

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΜΕ
ΤΗ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ:
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ»

ΓΕΩΡΓΟΥΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ (Α.Μ.20604)



ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΔΕΔΟΥΣΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ
ΜΑΝΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΑΘΗΝΑ 2011



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την υπεύθυνη καθηγήτρια μου κα Μερóπη Κοντογιάννη για την υπέροχη συνεργασία που είχαμε óλο αυτό το διάστημα, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην πρώτη μου επαφή με το αντικείμενο της έρευνας. Οι συμβουλές, οι γνώσεις και οι εμπειρίες που μοιράστηκε μαζί μου κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας αποτελούν πολύτιμα εφόδια που θα με συντροφεύουν στη μετέπειτα πορεία μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη μεταπτυχιακή φοιτήτρια του τμήματος Ναυσικά Τιλελή για τη βοήθεια που μου προσέφερε óλο αυτό το διάστημα καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές της σε οτιδήποτε και αν χρειάστηκα καθώς επίσης και στην ιατρό Κατερίνα Μαργαρίτη για την άριστη συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια του συγκεκριμένου ερευνητικού πρωτοκόλλου. Πιστεύω πραγματικά, πως δεν είχα απλά τη βοήθεια δύο εξαιρετικών νέων επιστημόνων, αλλά ακόμα πως απέκτησα δύο καλές φίλες.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένεια μου αλλά και τους φίλους μου εντός και εκτός πανεπιστημίου για την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια. Χωρίς τα άτομα αυτά στη ζωή μου, τίποτα από όλα αυτά δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
SUMMARY	7
1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.....	9
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	11
1.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	12
1.3.1 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	13
1.3.2 ΥΠΟΘΕΣΗ 2 ΧΤΥΠΗΜΑΤΩΝ (2-HIT HYPOTHESIS)	15
1.3.3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ	17
1.3.4 ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ	18
1.3.5 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	20
1.3.6 ΑΛΛΟΙ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	20
1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	21
1.4.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	21
1.4.2 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	22
1.4.3 ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	23
1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	26
1.6 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	26
1.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	28
1.8 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	29
1.8.1. ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ	29
1.8.2 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ-ΑΝΟΡΓΑΝΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ	33
1.8.3. ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	34
1.8.4. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ	34

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	36
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	36
2.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	37
2.2.1 ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	37
2.2.2 ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ	47
2.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΟΜΑΔΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	48
3. ΣΚΟΠΟΣ	52
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	53
4.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	53
4.2 ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	54
4.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ	54
4.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ	57
4.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ	59
4.6 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	60
4.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	60
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	62
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	71
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	77
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	79
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	88

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) είναι μια παθολογική οντότητα με ευρύ κλινικό φάσμα που περιλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Ενώ παλαιότερα θεωρείτο μια ήπια ασθένεια, σήμερα είναι πλέον αποδεκτό ότι αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σχετιζόμενης με το ήπαρ. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με ταχύ ρυθμό ως επακόλουθο του αυξανόμενου επιπολασμού της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ πλέον θεωρείται η συχνότερη αιτία αύξησης των ηπατικών ενζύμων στις δυτικές χώρες. Διάφοροι παράγοντες κινδύνου για τη νόσο έχουν διερευνηθεί, μεταξύ αυτών και οι μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες, που κερδίζουν ολοένα και περισσότερο το ερευνητικό ενδιαφέρον.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στις μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες και συγκεκριμένα στην υιοθέτηση διαφόρων διατροφικών προτύπων και την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 52 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και 31 υγιείς μάρτυρες ταιριασμένοι ένας προς ένα με τους ασθενείς ως προς το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Για όλους τους εθελοντές πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού, εκτίμηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων, ανάλυση σύστασης σώματος, αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών και αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Όσον αφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα άτομα με NAFLD και τους μάρτυρες και στα δύο φύλα (άνδρες $p=0,013$, γυναίκες $p=0,011$), με τα άτομα με NAFLD να παρουσιάζουν μια πιο κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Σημαντική διαφορά παρουσίαζαν και τα ποσοστά σπλαχνικού λίπους, με τα άτομα με NAFLD να παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($p=0,008$). Όσον αφορά στις διαιτητικές συνήθειες, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης ως προς το δείκτη βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας ($p=0,947$), ενώ σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που πραγματοποιήθηκε, ο δείκτης αυτός δεν συσχετιζόταν με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η εφαρμογή της

ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες ανέδειξε οκτώ διατροφικά πρότυπα που εξηγούσαν το 79% της διακύμανσης της διατροφικής πρόσληψης. Η σχέση της υιοθέτησης των προτύπων αυτών με την παρουσία της νόσου διερευνήθηκε με πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, σύμφωνα με την οποία τρία πρότυπα σχετίζονταν σημαντικά με τη νόσο. Πιο συγκεκριμένα, ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση ξηρών καρπών, πουλερικών και γλυκών αποτελούσε επιβαρυντικό παράγοντα για τη νόσο ($\Sigma\Lambda=12,418$, $95\%\Delta E=1,277-120,789$), ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης, λαχανικών, πουλερικών και ελαιολάδου και χαμηλή κατανάλωση ξηρών καρπών αποτελούσε προστατευτικό παράγοντα για τη νόσο ($\Sigma\Lambda=0,211$, $95\%\Delta E=0,052-0,851$) και ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηριζόταν από χαμηλή κατανάλωση γλυκών και σακχάρων και υψηλή κατανάλωση ψαριών αποτελούσε επίσης προστατευτικό παράγοντα για τη νόσο ($\Sigma\Lambda=0,174$, $95\%\Delta E=0,037-0,819$), λαμβάνοντας υπόψη και άλλους πιθανούς συγχρητικούς παράγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Για πρώτη φορά στη μελέτη αυτή, αναδείχτηκε η συσχέτιση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών σε επίπεδο διατροφικών προτύπων, με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Απαιτείται ωστόσο επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και σε άλλα μεγαλύτερα δείγματα για την περαιτέρω κατανόηση της συνεισφοράς αυτών των προτύπων στην παθογένεια της νόσου και της δυνητικής εμπλοκής τους στην αντιμετώπιση αυτής πριν ή σε συνδυασμό με την όποια φαρμακολογική παρέμβαση.

SUMMARY

INTRODUCTION: Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a pathological entity with a wide clinical spectrum that includes simple liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. While previously considered as a mild condition, NAFLD today is considered to be a major cause of morbidity and mortality associated with the liver. The prevalence of the disease is growing rapidly as a result of the increasing prevalence of obesity and metabolic syndrome and it is considered to be the most frequent cause of increased liver enzymes in Western countries. Several risk factors for the disease have been explored, including long-term dietary habits, which are considered to be of major importance for the presence and progression of NAFLD.

PURPOSE: The purpose of this study was to investigate the correlation between long-term dietary habits and specifically the adherence to various dietary patterns and the presence of non-alcoholic fatty liver disease.

METHODS: The study included 52 NAFLD patients and 31 healthy controls matched with the patients according to gender, age and body mass index. Medical history, anthropometric measurements, body composition analysis, eating and physical activity habits were assessed.

RESULTS: With regard to anthropometric measurements, waist to hip ratio was significantly different between the two groups in both sexes (men $p=0,013$, women $p=0,011$), with the NAFLD patients demonstrating a more central type of obesity. In addition, visceral fat levels were significantly higher in patients with NAFLD when compared with the control group ($p=0,008$). With regard to eating habits, there was no difference in the degree of adherence to the Mediterranean diet between the two groups of the study ($p=0,947$), while according to multiple logistic regression, adherence to the Mediterranean diet was not associated with the presence of NAFLD. Results from principal component analysis, revealed eight food patterns, explaining the 79% of the total variance of dietary intake. Associations between these dietary patterns and the presence of NAFLD were explored by multiple logistic regression analysis, according to which three dietary patterns were significantly associated with NAFLD. More specifically, a dietary pattern including high consumption of nuts, poultry and sweets was found to be an aggravating factor for the disease ($\text{Exp(B)}=12,418$, $95\% \text{CI}=1,277-120,789$), a dietary

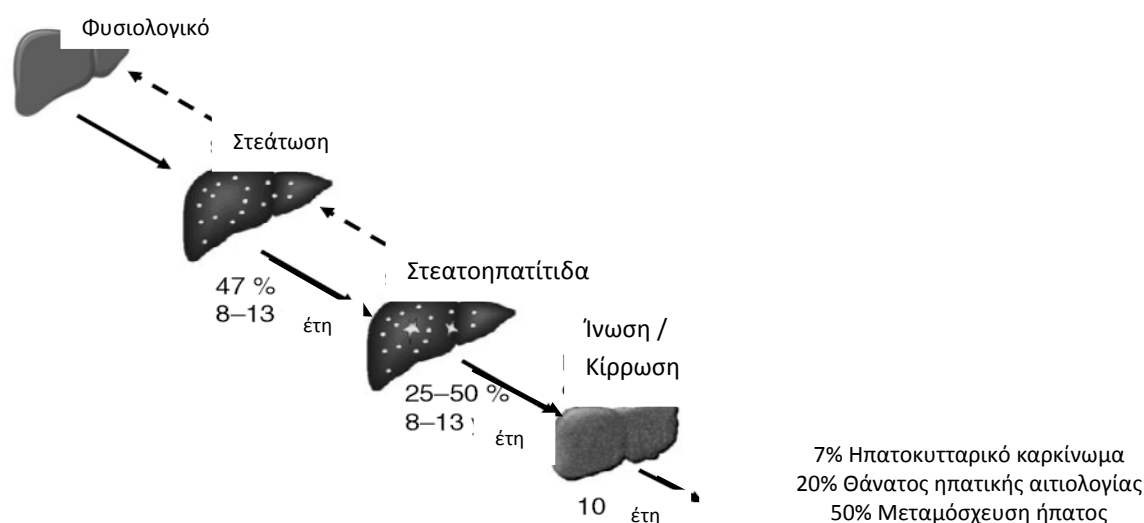
pattern including high consumption of whole-wheat starchy foods, vegetables, poultry and olive and a low consumption of nuts was found to be protective against NAFLD ($\text{Exp(B)}=0,211$, $95\%CI=0,052-0,851$) and a dietary pattern including low consumption of sweets and sugars and high consumption of fish was also found to be protective against NAFLD ($\text{Exp(B)}=0,174$, $95\%CI=0,037-0,819$), after taking into account other possible confounding factors.

CONCLUSIONS: For the first time in this study, associations between long-term adherence to several dietary patterns and the presence of non-alcoholic fatty liver disease were explored and revealed possible contribution of diet in the presence of NAFLD. However, results of the present study should be replicated in other, larger samples, for further understanding of the diet's contribution to NAFLD pathogenesis, as well as of its potential role in the treatment of NAFLD either before or in parallel with pharmacological interventions.

1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα μεγάλο πλήθος χρόνιων νοσημάτων κερδίζουν συνεχώς έδαφος στο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, καθώς ο αυξανόμενος επιπολασμός τους και η αλληλεπίδραση τους με άλλες παθολογικές καταστάσεις τα καθιστούν επικίνδυνα για τη δημόσια υγεία. Μεταξύ αυτών, η ηπατική νόσος και πιο συγκεκριμένα η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) αποτελεί μια κλινική οντότητα με ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, εκτεινόμενη από το απλό λιπώδες ήπαρ έως και τη μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος και εμφανίζεται ολοένα και περισσότερο στις ανεπτυγμένες κοινωνίες που έχουν κύριο χαρακτηριστικό την προσκόλληση στη δυτικού τύπου διαίτα (Σχήμα 1.1.1).



Σχήμα 1.1.1 Η εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Από τους ασθενείς που παρουσιάζουν στεάτωση το 47% θα εμφανίσει στεατοηπατίτιδα και το 25-50% των ασθενών που παρουσιάζουν στεατοηπατίτιδα θα εμφανίσουν ίνωση ή κίρρωση μέσα σε 8-13 έτη. (Μετάφραση από Moore et al., 2010).

Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, η οποία δεν οφείλεται σε υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ. Το χαμηλότερο κατώφλι συσσώρευσης λίπους ορίζεται στο 5% της συνολικής ηπατικής μάζας, ενώ γενικότερα η ηπατική στεάτωση θεωρείται παρούσα όταν η συσσώρευση

λίπους απαντάται στο 5-10% των ηπατοκυττάρων (Kottronen et al., 2008). Άλλα χαρακτηριστικά της ηπατικής στεάτωσης αποτελούν το ηπατοκυτταρικό τραύμα, η φλεγμονή και η ίνωση (Hubscher et al., 2006, Kleiner et al., 2005).

Στην κλινική πράξη ο διαχωρισμός της μη αλκοολικής από την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι αρκετά δύσκολος. Υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις σχετικά με το επίπεδο κατανάλωσης αλκοόλ που είναι ικανό να κατατάξει τους ασθενείς στις δύο αυτές κλινικές οντότητες που αποτελούν διαφορετικές όψεις του ίδιου νομίσματος. Ωστόσο, στις περισσότερες των περιπτώσεων είναι κοινώς αποδεχτό ότι το μέγιστο επίπεδο κατανάλωσης αλκοόλ για τη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανέρχεται σε δύο ποτά την ημέρα για τους άντρες (140g αιθανόλης/εβδομάδα) και σε ένα ποτό την ημέρα για τις γυναίκες (70g αιθανόλης/εβδομάδα) (Farrell et al., 2006).

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ενώ παλαιότερα η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος θεωρείτο μια ήπια ασθένεια, σήμερα είναι πλέον αποδεκτό ότι αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας, σχετιζόμενη με το ήπαρ. Επιπλέον, φαίνεται πως σχετίζεται ισχυρά με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ κυρίαρχη θέση στην παθογένεια της νόσου κατέχει η αντίσταση στην ινσουλίνη, κάνοντας εμφανή την άμεση σχέση της νόσου με καταστάσεις όπως η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο σακχαρώδης διαβήτης (Paschos et al., 2009). Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και αποτελεί ένα συνονθύλευμα χαρακτηριστικών που σχετίζονται στενά με την κεντρική παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση (Marchesini et al., 2003). Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με ταχύ ρυθμό ως επακόλουθο του αυξανόμενου επιπολασμού της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ πλέον θεωρείται η συχνότερη αιτία αύξησης των ηπατικών ενζύμων στις δυτικές χώρες (Neuschwander-Tetri et al., 2007).

Η νόσος στα πρώτα της στάδια (απλή στεάτωση και μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα) είναι αντιστρεπτή και το γεγονός αυτό κάνει επιτακτική την εφαρμογή στρατηγικών τόσο σε ατομικό όσο και σε πληθυσμιακό επίπεδο, με στόχο αφενός την πρόληψη της εμφάνισής της κατανοώντας τους παράγοντες κινδύνου και αφετέρου την αποτελεσματική αντιμετώπισή αυτής και των συνοδών καταστάσεων, που αν μη τι άλλο δρουν χρόνια και συσσωρευτικά, υποβαθμίζοντας μακροπρόθεσμα την ποιότητα ζωής και αποτελώντας σπουδαίο

κίνδυνο για την υγεία στα τελικά στάδια της νόσου (ηπατική ίνωση και κίρρωση).

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι προσπάθειες για ανίχνευση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος στο γενικό πληθυσμό είναι περιορισμένες εξαιτίας της χαμηλής ακρίβειας των εργαλείων ανίχνευσης και του δύσκολου προσδιορισμού του ιστορικού κατανάλωσης αλκοόλ. Παρά τους περιορισμούς, μελέτες προτείνουν ότι το 20-30% των ατόμων στις δυτικές χώρες έχουν μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Περίπου το 2-3% του γενικού πληθυσμού εμφανίζει στεατοηπατίτιδα, η οποία ενδεχομένως να προχωρήσει σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Bedogni et al., 2005).

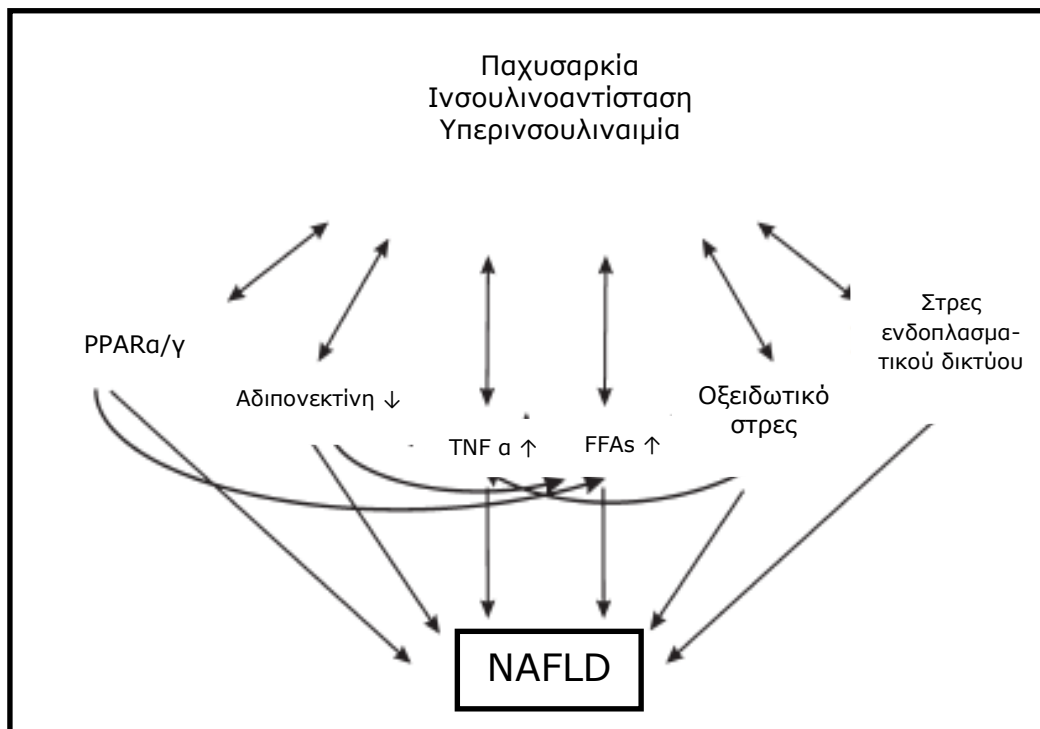
Ενώ σε παλαιότερες μελέτες η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είχε φανεί να πλήττει περισσότερο το γυναικείο φύλο, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν πως ο επιπολασμός της νόσου είναι μεγαλύτερος στους άνδρες. Δεδομένα από την Ιαπωνία υποστηρίζουν ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 27% στους άνδρες για όλες τις ηλικίες κάτω από τα 30 έτη ενώ στις γυναίκες σταδιακά αυξάνεται από 7% στα 30 έτη ζωής σε 23% πάνω από τα 60 (Kojima et al., 2003). Εντούτοις τα ευρήματα της ιταλικής μελέτης "Διόνυσος" υποστηρίζουν ότι το φύλο δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος στο γενικό πληθυσμό (Bedogni et al., 2005, Bacon et al., 1994). Η νόσος εμφανίζεται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ακόμα και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς όπου και φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία (Baldrige et al., 1995). Επιπλέον ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, με τα υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται σε ηλικίες 30-49 ετών (Paschos et al., 2009). Μελέτες που έχουν διεξαχθεί στις ΗΠΑ αναφέρουν ότι η συχνότητα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ποικίλλει επίσης μεταξύ των διαφορετικών εθνικοτήτων (45% στους Ισπανόφωνους, 33% στους λευκούς, 24% στους έγχρωμους).

Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται από 16,5% στα λεπτόσαρκα άτομα σε 75% στα παχύσαρκα άτομα (Bellentani et al., 2000). Η παχυσαρκία είναι παρούσα στην πλειονότητα των ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του

ήπατος (Adams et al., 2005) και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται ισχυρά με την εξέλιξη της νόσου (Bedogni et al., 2005, Fassio et al., 2004). Δεδομένα από ετήσιους προσυμπτωματικούς ελέγχους στην Ιαπωνία προτείνουν ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι 10-20% σε νορμοβαρή άτομα, περίπου 50% σε υπέρβαρα άτομα ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ και $< 30 \text{ kg/m}^2$) και φτάνει στο 80% για παχύσαρκα άτομα ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) (Amarapurkar et al., 2007, Kojima et al., 2003, Jimba et al., 2005). Επιπλέον, ο ρόλος της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας φαίνεται κρίσιμος. Το σπλαχνικό λίπος αποτελεί σημαντική πηγή τριγλυκεριδίων που οδηγούν στη στεάτωση. Αυτό πιθανότατα εξηγεί την ύπαρξη ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που εμφανίζουν αυξημένο κοιλιακό λίπος, αλλά φυσιολογικά ποσοστά λίπους στο υπόλοιπο σώμα (Marchesini et al., 2001, Marchesini et al., 2002). Ο επιπολασμός της νόσου είναι αυξημένος σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (43%) και σε άτομα με νεοδιαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (62%) (Jimba et al., 2005). Σε μια προοπτική μελέτη 100 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II η συχνότητα εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ήταν 49%, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Gupte et al., 2004).

1.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.3.1 αποτελεί μια πολυπαραγοντική κλινική οντότητα, με ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς να έχουν κατά καιρούς προταθεί για την εμφάνιση και εξέλιξή της.

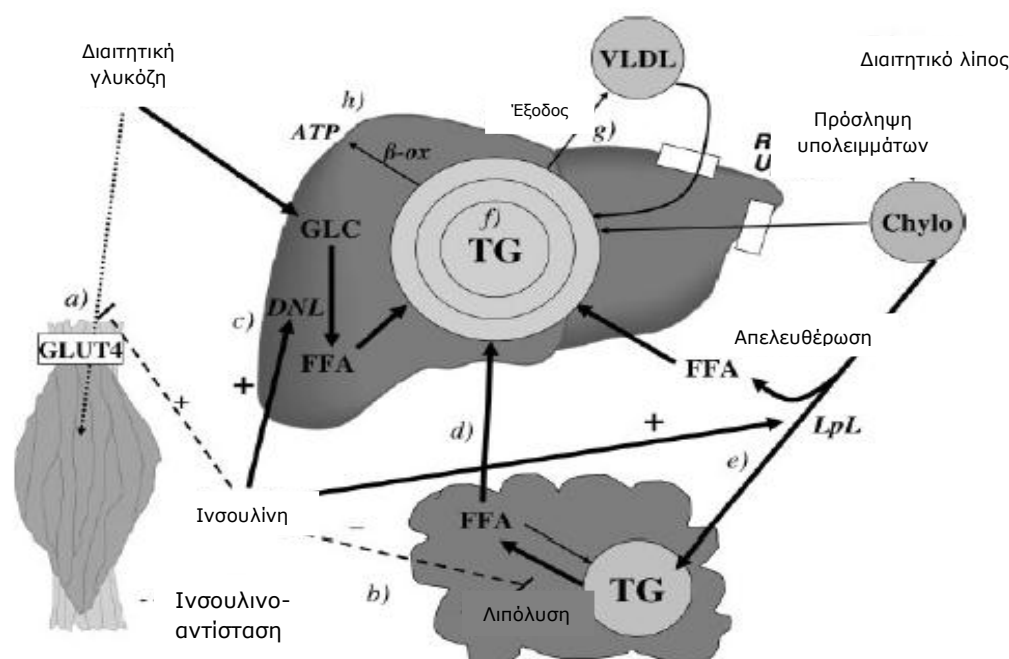


Σχήμα 1.3.1 Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. (TNFα: παράγοντας νέκρωσης όγκων α, FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα, PPARα/γ: πυρηνικοί υποδοχείς PPAR). (Μετάφραση από Kaser et al., 2010).

1.3.1 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Η ινσουλινοαντίσταση φαίνεται να διαδραματίζει κύριο ρόλο στην παθογένεια του λιπώδους ήπατος. Η ινσουλινοαντίσταση μπορεί να οριστεί ως μία κατάσταση στην οποία: α) υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης από το κανονικό χρειάζονται για να επιτευχθούν φυσιολογικές μεταβολικές απαντήσεις ή β) φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης αποτυγχάνουν να πετύχουν φυσιολογικές μεταβολικές απαντήσεις (Bugianesi et al., 2005). Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη με ποικίλες λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της υποκίνησης της μεταφοράς των θρεπτικών συστατικών στα κύτταρα, της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης, της τροποποίησης της ενζυμικής δραστηριότητας και της ρύθμισης της ενεργειακής ομοιόστασης (De Luca et al., 2008). Η ινσουλίνη προσδένεται στον υποδοχέα της στην ινσουλινοεξαρτώμενη κυτταρική μεμβράνη και στη συνέχεια ο υποδοχέας φωσφορυλιώνεται και ενεργοποιούνται οι πρωτεΐνες του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS proteins). Οι πρωτεΐνες αυτές συνδέονται με την ενεργοποίηση δύο κύριων μονοπατιών σηματοδότησης: το μονοπάτι της κίνησης της 3-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI3K)-AKT / B πρωτεϊνικής κίνησης (PKB), το οποίο είναι υπεύθυνο για τις περισσότερες από τις μεταβολικές

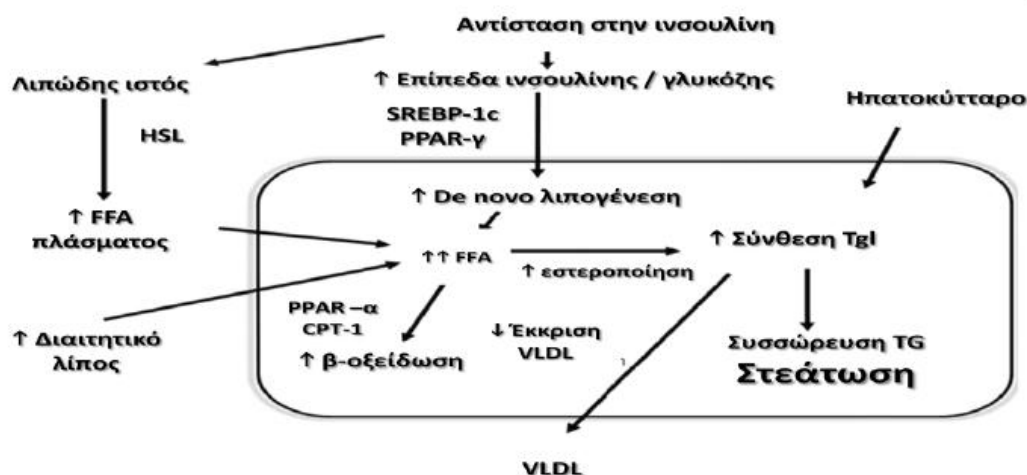
δράσεις της ινσουλίνης και το μονοπάτι της AMP κινάσης (ras-mitogen-activated protein kinase), το οποίο ρυθμίζει την έκφραση κάποιων γονιδίων και εμπλέκεται με το μονοπάτι της PI3K για τον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης. Ένας αριθμός επίκτητων παραγόντων, όπως το οξειδωτικό στρες, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (Tumor necrosis factor- TNF-α) και διάφοροι ενδοκυτταριο διαμεσολαβητές εμπλέκονται στην τροποποίηση των παραπάνω μονοπατιών, οδηγώντας στην αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία με τη σειρά της εμπλέκεται στην παθογένεια του λιπώδους ήπατος (McCullough et al., 2006, Taniguchi et al., 2006) (Σχήμα 1.3.2).



Σχήμα 1.3.2 Περιφερική ινσουλινοαντίσταση και λιπώδες ήπαρ. Η περιφερική ινσουλινοαντίσταση (αναπαρίσταται με τις διακεκομμένες γραμμές) επηρεάζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων και προκαλεί συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ. Η αντίσταση στη ρύθμιση της πρόσληψης της γλυκόζης από τους μεταφορείς της γλυκόζης (GLUT4) στους σκελετικούς μύες και στο λιπώδη ιστό μέσω της ινσουλίνης (a) και η αναστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό από την ινσουλίνη (b), εκτρέπει τη γλυκόζη στο ήπαρ, όπου η ινσουλίνη συνεχίζει να διεγείρει την de novo λιπογένεση (DNL) και αυξάνει τη ροή των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) από το λιπώδη ιστό στο ήπαρ (d). Επιπλέον η συνεχιζόμενη διέγερση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LpL) – μεσολαβούμενη υδρόλυση των λιπών από την ινσουλίνη, οδηγεί σε αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων τόσο στο λιπώδη ιστό όσο και στο ήπαρ (e). Σαν αποτέλεσμα, η συγκέντρωση τριγλυκεριδίων του ήπατος αυξάνεται (f). Παρ' όλα αυτά δεν είναι ξεκάθαρο το πώς η παρεμπόδιση της εξόδου των λιπιδίων από το ήπαρ μέσω της έκκρισης των VLDL (g), της β-οξειδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων, ή άλλων μεταβολικών μονοπατιών συντελεί σε μια ανικανότητα διατήρησης της ισορροπίας του λίπους, η οποία οδηγεί στην εξέλιξη του λιπώδους ήπατος. Οι έντονες γραμμές αντιπροσωπεύουν τα ενισχυμένα μονοπάτια. Η συντομογραφία Chylo αντιστοιχεί στα χυλομικρά. (Μετάφραση από Zivkovic et al., 2007).

1.3.2 ΥΠΟΘΕΣΗ 2 ΧΤΥΠΗΜΑΤΩΝ (2-HIT HYPOTHESIS)

Το ευρέως αποδεκτό μοντέλο που εξηγεί την ανάπτυξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και την εξέλιξή της από απλή στεάτωση σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είναι η υπόθεση των 2 χτυπημάτων (two-hit hypothesis) (Σχήμα 1.3.3). Το “πρώτο χτύπημα” είναι η συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα και η ινσουλινοαντίσταση είναι ο παθογενετικός παράγοντας-κλειδί για την ανάπτυξη ηπατικής στεάτωσης. Το “δεύτερο χτύπημα” οδηγεί σε ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, φλεγμονή και ίνωση ενώ οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες και την επακόλουθη υπεροξειδωση των λιπιδίων, τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, τις λιποκυτταροκίνες και μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες (Day et al., 1998).



Σχήμα 1.3.3 Ανάπτυξη μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Στο λιπώδη ιστό, η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώνει την ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στην ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL), ενισχύοντας τη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων (TG) και την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA). Το αποτέλεσμα είναι αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων που προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τη διατροφή εισέρχονται στο ήπαρ μέσω της δεξαμενής μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων του πλάσματος (NEFA) και μέσω των προερχόμενων από το έντερο υπολειμμάτων χυλομικρών. Στα ηπατοκύτταρα, η υπερινσουλιναίμία αυξάνει τη de novo σύνθεση των λιπαρών οξέων. Η σύνθεση των ηπατικών τριγλυκεριδίων προκαλείται από το αυξημένο περιεχόμενο των ηπατοκυττάρων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και ευνοείται από την παραγωγή των λιπογενετικών ενζύμων, όπως ο PPAR-γ και ο SREBP-1, ύστερα από μεσολάβηση της ινσουλίνης. Η μεγάλη δεξαμενή των ελεύθερων λιπαρών οξέων ενεργοποιεί τη β-οξείδωση στα μιτοχόνδρια με την ενεργοποίηση του PPAR-α και του CPT-I. Ταυτόχρονα, τα τριγλυκερίδια που εκκρίνονται από τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) ενδεχομένως αναστέλλονται από μειωμένη σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης B (apo B) ή από μειωμένη ενσωμάτωση των τριγλυκεριδίων στην apo B, μέσω της μικροσωμικής πρωτεΐνης-μεταφορέα των τριγλυκεριδίων (MTP). (Μετάφραση από Paschos et al., 2009).

Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ οφείλεται σε μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της προσφοράς, του σχηματισμού, της κατανάλωσης και της ηπατικής οξείδωσης ή διάσπασης των τριγλυκεριδίων. Οι πιθανές πηγές των λιπιδίων που μπορούν να συνεισφέρουν στο λιπώδες ήπαρ συμπεριλαμβάνουν τη δεξαμενή των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων του πλάσματος στο λιπώδη ιστό (Nonesterified Fatty Acids-NEFA), τα λιπαρά οξέα που δημιουργούνται εκ νέου στο ήπαρ μέσω της *de novo* λιπογένεσης και τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από την τροφή. Περίπου το 60-80% των ηπατικών τριγλυκεριδίων προέρχεται από τα κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids-FFA) (Donnelly et al., 2005). Το 25% των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ προέρχονται από τη *de novo* λιπογένεση, η οποία φαίνεται να ενεργοποιείται από την υπερινσουλαιμία. Η *de novo* λιπογένεση αυξάνεται επίσης εξαιτίας της ενεργοποίησης των κανναβινοειδών υποδοχέων στα ηπατοκύτταρα (Sanyal et al., 2005). Η διατροφική πρόσληψη λίπους είναι υπεύθυνη για το 15% των προσφερόμενων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Τα λιπίδια φυσιολογικά εξάγονται από το ήπαρ, μέσω των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), οι οποίες σχηματίζονται από τη μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTP), η οποία ενσωματώνει τα τριγλυκερίδια στην απολιποπρωτεΐνη Β (Apo B). Η μείωση της δραστηριότητας της MTP και της σύνθεσης και έκκρισης της Apo B ενδεχομένως να δυσχεραίνουν την εξαγωγή του ηπατικού λίπους και να ευνοούν την ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων (Adams et al., 2005).

Μία διαταραχή στην προοξειδωτική/αντιοξειδωτική ισορροπία οδηγεί στο οξειδωτικό στρες. Οι συνέπειες του οξειδωτικού στρες είναι η υπεροξείδωση των λιπιδίων, ο κυτταρικός εκφυλισμός, η νέκρωση και η απόπτωση, η προφλεγμονώδης έκφραση των κυτταροκινών, η ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων και η ίνωση. Πολλές πιθανές πηγές οξειδωτικού στρες έχουν αναγνωριστεί και περιλαμβάνουν μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες, το ηπατικό κυτόχρωμα CYP2E1, τη β-οξείδωση από τα υπεροξυσώματα στα μιτοχόνδρια και τα στρατολογημένα φλεγμονώδη κύτταρα. Στους μηχανισμούς που πιθανώς οδηγούν σε αυξημένη μιτοχονδριακή β-οξείδωση περιλαμβάνονται η αύξηση της ηπατικής πρόσληψης και σύνθεσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ μέσω ενεργοποίησης του ηπατικού PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor) και η παλμιτυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης (Carnitine Palmitoyltransferase-CPT-I), η οποία αυξάνει την

είσοδο των μακράς αλύσου λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια (Paterson et al., 2004). Οι μιτοχονδριακές ανωμαλίες που σχετίζονται με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος περιλαμβάνουν δομικά τραύματα, διαγραφή μιτοχονδριακού DNA (mtDNA), μειωμένη δραστηριότητα των υποστρωμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας και παθολογική μιτοχονδριακή β-οξειδωση. Το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί, επιπλέον το μεταγραφικό παράγοντα NFκB, ο οποίος με τη σειρά του αυξάνει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, προωθώντας τον ηπατοκυτταρικό τραυματισμό και την απόπτωση, την ουδετεροφιλική χημειοταξία και την ενεργοποίηση των αστεροειδών ηπατικών κυττάρων (Paschos et al., 2009).

1.3.3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι στενά συνδεδεμένη με την παχυσαρκία όπως φαίνεται στο σχήμα 1.3.4, αλλά η κατανομή του σωματικού λίπους φαίνεται να παίζει ένα πιο σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Ιδιαίτερα το υπερβάλλον ενδοκοιλιακό λίπος ίσως είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου, ως πιθανή πηγή ελεύθερων λιπαρών οξέων και εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισής του με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Paschos et al., 2009). Μία μελέτη σε άτομα φυσιολογικού βάρους έδειξε ότι η συσσώρευση ενδοκοιλιακού λίπους συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη (Cnop et al., 2002). Επιπλέον, το υπερβάλλον σπλαγχνικό λίπος συσχετίζεται θετικά με κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της δυσλιπιδαιμίας και του μεταβολικού συνδρόμου. Το σπλαγχνικό λίπος είναι επίσης γνωστό ότι απελευθερώνει μεγαλύτερες ποσότητες λιποκυτταροκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πυλαία φλέβα, εκθέτοντας το ήπαρ σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων. Παρ' όλο που στις περισσότερες μελέτες βρέθηκε ότι το ενδοκοιλιακό λίπος φαίνεται να είναι στενά συνδεδεμένο με την αντίσταση στην ινσουλίνη, το υποδόριο λίπος είναι εξίσου σημαντικό στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Το υποδόριο λίπος, εξαιτίας της μεγαλύτερης ολικής του μάζας, συνεισφέρει περισσότερο από το ενδοκοιλιακό λίπος στα κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Το 59% των τριγλυκεριδίων που συσσωρεύονται στο ήπαρ στα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος προέρχεται από κυκλοφορούντα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα περισσότερα εκ των οποίων προέρχονται από μη σπλαγχνικές πηγές (Donnelly et al., 2005).

μελέτη, η θεραπεία με αδιπονεκτίνη ελάττωσε την ηπατομεγαλία, τη στεάτωση και τις διαταραγμένες τιμές της αμινοτρανσφοράσης της αλανίνης (Xu et al., 2003), ενώ σε μια άλλη μελέτη ασθενών – μαρτύρων οι Musso και συν. (2008) έδειξαν ότι ποικίλοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της αδιπονεκτίνης (45GT, 276GT) που οδηγούν σε διαταραγμένη μεταγευματική λειτουργία της, είναι πιο συχνοί σε ασθενείς με λιπώδη διήθηση του ήπατος και σχετίζονται με τη βαρύτητα της ασθένειας.

- **Λεπτίνη:** Σε παχύσαρκα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα και συσχετίζονται ισχυρά με τη σοβαρότητα της στεάτωσης (Margetic et al., 2002). Η παρουσία ηπατικής στεάτωσης παρά την παρουσία της υπερλεπτιναιμίας προτείνει την ανάπτυξη αντίστασης στη λεπτίνη (Chitturi et al., 2002). Σε πειραματόζωα, η λεπτίνη φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό προ-ινώδη ρόλο (Honda et al., 2002).

- **Ρεζιστίνη:** Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα ρεζιστίνης είναι αυξημένα σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και σχετίζονται με την ιστολογική σοβαρότητα της νόσου, με υψηλότερα επίπεδα να εμφανίζονται σε περιπτώσεις νέκρωσης, φλεγμονής και ίνωσης του ήπατος (Banerjee et al., 2003, Pagano et al., 2006). Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα, σε μια άλλη μελέτη οι Perseghin και συν. (2006) διαπίστωσαν ότι τα υψηλά επίπεδα ρεζιστίνης δεν σχετίζονται με το λιπώδες ήπαρ και μάλιστα ότι η ενδοηπατική συσσώρευση λίπους σχετίζεται αρνητικά με τη συγκέντρωση ρεζιστίνης ορού. Τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα ενδεχομένως να προτείνουν ότι η συγκέντρωση ρεζιστίνης είναι αυξημένη σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, μόνο όταν η νόσος βρίσκεται στο στάδιο της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και όχι σε προηγούμενο στάδιο της απλής λιπώδους διήθησης του ήπατος.

- **TNF-α και IL-6:** Ο TNF-α μειώνει την ινσουλινοευαίσθητη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα καθώς και την παραγωγή και έκκριση της λεπτίνης από τα λιποκύτταρα. Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) φαίνεται να απελευθερώνεται συστηματικά από το λιπώδη ιστό και να δρα στον υποθάλαμο και στο ήπαρ. Προωθεί την ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, έχει προφλεγμονώδη δράση, ενισχύει την ηπατική σύνθεση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein-CRP) και προκαλεί την ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer, καταλήγοντας στην ίνωση (Paschos et al., 2009). Επιπλέον, τόσο ο TNF-α όσο και η IL-6 προωθούν την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας την έκφραση των ηπατικών καταστολέων της σηματοδότησης των κυτταροκινών (hepatic suppressors of cytokine signaling – SOCS). Η υπερβολική έκφραση των

SOCS-1 και SOCS-3 στο ήπαρ προκαλεί ινσουλινοαντίσταση και αύξηση στον ρυθμιστή κλειδί της σύνθεσης λιπαρών οξέων στο ήπαρ, τον SREBP-1c (Sanal MG, 2008).

1.3.5 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το γεγονός ότι ο επιπολασμός της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ποικίλει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών εθνικών ομάδων, η παρατήρηση της ύπαρξης μεγάλου εύρους στη σοβαρότητα της νόσου μεταξύ ασθενών με παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, καθώς και η παρατήρηση ότι αρκετές πολύ σπάνιες ανθρώπινες μονογονιδιακές διαταραχές σχίζονται με την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, προτείνουν ότι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση της νόσου. Μέχρι σήμερα, μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών έχει εξετάσει τα πιθανά γονίδια που σχετίζονται με τους παθογενετικούς μηχανισμούς στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Paschos et al., 2009).

1.3.6 ΑΛΛΟΙ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Πολλά δεδομένα αναφέρουν ότι το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης είναι ένας κύριος διαμορφωτής της αντίστασης στην ινσουλίνη. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία και τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Neuschwander et al., 2007).

Ο ηπατικός σίδηρος έχει επίσης διερευνηθεί στην παθογένεια της νόσου. Αρχικά ο ηπατικός σίδηρος θεωρείτο ένας καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Paschos et al., 2009). Ωστόσο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι ο επιπλέον σίδηρος και οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρωτεΐνης της ανθρώπινης αιμοχρωμάτωσης (Human hemochromatosis protein, HFE), μίας πρωτεΐνης που συμμετέχει στην εντερική απορρόφηση και κυτταρική απελευθέρωση του σιδήρου, δεν συνεισφέρουν σημαντικά στην ηπατική ίνωση στην πλειονότητα των ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Bugianesi et al., 2004).

Τέλος, ένας άλλος πιθανός παράγοντας που φαίνεται να συμβάλει στην ηπατική στεάτωση και φλεγμονή είναι η βακτηριακή υπερανάπτυξη (Paschos et

al., 2009). Έχει προταθεί ότι η βακτηριακή υπερανάπτυξη αυξάνει την ενδογενή παραγωγή τοξινών, όπως της αιθανόλης ή βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών, που προωθούν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου από τα ηπατοκύτταρα και τα ηπατικά μακροφάγα. Αυτός ο προτεινόμενος μηχανισμός υποστηρίζεται από μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί σε ασθενείς (Li et al., 2003, Solga et al., 2003).

1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.4.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η συνεισφορά του γενετικού υποβάθρου στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος παραμένει να διασαφηνιστεί πλήρως από μελέτες που ήδη διεξάγονται ανά τον κόσμο. Η μεγάλη ποικιλία των φαινοτύπων της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε άτομα με παρόμοια χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, τονίζει την ύπαρξη γενετικών παραγόντων κινδύνου (Preiss et al., 2008).

Όσον αφορά σε πολυμορφισμούς γονιδίων, παραδείγματα αποτελούν το γονίδιο της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς των τριγλυκεριδίων (Bernard et al., 2000), οι πολυμορφισμοί του TNFα, οι οποίοι φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην εξέλιξη της απλής ηπατικής στεάτωσης σε στεατοηπατίτιδα (Tokushige et al., 2007), πολυμορφισμοί στο γονίδιο της αδιπονεκτίνης που μεταβάλλουν την ανταπόκρισή της στο διαιτητικό λίπος και ίσως εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου (Musso et al., 2008) και άλλοι, όπως οι πολυμορφισμοί της MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase) που οδηγούν σε υπερομοκυστεϊναιμία και έχει φανεί να σχετίζονται με την εμφάνιση στεατοηπατίτιδας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (Sazci et al., 2008), του PPAR-γ (Yoneda et al., 2008), της απογλοβίνης (Nakagawa et al., 2008), του μεταγραφικού παράγοντα STAT3 (Sookoian et al., 2008) και του ABC (ATP-binding cassette) (Sookoian et al., 2009). Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν και τα πρώτα δεδομένα μελέτης σάρωσης του γονιδιώματος, που αναγνώρισε γενετικούς πολυμορφισμούς σε τρεις νέους γονιδιακούς τόπους και επιβεβαίωσε έναν παλαιότερο, οι οποίοι συσχετίζονται με αυξημένη ηπατική στεάτωση και ιστολογία συμβατή με NAFLD (Speliotes et al., 2011).

Τέλος, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος φαίνεται να έχει μια κληρονομική βάση καθώς οι Schwimmer και συν. (2009) σε μια έρευνα που

πραγματοποίησαν στη Αμερική σε οικογένειες με παιδιά που είτε έπασχαν από τη νόσο είτε ήταν υγιή, παρατήρησαν ότι το λιπώδες ήπαρ ήταν παρόν στο 59% των αδελφών και στο 78% των γονέων υπέρβαρων παιδιών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και στο 17% των αδελφών και στο 37% των γονέων υπέρβαρων παιδιών χωρίς ευρήματα μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

1.4.2 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η παρουσία πολλαπλών μεταβολικών δυσλειτουργιών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία, καθώς και η συνύπαρξή τους στο μεταβολικό σύνδρομο έχουν σχετισθεί με πιθανή εξέλιξη της ηπατικής νόσου (Marchesini et al., 2003, Marchesini et al., 2007).

Παθογενετικές θεωρίες, κλινικές συσχετίσεις και εργαστηριακές έρευνες υποστηρίζουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμία έχουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Μελέτες συμπέραναν ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, παρουσία φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης και φυσιολογικού ή ελαφρώς αυξημένου σωματικού βάρους χαρακτηρίζεται από κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα παρόμοια με αυτά που έχουν βρεθεί στο σακχαρώδη διαβήτη, όπως διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Marchesini et al., 2001). Επιπλέον, ο βαθμός της ινσουλινοαντίστασης φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου, με μια ήπια ινσουλινοαντίσταση να εμφανίζεται σε αρχικά στάδια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και μια πιο σοβαρή ινσουλινοαντίσταση (σακχαρώδης διαβήτης τύπου II) να εμφανίζεται σε επόμενα στάδια της νόσου (Marceau et al., 1999, Marchesini et al., 1999).

Η δυσλιπιδαιμία και ειδικότερα τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης φαίνεται να σχετίζονται ισχυρά με την παρουσία μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Marchesini et al., 2003). Ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο ακόμα εάν η δυσλιπιδαιμία αποτελεί αίτιο ή συνέπεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Δεδομένα από τη μελέτη των Assy και συν. υποστηρίζουν ότι άτομα με τιμές τριγλυκεριδίων ορού >200mg/dL διατρέχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, σε σχέση με άτομα με φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων (Assy et al., 2000). Σε μια άλλη μελέτη, τιμές HDL χοληστερόλης <35mg/dL βρέθηκε να διπλασιάζουν σχεδόν τον κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Clark et al., 2002). Συμπερασματικά, τα δεδομένα αυτά φαίνεται

να υποστηρίζουν την σχέση μεταξύ συγκεκριμένων τύπων δυσλιπιδαιμιών και μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Η παχυσαρκία έχει επίσης συσχετιστεί ισχυρά με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Clark et al., 2002). Μελέτες υποστηρίζουν ότι σε παχύσαρκα άτομα ο βαθμός ηπατικής στεάτωσης είναι 4,6 φορές υψηλότερος σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους (Bellentani et al., 2000, Gaidos et al., 2008).

Τέλος, το μεταβολικό σύνδρομο έχει φανεί να σχετίζεται ισχυρά με τον κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Μία μελέτη συμπέρανε ότι το ηπατικό λίπος είναι σημαντικά αυξημένο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με άτομα που δεν έχουν, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος (Kotronen et al., 2007). Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 4401 φαινομενικά υγιών ατόμων βρέθηκε ότι οι συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο είχαν 4-11 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος στο μέλλον (Hamaguchi et al., 2005).

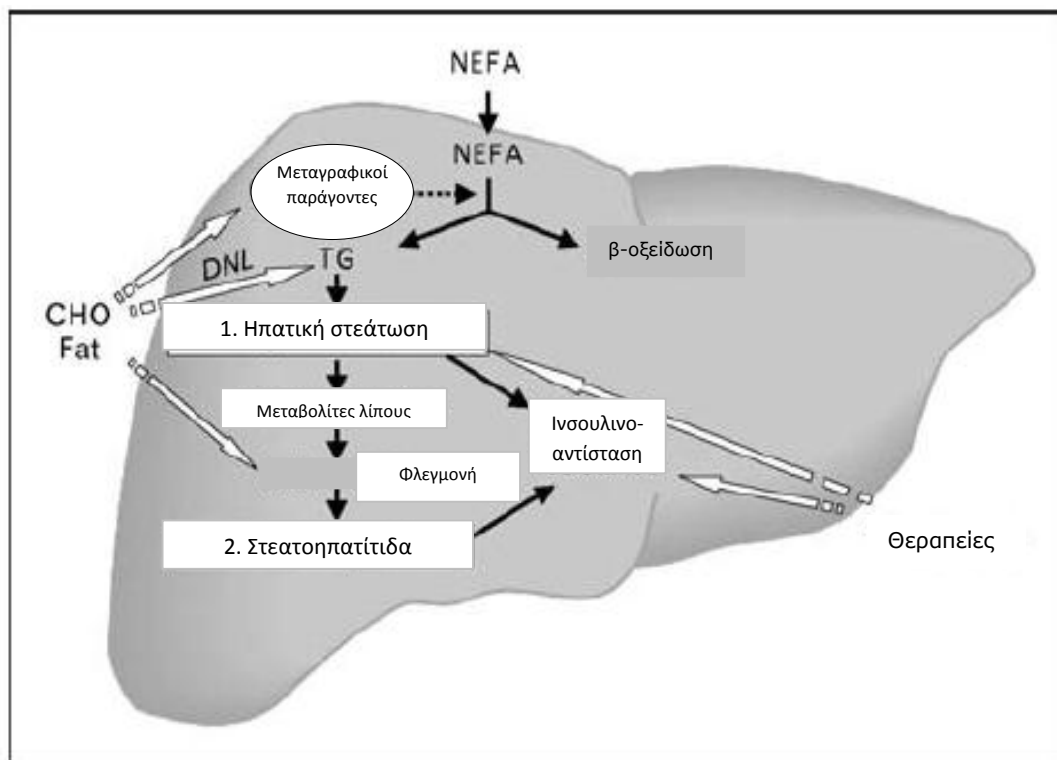
1.4.3 ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι σημαντικότεροι συμπεριφορικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος αφορούν την αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη μέσω της διατροφής και τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας που συντελούν σε μειωμένη ενεργειακή δαπάνη. Η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη και η μειωμένη ενεργειακή δαπάνη μεταφράζονται σε ένα θετικό ισοζύγιο ενέργειας, μια περίσσεια ενέργειας για τον οργανισμό, η οποία αρχικά εφόσον δεν καταναλώνεται αποθηκεύεται με τη μορφή τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό. Σε πρώτη φάση το μέγεθος των λιποκυττάρων αυξάνεται, ενώ όταν φτάσει το μέγιστο ξεκινά ο πολλαπλασιασμός τους, με συνέπεια την συνολική αύξηση της λιπώδους μάζας σώματος. Συνεπώς, το θετικό αυτό ενεργειακό ισοζύγιο οδηγεί μακροπρόθεσμα σε υπέρβαρο – παχυσαρκία, που όπως αναφέρθηκε παραπάνω αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους κλινικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου.

- ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η σύγχρονη βιβλιογραφία περιλαμβάνει μελέτες που έχουν διερευνήσει την επίδραση μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, τροφίμων και ομάδων τροφίμων στην πιθανότητα εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του

ήπατος. Τα διατροφικά συστατικά φαίνεται να παίρνουν μέρος στην παθογένεια της νόσου με ποικίλους τρόπους (Σχήμα 1.4.1). Ο ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου θα αναλυθεί στο κεφάλαιο 2.



Σχήμα 1.4.1 Η υπόθεση των δύο χτυπημάτων στην ανάπτυξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και ο ρόλος των διατροφικών παραγόντων. Σαν πρώτο χτύπημα τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (NEFA) εισέρχονται στο ήπαρ από τη συστηματική κυκλοφορία και συσσωρεύονται σαν τριγλυκερίδια (TG), οδηγώντας στην ηπατική στεάτωση, η οποία συνδέεται στενά με την ινσουλινοαντίσταση. Οι απλοί υδατάνθρακες (CHO) και το διαιτητικό λίπος (Fat) διεγείρουν μεταγραφικούς παράγοντες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων, οι οποίοι ευνοούν τη συσσώρευση λίπους σε βάρος της οξείδωσης. Επιπλέον, οι απλοί υδατάνθρακες διεγείρουν τη de novo λιπογένεση (DNL). Το δεύτερο χτύπημα απαρτίζεται από ηπατική φλεγμονή της οποίας η πυροδότηση δεν είναι γνωστής αιτιολογίας. Οι διάφορες θεραπευτικές μέθοδοι στοχεύουν στη μείωση της ηπατικής στεάτωσης και στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας. (Μετάφραση από Le et al., 2008)

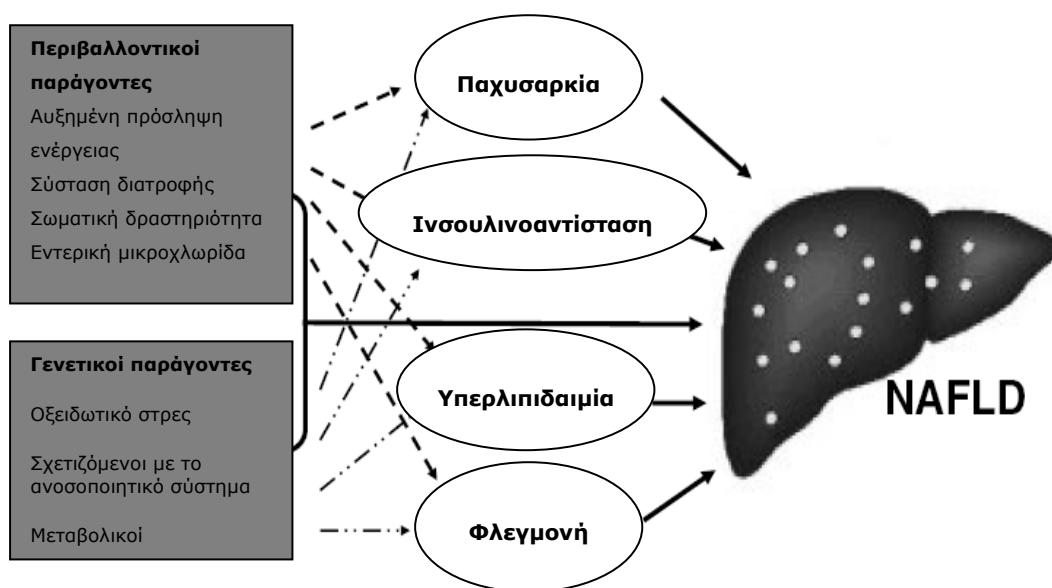
- ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Η σωματική δραστηριότητα θεωρείται πλέον ακρογωνιαίος λίθος στην προσπάθεια για επίτευξη υγείας και ευρωστίας. Ο προστατευτικός της ρόλος σε διάφορες παθήσεις όπως τα καρδιαγγειακά και τα μεταβολικά νοσήματα είναι πια αποδεδειγμένος (Williams et al., 2007). Ωστόσο η θέση και η σημαντικότητά της στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Οι κυριότεροι παράγοντες που έχουν φανεί να μεσολαβούν στη σχέση σωματικής δραστηριότητας και μη αλκοολικής

λιπώδους νόσου του ήπατος είναι η λιπώδης μάζα του σώματος, η περιφέρεια μέσης και η λεπτίνη ορού, η οποία σχετίζεται ισχυρά με τη λιπώδη μάζα στους ανθρώπους (Hulver et al., 2003).

Μια πρόσφατη μελέτη υποστήριξε ότι υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ συστηματικής σωματικής δραστηριότητας, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω εξειδικευμένου ερωτηματολογίου, και περιεχόμενου ηπατικού λίπους το οποίο μετρήθηκε με μαγνητική φασματοσκοπία (Perseghin et al., 2007). Στη μελέτη των Jozzo και συν. (2004) παρατηρήθηκε μειωμένη πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων από το ήπαρ ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που ασκούσαν τακτικά σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνιζαν χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε μια σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ καρδιοαναπνευστικής ευρωστίας και επιπολασμού της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, η οποία όμως αποδυναμώθηκε όταν στην ανάλυση λήφθηκε υπόψη η περιφέρεια μέσης (Church et al., 2006).

Στο σχήμα 1.4.2 συνοψίζονται οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.



Σχήμα 1.4.2 Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Οι συνοδές κλινικές καταστάσεις (παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, υπερλιπιδαιμία και φλεγμονή) επιπλέον των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες επίσης επηρεάζουν την εξέλιξη των συνοδών κλινικών καταστάσεων. (Μετάφραση από Moore J.B., 2010).

1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι περισσότεροι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι ασυμπτωματικοί. Η ασθένεια διαγιγνώσκεται τυχαία κατά τη διάρκεια εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας σε άτομα που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν υπολιπιδαιμικά φάρμακα και κατά τη διάρκεια υπερηχογραφήματος ύστερα από την υπόνοια χολολιθίασης. Τα κλινικά συμπτώματα, όταν είναι παρόντα, δεν είναι συγκεκριμένα και αξιόπιστα για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ασθένειας. Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα είναι η κόπωση και μία ελαφρά ενόχληση στο πάνω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας. Κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης δεν υπάρχουν παθογνωμονικά σημεία και οι πιο κοινές ανωμαλίες είναι η παχυσαρκία και η ηπατομεγαλία, οι οποίες έχουν αναφερθεί στο 50% των ασθενών. Ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών έχει συμπτώματα, ενδεικτικά μιας πιο σοβαρής ηπατικής ασθένειας, όπως ασκίτη, ίκτερο και ηπατική εγκεφαλοπάθεια (Neuschwander-Tetri et al., 2003, Sanyal AJ., 2002, Torres et al., 2008, Wieckowska et al., 2007).

1.6 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Το κυριότερο εργαστηριακό εύρημα στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι τα αυξημένα επίπεδα ορού αμινοτρανσφεράσης του ασπαρτικού οξέος (Aspartate aminotransferase-AST) και αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (Alanine aminotransferase-ALT). Τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών είναι συνήθως δύο φορές μεγαλύτερα από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Τα επίπεδα της ALT είναι υψηλότερα από τα επίπεδα της AST στις περισσότερες περιπτώσεις μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, ενώ τα επίπεδα της AST είναι υψηλότερα από τα επίπεδα της ALT σε κάποιες άλλες κλινικές καταστάσεις, όπως η παρουσία κίρρωσης. Αν η αντιστροφή του λόγου ALT / AST δίνει αποτέλεσμα μεγαλύτερο από 1 (AST>ALT), αναφέρεται ότι προβλέπει την παρουσία πιο εξελιγμένης ίνωσης (Angulo et al., 1999). Ωστόσο πολλά άτομα με ολόκληρο το ιστολογικό φάσμα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος έχουν φυσιολογικές τιμές ALT. Οι αλλαγές στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών δεν συμβαδίζουν με αλλαγές στα επίπεδα της ίνωσης (Paschos et al., 2009). Έχει αναφερθεί ότι βελτίωση στα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών φαίνεται να προκαλεί εξίσου βελτίωση στη στεάτωση και στη φλεγμονή, αλλά όχι στην ίνωση (Adams et al., 2005). Η αλκαλική φωσφατάση (Alkaline phosphatase - ALP) και η γ-γλουταμυλοτρανσπεπτιδάση

(Gamma-glutamyltranspeptidase-γ-GT) μπορούν, επίσης να είναι αυξημένες στη μη αλκοολική λιπώδη νόσου του ήπατος. Μελέτες έχουν αναφέρει ασθενείς που εμφανίζουν μόνο ανεβασμένες τιμές ALP και φυσιολογικές τιμές αμινοτρανσφερασών ορού (Pantsari et al., 2006). Επιπλέον, έχει προταθεί να επαναξιολογηθούν και να μειωθούν τα φυσιολογικά όρια των τιμών της ALT. Μία μείωση του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου της ALT από 40 U/L σε 30 U/L στους άνδρες και από 30 U/L σε 19 U/L για τις γυναίκες αυξάνει την ευαισθησία της ανίχνευσης ασθενών με ηπατικό τραυματισμό από 55% σε 76%, αλλά μειώνει την ειδικότητα από 97% σε 88%. Τα αυτο-αντισώματα ορού, τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), τα αντισώματα κατά των λείων μυϊκών ινών (SMA) και αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA), είναι παρόντα στο 23% με 36% των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Paschos et al., 2009). Υψηλές τιμές ANA είναι ισχυρά συνδεδεμένες με αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο η σημασία των αντισωμάτων παραμένει ανεξακρίβωτη (Adams et al., 2006, Brunt et al., 2007, Loria et al., 2003). Στον Πίνακα 1.6.1 φαίνονται τα συνήθη κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά που διακρίνονται στην αλκοολική (ALD) και τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD).

Πίνακας 1.6.1. Συνήθη κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά που διακρίνονται στην αλκοολική (ALD) και τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD). Κάποιοι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν μεικτά χαρακτηριστικά. (Μετάφραση από Preiss et al., 2008).

Χαρακτηριστικό	ALD	NAFLD
ALT	→	↑
AST	↑	→
ALT/AST (λόγος)	ALT/AST<1.0	ALT/AST>1.0 (μπορεί να είναι αντεστραμμένος σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα)
GGT	↑↑	→↑
Μέσος όγκος ερυθρών	↑	→
Βάρος	↓→↑	↑↑
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	→	→↑
HDL χοληστερόλη	↑↑	↓
Ιστορικό πρόσληψης αλκοόλ	↑ (βασισόμενο στον ασθενή)	↓
Τριακυλογλυκερόλες	↑ ή ↑↑	↑

*Σύμβολα: ↑ αυξάνεται, → παραμένει σταθερό, ↓ μειώνεται

1.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η πιο κοινή τεχνική που χρησιμοποιείται στη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι η **υπερηχογραφία (ultrasonography-US)**, με αξιοσημείωτη ευαισθησία, αλλά χωρίς ακριβή προσδιορισμό του βαθμού της στεάτωσης. Η παχυσαρκία μειώνει την ευαισθησία της υπερηχογραφίας. Η ηπατική στεάτωση μπορεί να καθοριστεί **ακτινολογικά** με ακρίβεια, μόνο όταν υπάρχει μέτρια ή σοβαρή (>30%) λιπώδης διήθηση του ήπατος. Άλλοι περιορισμοί της μεθόδου είναι ο απαραίτητος χειριστής και η αδυναμία διάκρισης της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας από τους άλλους τύπους της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η **αξονική τομογραφία (CT)** μπορεί να ορίσει και να ποσοτικοποιήσει το βαθμό της στεάτωσης στους ασθενείς. Όμως, η αξονική τομογραφία δεν μπορεί να διακρίνει την απλή στεάτωση από τη στεατοηπατίτιδα. Η **μαγνητική τομογραφία (MRI)** είναι η πιο ακριβής διαθέσιμη τεχνική στη διάγνωση και στον προσδιορισμό της ηπατικής στεάτωσης. Βασίζεται στις διαφορές των σημάτων μεταξύ του λίπους και του νερού. Οι περιορισμοί της μεθόδου περιλαμβάνουν κυρίως το υψηλό κόστος, την αδυναμία εξέτασης ασθενών με εμφυτεύσιμες συσκευές και το αίσθημα κλειστοφοβίας που καταλαμβάνει κάποιους εξεταζόμενους (Paschos et al., 2009). Η **μαγνητική φασματοσκοπία (Magnetic resonance spectroscopy-MRS)** είναι μία εναλλακτική, μη παρεμβατική μέθοδος που μετράει το περιεχόμενο των ηπατικών τριγλυκεριδίων με ικανοποιητική ευαισθησία, διαθέτει το πλεονέκτημα ότι αποτελεί καθαρά ποσοτική μέθοδο, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρό αριθμό ερευνητικών μελετών. Η **ελαστογραφία (Transient elastography-TE – Fibroscan)** είναι μία πρόσφατα αναπτυγμένη, μη παρεμβατική μέθοδος που έχει σχεδιαστεί για την πρόβλεψη της ηπατικής στεάτωσης και βασίζεται σε ένα μηχανικό κύμα που προκαλείται με δόνηση. Η μέτρηση της ταχύτητας του κύματος κατά μήκος του ηπατικού παρεγχύματος παρέχει μία εκτίμηση της ελαστικότητας του ήπατος, η οποία με τη σειρά της είναι σημάδι της ηπατικής ίνωσης. Μπορεί να διαγνώσει με ακρίβεια ηπατική ίνωση προχωρημένου σταδίου, αλλά σε πρώιμου σταδίου ηπατική ίνωση τα αποτελέσματά της είναι λιγότερο ικανοποιητικά. Η **βιοψία του ήπατος** ακόμα παραμένει το πιο κατάλληλο εργαλείο για τη διάγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και για την αξιολόγηση των ιστολογικών ευρημάτων. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά έχουν αναγνωρισθεί ως χρήσιμα για τον ορισμό του κινδύνου εξέλιξης σε πιο προχωρημένης

μορφής νόσο του ήπατος. Όμως, υπάρχουν επιχειρήματα και δισταγμοί για τη διενέργεια βιοψίας του ήπατος σε ασθενείς με υποψία μη αλκοολικής λιπώδους νόσου. Αυτός ο δισταγμός είναι αποτέλεσμα της παρεμβατικής φύσης της βιοψίας, του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας και θανάτου, του κόστους της βιοψίας και της έλλειψης αποτελεσματικής κλινικής θεραπείας για τους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Paschos et al., 2009). Τέλος, κάποιοι **δείκτες** έχουν δημιουργηθεί, χρησιμοποιώντας συνδυασμούς κλινικών και βιοχημικών παραμέτρων, με σκοπό να παραχθούν κλινικά μοντέλα της ίνωσης όπως το BAAT σκορ (Ratzliff et al., 2000), το Fibro Test (Ratzliff et al., 2006), το NAFLD fibrosis scoring system (Angulo et al., 2007), το OELF (Original European Liver Fibrosis) Test (Rosenberg et al., 2004) και ο Enhanced Liver fibrosis panel (ELF) (Guha et al., 2008). Πολλές μελέτες προτείνουν ότι απλοί δείκτες ή συνδυασμός τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μη παρεμβατική διάγνωση και κατάταξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Όμως, δεν έχουν ελεγχθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς και δεν έχουν αξιολογηθεί για τη χρησιμότητά τους στον έλεγχο της εξέλιξης της ασθένειας (Paschos et al., 2009).

1.8 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι μέχρι σήμερα μελέτες για την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος έχουν επικεντρωθεί κυρίως στην τροποποίηση του τρόπου ζωής, στη φαρμακοθεραπεία και στη χειρουργική επέμβαση (Cheung et al., 2009).

1.8.1. ΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

- Απώλεια βάρους

Θερμιδικός περιορισμός: Αρκετές παρεμβατικές μελέτες έχουν διερευνήσει την απώλεια βάρους μέσω κατάλληλης δίαιτας στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Η μέτρια απώλεια βάρους μέσω θερμιδικού περιορισμού έχει φανεί ότι βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση, το περιεχόμενο ηπατικό λίπος (Sato et al., 2007), τα ηπατικά ένζυμα και την ιστολογία του ήπατος (Luis et al., 2008, Okita et al., 2001, Huang et al., 2005). Η απώλεια βάρους φαίνεται ότι βελτιώνει τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, μέσω μείωσης της προσφοράς των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ και του

περιεχομένου ηπατικού λίπους και μέσω βελτιωμένης ινσουλινοευαισθησίας και μειωμένης φλεγμονής του λιπώδους ιστού (Harrison et al., 2007). Σε μια πρόσφατη μελέτη, μια μετρίως υποθερμιδική διατροφή για έξι μήνες οδήγησε σε μείωση του δείκτη μάζας σώματος και της ινσουλινοαντίστασης, καθώς και σε μείωση του δείκτη BLS (Bright Livet Score) σε ασθενείς με διαγνωσμένη λιπώδη διήθηση του ήπατος (Catalano et al., 2008).

Συνδυασμός θερμιδικού περιορισμού και σωματικής δραστηριότητας: Ο συνδυασμός δίαιτας και σωματικής δραστηριότητας με στόχο την απώλεια βάρους έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε πλήθος μελετών παρέμβασης σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Σε μια προοπτική μελέτη οι Suzuki και συν. (2005) παρατήρησαν ότι η απώλεια βάρους μέσω συστηματικής άσκησης και υποθερμιδικής διατροφής σχετιζόταν με ομαλοποίηση των επιπέδων της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) σε άνδρες με υψηλά ηπατικά ένζυμα, ενώ αντίστοιχα οφέλη στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί σε πλήθος άλλων μελετών (Ueno et al., 1997, Baba et al., 2006, Kugelmas et al., 2003). Αρκετές μελέτες που χρησιμοποίησαν συνδυασμό διατροφής και σωματικής δραστηριότητας για απώλεια βάρους σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είχαν σαν αποτέλεσμα μείωση του υποδόριου και ενδοκοιλιακού λίπους (Thomas et al., 2006, Tamura et al., 2005), μείωση του ενδοηπατικού λίπους (Shah et al., 2009), βελτιωμένους ελέγχους ηπατικής λειτουργίας (Chen et al., 2008, Thomas et al., 2006) και βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και άλλων βιοχημικών δεικτών (Chen et al., 2008, Tamura et al., 2005, Shah et al., 2009). Χρησιμοποιώντας μαγνητική φασματοσκοπία, οι Kantartzis και συν. (2009) έδειξαν σημαντική μείωση του ηπατικού λίπους, κατόπιν αύξησης της σωματικής δραστηριότητας και διαιτητικών τροποποιήσεων που περιλάμβαναν μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων κυρίως από λίπος και αύξηση της πρόσληψης διαιτητικών ινών. Τέλος, οι Hickman και συν. (2004) έδειξαν ότι η διατήρηση του απολεσθέντος βάρους μέσω κατάλληλης δίαιτας και σωματικής δραστηριότητας σχετίζεται ισχυρά με βελτίωση των τιμών των ηπατικών ενζύμων σε παχύσαρκους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

- Σωματική δραστηριότητα

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της σωματικής δραστηριότητας ως μέρος της αντιμετώπισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε ανθρώπους ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους,

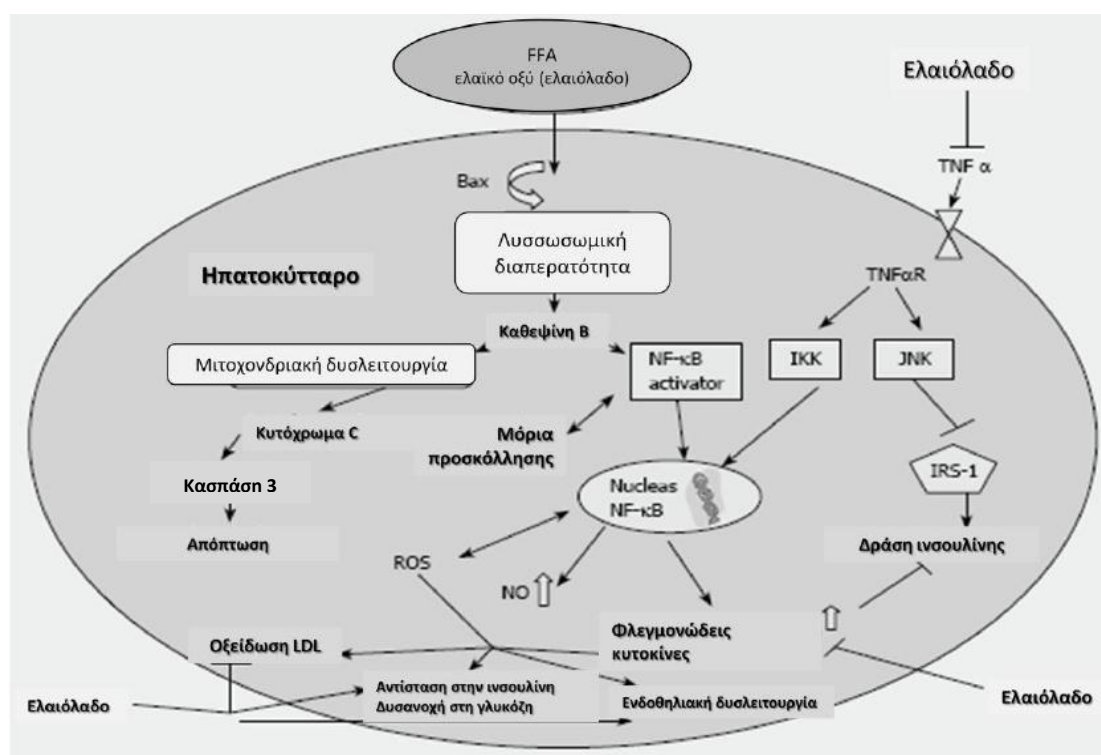
ωστόσο η σωματική δραστηριότητα φαίνεται να επιδρά σε παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει τις ευεργετικές επιδράσεις της σωματικής δραστηριότητας στη μείωση του κοιλιακού και του υποδόριου λίπους ανεξάρτητα από αλλαγές στο δείκτη μάζας σώματος (Ross et al., 2000, Zelber-Sagi et al., 2008), ενώ σε άλλες μελέτες έχει φανεί η θετική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στα επίπεδα των λιποκυτταροκινών ορού και συγκεκριμένα στη μείωση της λεπτίνης ορού (Dyck et al., 2005, Myatake et al., 2004, Gomez et al., 2002, Kraemer et al., 2002) και στην αύξηση της αδιπονεκτίνης, της οποίας η δράση έχει φανεί να είναι ηπατοπροστατευτική (Zelber-Sagi et al., 2008).

- Σύσταση διατροφής

Διάφορες μελέτες παρέμβασης έχουν επικεντρωθεί στη μείωση του περιεχομένου της διατροφής σε υδατάνθρακες και λίπος σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Όσον αφορά στους υδατάνθρακες, μια πολύ χαμηλή σε υδατάνθρακες δίαιτα (<20g υδατανθράκων ανά ημέρα) φάνηκε να οδηγεί σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους που σχετίστηκε επίσης με σημαντική βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης και της φλεγμονής (Tendler et al., 2007), ενώ οι Huang και συν. (2005) κατέδειξαν ιστολογική βελτίωση μετά από χορήγηση δίαιτας 40-45% περιεκτικότητας σε σύνθετους υδατάνθρακες σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Όσον αφορά στο ολικό διαιτητικό λίπος, οι Petersen και συν. (2005) βρήκαν μειωμένα επίπεδα ενδοηπατικού λίπους σε διαβητικούς ασθενείς που κατανάλωναν μια μέτρια υποθερμιδική πολύ χαμηλή σε λίπος διατροφή (3% των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων). Η βελτίωση των επιπέδων ενδοηπατικού λίπους σε αυτή την έρευνα συνοδεύτηκε από αυξημένη ηπατική ινσουλινοευαισθησία.

Ωστόσο, όχι μόνο το ποσοστό ολικού λίπους αλλά και οι διάφοροι τύποι λίπους φαίνεται να επηρεάζουν την εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η περίσσεια κορεσμένων λιπαρών οξέων προωθεί την ηπατική στεάτωση και τον ηπατικό τραυματισμό σε ποντίκια προωθώντας το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και την απόπτωση των ηπατοκυττάρων (Wang et al., 2006, Wei et al., 2007). Αντιθέτως τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν την ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων σε ποντίκια με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Hussein et al., 2007). Οι Assy και συν. υποστηρίζουν τις ευεργετικές δράσεις του ελαιολάδου στη μη αλκοολική

λιπώδη νόσο του ήπατος και τις συνοδές της κλινικές καταστάσεις σε πειραματόζωα, με μια διαίτα πλούσια σε ελαιόλαδο να αναστέλλει τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, να βελτιώνει τα μεταγευματικά επίπεδα τριγλυκεριδίων και την ινσουλινοευαισθησία και να αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων της γλυκόζης GLUT-2 στο ήπαρ βελτιώνοντας και την ηπατική ινσουλινοευαισθησία (Assy et al., 2009) (Σχήμα 1.8.1). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από ποικίλες μελέτες in vivo (Hussein et al., 2007, Hernández et al., 2005, Szende et al., 1994).



Σχήμα 1.8.1 Οι μοριακοί μηχανισμοί της ευεργετικής επίδρασης του ελαϊκού οξέος στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. (Μετάφραση από Assy et al., 2009).

Η συμπληρωματική χορήγηση συγκεκριμένων τύπων λιπαρών οξέων έχει επίσης διερευνηθεί ως μέρος της αντιμετώπισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, με έμφαση στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και στο συζευγμένο λινελαϊκό οξύ. Όσον αφορά στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα υπάρχουν αρκετές μελέτες συμπληρωματικής χορήγησης κυρίως ω-3 λιπαρών οξέων με αρκετά θετικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, πρόσληψη 1g/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων υπήρξε ευεργετική για ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, βελτιώνοντας τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, γλυκόζης νηστείας, ηπατικών ενζύμων και στεάτωσης (Caranni et al., 2006), ενώ συμπληρωματική χορήγηση 2g/ημέρα ιχθυελαίων για διάστημα 6 μηνών

οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ηπατικών ενζύμων και TNFα, καθώς και σε αναστροφή της στεάτωσης που επιβεβαιώθηκε με υπέρηχο (Spadaro et al., 2008). Σε μια άλλη μελέτη (Zhu et al., 2008) μια ισορροπημένη διατροφή συνδυάστηκε με συμπληρωματική χορήγηση 2g/ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων και οδήγησε σε βελτίωση βιοχημικών δεικτών και ηπατικών ενζύμων. Τα ποσοστά των ασθενών στα οποία παρουσιάστηκε πλήρης αναστροφή του λιπώδους ήπατος ή απλή βελτίωση ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας που εφάρμοσαν μόνο διατροφή (Zhu et al., 2008). Ωστόσο έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η συμπληρωματική χορήγηση ιχθυελαίων θα πρέπει να γίνεται με κάποια επιφύλαξη, δεδομένου πως έχει φανεί ότι μπορεί να είναι ευεργετική για ασθενείς με λιπώδη διήθηση του ήπατος οφειλόμενη σε αυξημένη πρόσληψη σακχαρώδους, αλλά επιβλαβής για ασθενείς με λιπώδη διήθηση του ήπατος που οφείλεται σε αυξημένη πρόσληψη λίπους (Yamazaki et al., 2007). Όσον αφορά στο συζευγμένο λινελαϊκό οξύ (Conjugated Linoleic Acid-CLA), η συμπληρωματική του χορήγηση έχει επίσης διερευνηθεί στη μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος με μελέτες *in vivo*, αλλά με αντικρουόμενα αποτελέσματα και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (Noto et al., 2006, Purushotham et al., 2007, Javadi et al., 2004).

1.8.2 ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ-ΑΝΟΡΓΑΝΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Η συνδυασμένη χορήγηση βιταμινών **E και C** για έξι μήνες σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος φάνηκε να οδηγεί σε μείωση της ηπατικής ίνωσης χωρίς αλλαγές σε δείκτες φλεγμονής (Harrison et al., 2003) και σε μείωση των επιπέδων αμινοτρανσφερασών ορού (Ersöz et al., 2005). Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη *in vivo*, ποντίκια στα οποία είχε προηγουμένως προκληθεί ηπατική στεάτωση μέσω διατροφής υψηλής σε λίπος, υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική χορήγηση **χρωμίου**. Τα αποτελέσματα έδειξαν αναστροφή της εξέλιξης της νόσου μετά από τη χορήγηση του ιχνοστοιχείου, η οποία συνοδεύτηκε από μείωση της συσσώρευσης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, βελτίωση του μεταβολισμού γλυκόζης και λίπους, καταστολή της φλεγμονής και μείωση του οξειδωτικού στρες (Chen et al., 2010). Τέλος, δεδομένα υπάρχουν και για τη **βεταΐνη** από μια πρόσφατη έρευνα *in vivo*, στην οποία η συμπληρωματική της χορήγηση σε ποντίκια, στα οποία προηγουμένως είχε προκληθεί ηπατική στεάτωση μέσω διατροφής υψηλής σε λίπος, φάνηκε να

αναστρέφει την ηπατική συσσώρευση λίπους και να βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία (Wang et al., 2010).

1.8.3. ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Φάρμακα απώλειας βάρους:** Σε δημοσιευμένες πιλοτικές μελέτες, η θεραπεία με ορλιστάτη, αναστολέα της γαστρικής και παγκρεατικής λιπάσης που μειώνει την απορρόφηση του διαιτητικού λίπους, οδήγησε σε βελτίωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων και των ευρημάτων από το υπερηχογράφημα και την ηπατική βιοψία (Harrison et al., 2004, Harrison et al., 2007).

- **Αντιδιαβητική αγωγή:** Τα φάρμακα που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, γνωστά ως θειαζολιδινεδιόνες (γλιταζόνες) και η μετφορμίνη έχουν διερευνηθεί ως μέρος της αντιμετώπισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη θεραπείας με ροσιγλιταζόνη (8 mg καθημερινά για 48 εβδομάδες), οι συγκεντρώσεις της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) μειώθηκαν σημαντικά και υπήρχε ιστολογική βελτίωση. Ωστόσο, 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της δοκιμής και τη λήξη της θεραπείας, οι συγκεντρώσεις της ALT επέστρεψαν στα προ θεραπείας επίπεδα (Neuschwander et al., 2003). Σε μία άλλη μη ελεγχόμενη μελέτη, η θεραπεία με πιογλιταζόνη (30 mg ημερησίως για 48 εβδομάδες) οδήγησε σε σημαντική μείωση στα επίπεδα της ALT ορού και στο περιεχόμενο του ηπατικού λίπους (Promrat et al., 2004). Μία εξαμηνιαία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε μια υποθερμιδική δίαιτα σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο και υποθερμιδική δίαιτα σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη (45 mg ημερησίως) (Belfort et al., 2006). Η ομάδα της πιογλιταζόνης είχε σημαντική μείωση στα επίπεδα της ALT ορού και στην ηπατική στεάτωση και φλεγμονή (όχι στην ίνωση) σε σχέση με την ομάδα που υποβλήθηκε μόνο στη δίαιτα. Τέλος, θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε μικρότερη μείωση των επιπέδων της ALT και οι ιστολογικές βελτιώσεις ήταν λιγότερο σταθερές (Uygun et al., 2004, Bugianesi et al., 2005).

1.8.4. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η βαριατρική χειρουργική αποτελεί μια από τις πιο αποτελεσματικές επιλογές για την επίτευξη μιας μακροχρόνιας απώλειας βάρους σε πολλούς παχύσαρκους ασθενείς. Ένα μεγάλο πλήθος μελετών έχει δείξει τα ευεργετικά

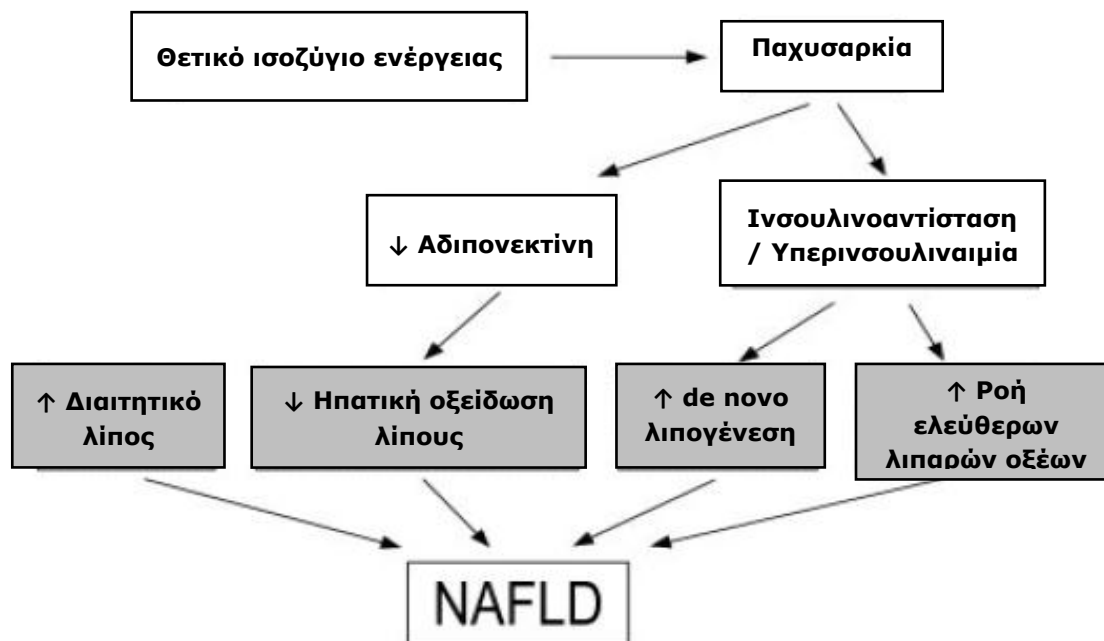
αποτελέσματα της σημαντικής απώλειας βάρους τόσο στην ιστολογία του ήπατος όσο και στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων μετά από γαστρική παράκαμψη κατά Roux –en-Y (Mattar et al., 2005, Furuya et al., 2007, de Almeida et al., 2006, Barker et al., 2006, Clark et al., 2005) ή λαπαροσκοπική τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου (Dixon et al., 2004, Dixon et al., 2006). Ωστόσο σε δύο άλλες μελέτες, η βαριατρική χειρουργική μείωσε μεν την ηπατική στεάτωση, αύξησε δε την ηπατική φλεγμονή και ίνωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστροπλαστική (Luyckx et al., 1998) και χολοπαγκρεατική παράκαμψη (Kral et al., 2004).

2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία, η διατροφή φαίνεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και συνεχώς κερδίζει έδαφος στον ερευνητικό τομέα και στο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Ένας συνήθης μηχανισμός μέσω του οποίου η διατροφή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι η άμεση σχέση της με την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία όπως προαναφέρθηκε αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, αλλά σχετίζεται και με άλλες κλινικές καταστάσεις που έχουν κυρίαρχη θέση στην παθογένεια της νόσου όπως η ινσουλινοαντίσταση, η υπερινσουλιναίμια και το διαταραγμένο προφίλ λιποκυτταροκινών (Bedogni et al., 2005, Fassio et al., 2004). Η χρόνια αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη μέσω της διατροφής επάγει την εμφάνιση του υπέρβαρου και το υπερβάλλον σωματικό βάρος με τη σειρά του, συνοδευόμενο από ποικίλες μεταβολικές διαταραχές, δίνει το έναυσμα για την πυροδότηση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Σχήμα 2.1.1).

Πέρα όμως από την σχέση διατροφής και παχυσαρκίας, φαίνεται πως η διατροφή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η προσέγγιση της σχέσης ανάμεσα στη διατροφή και τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων γίνεται συνήθως σε τρία επίπεδα και πιο συγκεκριμένα στο επίπεδο των θρεπτικών συστατικών, των τροφίμων και των ομάδων τροφίμων και στο επίπεδο των διατροφικών προτύπων. Όσον αφορά στη διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στην εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που να έχουν συσχετίσει διατροφικά πρότυπα με την πιθανότητα εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου έως τώρα. Τα περισσότερα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αφορούν το επίπεδο των θρεπτικών συστατικών, ενώ υπάρχουν και κάποια δεδομένα που συσχετίζουν την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, τα οποία αναλύονται παρακάτω.



Σχήμα 2.1.1 Διάγραμμα των πιθανών πηγών και των μηχανισμών της συσσώρευσης ηπατικού λίπους. Η υπέρμετρη θερμιδική πρόσληψη παίζει έναν κεντρικό ρόλο, άμεσα μέσω της υπέρμετρης πρόσληψης διαιτητικού λίπους και έμμεσα οδηγώντας στην παχυσαρκία και επομένως σε ινσουλινοαντίσταση. Η παχυσαρκία ίσως επηρεάζει τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ μειώνοντας τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης και επομένως οδηγώντας σε ανεπαρκή οξείδωση του λίπους. Η ινσουλινοαντίσταση συμβάλλει στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, άμεσα αυξάνοντας την de novo λιπογένεση και έμμεσα αυξάνοντας τη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ μέσω μειωμένης αναστολής της λιπόλυσης. (Μετάφραση από Utzschneider et al., 2006).

2.2 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

2.2.1 ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

➤ Μελέτες *in vivo*

Οι περισσότερες μελέτες *in vivo* έχουν διερευνήσει τη σχέση κατανάλωσης λίπους, φρουκτόζης και τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη με τον κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Όσον αφορά στο διαιτητικό λίπος, οι διάφορες μελέτες έχουν επικεντρωθεί τόσο στην ποσότητα όσο και στην ποιότητα του σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Δεδομένα για την ποσότητα του λίπους της διατροφής υποστηρίζουν ότι υπερθερμιδική δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος ακόμα και για μικρό

χρονικό διάστημα οδηγεί σε εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης σε ποντίκια. Μια πρωτοπόρος έρευνα από τους Samuel και συν. (2004) έδειξε ότι υψηλή σε λίπος διατροφή για τρείς ημέρες ήταν ικανή να προκαλέσει συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ ποντικών σε συνδυασμό με ανάπτυξη ηπατικής ινσουλινοαντίστασης. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη οι Safwat και συν. (2009) είχαν αντίστοιχα αποτελέσματα μετά από χορήγηση σε ποντίκια διατροφής υψηλής σε λίπος (35% των συνολικών θερμίδων από λίπος) σε σύγκριση με μια διατροφή χαμηλή σε λίπος. Τα ποντίκια της πρώτης ομάδας εμφάνισαν ινσουλινοαντίσταση, υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένη ενδογενή παραγωγή VLDL χοληστερόλης, ηπατική στεάτωση και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό. Σε μια άλλη έρευνα, μελετήθηκε η επίδραση τόσο της διατροφής των ποντικών όσο και η διατροφή των προγόνων τους σε σχέση με την εμφάνιση μη αλκοολικής ηπατικής νόσου (Bruce et al., 2009). Τα αρχικά ποντίκια χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η μία λάμβανε μια πλούσια σε λίπος διατροφή (HF) πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και η άλλη αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου (C). Οι απόγονοι των ποντικών αυτών εν συνεχεία χωρίστηκαν εκ νέου σε αντίστοιχες ομάδες, η μία από τις οποίες λάμβανε πλούσια σε λίπος διατροφή (HF) και η άλλη αποτέλεσε ομάδα ελέγχου (C), έτσι ώστε τελικά να υπάρχουν τέσσερις διακριτές ομάδες στους απόγονους (HF/HF, HF/C, C/C και C/HF). Η ηπατική βιοψία μετά από 30 εβδομάδες υιοθέτησης των διατροφών έδειξε ότι οι ομάδες HF/C και C/HF εμφάνισαν λιπώδη διήθηση του ήπατος, ενώ η ομάδα HF/HF εμφάνισε πιο σοβαρή στεατοηπατίτιδα, αναδεικνύοντας έτσι τη σημασία της διατροφής της μητέρας στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος στους απογόνους.

Όσον αφορά στην ποιότητα του λίπους, τα υπάρχοντα δεδομένα συσχετίζουν την κατανάλωση κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων με τον κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Μια πρόσφατη μελέτη *in vivo*, χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο ηπατικής στεάτωσης, έδειξε ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα προωθούν το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, καθώς και τον ηπατοκυτταρικό τραυματισμό. Η συσσώρευση κορεσμένων λιπαρών οξέων στο ήπαρ εξαιτίας διατροφής υψηλής σε κορεσμένο λίπος ή υψηλής σε φρουκτόζη οδήγησε σε αύξηση των δεικτών που σχετίζονται με το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και με την ηπατική δυσλειτουργία (Wang et al., 2006). Λίγα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τα trans λιπαρά οξέα και τη σχέση τους με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Σε μια

πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια τα οποία χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και υποβλήθηκαν σε μια διατροφή με 40% των ολικών θερμίδων είτε από μονοακόρεστα, είτε από κορεσμένα είτε από trans λιπαρά οξέα, βρέθηκε ότι στην ομάδα με τα trans λιπαρά οξέα τα πειραματόζωα εμφάνισαν μειωμένο ολικό λίπος σώματος, αυξημένη ινσουλινοαντίσταση και εντονότερη ηπατική λιπογένεση σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι τα trans λιπαρά οξέα ενδεχομένως να παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και γενικότερα των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου (Machado et al., 2010).

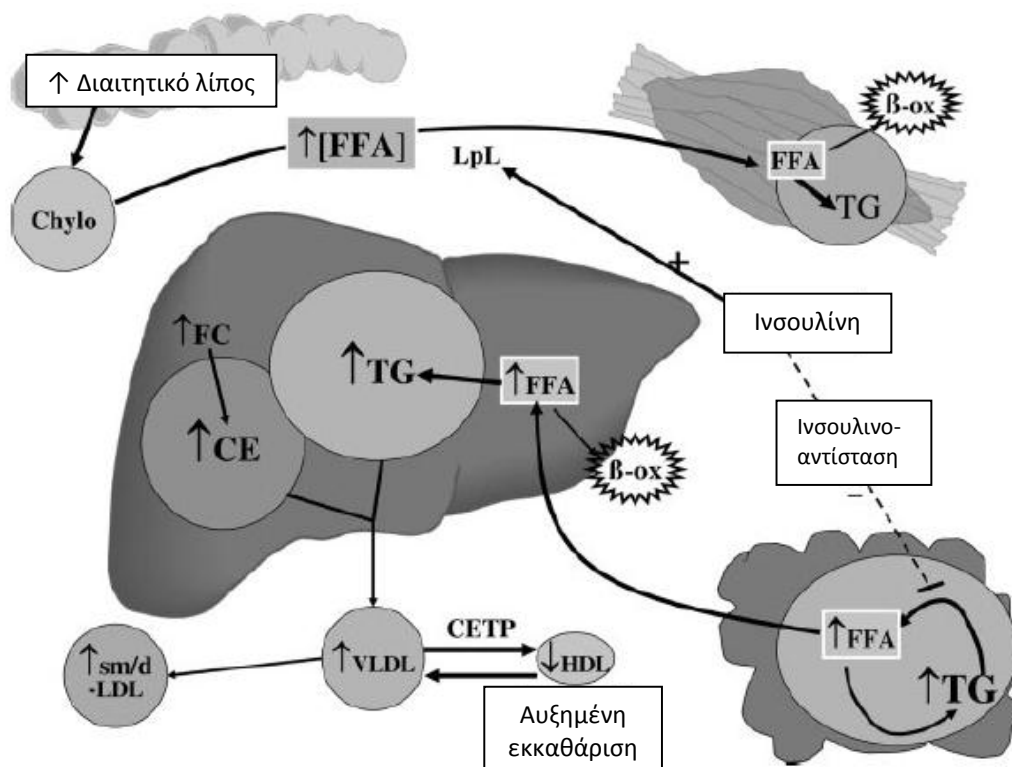
Η κατανάλωση φρουκτόζης έχει επίσης μελετηθεί σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Δίαιτες πλούσιες σε φρουκτόζη έχουν φανεί να προκαλούν λιπώδες ήπαρ σε ποντίκια (Tuominen et al., 1975) και πάπιες (Davail et al., 2005). Τέτοιες δίαιτες έχουν επίσης φανεί να αυξάνουν την υπεροξειδωση λιπιδίων (Wolfe et al., 1975) και να ενεργοποιούν τους μηχανισμούς φλεγμονής στο ήπαρ ποντικών (Kelly et al., 2004). Η μακροχρόνια χορήγηση φρουκτόζης σε ποντίκια συντέλεσε σε μικροφουσαλιδώδη και μεγαλοφουσαλιδώδη ηπατική στεάτωση και προκάλεσε αύξηση των συγκεντρώσεων των ηπατικών τριγλυκεριδίων κατά 198% και της συγκέντρωσης της ηπατικής χοληστερόλης κατά 98% (Ackerman et al., 2005). Επιπλέον η χορήγηση σε ποντίκια διατροφής με το 25% των συνολικών θερμίδων ως σακχαρόζη (η οποία περιέχει 50% φρουκτόζη) οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων τρανσαμινασών ορού (ALT, AST) μέσα σε 18 ημέρες (Porikos et al., 1983, Howard et al., 2002).

Τέλος, ένα άλλο χαρακτηριστικό της δίαιτας που έχει μελετηθεί σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε μελέτες *in vivo* είναι η κατανάλωση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη. Δεδομένα υπάρχουν από τους Scribner και συν. (2007) στην έρευνα των οποίων δύο ομάδες ποντικών υποβλήθηκαν τυχαία είτε σε μια διατροφή χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη για 25 εβδομάδες είτε σε μια υψηλού γλυκαιμικού δείκτη για την ίδια περίοδο. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στη λιπώδη μάζα σώματος στην ομάδα του υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, ενώ δεν υπήρξε καμία διαφορά στο σωματικό βάρος μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπρόσθετα, τόσο τα τριγλυκερίδια πλάσματος όσο και τα ηπατικά τριγλυκερίδια ήταν αυξημένα στην ομάδα του υψηλού γλυκαιμικού δείκτη. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι ο γλυκαιμικός δείκτης ενδεχομένως να επηρεάζει την ηπατική αποθήκευση λίπους. Οι ακριβείς

μηχανισμοί παραμένουν ανεξακρίβωτοι ωστόσο αρκετές υποθέσεις μπορούν να προταθούν. Αρχικά, τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη αυξάνουν την παροχή γλυκόζης στο ήπαρ. Όταν η χωρητικότητα γλυκογόνου του ήπατος φτάσει σε κορεσμό, η περίσσεια των υδατανθράκων θα χρησιμοποιηθεί στη de novo λιπογένεση (DNL), σχηματίζοντας νέα τριγλυκερίδια μέσα στα ηπατοκύτταρα. Επίσης, ο υψηλός γλυκαιμικός δείκτης ίσως αυξάνει το οξειδωτικό στρες, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στο «δεύτερο χτύπημα» της παθογένειας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Hu et al., 2006).

➤ **Μελέτες σε ανθρώπους**

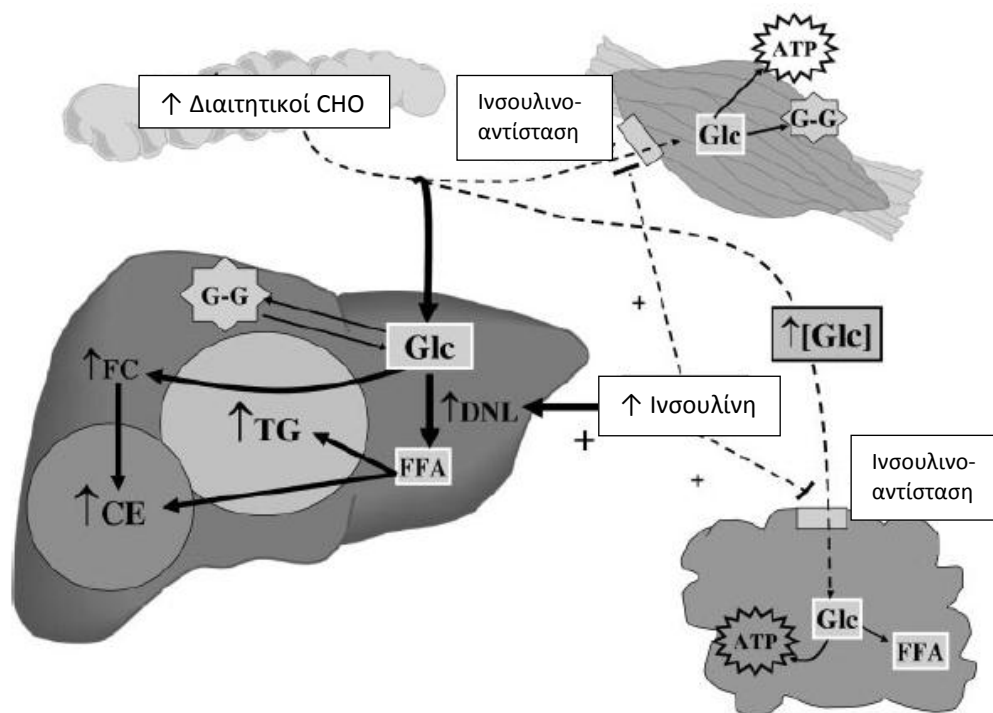
Διάφορες μελέτες σε ανθρώπους έχουν διερευνήσει τη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση μακροθρεπτικών συστατικών και τον κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Περισσότερος λόγος έχει γίνει στη διεθνή βιβλιογραφία για την ποσότητα των υδατανθράκων και του λίπους ενώ ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για το πώς τα μακροθρεπτικά αυτά συστατικά οδηγούν στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου (Σχήμα 2.2.1, 2.2.2). Υπάρχουν επίσης δεδομένα που συσχετίζουν την κατανάλωση φρουκτόζης καθώς και την κατανάλωση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σχετικά με το είδος του προσλαμβανόμενου λίπους και την επίδρασή του στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, τα δεδομένα δεν είναι επαρκή. Ο μεγαλύτερος όγκος της έρευνας αφορά στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ενώ η σχέση μεταξύ κατανάλωσης μονοακόρεστων και κορεσμένων λιπαρών οξέων και κινδύνου εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν έχει διερευνηθεί πλήρως. Επιπλέον, ελλιπή είναι και τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ποσότητας, της ποιότητας και της σύνθεσης των πρωτεϊνών στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Ωστόσο είναι γνωστό ότι η έλλειψη πρωτεϊνών ή η υποθρεψία μπορεί να προκαλέσουν στεάτωση (Meghelli-Bouchenak et al., 1989, Lockwood et al., 1977).



Σχήμα 2.2.1 Μεταβολισμός λίπους παρουσία περιφερικής ινσουλινοαντίστασης και λιπώδους ήπατος. Υπερβολική ή ακατάλληλη πρόσληψη λίπους συνδυασμένη με περιφερική ινσουλινοαντίσταση, η συνεχής διεγχειρόμενη από την ινσουλίνη υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών (TG) μέσω της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LpL) και άλλες πιθανές γονιδιακές μεταβολές στα μονοπάτια κλειδιά του μεταβολισμού του λίπους συντελούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στο αίμα. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση λίπους στο σκελετικό μυ και σε αυξημένες συγκεντρώσεις τριακυλογλυκερολών (TG) και εστέρων χοληστερόλης (CE) στο ήπαρ. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια ορού στη μορφή των VLDL τείνουν να συνοδεύουν αυτήν την κατάσταση και μπορούν να προκαλέσουν αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεΐνης μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης (CETP) η οποία οδηγεί σε αυξημένη μεταφορά τριακυλογλυκερολών από τις VLDL στις HDL και σε επακόλουθη αύξηση της εκκαθάρισης της HDL και μείωση των συγκεντρώσεων της HDL. (Μεταφραση από Zivkovic et al., 2007).

Ο κύριος όγκος της πληροφόρησης σχετικά με την επίδραση της διατροφής στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος προέρχεται από κάποιες μελέτες ασθενών - μαρτύρων, οι οποίες και περιγράφονται στη συνέχεια. Στη μελέτη των de Piano και συν. (2007) αξιολογήθηκε η διατροφική πρόσληψη ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και συγκρίθηκε με αυτήν υγιών ατόμων. Από τα αποτελέσματα των τριήμερων ημερολογίων καταγραφής που δόθηκαν στους συμμετέχοντες πριν την παρέμβαση προέκυψε ότι οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος παρουσίαζαν υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεΐνης και διαιτητικής χοληστερόλης σε σχέση με τους υγιείς. Δεν βρέθηκε διαφορά στην πρόσληψη λίπους μεταξύ ασθενών και υγιών ατόμων, ωστόσο η πρόσληψη

λίπους φάνηκε να σχετίζεται ισχυρά με σπλαχνική παχυσαρκία στους ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.



Σχήμα 2.2.2 Μεταβολισμός υδατανθράκων (CHO) παρουσία περιφερικής ινσουλινοαντίστασης και λιπώδους ήπατος. Υπερβολική ή ακατάλληλη πρόσληψη υδατανθράκων συνδυασμένη με περιφερική ινσουλινοαντίσταση συντελούν στη συσσώρευση γλυκόζης (Glc) στο ήπαρ, όπου μετατρέπεται είτε σε γλυκογόνο (GG) είτε σε ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) μέσω της διεγερόμενης από την ινσουλίνη de novo λιπογένεσης (DNL), και στη διέγερση της παραγωγής ελεύθερης χοληστερόλης (FC) η οποία οδηγεί σε συσσώρευση τριακυλογλυκερολών (TG) και εστέρων χοληστερόλης (CE) στο ήπαρ. Οι διακεκομμένες γραμμές αναπαριστούν διαταραγμένα μονοπάτια ενώ οι έντονες γραμμές ενισχυμένα μονοπάτια. (Μεταφραση από Zivkovic et al., 2007).

Σε μια άλλη πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη έγινε προσπάθεια για αποτίμηση των διατροφικών συνηθειών ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, με χρήση ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Οι διατροφικές συνήθειες 69 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος συγκρίθηκαν με αυτές 115 υγιών απόμων. Από τη ανάλυση των δεδομένων φάνηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και ενέργειας μεταξύ ασθενών και υγιών στο σύνολο του δείγματος. Εντούτοις σύμφωνα με την ανάλυση των δεδομένων ανά φύλο, προέκυψε ότι γυναίκες με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος τείνουν να καταναλώνουν περισσότερες θερμίδες αλλά και μεγαλύτερες ποσότητες υδατανθράκων, λίπους και πρωτεΐνης σε σχέση τις υγιείς μάρτυρες. Καμία σημαντική διαφορά στην κατανάλωση μακροθρεπτικών

συστατικών και ενέργειας δεν βρέθηκε μεταξύ ανδρών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και ανδρών με φυσιολογικό ήπαρ. Μετά από στάθμιση για την ολική πρόσληψη ενέργειας καμία διαφορά δεν βρέθηκε μεταξύ των δύο ομάδων στην πρόσληψη υδατανθράκων και λίπους, σε άνδρες και γυναίκες μαζί αλλά και ξεχωριστά για κάθε φύλο, ενώ μόνο στους άνδρες παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά στην πρόσληψη πρωτεΐνης με τους ασθενείς να καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες από τους υγιείς μάρτυρες. Η πρόσληψη των διαφόρων τύπων λιπαρών οξέων συγκρίθηκε μεταξύ ασθενών και υγιών μετά από στάθμιση για την πρόσληψη ολικού λίπους. Καμία σημαντική διαφορά στην κατανάλωση συγκεκριμένων τύπων λιπαρών οξέων δεν παρατηρήθηκε τόσο στο σύνολο του δείγματος, όσο και σε κάθε φύλο ξεχωριστά (Zelber-Sagi et al., 2007).

Στη μελέτη των Cortez-Pinto και συν. (2006) συγκρίθηκαν οι διατροφικές συνήθειες 45 ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και 856 υγιών ατόμων, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Οι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα εμφάνισαν υψηλότερη πρόσληψη λίπους, ιδιαιτέρως ω-6 λιπαρών οξέων και αντίστοιχα υψηλότερο λόγο πρόσληψης ω-6 / ω-3 και χαμηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων και διαιτητικών ινών σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

Την πιθανή σημασία των ω-3 λιπαρών οξέων στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος διερεύνησε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε πληθυσμό της Ιαπωνίας (Oga et al., 2010). Συμμετείχαν 296 άνδρες και 496 γυναίκες που δεν κατανάλωναν αλκοόλ και τα διατροφικά δεδομένα συλλέχθηκαν από διατροφικό ιστορικό του προηγούμενου μήνα με τη μορφή ερωτηματολογίου. Η διάγνωση της νόσου έγινε με χρήση υπερηχογραφίας ήπατος και ο επιπολασμός της νόσου βρέθηκε 43% στους άντρες και 17,5% στις γυναίκες του δείγματος. Μετά από επεξεργασία των δεδομένων φάνηκε ότι η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων (εικοσαπεντανοϊκού οξέος- [EPA] και εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού οξέος μαζί - [EPA+DHA]) σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε Ιάπωνες άνδρες. Πιο συγκεκριμένα οι άνδρες που βρίσκονταν στο δεύτερο και τρίτο τεταρτημόριο πρόσληψης EPA είχαν 41% και 55% αντίστοιχα μικρότερη πιθανότητα να νοσούν από μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος σε σχέση με τους άνδρες που ανήκαν στο πρώτο τεταρτημόριο πρόσληψης. Επίσης, οι άνδρες που βρίσκονταν στο

δεύτερο και τρίτο τεταρτημόριο πρόσληψης EPA+DHA είχαν 56% και 52% αντίστοιχα μικρότερη πιθανότητα να νοσούν από μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος σε σχέση με τους άνδρες που ανήκαν στο πρώτο τεταρτημόριο πρόσληψης. Καμία σχέση μεταξύ της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων και παρουσίας της νόσου δεν παρατηρήθηκε στις γυναίκες του δείγματος. Επιπλέον στη μελέτη των Allard και συν. (2008) παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, εικοσαπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού ήταν χαμηλότερη από τη συνιστώμενη σε δείγμα ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

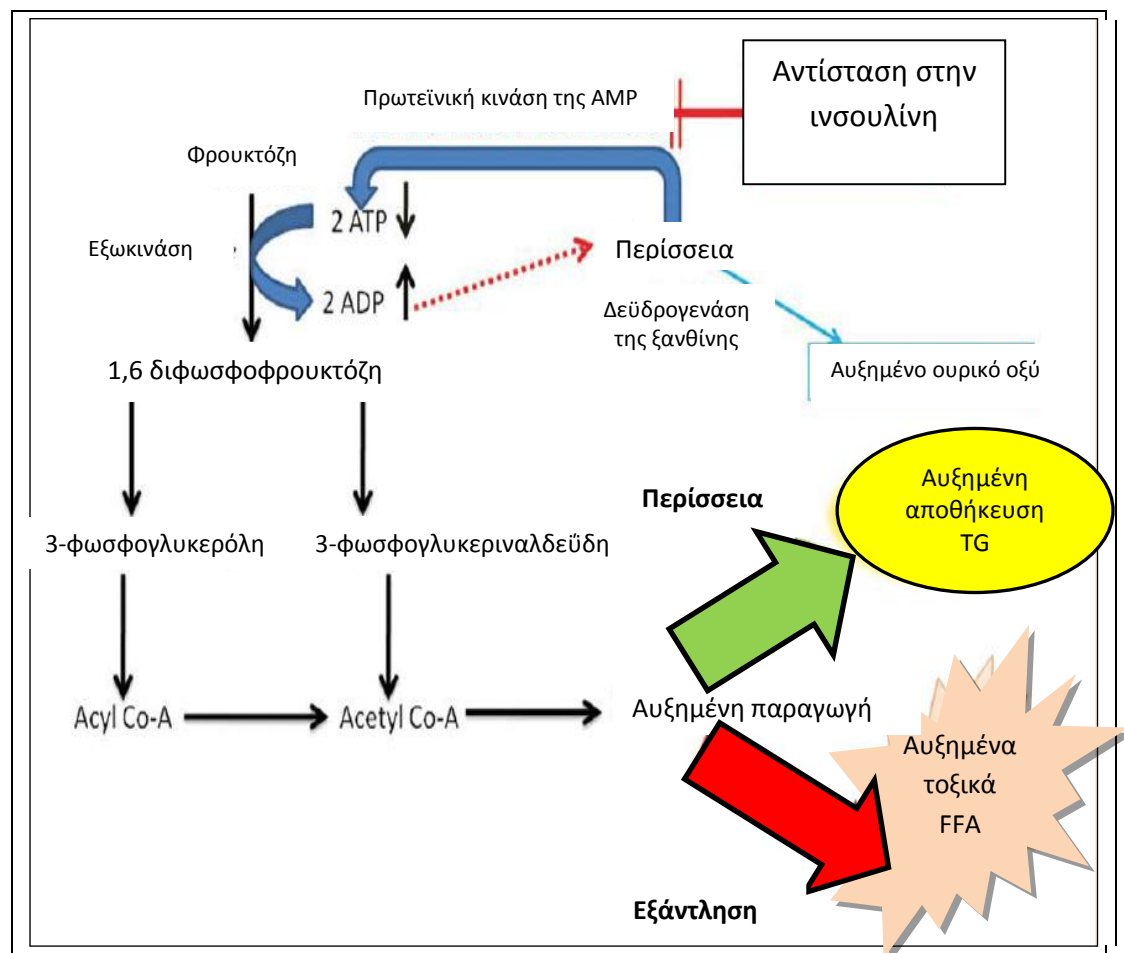
Εκτός από τις μελέτες ασθενών – μαρτύρων, υπάρχουν και δεδομένα μελετών σε ομάδες ασθενών που παρέχουν πληροφόρηση σχετικά με το ρόλο της διατροφής στην ανάπτυξη μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Πιο συγκεκριμένα, η σύγκριση των διαιτητικών συνηθειών 28 ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και 18 με απλή στεάτωση (διάγνωση με ηπατική βιοψία) πραγματοποιήθηκε σε μία σχετικά πρόσφατη Ιαπωνική μελέτη (Toshimitsu et al., 2007). Μετά από ανάλυση διατροφικών καταγραφών τριών ημερών, προέκυψε ότι οι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ανέφεραν υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων, χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης και χαμηλότερο λόγο πολυακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών οξέων σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση. Η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα αναλύθηκε περαιτέρω σε κατανάλωση τροφίμων. Φάνηκε ότι οι υδατάνθρακες καταναλώνονταν κυρίως με τη μορφή γλυκών και όχι δημητριακών, κάτι που προτείνει ότι ο τύπος των υδατανθράκων (απλοί έναντι σύνθετων) ενδεχομένως να παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

Επιπλέον, οι Solga και συν. (2004) χρησιμοποιώντας ανακλήσεις εικοσιτετράωρου αξιολόγησαν την θερμιδική πρόσληψη και την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών παχύσαρκων ατόμων που θα υπόκειντο σε βαριατρική χειρουργική. Παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, η ολική θερμιδική πρόσληψη καθώς και η πρόσληψη πρωτεΐνης δεν σχετίζονταν με την ηπατική στεάτωση, ίνωση και φλεγμονή. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα για τους υδατάνθρακες και το λίπος σύμφωνα με τα οποία η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων σχετιζόταν με μεγαλύτερο βαθμό φλεγμονής του ήπατος, ενώ η υψηλή πρόσληψη λίπους με μικρότερο. Δεν προέκυψε καμία συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένου τύπου λιπαρών οξέων (κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων) και φλεγμονής.

Μια άλλη επιδημιολογική μελέτη αξιολόγησε και σύγκρινε τις διατροφικές συνήθειες παχύσαρκων και μη παχύσαρκων ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι οι μη παχύσαρκοι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος δεν είχαν απαραίτητως αυξημένη ινσουλινοαντίσταση και δείκτες φλεγμονής όπως φάνηκε στους παχύσαρκους ασθενείς, ενώ η διαιτητική πρόσληψη χοληστερόλης ήταν σημαντικά υψηλότερη και η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με τις αντίστοιχες προσλήψεις των παχύσαρκων ασθενών. Οι ερευνητές τόνισαν τον πιθανό ρόλο της χοληστερόλης και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε μη παχύσαρκα άτομα (Yasutake et al., 2009).

Η κατανάλωση φρουκτόζης έχει επίσης συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Στη μελέτη των Abdelmalek και συν. (2010) αξιολογήθηκε η κατανάλωση φρουκτόζης που προερχόταν από χυμούς φρούτων και αναψυκτικά σε 427 ενήλικους ασθενείς με ηπατική στεάτωση και εκφράστηκε σαν μερίδες ανά εβδομάδα. Η κατανάλωση φρουκτόζης ταξινομήθηκε σε μηδενική, μέτρια (<7μερίδες/εβδομάδα) και υψηλή (>7μερίδες/εβδομάδα). Μετά τη ανάλυση των αποτελεσμάτων η υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης φάνηκε να σχετίζεται με μικρότερο βαθμό ηπατικής στεάτωσης και μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης. Σε μεγαλύτερους ενήλικες (>48 ετών) η υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης σχετίστηκε θετικά με το βαθμό ηπατικής φλεγμονής και το βαθμό ηπατοκυτταρικής διόγκωσης (Abdelmalek et al., 2010). Οι λιπογενετικές και προφλεγμονώδεις δράσεις της φρουκτόζης φαίνεται να προκύπτουν από το μοναδικό μεταβολισμό της, ο οποίος προκαλεί μια περίοδο εξάντλησης του ATP στο ηπατοκύτταρο (Σχήμα 2.2.3). Σε μια άλλη μελέτη σε υγιείς άρρενες εθελοντές που υποβλήθηκαν σε μια ισοθερμιδική διατροφή με συμπληρωματική χορήγηση 3g/kg/ημέρα φρουκτόζης για έξι ημέρες (Le KA et al., 2007) παρατηρήθηκε μια αξιοσημείωτη αύξηση του ενδοηπατικού λίπους συνοδευόμενη από μειωμένη ηπατική ινσουλινοευαισθησία και αυξημένες συγκεντρώσεις VLDL τριγλυκεριδίων στο τέλος της παρέμβασης, καθώς και μια αύξηση στα επίπεδα της αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (ALT), η οποία αποτελεί μη ειδικό δείκτη του ηπατικού τραυματισμού. Τέλος, μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε απόγονους ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, μια διατροφή υψηλή σε φρουκτόζη αύξησε το ενδοηπατικό λίπος και τα VLDL

τριγλυκερίδια σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με άτομα χωρίς ιστορικό διαβήτη στην οικογένεια (Le KA et al., 2007), υποδεικνύοντας μία σημαντική αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος (Befroy et al., 2007).



Σχήμα 2.2.3 Εξάντληση ATP σχετιζόμενη με τη φρουκτόζη. Για κάθε μόριο φρουκτόζης που μεταβολίζεται καταναλώνονται δύο μόρια ATP. Η παραγόμενη διφωσφορική αδενοσύννη (ADP) στη συνέχεια μετατρέπεται σε μονοφωσφορική αδενοσύννη (AMP). Η τύχη της AMP εξαρτάται από τη σχετική δραστηριότητα δύο ανταγωνιστικών ενζύμων, της κινάσης της AMP και της δεϋδρογενάσης της ξανθίνης. Όταν η κινάση της AMP είναι περισσότερο δραστήρια από την δεϋδρογενάση της ξανθίνης, η AMP ανακυκλώνεται για να αποκαταστήσει το περιεχόμενο ATP του ηπατοκυττάρου. Αντιθέτως όταν η δεϋδρογενάση της ξανθίνης είναι περισσότερο δραστήρια από την κινάση της AMP, η AMP μετατρέπεται σε ουρικό οξύ, καθυστερώντας την επανάκτηση του ηπατοκυτταρικού ATP. Η ινσουλινοαντίσταση που μειώνει της δραστηριότητα της κινάσης της AMP ενισχύει ακόμα περισσότερο το αποτέλεσμα του μεταβολισμού της φρουκτόζης, οδηγώντας σε εξάντληση του ATP στο ήπαρ. (Μετάφραση από Abdelmalek et al., 2010).

Λίγα δεδομένα υπάρχουν και για τη σχέση γλυκαιμικού δείκτη και εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος σε ανθρώπους. Η κατανάλωση τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη έχει συσχετιστεί θετικά με την παρουσία παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης (Liu et al., 2000). Σε μια

συγχρονική μελέτη σε δείγμα 247 φαινομενικά υγιών ατόμων οι Valtuena και συν. (2006), μετά από χρήση ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων παρατήρησαν μια θετική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της ηπατικής στεάτωσης και του γλυκαιμικού δείκτη της διατροφής ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη ενέργειας ή υδατανθράκων.

2.2.2 ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Οι υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες για τα μικροθρεπτικά συστατικά έχουν επικεντρωθεί κυρίως στη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στην πρόσληψη βιταμινών A, E, C και φυλλικού οξέος και τον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών είναι αντικρουόμενα, ενώ δεν υπάρχουν έως τώρα μελέτες *in vivo* που να υποστηρίζουν τη θέση αυτών των μικροθρεπτικών συστατικών στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε πειραματόζωα. Πρόσφατα ένα άλλο μικροθρεπτικό συστατικό, η χολίνη, έχει κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον και γίνεται προσπάθεια διερεύνησης του ρόλου της στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Στη μελέτη 25 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και 25 υγιών μαρτύρων των Musso και συν. (2003) οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η διατροφή των ασθενών είχε μικρότερη περιεκτικότητα βιταμινών C και E σε σχέση με τους μάρτυρες. Η ίδια ερευνητική ομάδα σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και υγιών μαρτύρων έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν χαμηλότερες προσλήψεις βιταμινών A και E από τους υγιείς μάρτυρες (Musso et al., 2007). Αντίθετα, οι Cortez-Pinto και συν. (2006) έδειξαν ότι οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα βιταμινών A και E και φυλλικού οξέος, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Παράλληλα, σε μια μελέτη έγινε προσπάθεια εκτίμησης των διαιτητικών συνηθειών ασθενών με ηπατική νόσο, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου (ελάχιστα ευρήματα, απλή στεάτωση και στεατοηπατίτιδα) όπως αυτή εξακριβώθηκε μετά από βιοψία ήπατος. Μετά την επεξεργασία των διατροφικών δεδομένων από εβδομήμερα ημερολόγια καταγραφής προέκυψε ότι η πρόσληψη των περισσότερων θρεπτικών συστατικών και στις τρεις ομάδες ήταν πολύ κοντά στις συνιστώμενες προσλήψεις εκτός από την πρόσληψη βιταμίνης E, όπου η μέση πρόσληψη ήταν χαμηλότερη από τη συνιστώμενη και της βιταμίνης A, της

οποίας η μέση πρόσληψη ήταν σημαντικά υψηλότερη της συνιστώμενης (Allard et al., 2008).

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που έχουν συσχετίσει την πρόσληψη χολίνης με τον κίνδυνο εμφάνισης μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η χολίνη εμφανίζει ποικίλες λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό με κυριότερες την παραγωγή ακετυλοχολίνης, που αποτελεί νευροδιαβιβαστή, την παραγωγή βεταΐνης, που χρησιμοποιείται για την επαναρρόφηση νερού στους νεφρούς, ενώ αποτελεί και δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών (φωσφατίδυλοχολίνη και σφιγγομυελίνη). Η φωσφατίδυλοχολίνη αποτελεί βασικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών VLDL και είναι απαραίτητη για την έκκριση των VLDL και την έξοδο του λίπους από τα ηπατοκύτταρα. Καλές διαιτητικές πηγές χολίνης αποτελούν τρόφιμα ζωικής προέλευσης (κρέας, γαλακτοκομικά προϊόντα, αυγό) καθώς και κάποιες ποικιλίες φασολιών και κραμβοειδών λαχανικών. Μελέτες έχουν δείξει ότι υγιείς εθελοντές με φυσιολογικές τιμές φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12, οι οποίοι ακολούθησαν μια διατροφή χαμηλή σε χολίνη εμφάνισαν λιπώδες ήπαρ και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό (αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών), ενώ τα αποτελέσματα αυτά άρθηκαν όταν η χολίνη επανατοποθετήθηκε στη διατροφή τους (Fischer et al., 2007, da Costa et al., 2004). Σε συμφωνία με τα παραπάνω δεδομένα, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος που εμφανίζεται σε ασθενείς με ολική παρεντερική διατροφή, σχετίζεται με ανεπάρκεια χολίνης, δεδομένου ότι τα περισσότερα διαλύματα αμινοξέων-γλυκόζης που χρησιμοποιούνται είναι ελεύθερα χολίνης και μπορεί να προληφθεί με συμπληρωματική χορήγηση χολίνης ή φωσφατίδυλοχολίνης (Buchman et al., 2001, Misra et al., 1999).

2.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΟΜΑΔΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ένας μικρός αριθμός δεδομένων είναι διαθέσιμος σχετικά με τη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων και τον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Οι υπάρχουσες μελέτες περιλαμβάνουν περιορισμένα στοιχεία για την κατανάλωση κρέατος, ενώ εκτενέστερα έχει διερευνηθεί η επίδραση της κατανάλωσης σακχαρούχων αναψυκτικών στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

- ΟΜΑΔΑ ΚΡΕΑΤΟΣ

Στη μελέτη των Zelber-Sagi και συν. που αναφέρθηκε στο επίπεδο των θρεπτικών συστατικών, οι ερευνητές επέκτειναν την ανάλυση των δεδομένων από τα ερωτηματολόγια κατανάλωσης τροφίμων, δίνοντας πληροφορίες και για ομάδες τροφίμων και τη σχέση τους με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Μετά από ταξινόμηση της πρόσληψης πρωτεΐνης σε κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων της ομάδας του κρέατος προέκυψε ότι οι ασθενείς έτειναν να καταναλώνουν 27% περισσότερη πρωτεΐνη κρέατος από όλους τους τύπους κρέατος (άπαχο και με υψηλή περιεκτικότητα λίπους) ενώ αντιθέτως έτειναν να καταναλώνουν λιγότερη πρωτεΐνη από ψάρια πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα χωρίς όμως το εύρημα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Αξίζει να αναφερθεί ότι μετά από πολυμεταβλητή ανάλυση προέκυψε ότι η αυξημένη κατανάλωση κρέατος σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, ενώ η κατανάλωση πρωτεΐνης από ψάρια πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα τείνει να μειώσει την πιθανότητα παρουσίας της νόσου ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος και πρόσληψη θερμίδων (Zelber-Sagi et al., 2007).

- ΣΑΚΧΑΡΟΥΧΑ ΑΝΑΨΥΚΤΙΚΑ

Μετά από ταξινόμηση της πρόσληψης των υδατανθράκων σε πρόσληψη συγκεκριμένων υδατανθρακούχων τροφίμων οι Zelber-Sagi και συν. παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με λιπώδη διήθηση του ήπατος έτειναν να καταναλώνουν περισσότερα αναψυκτικά και μάλιστα τη διπλάσια ποσότητα υδατανθράκων από αυτά σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Για τις υπόλοιπες κατηγορίες υδατανθρακούχων τροφίμων δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Μετά από πολυμεταβλητή ανάλυση προέκυψε ότι η αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος και πρόσληψη θερμίδων (Zelber-Sagi et al., 2007).

Η κατανάλωση αναψυκτικών και η σχέση της με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος μελετήθηκε και στην έρευνα των Ouyang και συν. (2008) οι οποίοι σύγκριναν τη διαιτητική πρόσληψη αναψυκτικών ανάμεσα σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και υγιείς εθελοντές. Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς έτειναν να καταναλώνουν σημαντικά

μεγαλύτερες ποσότητες αναψυκτικών και μάλιστα η ποσότητα βρέθηκε δύο φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη ποσότητα που κατανάλωναν οι υγιείς. Μετά από βιοψία που έγινε στο ήπαρ των εθελοντών φάνηκε ότι η συγκέντρωση του ενζύμου εξωκινάση ήταν επίσης δύο φορές υψηλότερη στο ήπαρ των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς. Το ένζυμο αυτό όπως αναφέρθηκε παραπάνω στα δεδομένα για τη φρουκτόζη (Σχήμα 2.2.3) συμμετέχει στο μεταβολισμό της φρουκτόζης η οποία αποτελεί κύριο σάκχαρο των αναψυκτικών. Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με τα αποτελέσματα μελετών σε ποντίκια, σύμφωνα με τα οποία η φρουκτόζη ρυθμίζει θετικά της παραγωγή του ενζύμου εξωκινάση στο ήπαρ των πειραματόζων (Burant et al., 1994, Korieh et al., 1991).

Στην έρευνα των Assy και συν. (2008) οι διατροφικές συνήθειες 31 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος χωρίς κλασσικούς παράγοντες κινδύνου συγκρίθηκαν με αυτές 30 υγιών εθελοντών. Τα δεδομένα για την ημερήσια πρόσληψη τροφής, σακχαρούχων αναψυκτικών και επιπρόσθετης ζάχαρης συλλέχθηκαν μέσω ερωτηματολογίου κατανάλωσης τροφίμων, που αναφερόταν στο χρονικό διάστημα των προηγούμενων 36 μηνών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 81% των ασθενών κατανάλωνε υπερβολική ποσότητα σακχαρούχων αναψυκτικών (>50 g/ημέρα επιπρόσθετης ζάχαρης) για 36 μήνες, σε σχέση με το 20% των υγιών μαρτύρων. Το 20% των ασθενών κατανάλωνε 1 αναψυκτικό/ημέρα, το 40% 2-3 αναψυκτικά/ημέρα και το υπόλοιπο 40% περισσότερα από 4 αναψυκτικά/ημέρα, κατά τη διάρκεια των 36 μηνών. Συγκρινόμενη με άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σύστασης της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας, η κατανάλωση σακχαρούχων αναψυκτικών ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας που ήταν ικανός να προβλέψει την παρουσία λιπώδους διήθησης του ήπατος στο 82,5% του συνόλου του δείγματος, με ευαισθησία 100%, με ειδικότητα 76%, με θετική διαγνωστική αξία 57% και αρνητική διαγνωστική αξία 100% (Assy et al., 2008).

Πιο πρόσφατα το 2009 μια άλλη μελέτη αξιολόγησε και σύγκρινε την κατανάλωση αναψυκτικών από ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και υγιείς εθελοντές (Abid et al., 2009). Η κατανάλωση αναψυκτικών προέκυψε από τα δεδομένα ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που συμπληρώθηκαν από τους εθελοντές. Παρατηρήθηκε ότι το 80% των ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος παρουσίαζε μια υπερβολική κατανάλωση αναψυκτικών (>500mL/ημέρα) ενώ η ίδια πρόσληψη

εμφανίστηκε μόνο στο 17% των υγιών ατόμων. Η ομάδα των ασθενών κατανάλωνε πέντε φορές περισσότερους υδατάνθρακες από αναψυκτικά σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (40% έναντι 8%). Το 7% των ασθενών κατανάλωνε ένα αναψυκτικό την ημέρα, το 55% των ασθενών κατανάλωνε δύο έως τρία αναψυκτικά την ημέρα και το 38% των ασθενών κατανάλωνε περισσότερα από τέσσερα αναψυκτικά την ημέρα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας και για χρονικό διάστημα έξι μηνών. Ως πιο συνήθη αναψυκτικά αναφέρθηκαν τα τύπου Cola (κανονική 32%, διαίτης 21%) και ακολουθούσαν οι τυποποιημένοι χυμοί φρούτων (47%). Τα αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης έδειξαν ότι η κατανάλωση αναψυκτικών μπορεί να προβλέψει την παρουσία λιπώδους ήπατος ανεξάρτητα από την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου και τα επίπεδα της CRP.

3. ΣΚΟΠΟΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, η οποία συμπεριλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση και τη στεατοηπατίτιδα, αποτελεί πολύ συχνό νόσημα, που μόλις τα τελευταία χρόνια έχει κερδίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον ιατρών και άλλων επιστημόνων. Μέχρι σήμερα η γνώση σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος είναι περιορισμένη, ενώ δεν υπάρχει καμία μελέτη έως τώρα στον ελληνικό χώρο που να έχει επιχειρήσει να καλύψει αυτό το κενό. Η διερεύνηση και ο εντοπισμός συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη νόσο θα μπορούσε να συμβάλλει στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου και θα επέτρεπε μία πιο τεκμηριωμένη διατροφική αντιμετώπιση πριν ή παράλληλα με τις φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί μέρος μίας επιδημιολογικής μελέτης που διερευνά την πιθανή συμμετοχή των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών, σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών, ομάδων τροφίμων και διατροφικών προτύπων στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Σκοπός της πτυχιακής εργασίας είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στην υιοθέτηση διαφόρων διατροφικών προτύπων και την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

4.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία επιδημιολογική αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που έχει ως σκοπό τη σύγκριση των διατροφικών συνηθειών ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και υγιών μαρτύρων. Ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2009 και δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί. Η έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης λήφθηκε από την Επιτροπή έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Στη μελέτη, πρόκειται να συμπεριληφθούν 80 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, οι οποίοι παρακολουθούνται από το Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και 80 υγιείς μάρτυρες ταιριασμένοι ένας προς ένα με τους ασθενείς ως προς το φύλο, την ηλικία και το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).

Οι ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που συμμετέχουν στη μελέτη πρέπει να πληρούν τα εξής κριτήρια ένταξης:

- Ηλικία: 18-65 ετών
- Διάγνωση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η διάγνωση τίθεται σε άτομα που πληρούν όλα τα παρακάτω κριτήρια: **α)** έχουν παθολογικές τιμές βασικών τρανσαμινασών και/ή γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT), **β)** έχουν ένδειξη λιπώδους διήθησης ήπατος σε υπερηχογράφημα, **γ)** έχουν αρνητικά HBsAg, anti-HCV και anti-HIV, **δ)** δεν καταναλώνουν αλκοόλ σε ποσότητα >210g για άνδρες ή >120g για γυναίκες ανά εβδομάδα, **ε)** δεν λαμβάνουν ηπατοτοξικά φάρμακα ή δυνητικά ηπατοτοξικούς παράγοντες και **στ)** δεν έχουν κάποιο γνωστό συστηματικό νόσημα με δυνητικά ηπατική συμμετοχή.
- Απουσία σακχαρώδη διαβήτη.
- Απουσία νεοπλάσματος ήπατος.

Τα άτομα (ασθενείς και υγιείς μάρτυρες) που συμμετέχουν στη μελέτη δεν πρέπει να έχουν αλλάξει τις διαιτητικές τους συνήθειες για λόγους υγείας ή απώλειας σωματικού βάρους.

4.2 ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Για όλους τους συμμετέχοντες (ασθενείς και μάρτυρες) πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή του ατομικού ιστορικού, με έμφαση στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τις συνήθειες ύπνου. Επιπλέον, μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή στο πρωτόκολλο η αρτηριακή πίεση και οι σφυγμοί.

4.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ

Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (Seca robusta 813) με ακρίβεια ± 100 g, χωρίς να φορούν υποδήματα και σε κατάσταση νηστείας. Το ύψος τους μετρήθηκε με αναστημόμετρο (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfort horizontal plane). Από τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) των συμμετεχόντων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 2000) τα άτομα της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ως ελλιποβαρή για $\Delta\text{Μ}\Sigma < 18,5 \text{ kg}/m^2$, ως φυσιολογικού βάρους για $18,5 \text{ kg}/m^2 < \Delta\text{Μ}\Sigma \leq 25 \text{ kg}/m^2$, ως υπέρβαρα για $25 \text{ kg}/m^2 < \Delta\text{Μ}\Sigma \leq 30 \text{ kg}/m^2$ και ως παχύσαρκα για $\Delta\text{Μ}\Sigma > 30 \text{ kg}/m^2$. Παράλληλα, μετρήθηκαν οι περιφέρειες μέσης (στο ύψος του ομφαλού) και ισχίων (μεγαλύτερη περιφέρεια στο ύψος των γλουτών) με μία μη-εκτατή ταινία (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,1$ cm. Από τις δύο αυτές μετρήσεις υπολογίστηκε και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων.

Επιπλέον, έγινε μέτρηση της περιφέρειας μέσης, του λίπους άνω κορμού και του σπλαχνικού λίπους των εθελοντών με τη χρήση ενός εύχρηστου, φορητού μηχανήματος (Tanita Viscan AB140, Japan). Η μέτρηση της περιφέρειας μέσης βασίζεται σε ακτίνα λέιζερ που τοποθετείται στο ύψος του ομφαλού του εξεταζόμενου και σε αισθητήρες της συσκευής. Η μέτρηση του λίπους άνω κορμού και του σπλαχνικού λίπους βασίζεται στη σπλαχνική ανάλυση βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας και γίνεται με χρήση ειδικής ζώνης που φέρει ηλεκτρόδια και τοποθετείται στην κοιλιακή χώρα του εξεταζόμενου στο ύψος του ομφαλού. Σε μια πρόσφατη μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της μεθόδου της σπλαχνικής ανάλυσης βιοηλεκτρικής

αγωγιμότητας με τα αποτελέσματα άλλων μεθόδων όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI), η απορροφησιομετρία ακτίνων x διπλής ενέργειας (DEXA) και η ανθρωπομετρία, φάνηκε ότι η πρώτη αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση του λίπους άνω κορμού σε εφήβους, ωστόσο η υπεροχή της στον υπολογισμό του σπλαχνικού λίπους έναντι της ανθρωπομετρίας απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (Zamrazilová et al., 2010). Στη μελέτη των Thomas και συν. (2010) τα αποτελέσματα που προέκυψαν με χρήση του viscan σε δείγμα 74 ατόμων, συγκρίθηκαν με αντίστοιχα αποτελέσματα μαγνητικής τομογραφίας (MRI), μαγνητικής φασματοσκοπίας (MRS), βιοηλεκτρικής εμπέδησης και ανθρωπομετρίας. Η μέτρηση του λίπους άνω κορμού του viscan φάνηκε να σχετίζεται ισχυρά και στατιστικά σημαντικά με τα ποσοστά ολικού κοιλιακού λίπους και υποδόριου κοιλιακού λίπους τόσο στους νορμοβαρείς όσο και στους υπέρβαρους - παχύσαρκους εθελοντές. Ωστόσο η μέτρηση σπλαχνικού λίπους του viscan δεν φάνηκε να σχετίζεται ισχυρά με το ενδοκοιλιακό λίπος στους υπέρβαρους - παχύσαρκους εθελοντές, ειδικά σε αυτούς με αυξημένα επίπεδα υποδόριου κοιλιακού λίπους.

Τέλος, η ανάλυση σύστασης σώματος έγινε με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης, κατά την οποία μετρήθηκαν η αντίσταση R και η χωρητική αντίσταση Xc στη συχνότητα των 50 kHz με τετραπολικό πληθυσμογράφο σύνθετης αντίστασης (four terminal impedance plethysmograph) (Akern BIA 101 Body Composition Analyser, Italy). Το πρωτόκολλο της μέτρησης ήταν σύμφωνο με τα πορίσματα δύο Διεθνών Συνεδρίων για τη Βιοηλεκτρική Εμπέδηση (Deurenberg P 1994, Bioelectrical Impedance Analysis in body composition measurement 1996) και τα σημεία στα οποία δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή ήταν τα ακόλουθα:

- Οι μετρήσεις σε όλα τα άτομα πραγματοποιήθηκαν πρωινές ώρες, μετά από ολονύκτια νηστεία και απουσία έντονης σωματικής δραστηριότητας.
- Η περιοχή του δέρματος που εφαρμόστηκαν τα ηλεκτρόδια είχε καθαριστεί με οινόπνευμα.
- Οι μετρήσεις έγιναν σε περιβάλλον κανονικής θερμοκρασίας και η θερμοκρασία του σώματος ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια.
- Πριν από τις μετρήσεις απομακρύνονταν όλα τα μεταλλικά αντικείμενα.
- Τα άτομα ξάπλωναν σε μία μη αγωγίμη επιφάνεια με τα πόδια ελαφρώς απομακρυσμένα το ένα από το άλλο και τα χέρια σε μικρή απόσταση, αλλά όχι σε επαφή με τον κορμό.

- Οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν μέσα στα 5 πρώτα λεπτά από τη στιγμή που το άτομο ξάπλωνε (προς αποφυγή ανακατανομής των υγρών από τα πόδια προς τον κορμό).

Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνταν στις κατάλληλες θέσεις (ανά δύο στο χέρι και στο πόδι και σε απόσταση περίπου 5 cm), σύμφωνα με τις συστάσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας και αυτές του κατασκευαστή. Για την εφαρμογή των ηλεκτροδίων επιλέχθηκε η δεξιά πλευρά του σώματος και τα ηλεκτρόδια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ηλεκτρόδια αργύρου, επιφάνειας τουλάχιστον 5 cm².

Με χρήση κατάλληλων εξισώσεων υπολογίστηκε η άλιπη μάζα σώματος (Fat Free Mass -FFM) και εν συνεχεία η λιπώδης μάζα σώματος (Fat Mass -FM) και το ποσοστό ολικού λίπους σώματος των εθελοντών. Οι εξισώσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της άλιπης μάζας σώματος είναι οι ακόλουθες:

Άντρες φυσιολογικού βάρους: $FFM(kg) = [0,0006636(\text{ύψος}^2) - 0,02117(R) + 0,62854(\text{βάρος}) - 0,1238(\text{ηλικία}) + 9,33285] + [0,0008858(\text{ύψος}^2) - 0,02999(R) + 0,42688(\text{βάρος}) - 0,07002(\text{ηλικία}) + 14,52435] / 2$ (Stolarczyk et al., 1997)

Άντρες υπέρβαροι/παχύσαρκοι: $FFM(kg) = 0,0008858(\text{ύψος}^2) - 0,02999(R) + 0,42688(\text{βάρος}) - 0,07002(\text{ηλικία}) + 14,52435$ (Segal et al., 1988)

Γυναίκες φυσιολογικού βάρους: $FFM(kg) = [0,00064602(\text{ύψος}^2) - 0,01397(R) + 0,42087(\text{βάρος}) + 10,43485] + [0,00091186(\text{ύψος}^2) - 0,01466(R) + 0,2999(\text{βάρος}) - 0,07012(\text{ηλικία}) + 9,37938] / 2$ (Stolarczyk et al., 1997)

Γυναίκες υπέρβαρες/παχύσαρκες: $FFM(kg) = 0,00091186(\text{ύψος}^2) - 0,01466(R) + 0,2999(\text{βάρος}) - 0,07012(\text{ηλικία}) + 9,37938$ (Segal et al., 1988)

Η λιπώδης μάζα σώματος υπολογίστηκε αφαιρώντας την άλιπη μάζα σώματος από το σωματικό βάρος: $FM(kg) = BW(kg) - FFM(kg)$ και το ποσοστό ολικού λίπους σώματος υπολογίστηκε διαιρώντας τη λιπώδη μάζα σώματος με το σωματικό βάρος και πολλαπλασιάζοντας επί 100: $\%BF = [(FM(kg) / BW(kg)) * 100]$

4.4 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η εκτίμηση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών έγινε με αναφορά στη συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων, μέσω συμπλήρωσης ενός ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων το οποίο στηρίζεται σε έγκυρα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων για ενήλικες (βλ. παράρτημα) (Deschamps et al., 2009, Ritter-Goeder et al., 2006, O'Neil et al., 2001, Thompson et al., 2007, Taylor et al., 2003, Levitan et al., 2007, Goulet et al., 2004).

Όσον αφορά στη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν αν καταναλώνουν τρόφιμα από συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων (δημητριακών, λαχανικών, φρούτων, γαλακτοκομικών, κρέατος, λίπους, γλυκών, αλκοόλ), καθώς και μεμονωμένα τρόφιμα (έτοιμα φαγητά-σνακ, όσπρια-ξηροί καρποί, ροφήματα) και σε ποια συχνότητα γίνεται η κατανάλωση αυτή. Οι πιθανές απαντήσεις ήταν “πάνω από 6 φορές την ημέρα”, “4-6 φορές την ημέρα”, “2-3 φορές την ημέρα”, “1 φορά την ημέρα”, “5-6 φορές την εβδομάδα”, “2-4 φορές την εβδομάδα”, “1 φορά την εβδομάδα”, “1-3 φορές το μήνα”, “σχεδόν ποτέ ή ποτέ”. Στο τέλος του ερωτηματολογίου οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν μονολεκτικά με “ναι” ή “όχι” στις εξής ερωτήσεις: 1) Βάζετε επιπλέον αλάτι στο φαγητό σας όταν τρώτε; 2) Τρώτε την πέτσα (λίπος) από το κρέας; 3) Έχετε αλλάξει πρόσφατα τον τρόπο που διατρέφεστε; για μία καλύτερη αποτίμηση των διαιτητικών τους συνηθειών.

Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων προέκυψαν στοιχεία για τις προσλήψεις ομάδων τροφίμων και πιο συγκεκριμένα για τις ομάδες: γαλακτοκομικών (γάλα, γιαούρτι, τυρί-πλήρη και άπαχα), αμυλούχων (ψωμί, παξιμάδια, φρυγανιές, δημητριακά πρωινού, ζυμαρικά, ρύζι, καλαμπόκι, βάση πίτσας και πίτα από σουβλάκι – επεξεργασμένα και ολικής άλεσης), φρούτων (ωμά φρούτα και φρέσκοι φυσικοί χυμοί), λαχανικών (ωμά, βρασμένα και κατεψυγμένα λαχανικά, χόρτα και λαδερά φαγητά), κόκκινου κρέατος (αρνί, κατσίκι, μοσχάρι, χοιρινό, κυνήγι και αλλαντικά), οσπρίων, πουλερικών, ψαριών (τηγανιτά και βραστά, θαλασσινά), γλυκών (κρουασάν, παγωτά, πάστες, κέικ, μπισκότα, σοκολάτες γάλακτος, σοκολάτες υγείας, γλυκά ταψιού και γλυκά κουταλιού), σακχάρων (ζάχαρη, μέλι, μαρμελάδα), λίπους (ελαιόλαδο, βούτυρο ή μαργαρίνη, άσπρη

σάλτσα ή κρέμα γάλακτος και μαγιονέζα κανονική ή light) και αλκοολούχων ποτών (κρασί, μπύρα και άλλα ποτά), καθώς και για μεμονωμένα τρόφιμα όπως: ξηροί καρποί, πατάτες (τηγανιτές και βραστές/φούρνου), αυγά (βραστά, ομελέτα, τηγανιτά), και για σακχαρούχα αναψυκτικά.

Με βάση την κατανάλωση διαφόρων ομάδων τροφίμων που εκτιμήθηκαν μέσω του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων υπολογίστηκε για κάθε εξεταζόμενο και ο βαθμός υιοθέτησης της μεσογειακής δίαιτας με χρήση του δείκτη Mediterranean Diet Score (MedDietScore) (Panagiotakos et al., 2007). Ο δείκτης αυτός λαμβάνει υπόψη την κατανάλωση 9 ομάδων τροφίμων και συγκεκριμένα την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών (ψωμί ολικής άλεσης, ζυμαρικά ολικής άλεσης, καστανό ρύζι κ.α.), φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, πατάτας, ψαριού, κρέατος και προϊόντων κρέατος, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λίπος (τυρί, γιαούρτι, γάλα), καθώς και την κατανάλωση ελαιολάδου και αλκοόλ. Στη συνέχεια ανάλογα με την προτεινόμενη κατανάλωση, όπως αυτή αποτυπώνεται στο πρότυπο της μεσογειακής δίαιτας, χρησιμοποιούνται μονότονες συναρτήσεις (με εξαίρεση την κατανάλωση αλκοόλ), ώστε να αξιολογηθεί η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου. Συγκεκριμένα ορίζεται ξεχωριστή βαθμολόγηση (από 0 έως 5 ή αντίστροφα) για κάθε μια από τις ομάδες τροφίμων, ανάλογα με τη θέση τους στη μεσογειακή πυραμίδα (Πίνακας 4.4.1). Για τη κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται ότι είναι πλησιέστερα στο πρότυπο της μεσογειακής δίαιτας (αυτά που συστήνονται σε καθημερινή βάση ή πάνω από 3 μερίδες την εβδομάδα, δηλαδή μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρια και πατάτες) δίνεται η τιμή 0 για μηδενική κατανάλωση και τιμές από 1 έως 5 για σπάνια έως καθημερινή κατανάλωση αντίστοιχα. Από τη άλλη πλευρά, για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται ότι αποκλίνουν από το πρότυπο της μεσογειακής δίαιτας (σπάνια ή μηνιαία κατανάλωση, δηλαδή κρέας και προϊόντα κρέατος, πουλερικά και πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα) δίνονται τιμές σε αντίστροφη κλίμακα (πχ από 5 όταν κάποιος αναφέρει μηδενική κατανάλωση έως 0 όταν κάποιος αναφέρει σχεδόν καθημερινή κατανάλωση). Συγκεκριμένα για το αλκοόλ δεν χρησιμοποιείται μονότονη συνάρτηση, αλλά δίνεται η τιμή 0 για κατανάλωση μεγαλύτερη από 700ml αλκοολούχων ποτών την ημέρα (όπου 100 ml θεωρείται ότι παρέχουν 12 γρ. αιθανόλης) και τιμές 1 έως 4 για κατανάλωση 300-400, 400-500, 500-600, 600-700ml την ημέρα αντίστοιχα. Συνεπώς ο δείκτης παίρνει τιμές από 0 έως

55, με υψηλότερη βαθμολόγηση να συνεπάγεται μεγαλύτερη προσκόλληση στη μεσογειακή διαίτα.

Πίνακας 4.4.1 Δείκτης βαθμού υιοθέτησης Μεσογειακής διαίτας (Mediterranean Diet Score)

Πόσο συχνά καταναλώνετε	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες ανά εβδομάδα)					
	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
	0	1	2	3	4	5
Φρούτα	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	1	2	3	4	5
Ώσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Ψάρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας και προϊόντα κρέατος	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα	≤10	10-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Ελαιόλαδο στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά
	0	1	2	3	4	5
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

4.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων αξιολογήθηκαν με τη χρήση ηλεκτρονικών βηματομετρητών (Yamax- Digi Walker, Japan) και τη χρήση έγκυρου ερωτηματολογίου εκτίμησης σωματικής δραστηριότητας (βλ. παράρτημα). Ο βηματομερητής τοποθετήθηκε σε κάθε συμμετέχοντα για μια εβδομάδα, έγινε καταγραφή των βημάτων όλης της εβδομάδας και στη συνέχεια υπολογίστηκε ο μέσος όρος των βημάτων του κάθε ατόμου ανά ημέρα. Το ερωτηματολόγιο εκτίμησης σωματικής δραστηριότητας περιλαμβάνει αρχικά μία περιγραφή των σωματικών δραστηριοτήτων που το κάθε άτομο πραγματοποίησε την προηγούμενη μέρα (είδος, διάρκεια, ένταση). Στη συνέχεια, αξιολογεί και καταγράφει αν υπάρχει

κάποιο είδος οργανωμένης ή συστηματικής (δηλαδή τουλάχιστον μία με δύο φορές την εβδομάδα) σωματικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο του ατόμου (είδος, ένταση, συχνότητα, συνολικά έτη απασχόλησης). Τέλος, καταγράφονται οι συνολικές ώρες απασχόλησης με τηλεόραση / βίντεο και ηλεκτρονικό υπολογιστή τις καθημερινές και τα Σαββατοκύριακα, αντίστοιχα. Συνεπώς, το ερωτηματολόγιο αυτό, κατόπιν επεξεργασίας εκτιμάει το συνολικό χρόνο (λεπτά ανά ημέρα) που το άτομο αφιερώνει σε σωματική δραστηριότητα χαμηλής, μέτριας και υψηλής έντασης αντίστοιχα, το χρόνο ενασχόλησης σε οργανωμένες δραστηριότητες μέτριας και υψηλής έντασης και το συνολικό χρόνο (ώρες ανά ημέρα) που το άτομο αφιερώνει σε καθιστικές δραστηριότητες (τηλεόραση/ βίντεο, ηλεκτρονικά παιχνίδια, διαδίκτυο).

4.6 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μετά από νηστεία 12 ωρών, και προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις γλυκόζης, ολικής, και HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Η συγκέντρωση της LDL καθορίστηκε με την εξίσωση του Friedewald (Friedewald et al., 1972). Επιπλέον, έγινε συλλογή και αποθήκευση ορού και πλάσματος σε βαθιά κατάψυξη (-80°C) για μελλοντικό προσδιορισμό άλλων βιοχημικών παραμέτρων. Με βάση τις τιμές του λιπιδαιμικού προφίλ εκτιμήθηκε η παρουσία δυσλιπιδαιμίας στο δείγμα της μελέτης και πιο συγκεκριμένα ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η παρουσία επιπέδων ολικής χοληστερόλης $>200\text{mg/dl}$, ή LDL χοληστερόλης >140 ή 160mg/dl κατά περίπτωση ή TG $>150\text{mg/dl}$ ή HDL χοληστερόλης <40 ή 50mg/dl ανάλογα με το φύλο.

4.7 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 18.0 (SPSS Corp. Chicago, IL, USA) για τα Windows. Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, οι συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεσος (1° , 3° τεταρτημόριο), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές και ποσοστά (%). Η κανονικότητα των μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά. Για τη σύγκριση

των ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 , ενώ για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t-test του Student, αν οι μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και ο έλεγχος Man-Whitney U test, αν οι μεταβλητές δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Ο έλεγχος ύπαρξης γραμμικής σχέσης μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή έγινε με το συντελεστή συσχέτισης του Pearson.

Για την ανάδειξη διατροφικών προτύπων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Principal Component Analysis, PCA). Η τελευταία αποτελεί μια πολυπαραγοντική ανάλυση που αξιολογεί τη συσχέτιση μεταξύ μεταβλητών, οι οποίες στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν συνολική κατανάλωση ανά εβδομάδα: ξηρών καρπών, γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρη σε λιπαρά, άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης, επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων, πατάτας, φρούτων, λαχανικών, κόκκινου κρέατος, πουλερικών, οσπρίων, ψαριού, γλυκών, σακχαρούχων αναψυκτικών, σακχάρων ανά εβδομάδα και ελαιολάδου. Με την τεχνική της PCA προκύπτουν συνιστώσες, στην προκειμένη περίπτωση διατροφικά πρότυπα, οι οποίες είναι μεταξύ τους ασυσχέτιστες. Το κριτήριο KMO χρησιμοποιήθηκε για να εξεταστεί η συσχέτιση των μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάδειξη των διατροφικών προτύπων. Μια τιμή του κριτηρίου KMO κοντά στη μονάδα υποδεικνύει ισχυρή συσχέτιση των μεταβλητών και επομένως οι τελευταίες μπορούν να εισαχθούν στην ανάλυση σε κύριες συνιστώσες. Για την επιλογή των συνιστωσών χρησιμοποιήθηκε το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης των μεταβλητών που εξηγούσαν. Οι συνιστώσες αυτές (διατροφικά πρότυπα) ονομάστηκαν βάσει των τιμών των συντελεστών συσχέτισης, δεδομένου ότι υψηλές τιμές των συντελεστών συσχέτισης ($>0,3$) υποδεικνύουν μεγαλύτερη συνεισφορά της μεταβλητής στη δημιουργία της συνιστώσας.

Η πιθανότητα παρουσίας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανάλογα με την υιοθέτηση των διατροφικών προτύπων που προέκυψαν από την ανάλυση σε κύριες συνιστώσες εκτιμήθηκε με πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, από την οποία προέκυψαν οι σχετικοί λόγοι και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για κάθε εξεταζόμενη μεταβλητή. Σε όλες τις αναλύσεις ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% (0,05).

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελούνταν από 52 άτομα με NAFLD ταιριασμένα με 31 μάρτυρες ως προς το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Στον Πίνακα 5.1 παρουσιάζονται κάποια δημογραφικά και ανθρωπομετρικά στοιχεία καθώς και δεδομένα σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων στη μελέτη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τα άτομα με NAFLD και οι μάρτυρες δε διέφεραν σημαντικά ως προς το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ (όλα τα $p > 0,05$). Αντίθετα, υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς την παρουσία δυσλιπιδαιμίας, με τα άτομα με NAFLD να εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία σε ποσοστό 85% σε σχέση με τους μάρτυρες εκ των οποίων το 56% παρουσίαζε δυσλιπιδαιμία ($p = 0,007$). Όσον αφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα άτομα με NAFLD και τους μάρτυρες και στα δύο φύλα (άνδρες $p = 0,013$, γυναίκες $p = 0,011$), με τα άτομα με NAFLD να παρουσιάζουν μια πιο κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Επιπλέον, σημαντική διαφορά παρουσίαζαν και τα ποσοστά σπλαχνικού λίπους όπως αυτό εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της σπλαχνικής ανάλυσης βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας, με τα άτομα με NAFLD να παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($p = 0,008$). Όσον αφορά στη σωματική δραστηριότητα, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στα συνολικά ημερήσια βήματα όπως αυτά εκτιμήθηκαν από τους βηματομετρητές, καθώς και στην ημερήσια διάρκεια καθιστικών δραστηριοτήτων, τα άτομα με NAFLD παρουσίαζαν μια τάση για μεγαλύτερη ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα υψηλής έντασης σε σχέση με τους μάρτυρες ($p = 0,089$).

Δεδομένου ότι η μέθοδος της σπλαχνικής ανάλυσης βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας είναι σχετικά καινούρια και δεν υπάρχουν αρκετά δημοσιευμένα στοιχεία για την ακρίβεια και εγκυρότητά της, διερευνήθηκε η σχέση ανάμεσα στις μεταβλητές που προκύπτουν από αυτή και άλλων κλασσικών ανθρωπομετρικών δεικτών. Ο συντελεστής του Pearson χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο ύπαρξης γραμμικής σχέσης μεταξύ των ποσοστών σπλαχνικού λίπους και λίπους κορμού όπως προκύπτουν από το viscan και του δείκτη μάζας σώματος, της περιφέρειας μέσης και του ποσοστού ολικού λίπους όπως προέκυψε από τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA).

Πίνακας 5.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ατόμων με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) και των αντίστοιχων μαρτύρων.¹

	Μάρτυρες (N=31)	NAFLD (N=52)	p ²
Ηλικία (έτη)	46,4 ± 13,7	45,6 ± 11,7	0,77
Φύλο (Άνδρες) N (%)	15 (48,4%)	32 (61,5%)	0,24
Μορφωτικό επίπεδο			
Χαμηλό	4 (12,9%)	7 (13,7%)	0,436
Μέτριο	14 (45,2%)	16 (31,4%)	
Υψηλό	13 (41,9%)	28 (54,9%)	
Καπνιστές N (%)	14 (45,2%)	13 (28,3%)	0,127
Υπερτασικοί N (%)	3 (9,7%)	12 (23,1%)	0,125
Δυσλιπιδαιμικοί N (%)	14 (56%)	40 (85,1%)	0,007

Ανθρωπομετρικά

Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,6 ± 3,9	28,6 ± 3,3	0,22
Περιφέρεια μέσης (cm)			
Άνδρες	95,6 ± 9,4	100,6 ± 8,4	0,072
Γυναίκες	95,4 ± 11,3	99,2 ± 9,2	0,27
Περιφέρεια μέσης/Περιφέρεια ισχίων			
Άνδρες	0,89 ± 0,07	0,94 ± 0,06	0,013
Γυναίκες	0,85 ± 0,065	0,91 ± 0,06	0,011
Άλιπη μάζα σώματος (kg)	51,6 ± 11,3	54,9 ± 11,3	0,2
Λιπώδης μάζα σώματος (kg)	27,2 ± 8,3	28,3 ± 6,8	0,51
Ολικό λίπος σώματος ³ (%)	34,5 ± 8,8	34,2 ± 7,7	0,86
Σπλαχνικό λίπος ⁴ (%)	11,9 ± 4,9	14,9 ± 4,6	0,008
Λίπος κορμού ⁴ (%)	36 ± 8,9	39 ± 7,6	0,11

Σωματική δραστηριότητα

Οργανωμένη σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης (λεπτά/ημέρα)	7,85 (0, 34,4)	5,65 (0, 30,75)	0,95
Σωματική δραστηριότητα μέτριας και υψηλής έντασης (λεπτά/ημέρα)	55 (27,5, 120)	30 (0, 78,75)	0,17
Σωματική δραστηριότητα υψηλής έντασης (λεπτά/ημέρα)	0 ± 0	10,5 ± 43,6	0,089
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ημέρα)	2,8 ± 1,4	3 ± 1,8	0,55
Μέσος όρος βημάτων ανά ημέρα	7076 ± 3345	6983 ± 3307	0,91

¹ Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή, διάμεσος (1ο, 3ο τεταρτημόριο) για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή και συχνότητες για τις κατηγορικές μεταβλητές.

² Το επίπεδο σημαντικότητας όπως προέκυψε από two samples T-test, Mann-Whitney U Test και Chi-square Test.

³ Το ολικό λίπος σώματος μετρήθηκε με τη μέθοδο βιοηλεκτρικής εμπέδησης με χρήση του Akern BIA 101.

⁴ Το σπλαχνικό λίπος και το λίπος κορμού μετρήθηκαν με τη μέθοδο σπλαχνικής ανάλυσης βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας με χρήση του Tanita Viscan AB140.

Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά στο σπλαχνικό λίπος, βρέθηκε σημαντική ασθενής θετική συσχέτιση μεταξύ αυτού και του δείκτη μάζας σώματος ($r = 0,467$, $p < 0,001$) και σημαντική μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ αυτού και της περιφέρειας μέσης ($r = 0,743$, $p < 0,001$), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ σπλαχνικού και ολικού λίπους σώματος ($r = -0,096$, $P = 0,393$). Όσον αφορά στο λίπος κορμού, βρέθηκε σημαντική μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ αυτού και του δείκτη μάζας σώματος ($r = 0,685$, $p < 0,001$), σημαντική μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ αυτού και της περιφέρειας μέσης ($r = 0,532$, $p < 0,001$) και σημαντική ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ αυτού και του ολικού λίπους σώματος ($r = 0,830$, $p < 0,001$). Τέλος στατιστικά σημαντική μέτρια θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της περιφέρειας μέσης, μετρημένης με το *viscan* και της περιφέρειας μέσης ομφαλού μετρημένης με μη εκτατή ταινία ($p = 0,777$, $p < 0,001$).

Σχετικά με τα δεδομένα διατροφικής πρόσληψης, στον Πίνακα 5.2 φαίνονται οι διάμεσοι και τα τεταρτημόρια για την εβδομαδιαία κατανάλωση ορισμένων μεμονωμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων, καθώς και ο μέσος όρος και η τυπική απόκλιση για το δείκτη βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας, για τους μάρτυρες και τα άτομα με NAFLD, αντίστοιχα. Η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε ανάμεσα στα άτομα με NAFLD και στους μάρτυρες ήταν στην κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων, με τους πρώτους να καταναλώνουν μεγαλύτερη ποσότητα ($p = 0,008$). Μετά από διαχωρισμό των αμυλούχων τροφίμων σε επεξεργασμένα και ολικής άλεσης φάνηκε ότι τα άτομα με NAFLD καταναλώνουν σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων σε σχέση με τους μάρτυρες ($p = 0,015$), ενώ καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης.

Σχετικά με το δείκτη βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης ($p = 0,947$). Επιπλέον, για τη διερεύνηση τυχόν συμμετοχής της υιοθέτησης αυτού του διατροφικού προτύπου στην παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, πραγματοποιήθηκε πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τη συμμετοχή στην ομάδα των ατόμων με NAFLD ή σε αυτή των μαρτύρων, λαμβάνοντας υπόψη και άλλους πιθανούς συγχρητικούς παράγοντες όπως το φύλο, την ηλικία, τα βήματα ανά ημέρα, το σπλαχνικό λίπος και την παρουσία δυσλιπιδαιμίας (Πίνακας 5.3).

Πίνακας 5.2 Σύγκριση κατανάλωσης μεμονωμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων από τα άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) και τους μάρτυρες.

Κατανάλωση (ισοδύναμα/εβδομάδα)	Μάρτυρες (N=31) (διάμεσος (1 ^ο , 3 ^ο τεταρτημόριο)	NAFLD (N=52) (διάμεσος (1 ^ο , 3 ^ο τεταρτημόριο)	p
Ξηροί καρποί	2,5 (0, 8,4)	1,7 (0, 2,9125)	0,144
Γαλακτοκομικά προϊόντα	24,5 (13, 41)	27,3 (18, 41,9)	0,321
Πλήρη Άπαχα	21,3 (5,5, 31) 3 (0, 10)	18,1 (9,1, 28,6) 5,5 (0, 10)	0,534 0,634
Αμυλούχα τρόφιμα	41 (31,5, 50)	59 (35,6, 84,5)	0,008
Ολικής άλεσης Επεξεργασμένα	3 (0, 17,5) 32 (23,5, 43,8)	4,8 (0, 17,5) 52,3 (32,6, 72,7)	0,915 0,015
Πατάτες	4 (3, 6)	6 (3, 8,5)	0,408
Φρούτα	14,5 (7, 21)	11,5 (5,6, 19,5)	0,332
Λαχανικά	24,5 (17,5, 31,5)	24,5 (16,5, 34,1)	0,891
Κόκκινο κρέας	7,5 (3, 10,5)	8,4 (5,3, 16,5)	0,161
Πουλερικά	4,6 (1,5, 5,1)	4,5 (1,5, 5)	0,887
Όσπρια	2 (2, 6)	2 (2, 6)	0,444
Ψάρια	3 (1,5, 6)	3,8 (1,5, 5,8)	0,806
Γλυκά	5 (2, 9)	5,5 (3, 10,9)	0,396
Σακχαρούχα αναψυκτικά	0 (0, 0,5)	17,5 (7, 35)	0,669
Σάκχαρα	0,5 (0, 1)	17,5 (7, 17,5)	0,349
Ελαιόλαδο	23 (12,5, 35)	24,5 (14, 35)	0,465
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα)	28,6 (14,3, 142,9)	25 (7,1, 100)	0,24
Δείκτης υιοθέτησης Μεσογειακής διαίτας (μέσος όρος ± τυπική απόκλιση)	33,3 ± 5,0	33,2 ± 5,3	0,947

Πίνακας 5.3 Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που δημιουργήθηκε για να εκτιμήσει την πιθανότητα παρουσίας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε σχέση με το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας.

	Wald	P	ΣΛ	95% ΔΕ
Φύλο	0,109	0,742	1,402	0,188 - 10,424
Ηλικία	0,687	0,407	0,971	0,906 - 1,041
Βήματα ανά ημέρα	0,671	0,413	1,000	1,000 - 1,000
Δείκτης υιοθέτησης Μεσογειακής διαίτας	0,111	0,739	1,022	0,901 - 1,159
Σπλαχνικό λίπος	2,911	0,088	1,144	0,980 - 1,335
LDL χοληστερόλη	2,511	0,113	1,013	0,997 - 1,028
Τριγλυκερίδια	2,466	0,116	1,011	0,997 - 1,025

Σύμφωνα με τη λογαριθμιστική παλινδρόμηση, ο δείκτης βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας δε συσχετιζόταν με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Μια τάση για θετική συσχέτιση με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος εμφάνιζε το σπλαχνικό λίπος (ΣΛ=1,144, $p=0,088$).

Δεδομένης της απουσίας συσχέτισης της υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, διερευνήθηκαν οι συνήθειες των συμμετεχόντων στη μελέτη με τη μορφή διατροφικών προτύπων και η πιθανή σχέση αυτών με την παρουσία της νόσου. Για τον προσδιορισμό των διατροφικών προτύπων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (PCA). Είναι γνωστό ότι για να έχουν νόημα τα αποτελέσματα της PCA θα πρέπει να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών που εξετάζονται, στην προκειμένη περίπτωση μεταξύ της κατανάλωσης των διαφόρων τροφίμων και ομάδων τροφίμων. Το κριτήριο KMO βρέθηκε 0,607 ($>0,4$) υποδεικνύοντας μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών και συνεπώς η ανάλυση PCA χρησιμοποιήθηκε αποτελεσματικά για την ανάδειξη διατροφικών προτύπων. Κατά την ανάλυση επιλέχθηκαν οκτώ συνιστώσες, οι οποίες εξηγούσαν το 79% της συνολικής διακύμανσης των μεταβλητών που εξετάστηκαν (Πίνακας 5.4). Δεδομένου ότι υψηλές τιμές των

συντελεστών συσχέτισης υποδεικνύουν μεγαλύτερη συνεισφορά της μεταβλητής στη δημιουργία της συνιστώσας, τα διατροφικά πρότυπα χαρακτηρίστηκαν ως εξής: ένα διατροφικό πρότυπο που μοιάζει με μια δυτικού τύπου διαίτα και χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρη σε λιπαρά, επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων, πατάτας, κόκκινου κρέατος, γλυκών, σακχαρούχων αναψυκτικών και σακχάρων και χαμηλή κατανάλωση άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων (διατροφικό πρότυπο 1), ένα διατροφικό πρότυπο που βασίζεται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης και χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ξηρών καρπών, αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης, φρούτων, λαχανικών και οσπρίων (διατροφικό πρότυπο 2), ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση πατάτας, λαχανικών, πουλερικών και ελαιολάδου (διατροφικό πρότυπο 3), ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης, λαχανικών, πουλερικών και ελαιολάδου και χαμηλή κατανάλωση ξηρών καρπών (διατροφικό πρότυπο 4), ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, πατάτας και ελαιολάδου και χαμηλή κατανάλωση σακχάρων (διατροφικό πρότυπο 5), ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση σακχαρούχων αναψυκτικών και ελαιολάδου (διατροφικό πρότυπο 6), ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ξηρών καρπών, πουλερικών και γλυκών και χαμηλή κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης (διατροφικό πρότυπο 7) και τέλος ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ψαριών και χαμηλή κατανάλωση γλυκών και σακχάρων (διατροφικό πρότυπο 8).

Στον πίνακα 5.5 που ακολουθεί φαίνονται οι σχετικοί λόγοι (ΣΛ), το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ) και ο δείκτης Wald για την πιθανότητα παρουσίας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανάλογα με την υιοθέτηση των οκτώ διατροφικών προτύπων που προέκυψαν από την ανάλυση σε κύριες συνιστώσες και την ηλικία, το φύλο, το σπλαχνικό λίπος, την κατανάλωση αλκοόλ, την παρουσία δυσλιπιδαιμίας και τα βήματα ανά ημέρα.

Πίνακας 5.4 Συντελεστές συσχέτισης, όπως προέκυψαν από την ανάλυση σε κύριες συνιστώσες για τις ομάδες τροφίμων.

Κατανάλωση ομάδων τροφίμων ανά εβδομάδα	Συνιστώσες							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Ξηροί καρποί	-0,230	0,374	0,190	-0,594	0,236	0,103	0,310	0,019
Γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά	0,728	0,022	0,031	0,027	-0,132	-0,221	-0,051	0,189
Άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα	-0,425	0,300	-0,305	0,293	0,466	-0,033	-0,019	0,178
Αμυλούχα τρόφιμα ολικής άλεσης	-0,241	0,563	-0,090	0,443	-0,074	-0,161	-0,437	-0,131
Επεξεργασμένα αμυλούχα τρόφιμα	0,836	-0,126	0,178	-0,092	0,010	-0,004	-0,123	0,158
Πατάτες	0,622	-0,237	0,313	0,156	0,483	-0,129	0,006	-0,017
Φρούτα	-0,070	0,793	0,226	-0,123	-0,062	0,244	0,123	0,122
Λαχανικά	0,109	0,511	0,555	0,334	-0,176	-0,148	-0,051	0,089
Κόκκινο κρέας	0,830	0,022	-0,216	-0,076	0,061	-0,149	-0,019	0,104
Πουλερικά	0,058	-0,032	0,333	0,474	-0,200	-0,051	0,645	0,177
Όσπρια	0,168	0,437	0,264	-0,369	0,293	-0,486	-0,109	-0,155
Ψάρια	0,314	0,284	-0,532	0,257	0,283	0,065	0,114	0,321
Γλυκά	0,419	0,262	-0,359	0,118	0,257	-0,022	0,397	-0,507
Σακχαρούχα αναψυκτικά	0,569	0,284	-0,029	-0,131	-0,007	0,615	-0,191	0,166
Σάκχαρα	0,578	0,240	-0,134	0,080	-0,437	0,154	0,024	-0,452
Ελαιόλαδο	0,018	-0,221	0,499	0,322	0,480	0,419	-0,143	-0,260
Ποσοστό συνολικής διακύμανσης που εξηγείται (%)	22,360	35,102	44,676	53,230	61,104	67,530	73,650	79,018

Πίνακας 5.5 Αποτελέσματα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της συσχέτισης των οκτώ διατροφικών προτύπων με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

	Wald	p	ΣΛ	95% ΔΕ
Φύλο	1,285	0,257	9,044	0,201 - 407,352
Ηλικία	0,001	0,976	0,998	0,874 - 1,140
Σπλαχνικό λίπος	4,675	0,031	1,499	1,039 - 2,163
Βήματα ανά ημέρα	0,381	0,537	1,000	1,000 - 1,001
LDL χοληστερόλη	5,044	0,025	1,039	1,005 - 1,074
Τριγλυκερίδια	5,792	0,016	1,035	1,006 - 1,064
Διατροφικό πρότυπο 1	2,416	0,120	0,358	0,098 - 1,307
Διατροφικό πρότυπο 2	2,278	0,131	0,474	0,180 - 1,249
Διατροφικό πρότυπο 3	0,510	0,475	1,439	0,530 - 3,902
Διατροφικό πρότυπο 4	4,782	0,029	0,211	0,052 - 0,851
Διατροφικό πρότυπο 5	0,011	0,916	1,056	0,384 - 2,906
Διατροφικό πρότυπο 6	0,011	0,915	1,055	0,398 - 2,795
Διατροφικό πρότυπο 7	4,711	0,030	12,418	1,277 - 120,789
Διατροφικό πρότυπο 8	4,893	0,027	0,174	0,037 - 0,819
Κατανάλωση αλκοολούχων ποτών	4,308	0,038	0,987	0,975 - 0,999

Παρατηρείται ότι τα διατροφικά πρότυπα 4, 7 και 8, η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών, το σπλαχνικό λίπος, η LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια σχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, λαμβάνοντας υπόψη και τους υπόλοιπους παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι η υιοθέτηση του διατροφικού προτύπου 7, δηλαδή ενός προτύπου που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ξηρών καρπών, πουλερικών και γλυκών και χαμηλή κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης καθώς και τα επίπεδα

σπλαχνικού λίπους, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες για τη νόσο ($\Sigma\Lambda=12,418$, $\Sigma\Lambda=1,499$, $\Sigma\Lambda=1,039$ και $\Sigma\Lambda=1,035$, αντίστοιχα). Αντίθετα, η υιοθέτηση του διατροφικού προτύπου 4, δηλαδή ενός προτύπου που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης, λαχανικών, πουλερικών και ελαιολάδου και χαμηλή κατανάλωση ξηρών καρπών, η υιοθέτηση του διατροφικού προτύπου 8, δηλαδή ενός προτύπου που χαρακτηρίζεται από χαμηλή κατανάλωση γλυκών και σακχάρων και υψηλή κατανάλωση ψαριών, καθώς και η κατανάλωση αλκοόλ αποτελούν προστατευτικούς παράγοντες για τη νόσο ($\Sigma\Lambda=0,211$, $\Sigma\Lambda=0,174$ και $\Sigma\Lambda=0,987$, αντίστοιχα).

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μέχρι σήμερα, η γνώση σχετικά με τη συμμετοχή των διατροφικών συνηθειών στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος έχει ελάχιστα διερευνηθεί. Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στις μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες και ιδιαίτερα στην υιοθέτηση διαφόρων διατροφικών προτύπων και την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Πιο συγκεκριμένα, στα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν αρχικά οι διαφορές στην κατανάλωση διαφόρων ομάδων τροφίμων και μεμονωμένων τροφίμων ανάμεσα στα άτομα με NAFLD και τους μάρτυρες, στη συνέχεια η σχέση του δείκτη βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και τέλος, η συσχέτιση της υιοθέτησης διαφόρων διατροφικών προτύπων όπως αυτά προέκυψαν από την ανάλυση σε κύριες συνιστώσες, με την παρουσία της NAFLD.

Όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της νόσου και της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και μεμονωμένων τροφίμων, τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας προτείνουν ότι η κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων με NAFLD και μαρτύρων, με τους πρώτους να καταναλώνουν μεγαλύτερη ποσότητα. Ωστόσο μετά από διαχωρισμό των αμυλούχων τροφίμων σε επεξεργασμένα και ολικής άλεσης, μόνο η κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων εξακολουθούσε να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων, με τα άτομα με NAFLD να καταναλώνουν μεγαλύτερη ποσότητα. Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να συσχετίζουν την κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων με την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Ενδεχομένως μια αυξημένη κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων να συνεπάγεται μια αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων και ιδιαίτερα απλών, γεγονός που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση της νόσου σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες (de Piano et al., 2007, Zelber-Sagi et al., 2007, Solga et al., 2004). Επιπλέον τα επεξεργασμένα δημητριακά είναι συνήθως τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, ο οποίος επίσης έχει συσχετιστεί θετικά με το βαθμό της ηπατικής στεάτωσης, ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη ενέργειας ή υδατανθράκων (Valtuna et al., 2006).

Για πρώτη φορά στην παρούσα εργασία έγινε μια προσπάθεια εκτίμησης του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας και διερεύνησης του ρόλου της στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Η Μεσογειακή διαίτα χαρακτηρίζεται από αφθονία τροφίμων φυτικής προέλευσης (φρούτα, κυρίως σαν ενδιάμεσα γεύματα, λαχανικά, ψωμί και άλλα είδη δημητριακών, πατάτες, φασόλια, ξηρούς καρπούς και σπόρους), από ελαιόλαδο ως την κύρια πηγή διαιτητικού λίπους, από μέτριες ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως γιαούρτι και τυρί), από χαμηλές ως μέτριες ποσότητες ψαριών, πουλερικών και αυγών, από χαμηλές ποσότητες κόκκινου κρέατος και από χαμηλές έως μέτριες ποσότητες κρασιού, το οποίο καταναλωνόταν, κυρίως, μαζί με τα γεύματα (Simproulos et al., 2001, Willet et al., 1995). Η Μεσογειακή διαίτα έχει προταθεί για την πρόληψη του μεταβολικού συνδρόμου, της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Kastorini et al., 2011, Martínez-González et al., 2004). Είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και διαιτητικές ίνες, έχει χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και τείνει να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ινσουλινοευαισθησία (Hung et al., 2003). Εξαιτίας της στενής σχέσης του μεταβολικού συνδρόμου και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η Μεσογειακή διαίτα μπορεί να έχει θέση στην πρόληψη και της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου, ενώ έχει προταθεί από κάποιους σα μία καλή επιλογή για άτομα με ήδη εγκατεστημένη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Zinckovic et al., 2007).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σχετικά με τον δείκτη βαθμού υιοθέτησης Μεσογειακής διαίτας, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης, ενώ σύμφωνα με τη λογαριθμιστική παλινδρόμηση που πραγματοποιήθηκε, ο δείκτης υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας δεν συσχετιζόταν με την παρουσία της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τόσο τα άτομα με NAFLD όσο και οι μάρτυρες της μελέτης εμφάνισαν ένα υψηλό βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας (μέσος όρος 33 και για τις δύο ομάδες) κάτι που συνεπάγεται μια σχετικά υψηλή υιοθέτηση του προτύπου αυτού από το σύνολο του δείγματος. Δεδομένα σχετικά με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διαίτα για τον Ελληνικό πληθυσμό υπάρχουν από τη μελέτη Αττική, μια επιδημιολογική μελέτη με δείγμα 1514 ανδρών και 1528 γυναικών από την περιοχή της Αττικής (Panagiotakos et al., 2006). Σύμφωνα με αυτά, ο δείκτης βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας ανερχόταν σε 27 ± 3 και

29±4 για φυσιολογικού βάρους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, σε 26±2 και 26±3 για υπέρβαρους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα και σε 24±3 και 23±3 για παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα (Panagiotakos et al., 2006). Φαίνεται, επομένως, πως το δείγμα της παρούσας μελέτης, δεδομένου ότι αποτελείται κυρίως από μη διαβητικά υπέρβαρα άτομα, εμφανίζει μια αρκετά μεγαλύτερη προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα, γεγονός που ίσως επηρέασε και τα αποτελέσματα της μελέτης η οποία δεν ανέδειξε κάποια συμμετοχή αυτού του διατροφικού προτύπου στην παρουσία της NAFLD.

Ωστόσο, η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες ανέδειξε ένα διατροφικό πρότυπο με κάποια από τα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Δίαιτας και πιο συγκεκριμένα ένα πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης, λαχανικών, πουλερικών και ελαιολάδου (διατροφικό πρότυπο 4), το οποίο σύμφωνα με τη λογαριθμιστική παλινδρόμηση που πραγματοποιήθηκε για την διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στην υιοθέτηση διαφόρων διατροφικών προτύπων και την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, φάνηκε να συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Η υψηλή περιεκτικότητα του προτύπου αυτού σε διαιτητικές ίνες ενδεχομένως να εξηγεί εν μέρει την ευεργετική του επίδραση στη νόσο. Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, ασθενείς με NASH εμφανίζουν χαμηλότερη πρόσληψη διαιτητικών ινών σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Cortez-Pinto et al., 2006). Επιπλέον, δεδομένα υπάρχουν και για το ελαιόλαδο από αρκετές μελέτες *in vivo*. Οι Assy και συν. (2009) υποστηρίζουν τις ευεργετικές δράσεις του ελαιολάδου στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και τις συνοδές της κλινικές καταστάσεις σε πειραματόζωα, με μια δίαιτα πλούσια σε ελαιόλαδο να αναστέλλει τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, να βελτιώνει τα μεταγευματικά επίπεδα τριγλυκεριδίων και την ινσουλινοευαισθησία και να αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων της γλυκόζης GLUT-2 στο ήπαρ βελτιώνοντας και την ηπατική ινσουλινοευαισθησία. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από ποικίλες άλλες μελέτες *in vivo* (Hussein et al., 2007, Hernández et al., 2005, Szende et al., 1994). Τέλος, το ελαιόλαδο είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία έχει φανεί ότι μειώνουν την ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων σε ποντίκια με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Hussein et al., 2007).

Επιπλέον, άλλα 2 πρότυπα, ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ξηρών καρπών, πουλερικών και

γλυκών (διατροφικό πρότυπο 7) φάνηκε να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη νόσο, ενώ ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από χαμηλή κατανάλωση γλυκών και σακχάρων και υψηλή κατανάλωση ψαριών (διατροφικό πρότυπο 8), αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για τη νόσο. Όσον αφορά στο διατροφικό πρότυπο 7, η υψηλή κατανάλωση γλυκών που το χαρακτηρίζει ενδεχομένως να εξηγεί εν μέρει τον επιβαρυντικό του ρόλο στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Ανατρέχοντας στη βιβλιογραφία, στη μελέτη των Toshimitsu και συν. (2007) φάνηκε ότι οι ασθενείς με NASH έτειναν να καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες υδατανθράκων που προέρχονταν κυρίως από γλυκά και όχι από δημητριακά σε σχέση με ασθενείς με απλή στεάτωση. Επιπλέον η υψηλή αυτή κατανάλωση γλυκών ενδεχομένως να συνεπάγεται και την υψηλή περιεκτικότητα του διατροφικού προτύπου σε λίπος, ιδιαίτερα κορεσμένο και απλά σάκχαρα. Τόσο το διαιτητικό λίπος, όσο και τα απλά σάκχαρα με έμφαση στη φρουκτόζη έχουν ενοχοποιηθεί από αρκετές μελέτες για τη συμμετοχή τους στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Επιδημιολογικές μελέτες που σύγκριναν τις διατροφικές συνήθειες ασθενών με NAFLD και υγιών μαρτύρων υποστηρίζουν πως οι ασθενείς τείνουν να καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες διαιτητικού λίπους (Cortez-Pinto et al., 2006, Zelber-Sagi et al., 2007), ενώ από μελέτες σε ομάδες ασθενών έχει φανεί πως ασθενείς με NASH εμφανίζουν χαμηλότερο λόγο πολυακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών οξέων σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση (Toshimitsu et al., 2007). Επιπλέον, η αυξημένη πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων που χαρακτηρίζει το πρότυπο αυτό, ενδεχομένως να αυξάνει το λόγο πρόσληψης ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων, ο οποίος σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχει φανεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Cortez-Pinto et al., 2006). Η κατανάλωση φρουκτόζης έχει επίσης συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος στη μελέτη των Abdelmalek και συν. (2010), όπου η υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης σχετίστηκε θετικά με το βαθμό ηπατικής φλεγμονής και το βαθμό ηπατοκυτταρικής διόγκωσης σε ενήλικες ασθενείς με NAFLD. Όσον αφορά στο διατροφικό πρότυπο 8, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ψαριών και χαμηλή κατανάλωση γλυκών και σακχάρων, η προστατευτική του δράση στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος ενδεχομένως να οφείλεται στα πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα που περιέχουν τα ψάρια. Η πιθανή σημασία των ω-3 λιπαρών οξέων στην εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος διερευνήθηκε από

μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε πληθυσμό της Ιαπωνίας (Oga et al., 2010), στη οποία η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων σχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης NAFLD σε Ιάπωνες άνδρες, ενώ παράλληλα στη μελέτη των Allard και συν. (2008) παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ήταν χαμηλότερη από τη συνιστώμενη σε δείγμα ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Επιπρόσθετα έχει φανεί ότι η κατανάλωση πρωτεΐνης από ψάρια πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα τείνει να μειώσει την πιθανότητα παρουσίας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος και πρόσληψη θερμίδων (Zelber-Sagi et al., 2007). Επιπλέον, το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο χαρακτηρίζεται από χαμηλή κατανάλωση γλυκών και σακχάρων, τα οποία όπως αναφέρθηκε προηγουμένως έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Επιπλέον, σύμφωνα με τη λογαριθμιστική παλινδρόμηση που πραγματοποιήθηκε, τα επίπεδα LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων φάνηκε να σχετίζονται σημαντικά με τη νόσο και μάλιστα να αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα για αυτήν. Τα αποτελέσματα αυτά, συνάδουν με αποτελέσματα άλλων μελετών, σύμφωνα με τις οποίες η δυσλιπιδαιμία αποτελεί έναν σημαντικό κλινικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (Marchesini et al., 2003), ενώ πιο συγκεκριμένα άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία έχει φανεί πως διατρέχουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, σε σχέση με άτομα με φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων (Assy et al., 2000).

Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών φάνηκε επίσης να προστατεύει από τη νόσο, με αυτούς που καταναλώνουν χαμηλές ποσότητες αλκοολούχων ποτών (25-30ml αλκοολούχων ποτών ανά ημέρα) να έχουν μικρότερη πιθανότητα να νοσούν. Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της χαμηλής πρόσληψης αλκοόλ στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Ωστόσο, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (2 μερίδες αλκοόλ/ημέρα για τους άνδρες και 1 μερίδα/ημέρα για τις γυναίκες) έχει προταθεί για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (1 μερίδα αλκοόλ αντιστοιχεί περίπου σε 100ml αλκοολούχου ποτού που αποδίδει 12γρ. αιθανόλης) (AHA Nutrition Committee 2006). Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι η χαμηλή προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου (Freiberg et al., 2004), σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Wei et al., 2000) και στεφανιαίας νόσου

(Brenner et al., 2001). Ποικίλοι μηχανισμοί έχουν προταθεί σχετικά με αυτήν την ευεργετική δράση του αλκοόλ, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ και συγκεκριμένα της αύξησης της HDL χοληστερόλης καθώς και της αύξησης της ινσουλινοευαισθησίας (Corella et al., 2007, Fueki et al., 2007). Η στενή σχέση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου ενδεχομένως να εξηγεί την ευεργετική επίδραση της χαμηλής πρόσληψης αλκοόλ που φάνηκε στην παρούσα μελέτη.

Σύμφωνα με τα ανθρωπομετρικά στοιχεία του δείγματος της μελέτης σημαντική διαφορά παρουσίαζαν και τα ποσοστά σπλαχνικού λίπους, όπως αυτό εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της σπλαχνικής ανάλυσης βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας με χρήση του μηχανήματος *viscan*, ανάμεσα στα άτομα με NAFLD και τους μάρτυρες, με τους πρώτους να παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά. Επιπλέον τα επίπεδα σπλαχνικού λίπους βρέθηκε ότι αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα για τη νόσο, με αυτούς που εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά σπλαχνικού λίπους να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσηθούν. Η συμμετοχή του σπλαχνικού λίπους στην παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος υποστηρίζεται και βιβλιογραφικά. Το υπερβάλλον ενδοκοιλιακό λίπος ίσως είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεια της νόσου, ως πιθανή πηγή ελεύθερων λιπαρών οξέων και εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισής του με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Cnop et al., 2002, Paschos et al., 2009). Ωστόσο η χρήση των αποτελεσμάτων του *viscan* στην κλινική πράξη χρειάζεται προσοχή, δεδομένου ότι κάποιοι περιορισμοί της μεθόδου έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά, όπως ότι η μέτρηση σπλαχνικού λίπους του *viscan* δε σχετίζεται ισχυρά με το ενδοκοιλιακό λίπος στους υπέρβαρους – παχύσαρκους εθελοντές, ειδικά σε αυτούς με αυξημένα επίπεδα υποδόριου κοιλιακού λίπους (Thomas et al., 2010).

Τέλος, στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθούν τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί της μελέτης. Υπάρχουν μέχρι σήμερα ελάχιστα ερευνητικά δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία που να περιγράφουν την πιθανή εμπλοκή των διαιτητικών συνηθειών στον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, παρόλο που η νόσος αυτή έχει κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για την ανάδειξη της πιθανής συμμετοχής των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Επιπλέον αποτελεί τη μοναδική επιδημιολογική μελέτη στον ελληνικό χώρο

που εξετάζει το σύνολο των διατροφικών παραγόντων που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου και ταυτόχρονα αποτελεί τη μοναδική επιδημιολογική μελέτη που διερευνά την σχέση της διατροφής σε επίπεδο διατροφικών προτύπων με τη μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος. Το δείγμα της μελέτης είναι προσεκτικά επιλεγμένο, με τους ασθενείς και τους μάρτυρες να είναι ταιριασμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Επίσης, όσον αφορά στην αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν άτομα τα οποία δεν ακολουθούσαν κάποια συγκεκριμένη δίαιτα, ούτε είχαν αλλάξει τις συνήθειές τους από τη στιγμή διάγνωσης της NAFLD. Εντούτοις, υπήρχαν κάποιοι συμμετέχοντες που δήλωσαν κάποια αλλαγή στις διαιτητικές τους συνήθειες λόγω διάγνωσης δυσλιπιδαιμίας. Η αποτίμηση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών με χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ενδεχομένως να μην είναι τόσο αξιόπιστη για εθελοντές που έχουν προβεί σε αλλαγές στον τρόπο που διατρέφονται με στόχο μια γενικότερη βελτίωση στην ποιότητα της διατροφής. Επιπλέον περιορισμός στην παρούσα μελέτη είναι τα συστηματικά σφάλματα όπως το σφάλμα ανάκλησης και το σφάλμα επιλογής. Η σχετική υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση κάποιων παραμέτρων, όπως για παράδειγμα της διαιτητικής πρόσληψης, είναι αναμενόμενο να υπάρχει όταν η πληροφορία λαμβάνεται μέσα από συνέντευξη του μελετώμενου πληθυσμού και δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί, ενώ παράλληλα η διαδικασία επιλογής των εθελοντών ενδεχομένως να οδηγεί με της σειρά της σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της προς μελέτη σχέσης και εισαγωγή συστηματικού σφάλματος (διαγνωστικού συστηματικού σφάλματος, συστηματικού σφάλματος άρνησης συμμετοχής στη μελέτη). Τέλος, το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 52 άτομα με NAFLD και 31 μάρτυρες ενδεχομένως να μην είναι επαρκές για την πλήρη ανάδειξη των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων και των συσχετίσεων των διάφορων διατροφικών παραμέτρων με τη νόσο. Η αύξηση του δείγματος ενδεχομένως να οδηγήσει σε ισχυρότερες διαφορές και συσχετίσεις καθώς και σε στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων τα οποία παρουσίαζαν τάσεις στη συγκεκριμένη μελέτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα επιδημιολογική μελέτη αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για την ανάδειξη της πιθανής συμμετοχής των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών

στον κίνδυνο εμφάνισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, θα μπορούσε να ειπωθεί πως η υιοθέτηση διατροφικών προτύπων που είναι πλούσια σε ολικής άλεσης δημητριακά, λαχανικά, ελαιόλαδο ή ψάρι και αντίστοιχα φτωχά σε γλυκά και σάκχαρα μειώνουν την πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Η κεντρική παχυσαρκία καθώς και η παρουσία δυσλιπιδαιμίας, σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναδεικνύονται σημαντικοί κλινικοί παράγοντες κινδύνου για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Ωστόσο, απαιτούνται και άλλες καλά σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες για τη διασαφήνιση της συμμετοχής των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών στην εμφάνιση της νόσου, γεγονός που θα επιτρέψει το σχεδιασμό ολοκληρωμένων προγραμμάτων πρόληψης, αλλά και αντιμετώπισης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abid A**, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009; **51**: 918–924.
- Adams LA**, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; **172**: 899-905.
- Adams LA**, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol* 2007; **17**: 863-869.
- Adams LA**, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 113-121.
- Adams LA**, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; **42**: 132-138.
- Adams LA**, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40** (3 Suppl1): S34-S38.
- Alice H. Lichtenstein**, Lawrence J. Appel, Michael Brands, Mercedes Carnethon, Stephen Daniels, Harold A. Franch, Barry Franklin, Penny Kris-Etherton, William S. Harris, Barbara Howard, Njeri Karanja, Michael Lefevre, Lawrence Rudel, Frank Sacks, Linda Van Horn, Mary Winston and Judith Wylie-Rosett. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; **114**; 82-96;
- Allard JP**, Aghdassi E, Mohammed S, et al. Nutritional intake and hepatic fatty acid composition in NAFLD: a crosssectional study. *J Hepatol*. 2008; **2**: 300–307.
- Angulo P**, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; **45**: 846-854.
- Angulo P**, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; **30**: 1356-1362.
- Assy N**, G Nasser, I Kamayse, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008;**22**(10):811-816.
- Assy N**, Kaita K, Mymm D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; **45**:1929-1934.
- Assy N**, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; **15**(15): 1809-1815.
- Baba CS**, Alexander G, Kalyani B, et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; **21**: 191–198.
- Banerjee RR**, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003; **81**: 218–226.
- Barker KB**, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 368–73.

Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; **42**: 44-52.

Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2297-2307.

Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; **132**: 112-117.

Bernard S, Touzet S, Personne I, et al. Association between microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism and the biological features of liver steatosis in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; **43**: 995-999.

Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, März W, Hoffmeister A, Koenig W. Coronary heart disease risk reduction in a predominantly beer-drinking population. *Epidemiology* 2001; **12**(4):390-5.

Brunt EM. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol* 2007; **20** (Suppl 1): S40-48.

Buchman A, Dubin M, Moukarzel A, Jenden D, Roch M, Rice K, Gornbein J, Ament M. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 1995; **22**: 1399-403.

Buchman AL, Ament ME, Sohel M, Dubin M, Jenden DJ, Roch M, Pownall H, Farley W, Awal M, Ahn C. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebocontrolled trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2001; **25**: 260-8.

Buchman AL, Dubin M, Jenden D, Moukarzel A, Roch MH, Rice K, Gornbein J, Ament ME, Eckhert CD. Lecithin increases plasmafree choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. *Gastroenterology* 1992; **102**: 1363-70.

Buchman AL, Moukarzel A, Jenden DJ, Roch M, Rice K, Ament ME. Low plasma free choline is prevalent in patients receiving long term parenteral nutrition and is associated with hepatic aminotransferase abnormalities. *Clin Nutr* 1993; **12**: 33-7.

Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1082-1090.

Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; **39**: 179-187.

Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; **42**: 987-1000.

Capanni M, Calella F, Biagini MR, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23**: 1143-51.

Cheung O, Sanyal A. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; **25**:000-000.

Clark JM, Alkhuraishi AR, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res* 2005; **13**: 1180-6.

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;**122**:1649-1657

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 960-967.

Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: S39-S43.

Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; **51**: 1005-1015.

Corella D. Gene-alcohol interactions in the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; **17**(2):140-7.

Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, et al. How different is the dietary pattern in nonalcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006; **25**: 816-823.

Davail S, Rideau N, Bernadet MD, André JM, Guy G, Hoo-Paris R. Effects of dietary fructose on liver steatosis in overfed mule ducks. *Horm Metab Res* 2005; **37**: 32-35.

Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; **114**: 842-845.

de Almeida SR, Rocha PR, Sanches MD et al. Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity. *Obes Surg* 2006; **16**: 270-8.

De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; **582**: 97-105.

Deschamps V, de Lauzon-Guillain B, Lafay L, Borys JM, Charles MA, Romon M. Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2007.

Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; **39**: 1647-1654.

Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in γ -glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006; **16**: 1278-1286.

Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; **115**: 1343-1351.

Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; **43**: S99-S112.

Fischer LM, daCosta K, Kwok L, Stewart P, Lu T-S, Stabler S, Allen R, Zeisel S. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**: 1275-85.

Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; **27**(12):2954-9.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972; **18**:499-502.

Fueki Y, Miida T, Wardaningsih E, Ito M, Nakamura A, Takahashi A, Hanyu O, Tsuda A, Saito H, Hama H, Okada M. Regular alcohol consumption improves insulin resistance in healthy Japanese men independent of obesity. *Clin Chim Acta* 2007; **382**(1-2):71-6.

Furuya Jr CK, de Oliveira CP, de Mello ES et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 510-514.

Gaidos JK, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; **28**: 650-658.

German JB, Dillard CJ. Saturated fats: what dietary intake? *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 550 -9.

Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women. *Nutr J* 2004; **3**: 13.

Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; **47**: 455-460

Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 722-728.

Harrison SA, Brunt EM, Fecht WJ, et al. Orlistat in the treatment of overweight patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a multi-centered, randomized, prospective trial. *Gastroenterology* 2007; **4**(suppl 2): T1059.

Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modifications in NAFLD. *Gut* 2007; **56**: 1760-1769.

Harrison SA, Fincke C, Helinski D, et al. A pilot study of orlistat treatment in obese, nonalcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 623-628.

Harrison SA, Torgensen S, Hayashi P, Ward J Schenker, S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol* 2003; **98**: 2485-2490.

Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in Alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; **53**: 413-419.

Honda H, Ikejima K, Hirose M, et al. Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology* 2002; **36**: 12-21.

Hu Y, Block G, Norkus EP, et al. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**: 70-76.

Huang MA, Greenson JK, Chao C, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1072-1081.

Hussein O, Grosovski M, Lasri E, Svalb S, Ravid U, Assy N. Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 361-368.

Javadi M, Beynen AC, Hovenier R, Lankhorst A, Lemmens AG, Terpstra AH, Geelen MJ. Prolonged feeding of mice with conjugated linoleic acid increases hepatic fatty acid synthesis relative to oxidation. *J Nutr Biochem* 2004; **15**(11): 680-7.

Kang H, Greenson JK, Omo JT, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2247–2253.

Kantartzis K, Thamer C, Peter A, et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009; **58**(9): 1281-8.

Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**(11):1299-313.

Kelly GL, Allan G, Azhar S. Higher dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. *Endocrinology* 2004; **145**: 548–555.

Kempson SA, Montrose MH. Osmotic regulation of renal betaine transport: transcription and beyond. *Pflugers Arch* 2004; **449**: 227–34.

Kim JK, Fillmore J J, Chen Y, et al. Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci* 2001; **98**: 7522-7527

Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 3490-3497.

Kotronen Anna, Yki-Järvinen Hannele Fatty Liver A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 27-38.

Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993; **42**: 548-551.

Kral JG, Thung SN, Biron S et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery* 2004; **135**: 48–58.

Lê KA, Bortolotti M. Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; **11**: 477 - 482.

Levitan EB, Westgren CW, Liu S, Wolk A: Reproducibility and validity of dietary glycemic index, dietary glycemic load, and total carbohydrate intake in 141 Swedish men. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**: 548-553.

Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; **37**: 343-350.

Liu X, Lazenby AJ, Clements RH, Jhala N, Abrams GA. Resolution of nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2007; **17**: 486–492.

Lockwood DH, Amatruda JM, Moxley RT, Pozefsky T, Boitnott JK. Effect of oral amino acid supplementation on liver disease after jejunoileal bypass for morbid obesity. *Am J Clin Nutr* 1977; **30**: 58–63.

Loria P, Lonardo A, Leonardi F, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003; **48**: 2173-2181.

Luyckx FH, Desai C, Thiry A et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; **22**: 222–6.

Marceau P, Iron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1513-1517.

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; **50**: 1844-1850.

Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; **107**: 450-455.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; **37**: 917-923.

Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; **11**: 105-117, ix.

Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Ann Surg* 2005; **242**: 610-7.

McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**(3 Suppl 1): S17-S29.

Meghelli-Bouchenak M, Belleville J, Boquillon M. Hepatic steatosis and serum very low density lipoproteins during two types of protein malnutrition followed by balanced refeeding. *Nutrition* 1989; **5**: 321-9.

Misra S, Ahn C, Ament ME, Choi HJ, Jenden DJ, Roch M, Buchman AL. Plasma choline concentrations in children requiring long-term home parenteral nutrition: a case control study. *J Parenter Enteral Nutr*. 1999; **23**: 305-8.

Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology* 2008; **47**:1167-1177.

Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; **37**: 909 -16.

Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 661-71.

Nakagawa T, Muramoto Y, Hori M, et al. A preliminary investigation of the association between haptoglobin polymorphism, serum ferritin concentration and fatty liver disease. *Clin Chim Acta* 2008; **398**: 34-38.

Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR et al. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *J Hepatol* 2003; **38**: 434-440.

Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23**: 193-198.

Noto A, Zahradka P, Yurkova N, Xie X, Nitschmann E, Ogborn M, Taylor CG. Conjugated linoleic acid reduces hepatic steatosis, improves liver function, and favorably modifies lipid metabolism in obese insulin-resistant rats. *Lipids* 2006; **41**(2): 179-88.

O'Neill ME, Carroll Y, Corridan B, Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Van den Berg H, Hininger I, Rousell AM, Chopra M, Southon S, Thurnham DI: A European carotenoid database to assess carotenoid intakes and its use in a five-country comparative study. *Br J Nutr* 2001; **85**: 499-507.

Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; **48** :993-9.

Pagano C, Soardo G, Pilon C, et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 1081-1086.

Panagiotakos D, Chrysohooou C, Pitsavos C, and Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 22 (2006) 449–456.

Panagiotakos D, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Preventive Medicine* **44** (2007) 335–340

Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: 633-635.

Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009, 13; **1**: 9-19.

Preiss D, Sattar Naveed: Non-alcoholic fatty liver disease an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clinical Science* 2008; **115**: 141–150.

Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI et al. A pilot study of pioglitazone treatment for non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; **39**: 188–196. 87.

Purushotham A, Shrode GE, Wendel AA, Liu LF, Belury MA. Conjugated linoleic acid does not reduce body fat but decreases hepatic steatosis in adult Wistar rats. *J Nutr Biochem* 2007; **18**(10): 676-84

Ratzliff V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1117-1123

Ratzliff V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; **6**:6.

Ritter-Gooder PK, Lewis NM, Heidal KB, Eskridge KM. Validity and reliability of a quantitative food frequency questionnaire measuring n-3 fatty acid intakes in cardiac patients in the Midwest: a validation pilot study. *J Am Diet Assoc* 2006; **106**: 1251-1255.

Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; **127**: 1704-1713

Sanyal AJ. Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; **2**: 46-53.

Sazci A, Ergul E, Aygun C, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Cell Biochem Funct* 2008; **26**:291–296.

Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1585–1592.

Scribner KB, Pawlak DB, Ludwig DS. Hepatic steatosis and increased adiposity in mice consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. *Obesity (Silver Spring)* 2007; **15**: 2190–2199.

Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; **49**: 1578–83.

Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumenliver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003; **38**: 681-687.

Sookoian S, Castano G, Gianotti TF, et al. Polymorphisms of MRP2 (ABCC2) are associated with susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem* 2008.

Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, et al. 738 Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a pilot trial in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2006; **44**: S264 –S264.

Speliotes E, Yerges-Armstrong M, Wu J, Hernaez R, Kim L, Palmer C, Gudnason V, Eiriksdottir G, Garcia M, Launer L, Nalls M, Clark J, Mitchell B, Shuldiner A, Butler J, Tomas M, Hoffmann U, Hwang S, Massaro J, O'Donnell C, Sahani D, Salomaa V, Schadt E, Schwartz S, Siscovick D, NASH CRN, GIANT Consortium, MAGIC Investigators, Voight B, Carr J, Feitosa M, Harris T, Fox C, Smith A., Kao L, Hirschhorn J., Borecki I, GOLD Consortium. Genome-Wide Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits. *PLoS Genet* 2011; **7**(3): e1001324

Suzuki A, Lindor K, St Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; **43**: 1060–1066.

Szende B, Timár F, Hargitai B. Olive oil decreases liver damage in rats caused by carbon tetrachloride (CCl₄). *Exp Toxicol Pathol* 1994; **46**: 355-359

Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; **7**: 85-96. 89

Taylor AJ, Wong H, Wish K, Carrow J, Bell D, Bindeman J, Watkins T, Lehmann T, Bhattarai S, O'Malley PG. Validation of the MEDFICTS dietary questionnaire: a clinical tool to assess adherence to American Heart Association dietary fat intake guidelines. *Nutr J* 2003; **2**:4.

Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, et al. The effect of a lowcarbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 589–593.

Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, et al. Effect of nutritional counseling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 5813–5819.

Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 5813–5819.

Thomas EL, Collins AL, McCarthy J, Fitzpatrick J, Durighel G, Goldstone AP, Bell JD. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *Eur J Clin Nutr* 2010; **64**(5):525-33.

Thompson FE, Midthune D, Subar AF, Kipnis V, Kahle LL, Schatzkin A. Development and evaluation of a short instrument to estimate usual dietary intake of percentage energy from fat. *J Am Diet Assoc* 2007; **107**: 760-767.

Tokushige K, Takakura M., Tsuchiya-Matsushita, N. et al. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J. Hepatol* 2007; **46**: 1104–1110.

Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, et al. Dietary habits and nutrient intake in nonalcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; **23**: 46–52.

Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; **27**: 103-107.

Utzschneider MK, Kahn ES. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4753–4761.

Valtuna S, Pellegrini N, Ardigo D, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**: 136–142 [quiz 268–9].

Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology* 2006; **147**: 943–51.

Wang RT, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; **115**: 554–559.

Wang Z, Yao T, Pini M, Zhou Z, Fantuzzi G, Song Z. Betaine improved adipose tissue function in mice fed a high-fat diet: a mechanism for hepatoprotective effect of betaine in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; **298**(5): G634–42.

Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000; **23**(1):18–22.

World Health Organization, Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Technical report 894. Geneva: WHO, 2000. 90

Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; **112**: 91–100.

Yao ZM, Vance DE. The active synthesis of phosphatidylcholine is required for very low density lipoprotein secretion from rat hepatocytes. *J Biol Chem*. 1988; **263**: 2998–3004.

Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, et al. Association between PPARGC1A polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol* 2008; **8**: 27.

Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 573–582.

Zamrazilová H, Hlavatý P, Dusátková L, Sedláčková B, Hainerová IA, Kunesová M, Skoch A, Hájek M, Hainer V. A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents. *Cas Lek Cesk* 2010; **149**(9):417–22.

Zeisel SH. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr* 2006; **26**: 229–50.

Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007; **47**: 711–717.

Zivkovic MA, German JB, Sanyal JA. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 285–300.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: ____ / ____ / ____

Κωδ. [] [] [] []

Συχνότητα κατανάλωσης τους τελευταίους 6 μήνες										
ΟΜΑΔΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΩΝ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ.	2-4 φορές/ εβδομ.	1 φορά/ εβδομ.	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Ψωμί ολικής αλέσεως	1 φέτα (30 γραμμ.)									
Ψωμί ραφινρισμένο (άσπρο)	1 φέτα (30 γραμμ.)									
Παξιμάδια	1 μικρό									
Φρυγανιές	2 τεμάχια									
Δημητριακά πρωινού Μάρκα:	½ φλιτζάνι*									
Ζυμαρικά, ρύζι	1 φλιτζάνι*									
Ζυμαρικά ολικής άλεσης, ρύζι καστανό	1 φλιτζάνι*									
Πατάτες βραστές ή φούρνου	1 μικρή πατάτα (μέγεθος αβγού)									
Πατάτες τηγανιτές	15-20 πατάτες									
Καλαμπόκι	1 φλιτζάνι*									

ΟΜΑΔΑ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ.	2-4 φορές/ εβδομ.	1 φορά/ εβδομ.	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Σαλάτα ωμή	1 φλιτζάνι*									
Σαλάτα βραστή (κολοκυθάκια, μπρόκολο, κουνουπίδι)	1 φλιτζάνι*									
Λαδερά (φασολάκια, μπάμιες)	1 μερίδα εστιατορίου (2 φλιτζάνια*)									
Χόρτα βρασμένα	1 μερίδα εστιατορίου									
Ανάμεικτα λαχανικά κατεψυγμένα	1 μερίδα εστιατορίου (1,5 φλιτζάνι*)									
Πόσες μερίδες βραστών ή ωμών λαχανικών καταναλώνετε;	κατά μέσο όρο τις καθημερινές	μερίδες/ημέρα								
	κατά μέσο όρο το Σαββατοκύριακο	μερίδες/ημέρα								

*1 φλιτζάνι = 240 ml (1 κούπα)

ΟΜΑΔΑ ΦΡΟΥΤΩΝ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ.	2-4 φορές/ εβδομ.	1 φορά/ εβδομ.	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Φρέσκα φρούτα	1 μέτριο φρούτο ή 1 φλιτζάνι									
Φρέσκοι Φυσικοί χυμοί	1 ποτήρι (~240 ml)									
Τυποποιημένοι χυμοί	1 ποτήρι									

ΟΜΑΔΑ ΓΑΛΑΚΤΟ/ΜΙΚΩΝ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ.	2-4 φορές/ εβδομ.	1 φορά/ εβδομ.	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Γάλα 0% 1-2% 4%	1 ποτήρι (250 ml)									
Γιαούρτι 0% 2% 4% 10%	1 κεσεδάκι (200-220 γραμμ.)									
Τυρί κίτρινο Είδος:.....	1 σπιρτόκουτο ή 1 φέτα του τοστ									
Τυρί άσπρο (π.χ. ανθότυρο, μυζήθρα, φέτα) Είδος:.....	1 σπιρτόκουτο ή 1 φέτα του τοστ									
Τυρί light Είδος:.....	1 σπιρτόκουτο ή 1 φέτα τοστ									

ΟΜΑΔΑ ΚΡΕΑΤΟΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ.	2-4 φορές/ εβδομ.	1 φορά/ εβδομ.	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Κόκκινο κρέας άπαχο (μοσχάρι, χοιρινό, κιμάς, κυνήγι, καλαμάκι χοιρινό)	90γρ ~1 πακέτο τράπουλα									
Κόκκινο κρέας παχύ (αρνί, κατσίκι, παιδάκια)	90γρ ~1 πακέτο τράπουλα									
Πουλερικά (κοτόπουλο, γαλοπούλα, καλαμάκι κοτόπουλο)	90γρ ~1 πακέτο τράπουλα									

ΟΜΑΔΑ ΚΡΕΑΤΟΣ (συνέχεια)	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ.	2-4 φορές/ εβδομ.	1 φορά/ εβδομ.	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Ψάρι λιπαρό (σολωμός, σκουμπρί, σαρδέλες, πέστροφα, ατζούγιες, ρέγγα)										
Τηγανιτό	90γρ ~1 πακέτο τράπουλα									
Ψητό ή βραστό	90γρ ~1 πακέτο τράπουλα									
Ψάρι άλλο (Πέρκα, Γλώσσα, Μπακαλιάρος λυθρίνι, μπαρμπούνι)										
Τηγανιτό	90γρ ~1 πακέτο τράπουλα									
Ψητό ή βραστό	90γρ ~1 πακέτο τράπουλα									
Θαλασσινά	90γρ ~1 πακέτο τράπουλα									
Αλλαντικά (ζαμπόν, πάριζα λουκάνικο κ.τ.λ.)	30γρ (1 λεπτή φέτα ή 1 λουκανικάκι)									
Αυγά	1 αυγό									
Τηγανιτά										
Βραστά										
Ομελέτα										

ΕΤΟΙΜΑ ΦΑΓΗΤΑ- ΣΝΑΚ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ.	2-4 φορές/ εβδομ.	1 φορά/ εβδομ.	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Πίτσα	1 Κομμάτι									
Σουβλάκι (με πίτα)	1 τεμάχιο									
Αλμυρές πίτες (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα)	1 τεμάχιο									
Φαστ φουντ (π.χ. hamburger, cheeseburger, κλαμπ σάντουιτς)	1 τεμάχιο									
Αλμυρά snacks (πατατάκια, crackers)	15-20 πατατάκια ή 20 αλμυρά crackers									

ΟΣΠΡΙΑ-ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή
Όσπρια	Μερίδα εστιατορίου									
Ξηροί καρποί Είδος:.....	½ φλιτζάνι									
Καρύδια	½ φλιτζάνι									
Λιναρόσπορος	1 κ.σούπας									

ΟΜΑΔΑ ΛΙΠΟΥΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή
Λίπος που χρησιμοποιείτε:										
Πάνω στο ψωμί Μάρκα:.....	1 κ. γλυκού									
Στην σαλάτα* που καταναλώνετε Είδος:.....	1 κ. σούπας									
Στα μαγειρευμένα φαγητά* Είδος:.....	1 κ. σούπας									
Ασπρη σάλτσα ή Κρέμα γάλακτος	1 κ. σούπας									
Μαγιονέζα	1 κ. σούπας									
Μαγιονέζα Light	1 κ. σούπας									

*Υπολογίστε μόνο την ποσότητα του λίπους που υπάρχει στην ποσότητα σαλάτας ή μαγειρευμένου φαγητού που καταναλώνετε οι ίδιοι.

ΓΛΥΚΑ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή
Σοκολάτες ή άλλα γλυκά (κρουασάν, παγωτό, πάστες κ.τ.λ.)	1 μπάλα παγωτό, ½ πάστα									
Κέικ ή μπισκότα	1 μικρό κομμάτι κέικ ή 3 μπισκότα									
Σοκολάτα γάλακτος	1 μικρή σοκολάτα ~45γρ									
Σοκολάτα υγείας	1 μικρή σοκολάτα~45γρ									
Γλυκά ταψιού (μπακλαβά, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο)	1 μικρό τεμάχιο									
Γλυκά κουταλιού	1 κουταλιά σούπας									

ΑΛΚΟΟΛ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Κρασί	1 ποτήρι κρασιού									
Μπίρα	330ml=1 κουτάκι									
Ποτό	30ml=1 σφηνάκι									

ΡΟΦΗΜΑ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Καφές Είδος:.....	1 φλιτζάνι									
Τσάι	1 φλιτζάνι									
Αναψυκτικά Είδος:..... Κανονικό light	1 κουτάκι 330ml									
Νερό	1 ποτήρι									
Ζάχαρη επιπρόσθετη	1 κ. γλυκού									

ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	6+ φορές/ ημέρα	4-6 φορές/ ημέρα	2-3 φορές/ ημέρα	1 φορά / ημέρα	5-6 φορές/ εβδομ	2-4 φορές/ εβδομ	1 φορά/ εβδομ	1-3 φορές/ μήνα	Σχεδόν ποτέ ή ποτέ
Πόσες φορές καταναλώνετε...										
κοκκινιστά και λαδερά φαγητά	1 μερίδα εστιατορίου									
τηγανιτά φαγητά Είδος λίπους:.....										
Βάζετε επιπλέον αλάτι στο πιάτο σας όταν τρώτε;								NAI	ΟΧΙ	
Τρώτε την πέτσα (λίπος) από το κρέας;								NAI	ΟΧΙ	
Έχετε αλλάξει πρόσφατα τον τρόπο που διατρέφεστε;								NAI	ΟΧΙ	

ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: ____ / ____ / ____

Κωδ. [][][][]

Φυσικές δραστηριότητες που πραγματοποιήθηκαν κατά την προηγούμενη ημέρα:

Ώρες ημέρας	Διάρκεια δραστηριότητας	Είδος δραστηριότητας	Ένταση δραστηριότητας
7-8 π.μ.			
8-9 π.μ.			
9-10 π.μ.			
10-11 π.μ.			
11-12 π.μ.			
12-1 μ.μ.			
1-2 μ.μ.			
2-3 μ.μ.			
3-4 μ.μ.			
4-5 μ.μ.			
5-6 μ.μ.			
6-7 μ.μ.			
7-8 μ.μ.			
8-9 μ.μ.			
9-10 μ.μ.			
10-11 μ.μ.			
11-12 μ.μ.			

1. Κάνετε κάποιος είδος άσκησης οργανωμένης ή συστηματικής (δηλαδή τουλάχιστον μία-δύο φορές την εβδομάδα) στον ελεύθερο χρόνο σας; (πχ. Περπάτημα, γυμναστήριο κλπ).

Είδος άσκησης	Κατηγορία έντασης	Φορές x ώρες την εβδομάδα	Συνολικά χρόνια απασχόλησης

2α. Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζετε ηλεκτρονικά παιχνίδια/ ίντερνετ τις καθημερινές;

2β. Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζετε ηλεκτρονικά παιχνίδια/ ίντερνετ το Σαββατοκύριακο συνολικά;

Κατηγοριοποίηση της εργασίας, άσκησης, δραστηριοτήτων αναψυχής σε 3 ομάδες με βάση τη μέση συχνότητά τους στο καρδιαγγειακό σύστημα.

A:	Χαμηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	Ελαφριές οικιακές εργασίες όπως: Πλύσιμο πιάτων, καθαρισμός δαπέδων, μαγείρεμα Ορθοστασία – κάθισμα, παίξιμο χαρτιών, ζωγραφική, σκάκι, ψάρεμα.
B:	Μέτριας έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	Μέσης έντασης δραστηριότητες αναψυχής όπως: Κηπουρική, μεταφορά γλαστρών, ξύσιμο και καθάρισμα δαπέδων, μεταφορά αντικειμένων, σκάψιμο. Σκί βουνού, θαλάσσιο σκι, Πετοσφαίριση, Μπαλέτο Χορός, αεροβική (μέτριας έντασης), άσκηση με βάρη Ποδηλασία (για ευχαρίστηση), περπάτημα (για ευχαρίστηση)
Γ:	Υψηλής έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	Αγροτικές και οικοδομικές εργασίες και γενικά βαριές χειρωνακτικές εργασίες. Αντισφαίριση, Ποδόσφαιρο, Χειροσφαίριση, Ανέβασμα σε βουνό – σκαλοπάτια, αεροβική με στεπ, αεροβική έντονη με βάρη, τρέξιμο, Ποδηλασία σε βουνό, κολύμπι.