπατος το 91,6% είχε βελτίωση της στεάτωσης, το 81,3% βελτίωση της στεατοηπατίτιδας και το 65,5% από αυτούς είχε βελτίωση της ίνωσης, ενώ το 69,5% εμφάνισε πλήρης διάλυση της NASH [232]. Τέλος, δεν υπάρχουν αξιόπιστα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις συγκριτικές επιδράσεις των διαφόρων βαριατρικών χειρουργείων στο λιπώδες ήπαρ.

1.7.5 Μεταμόσχευση ήπατος

Η κίρρωση που σχετίζεται με τη NAFLD συγκαταλέγεται στις τρεις πρώτες ενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος. Η επιβίωση τριών και πέντε ετών δεν διαφέρει στη NAFLD σε σύγκριση με την απουσία της NAFLD. Η NAFLD φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακές επιπλοκές και σηψαιμία, ενώ ο κίνδυνος αποτυχίας μεταμόσχευσης είναι χαμηλότερος [233, 234]. Η συνολική θνησιμότητα σχετίζεται με τον ΔΜΣ και τον διαβήτη, με το 50% των περιπτώσεων με ΔΜΣ > 35 kg / m² να καταλήγουν σε θάνατο εντός του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση [235]. Αποτυχία μεταμόσχευσης (10% και 45% στα 10 και 20 έτη, αντίστοιχα [236] σε παχύσαρκους ασθενείς σπάνια σχετίζεται με υποτροπιάζουσα κίρρωση NASH (2%) [234].

1.8 Φυτοχημικά και NAFLD

1.8.1 Αλκαλοειδή

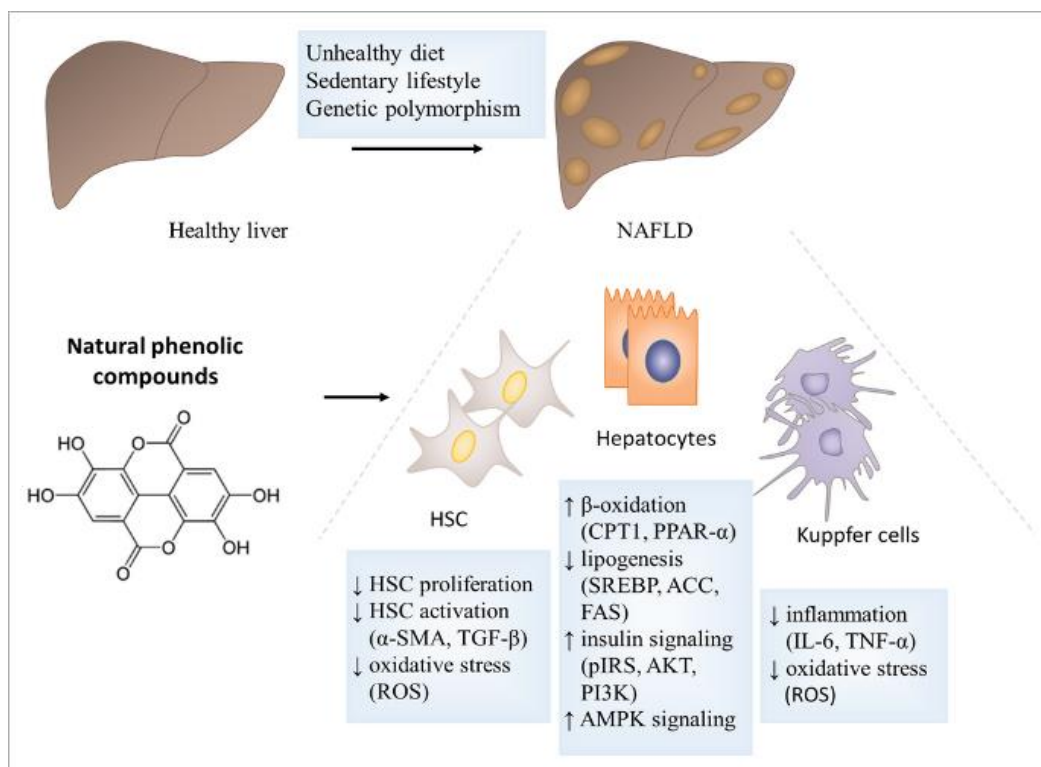
Από τα αλκαλοειδή το πιο καλά μελετημένο στη θεραπευτική διαχείριση της NAFLD/NASH είναι η καφεΐνη λόγω της πιθανά ηπατοπροστατευτικής της δράσης. Ο καφές είναι πλούσιος σε αρκετά βιοδραστικά φυτοχημικά περιλαμβάνοντας τις μεθυλοξανθίνες (καφεΐνη), αμινοξέα, φαινολικά οξέα, και πολυφαινόλες τα οποία ίσως δρουν προστατευτικά έναντι της ηπατικής νόσου. Παρόλο που η κατανάλωση του καφέ έχει συσχετιστεί αντίστροφα με την κίρρωση [237] και το ΗΚΚ [238], ο ρόλος του στη NAFLD δεν είναι πλήρως γνωστός. Σε δύο πρόσφατες μελέτες αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της NAFLD [239, 240]. Οι Zelber-Sagi πραγματοποίησαν μια συγχρονική μελέτη συλλέγοντας δεδομένα από 147 ασθενείς χωρίς λιπώδες ήπαρ για 7 χρόνια [240]. Ούτε η επίπτωση ούτε ο επιπολασμός της NAFLD συσχετίστηκε με την κατανάλωση καφέ. Ωστόσο η υψηλή κατανάλωση (>3φλιτζ/ημέρα) συσχετίστηκε με χαμηλότερη πιθανότητα σημαντική ίνωσης (στάδιο C2). Μία άλλη πρόσφατη μελέτη με 1223 εθελοντές αξιολόγησε την επίδραση του καφέ στο λιπώδες ήπαρ και στην ALT [239], αλλά δεν αναγνωρίστηκε κάποια συσχέτιση. Οι Catalano et al [241] σε 137 ασθενείς με NAFLD, παρατήρησαν λιγότερο λιπώδες ήπαρ σε εκείνους που κατανάλωναν καφέ έναντι αυτών που απήχαν. Οι Gutiérrez-Grobe et al [242] σε μία μελέτη με 57 ασθενείς παρατήρησαν μία δοσοεξαρτώμενη μείωση της κατανάλωσης καφέ με παράλληλη αύξηση της σοβαρότητας της ηπατικής στεάτωσης. Σε μία άλλη

αναδρομική μελέτη οι Molloy et al [243] βρήκαν σημαντική διαφορά στην κατανάλωση καφέ μεταξύ των ασθενών με ήπια στεάτωση/-χωρίς NASH και των ασθενών με NASH σταδίου 0-1. Επιπλέον υπήρχε διαφορά στην κατανάλωση καφέ μεταξύ των ασθενών με NASH σταδίου 0-1 και αυτών με NASH σταδίου 2-4. Τέλος η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της ηπατικής ίνωσης. Περισσότερες, μεγαλύτερες, προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες με ιστολογική αξιολόγηση απαιτούνται για να διευκρινιστούν οι επιδράσεις του καφέ στη NAFLD.

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 [244].

1.8.2 Πολυφαινόλες

Οι φυσικές πολυφαινόλες είναι μια ετερογενής κατηγορία πολυφαινολικών ενώσεων που περιέχονται στα λαχανικά, τα οποία προτείνονται για τη θεραπεία διαφόρων μεταβολικών διαταραχών. Παρόλο που η ευεργετική επίδραση αυτών των ενώσεων έχει παραδοσιακά συνδεθεί με τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες, επιπλέον ασκούν διάφορες ωφέλιμες δράσεις στην ηπατική και εξω-ηπατική ομοιοστάση γλυκόζης και λιπιδίων. Επιπλέον, οι φυσικές πολυφαινόλες έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντινεοπλασματικές επιδράσεις σε ζωικά μοντέλα, τα οποία φαίνονται συναφή από κλινική άποψη λόγω της συσχέτισης NASH με τη κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Πολλές πολυφαινόλες, όπως οι ανθοκυανίνες, η κουρκουμίνη και η ρεσβερατρόλη και οι εκείνες που βρίσκονται στον καφέ, στο τσάι, στη σόγια, είναι διαθέσιμες στη διατροφή και η κατανάλωσή τους μπορεί να προταθεί ως μέρος μιας υγιεινής διατροφής για τη θεραπεία του NAFLD. Άλλες φαινολικές ενώσεις, όπως η σιλυμαρίνη, καταναλώνονται σε όλο τον κόσμο συνήθως ως συμπληρώματα διατροφής. Τα φυσικά αντιοξειδωτικά αναφέρθηκαν να έχουν ευεργετικές επιδράσεις σε προκλινικά μοντέλα NAFLD και σε πιλοτικές κλινικές δοκιμές και συνεπώς χρειάζονται περαιτέρω κλινική αξιολόγηση [245].

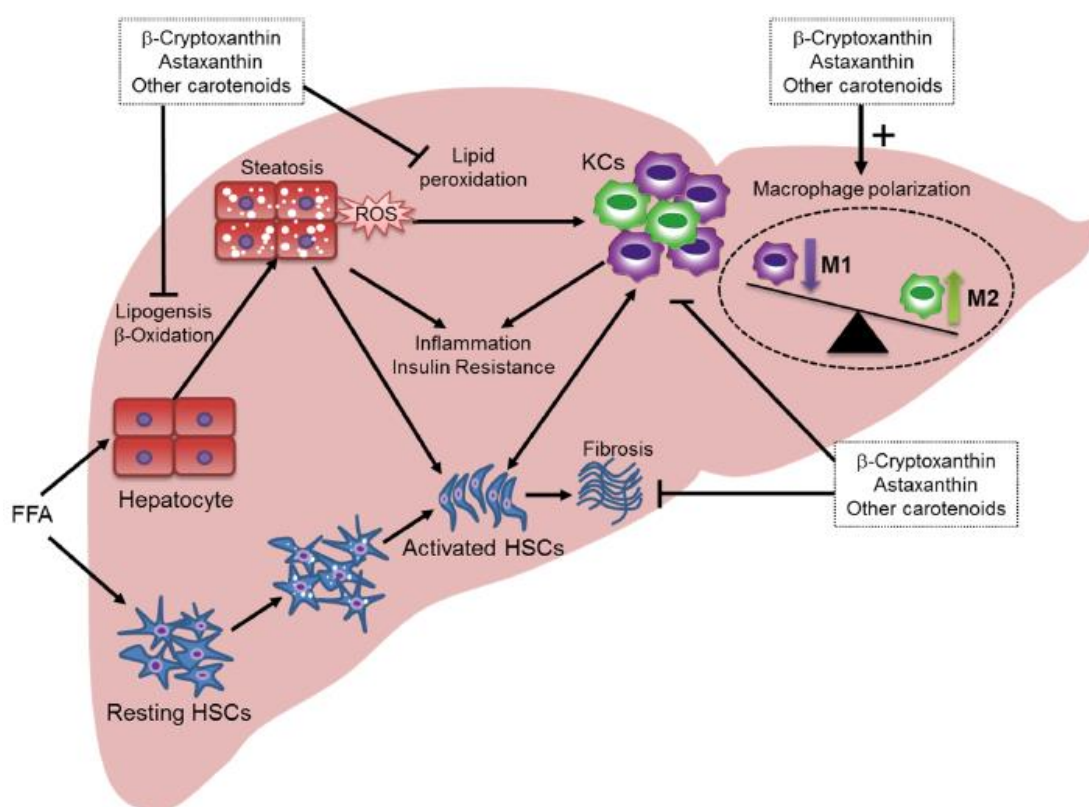


Σχήμα 1.8.2.1 Μοριακές επιδράσεις των πολυφαινόλων στη NAFLD. Συνολικά, τα πειραματικά δεδομένα που συλλέχθηκαν μέχρι τώρα δείχνουν ότι οι πολυφαινόλες ασκούν τις ακόλουθες δραστηριότητες: Στο ηπατοκύτταρο: αναστολή της de novo λιπογένεσης και προώθηση της οξείδωσης FA, διέγερση της σηματοδότησης της ινσουλίνης και της AMPK. Στα κύτταρα Kupffer: αναστολή της παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών και τροποποίηση προς έναν αντιφλεγμονώδη φαινότυπο. Στα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα: αναστολή πολλαπλασιασμού, μείωση της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και ινογενών κυτταροκινών.

1.8.3 Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή είναι φυσικά αντιοξειδωτικά, με αντιφλεγμονώδης ιδιότητες, βρίσκονται σε αφθονία στα φρούτα και λαχανικά και βοηθούν στην προστασία έναντι των ελευθέρων ριζών [246]. Τα καροτενοειδή συσσωρεύονται κυρίως στο ήπαρ και ενσωματώνονται στις λιποπρωτεΐνες για να απελευθερωθούν στην κυκλοφορία [247]. Τα προσλαμβανόμενα καροτενοειδή μπορούν να συμμετέχουν σε ένα αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα όταν οι ελεύθερες ρίζες είναι παρόν στο ήπαρ σε υψηλές συγκεντρώσεις, εμποδίζοντας την ανάπτυξη της ηπατικής δυσλειτουργίας [248]. Από την άλλη μεριά, οι ασθενείς με χρόνιες ηπατικές νόσους παρουσιάζουν ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών [249], ενώ η βλάβη του ήπατος συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών, και κυρίως καροτενοειδών [250]. Επομένως η ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών ίσως να συνεισφέρει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων, όπως είναι η ινσουλινοαντίσταση και η NASH [251, 252].

Πρόσφατα τα χαμηλά επίπεδα καροτενοειδών όπως είναι το α -καροτένιο, το β -καροτένιο και η βιταμίνη Ε φάνηκε να συσχετίζεται με την παχυσαρκία [250, 251, 253]. Επιπλέον, τα μεγαλύτερα επίπεδα των καροτενοειδών στον ορό συσχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα ALT στον ορό καθώς και με μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης NAFLD [254, 255]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα καροτενοειδή βρέθηκαν να είναι τόσο ισχυρά όσο η βιταμίνη Ε για την αναστολή της υπεροξειδωσής των λιπιδίων [256]. Ωστόσο η συμπληρωματική χορήγηση καροτενοειδών (β -κρυπτοξανθίνη και ασταξανθίνη) δεν χρησιμοποιείται ευρέως ως αντιοξειδωτική θεραπεία για την θεραπεία της NASH. Οι μηχανισμοί δράσης των καροτενοειδών, συμπεριλαμβανομένου της β -κρυπτοξανθίνης και ασταξανθίνης παραμένουν άγνωστοι, αλλά υπάρχουν αποδείξεις ότι ίσως δρουν μέσω πολλαπλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών δράσεων [248, 257] καθώς και μέσω ρύθμισης της πόλωσης των M1/M2 μακροφάγων [257, 258].



Σχήμα 1.8.3.1. Σχηματική αναπαράσταση της ηπατοπροστατευτικής δράσης των καροτενοειδών στην εξέλιξη της NAFLD/NASH. Τα καροτενοειδή ίσως να βελτιώνουν την NAFLD/NASH αναστέλλοντας την λιπογένεση-οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, την φλεγμονή και την ενεργοποίηση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCs). Επιπλέον, εκτός από τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τα καροτενοειδή όπως η β -κρυπτοξανθίνη και η ασταξανθίνη, μπορούν να συνεισφέρουν στην ομοιοστάση του ήπατος, ρυθμίζοντας την πόλωση των M1/M2 των μακροφάγων/Kupffer Cells (KCs).

1.8.4 Τερπενοειδή

Τα τερπενοειδή υπάρχουν ευρέως στη φύση και είναι τα κύρια συστατικά ορισμένων φυτικών ουσιών και χρωστικών ρητινών [259]. Το βετουλινικό οξύ είναι ένα πεντακυκλικό τριτερπένιο που απαντάται στα φυτά. Το τριτερπένιο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στην μείωση της ηπατικής συσσώρευσης λίπους μέσω της ρύθμισης μεταγωγικού μονοπατιού AMPK-SREBP [260]. Η χορήγησή του σε ζωικά μοντέλα για χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων οδήγησε επίσης σε δόσοεξαρτώμενη μείωση των τριακυγλυκερολών, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα χοληστερόλης και στις τιμές των ηπατικών ενζύμων, αν και στη δεύτερη περίπτωση παρατηρήθηκε μικρή μείωση αυτών [261]. Άλλα τερπενοειδή, τα οποία ίσως παίζουν σημαντικούς ρόλους στην θεραπεία της NAFLD είναι τα: ουρσολικό οξύ (ursolic acid), gentiopicroside και artemisinin [244].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΜΑΣΤΙΧΑ ΤΗΣ ΧΙΟΥ

2.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Η μαστίχα της Χίου είναι η ρητινώδης έκκριση του μαστιχόδενδρου (*Pistacia Lentiscus* var. *Chia*). Πρόκειται για φυσική, αρωματική ρητίνη που εκκρίνεται από τον κορμό και τα μεγάλα κλαδιά του μαστιχόδενδρου, μέσω επιφανειακών τομών που προκαλούνται με αιχμηρά εργαλεία. Η μαστίχα εμφανίζεται σαν δάκρυ στα χαραγμένα σημεία και ρέει κατά σταγόνες στο χώμα. Κατά την έκκρισή της έχει τη μορφή κολλώδους και διαυγούς υγρού και στερεοποιείται σε ακανόνιστα σχήματα μετά την πάροδο 15-20 ημερών, υπό την επίδραση των καιρικών συνθηκών που επικρατούν στην περιοχή κατά την καλοκαιρινή περίοδο - έντονη ξηρασία και ηλιοφάνεια. Η μορφή της, αφού στερεοποιηθεί, είναι κρυσταλλική και η αρχική της γεύση είναι μάλλον πικρή, για να φύγει σταδιακά, αφήνοντας ένα ιδιαίτερο άρωμα που της προσδίδει μοναδικότητα. Το στερεοποιημένο προϊόν συλλέγεται στη συνέχεια και καθαρίζεται από τους μαστιχοπαραγωγούς και αποτελεί την φυσική μαστίχα της Χίου. Η ανάπτυξή της επιτρέπεται από τις εδαφολογικές και κλιματολογικές συνθήκες μόνο στο νότιο τμήμα του νησιού ενώ το γεγονός της αποκλειστικής παραγωγής της μαστίχας στη Χίο ήδη από την αρχαιότητα, προκάλεσε τη διεκδίκηση του νησιού από πολλούς λαούς (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017).



Εικόνα 2.1.1. Η μαστίχα της Χίου.

2.1.1 Η μαστίχα Χίου στην αρχαιότητα

Η μαστίχα της Χίου αναγνωρίστηκε από τα αρχαία χρόνια, τόσο για το ιδιαίτερο άρωμα της, όσο και για τις θεραπευτικές της ιδιότητες. Οι πρώτες πληροφορίες για τη μαστίχα χρονολογούνται από την εποχή του Ηρόδοτου (5ος αιώνας π.Χ.), ο οποίος αναφέρει χαρακτηριστικά ότι στην αρχαία Ελλάδα μασούσαν το αποξηραμένο ρητινώδες υγρό που ρέει από τον φλοιό του μαστιχόδενδρου [262]. Αρχαίοι συγγραφείς, όπως ο Ιπποκράτης, ο Θεόφραστος, ο Διοσκουρίδης, ο Πλίνιος και ο Γαληνός, εστιάζουν στις θεραπευτικές δράσεις της μαστίχας, την οποία και αποκαλούν «σχινική ρητίνη». Για παράδειγμα, ο Διοσκουρίδης (40-90 μ.Χ.), ο «πατέρας της φαρμακολογίας», επισημαίνει στο έργο του «Περί Ύλης Ιατρικής» (De Materia Medica) τις ευεργετικές ιδιότητες της ρητίνης στη δυσπεψία, στην αναπαραγωγή του αίματος και στο χρόνιο βήχα. Για το μαστιχέλαιο υποστηρίζει ότι θεραπεύει τα εμφανιζόμενα καρκινώματα του στόμαχου, τις κοιλιακές και δυσεντερικές παθήσεις, τις παθήσεις της μήτρας, ενώ καθαρίζει και δίνει ωραίο χρώμα στο πρόσωπο. Ο Πλίνιος (23-79 μ.Χ.) στο «Φυσική Ιστορία» (Naturalis Historia) αναφέρει ότι το μαστιχόδενδρο καλλιεργείται μόνο στο νότιο τμήμα του νησιού και θεωρεί τη μαστίχα Χίου πιο φημισμένη από εκείνη της Ινδίας και της Αραβίας. Μάλιστα, ο Γαληνός (129-199 μ.Χ.) υποστηρίζει ότι η ρητίνη που παράγεται στην Αίγυπτο είναι κατώτερης ποιότητας. Κατά τη ρωμαϊκή εποχή (146 π.Χ.-395 μ.Χ.), αρκετοί Έλληνες και Λατίνοι γιατροί, όπως ο Ριβάσιος, ο Σορανός, ο Εφέσιος, ο Etius Medicus, ο Scribonius Largus κ.α., μιλούν για τις φαρμακευτικές δράσεις της μαστίχας. Δεν ήταν τυχαίο ότι οι κυρίες της Ρώμης, και αργότερα αυτές της Κωνσταντινούπολης, χρησιμοποιούσαν οδοντογλυφίδες από ξύλο μαστιχόδενδρου για την υγιεινή του στόματος. Επιπλέον την χρησιμοποιούσαν ακόμη στην κοσμετολογία για καθαρισμό του προσώπου και του σώματος ενώ συμμετείχε ως δραστικό συστατικό σε μια σειρά από φαρμακευτικές συνταγές και γιατροσόφια, που έχουν κατά καιρούς καταγραφεί στις διεθνείς φαρμακοποιίες (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017).



Εικόνα 2.1.1.1 Η μαστίχα Χίου στην αρχαιότητα

2.1.2 Μαστίχα Χίου: Προστατευμένη Ονομασία Προέλευσης (Π.Ο.Π.)

Η μαστίχα Χίου από το 1997, έχει χαρακτηριστεί ως Προϊόν Προστατευόμενης Ονομασίας Προέλευσης (Π.Ο.Π.), βάσει του υπ' αριθμ. 123/1997 Κανονισμού (L0224/24-1-97) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και έχει καταχωρηθεί στον σχετικό Κοινοτικό Κατάλογο των Προϊόντων Π.Ο.Π..

2.2 Ο Μαστιχοφόρος Σχίνος – Μαστιχόδενδρο

Το μαστιχόδενδρο είναι ένας αειθαλής θάμνος ύψους 2-3 μέτρων που μερικές φορές φτάνει και τα 5 μέτρα [262]. Είναι δίοικο είδος, εμφανίζει δηλαδή άρρενες και θήλεις ταξιανθίες σε διαφορετικά άτομα. Τα άρρενα άτομα, «καρπόσκινα», είναι εκείνα που αποδίδουν περισσότερη και καλύτερη ποιότητα μαστίχας και αυτά κυρίως καλλιεργούνται. Οι μασχαλιαίες ή επάκριες ταξιανθίες αναπτύσσονται στα μέσα Μαρτίου και η άνθηση ολοκληρώνεται στις αρχές Απριλίου. Όλα τα όργανα του μαστιχόδενδρου (βλαστός, φύλλα, ρίζες, άνθη, καρποί) διατρέχονται από ρητινοφόρους αγωγούς (σύστημα αγωγών). Ο μαστιχοφόρος σχίνος ζει πάνω από 100 χρόνια και η παραγωγή της μαστίχας δεν είναι δυνατή παρά μόνο μετά τον 5ο ή 6ο χρόνο φύτευσης του. Η ανάπτυξη του γίνεται με αργούς ρυθμούς και η απόδοση του φτάνει στο μέγιστο μετά τον 15ο χρόνο. Η παρακμή του αρχίζει περίπου από το 70ο έτος. Η μέση ετήσια απόδοση ανά δένδρο είναι 150-180g μαστίχας ενώ υπάρχουν και σπάνιες περιπτώσεις δένδρων που παράγουν 2kg αλλά και δένδρα που βγάζουν μόνο 10g. Καλλιεργούνται κυρίως οι αρσενικοί, επειδή είναι πιο παραγωγικοί. Στην αποδοτικότητα σημαντικό ρόλο παίζουν οι καλλιεργητικές φροντίδες και το έδαφος. Ο σχίνος είναι φυτό ανθεκτικό και έχει ελάχιστες απαιτήσεις, γι' αυτό ευδοκιμεί σε άγονα, πετρώδη και φτωχά εδάφη. Οι εδαφικές απαιτήσεις του δέντρου σε υγρασία δεν είναι μεγάλες, το δέντρο είναι επιπολαιόριζο και με το εκτεταμένο επιφανειακό ριζικό του σύστημα εκμεταλλεύεται πλήρως τις μικρής διάρκειας βροχές καθώς και την ελάχιστη πρωινή υγρασία. Το αξιοπρόσεκτο είναι, ότι ενώ σχίνοι υπάρχουν σε όλο το νησί, η παραγωγή της μαστίχας γίνεται μόνο στο νότιο τμήμα της Χίου, στα Μαστιχοχώρια, όπου το κλίμα είναι ιδιαίτερα θερμό και ξηρό (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017).



Εικόνα 2.2.1. Ο Μαστιχοφόρος σχίνος – Μαστιχόδενδρο.

2.3 Η συγκομιδή της Μαστίχας

Ο χρόνος συγκομιδής της μαστίχας είναι καθορισμένος την περίοδο από τις 15 Ιουλίου μέχρι τις 15 Οκτωβρίου βάση νόμου.

2.3.1 Προκαταρτικές εργασίες

Πριν από το κέντημα και τη συλλογή της μαστίχας, ο σχίνος λιπαίνεται και κλαδεύεται, έτσι ώστε το έδαφος γύρω από το βλαστό να ελευθερωθεί από τα άλλα φυτά. Το έδαφος καθαρίζεται καλά με ένα ειδικό εργαλείο, την ‘άμια’, σχηματίζοντας μία κυκλική περιοχή στη βάση του δέντρου (‘τραπέζι’) και έπειτα, καλύπτεται με καλά κοσκινισμένο ασπρόχωμα, που στρώνεται και πιέζεται στο έδαφος, για να δημιουργηθεί λεία επιφάνεια. Το ασπρόχωμα αποτελείται από ανθρακικό ασβέστιο (CaCO_3), ένα αδρανές υλικό, που δεν επηρεάζει τις φυσικές και χημικές ιδιότητες της μαστίχας, αλλά ούτε και την καθαρότητα της. Έτσι, με τις διαδικασίες αυτές, οι σταγόνες μαστίχας που θα πέσουν, αποκτούν λαμπρότητα, στερεοποιούνται και συλλέγονται ευκολότερα (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017).

2.3.2 Πρώτο Κέντημα

Το κέντημα, όπως λένε το χάραγμα των σχίνων, είναι η πιο σημαντική φάση στη διαδικασία παραγωγής της μαστίχας. Ξεκινάει τον Ιούλιο και συνεχίζεται μέχρι τον Αύγουστο. Με ένα μικρό αιχμηρό και αυλακωτό στην άκρη σιδερένιο εργαλείο, «το κεντητήρι», χαράζουν τον κορμό και τα μεγάλα κλαδιά του δέντρου, αρχίζοντας από χαμηλά στον κορμό και συνεχίζοντας προς τα κλαδιά. Οι τομές έχουν μήκος 10-15

χιλιοστά και βάθος 4-5 χιλιοστά. Ο αριθμός των τομών είναι ανάλογος με το μέγεθος και την ηλικία του δέντρου, αρχίζει από 10 με 20 και φθάνει στις 100 κεντιές σε όλη την περίοδο του κεντήματος. Το κέντημα γίνεται δύο φορές την εβδομάδα και διαρκεί 5 με 6 εβδομάδες. Οι κάθετες τομές προτιμώνται γιατί επουλώνονται ευκολότερα. Το κέντημα γίνεται νωρίς το πρωί. Η μαστίχα, το ρετσίνι του σχίνου, βγαίνει από το φλοιό, όχι από την «ψίχα» του δένδρου. Γι' αυτό οι τομές πρέπει να γίνονται προσεκτικά, ώστε να μην πληγώνεται άσκοπα το δέντρο (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017).



Εικόνα 2.3.2.1. Το κέντημα του μαστιχόδενδρου.

2.3.3 Πρώτη συλλογή

Η πρώτη συλλογή γίνεται μετά τις 15 Αυγούστου. Η μαστίχα αρχίζει να στερεοποιείται σε 15-20 μέρες μετά από το κέντημα. Τη μαζεύουν τις πρώτες πρωινές ώρες. Όταν η μαστίχα σταθεροποιηθεί αρχίζει το μάζεμα της με ένα ειδικό εργαλείο που λέγεται «τιμητήρι». Πρώτα συλλέγεται η χοντρή μαστίχα, «η πίτα» όπως ονομάζεται, από το «τραπέζι» και με το ίδιο εργαλείο συλλέγεται και η μαστίχα που έχει πήξει στον κορμό του δέντρου, τα λεγόμενα «δάκρυα», και αυτή που κρέμεται από τα κλαδιά (φλισκάρια). Η υπόλοιπη μαστίχα μαζεύεται με «σκούπες» ή με τα χέρια. Μετά χρησιμοποιώντας το πανέρι, η μαστίχα τοποθετείται σε ξύλινα κιβώτια και αποθηκεύεται σε δροσερούς χώρους όπου θα καθαριστεί για να παραδοθεί στον Συνεταιρισμό (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017).



Εικόνα 2.3.3.1. Η συλλογή της μαστίχας Χίου.

2.3.4 Δεύτερο Κέντημα

Μετά το πρώτο κέντημα (ρήνιασμα) ακολουθεί και ένας δεύτερος κύκλος χαράγματος για 5-6 εβδομάδες όπου ακολουθούνται οι ίδιες εργασίες με αυτές του πρώτου κεντήματος. Η διαδικασία αυτή κρατά μέχρι την τελευταία συλλογή του φθινοπώρου. Κάθε δέντρο πρέπει να κεντηθεί περίπου 10 με 12 φορές (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017).

2.3.5 Δεύτερο τελικό μάζεμα

Το δεύτερο μάζεμα γίνεται μετά τις 15 Σεπτεμβρίου οπότε και συλλέγονται όλα τα δάκρυα από τον κορμό του μαστιχόδενδρου και από το έδαφος. Κατά το δεύτερο μάζεμα συλλέγονται από το «τραπέζι» οι χοντρές σταγόνες μαστίχας και την υπόλοιπη μαστίχα την σκουπίζουν και την βάζουν σε τσουβάλια. Τελευταίες μαζεύουν τις σταγόνες που έχουν μείνει στα κλαδιά και τον κορμό του δένδρου. Τις λένε δακτυλιδόπετρες, δάκρυα και φλισκάρι. Η συγκομιδή μεταφέρεται στη συνέχεια σε δροσερές αποθήκες ώστε να μην τη ζεστάνει ο ήλιος και τη λιώσει. Το δεύτερο μάζεμα γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να συλλεχθούν ακόμα και τα πιο μικρά κομμάτια μαστίχας. Χαρακτηριστικό εξάλλου είναι ότι σκουπίζουν το έδαφος (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017) .

2.3.6 Πρώτη κατεργασία

Μετά την τελική συλλογή της μαστίχας αρχίζει η διαδικασία του καθαρίσματος. Ο κάθε παραγωγός συγκεντρώνει την παραγωγή του και κοσκινίζει τη μαστίχα, το λεγόμενο «ταχτάρισμα» για να την ξεχωρίσει από τα φύλλα, τα κλαδάκια και τα χώματα. Κατόπιν, αφού διαλύσει μέσα σε κρύο νερό σαπούνι, την ξεπλένει καλά και την απλώνει για να στεγνώσει. Όταν στεγνώσει η μαστίχα γίνεται το καθάρισμά της που είναι παραδοσιακά έργο των γυναικών. Με μυτερά μαχαίρια καθαρίζουν κάθε

κόκκο από τις ξένες ύλες που είναι κολλημένες επάνω. Αυτή είναι μια διαδικασία που ξεκινάει το φθινόπωρο και διαρκεί μέχρι την άνοιξη (www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry, 19/05/2017) .



Εικόνα 2.3.6.1. Το καθάρισμα της μαστίχας Χίου.

2.3 Χημική Σύσταση

2.3.1 Μαστιχέλαιο

Στην υγρή της μορφή, δηλαδή κατά τη διάρκεια έκκρισής της, η μαστίχα περιέχει 17-20% μαστιχέλαιο, ενώ τρεις μέρες μετά τη συλλογή της η παραπάνω περιεκτικότητα μειώνεται στο 14% [262]. Το ποσοστό μαστιχελαίου ελαττώνεται με την αύξηση παραμονής της μαστίχας, φαινόμενο το οποίο μπορεί να καθυστερήσει με τη ψύξη του προϊόντος

2.3.2 Τερπένια

Τα αιθέρια έλαια και οι ρητίνες περιέχουν μια μεγάλη ποικιλία τερπενίων. Συγκεκριμένα, τα αιθέρια έλαια αποτελούνται από πτητικά, χαμηλού μοριακού βάρους τερπένια, ενώ οι ρητίνες είναι μίγμα πτητικών και μη πτητικών τερπενίων [262]. Τα τερπένια είναι υδρογονάνθρακες φυτικής προέλευσης με ανθρακικό σκελετό ισοπρενίου $H_2C=C(CH_3)-CH=CH_2$ (2- μεθυλοβουταδιένιο1,3) ανοικτής αλυσού ή κυκλικό (μόνο- ή δικυκλικό). Από τα συστατικά του αιθέριου ελαίου φαίνεται πως το α-πιπένιο, το β-μυρκενίου, 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.

Τερπένια στη μαστίχα Χίου: μαστιχαδιενονικό οξύ, ισο-μαστιχαδιενονικό οξύ, ολεανονικό οξύ, τρουκαλλόλη, (8R)-3β,8-διυδροξυ-πολυποδα-13E,17E,21-τριένιο, β-αμυρόνη, β-αμυρίνη, ολεανονική αλδεΐδη, γερμανικόλη, λουπεόλη, διπτεροκαπρόλη, 3-οξυ-28-νορολεαν-12-έννη, 3-οξυ-28-νορλουμ-20(29)-έννη, 3-οξυ-δαμμαρα-20(21),24-διέννη, (8R)-3-οξυ-8-υδροξυπολυποδα-13E,17E,21-τριέννη, 28-υδροξυ-β-αμυρόνη, (20S)-3β-ακετοξυ-20-υδροξυδαμμαρα-24-έννη, 3β-υδροξυ-μαλαβαρικά-14(26),17E,21, τριέννη, μορονικό οξύ, ολεανολικό οξύ, μαστιχαδιενολικό οξύ, 3-επι-ισομαστιχαδιενολικό οξύ, 3-O-ακετυλ-3-επι-ισομαστιχαδιενολικό οξύ [263-265].

Σύσταση αιθέριου ελαίου μαστίχας: α-θουτζένιο, α-πινένιο, φενχένιο, καμφένιο, εξανάλη, β-πινένιο, σαμπινένιο, βερμπενένιο, μυρκένιο, δ-3-καρένιο, α-φελλανδρένιο, 1,4-κινεόλη, α-τερπινένιο, λεμονένιο, 1,8-κινεόλη, β-φελλανδρένιο, 2-πεντυλο-φουράνιο, cis-οκιμένιο, εποξειδίο του οκιμενίου, γ-τερπινένιο και trans-οκιμένιο, 2-βινυλο-3,5-διμεθυλοφουράνιο, π-κυμένιο, τερπινολένιο και 2-οκτανόλη, οκτανάλη, ο-κυμένιο, 6-μεθυλο-5-επτεν-2-όνη, 2-εννεανόνη, εννεανάλη, μεθυλο-ο-κρεσόλη, καμφοραλδεΐδη, περιλλένιο, δευδρο-π-κυμένιο, α-κοπαένιο, καμφόρα, πινοκαμφόρα, λιναλοόλη, οξικός λιναλυστέρας, δ-καδινένιο, οξικός βορνυλεστέρας, β-καρυοφυλλένιο, τερπινεν-4-όλη, 2-ενδεκανόνη, μυρτενάλη, trans-σαμπινόλη, trans-περιλλυλική αλκοόλη, trans-π-μενθα-2,8-διεν-1-όλη, οξικός χρυσανθενυλεστέρας, α-διυδρο-π-κυμεν-8-όλη, α-χουμουλένιο, καρβόνη, σαντανόλη, νεράλη, cis-περιλλυλική αλκοόλη, βερμπενόνη, γ-μουουρολένιο, α-τερπινεόλη, βορνεόλη, πιπεριτόνη, ναφθαλένιο, α-μουουρολένιο, γερανιάλη, α-διυδρο-κυμεν-8-όλη, cis-ανηθόλη, μυρτενάλη, trans-ανηθόλη, trans-καρβεόλη, π-κυμεν-8-όλη, 6,10-διμεθυλο-ενδεκα-5,9-διεν-2-όνη, κουμινυλική αλκοόλη, οξειδίο του καρυοφυλλενίου, ανησαλδεΐδη, μεθυλο-ευγενόλη, νερολιδόλη, cis-μεθυλο-ισοευγενόλη, trans-μεθυλο-ισοευγενόλη, διμυρκένιο βερατραλδεΐδη [266, 267].

2.3.3 Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες είναι μια μεγάλη ομάδα ενώσεων με ένα ή περισσότερα υδροξύλια απ'ευθείας συνδεδεμένα σε έναν ή περισσότερους αρωματικούς ή και ετεροκυκλικούς δακτυλίους. Είναι προϊόντα του δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών και η δομή τους μπορεί να είναι απλή, όπως είναι τα φαινολικά οξέα, μέχρι εξαιρετικά πολύπλοκη, όπως είναι οι ταννίνες. Οι πολυφαινόλες είναι εν μέρει

υπεύθυνες για τις οργανοληπτικές και διατροφικές ιδιότητες των τροφίμων. Η στυφή και πικρή γεύση των τροφίμων και ποτών εξαρτάται από την περιεκτικότητά τους σε αυτές.

Πολυφαινόλες στη μαστίχα Χίου: Το 2002, στα φύλλα του μαστιχόδενδρου προσδιορίζονται οι παρακάτω πολυφαινόλες: γαλλικό οξύ, 5-O-γαλλοϋλ-, 3,5-O-διγαλλοϋλ- και 3,4,5-O-τριγαλλοϋλ- κινινικό οξύ, (-) κατεχίνη, μυρισετίνη 3-O-ρουτινοσίδη και ραμνοσίδη, κερκετίνη 3-O-γλυκοσίδη, δελφινιδίνη 3-O-γλυκοσίδη και κυανιδίνη 3-O-γλυκοσίδη [268]. Το 2004 προσδιορίζεται η παρουσία πολυφαινολών και στη ρητίνη με τη μέθοδο αέριας χρωματογραφίας-μάζας (GC-MS) [269]. Συγκεκριμένα, ανιχνεύονται οι πολυφαινόλες τυροσόλη (375ng/g), π-υδροξυβενζοϊκό οξύ (136ng/g), π-υδροξυφαινυλοξικό οξύ (107ng/g) και βανιλλικό οξύ (41ng/g). Επίσης, υπάρχουν ίχνη σε γαλλικό οξύ και trans-κινναμικό οξύ.

2.4 Τα προϊόντα της μαστίχας

Τσίχλα: Σήμερα, η Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου (EMX) παράγει τη τσίχλα ΕΛΜΑ (Ελληνική Μαστίχα), η οποία περιέχει φυσική ρητίνη, μαλακτικές ουσίες και ζάχαρη ή τεχνητές γλυκαντικές ύλες (www.gummastic.gr, 19/5/2017).

Μαστιχέλαιο: Είναι το αιθέριο έλαιο, το οποίο λαμβάνεται από την απόσταξη της μαστίχας [262]. Εταιρείες καλλυντικών και αρωμάτων χρησιμοποιούν το μαστιχέλαιο τόσο ως άρωμα όσο και σταθεροποιητή αρώματος, ενώ η χρήση του στη μαγειρική, τη ζαχαροπλαστική και την παραγωγή συμπληρωμάτων διατροφής διαδίδεται ολοένα και περισσότερο. Η απόδοση σε μαστιχέλαιο εξαρτάται από την ποιότητα της μαστίχας.

Κολοφώνιο: Είναι η ρητινώδης ουσία που απομένει μετά την απομάκρυνση του αιθέριου ελαίου από την μαστίχα [262]. Χρησιμοποιείται για την παρασκευή χειρουργικών νημάτων (ράμματα), τα οποία απορροφώνται από τον οργανισμό με αποτέλεσμα να μην χρειάζεται επέμβαση κοπής τους. Επίσης, χρησιμοποιείται στην παρασκευή συνθετικού καουτσούκ, ελαστικών πλαστικών, τεχνητών δερμάτων, βερνικιών, χρωμάτων κλπ.

Μαστιχόνερο: Παραλαμβάνεται από τη μαστίχα μέσω απλής απόσταξης με ατμό (www.gummastic.gr, 19/5/2017). Το μαστιχόνερο αποστάζει μαζί με το φυσικό μαστιχέλαιο και διαχωρίζεται από την ελαιώδη φάση με απλή διαδικασία διαχωρισμού φάσεων. Είναι φυσικά αρωματισμένο νερό το οποίο μεταφέρει το

αυθεντικό άρωμα μαστίχας και όλες τις ευεργετικές της ιδιότητες, καθώς μικρή ποσότητα μαστιχελαίου είναι διαλυμένη σε αυτό. Χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό, την ενυδάτωση και την περιποίηση του προσώπου, ενώ συνίσταται και για χρήση στη μαγειρική, στην ζαχαροπλαστική και την αρτοποιία και ποτοποιία.

Κάψουλες μαστίχας: Το σκεύασμα έχει εγκριθεί από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων ως ειδικό τρόφιμο και χρησιμοποιείται για την υγιεινή του πεπτικού συστήματος.

Σκόνη μαστίχας: Η μαστίχα κυκλοφορεί στο εμπόριο με τη μορφή σκόνης αναμεμιγμένης με ινουλίνη σε αναλογία 6/4 (www.gummastic.gr). Το σκεύασμα προορίζεται για φαρμακευτική χρήση με σκοπό την προαγωγή της υγείας. Η προσθήκη ινουλίνης εμποδίζει τη συσσωμάτωση της σκόνης μαστίχας, διευκολύνοντας με αυτό τον τρόπο τη διασπορά της στο νερό και την κατάποση.

2.5 Οι ευεργετικές δράσεις της μαστίχας Χίου

2.5.1 Αντιοξειδωτική-Καρδιοπροστατευτική δράση

Η μελέτη της αντιοξειδωτικής δράση της ρητίνης ξεκίνησε το 2003 από τους Andrikopoulos et al [264], οι οποίοι εξέτασαν διαφορετικά κλάσματα και εκχυλίσματα του προϊόντος ως προς την οξείδωση της LDL in vitro. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μαστίχα αναστέλλει την οξειδωτική τροποποίηση της LDL από 75.3% έως 99.9% με τρόπο δόσοεξαρτώμενο, ενώ το εκχύλισμα μεθανόλης/νερού φαίνεται να είναι το πιο αποτελεσματικό.

Ακολούθως, οι Dedoussis et al [270], το 2004 μελέτησαν την επίδραση του μεθανολικού εκχυλίσματος μαστίχας σε καλλιέργεια με PBMC. Τα κύτταρα τα οποία ήταν εκτεθειμένα στην ox-LDL οδηγούνταν σε απόπτωση και νέκρωση, ανάλογα τον χρόνο της έκθεσης. Όταν τα κύτταρα καλλιεργήθηκαν με την ox-LDL και το πολικό εκχύλισμα ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε αναστολή και των δύο φαινομένων. Πιο συγκεκριμένα παρατήρησαν ότι η έκθεση των PBMC σε oxLDL προκαλεί κυτταροτοξικότητα ($60.1 \pm 2.0\%$ επιβίωση), αλλά αυτή αποτρέπεται μετά από προσθήκη εκχυλίσματος μαστίχας ($90.0 \pm 2.4\%$ επιβίωση). Ύστερα από ανάλυση κυτταρομετρίας ροής (FACS), η μείωση νέκρωσης των κυττάρων από 73.5% σε 4.04% σηματοδοτεί την αντιοξειδωτική προστασία της ρητίνης. Επιπλέον μέτρησαν την έκφραση του CD36, έναν υποδοχέα class B scavenger αφού έχει βρεθεί ότι είναι υποδοχέας της ox-LDL στα ενεργοποιημένα μακροφάγα και πιθανώς να παίζει καθοριστικό ρόλο στην δημιουργία των αφρωδών κυττάρων. Η ox-LDL μειώνει τα

επίπεδα της γλουταθειόνης (GSH) και ενισχύει την έκφραση του CD36. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το εκχύλισμα της μαστίχας Χίου αναγέννησε τα επίπεδα της GSH και μείωσε τα επίπεδα του CD36 ακόμα και σε επίπεδο mRNA. Επιπλέον το τριτερπενοειδές κλάσμα προκάλεσε αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων της GSH. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η αναγέννηση της GSH και η μείωση της έκφρασης του CD36 mRNA είναι οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα τριτερπένια της ρητίνης ασκούν την αντιοξειδωτική/αντιθηρογόνο τους δράση.

Η καρδιοπροστατευτική δράση της πρόσληψης της μαστίχας Χίου επιβεβαιώνεται τρία χρόνια αργότερα (2007) στην κλινική μελέτη των Triantafyllou et al [271], στην οποία συμμετείχαν 133 ασθενείς (40 άνδρες και 93 γυναίκες) με υψηλό λιπιδαιμικό προφίλ και ηλικία άνω των 50 ετών. Οι αιματολογικές εξετάσεις στο τέλος της παρέμβασης (18 μήνες) έδειξαν ότι το λιπιδαιμικό προφίλ των εθελοντών βελτιώθηκε σημαντικά ύστερα από ημερήσια κατανάλωση 5g μαστίχας (N=48) με τη μορφή εναιωρήματος σε νερό. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην ολική χοληστερόλη, στην LDL, στην αναλογία ολικής χοληστερόλης/HDL, στην λιποπρωτεΐνη α καθώς και στις απολιποπρωτεΐνες A-1 και -B ορού ($p<0.05$). Επιπλέον μειώθηκαν τα επίπεδα των τρανσαμινασών SGOT, SGPT και γ-GT. Τα επίπεδα της γλυκόζης, των τριγλυκερίδιων και της HDL παραμένουν αμετάβλητα. Χαμηλότερη δόση των 5g μαστίχας ημερησίως (N=85) δεν επιφέρει ευεργετικά αποτελέσματα.

Η μελέτη CHIOS-MASTIHA (2015), στην οποία συμμετείχαν 156 ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($>200\text{mg/dl}$) έδειξε ότι μετά από 8 εβδομάδες ημερήσιας κατανάλωσης 1g μαστίχας η ολική χοληστερόλη και τα επίπεδα της γλυκόζης μειώθηκαν [272]. Πιο συγκεκριμένα η ολική χοληστερόλη μειώθηκε κατά 11.5 mg/dl ($p<0.05$) και η γλυκόζη νηστείας κατά 4.5 mg/dl ($p<0.05$). Η επίδραση αυτή ήταν ισχυρότερη στους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ}>25$. Καμία επίδραση δεν παρατηρήθηκε στην LDL, στην HDL, στα τριγλυκερίδια, στο ουρικό οξύ και στην CRP.

2.5.2 Αντικαρκινική δράση

Αρκετές φυσικές διαιτητικές ενώσεις μπορούν να καθυστερήσουν, να αποτρέψουν ή να αναστρέψουν την ανάπτυξη των αδενωμάτων καθώς και την εξέλιξη από αδένωμα σε καρκίνωμα και αυτά τα γεγονότα έχουν συσχετιστεί με διαμόρφωση σηματοδοτικών καταρρακτών, γονιδιακή έκφραση που εμπλέκεται στη ρύθμιση του

κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης και της καταστολής της χρόνιας φλεγμονής, μετάστασης και αγγειογένεσης [273]. Πρώτοι, το 2005 οι Balan et al [274] δείχνουν ότι 50% αιθανολικό εκχύλισμα μαστίχας προκαλεί την απόπτωση των HCT116 καρκινικών κυττάρων του παχέους εντέρου *in vitro*. Οι Dimas et al [275] ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα σε μύες με καρκίνο του παχέος εντέρου επιβεβαιώνοντας τον αντινεοπλασματικό ρόλο της μαστίχας. Αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός δράσης, η ρητίνη φαίνεται να διεγείρει έναν καταρράκτη αντιδράσεων που καταλύεται από μια οικογένεια πρωτεασών, τις κασπάσες. Ως αποτέλεσμα, καταρκεματίζεται το DNA των καρκινικών κυττάρων και αυξάνεται ο ρυθμός απόπτωσής τους. Το αιθανολικό εκχύλισμα μαστίχας έχει παρόμοιες ιδιότητες, ενώ η παρατήρηση ότι τα κύτταρα εξακολουθούν να θανατώνονται ακόμα και απουσία μαστίχας μετά από αγωγή τριών ημερών, σημαίνει ότι η απόπτωση είναι πλέον προγραμματισμένη [276]. Παρόμοιος μηχανισμός δράσης διαπιστώθηκε και σε καρκινικά κύτταρα προστάτη [277-279].

2.5.3 Αντιφλεγμονώδης δράση

Η αντιφλεγμονώδης δράση της Μαστίχας οφείλεται στη μεγάλη ποικιλία των τερπενίων που περιέχει όπως είναι το ολεανόνιο, το ευφάνιο, η λουπεόλη, η α-τοκοφερόλη και οι πολυφαινόλες [269], με τις τελευταίες να σχετίζονται με την υποτασική δράση της μαστίχας. Όσον αφορά τους προτεινόμενους μηχανισμούς δράσης, στη μελέτη των Triantafyllou et al [280] η έγχυση μαστίχας *in vitro* σε λεία μυικά κύτταρα τα οποία είχαν υποστεί διέγερση παρουσία TNF-α οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη 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 δοσοεξαρτώμενη μείωση της παραγωγής υπεροξειδίου σε ενδοθηλιακά κύτταρα διεγερμένα παρουσία αγγειοτενσίνης II [281]. 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 [282].

Η νόσος Crohn είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος του γαστρεντερικού σωλήνα, άγνωστης αιτιολογίας. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η μαστίχα της Χίου ασκεί διάφορες βιολογικές ιδιότητες *in vitro* [270], σε πειραματικά ζωικά μοντέλα [283] και σε ανθρώπους [14]. Σύμφωνα με την πιλοτική μελέτη των Kaliora et al

[281], η ημερήσια πρόσληψη 2.2.g μαστίχας Χίου για τέσσερις εβδομάδες βελτίωσε την κλινική εικόνα ασθενών με νόσο Crohn ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Αποδείχτηκε ότι η μαστίχα ήταν αποτελεσματική στη ρύθμιση της φλεγμονής, μειώνοντας δείκτες φλεγμονής όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η CRP και ο TNF- α ($p < 0.05$), καθώς και στη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες, αυξάνοντας την αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος. Η επίδραση της ρητίνης στα απομονωμένα από τους παραπάνω ασθενείς PBMC και η δράση της ως αναστολέας του TNF- α επιβεβαιώνει τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της μαστίχας Χίου [281].

Επίσης, το 2011, οι Gioixari et al [284], εξετάζοντας ένα πειραματικό μοντέλο με TNBS-κολλίτιδα, παρατήρησαν ότι η MX μειώνει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-6 (intereukin-6), IL-8 (interleukin-8), TNF- α και διακυτταρικό συνδετικό μόριο (Intracellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) στο εντερικό επιθήλιο ποντικού, σε επίπεδο mRNA και προστατεύει το εντερικό επιθηλιακό φραγμό. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Papalois et al [285], αποδεικνύοντας την αντιφλεγμονώδη δράση της μαστίχας μέσω της απενεργοποίησης του NF- κ B και έτσι, την έκφραση αντιαποπτωτικών γονιδίων, την παρεμπόδιση της καταστροφής του ιστού και την προστασία του εντερικού φραγμού.

Η παθογένεση του αλλεργικού άσθματος χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αεραγωγών, ηωσινοφιλία και υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών (AHR). Σε μία μελέτη, οι Qiao et al [286] διερεύνησαν τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα της μαστίχας, στο αλλεργικό άσθμα. Σε ζωικό μοντέλο στο οποίο είχε γίνει επαγωγή ασθματικής αντίδρασης, μετά τη χορήγηση μαστίχας σε δόσεις 50 και 100 mg/kg σωματικού βάρους, η μαστίχα ανέστειλε σημαντικά την ηωσινοφιλία, μείωσε την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και παρατηρήθηκε καταστολή της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-5 και IL-13) και χημειοκινών.

2.5.4 Αντιμικροβιακή δράση

Η μαστίχα της Χίου είναι γνωστό εδώ και πολλούς αιώνες ως ένα αρχαίο φάρμακο για την κακοσμία του στόματος και οι αντιμικροβιακές της ιδιότητες έχουν καταδειχθεί έναντι διαφόρων βακτηριδίων, συμπεριλαμβανομένου του *Helicobacter pylori*, ενός gram αρνητικού και αερόβιου βακτηρίου που ευθύνεται για την εμφάνιση χρόνιας ενεργούς γαστρίτιδας, καθώς και μιας σειράς άλλων στομαχικών διαταραχών, όπως εξέλκωση, ατροφία, αδеноκαρκίνωμα και λέμφωμα [287]. Οι

πρώτες μελέτες που αφορούσαν τη χορήγηση μαστίχας σε αρουραίους με πειραματικά επαγόμενα γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη έδειξαν σημαντική μείωση της ελεύθερης οξύτητας [288]. Επιπλέον, μια διπλά τυφλή κλινική δοκιμή που διεξήχθη σε ασθενείς με συμπτωματικό και ενδοσκοπικά αποδεδειγμένο έλκος δωδεκαδακτύλου, έδειξε αυξημένη ανακούφιση από συμπτώματα σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 1g μαστίχας ημερησίως σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ έδειξε ενδοσκοπικά σημαντική επούλωση των πληγών στο 70% των ασθενών της ομάδας παρέμβασης ενώ μόλις στο 22 % των ασθενών στην ομάδα ελέγχου [289]. Το 1983, οι Barry Marshall και Robin Warren [290] πρότειναν ότι η γαστρική φλεγμονή και η πεπτική εξέλκωση ήταν αποτέλεσμα λοίμωξης που προκλήθηκε από τον *Helicobacter pylori*. Έχει αναφερθεί ότι η μαστίχα έχει σημαντικές *in vitro* αντιμικροβιακές και αντιμυκητιακές δράσεις. Πριν από μερικά χρόνια, αναφέρθηκε ειδικά ότι είναι αποτελεσματική κατά του *Helicobacter pylori in vitro* [291-293].

Ωστόσο η δράση της μαστίχας έναντι του *H. pylori in vivo* ήταν αντικείμενο μελετών με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα. Σε μια πιο πρόσφατη *in vivo* μελέτη της λοίμωξης από *H. Pylori*, η δραστηριότητα της μαστίχας συγκρίθηκε με τα αντιβιοτικά σχήματα εκρίζωσης και μετά από θεραπεία 7 ημερών δεν παρατηρήθηκε εξάλειψη του βακτηρίου από τα στομάχια των ποντικών που έλαβαν μαστίχα [294]. Τέλος, ασθενείς θετικοί στο *H. Pylori* υποβλήθηκαν σε αγωγή με κάψουλες μαστίχας για 7 ημέρες και όλοι παρέμειναν θετικοί από το *H. Pylori* μετά τη χορήγηση [295]. Οι δύο τελευταίες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν πρέπει να αναμένεται δραστηριότητα τύπου «αντιβιοτικού» από ακατέργαστη μαστίχα ενώ εκχύλισμα μαστίχας χωρίς πολυμερή μπορεί να είναι αποτελεσματικό στην μείωση του *H. Pylori* [263]. Παρόλα αυτά, ημερήσια πρόσληψη 0.75mg μαστίχας για 3 μήνες, φαίνεται να μειώνει τις αποικίες του *H. Pylori* σειράς SS1 στο στομάχο επιμολυσμένων μυών ($p=0.0024$), γεγονός που επιβεβαιώνεται και με ιστοπαθολογική εξέταση [263]. Το 2010 οι Dabos et al [296], σε μια τυχαποιημένη πιλοτική μελέτη με 52 ασθενείς επιβεβαιώνουν ότι η μαστίχα έχει αντιμικροβιακή δράση έναντι του *H. Pylori in vivo*.

Όσο αναφορά την προστατευτική δράση της Μαστίχας Χίου στη στοματική κοιλότητα, δεδομένα δείχνουν ότι η συστηματική μάζηση μαστίχας αφαιρεί ή περιορίζει σημαντικά το σχηματισμό των μικροβιακών πλακών. Με αυτόν τον τρόπο προλαμβάνεται η τερηδόνα και οι περιοδοντικές παθήσεις [297]. Επιπλέον σε ασθενείς με προχωρημένη τερηδόνα η μάζηση μαστίχας για 15min ελαττώνει το

συνολικό βακτηριακό φορτίο, ενώ στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p<0.05$) εμφανίζονται μετά από 135 λεπτά μάσησης [298].

Επιπλέον το μαστιχέλαιο εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητάς του σε μονοτερπένια καταπολεμά *in vitro* ποικιλία βακτηρίων που προσβάλλουν το πεπτικό σύστημα, όπως τα *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* και *Bacillus subtilis* [266].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Βασισμένοι στη γνώση ότι η Μαστίχα Χίου είναι μια φυσική ρητίνη με πληθώρα βιοδραστικών φυτοχημικών συστατικών με τεκμηριωμένες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, **η αρχική υπόθεση στην παρούσα εργασία** ήταν η εν δυνάμει ευεργετική επίδραση του προϊόντος στην υγεία του ήπατος ασθενών με NAFLD/NASH.

Έτσι, **σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας** υπήρξε η εφαρμογή ενός κλινικού πρωτοκόλλου σχεδιασμένου για τη διερεύνηση της επίδρασης ημερήσιας πρόσληψης διατροφικού συμπληρώματος με Μαστίχα Χίου έναντι εικονικού φαρμάκου σε βιοδείκτες της υγείας του ήπατος παχύσαρκων ασθενών με NAFLD/NASH. Η χρονική διάρκεια χορήγησης του συμπληρώματος ορίστηκε σε έξι μήνες. Στους 3 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης αξιολογήθηκαν οι μεταβολές των δεικτών φλεγμονής και ίνωσης :

- NFS και FIB-4 scores
- γ-GT, ALT, AST

Επιπλέον αξιολογήθηκε η γλυκόζη νηστείας, η ινσουλίνη, καθώς και ο δείκτης HOMA-IR.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Σχεδιασμός της μελέτης και διατύπωση καταληκτικών σημείων

4.1.1 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.

4.1.2 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.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία είναι η βελτίωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων, η μείωση των επιπέδων δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και η επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου, 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 με βάση το γενετικό τους προφίλ και την παρουσία συγκεκριμένων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών, η μελέτη επιγενετικών αλλαγών, η σύγκριση του μεταβολομικού/μεταβολονομικού αποτυπώματος, η καταγραφή τυχόν αλλαγών στη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας, οι αλλαγές στο σωματικό βάρος ή/και στο % ποσοστό σωματικού λίπους ή/και στην κατανομή αυτού, 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 εξέλιξης 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 22 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.

4.2 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/m² και επιβεβαιωμένη με τη βοήθεια μαγνητικής τομογραφίας και με χρήση της τεχνολογίας LiverMultiScan NAFLD/NASH

4.3 Διεξαγωγή μελέτης

4.3.1 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.

4.3.2 Τρόπος δειγματοληψίας

Δυνητικά υποψήφιοι εθελοντές, νοσηλευόμενοι 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 Χαροκοπείου 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.

4.3.3 Στρατολόγηση ασθενών

Όσο αναφορά την Ελλάδα, στη μελέτη συμμετείχαν 22 ασθενείς με NAFLD/NASH οι οποίοι εντάχθηκαν είτε στην ομάδα παρέμβασης (n=11) είτε στην ομάδα ελέγχου (n=11) με τυχαιοποιημένο τρόπο.

Κριτήρια εισαγωγής

- 18 έτη < Ηλικία < 67 έτη
- επιβεβαιωμένη NAFLD/NASH
- ΔΜΣ > 30 Kg/m²

- LIF score >2 ή LIF score >1 και ≥ 2 τομές MRI με LIF 2-3 > 30%.

Κριτήρια αποκλεισμού

- Λήψη ηπατοτοξικής φαρμακευτικής αγωγής, συνυπάρχουσα ηπατική νόσος
- Αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης
- Υπερθυρεοειδισμός ή υποθυρεοειδισμός, υποφυσιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο Cushing
- Κατάχρηση αλκοόλ ή ουσιών
- Κλινικά ή βιοχημικά επιβεβαιωμένη συστηματική 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
- Λήψη αντιβιοτικής αγωγής τους τελευταίους 2 μήνες
- Αλλαγές σε θεραπεία, 3 μήνες πριν την παρέμβαση ή κατά τη διάρκεια της παρέμβασης π.χ υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης

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. Οι ασθενείς με υπέρταση εγκρίνονται εφόσον έχουν 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. 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. Από όλους τους ασθενείς ελήφθη γραπτή συγκατάθεση για την εθελοντική τους συμμετοχή στην εξάμηνη παρέμβαση.

4.3.4 Διάρκεια παρέμβασης

Η συμμετοχή στο ερευνητικό πρωτόκολλο ολοκληρώνεται μετά το πέρας 6 μηνών. Στο τέλος της παρέμβασης θα επαναληφθούν: ανθρωπομετρικές μετρήσεις, MRI, μέτρηση αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας καθώς και όλες οι εργαστηριακές αναλύσεις (Πίνακας 4.3.4.1.).

Πίνακας 4.3.4.1 Σχεδιάγραμμα του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

ΠΛΑΝΟ ΕΠΙΣΚΕΥΕΩΝ	1 ^η ΕΠΙΣΚΕΥΗ	2 ^η ΕΠΙΣΚΕΥΗ	ΕΠΙΣΚΕΥΕΙΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ			4 ^η ΕΠΙΣΚΕΥΗ
ΜΗΝΑΣ	1	2	3 (3 ^η επίσκεψη)	4	5	6
Συγκατάθεση	X					
Χορήγηση verum ή placebo		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
OGTT		X				X
Συλλογή αίματος (ορός, πλάσμα, ερυθροκύτταρα, DNA)		X				X
Δείγμα κοπράνων		X				X
Συμμόρφωση στο πρωτόκολλο			X	X	X	X
Δυσάρεστες παρενέργειες			X	X	X	X

4.4 Χαρακτηρισμός πληθυσμού ασθενών

4.4.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Στην αρχή της παρέμβασης (baseline) σε όλους του συμμετέχοντες πραγματοποιείται 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.

4.4.2 Ερωτηματολόγια

1. Ιατρικό ιστορικό – Δημογραφικά χαρακτηριστικά – Καπνιστικές συνήθειες

Σε αυτό το ερωτηματολόγιο λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με το ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, ιστορικό εμμηνορρυσίας για τις γυναίκες, πιθανή φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν τα άτομα, καπνιστικές συνήθειες και δημογραφικά χαρακτηριστικά

2. Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιείται 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. Το ερωτηματολόγιο IPAQ-Long (εκτενής μορφή 7 ημερών) συμπληρώνεται 2 φορές, στην έναρξη και στη λήξη της παρέμβασης μετά από 6 μήνες. Επιπλέον συμπληρώνεται και το ερωτηματολόγιο IPAQ-Short (σύντομη τηλεφωνική μορφή τελευταίων 7 ημερών) 3 μήνες από την έναρξη της παρέμβασης.

3. Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών- Διατροφικές συστάσεις

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. 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. 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.

4. Ερωτηματολόγιο FINDRISK

Με τη χρήση του ερωτηματολογίου FINDRISK εκτιμάται εξατομικευμένα ο κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2.

4.4.3 Αξιολόγηση αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας

Η αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης και καρδιακής συχνότητας αξιολογήθηκε με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο.

4.5 Μαγνητική Τομογραφία (MRI)

Τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας 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.

4.6 Εργαστηριακές αναλύσεις

Πραγματοποιήθηκε αιμοληψία τόσο για την γενική αίματος όσο και για την περαιτέρω αξιολόγηση του βιοχημικού προφίλ καθενός εκ των υποψηφίων – μέτρηση

ολικής, HDL, LDL χοληστερόλης, TGs, γ-GT καθώς και μέτρηση γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης, υπολογισμός HOMA-IR (homeostasis model assesment) και καμπύλη γλυκόζης (OGTT) [83]. Προσδιορίστηκαν οι βιοχημικοί δείκτες: AST, ALT και αλβουμίνη, οι οποίοι απαιτούνται για τον υπολογισμό των NFS και FIB-4 scores, σύμφωνα με τις εξισώσεις (1) και (2). Επιπλέον πραγματοποιήθηκε 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.

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

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

4.7 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.

4.8 Παράλληλη φαρμακευτική αγωγή

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

4.9 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.

4.10 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. 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)

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.

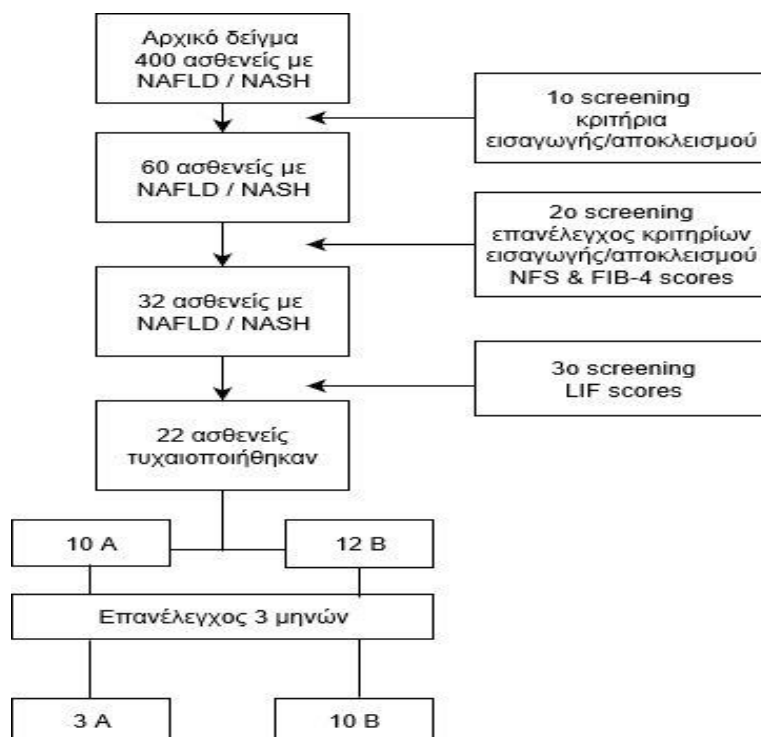
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο : ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την στατιστική ανάλυση των δεδομένων αρχικά πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας κατά Shapiro και λόγω της παρουσίας μη κανονικής κατανομής, στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχέτισης κατά Spearman. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%, και όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό εργαλείο SPSS version 23.0.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο : ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6.1 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 ο ΔΜΣ και η ηλικία των υποψηφίων, επιλέχθηκαν 32 από τους 60 προκειμένου να πραγματοποιήσουν μαγνητική τομογραφία (MRI) ώστε να υπολογιστεί το εξατομικευμένο LIF score τους και να κριθεί η καταλληλότητα συμμετοχής τους στη μελέτη. Από τους 32 υποψήφιους εθελοντές οι 19 ήταν διαγνωσμένοι με υπέρηχο (US), 1 εθελοντής ήταν διαγνωσμένος με βιοψία ήπατος ενώ οι υπόλοιποι 12 ήταν μη διαγνωσμένοι. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας, 22 άτομα κρίθηκαν κατάλληλα για συμμετοχή στη μελέτη, με βάση τα εκτιμώμενα LIF scores και το % ποσοστό λίπους, ενώ 10 αποκλείστηκαν από το πρωτόκολλο. Τελικά στην μελέτη επιλέχθηκαν 22 άτομα και τυχαιοποιήθηκαν είτε στην ομάδα Α είτε στην ομάδα Β. Στους 3 μήνες από την έναρξη της παρέμβασης, 13 εθελοντές προσήλθαν μέχρι στιγμής για το 3μηνο επανέλεγχο και αναμένονται άλλοι 4, ενώ 5 εθελοντές αποχώρησαν από την μελέτη λόγω δικιάς τους επιθυμίας. Επομένως, μέχρι στιγμής στον επανέλεγχο προσήλθαν 3 άτομα από την ομάδα Α και 10 άτομα από την ομάδα Β (Σχήμα 6.1.1).



Σχήμα 6.1.1 Διάγραμμα ροής διαδικασίας στρατολόγησης εθελοντών.

6.2 Ποιοτικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Όσον αφορά τα ποιοτικά περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, η πλειοψηφία των εθελοντών δηλώνουν πρώην καπνιστές (36%), ενώ ισόποσο ποσοστό εθελοντών δηλώνουν είτε καπνιστές (32%) είτε μη καπνιστές (32%). Όσον αναφορά τις καπνιστικές συνήθειες του πληθυσμού, φαίνεται να υπάρχει μία θετική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της σοβαρότητας της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD, επιταχύνοντας ενδεχομένως την εξέλιξη της νόσου.



Σχήμα 6.2.1 : Αποτύπωση των καπνιστικών συνηθειών του δείγματος.

Αναφορικά με το μορφωτικό επίπεδο των εθελοντών, παρατηρείται υψηλό μορφωτικό επίπεδο στην πλειοψηφία του δείγματος (59%) ενώ μόνο το 5% ανήκει στην κατηγορία του χαμηλού μορφωτικού επιπέδου.



Σχήμα 6.2.2: Αποτύπωση του μορφωτικού επιπέδου δείγματος.

Το είδος της εργασιακής απασχόλησης του δείγματος ποικίλει, με την πλειοψηφία αυτών να απασχολούνται στον ιδιωτικό τομέα (55%), ενώ ακολουθεί κατά σειρά η απασχόληση στον δημόσιο τομέα (23%), στη συνέχεια οι συνταξιούχοι (9%) και οι άνεργοι (9%), και τέλος η απασχόληση με τα οικιακά (4%).



Σχήμα 6.2.3: Αποτύπωση της απασχόλησης του δείγματος.

Τέλος, σε ό,τι αφορά την παράλληλη φαρμακευτική αγωγή, η πλειοψηφία των εθελοντών (12/22) δεν λαμβάνει καμία φαρμακευτική αγωγή, μόλις 1 άτομο λαμβάνει μόνο στατίνες (σταθερή φαρμακευτική αγωγή >3 μήνες), 6/22 εθελοντές

λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή εκ των οποίων οι 3 εθελοντές λαμβάνουν φάρμακα και για άλλες αιτίες (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, άπνοια ύπνου, θρόμβωση, αρρυθμία, προστάτης) και 3/12 λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για άλλους λόγους. Οι εθελοντές υπό υπερτασική αγωγή λαμβάνουν σταθερή φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον 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.

6.3 Ποσοτικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Πίνακας 6.3.1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος στον χρόνο 0.

Μεταβλητές	NAFLD/NASH Ασθενείς (n = 22)
Ηλικία (έτη)	48.7 ± 7.7
Φύλο – άνδρες n (%)	13 (59%)
Σωματικό Βάρος(kg)	110.4 ± 21.9
ΔΜΣ (Kg/m ²)	36.4 ± 9.2
Περίμετρος Μέσης (cm)	120 ± 12
Λόγος Περιφέρειας Μέσης/Ισχύου	1 ± 0.1
Σωματικό Λίπος (kg)	39.7 ± 7.2
Σωματικό Λίπος (%)	44 ± 12.5
Μυική Μάζα (kg)	63.1 ± 14
Μυική Μάζα (%)	57.3 ± 6.8
Οστική Μάζα (kg)	3.3 ± 0.7
Οστική Μάζα (%)	3.3 ± 0.7
Ενδοσπλαχνικό Λίπος	17 ± 6

Στον **Πίνακα 6.3.1** παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 49 έτη, ενώ η πλειονότητα των συμμετεχόντων είναι ανδρικού φύλου (59%). Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από άτομα παχύσαρκα, με ΔΜΣ $36.4 \pm 9.2 \text{ kg/m}^2$ και όλοι εμφανίζουν κεντρική παχυσαρκία, με αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης ($110,4 \pm 21.9 \text{ cm}$).

Πίνακας 6.3.2. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος στον χρόνο 0.

Μεταβλητές	ΜΟ $\pm$ Τυπική απόκλιση	Εύρος
Γλυκόζη (mg/dl)	101.6 ± 6.9	(85 - 111)
Ινσουλίνη (μIU/ml)	26.5 ± 18.7	(11.3 – 87.5)
HOMA-IR	6.73 ± 4.86	(2.59 – 21.82)
FINDRISK score	12 ± 2	(7 – 18)
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	150 ± 75	(62 - 325)
Ολική χοληστερόλη	195 ± 24	(147 – 224)
HDL-χοληστερόλη	48 ± 11	(33 - 84)
LDL-χοληστερόλη	117 ± 23	(56 – 151)
Σίδηρος (ug/dl)	84 ± 23	(42 – 147)
Φερριτίνη (ng/ml)	98 ± 67	(16 – 226)
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	130 ± 17	(107 – 179)
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	79 ± 10	(66 - 110)

Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του δείγματος (**Πίνακας 6.3.2**) ο μέσος όρος των εθελοντών παρουσιάζει υψηλές τιμές HOMA-IR, υποδεικνύοντας την παρουσία ισχυρής ινσουλινοαντίστασης, το οποίο είναι λογικό αφού αποτελεί βασικό μηχανισμό στην παθοφυσιολογία της NAFLD. Η μέση τιμή του FINDRISK score είναι 12 ± 2 , εκτιμώντας ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΔ2 στην επόμενη δεκαετία

είναι μέτριος (εκτιμάται ότι 1 στα 6 άτομα θα αναπτύξουν τη νόσο). Όσο αναφορά τα τριγλυκερίδια και την ολική χοληστερόλη παρατηρούμε φυσιολογικά επίπεδα στην πλειονότητα του δείγματος. Η HDL - χοληστερόλη εμφανίζεται μη φυσιολογική σε 4 γυναίκες (<50 mg/dl) και μόλις σε έναν άνδρα (<40 mg/dl). Η τιμή της LDL - χοληστερόλης εμφανίζεται μετρίως αυξημένη ενώ η φερριτίνη και ο σίδηρος εντός φυσιολογικών ορίων.

Πίνακας 6.3.3. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος στον χρόνο 0.

Μεταβλητές	ΜΟ ± Τυπική απόκλιση	Εύρος	Τιμές αναφοράς
ALT (iu/l)	30 ± 13	(5 - 58)	11 - 43
AST (iu/l)	21 ± 6	(9 - 37)	11 - 38
γ- GT (iu/l)	50 ± 69	(11 - 326)	Γυναίκες: 8 - 35 Άνδρες : 10 - 60
Αλβουμίνη (g/dl)	4.6 ± 0.2	(4.2 - 5.2)	3.0 - 5.0
Αιμοπετάλια (x10 ⁹ /l)	286 ± 62	(192 - 404)	150 - 450

Σύμφωνα με τον Πίνακα 6.3.3 παρατηρούμε ότι τόσο οι τιμές της ALT όσο και της AST εμφανίζονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Και οι δύο αυτοί βιοδείκτες και ειδικά η ALT χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πράξη ως ένδειξη ηπατικής βλάβης [299]. Μελέτες έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας στεατοηπατίτιδας και των αυξημένων επιπέδων ALT, αλλά άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι μερικοί ασθενείς με NAFLD παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές ALT στον ορό. Για παράδειγμα σε μία μελέτη με 2287 άτομα από διαφορετικές φυλές, περίπου το 1/3 του πληθυσμού είχε ηπατική στεατώση, εκ των οποίων το 79% εμφάνιζε φυσιολογικά επίπεδα ALT [131].

Επιπλέον η γ-GT στην πλειονότητα των εθελοντών εμφανίζεται εντός φυσιολογικών ορίων. Ο προσδιορισμός της γ-GT βοηθά στην διάγνωση βλαβών στο ήπαρ αλλά και στην πρόγνωση της ηπατικής νόσου πέρα από τη συσχέτισή του με βλάβες στα χοληφόρα και με την αλκαλική φωσφατάση [300].

Τα επίπεδα της αλβουμίνης επίσης εμφανίζονται σε φυσιολογικά επίπεδα. Σε διάφορες μελέτες η αλβουμίνη έχει συσχετιστεί με την στεατοηπατίτιδα, την προχωρημένη ίνωση και την κίρρωση. Οι Suzuki et al ανέφεραν ότι οι ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ίνωση (στάδιο 3-4) εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης στον ορό συγκριτικά με ασθενείς σε πρώιμα στάδια [301].

Τέλος ο αριθμός των αιμοπεταλίων επίσης εμφανίζεται εντός φυσιολογικών τιμών, αλλά τείνει προς τα χαμηλότερα φυσιολογικά όρια. Σε μία μελέτη με ασθενείς με NAFLD από 9 ηπατολογικά κέντρα στην Ιαπωνία, έδειξαν ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται γραμμικά με παράλληλη αύξηση της ηπατικής ίνωσης ιστολογικά [302].

➤ Αποτελέσματα Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI)

Στον παρακάτω Πίνακα 6.3.4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) των 32 εθελοντών από τα οποία επιλέχθηκαν τα άτομα εισαγωγής στην μελέτη με βάση τα εκτιμώμενα LIF score και το % ποσοστό λίπους του ήπατος.

Πίνακας 6.3.4. Αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στον χρόνο 0.

Μεταβλητές	ΜΟ ± Τυπική απόκλιση	Τιμές αναφοράς
LIF score	2.48 ± 0.95	0-1 απουσία ηπατικής νόσου 1-2 ήπια ηπατική νόσος 2-3 μέτρια ηπατική νόσος 3-4 σοβαρή ηπατική νόσος
Ηπατικό Λιπιδικό Περιεχόμενο %	13.9 ± 8.1	< 5.6
Ηπατικός Σίδηρος (mg/g ²)	1.4 ± 0.1	< 1.8

Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του LIF score είναι 2.48 ± 0.95 υποδηλώνοντας την παρουσία μέτριας ηπατικής νόσου. Το ηπατικό λιπιδικό περιεχόμενο % εμφανίζεται αυξημένο συγκριτικά με τις φυσιολογικές τιμές (<5.6) ενώ η μέση τιμή του ηπατικού σιδήρου εμφανίζεται εντός των φυσιολογικών ορίων.

Στον παρακάτω Πίνακα 6.3.5 πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση των 32 εθελοντών με βάση τα LIF score. Οι εθελοντές στην ομάδα με LIF score 0-1 αποκλείστηκαν από την μελέτη, ενώ η πλειοψηφία των εθελοντών (41%) εμφάνισαν LIF score 1-2, ακολουθούμενοι από 36% (LIF 3-4) και 32% (LIF 2-3). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι όσο αυξάνει η τιμή του LIF score, παρατηρείται σταδιακή αύξηση τόσο του ΔΜΣ όσο και του % ποσοστού λίπους του ήπατος.

Πίνακας 6.3.5. Κατηγοριοποίηση των 32 εθελοντών με βάση το LIF score.

	LIF 0-1	LIF 1-2	LIF 2-3	LIF 3-4
Ασθενείς n=32 (%)	n=8 (36%)	n=9 (41%)	n=7 (32%)	n=8 (36%)
ΔΜΣ	31 ± 3	32 ± 3	37 ± 7	38 ± 4
Ηπατικό Λιπιδικό Περιεχόμενο %	5 ± 1.8	6.5 ± 2.2	11.6 ± 4.7	22.4 ± 5.6

Σύμφωνα με τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη, απαιτείται είτε LIF score > 2 είτε τουλάχιστον 2 τομές του ήπατος με LIF(2-3) > 30%. Στην πλειοψηφία των εθελοντών (22/32) ελέχθηκαν 4 τομές, σε 7 εθελοντές ελέχθησαν 3 τομές ενώ μόνο σε 3 άτομα ελέχθησαν 2 τομές. Για παράδειγμα σε έναν εθελοντή με σχετικά χαμηλό LIF score (=1.32), όταν ελέχθησαν οι τομές του ήπατος αναλυτικά, παρατηρήθηκε ότι σε 2 τομές εμφάνιζε LIF(2-4) = 44% και 51%, σε μία τομή LIF(2-4) = 34% και στην 4^η τομή LIF(2-4) = 22%. Επομένως, κρίνεται σκόπιμος ο έλεγχος του LIF score σε μεμονωμένες τομές επιπρόσθετα του συνολικού LIF score σε κάθε εθελοντή για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

➤ **NFS score, FIB-4 score στους 22 εθελοντές**

Πίνακας 6.3.6. Κατηγοριοποίηση των εθελοντών με βάση το NFS score.

NFS score			
Κατωφλικές τιμές	-1.445 <	-1.455 < x < 0.676	> 0.676
Δείγμα (n=22)	n = 17	n = 5	n = 0

Στον Πίνακα 6.3.5 παρατηρούμε ότι το 77% των εθελοντών εμφανίζει τιμές NFS score -1.445 < υποδηλώνοντας χαμηλή πιθανότητα ίνωσης ενώ κανένας εθελοντής δεν εμφανίζει score > 0.676 (υψηλή πιθανότητα ίνωσης).

Πίνακας 6.3.7. Κατηγοριοποίηση των εθελοντών με βάση το FIB-4 score.

FIB-4 score			
Κατωφλικές τιμές	1.45 <	1.45 < x < 3.25	> 3.25
Δείγμα (n=22)	n = 22	n = 0	n = 0

Αντίστοιχα στον Πίνακα 6.3.6 όλοι οι εθελοντές (100%) εμφανίζουν FIB-4 score $1.45 <$ υποδηλώνοντας χαμηλή πιθανότητα ίνωσης.

6.4 Συσχετίσεις

Πίνακας 6.4.1: Αποτελέσματα ελέγχου συσχέτισης κατά Spearman για τους 32 εθελοντές που πραγματοποίησαν μαγνητική τομογραφία (MRI) στον χρόνο 0.

LIF score		
Μεταβλητή	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
Ηλικία	-0.200	0.281
Φύλο	-0.279	0.129
ΔΜΣ(kg/m ²)	0.511*	0.003
Σωματικό Βάρος (kg)	0.447*	0.013
Λιπώδης Ιστός (kg)	0.392*	0.032
Λιπώδης Ιστός %	0.527*	0.003
Περιφέρεια Μέσης (cm)	0.423*	0.020
Περιφέρεια Ισχύου (cm)	0.446*	0.013
Λόγος Περιφέρειας Μέσης/Ισχύου	0.160*	0.399

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχέτισης κατά Spearman μεταξύ του LIF score και των διαφόρων μεταβλητών (**Πίνακας 6.4.1**), στους 32 ασθενείς που πραγματοποίησαν μαγνητική τομογραφία (MRI). Το LIF score συνιστά ένα νέο εργαλείο του οποίου η καταλληλότητα ως προς τον εντοπισμό εκείνων των ατόμων με NAFLD/NASH είναι υπό διερεύνηση. Παρατηρήθηκε μία μέτρια στατιστικά σημαντική συσχέτιση του LIF score με τον ΔΜΣ, το σωματικό βάρος, τον λιπώδη ιστό, την περιφέρεια μέσης και ισχύου, αλλά όχι με τον λόγο περιφέρειας μέσης/ισχύου, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με την ηλικία και το φύλο.

Πίνακας 4.4.1: Αποτελέσματα ελέγχου συσχέτισης κατά Spearman για τους 32 εθελοντές που πραγματοποίησαν μαγνητική τομογραφία (MRI) στον χρόνο 0.

LIF score		
Μεταβλητή	Συντελεστής συσχέτισης	p-value
NFS	-0.153	0.412
FIB 4	-0.227	0.219
AST (iu/l)	0.041	0.829
ALT (iu/l)	0.156	0.402
γ – GT (iul)	0.264	0.152
Ηπατικό Λιπιδικό Περιεχόμενο %	0.575*	0.001

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του LIF score και των NFS και FIB-4 scores. Επίσης ούτε με την AST, την ALT και γ- GT παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Ωστόσο παρατηρήθηκε μια μέτρια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το % ηπατικό λιπιδικό περιεχόμενο, εικάζοντας ότι πιθανά να είναι ένα κατάλληλο εργαλείο ως προς την ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης.

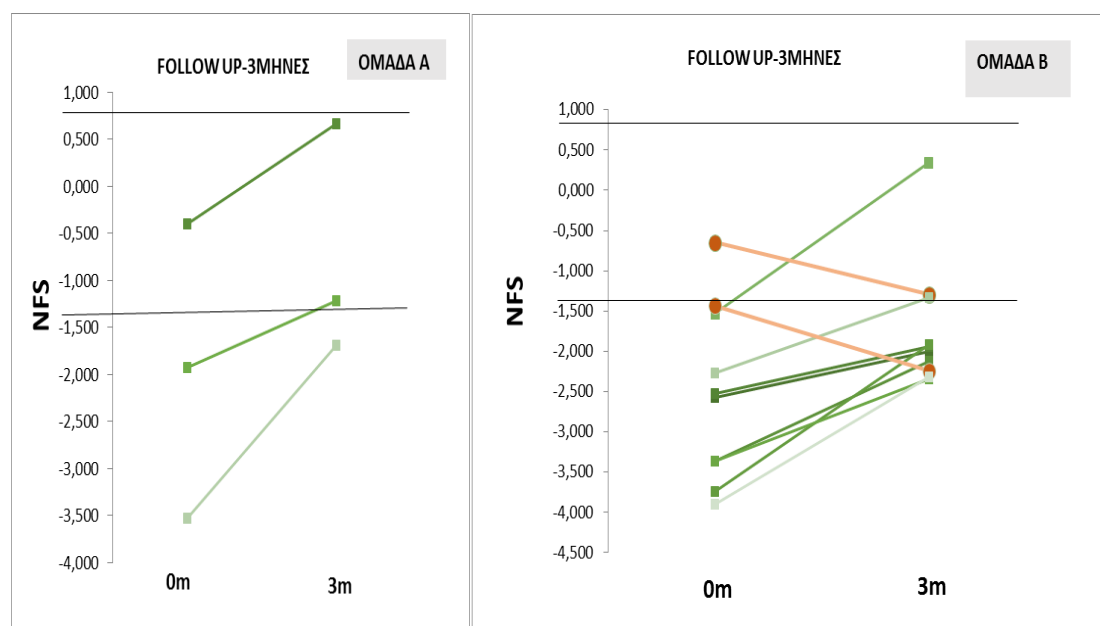
6.5 Διαιτητική πρόσληψη

Πίνακας 6.5.1 Διαιτητική πρόσληψη των 22 εθελοντών στον χρόνο 0.

	ΜΟ ± Τυπική απόκλιση	Εύρος
Συνολική Ενεργειακή Πρόσληψη (kcal)	2089 ± 605	1013 - 3617
Υδατάνθρακες %	42.7 ± 8.1	26.1 – 62.2
Πρωτεΐνη %	16.5 ± 3.8	10.2 – 23.3
Λίπος %	40.1 ± 5.8	27.2 – 53.5
Διαιτητικές ίνες (g)	21 ± 10	5 - 42
Μονοακόρεστα λ.ο (g)	42 ± 18	22 – 105
Πολυακόρεστα λ.ο (g)	14 ± 6	6 – 29
Κορεσμένα λ.ο (g)	28 ± 14	9 – 66
Τρανς λ.ο (g)	0.77 ± 0.68	0.10 – 2.42

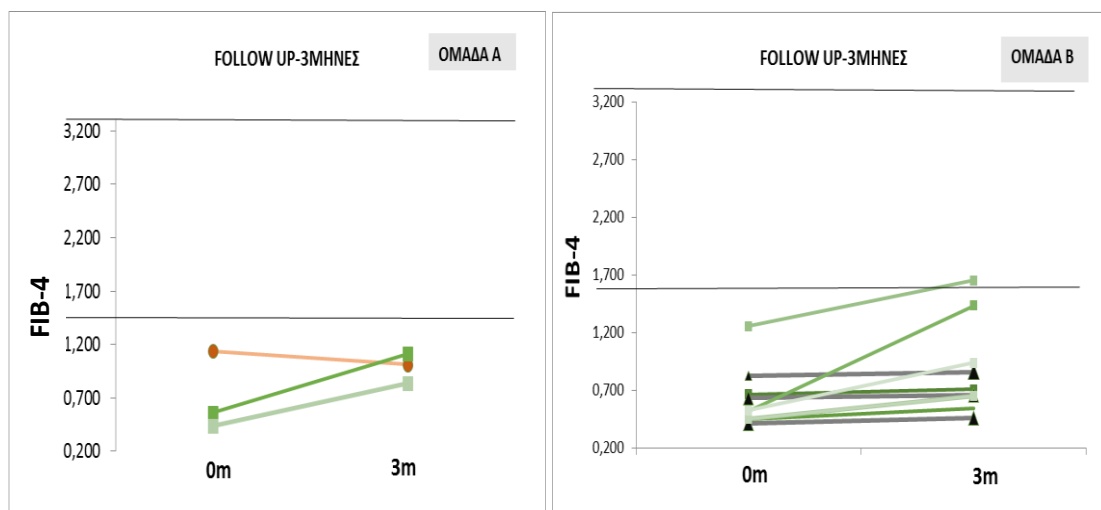
Χοληστερόλη (mg)	222 ± 151	0 – 590
Γλυκόζη (g)	10 ± 4	2 – 19
Φρουκτόζη (g)	13 ± 7	2 – 30
Σουκρόζη (g)	13 ± 8	1 – 29
Ολικά σάκχαρα (g)	62 ± 20	25 – 93

6.6 Αποτελέσματα 3μηνου επανελέγχου



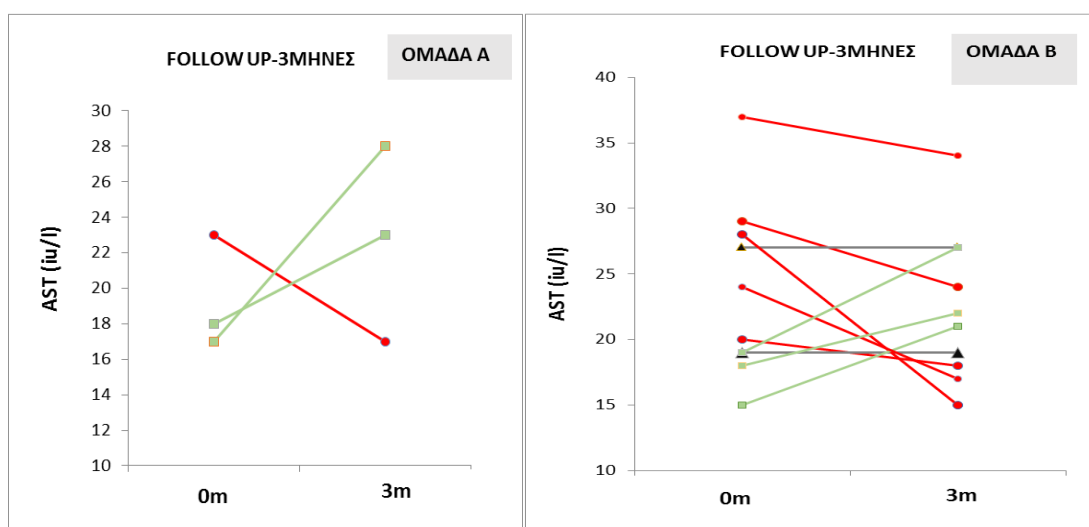
Σχήμα 6.6.1. Μεταβολές του NFS score στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.

Στην ομάδα Α παρατηρήθηκε και στους 3 εθελοντές αύξηση του NFS score. Στην ομάδα Β παρατηρήθηκε αύξηση του NFS score σε 8 εθελοντές ενώ μόλις σε 2 εθελοντές παρατηρήθηκε μείωση. Παρόλα αυτά σε καμία από τις δύο ομάδες δεν παρατηρήθηκε NFS > 0.676 το οποίο υποδηλώνει αυξημένη πιθανότητα ίνωσης.



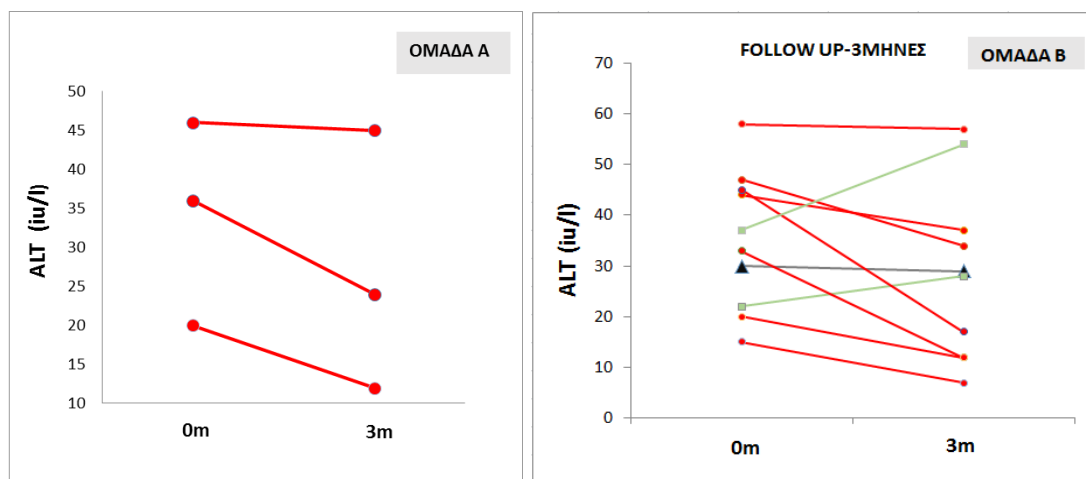
Σχήμα 6.6.2. Μεταβολές του FIB-4 score στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.

Στην ομάδα A παρατηρήθηκε αύξηση του FIB-4 score σε 2 εθελοντές ενώ μειώθηκε σε έναν εθελοντή. Αντίστοιχα στην ομάδα B παρατηρήθηκε αύξηση σε 7 εθελοντές ενώ παρέμεινε σταθερή η τιμή του FIB-4 σε 3 εθελοντές.



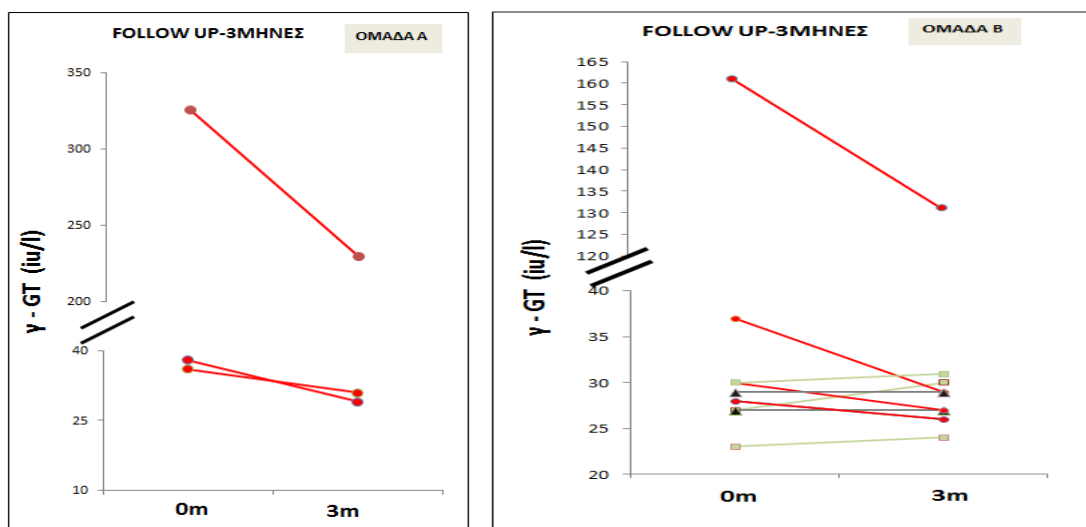
Σχήμα 6.6.3. Μεταβολές της AST στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.

Όσον αφορά τα επίπεδα της AST στον ορό, στην ομάδα A παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων σε 2 εθελοντές, ενώ μειώθηκε σε έναν εθελοντή κατά 26%. Αντίστοιχα στην ομάδα B παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων της AST στο 50% των εθελοντών. Τέλος σε 3 άτομα παρατηρήθηκε αύξηση ενώ σε 2 άτομα δεν παρατηρήθηκε κάποια μεταβολή.



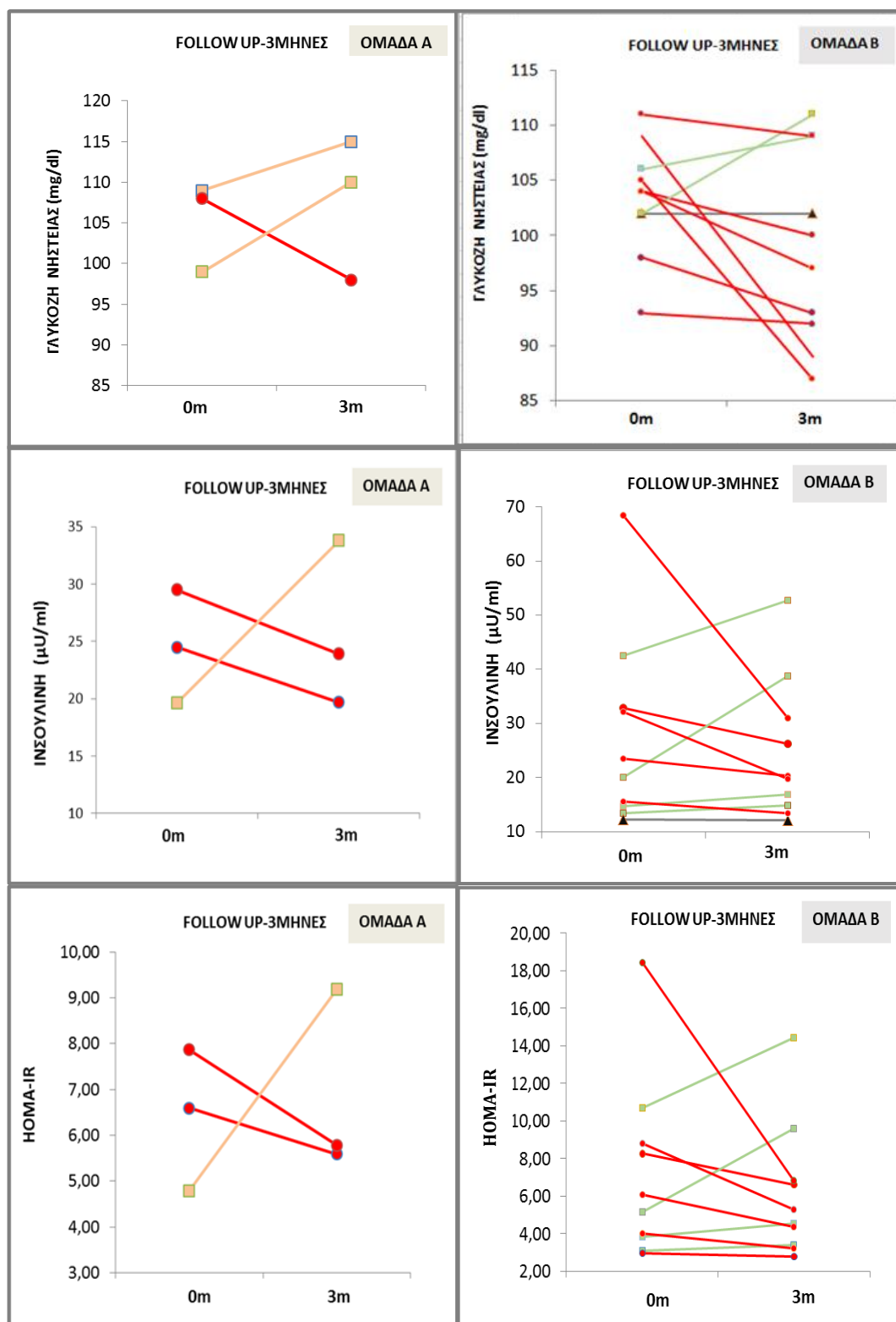
Σχήμα 6.6.4. Μεταβολές της ALT στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.

Τα επίπεδα της ALT μειώθηκαν και στους 3 εθελοντές στην ομάδα Α και πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση 33-40% σε 2 εθελοντές. Στην ομάδα Β, στην πλειοψηφία των εθελοντών (70%) παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων (1-28 iu/l), ενώ σε μόλις δύο παρατηρήθηκε αύξηση (6-17 iu/l) και σε έναν καμία μεταβολή.



Σχήμα 6.6.5. Μεταβολές της γ- GT στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.

Στην ομάδα Α, σε 2 εθελοντές παρατηρήθηκε μικρή μείωση της γ- GT ενώ σε έναν εθελοντή μειώθηκε κατά 96 iu/l. Στην ομάδα Β, επίσης σε έναν εθελοντή παρατηρήθηκε μείωση κατά 30 iu/l ενώ σε άλλους 3 εθελοντές μειώθηκε από 2-8 iu/l. Επίσης σε 2 εθελοντές δεν παρατηρήθηκε κάποια μεταβολή ενώ σε 3 εθελοντές παρατηρήθηκε αύξηση από 1-3 iu/l.



Σχήμα 6.6.6. Μεταβολές της γλυκόζης νηστείας, της ινσουλίνης και του δείκτη HOMA-IR στους 13 εθελοντές του επανελέγχου στον χρόνο 0 και 3.

Όπως παρατηρούμε στα παραπάνω σχήματα στην ομάδα Α ο δείκτης HOMA-IR μειώθηκε σε δύο εθελοντές (1-2 μονάδες) ενώ αυξήθηκε σε έναν εθελοντή κατά 4.39 μονάδες. Στην ομάδα Β παρατηρήθηκε στο 60% των εθελοντών μείωση του HOMA-IR ενώ στο υπόλοιπο 40% παρατηρήθηκε αύξηση.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης περιλαμβάνεται ο placebo-controlled σχεδιασμός της και η χρήση του LiverMutliscan για τη διάγνωση της NAFLD/NASH, ενώ ο μικρός αριθμός που αναλύθηκε αποτελεί περιορισμό. Συμπερασματικά με την ολοκλήρωση της παρέμβασης στους 6 μήνες αλλά και με την ενίσχυση του δείγματος από τα άλλα κλινικά κέντρα, θα μας δοθεί η δυνατότητα στατιστικής επεξεργασίας με στατιστική ισχύ, ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα για την καταλληλότητα της χρήσης του LIF score, αλλά και της συσχέτισης του με δείκτες φλεγμονής και ίνωσης καθώς και για την επίδραση της μαστίχας Χίου στην υγεία του ήπατος παχύσαρκων ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fonseca, J., et al., *Comment to: "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease"*. J Hepatol, 2017. **66**(2): p. 465-466.
2. 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.
3. Dowman, J.K., J.W. Tomlinson, and P.N. Newsome, *Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*. QJM, 2010. **103**(2): p. 71-83.
4. Wong, V.W.-S., et al., *Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years*. Gut, 2010. **59**(7): p. 969-974.
5. McPherson, S., et al., *Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management*. Journal of hepatology, 2015. **62**(5): p. 1148-1155.
6. Ekstedt, M., et al., *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes*. Hepatology, 2006. **44**(4): p. 865-873.
7. Adams, L.A., et al., *The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies*. Journal of hepatology, 2005. **42**(1): p. 132-138.
8. Angulo, P., et al., *Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1356-1362.
9. Bacon, B.R., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity*. Gastroenterology, 1994. **107**(4): p. 1103-1109.
10. Evans, C., et al., *Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury?* Journal of clinical pathology, 2002. **55**(9): p. 689-692.
11. Fassio, E., et al., *Natural history of nonalcoholic steatohapatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies*. Hepatology, 2004. **40**(4): p. 820-826.
12. Harrison, S.A., et al., *Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(11): p. 2485-2490.
13. Hui, A., et al., *Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2005. **21**(4): p. 407-413.
14. Lee, R.G., *Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients*. Human pathology, 1989. **20**(6): p. 594-598.
15. Ratzl, V., et al., *Liver fibrosis in overweight patients*. Gastroenterology, 2000. **118**(6): p. 1117-1123.
16. Duan, X.F., et al., *Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma*. International Journal of Cancer, 2013. **133**(8): p. 1776-1783.
17. Henao-Mejia, J., et al., *Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity*. Nature, 2012. **482**(7384): p. 179-185.
18. Oliveira, C.P. and J.T. Stefano, *Genetic polymorphisms and oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A mini review*. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2015. **39**: p. S35-S40.
19. Singh, S., et al., *Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver versus Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies*. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 2015. **13**(4): p. 643.
20. Pais, R., et al., *A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver*. Journal of hepatology, 2013. **59**(3): p. 550-556.

21. Younossi, Z.M., et al., *Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(6): p. 524-530 e1; quiz e60.
22. Bedogni, G., et al., *Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study*. Hepatology, 2007. **46**(5): p. 1387-91.
23. Cortez-Pinto, H., et al., *Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome?* Clin Nutr, 1999. **18**(6): p. 353-8.
24. Amarapurkar, D., et al., *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study*. Ann Hepatol, 2007. **6**(3): p. 161-3.
25. Li, H., et al., *Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009. **8**(4): p. 377-82.
26. Park, S.H., et al., *Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2006. **21**(1): p. 138-143.
27. Frith, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease in older people*. Gerontology, 2009. **55**(6): p. 607-613.
28. Ong, J.P., A. Pitts, and Z.M. Younossi, *Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of hepatology, 2008. **49**(4): p. 608-612.
29. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-1978.
30. Lee, J.Y., et al., *Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center*. Journal of hepatology, 2007. **47**(2): p. 239-244.
31. Ioannou, G.N., E.J. Boyko, and S.P. Lee, *The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(1): p. 76-82.
32. Miyaaki, H., et al., *Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis*. Liver International, 2008. **28**(4): p. 519-524.
33. Vernon, G., A. Baranova, and Z. Younossi, *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2011. **34**(3): p. 274-285.
34. Chen, Z.-w., et al., *Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease*. Journal of Zhejiang University-Science B, 2008. **9**(8): p. 616-622.
35. Hassan, K., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(34): p. 12082-101.
36. Papatheodoridis, G.V., et al., *High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2007. **19**(4): p. 281-287.
37. Hashimoto, E., et al., *The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology research, 2005. **33**(2): p. 72-76.
38. Ong, J.P., et al., *Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients*. Obesity surgery, 2005. **15**(3): p. 310-315.
39. Sorrentino, P., et al., *Silent non-alcoholic fatty liver disease—a clinical–histological study*. Journal of hepatology, 2004. **41**(5): p. 751-757.
40. Williams, C.D., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study*. Gastroenterology, 2011. **140**(1): p. 124-131.

41. Kallwitz, E.R., et al., *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides*. Digestive diseases and sciences, 2008. **53**(5): p. 1358-1363.
42. Wagenknecht, L.E., et al., *Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort*. Obesity, 2009. **17**(6): p. 1240-1246.
43. Asrih, M. and F.R. Jornayvaz, *Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link?* Molecular and cellular endocrinology, 2015. **418**: p. 55-65.
44. Bedogni, G., et al., *Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 44-52.
45. Frith, J., et al., *Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of hepatology, 2010. **52**(1): p. 112-116.
46. Aron-Wisniewsky, J., et al., *Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese*. Journal of hepatology, 2012. **56**(1): p. 225-233.
47. Gaggini, M., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease*. Nutrients, 2013. **5**(5): p. 1544-1560.
48. Gómez-Ambrosi, J., et al., *Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity*. International journal of obesity, 2012. **36**(2): p. 286-294.
49. Gariani, K., J. Philippe, and F. Jornayvaz, *Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside*. Diabetes & metabolism, 2013. **39**(1): p. 16-26.
50. Marchesini, G., et al., *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 917-923.
51. Marchesini, G. and R. Marzocchi, *Metabolic syndrome and NASH*. Clin Liver Dis, 2007. **11**(1): p. 105-17, ix.
52. Vasunta, R.-L., et al., *High ambulatory blood pressure values associated with non-alcoholic fatty liver in middle-aged adults*. Journal of hypertension, 2012. **30**(10): p. 2015-2019.
53. Souza, M.R.d.A., et al., *Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease*. Arquivos de gastroenterologia, 2012. **49**(1): p. 89-96.
54. Dixon, J.B., P.S. Bhathal, and P.E. O'brien, *Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese*. Gastroenterology, 2001. **121**(1): p. 91-100.
55. Michopoulos, S., et al., *Untreated newly diagnosed essential hypertension is associated with nonalcoholic fatty liver disease in a population of a hypertensive center*. Clinical and experimental gastroenterology, 2016. **9**: p. 1.
56. Lonardo, A., et al., *Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups*. Digestive and Liver Disease, 2015. **47**(12): p. 997-1006.
57. Adams, L.A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study*. The American journal of gastroenterology, 2010. **105**(7): p. 1567-1573.
58. Kang, H., et al., *Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(10): p. 2247-2253.
59. Tilg, H., A.R. Moschen, and M. Roden, *NAFLD and diabetes mellitus*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2017. **14**(1): p. 32-42.
60. Ballestri, S., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome*. Evidence

- from a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2016. **31**(5): p. 936-944.
61. Musso, G., et al., *Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity*. *Annals of medicine*, 2011. **43**(8): p. 617-649.
 62. Piscaglia, F., et al., *Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study*. *Hepatology*, 2016. **63**(3): p. 827-838.
 63. Oda, K., et al., *Clinical features of hepatocellular carcinoma associated with nonalcoholic fatty liver disease: a review of human studies*. *Clin J Gastroenterol*, 2015. **8**(1): p. 1-9.
 64. Ertle, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis*. *International Journal of Cancer*, 2011. **128**(10): p. 2436-2443.
 65. Younossi, Z.M., et al., *Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009*. *Hepatology*, 2015. **62**(6): p. 1723-1730.
 66. Baranova, A., et al., *Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2011. **33**(7): p. 801-814.
 67. Gambarin-Gelwan, M., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007. **5**(4): p. 496-501.
 68. Hossain, N., et al., *Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS)*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2011. **46**(4): p. 479-484.
 69. Macaluso, F.S., M. Maida, and S. Petta, *Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review*. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2015. **21**(39): p. 11088.
 70. Anstee, Q.M. and C.P. Day. *The genetics of nonalcoholic fatty liver disease: spotlight on PNPLA3 and TM6SF2*. in *Seminars in liver disease*. 2015. Thieme Medical Publishers.
 71. Pingitore, P., et al., *Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2014. **1841**(4): p. 574-580.
 72. He, S., et al., *A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis*. *Journal of Biological Chemistry*, 2010. **285**(9): p. 6706-6715.
 73. Romeo, S., et al., *Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease*. *Nature genetics*, 2008. **40**(12): p. 1461-1465.
 74. Sookoian, S. and C.J. Pirola, *Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*, 2011. **53**(6): p. 1883-1894.
 75. Krawczyk, M., P. Portincasa, and F. Lammert. *PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease*. in *Seminars in liver disease*. 2013. Thieme Medical Publishers.
 76. Dongiovanni, P., S. Romeo, and L. Valenti, *Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis*. *BioMed research international*, 2015. **2015**.

77. Kozlitina, J., et al., *Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease*. Nature genetics, 2014. **46**(4): p. 352-356.
78. Liu, Y.-L., et al., *TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Nature communications, 2014. **5**.
79. Musso, G., et al., *TM6SF2 may drive postprandial lipoprotein cholesterol toxicity away from the vessel walls to the liver in NAFLD*. Journal of hepatology, 2016. **64**(4): p. 979-981.
80. Day, C.P. and O.F. James, *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?*, 1998, Elsevier.
81. Dowman, J.K., J. Tomlinson, and P. Newsome, *Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*. QJM, 2010. **103**(2): p. 71-83.
82. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis*. Hepatology, 2010. **52**(5): p. 1836-1846.
83. Tiniakos, D.G., M.B. Vos, and E.M. Brunt, *Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis*. Annual Review of Pathological Mechanical Disease, 2010. **5**: p. 145-171.
84. Lomonaco, R., et al., *Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2012. **55**(5): p. 1389-1397.
85. Pagano, G., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association*. Hepatology, 2002. **35**(2): p. 367-372.
86. Sanyal, A.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities*. Gastroenterology, 2001. **120**(5): p. 1183-1192.
87. Tilg, H. and A.R. Moschen, *Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance*. development. **1**: p. 2.
88. Gastaldelli, A., et al., *Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects*. Gastroenterology, 2007. **133**(2): p. 496-506.
89. Fuchs, M. and A.J. Sanyal, *Lipotoxicity in NASH*. Journal of hepatology, 2012. **56**(1): p. 291-293.
90. Simonen, P., et al., *Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity*. Journal of hepatology, 2011. **54**(1): p. 153-159.
91. Malhi, H., et al., *Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis*. Journal of Biological Chemistry, 2006. **281**(17): p. 12093-12101.
92. Sharifnia, T., et al., *Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2015. **309**(4): p. G270-G278.
93. Serviddio, G., et al., *Alterations of hepatic ATP homeostasis and respiratory chain during development of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model*. European journal of clinical investigation, 2008. **38**(4): p. 245-252.
94. Jiang, Y., M. Zhao, and W. An, *Increased hepatic apoptosis in high-fat diet-induced NASH in rats may be associated with downregulation of hepatic stimulator substance*. Journal of molecular medicine, 2011. **89**(12): p. 1207-1217.
95. Jin, X., et al., *HDMCP uncouples yeast mitochondrial respiration and alleviates steatosis in L02 and hepG2 cells by decreasing ATP and H₂O₂ levels: a novel mechanism for NAFLD*. Journal of hepatology, 2009. **50**(5): p. 1019-1028.
96. Day, C., *Pathogenesis of steatohepatitis*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2002. **16**(5): p. 663-678.
97. Kujoth, G., et al., *Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging*. Science, 2005. **309**(5733): p. 481-484.

98. Hotamisligil, G.S., *Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease*. Cell, 2010. **140**(6): p. 900-917.
99. Özcan, U., et al., *Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes*. Science, 2004. **306**(5695): p. 457-461.
100. Ron, D. and P. Walter, *Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response*. Nature reviews Molecular cell biology, 2007. **8**(7): p. 519-529.
101. Lee, J. and U. Ozcan, *Unfolded protein response signaling and metabolic diseases*. Journal of Biological Chemistry, 2014. **289**(3): p. 1203-1211.
102. Hetz, C., *The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond*. Nature reviews Molecular cell biology, 2012. **13**(2): p. 89-102.
103. Zámbo, V., et al., *Lipotoxicity in the liver*. 2013.
104. Day, C.P., *Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies*. Clinical Medicine, 2006. **6**(1): p. 19-25.
105. Koek, G., P. Liedorp, and A. Bast, *The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis*. Clinica chimica acta, 2011. **412**(15): p. 1297-1305.
106. Novo, E., et al., *Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells*. Journal of hepatology, 2011. **54**(5): p. 964-974.
107. Pessayre, D., *Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2007. **22**(s1): p. S20-S27.
108. Johnson, A.R., J. Justin Milner, and L. Makowski, *The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity*. Immunological reviews, 2012. **249**(1): p. 218-238.
109. Matherly, S.C. and P. Puri, *Mechanisms of simple hepatic steatosis: not so simple after all*. Clinics in liver disease, 2012. **16**(3): p. 505-524.
110. Barbuio, R., et al., *Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet*. Journal of Endocrinology, 2007. **194**(3): p. 539-550.
111. Hasenour, C.M., E.D. Berglund, and D.H. Wasserman, *Emerging role of AMP-activated protein kinase in endocrine control of metabolism in the liver*. Molecular and cellular endocrinology, 2013. **366**(2): p. 152-162.
112. Ouyang, X., et al., *Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of hepatology, 2008. **48**(6): p. 993-999.
113. Assy, N., et al., *Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008. **22**(10): p. 811-816.
114. Zelber-Sagi, S., et al., *Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study*. Journal of hepatology, 2007. **47**(5): p. 711-717.
115. Machado, M.V., et al., *Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2008. **43**(1): p. 95-102.
116. Lambert, J.E., et al., *Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2014. **146**(3): p. 726-735.
117. Hudgins, L.C., et al., *A dual sugar challenge test for lipogenic sensitivity to dietary fructose*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(3): p. 861-868.
118. Lecoultre, V., et al., *Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans*. Obesity, 2013. **21**(4): p. 782-785.

119. Parks, E.J., et al., *Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults*. The Journal of nutrition, 2008. **138**(6): p. 1039-1046.
120. Stanhope, K.L., et al., *Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans*. The Journal of clinical investigation, 2009. **119**(5): p. 1322-1334.
121. Abdelmalek, M.F., et al., *Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1961-1971.
122. Lin, J., et al., *Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP*. Cell, 2005. **120**(2): p. 261-273.
123. Mancina, R.M., et al., *Paradoxical dissociation between hepatic fat content and de novo lipogenesis due to PNPLA3 sequence variant*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(5): p. E821-E825.
124. Compare, D., et al., *Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2012. **22**(6): p. 471-476.
125. Yu, J., et al., *The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: interplay between diet, gut microbiota, and genetic background*. Gastroenterology research and practice, 2016. **2016**.
126. Machado, M.V. and H. Cortez-Pinto, *Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal*. Journal of hepatology, 2013. **58**(5): p. 1007-1019.
127. Wilkins, T., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and management*. Am Fam Physician, 2013. **88**(1): p. 35-42.
128. Ratzl, V., et al., *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*. J Hepatol, 2010. **53**(2): p. 372-84.
129. Loria, P., et al., *Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee*. Digestive and Liver Disease, 2010. **42**(4): p. 272-282.
130. Fracanzani, A.L., et al., *Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes*. Hepatology, 2008. **48**(3): p. 792-798.
131. Browning, J.D., et al., *Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1387-1395.
132. Edens, M.A., F. Kuipers, and R.P. Stolk, *Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers*. obesity reviews, 2009. **10**(4): p. 412-419.
133. Younossi, Z.M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 262-5.
134. Schwimmer, J.B., et al., *Heritability of nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1585-1592.
135. Willner, I.R., et al., *Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(10): p. 2957-2961.
136. 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.
137. Poynard, T., et al., *Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. BMC Gastroenterol, 2006. **6**: p. 34.

138. Lassailly, G., et al., *Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2011. **23**(6): p. 499-506.
139. McPherson, S., et al., *Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Gut, 2010. **59**(9): p. 1265-1269.
140. Rosenberg, W.M., et al., *Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study*. Gastroenterology, 2004. **127**(6): p. 1704-1713.
141. Harrison, S.A., et al., *Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease*. Gut, 2008. **57**(10): p. 1441-1447.
142. Anty, R., et al., *A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2010. **32**(11-12): p. 1315-1322.
143. Bohte, A.E., et al., *The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis*. European radiology, 2011. **21**(1): p. 87-97.
144. Wong, V.W.S., et al., *Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2010. **51**(2): p. 454-462.
145. Nobili, V., et al., *Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2008. **48**(2): p. 442-448.
146. Ratziu, V., et al., *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*, 2010, Elsevier.
147. Papagianni, M., A. Sofogianni, and K. Tziomalos, *Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. World journal of hepatology, 2015. **7**(4): p. 638.
148. Saadeh, S., et al., *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2002. **123**(3): p. 745-750.
149. Roldan-Valadez, E., et al., *Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Hepatol, 2008. **7**(3): p. 212-20.
150. Hepburn, M.J., et al., *The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study*. BMC gastroenterology, 2005. **5**(1): p. 14.
151. Rofsky, N.M. and H. Fleishaker. *CT and MRI of diffuse liver disease*. in *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 1995. Elsevier.
152. Kaswala, D.H., M. Lai, and N.H. Afdhal, *Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016*. Digestive diseases and sciences, 2016. **61**(5): p. 1356-1364.
153. Pavlides, M., et al., *Multiparametric magnetic resonance imaging predicts clinical outcomes in patients with chronic liver disease*. Journal of hepatology, 2016. **64**(2): p. 308-315.
154. Piccinino, F., et al., *Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68 276 biopsies*. Journal of hepatology, 1986. **2**(2): p. 165-173.
155. Zelber-Sagi, S., V. Ratziu, and R. Oren, *Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(29): p. 3377-89.
156. Petersen, K.F., et al., *Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes*. Diabetes, 2005. **54**(3): p. 603-608.

157. Vilar-Gomez, E., et al., *Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 367-378. e5.
158. Rodriguez, B., D.M. Torres, and S.A. Harrison, *Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD*. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2012. **9**(12): p. 726-731.
159. Boden, G., *High or Low Carbohydrate Diets: Which is better for weight loss, insulin resistance and fatty livers?* Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1490.
160. Lazo, M., et al., *Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes*. Diabetes care, 2010. **33**(10): p. 2156-2163.
161. Perreault, L., et al., *Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. The Lancet, 2012. **379**(9833): p. 2243-2251.
162. Thoma, C., C.P. Day, and M.I. Trenell, *Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review*. Journal of hepatology, 2012. **56**(1): p. 255-266.
163. 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, 2013. **59**(1): p. 138-143.
164. Barrera, F. and J. George, *The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD*. Clinics in liver disease, 2014. **18**(1): p. 91-112.
165. Liangpunsakul, S. and N. Chalasani, *What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use?* The American journal of gastroenterology, 2012. **107**(7): p. 976-978.
166. Kwon, H.K., J.K. Greenson, and H.S. Conjeevaram, *Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease*. Liver International, 2014. **34**(1): p. 129-135.
167. Saab, S., et al., *Impact of coffee on liver diseases: a systematic review*. Liver International, 2014. **34**(4): p. 495-504.
168. Keating, S.E., et al., *Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. Journal of hepatology, 2012. **57**(1): p. 157-166.
169. Bacchi, E., et al., *Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial)*. Hepatology, 2013. **58**(4): p. 1287-1295.
170. Hafeez, S. and M.H. Ahmed, *Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance?* Journal of obesity, 2013. **2013**.
171. Musso, G., et al., *Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 909-916.
172. Zivkovic, A.M., J.B. German, and A.J. Sanyal, *Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease*. The American journal of clinical nutrition, 2007. **86**(2): p. 285-300.
173. Abid, A., et al., *Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome*. Journal of hepatology, 2009. **51**(5): p. 918-924.
174. Nseir, W., F. Nassar, and N. Assy, *Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(21): p. 2579-2588.
175. Parnell, J.A. and R.A. Reimer, *Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults*. The American journal of clinical nutrition, 2009. **89**(6): p. 1751-1759.

176. Leclercq, I.A. and Y. Horsmans, *Nonalcoholic fatty liver disease: the potential role of nutritional management*. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2008. **11**(6): p. 766-773.
177. Collison, K.S., et al., *Effect of dietary monosodium glutamate on trans fat-induced nonalcoholic fatty liver disease*. Journal of lipid research, 2009. **50**(8): p. 1521-1537.
178. 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**.
179. Kargulewicz, A., H. Stankowiak-Kulpa, and M. Grzymisławski, *Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Prz Gastroenterol, 2014. **9**(1): p. 18-23.
180. Hallsworth, K., et al., *Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss*. Gut, 2011: p. gut. 2011.242073.
181. Sullivan, S., et al., *Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2012. **55**(6): p. 1738-1745.
182. Pugh, C.J., et al., *Exercise training reverses endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2014: p. ajpheart. 00306.2014.
183. Kistler, K.D., et al., *Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease*. The American journal of gastroenterology, 2011. **106**(3): p. 460-468.
184. Eckard, C., et al., *Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial*. Therapeutic advances in gastroenterology, 2013. **6**(4): p. 249-259.
185. Sanyal, A.J., et al., *Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases–US Food and Drug Administration Joint Workshop*. Hepatology, 2015. **61**(4): p. 1392-1405.
186. Younossi, Z., et al., *Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis-a case for personalised treatment based on pathogenic targets*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2014. **39**(1): p. 3-14.
187. Mazzella, N., et al., *The role of medications for the management of patients with NAFLD*. Clinics in liver disease, 2014. **18**(1): p. 73-89.
188. Ratzl, V., Z. Goodman, and A. Sanyal, *Current efforts and trends in the treatment of NASH*. Journal of hepatology, 2015. **62**(1): p. S65-S75.
189. Viollet, B., et al., *Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview*. Clinical science, 2012. **122**(6): p. 253-270.
190. Bugianesi, E., et al., *A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease*. The American journal of gastroenterology, 2005. **100**(5): p. 1082-1090.
191. Haukeland, J.W., et al., *Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2009. **44**(7): p. 853-860.
192. Shields, W.W., et al., *The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial*. Therapeutic advances in gastroenterology, 2009. **2**(3): p. 157-163.

193. Tiikkainen, M., et al., *Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes*. Diabetes, 2004. **53**(8): p. 2169-2176.
194. Bhalla, K., et al., *Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis*. Cancer prevention research, 2012. **5**(4): p. 544-552.
195. Zhang, Z.-J., et al., *Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(7): p. 2347-2353.
196. Sanyal, A.J., et al., *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(18): p. 1675-1685.
197. Belfort, R., et al., *A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(22): p. 2297-2307.
198. Aithal, G.P., et al., *Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1176-1184.
199. Ratzl, V., et al., *Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial*. Gastroenterology, 2008. **135**(1): p. 100-110.
200. Vilsbøll, T., et al., *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials*. Bmj, 2012. **344**: p. d7771.
201. Armstrong, M.J., et al., *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study*. The Lancet, 2016. **387**(10019): p. 679-690.
202. Bjelakovic, G., et al., *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. Jama, 2007. **297**(8): p. 842-857.
203. Schürks, M., et al., *Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2010. **341**: p. c5702.
204. Lippman, S.M., et al., *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*. Jama, 2009. **301**(1): p. 39-51.
205. Lazaridis, K.N., G.J. Gores, and K.D. Lindor, *Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'*. Journal of hepatology, 2001. **35**(1): p. 134-146.
206. Dufour, J.F., et al., *Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2006. **4**(12): p. 1537-1543.
207. Ratzl, V., et al., *A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis*. Journal of hepatology, 2011. **54**(5): p. 1011-1019.
208. Xiang, Z., et al., *The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review*. BMC gastroenterology, 2013. **13**(1): p. 140.
209. Leuschner, U.F., et al., *High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Hepatology, 2010. **52**(2): p. 472-479.
210. Lindor, K.D., et al., *Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial*. Hepatology, 2004. **39**(3): p. 770-778.
211. Méndez-Sánchez, N., et al., *Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial*. Ann Hepatol, 2004. **3**(3): p. 108-112.

212. Mudaliar, S., et al., *Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology, 2013. **145**(3): p. 574-582. e1.
213. Neuschwander-Tetri, B.A., et al., *Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2015. **385**(9972): p. 956-965.
214. Parker, H.M., et al., *Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. Journal of hepatology, 2012. **56**(4): p. 944-951.
215. Sanyal, A.J., et al., *No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial*. Gastroenterology, 2014. **147**(2): p. 377-384. e1.
216. Argo, C.K., et al., *Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Journal of hepatology, 2015. **62**(1): p. 190-197.
217. Zelber-Sagi, S., et al., *A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2006. **4**(5): p. 639-644.
218. Harrison, S.A., et al., *Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial*. Hepatology, 2009. **49**(1): p. 80-86.
219. Zein, C.O., et al., *Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial*. Hepatology, 2011. **54**(5): p. 1610-1619.
220. Takeshita, Y., et al., *The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial*. Diabetologia, 2014. **57**(5): p. 878-890.
221. Loomba, R., et al., *Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial)*. Hepatology, 2015. **61**(4): p. 1239-1250.
222. Liver, E.A.f.t.S.o.t. and E.A.f.t.S.o. Diabetes, *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. Obesity facts, 2016. **9**(2): p. 65-90.
223. Wong, V., et al., *Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study*. Ann Hepatol, 2013. **12**(2): p. 256-62.
224. 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.
225. Eslamparast, T., et al., *Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study*. The American journal of clinical nutrition, 2014. **99**(3): p. 535-542.
226. Valenti, L., et al., *Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study*. The American journal of gastroenterology, 2007. **102**(6): p. 1251-1258.
227. Valenti, L., et al., *A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(11): p. 3002-3010.
228. Schauer, P.R., et al., *Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(21): p. 2002-2013.
229. Andersen, T., et al., *Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects*. Journal of hepatology, 1991. **12**(2): p. 224-229.

230. Caiazzo, R., et al., *Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study*. Annals of surgery, 2014. **260**(5): p. 893-899.
231. Lassailly, G., et al., *Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients*. Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 379-388.
232. Mummadi, R.R., et al., *Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008. **6**(12): p. 1396-1402.
233. Charlton, M.R., et al., *Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States*. Gastroenterology, 2011. **141**(4): p. 1249-1253.
234. Wang, X., et al., *Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2014. **12**(3): p. 394-402. e1.
235. Heuer, M., et al., *Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience*. Digestion, 2012. **86**(2): p. 107-113.
236. Sebag, M., et al., *Twenty-year protocol liver biopsies: invasive but useful for the management of liver recipients*. Journal of hepatology, 2012. **56**(4): p. 840-847.
237. Corrao, G., et al., *Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis*. Annals of epidemiology, 2001. **11**(7): p. 458-465.
238. Johnson, S., et al., *Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study*. Cancer Causes & Control, 2011. **22**(3): p. 503-510.
239. Graeter, T., et al., *Coffee consumption and NAFLD: a community based study on 1223 subjects*. BMC research notes, 2015. **8**(1): p. 640.
240. Zelber-Sagi, S., et al., *Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population*. Translational Research, 2015. **165**(3): p. 428-436.
241. Catalano, D., et al., *Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Digestive diseases and sciences, 2010. **55**(11): p. 3200-3206.
242. Gutiérrez-Grobe, Y., et al., *High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity*. Ann Hepatol, 2012. **11**(3): p. 350-5.
243. Molloy, J.W., et al., *Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis*. Hepatology, 2012. **55**(2): p. 429-436.
244. Yao, H., et al., *Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease*. World journal of Gastroenterology, 2016. **22**(30): p. 6890.
245. Salomone, F., J. Godos, and S. Zelber-Sagi, *Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives*. Liver International, 2016. **36**(1): p. 5-20.
246. Stanner, S., et al., *A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'*. Public health nutrition, 2004. **7**(03): p. 407-422.
247. Sugiura, M., K. Ogawa, and M. Yano, *Comparison of bioavailability between β -cryptoxanthin and β -carotene and tissue distribution in its intact form in rats*. Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 2014. **78**(2): p. 307-310.
248. Yilmaz, B., et al., *Carotenoids and non-alcoholic fatty liver disease*. Hepatobiliary surgery and nutrition, 2015. **4**(3): p. 161-171.

249. Yadav, D., et al., *Serum and liver micronutrient antioxidants and serum oxidative stress in patients with chronic hepatitis C*. The American journal of gastroenterology, 2002. **97**(10): p. 2634-2639.
250. Ruhl, C.E. and J.E. Everhart, *Relation of elevated serum alanine aminotransferase activity with iron and antioxidant levels in the United States*. Gastroenterology, 2003. **124**(7): p. 1821-1829.
251. Gunanti, I.R., et al., *Low serum concentrations of carotenoids and vitamin E are associated with high adiposity in Mexican-American children*. The Journal of nutrition, 2014. **144**(4): p. 489-495.
252. García, O.P., K.Z. Long, and J.L. Rosado, *Impact of micronutrient deficiencies on obesity*. Nutrition reviews, 2009. **67**(10): p. 559-572.
253. Neuhouwer, M.L., et al., *Serum concentrations of retinol, α -tocopherol and the carotenoids are influenced by diet, race and obesity in a sample of healthy adolescents*. The Journal of nutrition, 2001. **131**(8): p. 2184-2191.
254. Cao, Y., et al., *Greater serum carotenoid levels associated with lower prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults*. Scientific reports, 2015. **5**: p. 12951.
255. Sugiura, M., et al., *High serum carotenoids are associated with lower risk for developing elevated serum alanine aminotransferase among Japanese subjects: the Mikkabi cohort study*. British Journal of Nutrition, 2016. **115**(08): p. 1462-1469.
256. Rock, C.L., R.A. Jacob, and P.E. Bowen, *Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids*. Journal of the American Dietetic Association, 1996. **96**(7): p. 693-702.
257. Kaulmann, A. and T. Bohn, *Carotenoids, inflammation, and oxidative stress—implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention*. Nutrition research, 2014. **34**(11): p. 907-929.
258. 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.
259. Arendt, P., et al., *Synthetic biology for production of natural and new-to-nature terpenoids in photosynthetic organisms*. The Plant Journal, 2016. **87**(1): p. 16-37.
260. de Melo, C.I.L., et al., *Betulinic acid, a natural pentacyclic triterpenoid, prevents abdominal fat accumulation in mice fed a high-fat diet*. Journal of agricultural and food chemistry, 2009. **57**(19): p. 8776-8781.
261. 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.
262. Σαββίδης.Θ, *Το μαστιχόδενδρο της Χίου (Pistacia Lentiscus var.Chia)2000*: εκδοτικός οίκος Αδελφών Κυριακίδης Α.Ε.
263. Paraschos, S., et al., *In vitro and in vivo activities of Chios mastic gum extracts and constituents against Helicobacter pylori*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2007. **51**(2): p. 551-559.
264. Andrikopoulos, N.K., et al., *Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation*. Phytotherapy research, 2003. **17**(5): p. 501-507.
265. Papageorgiou, V., et al., *Gas chromatographic–mass spectroscopic analysis of the acidic triterpenic fraction of mastic gum*. Journal of Chromatography A, 1997. **769**(2): p. 263-273.
266. Koutsoudaki, C., M. Krsek, and A. Rodger, *Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of Pistacia lentiscus Var. chia*. Journal of agricultural and food chemistry, 2005. **53**(20): p. 7681-7685.

267. Magiatis, P., et al., *Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of Pistacia lentiscus var. chia*. *Planta medica*, 1999. **65**(08): p. 749-752.
268. Romani, A., et al., *Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of Pistacia lentiscus L.* *Phytochemical Analysis*, 2002. **13**(2): p. 79-86.
269. Kaliora, A., et al., *Detection and identification of simple phenolics in Pistacia lentiscus resin*. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 2004. **27**(2): p. 289-300.
270. Dedoussis, G.V., et al., *Antiatherogenic effect of Pistacia lentiscus via GSH restoration and downregulation of CD36 mRNA expression*. *Atherosclerosis*, 2004. **174**(2): p. 293-303.
271. Triantafyllou, A., et al., *Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population*. *Journal of ethnopharmacology*, 2007. **111**(1): p. 43-49.
272. Kartalis, A., et al., *Effects of Chios mastic gum on cholesterol and glucose levels of healthy volunteers: A prospective, randomized, placebo-controlled, pilot study (CHIOS-MASTIHA)*. *European journal of preventive cardiology*, 2016. **23**(7): p. 722-729.
273. Pan, M.H., et al., *Molecular mechanisms for chemoprevention of colorectal cancer by natural dietary compounds*. *Molecular nutrition & food research*, 2011. **55**(1): p. 32-45.
274. 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.
275. 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. 63-68.
276. Balan, K., et al., *Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from Pistacia lentiscus L. var. chia*. *Phytomedicine*, 2007. **14**(4): p. 263-272.
277. He, M.L., et al., *Gum mastic inhibits the expression and function of the androgen receptor in prostate cancer cells*. *Cancer*, 2006. **106**(12): p. 2547-2555.
278. Li, A., M.J. ZHANG, and H. GU, *Mechanisms of antiprostata cancer by gum mastic: NF- κ B signal as target*. *Acta pharmacologica sinica*, 2007. **28**(3): p. 446-452.
279. ZHANG, P.j., et al., *Gum mastic increases maspin expression in prostate cancer cells*. *Acta pharmacologica sinica*, 2007. **28**(4): p. 567-572.
280. Triantafyllou, A., et al., *Anti-inflammatory activity of Chios mastic gum is associated with inhibition of TNF-alpha induced oxidative stress*. *Nutr J*, 2011. **10**: p. 64.
281. 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*, 2007. **13**(45): p. 6031.
282. Dimas, K.S., P. Pantazis, and R. Ramanujam, *Chios mastic gum: a plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties*. *In vivo*, 2012. **26**(5): p. 777-785.
283. Ljubuncic, P., et al., *The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of Pistacia lentiscus in experimental liver disease*. *Journal of ethnopharmacology*, 2005. **100**(1): p. 198-204.
284. Gioxari, A., et al., *Pistacia lentiscus Resin Regulates Intestinal Damage and Inflammation in Trinitrobenzene Sulfonic Acid-Induced Colitis*. *Journal of medicinal food*, 2011. **14**(11): p. 1403-1411.
285. Papalois, A., et al., *Chios mastic fractions in experimental colitis: implication of the nuclear factor κ B pathway in cultured HT29 cells*. *Journal of medicinal food*, 2012. **15**(11): p. 974-983.

286. Qiao, J., et al., *Mastic alleviates allergic inflammation in asthmatic model mice by inhibiting recruitment of eosinophils*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2011. **45**(1): p. 95-100.
287. Peek, R.M. and J.E. Crabtree, *Helicobacter infection and gastric neoplasia*. The Journal of pathology, 2006. **208**(2): p. 233-248.
288. Al-Said, M.S., et al., *Evaluation of mastic, a crude drug obtained from Pistacia lentiscus for gastric and duodenal anti-ulcer activity*. Journal of ethnopharmacology, 1986. **15**(3): p. 271-278.
289. 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*. Clinical and experimental pharmacology and physiology, 1984. **11**(5): p. 541-544.
290. Warren, J.R. and B. Marshall, *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*. The Lancet, 1983. **321**(8336): p. 1273-1275.
291. Bona, S.G., et al., *Bactericidal activity of Pistacia lentiscus gum mastic against Helicobacter pylori*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(9): p. S49.
292. Huwez, F.U., et al., *Mastic gum kills Helicobacter pylori*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(26): p. 1946-1946.
293. Marone, P., et al., *Bactericidal activity of Pistacia lentiscus mastic gum against Helicobacter pylori*. Journal of Chemotherapy, 2001. **13**(6): p. 611-614.
294. Loughlin, M.F., D.A. Ala'Aldeen, and P.J. Jenks, *Monotherapy with mastic does not eradicate Helicobacter pylori infection from mice*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003. **51**(2): p. 367-371.
295. Bebb, J.R., et al., *Mastic gum has no effect on Helicobacter pylori load in vivo*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003. **52**(3): p. 522-523.
296. Dabos, K., et al., *The effect of mastic gum on Helicobacter pylori: a randomized pilot study*. Phytomedicine, 2010. **17**(3): p. 296-299.
297. Sterer, N., *Antimicrobial effect of mastic gum methanolic extract against Porphyromonas gingivalis*. Journal of medicinal food, 2006. **9**(2): p. 290-292.
298. Aksoy, A., et al., *Short-term effect of mastic gum on salivary concentrations of cariogenic bacteria in orthodontic patients*. The Angle orthodontist, 2007. **77**(1): p. 124-128.
299. Díez-Vallejo, J. and A. Comas-Fuentes, *Asymptomatic hypertransaminasemia in patients in primary care*. Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva, 2011. **103**(10): p. 530-535.
300. Dillon, J.F. and M.H. Miller, *Gamma glutamyl transferase 'To be or not to be' a liver function test?*, 2016, SAGE Publications.
301. Suzuki, A., et al., *Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Liver International, 2005. **25**(4): p. 779-786.
302. Yoneda, M., et al., *Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease*. Journal of gastroenterology, 2011. **46**(11): p. 1300-1306.

Διαδίκτυο: <http://www.gummastic.gr/el/mastixa-chiou/polytimo-dakry>, 19/05/2017

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Ανάκληση 24ώρου και ημερολόγιο καταγραφής διαιτητικής πρόσληψης

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

Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων 69 ερωτήσεων

Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων: Τρόφιμα και ποτά, μεγέθη μερίδων και συχνότητα κατανάλωσης

Φαγητό ή ποτό	Μέγεθος μερίδας αναφοράς	Συχνότητα Κατανάλωσης
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ		
Πλήρες γάλα/ γασούρι	1 κούπα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χαμηλό σε λίπος γάλα/γασούρι	1 κούπα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Κίτρινο τυρί / κρεμώδες τυρί	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Λευκό τυρί (πχ τυρί φέτα)	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χαμηλό σε λίπος τυρί (light/cottage)	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Αυγό (βραστό, τηγανητό, ομελέτα)	50g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ, ΑΜΥΛΟΥΧΑ ΤΡΟΦΙΜΑ		
Λευκό ψωμί / τوست	1 φέτα (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ολικής άλεσης ψωμί / φρυγανιά	1 φέτα (30g), 2 τεμάχια	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Burger ψωμί	1 τεμάχιο (60g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Κράκερς	2 λεπτά τεμάχια (20g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Δημητριακά/ μπάρες δημητριακών	1/2κούπα (20g), 1 τεμάχιο	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ρύζι άσπρο	1κούπα (160g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ρύζι καστανό	1κούπα (195g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ζυμαρικά / αποξηραμένο κριθάρι	1κούπα (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ζυμαρικά ολικής άλεσης	1κούπα (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Πατάτες βραστές/ ψητές/ πουρές	1 μέτρια (90g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Τηγανητές πατάτες	½ μερίδα (70g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΚΡΕΑΣ		
Μοσχάρι (μπριζόλα, φιλέτο)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μπορτκά/ κεφτεδάκια/ κιμάς	120g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Κοτόπουλο/γαλοπούλα (όλα τα είδη)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χοιρινό (μπριζόλα, φιλέτο)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Αρνί/ κατσίκι/ κονίγι/ παϊδάκια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ

Αλλαντικά	1 φέτα (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Λουκάνικο/ μπέικον	1 μέτριο τμχ., 2 φέτες (30g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Τύπου light/ χωρίς λίπος αλλαντικά	30g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΨΑΡΙΑ		
Μικρά ψάρια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μεγάλα ψάρια	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Θαλασσινά (χταπόδι, καλαμαράκια, γαρίδες)	150g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΟΣΠΡΙΑ, ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΑ ΦΑΓΗΤΑ		
Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια, φάρια)	1 μερίδα (300g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Σπανακόρυζο / λαχανόρυζο	1 μερίδα (250g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Παστίτσιο/ μουσακάς/ παπουτσάκια	1 μερίδα (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΛΑΧΑΝΙΚΑ		
Αρακάς, φασολάκια, μπάμιες, αγκινάρα	200g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ντομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά	100g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα	80g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκι	100g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χόρτα, σέλινο, σπανάκι	90g	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΦΡΟΥΤΑ, ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ		
Πορτοκάλι	1 μέτριο (170g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μήλο, αχλάδι	1 μέτριο (140g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Άλλα χειμερινά φρούτα	1 κομμάτι, ½ κούπα (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μπανάνα	1 μέτριο (100g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα	1 κομμάτι, ½ κούπα (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Χυμοί φρούτων	1 ποτήρι (240g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Αποξηραμένα φρούτα	¼ ποτηριού (35g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ξηροί Καρποί	1 κούπα του καφέ (50g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
SNACKS		
Σηπτικές πίτες (τυρόπιτα, σπανακόπιτα)	1 κομμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ

Πίτες (άλλες)	1 κομμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Τοστ, σάντουιτς	1 κομμάτι (200g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΓΛΥΚΑ, ΛΙΑΜΠΑ SNACKS		
Γλυκά δίσκου	1 κομμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Γλυκά του κουταλαού, κομπόστα φρούτων, ζελέ φρούτων	1 μερίδα (100g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Gateau, τάρτα	1 κομμάτι (150g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Κρουασάν, γκοφρέτα, κέικ, μπισκότα	1 τεμάχιο, 1 κομμάτι 3-4 τμχ	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Σοκολάτα	1 μέτριο (60g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Παγωτό, milk-shake, κρέμα, ροζόγαλο	1 κομμάτι	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Πατατάκια, ποπ-κορν	1 σακουλάκι (70g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη	1 τγ (5g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ελιές	10 μικρές/ 5 μεγάλες	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΡΟΦΗΜΑΤΑ		
Κρασί	1 ποτήρι (125ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μπίρα	1 ποτήρι (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Άλλα αλκοολούχα ποτά	1 ποτήρι (30ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Αναψυκτικά	1 κουτάκι (330ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Αναψυκτικά light	1 κουτάκι (330ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Καφές	1 κούπα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Τσάι / άλλα αφεγνήματα	1 κούπα (240ml)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
ΛΙΠΗ		
Μαγιονέζα, σως	1 κ.σ (15g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Light μαγιονέζα, light σως	1 κ.σ (15g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Ελαιόλαδο	3 κ.σ (45g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Σπορέλαιο	3 κ.σ (45g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Μαργαρίνη	1 κ.σ (15g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ
Βούτυρο	1 κ.σ (15g)	Ποτέ/σπάνια, 1-3φ/μήνα, 1-2φ/εβδ, 3-6 φ/εβδ, 1φ/ημ, ≥ 2 φ/ημ

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

Ερωτηματολόγιο FINDRISK για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2

Αξιολόγηση Κινδύνου για Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Κυκλώστε μία εκ των απαντήσεων και προσθέστε τους βαθμούς.

1. Ηλικία

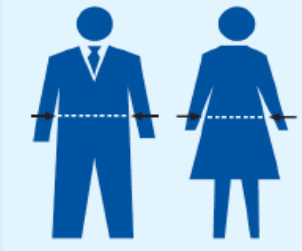
- 0 βαθμοί Κάτω των 45 ετών
2 βαθμοί 45-54 ετών
3 βαθμοί 55-64 ετών
4 βαθμοί Άνω των 64 ετών

2. Δείκτης Μάζας Σώματος

- 0 βαθμοί Λιγότερο από 25 kg/m²
1 βαθμός 25-30 kg/m²
3 βαθμοί Περισσότερο από 30 kg/m²

3.Περίμετρος μέσης κάτω από τα πλευρά

- | | 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, εδώ θα συμπεριλάβετε και τη δραστηριότητά σας για την προσωπική σας υγιεινή, ένδυση και λήψη τροφής)

- 0 βαθμοί Ναι
2 βαθμοί Όχι

5. Πόσο συχνά τρώτε λαχανικά ή φρούτα;

- 0 βαθμοί Καθημερινά
1 βαθμός Όχι καθημερινά

6. Έχετε λάβει ποτέ συστηματικά φαρμακευτική αγωγή για την υψηλή αρτηριακή πίεση;

- 0 βαθμοί Όχι
2 βαθμοί Ναι

7. Είχατε 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

8. Έχει κάποιο από τα μέλη της άμεσης οικογένειάς σας ή άλλος συγγενής διαγνωσθεί με διαβήτη (τύπου 1 ή τύπου 2);

- 0 βαθμοί Όχι
3 βαθμοί Ναι: παππούς, γιαγιά, θεία, θείος ή πρώτος εξάδελφος (αλλά όχι γονέας, αδελφός, αδελφή ή παιδί)
5 βαθμοί Ναι: γονέας, αδελφός, αδελφή ή παιδί



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 Μέτριος: 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

Φύλλο Ιστορικού MAST4HEALTH

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:

Συγγενή αγωγή στην κλινική καταχώριση:

- Κλινικά δεδομένα
- Ανθρωπομετρικά δεδομένα
- Δεδομένα τρόπου ζωής
- Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων
- Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας
- Έντυπο Αξιολόγησης Κινδύνου για Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II

Σχόλια:

-
-
-

Δυσάρεστα Συμβάντα (ΔΣ) / Σοβαρά Δυσάρεστα Συμβάντα (ΣΔΣ)	Ημερομηνία
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

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
- Είχατε ποτέ αμηνόρροια; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ (διάρκεια ηλικία αιτιολογία.....)
- Έχετε χρησιμοποιήσει ποτέ αντισυλληπτικά χάπια; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Υστερεκτομή? ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Ορμόνες ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
- Παιδιά.....
- Αρσενικά.....
- Θηλυκά.....

3. Φαρμακευτική αγωγή

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

Όνομα φαρμάκου ή θεραπείας	Αιτιολογία	Συχνότητα

4. Χειρουργικές επεμβάσεις

- Έχετε κάνει χειρουργική επέμβαση?
- ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Είδος χειρουργείου	Αιτιολογία	Χρονολογία χειρουργείου

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

Μη Αλκοολική Λιπώδη Διήθηση Ήπατος (NAFLD)	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH)	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Στεφανιαία Νόσος	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Σταθερή Σπθάνγχη	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ασταθής Σπθάνγχη	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Έμφραγμα 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. Διαβήτης Τύπου I	☐ ΝΑΙ ΗΛΙΚΙΑ:.....	☐ ΟΧΙ
Σακχ. Διαβήτης Τύπου II	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ

2

Αυχενικό Σύνδρομο	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ηπατική ανεπάρκεια	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Νεφρική ανεπάρκεια	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Άσθμα	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Χρόνιο άγχος, Κατάθλιψη	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Ψωρίαση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Αλλεργία	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Οστεοπόρωση	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκος	☐ ΝΑΙ	☐ ΟΧΙ
Γαστρικά Έλκη	☐ 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:		

6. Βρίσκονται οι γονείς σας εν ζωή?

Πατέρας	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ
Μητέρα	☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

Εάν ΟΧΙ

Ηλικία θανάτου	Αιτία θανάτου
Πατέρας	
Μητέρα	

7. Οικογενειακό Ιστορικό:

Ασθενείς	1	2	3	4	5	Πατέρας	Μητέρα
Μη Αλκοολική Λιπώδη Νόσος του ήπατος (NAFLD)							
Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH)							
Στεφανιαία Νόσος							
Σταθερή Σπθάνγχη							
Ασταθής Σπθάνγχη							
Έμφραγμα του Μυοκαρδίου							
Καρδιακή Ανεπάρκεια							
Καρδιακή Αρρυθμία							
Θρόμβωση							
Εγκεφαλικό Επεισόδιο							
Υπερλιπιδαιμία							
Αρτηριακή Υπέρταση							
Σακχ. Διαβήτης Τύπου I							
Σακχ. Διαβήτης Τύπου II							
Γαστρικά Έλκη							
Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση							
Φλεγμονώδη Νόσος του Εντέρου							
Υποθυρεοειδισμός							
Υπερθυρεοειδισμός							
Καρκίνος							
Είδος-προσδιορίστε:							
Άλλο- παρακαλώ προσδιορίστε:							

3

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

1. Σωματικό Βάρος (Kg)

Παρόν Σωματικό Βάρος:

Νηστείας: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

Σύνηθες Σωματικό Βάρος:

2. Ιστορικό

	Κιλά	Ηλικία	Χρονική Περίοδος	Αιτιολογία
Απώλεια Βάρους				
Αύξηση Βάρους				

Βάρος γέννησης:

3. Ύψος (m).....

4. Περίμετροι Σώματος (cm)

Περίμετρος Μέσης (cm):

Περίμετρος Ισχίου (cm):

5. Σύνσταση Σώματος

Λιπώδης μάζα (Kg).....

Λιπώδης Μάζα (%).....

Μυϊκή Μάζα (Kg).....

Μυϊκή Μάζα (%).....

Οστική Μάζα (Kg).....

Οστική Μάζα (% Σωμ. Βάρους).....

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

1 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

- Παντρεμένος/η ☐
- Διαζευγμένος/η ☐
- Σε διάσταση ☐
- Χήρος/α ☐
- Σταθερή σχέση ☐
- Ελεύθερος/η ☐

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 ☐
- Οικιακά ☐
- 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 καπνισα ποτέ ☐

5 Σε ποια ηλικία ξεκινήσατε το κάπνισμα:

6 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.....

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 Πολτισμική 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 κανονική 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 διαθέσετε 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.

Περισσότερες 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 δραστήριος 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 μέτριες 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 μέτριες 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 σχετικά με την εργασία σας. Αυτό περιλαμβάνει αμειβόμενη επαγγελματία, 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. Αυτά 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 σκάψατε, 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 σωματική 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 κάνατε 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 κάνατε 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 κάνατε τις τελευταίες 7 ημέρες μέσα και γύρω από το σπίτι: συντήρηση σπιτιού, κηπουρική, αυλή, και φροντίδα οικογένειάς.

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 καλύμψη 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 καλύμψη 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 Αφοράν 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 ξαπλωμένος μπροστά σε τηλεόραση. ΌΧΙ 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

Ερωτηματολόγιο IPAQ phone για την αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας

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 पेड़ा 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 ακολουθήθηκε από εκτεταμένο έλεγχο αξιοπιστίας και εγκυρότητας που επιχειρήθηκε σε 12 χώρες (14 τοποθεσίες) κατά τη διάρκεια του 2000. Τα τελικά αποτελέσματα προτείνουν ότι αυτά τα μέτρα έχουν αποδεκτές 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 επηρεάσει τις ψυχομετρικές ιδιότητες των εργαλείων.

Μετάφραση από τα Αγγλικά και Πολιτισμική 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 επιλεγεί 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 υπόψη να κάνετε τη μεταφρασμένη σας έκδοση του IPAQ διαθέσιμη στους άλλους συμβάλλοντές 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 "μίαμιση 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 εξελίξει 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 IPAQ 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 βαρών αντικειμένων, σκάψιμο, αεροβική 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 σπίτι, 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