

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Εφαρμοσμένη Διαιτολογία -
Διατροφή”**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**



ΓΕΩΡΓΟΥΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ

Αθήνα 2013



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών “Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή”

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**

ΓΕΩΡΓΟΥΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ (Α.Μ. 4421110)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ

Λέκτορας Κλινικής Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την εργασία αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την κα Μερóπη Κοντογιάννη, επιβλέπουσα καθηγήτρια της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, για την υπέροχη συνεργασία που είχαμε ήδη από τα πρώτα έτη των σπουδών μου, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε για να φέρω εις πέρας την παρούσα μελέτη. Οι συμβουλές, οι γνώσεις και οι εμπειρίες που μοιράστηκε μαζί μου κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας αποτελούν πολύτιμα εφόδια που θα με συντροφεύουν στη μετέπειτα πορεία μου, τόσο επαγγελματική όσο και προσωπική. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στα άλλα δύο μέλη της επιτροπής, κα Ελισάβετ Φραγκοπούλου για την πολύτιμη βοήθειά της στις εργαστηριακές αναλύσεις, και κο Γεώργιο Παπαθεοδωρίδη για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε όλο αυτό το διάστημα. Δεν θα μπορούσα φυσικά να μην ευχαριστήσω τη συνοδοιπόρο ιατρό σε αυτή τη μελέτη κα Αικατερίνη Μαργαρίτη, για την υπέροχη “φιλοξενία” που μου προσέφερε στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, για το ζεστό και φιλικό περιβάλλον συνεργασίας που δημιούργησε από την πρώτη στιγμή της κοινής ερευνητικής πορείας μας, καθώς και για όλες τις εμπειρίες και τους προβληματισμούς που μοιραστήκαμε κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων ετών. Ένα ξεχωριστό ευχαριστώ ανήκει αναμφισβήτητα και στους εθελοντές της παρούσας μελέτης. Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή στην οικογένειά μου και τους φίλους μου, για την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφεραν όλα αυτά τα χρόνια, για την υπομονή που έδειξαν σε κάθε δυσκολία, καθώς και για τη ώθηση που μου δίνουν συνεχώς για να προσπαθώ για το καλύτερο. Χωρίς τα άτομα αυτά στη ζωή μου, τίποτα από όλα αυτά δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	10
1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	12
1.1 Εισαγωγή.....	12
1.2 Διάγνωση.....	12
1.3 Επιδημιολογία	14
1.4 Φυσική εξέλιξη.....	15
1.5 Παράγοντες κινδύνου	16
1.5.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	17
1.5.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	18
1.5.3 Γενετικοί παράγοντες	20
1.5.4 Συμπεριφορικοί παράγοντες.....	20
1.6 Παθογένεια.....	21
1.6.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη	21
1.6.2 Υπόθεση 2 χτυπημάτων	22
1.6.4 Κυτταροκίνες λιπώδους ιστού.....	25
1.6.5 Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί	26
1.7 Αντιμετώπιση.....	27
1.7.1 Απώλεια βάρους	28
1.7.2 Σωματική δραστηριότητα	29
1.7.3 Σύσταση διαίτας	29
1.7.4 Συμπληρωματική χορήγηση επιλεγμένων θρεπτικών συστατικών	30
1.7.5 Φαρμακευτική αντιμετώπιση	31
1.7.6 Χειρουργική αντιμετώπιση	33
2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ NAFLD	34
2.1 Εισαγωγή.....	34
2.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών με την πιθανότητα παρουσίας και το στάδιο της NAFLD	34
2.2.1 Μακροθρεπτικά συστατικά	34
2.2.2 Μικροθρεπτικά συστατικά	38
2.3 Συσχέτιση της κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας και το στάδιο της NAFLD	40
3. ΣΚΟΠΟΣ.....	45

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	46
4.1 Πληθυσμός της μελέτης	46
4.2 Ατομικό ιστορικό - κλινική εξέταση	46
4.3 Ανθρωπομετρήσεις και αξιολόγηση σύστασης σώματος.....	46
4.4 Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών	48
4.5 Αξιολόγηση επιπέδων σωματικής δραστηριότητας	51
4.6 Αιματολογικές εξετάσεις	51
4.7 Ελαστογραφία ήπατος.....	52
4.8 Αξιολόγηση ηπατικής ιστολογίας	52
4.9 Στατιστική ανάλυση.....	52
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	54
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	69
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	81

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφίες		Μεταφράσεις
AGEs	Advanced Glycation End Products	Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
ALD	Alcoholic Liver Disease	Αλκοολική νόσος του ήπατος
ALP	Alkaline Phosphatase	Αλκαλική φωσφατάση
ALT	Alanine Aminotransferase	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
ApoB	Apolipoprotein B	Απολιποπρωτεΐνη B
ASSLD	American Association for the Study of Liver Diseases	Αμερικάνικη ένωση για τη μελέτη των ηπατικών νοσημάτων
AST	Aspartate Aminotransferase	Αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος
BF	Body Fat	Σωματικό λίπος
CLA	Conjugated Linoleic Acid	Συζευγμένο λινελαϊκό οξύ
CPT-1	Carnitine Palmitoyltransferase-1	Παλμυτουλοτρανσφεράση της καρνιτίνης 1
CRP (hs)	C-Reactive Protein (high sensitivity)	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (υψηλής ευαισθησίας)
CVD	Cardiovascular Diseases	Καρδιαγγειακά νοσήματα
DNL	De Novo Lipogenesis	De novo λιπογένεση
FFA	Free Fatty Acids	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
FFM	Fat Free Mass	Άλιπη μάζα σώματος
FFQ	Food Frequency Questionnaire	Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων
FM	Fat Mass	Λιπώδης μάζα σώματος
GGT	Gamma Glutamyltransferase	Γ-γλουταμυλοτρανσφεράση
HOMA-IR	Homeostasis Model of Assessment–Insulin Resistance	Δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA
IL	Interleukin	Ιντερλευκίνη
IR	Insulin Resistance	Ινσουλινοαντίσταση
MTP	Microsomal Triacylglycerols Transfer Protein	Μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριακυλογλυκερολών
MUFA	Monounsaturated Fatty Acids	Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease	Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis	Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
NEFA	Nonesterified Fatty Acids	Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα
NFκB	Nuclear Factor κB	Πυρηνικός παράγοντας κB
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor	Υποδοχείς που ενεργοποιούνται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
RCT	Randomized Controlled Trial	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή
ROS	Reactive Oxygen Species	Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου
SFA	Saturated Fatty Acids	Κορεσμένα λιπαρά οξέα
SOCS	Suppressors Of Cytokine Signaling	Καταστολείς της σηματοδότησης κυτταροκινών
SREBP	Sterol Regulatory Element Binding Protein	Πρωτεΐνη που δεσμεύεται σε στοιχείο απόκρισης στερολών
SS	Simple Steatosis	Απλή ηπατική στεάτωση
TFA	Trans Fatty Acids	Trans λιπαρά οξέα
TG	Triacylglycerols / Triglycerides	Τριακυλογλυκερόλες / Τριγλυκερίδια
TGF	Transforming Growth Factor	Μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας
TNF-α	Tumor Necrosis Factor α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων α
TZDs	Thiazolidinediones	Θειαζολιδινεδιόνες
UDCA	Ursodeoxycholic Acid	Ουρσοδεοξυχολικό οξύ
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
VLDL	Very Low Density Lipoproteins	Λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος	
ΜΔ	Μεσογειακή διαίτα	
ΜΣ	Μεταβολικό σύνδρομο	
ΣΒ	Σωματικό βάρος	
ΣΔ (2)	Σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 2)	

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες εμπλέκονται στην εμφάνιση και εξέλιξη της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων, καθώς και του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας (ΜΔ) με κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD.

Μεθοδολογία-Υλικό: Στη μελέτη συμμετείχαν 73 ασθενείς με NAFLD (κριτήρια εισαγωγής: ένδειξη λιπώδους διήθησης ήπατος σε υπερηχογράφημα και/ή βιοψία, αυξημένες τιμές ALT και/ή GGT, αποκλεισμός άλλων αιτιών ηπατικής νόσου). Η αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών έγινε με ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ο βαθμός υιοθέτησης της ΜΔ εκτιμήθηκε με το δείκτη MedDietScore. Στο σύνολο του δείγματος πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού, μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων, ανάλυση σύστασης σώματος, αξιολόγηση επιπέδων σωματικής δραστηριότητας και προσδιορισμός βιοχημικών παραμέτρων και δεικτών φλεγμονής. Δεδομένα ελαστογραφίας και βιοψίας ήπατος ήταν διαθέσιμα για 58 και 34 ασθενείς αντίστοιχα. Ο βαθμός ηπατικής νεκροφλεγμονής και το στάδιο ηπατικής ίνωσης αξιολογήθηκαν κατά τους Brunt και συν., ενώ ο βαθμός ηπατικής στεάτωσης και ο δείκτης NAS (Nafld Activity Score) αξιολογήθηκαν κατά τους Kleiner και συν.

Αποτελέσματα: Αναφορικά με την κατανάλωση τροφίμων / ομάδων τροφίμων, η κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων συσχετίστηκε θετικά με το δείκτη HOMA-IR ($r=0,291$, $p=0,014$) και τα επίπεδα IL-6 ($r=0,254$, $p=0,033$) και αρνητικά με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ($r=-0,342$, $p=0,004$). Αντιθέτως, η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα IL-6 ($r=-0,235$, $p=0,048$), ενώ συσχετίστηκε επιπλέον με μικρότερες τιμές του δείκτη HOMA-IR ($\beta=-0,294$, $p=0,006$) και μειωμένη πιθανότητα παρουσίας μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH) ($\Sigma\Lambda=0,858$, $95\%\Delta E=0,739-0,996$, $p=0,045$), μετά από έλεγχο για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με το δείκτη HOMA-IR ($r=0,275$, $p=0,020$) και το βαθμό ηπατικής ακαμψίας ($r=0,323$, $p=0,014$) και αρνητικά με τα επίπεδα HDL χοληστερόλης ($r=-0,278$, $p=0,019$) και αδιπονεκτίνης ($r=-0,436$, $p<0,001$). Αντιθέτως, η κατανάλωση άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη HOMA-IR ($\beta=-0,316$, $p=0,006$), μετά από έλεγχο για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Επιπλέον, η κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της ALT ($r=-0,286$, $p=0,015$), το βαθμό ηπατικής νεκροφλεγμονής ($r=-0,402$, $p=0,018$), το δείκτη NAS ($r=-0,334$, $p=0,053$) και το ποσοστό στεάτωσης του ηπατικού παρεγχύματος ($r=-0,408$, $p=0,039$), ενώ η κατανάλωση οσπρίων συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη NAS ($r=-0,410$, $p=0,016$) και το βαθμό ηπατικής στεάτωσης ($r=-0,353$, $p=0,044$). Αναφορικά με το βαθμό υιοθέτησης της ΜΔ, ο δείκτης MedDietScore συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα των ALT ($r=-0,317$, $p=0,007$) και AST ($r=-$

0,242, $p=0,041$), καθώς και με το βαθμό ηπατικής ακαμψίας ($r=-0,280$, $p=0,034$), το στάδιο ηπατικής ίνωσης ($r=-0,372$, $p=0,030$) και το ποσοστό στεάτωσης του ηπατικού παρεγχύματος ($r=-0,523$, $p=0,006$). Επιπλέον, μεγαλύτερος βαθμός υιοθέτησης της ΜΔ συσχετίστηκε με μικρότερες τιμές του δείκτη HOMA-IR ($\beta=-0,315$, $p=0,005$) και μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NASH ($\Sigma\Lambda=0,581$, $95\%\Delta E=0,365-0,926$, $p=0,022$), μετά από έλεγχο για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων, άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, λαχανικών και οσπρίων, καθώς και η προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ φάνηκε ευεργετική, ενώ η κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων και γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά φάνηκε επιβαρυντική σε κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD. Τα πρώιμα αυτά αποτελέσματα αναμένεται να επιβεβαιωθούν και από άλλες μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και από κλινικές δοκιμές που θα διερευνούν την αποτελεσματικότητα διαιτητικών παρεμβάσεων βασιζόμενων στη ΜΔ για την αντιμετώπιση της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, λιπώδες ήπαρ, μεταβολικό σύνδρομο, διαιτητικές συνήθειες, ομάδες τροφίμων, Μεσογειακή δίαιτα.

ABSTRACT

Introduction-Aim: There is evidence that long term dietary habits contribute to the presence and severity of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The purpose of the present study was to investigate the association between the consumption of foods / food groups, as well as the adherence to the Mediterranean diet (MD) and the clinical and histological characteristics of patients with NAFLD.

Methods: Seventy-three patients with NAFLD (inclusion criteria: steatosis on liver ultrasound and/or biopsy, elevated ALT and/or GGT, exclusion of other causes of liver steatosis or injury) participated in the study. Dietary assessment was based on a semi-quantitative food frequency questionnaire and adherence to the MD was estimated with the Mediterranean Diet Score (MedDietScore). Medical history, anthropometric indices, body composition analysis, physical activity data, biochemical parameters and inflammatory markers were available for all patients. Liver stiffness measurement by transient elastography was performed in 58 and liver biopsy in 34 patients. Global grade of necroinflammatory activity and stage of fibrosis were assessed according to Brunt et al., while severity of steatosis and NAFLD activity score (NAS) were evaluated according to Kleiner et al.

Results: Regarding the consumption of foods / food groups, consumption of refined starchy foods was positively correlated to HOMA-IR ($r=0.291$, $p=0.014$) and IL-6 levels ($r=0.254$, $p=0.033$), while it was negatively correlated to adiponectin levels ($r=-0.342$, $p=0.004$). In contrast, consumption of whole grain starchy foods was negatively correlated to IL-6 levels ($r=-0.235$, $p=0.048$), while it was also associated with lower levels of HOMA-IR (standardized beta coefficient= -0.294 , $p=0.006$) and lower likelihood of non alcoholic steatohepatitis (NASH) (OR= 0.858 , 95%CI= $0.739-0.996$, $p=0.045$), after adjusting for several potential confounders. Consumption of full fat dairy products was positively correlated to HOMA-IR ($r=0.275$, $p=0.020$) and liver stiffness ($r=0.323$, $p=0.014$), while it was negatively correlated to HDL cholesterol ($r=-0.278$, $p=0.019$) and adiponectin levels ($r=-0.436$, $p<0.001$). On the other hand, consumption of low fat dairy products was negatively associated with HOMA-IR (standardized beta coefficient= -0.316 , $p=0.006$), after adjusting for several potential confounders. Moreover, consumption of vegetables was negatively correlated to ALT levels ($r=-0.286$, $p=0.015$), grade of necroinflammatory activity ($r=-0.402$, $p=0.018$), NAS ($r=-0.334$, $p=0.053$), and percentage of steatotic hepatic parenchyma ($r=-0.408$, $p=0.039$), while consumption of legumes was negatively correlated to NAS ($r=-0.410$, $p=0.016$) and severity of steatosis ($r=-0.353$, $p=0.044$). Regarding adherence to the MD, MedDietScore was negatively correlated to ALT ($r=-0.317$, $p=0.007$) and AST levels ($r=-0.242$, $p=0.041$), liver stiffness ($r=-0.28$, $p=0.03$), stage of fibrosis ($r=-0.37$, $p=0.03$) and severity of steatosis ($r=-0.52$, $p=0.006$). Moreover, greater adherence to the MD was associated with lower levels of HOMA-IR (standardized beta coefficient= -0.315 ,

p=0.005) and lower likelihood of NASH (OR=0.581, 95%CI=0.365-0.926, p=0.022), after adjusting for several potential confounders.

Conclusions: In the present study, consumption of whole grain starchy foods, low fat dairy products, vegetables and legumes, as well as the adherence to the MD was found to be beneficial, while consumption of refined starchy foods and full fat dairy products was found to be detrimental to NAFLD patients' clinical and histological characteristics. These preliminary results should be confirmed in other larger epidemiological studies, as well as in clinical trials based on interventions using the MD for the treatment of the disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, fatty liver, metabolic syndrome, dietary habits, food groups, Mediterranean diet.

1. Η ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Ένα μεγάλο πλήθος χρόνιων νοσημάτων κεντρίζουν συνεχώς το 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 μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (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 συχνότερα στις ανεπτυγμένες κοινωνίες που έχουν κύριο χαρακτηριστικό την προσκόλληση στη δυτικού τύπου διαίτα. Η NAFLD περιλαμβάνει κυρίως την απλή ηπατική στεάτωση (SS) και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH). Η SS, άλλοτε ονομαζόμενη και λιπώδες ήπαρ, ορίζεται ως η συσσώρευση τριακυλογλυκερολών (TG) στο ήπαρ, η οποία δεν οφείλεται σε υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ και θεωρείται παρούσα όταν απαντάται τουλάχιστον στο 5% των ηπατοκυττάρων.¹ Η NASH, η οποία θεωρείται ότι αποτελεί ένα επόμενο στάδιο στο φάσμα της νόσου, χαρακτηρίζεται επιπλέον από ηπατική φλεγμονή, ηπατική ίνωση και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό (διόγκωση και απόπτωση/νέκρωση).^{2,3}

Ενώ παλαιότερα η NAFLD θεωρείτο μια καλοήθης παθολογική κατάσταση, σήμερα είναι πλέον αποδεκτό ότι αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σχετιζόμενης με το ήπαρ. Η νόσος φαίνεται πως σχετίζεται ισχυρά με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ), ενώ κυρίαρχη θέση στην παθογένειά της κατέχει η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR), κάνοντας εμφανή την άμεση σχέση της με άλλα χρόνια νοσήματα όπως τα καρδιαγγειακά (CVD) και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ).⁴ Μάλιστα, σύγχρονες προσεγγίσεις υποστηρίζουν ότι η NAFLD αντιπροσωπεύει την ηπατική εκδήλωση του ΜΣ και αποτελεί ένα συνονθύλευμα χαρακτηριστικών που σχετίζονται στενά με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία, το διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και την υπέρταση.⁵ Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με ταχύ ρυθμό παγκοσμίως, ενώ πλέον η NAFLD θεωρείται η συχνότερη αιτία αύξησης των ηπατικών ενζύμων στις δυτικές χώρες.⁶ Η νόσος στα πρώτα της στάδια (SS και NASH) είναι αντιστρεπτή, γεγονός που κάνει επιτακτική την εφαρμογή στρατηγικών, με στόχο αφενός την πρωτογενή της πρόληψη, αφετέρου την αποτελεσματική αντιμετώπισή αυτής και των συνοδών καταστάσεων, που αν μη τι άλλο δρουν χρόνια και συσσωρευτικά, υποβαθμίζοντας την ποιότητα ζωής και αποτελώντας σπουδαίο κίνδυνο για την υγεία στα τελικά στάδια της νόσου (ηπατική ίνωση και κίρρωση).

1.2 Διάγνωση

Οι περισσότεροι ασθενείς με NAFLD είναι ασυμπτωματικοί και έτσι η νόσος διαγιγνώσκεται συνήθως τυχαία κατά τη διάρκεια εξετάσεων ρουτίνας. 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. Ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών έχει συμπτώματα ενδεικτικά μιας πιο σοβαρής ηπατικής νόσου, όπως ασκίτη, ίκτερο και ηπατική εγκεφαλοπάθεια.⁷ Στην κλινική πράξη ο διαχωρισμός της NAFLD από την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (ALD) είναι αρκετά δύσκολος και απουσία δεδομένων βιοψίας ήπατος βασίζεται στο αυτοδηλούμενο ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ του ασθενούς. Στις περισσότερες περιπτώσεις το μέγιστο επίπεδο κατανάλωσης αλκοόλ για τη διάγνωση της NAFLD ανέρχεται σε δύο ποτά την ημέρα για τους άντρες (140g αιθανόλης/εβδομάδα) και ένα ποτό την ημέρα για τις γυναίκες (70g αιθανόλης/εβδομάδα).⁸

Το κυριότερο εργαστηριακό εύρημα στη NAFLD είναι τα αυξημένα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος (AST), ενώ σπανιότερα παρατηρείται αύξηση στην αλκαλική φωσφατάση (ALP) και στη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT). Τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών είναι συνήθως δύο φορές υψηλότερα από το φυσιολογικό και μάλιστα τα επίπεδα της ALT είναι υψηλότερα από αυτά της AST. Αν ο λόγος AST/ALT ορού δίνει αποτέλεσμα μεγαλύτερο από 1 (AST>ALT) αναφέρεται ότι προβλέπει την παρουσία πιο εξελιγμένης ηπατικής ίνωσης.⁹ Ωστόσο, αρκετοί ασθενείς με ολόκληρο το ιστολογικό φάσμα της NAFLD έχουν φυσιολογικές τιμές ALT, γεγονός που την καθιστά μη αξιόπιστο εργαλείο για τη διάγνωση της νόσου.¹⁰

Πέρα από τα ηπατικά ένζυμα, διάφορες άλλες μη επεμβατικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση και αξιολόγηση της NAFLD και περιλαμβάνουν: απεικονιστικές μεθόδους για τη διάγνωση και ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης (υπερηχογραφία, υπολογιστική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, μαγνητική φασματοσκοπία, μαγνητική ελαστογραφία), μεθόδους εκτίμησης της σκληρότητας του ήπατος για τη διάγνωση της ηπατικής ίνωσης (ελαστογραφία-Fibroscan), βιοδείκτες αξιολόγησης νεκροφλεγμονής (προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, θραύσματα κυτταροκερατίνης 18, χημειοκίνη CCL2, πεντραξίνη 3 πλάσματος), βιοδείκτες αξιολόγησης ηπατικής ίνωσης (υαλουρονικό οξύ, λαμινίνη, περιοχή 7S του κολλαγόνου τύπου VI), πολυδιάστατα μοντέλα διάγνωσης NASH (NASH test, NASH clinical scoring system for morbid obesity, μοντέλο των Miele και συν.) και πολυδιάστατα μοντέλα διάγνωσης ηπατικής ίνωσης (BAAT score, Fibrotest, NAFLD fibrosis scoring system, Original European Liver Fibrosis (OELF) panel, Enhanced Liver Fibrosis (ELF) panel).¹¹

Η βιοψία ήπατος παραμένει το πιο κατάλληλο εργαλείο για τη διάγνωση της NAFLD και τη διάκρισή της από την ALD, για τη διάκριση ανάμεσα στην SS και τη NASH και για τον αποκλεισμό άλλων χρόνιων ηπατοπαθειών (π.χ. ιογενείς ηπατίτιδες). Ωστόσο, υπάρχουν δισταγμοί για τη χρήση της σε ασθενείς με υποψία της νόσου εξαιτίας της επεμβατικής της φύσης, του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας και θανάτου, του υψηλού κόστους της καθώς και της έλλειψης μιας

ειδικής για τη νόσο θεραπείας. Σαν αποτέλεσμα, δεν έχουν υπάρξει έως τώρα κοινώς αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες επί του θέματος και έτσι η απόφαση για διενέργεια βιοψίας ήπατος παραμένει στην κρίση του εκάστοτε κλινικού ιατρού.⁴ Παρά ταύτα, υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που ενδεχομένως να βοηθούν στην αναγνώριση εκείνων των ασθενών με NASH που θα επωφεληθούν από τη βιοψία ήπατος. Ηλικία μεγαλύτερη των 45ετών, παρουσία παχυσαρκίας, ΣΔ2 ή άλλων παραγόντων κινδύνου για ΜΣ και λόγος AST/ALT>1 σχετίζονται με αυξημένο βαθμό ηπατικής ίνωσης και αποτελούν πιθανές ενδείξεις για βιοψία.¹²

1.3 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της NAFLD στο γενικό πληθυσμό έχει αξιολογηθεί με ποικιλία διαγνωστικών εργαλείων. Αρκετές μελέτες επιχείρησαν να προσδιορίσουν τον επιπολασμό της NAFLD χρησιμοποιώντας διάφορες μη επεμβατικές τεχνικές. Συνοπτικά, η χρήση απεικονιστικών τεχνικών για τη διάγνωση της νόσου, προτείνει ότι ο επιπολασμός της κυμαίνεται μεταξύ 10% και 35% του γενικού πληθυσμού.¹³ Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια, ενώ η χαμηλή ακρίβεια των διαγνωστικών εργαλείων καθώς και το αυτοδηλούμενο ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ των εθελοντών καθιστούν αμφίβολη την αξιοπιστία τους. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα ALT και AST ορού έχουν χρησιμοποιηθεί σε κάποιες μελέτες για τη διάγνωση της νόσου, αναδεικνύοντας αντίστοιχα αποτελέσματα.¹³ Παρόλα αυτά, και τα συγκεκριμένα δεδομένα είναι περιορισμένης αξίας, καθώς αρκετοί ασθενείς με NAFLD ενδέχεται να έχουν ηπατικά ένζυμα εντός των φυσιολογικών ορίων όπως προαναφέρθηκε,¹⁴ ενώ πρέπει να ληφθεί υπόψη και το γεγονός ότι υπάρχει έντονη συζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία για τον επαναπροσδιορισμό του ανώτερου ορίου του φυσιολογικού εύρους τιμών της ALT.¹⁵

Όπως προαναφέρθηκε, η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της νόσου είναι η βιοψία ήπατος, ωστόσο ο επεμβατικός της χαρακτήρας δεν επιτρέπει την ευρεία χρήση της σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Το 2005 οι De Hewavisen^{thi} και συν.¹⁶ μετά από βιοψία ήπατος σε 296 άτομα με αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων ανέδειξαν την παρουσία της NASH στο 35% αυτών. Πολύ πρόσφατα στη μελέτη των Williams και συν.¹⁷ η NASH βρέθηκε παρούσα στο 12,2% 328 ασθενών στρατιωτικού νοσοκομείου ηλικίας 18-70 ετών στις ΗΠΑ βάσει δεδομένων βιοψίας. Δεδομένα βιοψιών από 126 υποψήφιους για δωρεά ηπατικού μοσχεύματος στις ΗΠΑ ανέδειξαν ότι το 20% αυτών δεν πληρούσαν τα κριτήρια για δωρεά, με βάση το ποσοστό στεάτωσης του ηπατικού παρεγχύματος (>30%).¹⁸ Σε μια αντίστοιχη μελέτη στην Κορέα με δεδομένα βιοψίας ήπατος από 589 πιθανούς δότες ηπατικού μοσχεύματος, ο επιπολασμός της NAFLD ανερχόταν στο 51% του δείγματος.¹⁹ Τέλος, δεδομένα βιοψιών από νοσογόνα παχύσαρκα άτομα που υποβλήθηκαν σε επέμβαση βαριατρικής χειρουργικής αναδεικνύουν την παρουσία NASH περίπου στο 35% αυτών.^{20,21} Δεδομένα για τον επιπολασμό της νόσου υπάρχουν και από κάποιες μελέτες στις οποίες πραγματοποιήθηκε νεκροψία σε αποθανόντες από ποικίλα αίτια. Σε

μια από τις πρώτες αναφορές των Hilden και συν.²² η SS και η NASH βρέθηκαν στο 24% και 2,4% ασθενών που είχαν αποβιώσει σε αυτοκινητιστικά δυστυχήματα αντίστοιχα. Οι Ground και συν.²³ αξιολογώντας νεκροψίες 423 μελών πληρώματος αεροσκαφών ανέδειξαν 55 περιπτώσεις NAFLD. Στη μελέτη των Wanless και συν.²⁴ η NASH βρέθηκε παρούσα στο 6,3% 351 παχύσαρκων και φυσιολογικού βάρους ατόμων χωρίς υποψία ALD. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη στην Ινδία αξιολογήθηκαν νεκροψίες 1230 ενηλίκων, 195 από τους οποίους (16% του δείγματος) βρέθηκε ότι είχαν λιπώδες ήπαρ.²⁵ Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη στην Ελλάδα ανέδειξε την παρουσία SS και NASH σε ποσοστό 31,3% και 39,8% αντίστοιχα, βάσει 600 νεκροψιών, μετά από αποκλεισμό των ασθενών με άλλα χρόνια ηπατικά νοσήματα.²⁶

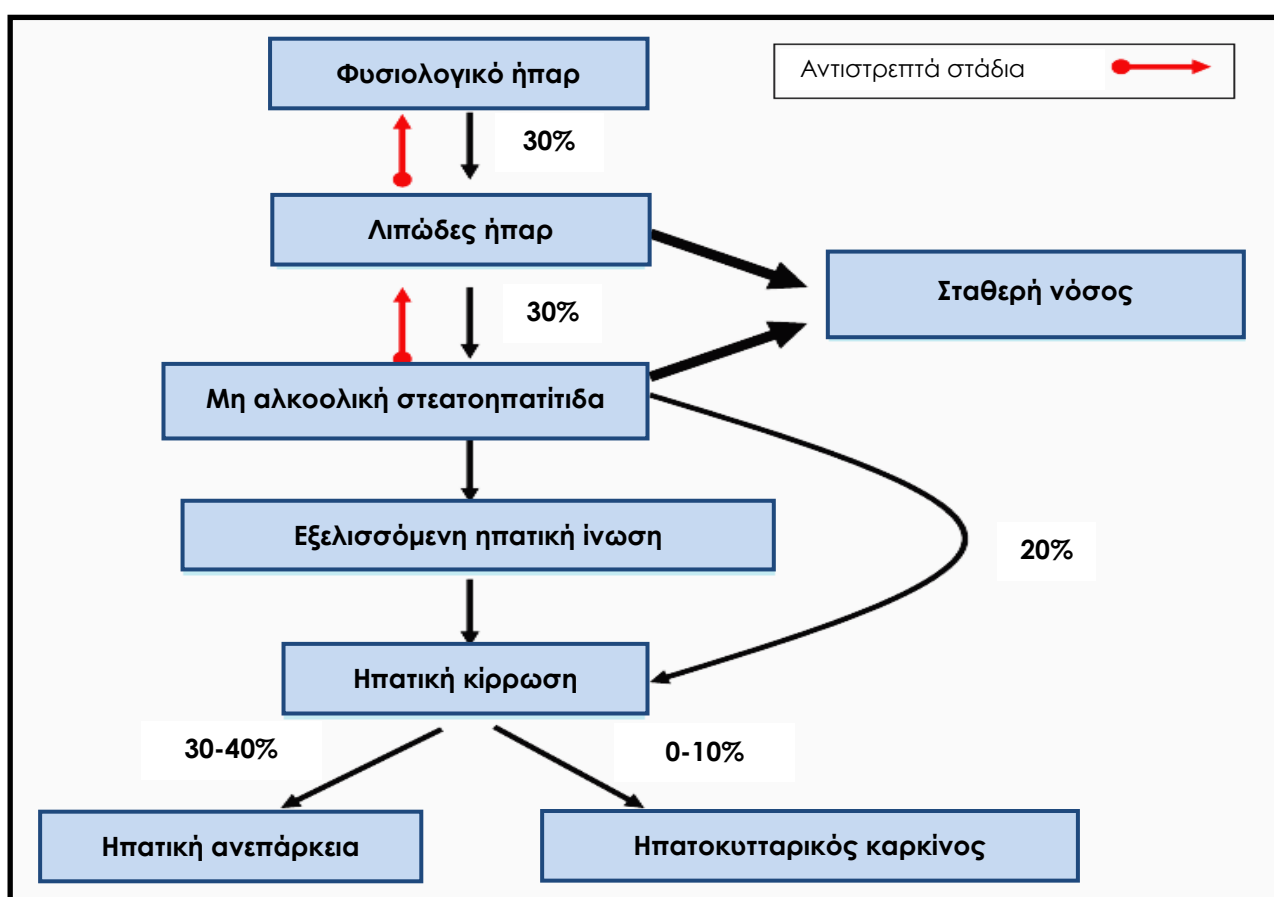
Συνοψίζοντας, παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός της NAFLD φαίνεται να ποικίλλει, ανάλογα με το προς μελέτη δείγμα και την τεχνική διάγνωσης, είναι σαφές ότι η συχνότητα της νόσου αυξάνεται ραγδαία με την πάροδο του χρόνου, πιθανότατα σαν αποτέλεσμα της αύξησης του επιπολασμού της παχυσαρκίας, του ΣΔ2 και του ΜΣ, καθιστώντας την ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως.

1.4 Φυσική εξέλιξη

Η φυσική εξέλιξη της NAFLD παρουσιάζεται συνοπτικά στο **Σχήμα 1**. Δεδομένα για τη φυσική εξέλιξη της νόσου υπάρχουν από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες έχουν επικεντρωθεί είτε στην εκτίμηση της ιστολογικής εξέλιξης της νόσου είτε στη διερεύνηση των ποσοστών θνησιμότητας των ασθενών με NAFLD. Παλαιότερα η SS, απουσία άλλων ιστολογικών αλλοιώσεων του ήπατος, θεωρούνταν μια καλοήθης κατάσταση.²⁷ Ωστόσο, περισσότερο πρόσφατες μελέτες που έχουν αξιολογήσει διαχρονικά βιοψίες ήπατος ασθενών με SS προτείνουν ότι υπάρχει μια αργή και σταθερή εξέλιξη της νόσου, η οποία απαιτεί ένα αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα για να εμφανίσει την κλινική εικόνα στεατοηπατίτιδας.^{28,29} Η εξέλιξη της νόσου φαίνεται να είναι ακόμα πιο επιθετική σε ασθενείς με NASH, με τη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών να προτείνει ότι περίπου το 50% των ασθενών με NASH θα εμφανίσουν ιστολογική επιδείνωση της νόσου (εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης) σε μέσο χρονικό διάστημα 6 ετών.^{30,31} Πέραν των δεδομένων σχετικά με την ιστολογική εξέλιξη της νόσου, επιδημιολογικές μελέτες παρακολούθησης προτείνουν ότι ασθενείς με NAFLD εμφανίζουν αυξημένη ολική θνησιμότητα συγκριτικά με υγιείς εθελοντές, ενώ μεταξύ των ασθενών η ηπατική νόσος αποτελεί την 3^η συχνότερη αιτία θανάτου μετά τα CVD και τον καρκίνο, σε αντίθεση με τον υγιή πληθυσμό όπου κατέχει τη 13^η θέση.^{32,33} Τέλος, υπάρχουν και μελέτες που έχουν διερευνήσει τη θνησιμότητα ασθενών με διαφορετικής ιστολογικής βαρύτητας νόσο, οι οποίες στην πλειοψηφία τους αναδεικνύουν ότι ασθενείς με NASH εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας συγκριτικά με ασθενείς με SS.^{34,35}

Συνεχίζοντας στο φάσμα της NAFLD, η μη αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωση του ήπατος θεωρείται το επόμενο στάδιο της νόσου. Τα υπάρχοντα στοιχεία προέρχονται από συγχρονικές

ή ασθενών-μαρτύρων μελέτες, οι οποίες προτείνουν ότι το 70-75% των ασθενών με κρυψιγενή κίρρωση του ήπατος εμφανίζουν αλλοιώσεις NASH σε βιοψία ήπατος.^{36,37} Επιπλέον, ο επιπολασμός δυσλιπιδαιμίας, IR, παχυσαρκίας και ΜΣ έχει βρεθεί υψηλότερος σε ασθενείς με κρυψιγενή κίρρωση συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες και παρόμοιος με αυτόν που παρατηρείται σε ασθενείς με NASH.^{36,37} Τέλος, περιορισμένα δεδομένα μελετών υποστηρίζουν και τη συσχέτιση μεταξύ της NASH ή της κρυψιγενούς κίρρωσης και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Στη μελέτη των Hashimoto και συν.³⁸ παρατηρήθηκε ότι μετά από 40,3 μήνες παρακολούθησης, η πενταετής επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ήταν 8% μεταξύ 118 ασθενών με προχωρημένη ηπατική ίνωση, ενώ οι Bougianesi και συν.³⁶ έδειξαν ότι ο επιπολασμός του σε ασθενείς με κρυψιγενή κίρρωση ανερχόταν στο 7%, ποσοστό μεγαλύτερο από το αντίστοιχο σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος που σχετιζόταν με αιμοχρωμάτωση ή χολική κίρρωση.



Σχήμα 1. Η φυσική εξέλιξη της NAFLD (μετάφραση από McCullough και συν.³⁹).

1.5 Παράγοντες κινδύνου

Η NAFLD μπορεί να διακριθεί σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ανάλογα με την υποκείμενη παθολογία. Η πρωτοπαθής NAFLD σχετίζεται με την IR και επομένως συνυπάρχει με παθολογικές καταστάσεις όπως ο ΣΔ2 και το ΜΣ, ενώ η δευτεροπαθής NAFLD σχετίζεται με ποικιλία νοσημάτων και ηπατοτοξικών παραγόντων όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1**. Σήμερα είναι γνωστό ότι η αιτιολογία της NAFLD είναι πολυπαραγοντική. Διάφοροι γενετικοί, περιβαλλοντικοί

και κλινικοί παράγοντες κινδύνου για την νόσο έχουν αναγνωριστεί, οι σημαντικότεροι από τους οποίους αναλύονται στην παρούσα ενότητα.

Πίνακας 1. Αίτια της NAFLD (μετάφραση από Adams και συν.⁴⁰).

Αίτια	Τύπος στεάτωσης
Πρωτοπαθή	
Χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου	Μεγαλοφυσалиδώδης
Δευτεροπαθή	
Διατροφή	Ολική παρεντερική διατροφή, ταχεία απώλεια βάρους, γαστρεντερική παράκαμψη
	Μεγαλοφυσалиδώδης
	Γλυκοκορτικοειδή, οιστρογόνα, ταμοξιφαίνη, μεθοτρεξάτη, ζιδοβουδίνη
Φάρμακα	Μεγαλοφυσалиδώδης
	Αμιοδαρόνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, τετρακυκλίνη, διδανοσίνη, κοκαΐνη, περεξιλίνη, υπερβιταμίνωση Α, διλτιαζέμη
	Μικροφυσалиδώδης
Τοξίνες	Τοξικά μανιτάρια (<i>Amanita phalloides</i> , <i>Lepiota</i>)
	Μεγαλοφυσалиδώδης
	Πετροχημικά, φώσφορος, τοξίνη <i>Bacillus cereus</i>
	Μικροφυσалиδώδης
Μεταβολικά	Λιποδυστροφία, δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία, σύνδρομο Weber-Christian, νόσος Wolman
	Μεγαλοφυσалиδώδης
	Οξύ λιπώδες ήπαρ εγκυμοσύνης, σύνδρομο Reye
	Μικροφυσалиδώδης
Άλλα	Φλεγμονώδης νόσος εντέρου, HIV λοίμωξη, εκκολπωματώση εντέρου με βακτηριακή υπερανάπτυξη
	Μεγαλοφυσалиδώδης

1.5.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ηλικία

Δεδομένα αρκετών επιδημιολογικών μελετών υποστηρίζουν ότι ο επιπολασμός της NAFLD είναι σημαντικά υψηλότερος σε ηλικιωμένα άτομα, συγκριτικά με νεαρότερα.^{41,42} Επιπλέον, κάποιες μελέτες έχουν συσχετίσει θετικά την ηλικία με τη σοβαρότητα και εξέλιξη της νόσου, αναδεικνύοντας ότι στους ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής ίνωσης, ηπατικής κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου ή θνησιμότητας από ηπατική νόσο.^{33,38} Αντίθετα, λιγότερες μελέτες προτείνουν ότι η μικρότερη ηλικία συσχετίζεται θετικά με αυξημένες τιμές της ALT, καθώς και με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης σε άτομα με ανεξήγητα αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων.^{43,44} Επιπλέον, στη μελέτη των Huί και συν.³¹ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ηλικία ανάμεσα σε ασθενείς με ήπια NAFLD και αυτούς με εξελισσόμενη ιστολογικά νόσο. Συνοψίζοντας, η σχέση ανάμεσα στην ηλικία και τη NAFLD δεν έχει ακόμα διασαφηνιστεί πλήρως. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της πιθανότητας εξέλιξης της NAFLD, μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με τη συνολική διάρκεια της παρουσίας της νόσου, παρά με την ηλικία του ατόμου αυτή καθαυτή.

Φύλο

Η πλειοψηφία των βιβλιογραφικών δεδομένων αναδεικνύει ένα ξεκάθαρο προβάδισμα του ανδρικού φύλου στον επιπολασμό της NAFLD.⁴⁵⁻⁴⁷ Το ανδρικό φύλο έχει επίσης συσχετιστεί θετικά με τα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, την παρουσία NASH, το βαθμό ηπατικής ίνωσης και το

ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς με NAFLD.^{33,48} Λιγότερες μελέτες έχουν συσχετίσει θετικά το γυναικείο φύλο με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης και ίνωσης,^{49,50} ενώ μια μόνο μελέτη υποστηρίζει ότι το γυναικείο φύλο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση NASH σε ασθενείς με ΜΣ.⁵¹ Αξίζει να αναφερθεί ότι ο επιπολασμός της νόσου έχει φανεί υψηλότερος στο ανδρικό φύλο μέχρι την ηλικία των 50ετών, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες η νόσος είναι εξίσου συχνή στο γυναικείο φύλο, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στην επιβαρυντική επίδραση της εμμηνόπαυσης στο μεταβολικό προφίλ των γυναικών.

Φυλή / εθνικότητα

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της NAFLD ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών φυλών και εθνικοτήτων. Οι Ισπανόφωνοι φαίνεται να εμφανίζουν τον υψηλότερο επιπολασμό της νόσου, ακολουθούμενοι από τους μη Ισπανόφωνους λευκούς, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά της νόσου παρατηρούνται στους Αφροαμερικανούς.^{17,52,53} Ο επιπολασμός της νόσου στους Ινδιάνους της Αμερικής και στους γηγενείς στην Αλάσκα κυμαίνεται από 0,4% έως 2%.^{54,55} Ο λόγος για τον οποίο παρατηρούνται αυτές οι φυλετικές διαφορές δεν είναι ακόμα ξεκάθαρος, ωστόσο το γενετικό υπόβαθρο των διαφόρων πληθυσμών σίγουρα εξηγεί ένα μεγάλο ποσοστό της διακύμανσης αυτής, όπως θα αναλυθεί και στη συνέχεια.

1.5.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Παχυσαρκία

Ο επιπολασμός της NAFLD σε παχύσαρκα άτομα είναι σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η πλειοψηφία των δεδομένων προέρχεται από μελέτες σε άτομα που υποβλήθηκαν σε επέμβαση βαριατρικής χειρουργικής κατά την οποία πραγματοποιήθηκε και βιοψία ήπατος, οι οποίες συνολικά προτείνουν ότι ο επιπολασμός της NAFLD και της NASH σε νοσογόνα παχύσαρκους πληθυσμούς κυμαίνεται από 30% έως 98% και από 10% έως 56% αντίστοιχα.⁵⁶⁻⁵⁸ Το υπερβάλλον σωματικό βάρος έχει επίσης φανεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ηπατικής ίνωσης.^{30,59}

Κατανομή σωματικού λίπους

Η κατανομή του σωματικού λίπους φαίνεται να παίζει ένα πιο σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου σε σχέση με τη συνολική λιπώδη μάζα σώματος. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός έχει φανεί πολύ ευαίσθητος σε λιπολυτικά ερεθίσματα, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή FFA στο ήπαρ, τα οποία με τη σειρά τους πυροδοτούν την ηπατική IR.⁶⁰ Το υπερβάλλον σπλαχνικό λίπος συσχετίζεται θετικά με την παρουσία ΣΔ2 και ΜΣ,⁶¹ ενώ έχει φανεί να συσχετίζεται θετικά με την IR ακόμα και σε φυσιολογικού βάρους άτομα.⁶² Επιπλέον, ο υποδόριος λιπώδης ιστός φαίνεται να διαδραματίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της NAFLD. Εξαιτίας της μεγαλύτερης μάζας του, συνεισφέρει περισσότερο από το σπλαχνικό λίπος στα κυκλοφορούντα FFA. Σε φυσιολογικού βάρους υγιή άτομα κατά τη μεταπορροφητική

(postabsorptive) φάση μόνο το 15% των FFA υπολογίζεται ότι προέρχεται από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό, ενώ το 75% προέρχεται από το άνω μέρος του σώματος και μόλις το 10% από τα κάτω άκρα.⁶³ Επιπλέον, το 59% των TG που συσσωρεύονται στο ήπαρ ασθενών με NAFLD προέρχεται από κυκλοφορούντα FFA, τα περισσότερα εκ των οποίων έχει φανεί ότι προέρχονται από μη σπλαχνικές πηγές.⁶⁴

Δυσλιπιδαιμία

Η παρουσία συγκεκριμένων τύπων δυσλιπιδαιμίας φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά με την παρουσία της NAFLD. Στη μελέτη των Marchesini και συν.⁶⁵ τα υψηλά επίπεδα TG και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης βρέθηκαν στο 64% και στο 30-42% των ατόμων με NAFLD αντίστοιχα. Δεδομένα από τη μελέτη των Assy και συν.⁶⁶ υποστηρίζουν ότι άτομα με σοβαρή υπερτριάκυλογλυκερολαιμία (TG > 500mg/dL) και μικτή υπερλιπιδαιμία (TG = 200 - 500mg/dl και LDL χοληστερόλη > 130mg/dl) εμφάνισαν 5-6 φορές υψηλότερη πιθανότητα παρουσίας NAFLD, ενώ σε άλλη μελέτη τιμές HDL χοληστερόλης <35mg/dL βρέθηκε να διπλασιάζουν, ενώ τιμές TG >200mg/dl βρέθηκε να τριπλασιάζουν την πιθανότητα παρουσίας της νόσου.⁶⁷

Σακχαρώδης διαβήτης

Πολύ στενή σχέση έχει παρατηρηθεί ανάμεσα στη NAFLD και το ΣΔ2. Ο επιπολασμός της NAFLD σε διαβητικούς ασθενείς ανέρχεται στο 60-70% αυτών, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με αυτό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό.^{68,69} Επιπλέον, η εξέλιξη της NAFLD φαίνεται να είναι πιο επιθετική σε διαβητικούς ασθενείς,^{9,70} ενώ ασθενείς με NAFLD και ΣΔ2 εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ολικής θνησιμότητας και θνησιμότητας σχετιζόμενης με την ηπατική νόσο συγκριτικά με ασθενείς με NAFLD χωρίς ΣΔ2.⁷¹

Μεταβολικό σύνδρομο

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή η NAFLD θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την ηπατική εκδήλωση του ΜΣ. Υπολογίζεται ότι το 90% των ατόμων με NAFLD έχει τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για ΜΣ ενώ το 33% εμφανίζει όλα τα χαρακτηριστικά του. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι άτομα με ΜΣ έχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ενδοηπατικού λίπους συγκριτικά με υγιή άτομα, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ.⁷² Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης 4401 φαινομενικά υγιών ατόμων βρέθηκε ότι οι συμμετέχοντες με ΜΣ είχαν 4-11 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν NAFLD σε μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 1,5 έτους.⁷³ Επιπλέον, στη μελέτη των Marchesini και συν.⁶⁵ με δείγμα 304 ασθενών με NAFLD, η παρουσία ΜΣ συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας NASH (ΣΛ=3,2, 95%ΔΕ=1,2-8,9) και προχωρημένης ηπατικής ίνωσης (ΣΛ=3,3, 95%ΔΕ=1,1-11,2), μετά από έλεγχο για το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ. Πρόσφατα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) προτάθηκε ως η εκδήλωση του ΜΣ στις ωοθήκες. Αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών προτείνουν ότι ο επιπολασμός της NAFLD σε ασθενείς με PCOS

ανέρχεται περίπου στο 50% αυτών, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο συγκριτικά με αυτό που παρατηρείται σε υγιείς γυναίκες.⁷⁴

Υπνική άπνοια

Η επαναλαμβανόμενη υποξία λόγω άπνοιας ύπνου, που παρατηρείται συχνά σε παχύσαρκα άτομα, φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της NAFLD.^{75,76} Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν επιβεβαιώσει ότι η υποξία επιδεινώνει και επιταχύνει την εξέλιξη της NASH, μέσω αύξησης της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν λιπογενετικά ένζυμα, μείωσης της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν λιπολυτικά ένζυμα και μείωσης της ινσουλινοευαισθησίας.⁷⁷

1.5.3 Γενετικοί παράγοντες

Το γεγονός ότι ο επιπολασμός της NAFLD ποικίλει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων και η παρατήρηση της ύπαρξης μεγάλου εύρους στη σοβαρότητα της νόσου μεταξύ ασθενών με παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, προτείνουν ότι γενετικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένειά της.⁴ Η παρατηρούμενη αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου σε άτομα της ίδιας οικογένειας επιβεβαιώνει τον παραπάνω ισχυρισμό.⁷⁸ Ο πιο σημαντικός γονιδιακός πολυμορφισμός που σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου είναι ο πολυμορφισμός του αλληλόμορφου I148M του γονιδίου PNPLA3 που κωδικοποιεί την αδιπονουτρίνη, πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των φωσφολιπασών που ομοιάζουν στην πατατίνη (patatin-like),^{79,80} ο οποίος έχει φανεί να διαταράσσει την ικανότητα γαλακτωματοποίησης των TG του ήπατος.⁸¹ Ο πολυμορφισμός αυτός είναι πιο συχνός στους Ισπανόφωνους, ενώ σπανιότερα παρατηρείται στους Καυκάσιους και στους Αφροαμερικανούς. Στους ομοζυγώτες για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, το περιεχόμενο του ήπατος σε λίπος έχει βρεθεί διπλάσιο και η πιθανότητα παρουσίας NASH τριπλάσια ($\Sigma\lambda=3,488$), συγκριτικά με αυτούς που δε φέρουν τον πολυμορφισμό.^{82,83} Αντίθετα, ένας άλλος πολυμορφισμός του ίδιου γονιδίου, ο S453I, που είναι πιο συχνός στους Αφροαμερικανούς αλλά σπάνιος στους Ισπανόφωνους, φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα ηπατικού λίπους. Οι δυο αυτοί πολυμορφισμοί υπολογίζεται ότι εξηγούν το 72% της διακύμανσης του επιπολασμού της νόσου μεταξύ των διαφόρων εθνικοτήτων.⁸² Άλλοι πολυμορφισμοί που φαίνεται να σχετίζονται με την παρουσία της νόσου εντοπίζονται στα γονίδια APOC3, NCAN, GCKR και LYPLAL1.⁸⁴

1.5.4 Συμπεριφορικοί παράγοντες

Διατροφή

Ο ρόλος των διαιτητικών συνηθειών στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD θα αναλυθεί στο κεφάλαιο 2.

Σωματική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα θεωρείται πλέον ακρογωνιαίος λίθος στην προσπάθεια για διατήρηση της υγείας, δεδομένου ότι ο προστατευτικός της ρόλος σε διάφορες παθήσεις όπως τα CVD και τα μεταβολικά νοσήματα είναι πια αποδεδειγμένος.⁸⁵ Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η άσκηση φαίνεται να προστατεύει από την ηπατική στεάτωση είναι η αύξηση της διάθεσης της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στους μύες και η μείωση της προσφοράς FFA στο ήπαρ, αναστέλλοντας έτσι τη συσσώρευσή τους, καθώς και η αύξηση της περιφερικής ινσουλινοευαισθησίας.⁸⁶ Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες μέχρι σήμερα επιχείρησαν να διερευνήσουν τη συσχέτιση ανάμεσα στη σωματική δραστηριότητα και την πιθανότητα παρουσίας NAFLD. Η πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζει ότι ασθενείς με NAFLD είναι λιγότερο σωματικά δραστήριοι σε σχέση με υγιείς εθελοντές και ότι η αυξημένη ενασχόληση με σωματικές δραστηριότητες συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ και το δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA (HOMA-IR).⁸⁷⁻⁹⁰ Οι συσχετίσεις αυτές αφορούν το σύνολο της ημερήσιας σωματικής δραστηριότητας, ανεξαρτήτως είδους (αεροβική-αναερόβια) και έντασης. Ωστόσο, στις περισσότερες μελέτες η συσχέτιση μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και της παρουσίας NAFLD έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική μετά από έλεγχο για την περιφέρεια μέσης και τα επίπεδα λεπτίνης ορού, υποδεικνύοντας το διαμεσολαβητικό ρόλο της κεντρικής εναπόθεσης λίπους στη μεταξύ τους σχέση.^{87,89}

Κάπνισμα

Σε συμφωνία με τα δεδομένα για τον επιβαρυντικό ρόλο της επαναλαμβανόμενης υποξίας στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD, το κάπνισμα έχει επίσης αναφερθεί σαν παράγοντας κινδύνου για την ηπατική στεάτωση, καθώς έχει φανεί να μεταβάλλει τη δραστηριότητα μορίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του λίπους, αναστέλλοντας την οξείδωση λιπαρών οξέων και ευνοώντας τη βιοσύνθεσή τους.^{91,92}

1.6 Παθογένεια

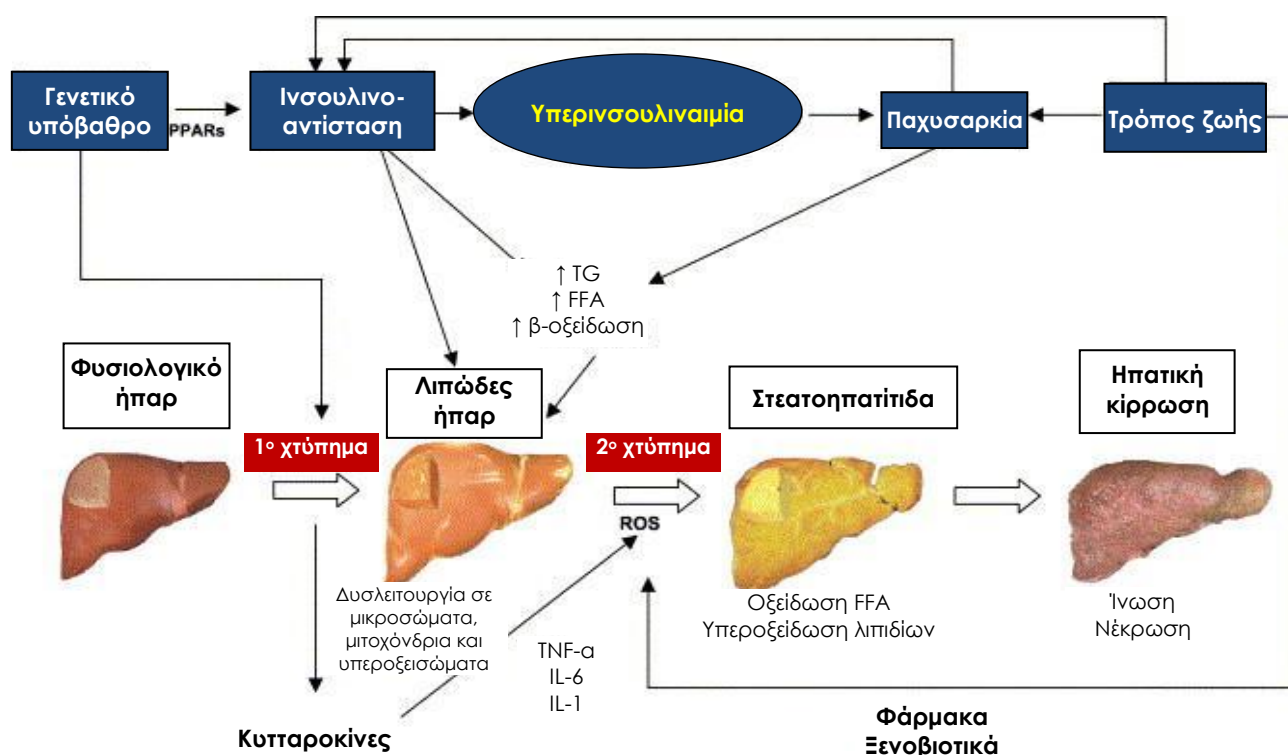
1.6.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η IR μπορεί να οριστεί ως μία κατάσταση, στην οποία υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης από το κανονικό χρειάζονται για να επιτευχθούν φυσιολογικές μεταβολικές απαντήσεις ή φυσιολογικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης αποτυγχάνουν να πετύχουν φυσιολογικές μεταβολικές απαντήσεις.⁹³ Πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων αναδεικνύει ότι η IR και η υπερινσουλιναμία διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της NAFLD, ενώ επιπλέον έχουν φανεί να σχετίζονται σημαντικά και με την εξέλιξη της νόσου.⁹⁴ Φυσιολογικά, κατά το μεταγευματικό στάδιο η ινσουλίνη παράγεται από τα β κύτταρα του παγκρέατος και η δράση της έγκειται στην υποκίνηση της μεταφοράς της γλυκόζης στους ινσουλινο-

εξαρτώμενους ιστούς (σκελετικοί μύες και λιπώδης ιστός) με στόχο τη χρησιμοποίησή της για παραγωγή ενέργειας, καθώς και στην αναστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, δεδομένου του ότι ο οργανισμός πλέον δεν απαιτεί τον ενδογενή καταβολισμό πηγών ενέργειας.⁹⁵ Επί παρουσίας IR, η μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς εκτρέπει τη γλυκόζη στο ήπαρ, όπου η ινσουλίνη συνεχίζει να διεγείρει τη de novo λιπογένεση (DNL), μεταβολική οδό που μετατρέπει τη γλυκόζη σε λιπαρά οξέα. Επιπλέον, η μειωμένη αναστολή της περιφερικής λιπόλυσης αυξάνει τη ροή FFA στο ήπαρ. Σαν αποτέλεσμα, η συγκέντρωση FFA στο ήπαρ αυξάνεται σημαντικά προωθώντας τη διεγερόμενη από την ινσουλίνη εστεροποίησή τους σε TG και την εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης.⁹⁶

1.6.2 Υπόθεση 2 χτυπημάτων

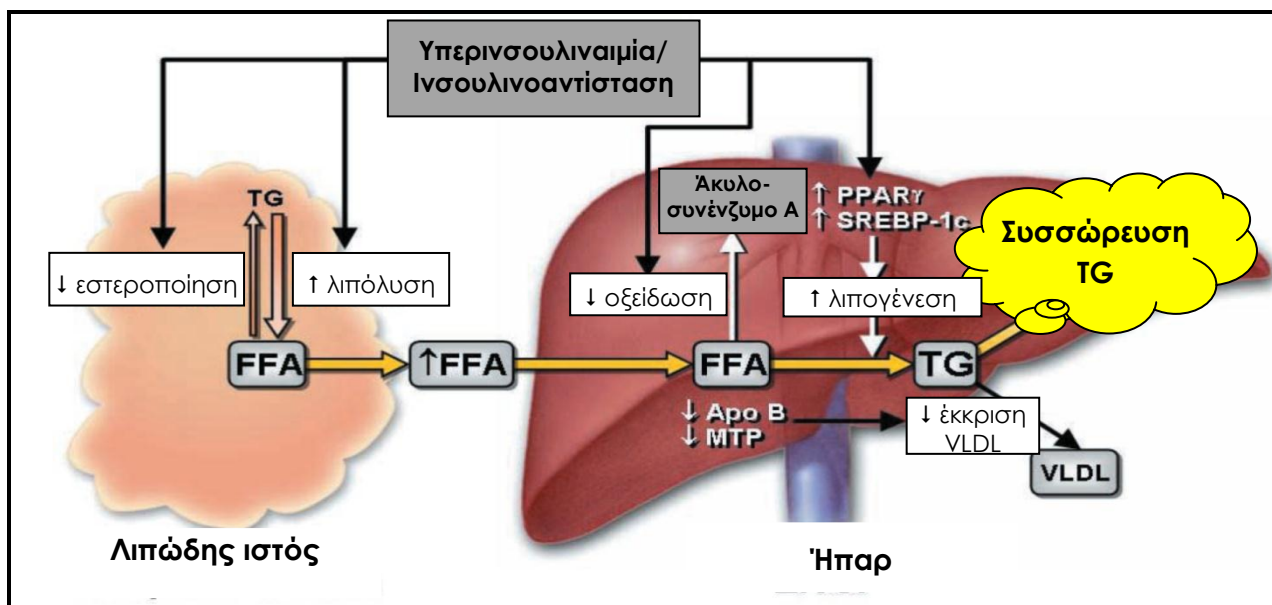
Το ευρέως αποδεκτό μοντέλο που εξηγεί την εμφάνιση της NAFLD και την εξέλιξή της από SS σε NASH είναι η υπόθεση των 2 χτυπημάτων (two-hit hypothesis) (Σχήμα 3). Το "πρώτο χτύπημα" αποτελεί τη συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα και η IR είναι ο παθογενετικός παράγοντας-κλειδί για την ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης. Το "δεύτερο χτύπημα" οδηγεί σε ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, φλεγμονή και ίνωση ενώ οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για αυτό περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες και την επακόλουθη υπεροξείδωση των λιπιδίων, τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.⁹⁷



Σχήμα 3. Η επικρατούσα άποψη για την εμφάνιση της ηπατικής στεάτωσης και την εξέλιξή της σε NASH και τελικά σε ηπατική κίρρωση (μετάφραση από Portincasa και συν.⁹⁸). Συνοτομογραφίες: PPARs = υποδοχείς που ενεργοποιούνται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων, TG = τριακυλογλυκερόλες, FFA = ελεύθερα λιπαρά οξέα, TNF-α = παράγοντας νέκρωσης όγκων α, IL-6 = ιντερλευκίνη 6, IL-1 = ιντερλευκίνη 1, ROS = ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.

Πρώτο χτύπημα

Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ οφείλεται σε μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ προσφοράς-απομάκρυνσης και σχηματισμού-διάσπασης των ηπατικών TG (**Σχήμα 4**). Οι πιθανές πηγές των λιπιδίων που μπορούν να συνεισφέρουν στο λιπώδες ήπαρ περιλαμβάνουν τη δεξαμενή των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού (NEFA), τα λιπαρά οξέα που δημιουργούνται εκ νέου στο ήπαρ μέσω της DNL και τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από την τροφή και προσλαμβάνονται από το ήπαρ μέσω των υπολειμμάτων των χυλομικρών.



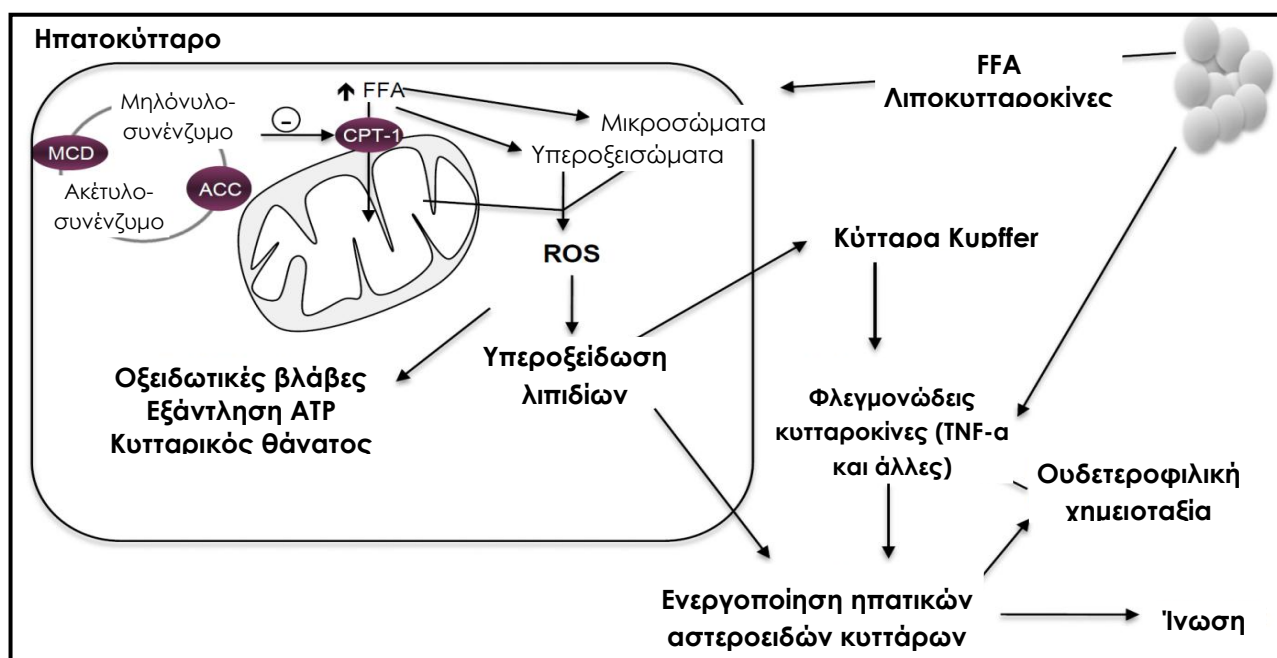
Σχήμα 4. Ανάπτυξη της μη αλκοολικής ηπατικής στεατώσεως (μετάφραση από Adams και συν.⁴⁰). Συνοτομογραφίες: TG = τριακυλογλυκερόλες, FFA = ελεύθερα λιπαρά οξέα, PPAR γ = υποδοχέας που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων γ , SREBP-1c = πρωτεΐνη που δεσμεύεται σε στοιχείο απόκρισης στερολών 1c, VLDL = λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας, ApoB = απολιποπρωτεΐνη B, MTP = μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριακυλογλυκερολών.

Περίπου το 60-80% των ηπατικών TG προέρχεται από τα κυκλοφορούντα FFA. Λόγω της IR, η ανασταλτική επίδραση της ινσουλίνης στην περιφερική λιπόλυση εξασθενεί, αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα των FFA στο ήπαρ. Επιπλέον, Το 25% των ηπατικών TG προέρχονται από τη DNL.⁶⁴ Η DNL περιλαμβάνει ένζυμα τα οποία ρυθμίζονται σε μεταγραφικό επίπεδο από τον υποδοχέα που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων γ (PPAR γ) και την πρωτεΐνη που δεσμεύεται σε στοιχείο απόκρισης στερολών 1c (SREBP-1c), μεταγραφικοί παράγοντες ο οποίοι ρυθμίζονται θετικά από την ινσουλίνη και κατ' επέκταση ενεργοποιούνται από την υπερινσουλιναίμία. Τέλος, η διαιτητική πρόσληψη λίπους είναι υπεύθυνη για το 15% των προσφερόμενων λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Όσον αφορά στην απομάκρυνση των λιπιδίων από το ήπαρ, αυτά εξάγονται μέσω των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), οι οποίες σχηματίζονται μετά από την ενσωμάτωση των TG στην απολιποπρωτεΐνη B (Apo B) μέσω της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς TG (MTP). Η μείωση της δραστηριότητας της MTP και η διαταραγμένη σύνθεση και έκκριση της Apo B δυσχεραίνουν

την εξαγωγή του ηπατικού λίπους και ευνοούν περαιτέρω την ηπατική στεάτωση.⁴⁰ Αξίζει να αναφερθεί, ότι το πρώτο αυτό στάδιο της ηπατικής στεάτωσης δε θεωρείται απαραίτητα παθολογικό. Δεδομένα από in vivo μελέτες υποστηρίζουν ότι η συσσώρευση TG στο ήπαρ ενδεχομένως να δρα προστατευτικά, μειώνοντας την ποσότητα των FFA και την επερχόμενη υπεροξείδωσή τους, παρέχοντας έτσι προστασία από το οξειδωτικό στρες.⁹⁹ Ωστόσο, σύμφωνα με την υπόθεση των 2 χτυπημάτων, η ηπατική στεάτωση πιστεύεται ότι καθιστά το ήπαρ πιο επιρρεπές στην εμφάνιση NASH.^{4,100}

Δεύτερο χτύπημα

Μία διαταραχή στην προοξειδωτική/αντιοξειδωτική ισορροπία του οργανισμού οδηγεί στο οξειδωτικό στρες. Πολλές πιθανές πηγές οξειδωτικού στρες έχουν αναγνωριστεί και περιλαμβάνουν ποικίλες μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες, το ηπατικό κυτόχρωμα CYP2E1 και τα στρατολογημένα φλεγμονώδη κύτταρα. Οι μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες αναφέρονται σε δομικά τραύματα, διαγραφή μιτοχονδριακού DNA, μειωμένη δραστηριότητα των συμπλόκων της αναπνευστικής αλυσίδας και διαταραγμένη μιτοχονδριακή β-οξείδωση.¹⁰¹ Οι συνέπειες του οξειδωτικού στρες είναι η υπεροξείδωση των λιπιδίων, η έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, η ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων και ο εκφυλισμός, η ίνωση, η νέκρωση και η απόπτωση των ηπατοκυττάρων (Σχήμα 5).



Σχήμα 5. Μηχανισμοί που οδηγούν σε ηπατοκυτταρική δυσλειτουργία, φλεγμονή και ίνωση στη NASH (μετάφραση από Rolo και συν.¹⁰⁰). Συντομογραφίες: FFA = ελεύθερα λιπαρά οξέα, CPT-1 = παλμιτόυλοτρανσφεράση της καρνιτίνης 1, TNF-α = παράγοντας νέκρωσης όγκων α, ACC = καρβοξυλάση του ακέτυλο-συνενζύμου Α, MCD = αποκαρβοξυλάση του μηλόνυλο-συνενζύμου Α, ROS = ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.

Στους μηχανισμούς που οδηγούν σε αυξημένη μιτοχονδριακή β-οξείδωση περιλαμβάνονται η αύξηση της ηπατικής πρόσληψης και σύνθεσης των FFA, που οδηγεί σε

ενεργοποίηση του ηπατικού PPAR- α , ο οποίος με τη σειρά του επάγει την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν στη β -οξείδωση, καθώς και η αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου παλμιτοϋλοτρανσφεράση της καρνιτίνης 1 (CPT-1), το οποίο εμπλέκεται στην είσοδο των μακράς αλυσού λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια, γεγονός απαραίτητο για την έναρξη της οξείδωσής τους.^{102,103} Οι δομικές μιτοχονδριακές ανωμαλίες έγκεινται στη μεγέθυνση και διόγκωση των μιτοχονδρίων, ενώ επιπλέον ο αριθμός τους μειώνεται σημαντικά. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στις παραπάνω διαταραχές περιλαμβάνουν κυρίως την υπέρμετρη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και την αυξημένη έκφραση του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF- α).¹⁰⁴ Οι ROS πυροδοτούν την υπεροξείδωση λιπιδίων η οποία συντελεί στην παραγωγή μηλονυλοδιαλδεΰδης και υδροξυευννεανάλης, μόρια που προσδένονται σε πρωτεΐνες των ηπατοκυττάρων και προκαλούν ανοσολογική απόκριση, σύνθεση κολλαγόνου και ουδετεροφιλική χημειοταξία.¹⁰⁵ Το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί επιπλέον τον πυρηνικό παράγοντα κB (NF κB), ένα μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος με τη σειρά του αυξάνει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, προωθώντας τον ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, την ουδετεροφιλική χημειοταξία και την ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων.¹⁰⁶

1.6.4 Κυτταροκίνες λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός αναγνωρίζεται πλέον όχι μόνο σαν μια απλή αποθήκη ενέργειας αλλά σαν ένα ενδοκρινές όργανο που συμμετέχει σε ποικίλα μονοπάτια μεταγωγής σήματος εκκρίνοντας λιποκυτταροκίνες.¹⁰⁷ Οι τελευταίες αποτελούν πεπτίδια, τα οποία συμμετέχουν σε ποικίλες μεταβολικές και φλεγμονώδεις οδούς και εμπλέκονται στην παθογένεια της NAFLD. Η πλειοψηφία των βιβλιογραφικών δεδομένων αναδεικνύει τον προστατευτικό ρόλο της αδιπονεκτίνης και τον επιβαρυντικό ρόλο των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, TNF- α και ιντερλευκίνης-6 (IL-6) στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου.

Η αδιπονεκτίνη κατέχει κεντρικό ρόλο στον ηπατικό μεταβολισμό του λίπους, προωθώντας τη β -οξείδωση των λιπαρών οξέων και αναστέλλοντας τη συσσώρευσή τους στα ηπατοκύτταρα, οδηγώντας σε μείωση του ενδοηπατικού λίπους και σε βελτίωση της ηπατικής IR.¹⁰⁸ Επιπλέον, προστατεύει τα ηπατοκύτταρα από τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση, μειώνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα κύτταρα Kupffer και αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων.¹⁰⁹ Τα επίπεδά της στον ορό έχουν βρεθεί μειωμένα σε ασθενείς με NAFLD συγκριτικά με υγιείς εθελοντές,¹¹⁰ ενώ ποικίλοι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της είναι πιο συχνοί σε ασθενείς με NAFLD συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου.¹¹¹ Τέλος, σε μια πρόσφατη μελέτη με δείγμα 82 ασθενών με επιβεβαιωμένη μέσω βιοψίας NAFLD, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού συσχετίστηκαν αρνητικά με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης, ενώ τιμές αδιπονεκτίνης ορού <23 ng/ml συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας NASH.¹¹²

Πληθώρα δεδομένων αναδεικνύει ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες εμπλέκονται στην παθογένεια της NAFLD. Ο TNF-α μειώνει την ινσουλινοευαίσθητη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα, ενώ παράλληλα διεγείρει την παραγωγή χημειοτακτικών μορίων από τα προλιποκύτταρα γεγονός που οδηγεί σε επιστράτευση μακροφάγων. Η IL-6 προωθεί την ηπατική IR, έχει προφλεγμονώδη δράση, ενισχύει την ηπατική σύνθεση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και προκαλεί την ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer, οδηγώντας σε ηπατική ίνωση.⁴ Επιπλέον, τόσο ο TNF-α όσο και η IL-6 προωθούν την IR, ενεργοποιώντας τον NFκΒ και αυξάνοντας την έκφραση των ηπατικών καταστολέων της σηματοδότησης των κυτταροκινών (SOCS), οι οποίοι προκαλούν αύξηση στο ρυθμιστή κλειδί της σύνθεσης λιπαρών οξέων στο ήπαρ, τον SREBP-1c, συμβάλλοντας έτσι στην ηπατική στεάτωση.¹¹³ Τέλος, τα επίπεδα τόσο του TNF-α όσο και της IL-6 έχουν βρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με NAFLD συγκριτικά με υγιείς εθελοντές, υπογραμμίζοντας την εμπλοκή τους στην παθογένεια της νόσου.^{114,115}

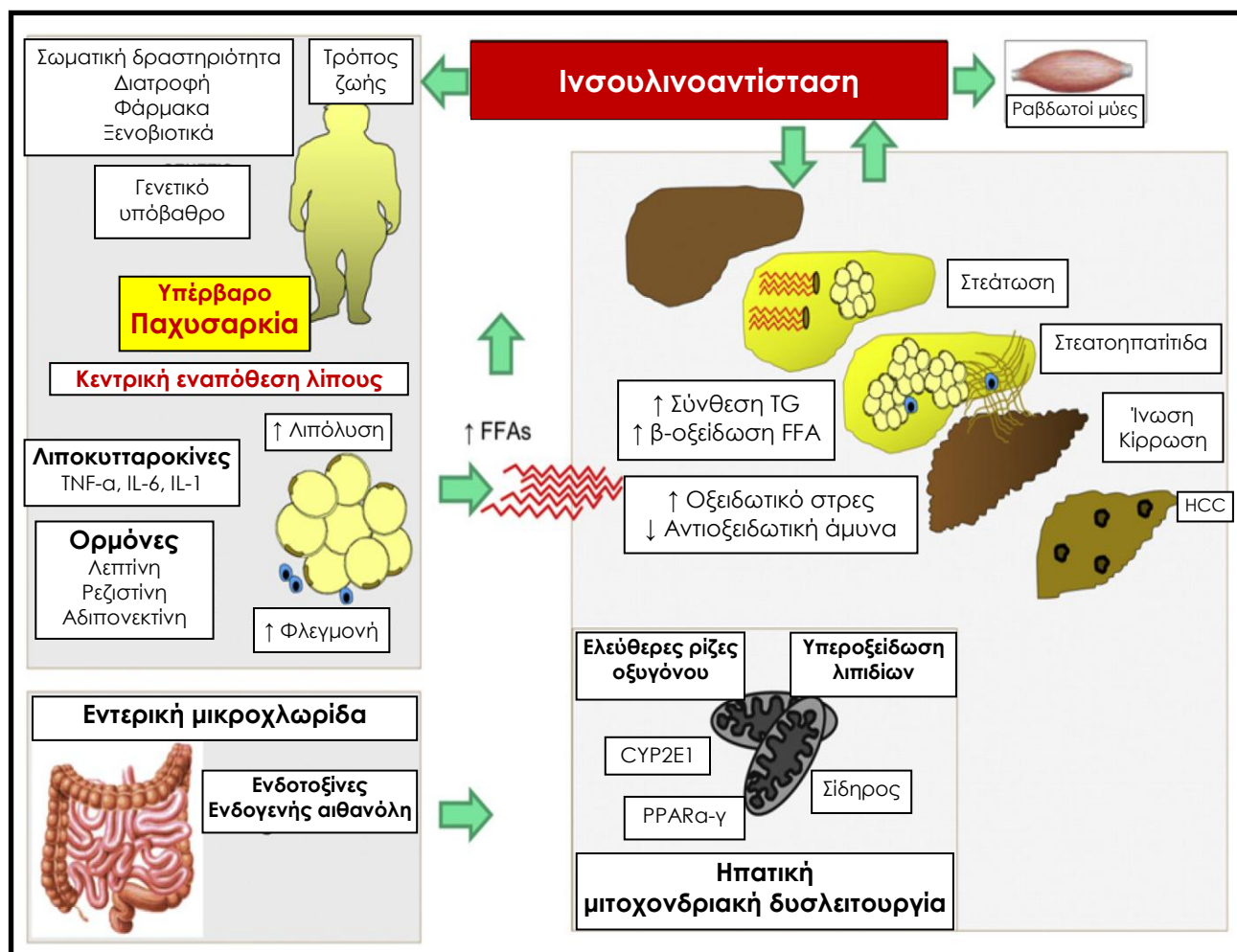
1.6.5 Άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί

Πολλά δεδομένα αναφέρουν ότι το **σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης** είναι ένας κύριος διαμορφωτής της IR. Η αγγειοτενσίνη II, η οποία παράγεται από το λιπώδη ιστό, έχει βρεθεί αυξημένη στον ορό παχύσαρκων ατόμων, διεγείρει τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα και εμφανίζει προ-ινώδη δράση.¹¹⁶ Μάλιστα, κλινικές μελέτες αναδεικνύουν ότι η θεραπεία με ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία και τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με NAFLD.⁶

Ο **ηπατικός σίδηρος** έχει επίσης διερευνηθεί ως προς το ρόλο του στην παθογένεια της νόσου. Παλαιότερες μελέτες υποστήριξαν ότι η IR και η ηπατική ίνωση σχετίζονταν θετικά με τα επίπεδα ηπατικού σιδήρου,^{117,118} και ο μηχανισμός της διαμεσολαβούμενης από το σίδηρο ηπατικής βλάβης περιελάμβανε το οξειδωτικό στρες και την υπερινσουλιναίμια. Ωστόσο, περισσότερες πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα ηπατικού σιδήρου δε συνεισφέρουν σημαντικά στην ανάπτυξη ηπατικής ίνωσης στην πλειοψηφία των ασθενών.¹¹⁹

Τέλος, η **εντερική βακτηριακή υπερανάπτυξη** φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια της NAFLD.^{120,121} Η εντερική μικροχλωρίδα έχει την ικανότητα να παράγει αξιοσημείωτες ποσότητες αιθανόλης και ακεταλδεϋδης, ενώσεις που καταλήγουν στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας και πυροδοτούν την ηπατική στεάτωση.¹²² Επιπλέον η παραγωγή λιποπολυσακχαριτών, TNF-α και τοξινών από την εντερική μικροχλωρίδα προωθεί την παραγωγή ROS και ενεργοποιεί την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού, οδηγώντας στην εμφάνιση NASH.¹²³ Μάλιστα, πρόσφατα τα επίπεδα IgG πλάσματος εναντίον ενδοτοξινών βρέθηκαν υψηλότερα σε ασθενείς με NASH επιβεβαιωμένης μέσω βιοψίας ήπατος, συγκριτικά με υγιείς εθελοντές.¹²⁴ Αυτός ο παθογενετικός μηχανισμός υποστηρίζεται από κάποιες μελέτες σε πειραματόζωα,¹²⁵ και σε ανθρώπους,^{126,127} που προτείνουν τη χρήση προβιοτικών σαν πιθανούς θεραπευτικούς παράγοντες για τη NAFLD, ωστόσο χρίζει περαιτέρω διερεύνησης.

Συνοψίζοντας, στο **Σχήμα 2** απεικονίζεται η υπόθεση πολλαπλών χτυπημάτων (multiple-hit hypothesis) σύμφωνα με την οποία το γενετικό υπόβαθρο, ο τρόπος ζωής, η IR, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η εντερική μικροχλωρίδα και διάφοροι άλλοι παράγοντες δρουν συνεργιστικά για την εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD.¹²⁰



Σχήμα 2. Το πολύπλοκο σενάριο που περιλαμβάνει τους πιο σημαντικούς παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση NAFLD/NASH και στην εξέλιξη τους (μετάφραση από Krawczyk και συν.¹²⁰). Συνοτομογραφίες: FFA = ελεύθερα λιπαρά οξέα, TG = τριακυλογλυκερόλες, TNF-α = παράγοντας νέκρωσης όγκων α, IL = ιντερλευκίνη, CYP2E1 = κυτόχρωμα P450 2E1, PPARα-γ = υποδοχείς που ενεργοποιούνται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξυσωμάτων α-γ, HCC = ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

1.7 Αντιμετώπιση

Παρότι η γνώση σχετικά με τους παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση της NAFLD αυξάνεται συνεχώς, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κάποια εδραιωμένη θεραπεία για τη νόσο. Ως εκ τούτου, οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις στρέφονται προς την καταπολέμηση των παραγόντων κινδύνου για CVD και τη βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων που εμπλέκονται στην εξέλιξη της νόσου. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, οι ασθενείς με NASH απαιτούν εντατική θεραπεία, δεδομένης της επιθετικής της εξέλιξης, ενώ οι ασθενείς με SS συνήθως αντιμετωπίζονται λιγότερο επιθετικά μέσω συμβουλευτικής για αλλαγή

του τρόπου ζωής και παρακολούθησης για την πορεία της νόσου. Οι μέχρι σήμερα μελέτες για την αντιμετώπιση της NAFLD έχουν επικεντρωθεί στην τροποποίηση του τρόπου ζωής, στη φαρμακοθεραπεία και στη χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.¹²⁸

1.7.1 Απώλεια βάρους

Η απώλεια βάρους μέσω θερμιδικού περιορισμού, σωματικής δραστηριότητας, φαρμακευτικής αγωγής ή συνδυασμού αυτών έχει προταθεί ως θεραπεία για τη NAFLD, καθώς συντελεί σε μείωση των κυκλοφορούντων FFA, βελτίωση της περιφερικής IR και βελτίωση του προφίλ των λιποκυτταροκινών, οδηγώντας σε μείωση της τοπικής φλεγμονής στο λιπώδη ιστό και το ήπαρ.¹²⁹ Μέχρι σήμερα ένας μικρός αριθμός τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών (RCTs) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της απώλεια βάρους στη θεραπεία της NAFLD, ενώ ακόμα λιγότερες είναι οι RCTs που αξιολόγησαν τη βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας μετά την όποια απώλεια βάρους.

Αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης¹³⁰ που συμπεριέλαβε 8 RCTs (373 εθελοντές, 39% διαβητικοί) προτείνουν ότι η απώλεια βάρους σε ασθενείς με NAFLD οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας, της ηπατικής στεάτωσης (προσδιορισμένης απεικονιστικά), του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR, της γλυκόζης νηστείας και του λιπιδαιμικού προφίλ. Οι RCTs που συμπεριέλαβαν παρέμβαση με ορλιστάτη, ενός αναστολέα των εντερικών λιπασών που οδηγεί σε δυσασπορρόφηση λίπους, προτείνουν ότι η χρήση της είναι ασφαλής στην πλειοψηφία των ασθενών, ωστόσο δεν επέφερε κάποια επιπλέον βελτίωση σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες και στην ηπατική ιστολογία πέραν της διαιτητικής παρέμβασης. Όσον αφορά στο βέλτιστο βαθμό απώλειας βάρους για την αντιμετώπιση της NAFLD, τα αποτελέσματα 4 από τις συμπεριληφθείσες στη μετα-ανάλυση RCTs με δεδομένα βιοψίας ήπατος προτείνουν ότι μια απώλεια βάρους της τάξης του $\geq 5\%$ ήταν ικανή να βελτιώσει την ηπατική στεάτωση, ωστόσο μια μεγαλύτερη απώλεια βάρους της τάξης του $\geq 7\%$ οδήγησε επιπλέον σε βελτίωση του δείκτη NAS (NAFLD Activity Score), ο οποίος αξιολογεί το βαθμό ηπατικής στεάτωσης, ηπατικής φλεγμονής και ηπατοκυτταρικής διόγκωσης. Αξίζει να αναφερθεί ότι απώλεια βάρους 7% επιτεύχθηκε από $<50\%$ των ασθενών στις 4 αυτές κλινικές δοκιμές, γεγονός που προτείνει ότι ένας τέτοιος στόχος ενδεχομένως να μην είναι εφικτός για το σύνολο των ασθενών. Τέλος, δυο από τις συμπεριληφθείσες στη μετα-ανάλυση μελέτες υποστήριξαν ότι δεν υπάρχει επιπλέον όφελος στη βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας με απώλεια βάρους $>10\%$. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η ταχεία απώλεια βάρους ($>2\text{kg}/\text{εβδομάδα}$) μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ηπατικής ιστολογίας, πιθανότατα λόγω του ότι η ταχεία κινητοποίηση του λίπους αυξάνει την διαθεσιμότητα των FFA στο ήπαρ.¹³¹

Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι μια απώλεια βάρους της τάξης του 5-10% είναι αποτελεσματική και ασφαλής για τους περισσότερους ασθενείς με NAFLD. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης ένωσης για τη

μελέτη των ηπατικών νοσημάτων (ASSLD), η απώλεια βάρους μέσω υποθερμιακής διαίτας ή συνδυασμού της με άσκηση είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης (Strength-1, Evidence-A).¹³² Μάλιστα, αναφέρεται ότι ενώ μια απώλεια βάρους της τάξης του 3-5% μπορεί να επιτύχει τη βελτίωση αυτή, μια ακόμα μεγαλύτερη απώλεια έως και 10% είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της ηπατικής νεκροφλεγμονής (Strength-1, Evidence-B).

1.7.2 Σωματική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα φαίνεται να επιδρά σε διάφορους παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της NAFLD. Παρεμβατικές μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα έχουν τονίσει την ευεργετική της επίδραση στη μείωση του σωματικού βάρους, του σωματικού λίπους και της IR, στη μείωση του κοιλιακού και υποδόριου λιπώδους ιστού ανεξάρτητα από αλλαγές στο ΔΜΣ και στην επακόλουθη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, στην αναστολή της σύνθεσης και στην προώθηση της οξείδωσης λιπιδίων στο ήπαρ, καθώς και στη βελτίωση του προφίλ των λιποκυτταροκινών ορού.¹³³

Αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης¹³⁰ που συμπεριέλαβε 4 RCTs προτείνουν ότι ένα εντατικό πρόγραμμα άσκησης υπερτερεί έναντι της μη παρέμβασης στη μείωση του ενδοηπατικού λίπους (προσδιορισμένου απεικονιστικά), της ALT, της περιφέρειας μέσης, του HOMA-IR, της γλυκόζης νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της LDL χοληστερόλης και των TG πλάσματος. Μάλιστα, οι ευεργετικές αυτές δράσεις της άσκησης δεν αποδόθηκαν στην απώλεια βάρους. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα παρεμβατικές μελέτες που να έχουν διερευνήσει την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στη βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζεται και στις κατευθυντήριες οδηγίες της ASSLD, σύμφωνα με τις οποίες η άσκηση σε ενήλικες ασθενείς με NAFLD είναι ικανή να μειώσει την ηπατική στεάτωση, ωστόσο η ικανότητα της να βελτιώσει άλλες παραμέτρους της ηπατικής ιστολογίας παραμένει άγνωστη (Strength-1, Evidence-B).¹³²

1.7.3 Σύσταση διαίτας

Πέρα από το θερμιδικό περιορισμό, ο ρόλος της σύστασης της διαίτας στην αντιμετώπιση της NAFLD έχει διερευνηθεί σε κάποιες RCTs, με έμφαση στη σύγκριση της αποτελεσματικότητας διαιτών χαμηλών σε λιπίδια και χαμηλών σε υδατάνθρακες. Το διαιτητικό λίπος συνεισφέρει στην προσφορά FFA στο ήπαρ, συνεπώς ο περιορισμός του ενδεχομένως να προστατεύει από την υπερπροσφορά λιπιδίων στα ηπατοκύτταρα. Επιπλέον, δίαιτες χαμηλές σε λιπίδια έχουν φανεί ευεργετικές για το καρδιαγγειακό σύστημα, γεγονός που τις καθιστά πρώτη επιλογή μέχρι σήμερα για ασθενείς με CVD και ΜΣ.⁹⁶ Από την άλλη πλευρά, οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων έχουν κεντρίσει πρόσφατα το ερευνητικό ενδιαφέρον και ο μηχανισμός της ευεργετικής τους δράσης περιλαμβάνει τη μείωση της DNL και την επακόλουθη ενίσχυση της β-οξείδωσης λιπαρών οξέων.¹³⁴

Αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης¹³⁰ που συμπεριέλαβε 3 RCTs προτείνουν ότι και οι δύο τύποι δίαιτας είναι εξίσου αποτελεσματικοί στη μείωση των ηπατικών ενζύμων, του ενδοηπατικού λίπους (προσδιορισμένου απεικονιστικά), του HOMA-IR, των TG, της αρτηριακής πίεσης, της CRP και στην αύξηση της αδιπονεκτίνης. Ωστόσο, μια δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων επέφερε μεγαλύτερη μείωση στην περιφέρεια μέσης και στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ενώ μια δίαιτα χαμηλή σε λιπίδια οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της LDL και μεγαλύτερη αύξηση της HDL χοληστερόλης. Οι επιδράσεις αυτές μάλιστα φάνηκαν να είναι ανεξάρτητες από την απώλεια βάρους. Ωστόσο, ελλιπή είναι και σε αυτήν την περίπτωση τα δεδομένα για την επίδραση της σύστασης της δίαιτας στη βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας.

Τέλος, δύο μελέτες μέχρι σήμερα επιχείρησαν να διερευνήσουν το ρόλο μιας κετογονικού τύπου δίαιτας (<20g υδατανθράκων/ημέρα) στην αντιμετώπιση της NAFLD. Στην πιλοτική μελέτη των Tandler και συν.¹³⁵ 5 ασθενείς με NASH υποβλήθηκαν σε μια κετογονικού τύπου δίαιτα για έξι μήνες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μέση απώλεια βάρους 13kg και σημαντική βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας (μείωση της ηπατικής στεάτωσης, φλεγμονής και ίνωσης) σε 4 από τους 5 εθελοντές στο τέλος της παρέμβασης. Σε μεταγενέστερη μη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή των Browning και συν.¹³⁶ η επίδραση μιας κετογονικού τύπου δίαιτας χωρίς θερμιδικό περιορισμό συγκρίθηκε με αυτήν μιας ισορροπημένης δίαιτας θερμιδικού περιορισμού (1200-1500kcal/d) σε 18 ασθενείς με NAFLD για μόλις δύο εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι δύο δίαιτες οδήγησαν σε παρόμοια απώλεια βάρους (4-5 kg), ωστόσο η κετογονικού τύπου δίαιτα επέφερε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των ενδοηπατικών TG, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω μαγνητικής φασματοσκοπίας. Παρά το γεγονός ότι τα πρώιμα αυτά αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά, αρκετοί προβληματισμοί εγείρονται αναφορικά με την υιοθέτηση τέτοιων διατροφών στην κλινική πράξη. Η μακροχρόνια υπεροχή τους έναντι μιας κλασικής υποθερμιδικής δίαιτας σε παραμέτρους ηπατικής λειτουργίας δεν έχει αποδειχθεί, η επιβαρυντική τους επίδραση σε άλλες παραμέτρους (λιπιδαιμικό προφίλ, νεφρική λειτουργία) χρίζει προσοχής, ενώ η προσκόλληση των ασθενών σε αυτές έχει βρεθεί μικρή.⁹⁶

1.7.4 Συμπληρωματική χορήγηση επιλεγμένων θρεπτικών συστατικών

Η συμπληρωματική χορήγηση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών με ηπατοπροστατευτική δράση έχει επίσης διερευνηθεί ως μέρος της αντιμετώπισης της NAFLD, με το μεγαλύτερο όγκο της πληροφόρησης να αφορά σε αντιοξειδωτικά συστατικά της δίαιτας και στα ω-3 λιπαρά οξέα.

Δεδομένης της συμμετοχής του οξειδωτικού στρες στην παθογένεια της NAFLD η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών θεωρήθηκε αρχικά ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την αντιμετώπιση της νόσου. Στη μετα-ανάλυση των Musso και συν.¹³⁰ συμπεριλήφθηκαν 15 RCTs (1141 εθελοντές, 9% διαβητικοί) που διερεύνησαν την πιθανή θέση των αντιοξειδωτικών στη θεραπεία της NAFLD, με μεγάλη ετερογένεια ως προς το δείγμα, τη διάρκεια της παρέμβασης, τη

δοσολογία και τον τύπο των αντιοξειδωτικών (βιταμίνη E, βιταμίνη C, βηταΐνη, N-ακέτυλο-κυστεΐνη, σιλυβίνη, φωσφολιποειδή και συνδυασμοί τους). Η χορήγηση των παραπάνω αντιοξειδωτικών δε φάνηκε να έχει επίδραση σε σωματικό βάρος, περιφέρεια μέσης, γλυκόζη νηστείας, HOMA-IR, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη και TG. Επιπλέον, τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα 7 RCTs (685 εθελοντές, 4% διαβητικοί) με δεδομένα βιοψίας ήπατος δεν ανέδειξαν κάποια σημαντική επίδρασή τους στην ηπατική ιστολογία. Παρόλα αυτά, όταν στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο 5 RCTs στις οποίες χορηγήθηκε αποκλειστικά βιταμίνη E παρατηρήθηκε μια μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ηπατική στεάτωση και φλεγμονή αλλά όχι στην ηπατική ίνωση.

Αναφορικά με τα ω-3 λιπαρά οξέα, η θετική τους επίδραση στα επίπεδα TG καθώς και η αντιφλεγμονώδης τους δράση τα καθιστά δυνητικό θεραπευτικό παράγοντα για τη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης και φλεγμονής. Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Musso και συν.¹³⁰ 5 RCTs (303 εθελοντές) μέχρι σήμερα εξέτασαν τη συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη μείωση της ALT και τη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης (προσδιορισμένης απεικονιστικά), ενώ στη μοναδική μελέτη με δεδομένα βιοψίας ήπατος παρατηρήθηκε μείωση του ενδοηπατικού λίπους αλλά καμία σημαντική επίδραση σε άλλα ιστολογικά χαρακτηριστικά του ήπατος. Επιπλέον, η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων οδήγησε σε βελτίωση του HOMA-IR, των TG και της LDL χοληστερόλης, ενώ δεν είχε σημαντική επίδραση στο σωματικό βάρος, στην περιφέρεια μέσης, στην αρτηριακή πίεση, στην LDL χοληστερόλη και στη CRP. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην πλειοψηφία των παραπάνω μελετών τα ω-3 λιπαρά οξέα χορηγήθηκαν σε δόσεις ≥ 2 g/ημέρα, ποσότητα που μάλλον είναι απίθανο να καλυφθεί μέσω μιας συνήθους δίαιτας.

1.7.5 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Αντιδιαβητικά δισκία

Δεδομένου του ότι η IR αποτελεί κύριο παθογενετικό μηχανισμό στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD, η χορήγηση από του στόματος αντιδιαβητικών δισκίων χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως ως μέρος της θεραπείας της νόσου. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα περιλαμβάνουν τη μετφορμίνη και τις θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες (TZDs). Αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης¹³⁰ που συμπεριέλαβε 11 RCTs (671 εθελοντές, 27% διαβητικοί, 6 RCTs με δεδομένα βιοψίας ήπατος) προτείνουν ότι η θεραπεία με μετφορμίνη οδήγησε σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, της περιφέρειας μέσης, του HOMA-IR, της γλυκόζης νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και σημαντική αύξηση της αδιπονεκτίνης και της HDL χοληστερόλης, ωστόσο δεν είχε σημαντική επίδραση σε ιστολογικά χαρακτηριστικά του ήπατος, στην LDL χοληστερόλη, στα TG, στην αρτηριακή πίεση και στη CRP. Στην ίδια μετα-ανάλυση¹³⁰ τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα 11 RCTs (862 εθελοντές, 38% διαβητικοί, 7 RCTs με δεδομένα βιοψίας ήπατος) προτείνουν ότι η θεραπεία με TZDs είναι

αποτελεσματική στη βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας, του HOMA-IR, της γλυκόζης νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της HDL χοληστερόλης, των TG, της CRP και της αδιπνονεκτίνης ωστόσο δεν είχε σημαντική επίδραση σε LDL χοληστερόλη και αρτηριακή πίεση. Αξίζει να αναφερθεί ότι αύξηση του σωματικού βάρους (μέση αύξηση 2%) παρατηρήθηκε στο 75% των εθελοντών και δεν υποχώρησε μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Επιπλέον, μετά τη διακοπή της θεραπείας με TZDs, η NASH καθώς και οι συνοδοί καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου υποτροπίασαν, κάνοντας εμφανή την ανάγκη για μακροχρόνια χορήγηση και θέτοντας τον προβληματισμό του κόστους-οφέλους της συγκεκριμένης θεραπείας. Τέλος, η παρατεταμένη θεραπεία (2-3έτη) με TZDs δε φάνηκε να οδηγεί σε επιπλέον βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας παρά τη συνεχιζόμενη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ.

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Διάφοροι υπολιπιδαιμικοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια της θεραπείας της NAFLD, καθώς πολλοί ασθενείς εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη μετα-ανάλυση των Musso και συν.¹³⁰ τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα 4 RCTs (719 εθελοντές, 1 RCT με δεδομένα βιοψίας ήπατος) ανέδειξαν την ευεργετική επίδραση των στατινών στη μείωση των ηπατικών ενζύμων, του ενδοηπατικού λίπους, της LDL χοληστερόλης, των TG και στην αύξηση της HDL χοληστερόλης, χωρίς αλλαγές στο σωματικό βάρος. Ωστόσο η θεραπεία με στατίνες δεν φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στην περιφέρεια μέσης, στη γλυκόζη νηστείας, στην αρτηριακή πίεση, στη CRP καθώς και στην ηπατική ιστολογία. Αναφορικά με τις φιμπράτες, αποτελέσματα 5 RCTs (315 εθελοντές) δεν ανέδειξαν κάποια σημαντική τους επίδραση στα ηπατικά ένζυμα, στην ηπατική στεάτωση, στην ηπατική ιστολογία, στο σωματικό βάρος, στην περιφέρεια μέσης, στη γλυκόζη νηστείας, στο HOMA-IR και στην LDL χοληστερόλη. Οι μόνες ευεργετικές τους δράσεις περιλάμβαναν μείωση των TG και αύξηση της HDL χοληστερόλης. Άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που έχουν ελεγχθεί ερευνητικά ως προς τη θέση τους στη θεραπεία της NAFLD περιλαμβάνουν τη νιασίνη (νικοτινικό οξύ ή βιταμίνη B3), την προβουχόλη και την εξετιμίμπη, ωστόσο δεδομένης της έλλειψης επαρκών ερευνητικών δεδομένων η σημασία τους στη θεραπεία της NAFLD χρήζει επιπλέον διερεύνησης.

Ουρσοδεοξυχολικό οξύ

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) είναι ένα από τα δευτερεύοντα χολικά οξέα, τα οποία αποτελούν υποπροϊόντα του μεταβολισμού των εντερικών βακτηρίων. Το UDCA αποτελεί το επιμερές του χενοδεοξυχολικού οξέος και εμφανίζει ηπατοπροστατευτικές ιδιότητες, καθώς αντικαθιστά τα ηπατοτοξικά ενδογενή χολικά οξέα, ενώ παράλληλα έχει βρεθεί ότι εμφανίζει κυτταροπροστατευτική δράση επιδρώντας στους μηχανισμούς της ίνωσης και της κυτταρικής απόπτωσης.^{137,138} Στη μετα-ανάλυση των Musso και συν.¹³⁰ τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα 7 RCTs (639 εθελοντές, 21% διαβητικοί, 3 RCTs με δεδομένα βιοψίας ήπατος) ανέδειξαν μια θετική

επίδραση του UDCA στη μείωση της ALT, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας. Παρόλα αυτά, όταν απομονώθηκαν μελέτες που χρησιμοποίησαν μεγαλύτερη από τη συνήθη δοσολογία UDCA (28–35 mg/kg/ημέρα) παρατηρήθηκε μια μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ηπατική φλεγμονή και ίνωση.

Άλλα υπό διερεύνηση φάρμακα

Άλλοι πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες για τη NAFLD που επί του παρόντος διερευνώνται σε κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, τους ανταγωνιστές των ενδοκανναβινοειδών υποδοχέων, τους αντί-TNF παράγοντες (πεντοξυφυλλίνη), τα ημισυνθετικά χολικά οξέα, την L-καρνιτίνη, τα ανάλογα των ινγκρετινών, τους αναστολείς των κασπασών και τα προβιοτικά.¹³⁰

1.7.6 Χειρουργική αντιμετώπιση

Λαμβάνοντας υπόψη το προαναφερθέν αποδεδειγμένο όφελος της απώλειας βάρους στην αντιμετώπιση της NAFLD και δεδομένης της αποτυχίας των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων να επιτύχουν διατήρησή της απώλειας βάρους μακροπρόθεσμα, η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας έχει επίσης διερευνηθεί ως θεραπεία για τη νόσο με αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Συνοπτικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης των Muthumadi και συν.¹³⁹ η οποία συμπεριέλαβε 15 μελέτες (766 εθελοντές) με δεδομένα βιοψίας ήπατος σε νοσογόνα παχύσαρκα άτομα, η βαριατρική χειρουργική φάνηκε να οδηγεί σε σημαντική βελτίωση ή πλήρη αναστροφή της ηπατικής στεάτωσης, της NASH και της ηπατικής ίνωσης στο 92%, 81% και 66% των ασθενών αντίστοιχα.

2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ ΤΗΣ NAFLD

2.1 Εισαγωγή

Η διερεύνηση της συμμετοχής των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία χρόνια. Ένας συνήθης μηχανισμός μέσω του οποίου η διατροφή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της νόσου είναι η άμεση σχέση της με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη NAFLD, ενώ παράλληλα σχετίζεται με κλινικές καταστάσεις που έχουν κυρίαρχη θέση στην παθογένεια της νόσου όπως η IR, η υπερινσουλιναιμία και το διαταραγμένο προφίλ λιπιδίων και λιποκυτταροκινών.¹⁴⁰ Πέραν όμως της διαμεσολαβούμενης από την παχυσαρκία εμφάνισης της NAFLD, φαίνεται πως η διατροφή σχετίζεται και ανεξάρτητα με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Η προσέγγιση της σχέσης ανάμεσα στη διατροφή και την πιθανότητα παρουσίας ή τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων γίνεται συνήθως σε τρία επίπεδα, και πιο συγκεκριμένα στο επίπεδο των θρεπτικών συστατικών, των τροφίμων και των ομάδων τροφίμων καθώς και στο επίπεδο των διατροφικών προτύπων. Δεν υπάρχουν έως τώρα επιδημιολογικές μελέτες που να έχουν συσχετίσει την υιοθέτηση διατροφικών προτύπων με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Τα περισσότερα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αφορούν στο επίπεδο των θρεπτικών συστατικών, ενώ υπάρχουν και κάποια δεδομένα που συσχετίζουν την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου, τα οποία και αναλύονται στη συνέχεια.

2.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών με την πιθανότητα παρουσίας και το στάδιο της NAFLD

2.2.1 Μακροθρεπτικά συστατικά

Ο κύριος όγκος της πληροφόρησης σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών στην εμφάνιση της NAFLD προέρχεται από μελέτες ασθενών – μαρτύρων, ενώ υπάρχουν και κάποια δεδομένα μελετών σε ομάδες ασθενών με διαφορετικής βαρύτητας νόσο, που παρέχουν πληροφόρηση σχετικά με το ρόλο της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών στην εξέλιξη και βαρύτητα της NAFLD (**Πίνακας 2**). Συνοπτικά, οι περισσότερες μελέτες της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναδεικνύουν τον επιβαρυντικό ρόλο της υψηλής κατανάλωσης τόσο υδατανθράκων όσο και λιπιδίων στην εμφάνιση της NAFLD. Δεν υπάρχουν έως τώρα σαφείς ενδείξεις για το ποια από τις δύο αυτές κύριες τάξεις μακροθρεπτικών συστατικών είναι περισσότερο επιβλαβής για το ήπαρ. Η επικρατούσα άποψη υποστηρίζει πως η υπερκατανάλωση και των δύο θα πρέπει να αποφεύγεται και τα μακροθρεπτικά συστατικά αυτά θα πρέπει να καταναλώνονται σε ποσότητες που καθορίζονται από τις συστάσεις για το γενικό πληθυσμό στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής.¹⁴¹ Λιγότερο σαφή είναι τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ποσότητας και της ποιότητας των

πρωτεϊνών στην παθογένεια της NAFLD. Κάποιες αρκετά παλιές αναφορές υποστηρίζουν ότι η ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών ή ο πρωτεϊνοθερμιδικός υποσιτισμός μπορεί να προκαλέσουν ηπατική στεάτωση,^{142,143} ενώ περισσότερο πρόσφατες μελέτες έχουν αντιθέτως αναδείξει αυξημένη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών και ιδίως πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης από ασθενείς με NAFLD σε σχέση με υγιείς εθελοντές.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Τα αποτελέσματα αυτά ωστόσο θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με επιφύλαξη, καθώς η αυξημένη πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών ενδεχομένως να συνεπάγεται και αυξημένη πρόσληψη ολικού λίπους, κορεσμένου λίπους καθώς και χοληστερόλης, δηλαδή θρεπτικών συστατικών που απαντώνται σε ζωικής προέλευσης τρόφιμα και έχουν επίσης φανεί επιβαρυντικά για την ηπατική λειτουργία.

Πέρα από τη συνολική ποσότητα υδατανθράκων και λιπιδίων της διατροφής, η πρόσληψη των επιμέρους τύπων υδατανθράκων και λιπαρών οξέων έχει επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD. Προς αυτήν την κατεύθυνση η πλειοψηφία των μελετών σε ανθρώπους υποστηρίζει τον επιβαρυντικό ρόλο των κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA), της διαιτητικής χοληστερόλης καθώς και των απλών υδατανθράκων, ιδιαιτέρως της φρουκτόζης, και τον προστατευτικό ρόλο των μονοακόρεστων (MUFA) και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου (**Πίνακας 2**). Όσον αφορά στη φρουκτόζη, ο επιβαρυντικός της ρόλος στην εμφάνιση της NAFLD έχει περιγραφεί ενδελεχώς σε πειραματικές μελέτες. Η μακροχρόνια αυξημένη διαιτητική πρόσληψη φρουκτόζης έχει φανεί να ενισχύει τη DNL, συμβάλλοντας στην αύξηση των FFA στο ήπαρ και πυροδοτώντας την ηπατική στεάτωση και IR.^{147,148} Τα παραπάνω δεδομένα επιβεβαιώνονται από μια παρεμβατική μελέτη σε 8 υγιείς άρρενες εθελοντές, σύμφωνα με την οποία η χορήγηση δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη (3,5g/kg άλιπης μάζας σώματος/ημέρα) για μόλις μια εβδομάδα οδήγησε σε αύξηση του ενδοηπατικού και ενδομυϊκού λίπους συνοδευόμενη από μειωμένη ηπατική ινσουλινοευαισθησία και αυξημένες συγκεντρώσεις VLDL TG πλάσματος.¹⁴⁹ Επιπλέον, η φλεγμονώδης και προ-οξειδωτική δράση της φρουκτόζης έχει προταθεί ότι οφείλεται στην ανεπάρκεια χαλκού, στην αλλόθεση βακτηρίων από το έντερο στο ήπαρ, στην αύξηση του σχηματισμού ROS και τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), καθώς και στην εξάντληση του ηπατοκυτταρικού ATP που αυτή προκαλεί.^{150,151}

Πίνακας 2. Επιδημιολογικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών στην πιθανότητα εμφάνισης και εξέλιξης της NAFLD.

Αναφορά	Δείγμα	Διατροφική αξιολόγηση	Αποτελέσματα
Musso (2003) ¹⁵²	25 ασθενείς με NASH & 25 υγιείς μάρτυρες	Εφταήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη SFA & Chol και ↓ πρόσληψη PUFA.
de Piano (2007) ¹⁵³	13 ασθενείς με NAFLD & 30 υγιείς μάρτυρες	Τριήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη CHO, PR & Chol.
Zelber-Sagi (2007) ¹⁴⁶	108 ασθενείς με NAFLD & 241 υγιείς μάρτυρες	Ημιποσοτικό FFQ	Άνδρες ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη PR.
Cortez-Pinto (2006) ¹⁵⁴	45 ασθενείς με NASH & 856 υγιείς μάρτυρες	Ημιποσοτικό FFQ	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη FAT, MUFA & ω-6 PUFA & ↑ λόγο πρόσληψης ω-6/ω-3 και ↓ πρόσληψη CHO, διαιτητικών ινών & PR.
Sathiaraj (2011) ¹⁵⁵	98 ασθενείς με NAFLD & 102 υγιείς μάρτυρες	Ημιποσοτικό FFQ	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη CHO & FAT. Η ↑ πρόσληψη FAT (% EI) συσχετίστηκε με ↑ πιθανότητα παρουσίας NAFLD (ΣΛ=2,51, 95%ΔΕ=1,99-3,31).
Volynets (2012) ¹⁴⁵	20 ασθενείς με NAFLD & 10 υγιείς μάρτυρες	Ημιποσοτικό FFQ	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη CHO (σουκρόζης, γλυκόζης & φρουκτόζης αλλά όχι σύνθετων CHO) & PR (ιδίως ζωικής προέλευσης).
Capristo (2005) ¹⁵⁶	20 ασθενείς με NASH & 20 υγιείς εθελοντές	Εφταήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	Ασθενείς με NASH εμφάνισαν ↑ EI.
Kwon (2012) ¹⁵⁷	14913 φαινομενικά υγιείς εθελοντές	Ανακλήσεις εικοσιτετράωρου (1)	Η κατανάλωση CHO συσχετίστηκε θετικά και η κατανάλωση FAT συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.
Papandreou (2012) ¹⁵⁸	35 παιδιά με NAFLD & 47 υγιή παιδιά	Ανακλήσεις εικοσιτετράωρου (3)	Παιδιά με NAFLD εμφάνισαν ↑ πρόσληψη CHO & SFA και ↓ πρόσληψη ω-3 PUFA & διαιτητικών ινών.
Papandreou (2012) ¹⁵⁹	38 παιδιά με NAFLD & 47 υγιή παιδιά	Ανακλήσεις εικοσιτετράωρου (3)	Παιδιά με NAFLD εμφάνισαν ↑ πρόσληψη SFA, Chol & σακχάρων. Η ↑ κατανάλωση Chol συσχετίστηκε με ↑ πιθανότητα παρουσίας NAFLD (ΣΛ=2,041, 95%ΔΕ=1,511-2,719).
Oya (2010) ¹⁶⁰	792 φαινομενικά υγιείς εθελοντές	Διαιτητικό ιστορικό	Η ↑ πρόσληψη EPA και EPA+DHA συσχετίστηκε με ↓ πιθανότητα παρουσίας NAFLD (ΣΛ=0,45, 95%ΔΕ=0,23-0,90 και ΣΛ=0,48, 95%ΔΕ=0,24-0,95 αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Επιδημιολογικές μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών στην πιθανότητα εμφάνισης και εξέλιξης της NAFLD (συνέχεια).

Αναφορά	Δείγμα	Διατροφική αξιολόγηση	Αποτελέσματα
Thuy (2008) ¹⁶¹	12 ασθενείς με NAFLD & 6 υγιείς μάρτυρες	Συνέντευξη με διαιτολόγο	Ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη φρουκτόζης.
Toshimitsu (2007) ¹⁶²	18 ασθενείς με SS & 28 ασθενείς με NASH	Τριήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	Ασθενείς με NASH εμφάνισαν ↑ πρόσληψη CHO, ↓ πρόσληψη PR και ↓ λόγο πρόσληψης PUFA/SFA.
Vilar (2008) ¹⁶³	9 ασθενείς με SS & 16 ασθενείς με NASH	Ανακλήσεις εικοσιτετράωρου (3)	Ασθενείς με NASH εμφάνισαν ↑ πρόσληψη FAT, SFA, MUFA & PUFA και ↓ πρόσληψη CHO & PR.
Solga (2004) ¹⁶⁴	74 παχύσαρκοι εθελοντές (με δεδομένα βιοψίας)	Ανακλήσεις εικοσιτετράωρου (1)	Η ↑ πρόσληψη CHO (55-69% EI) συσχετίστηκε με ↑ βαθμό ηπατικής φλεγμονής (ΣΛ=6,5, 95%ΔΕ=1,1-38,7), ενώ η ↑ πρόσληψη FAT (43-57% EI) συσχετίστηκε με ↓ βαθμό ηπατικής φλεγμονής (ΣΛ=0,13, 95%ΔΕ=0,03-0,57).
Ricci (2011) ¹⁴⁴	63 παχύσαρκοι εθελοντές	Ημιποσοτικό FFQ	Η ↑ πρόσληψη PR (>116 g) και ζωικών PR (>70 g) συσχετίστηκε με ↑ τιμές ALT (ΣΛ=3,68, 95%ΔΕ=1,19-11,38 και ΣΛ=4,06, 95%ΔΕ=1,31-12,62 αντίστοιχα). Η ↑ πρόσληψη CHO (>394 g) και FAT (>150 g) συσχετίστηκε με ↑ βαθμό ηπατικής ίνωσης (NFS) (ΣΛ=3,83, 95%ΔΕ=1,33-10,94 και ΣΛ=2,64, 95%ΔΕ=0,95-7,30 αντίστοιχα).
Yasutake (2009) ¹⁶⁵	56 ασθενείς με NAFLD (44 παχύσαρκοι & 12 φυσιολογικού βάρους)	Τριήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων	Φυσιολογικού βάρους ασθενείς εμφάνισαν ↑ πρόσληψη Chol και ↓ πρόσληψη PUFA.
Abdelmalek (2010) ¹⁵⁰	427 ασθενείς με NAFLD (με δεδομένα βιοψίας)	Ημιποσοτικό FFQ	Η ↑ κατανάλωση φρουκτόζης (>7 μερίδες/εβδ) συσχετίστηκε με ↓ βαθμό ηπατικής στεάτωσης (ΣΛ=0,4, 95%ΔΕ=0,2-0,9) και ↑ βαθμό ηπατικής ίνωσης (ΣΛ=2,6, 95%ΔΕ=1,4-5,0) στο σύνολο του δείγματος και με ↑ βαθμό ηπατικής στεάτωσης (ΣΛ=0,2, 95%ΔΕ=0,1-0,5), ίνωσης (ΣΛ=3,2, 95%ΔΕ=1,4-7,4), φλεγμονής (ΣΛ=2,5, 95%ΔΕ=1,0-6,2) και διόγκωσης (ΣΛ=2,5, 95%ΔΕ=1,0-6,0) σε ασθενείς >48 ετών.

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

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών σε ανθρώπους έχουν επιβεβαιωθεί και σε μελέτες *in vivo*, οι οποίες υποστηρίζουν τον επιβαρυντικό ρόλο του ολικού λίπους της δίαιτας,^{166,167} των SFA,^{168,169} της διαιτητικής χοληστερόλης,¹⁷⁰ καθώς και της φρουκτόζης¹⁷¹⁻¹⁷³ στον κίνδυνο εμφάνισης της NAFLD σε πειραματόζωα. Επιπλέον, δυο άλλοι τύποι λιπαρών οξέων, τα *trans* λιπαρά οξέα (TFA) και το συζευγμένο λινελαϊκό οξύ (CLA), έχουν πρόσφατα κεντρίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης NAFLD. Τα TFA προκύπτουν από τη διαδικασία της υδρογόνωσης φυτικών ελαίων και επομένως απαντώνται κυρίως σε σκληρές μαργαρίνες, ενώ μικρή ποσότητα περιλαμβάνουν και κάποια τρόφιμα ζωικής προέλευσης όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά και το κόκκινο κρέας (αρνίσιο και βοδινό). Η κατανάλωση TFA έχει φανεί να προκαλεί ηπατική στεάτωση, ηπατική φλεγμονή και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό σε πειραματόζωα μέσω αύξησης της IR, ενίσχυσης της ηπατικής λιπογένεσης, αύξησης της υπεροξειδωσής λιπιδίων και μείωσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας του ήπατος.^{169,174} Η ομάδα των CLA περιλαμβάνει διάφορα διενoirικά παράγωγα του λινελαϊκού οξέος με διαφορετική αναλογία και θέση των *cis* και *trans* διπλών δεσμών στο μόριό τους. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί 16 διαφορετικά ισομερή, τα οποία απαντώνται σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα και το κρέας, ενώ άλλες πηγές CLA αποτελούν τα υδρογονωμένα φυτικά έλαια και άλλα τυποποιημένα προϊόντα.¹⁷⁵ Οι δύο ισομορφές που επικρατούν στα τρόφιμα είναι το *trans*-10, *cis*-12 CLA και το *cis*-9, *trans*-11 CLA. Η πρόσληψη του *trans*-10, *cis*-12 CLA έχει φανεί να προκαλεί NAFLD σε αρκετές μελέτες *in vivo* και η δράση του αυτή πιθανότατα σχετίζεται με τη συνοδευόμενη λιποδυστροφία, υπερινσουλιναίμια, υπεργλυκαιμία, IR και διαταραχή του προφίλ των λιποκυτταροκινών που προκαλεί.¹⁷⁶ Όσον αφορά στο *cis*-9, *trans*-11 CLA, αυτό δε φαίνεται να έχει την ίδια επιβαρυντική δράση, ενώ λίγες μελέτες έχουν αναδείξει οφέλη από τη χορήγησή του σε πειραματόζωα, όπως αύξηση της ινσουλινοευσαισθησίας, βελτίωση της ηπατικής μιτοχονδριακής λειτουργίας, προστασία από το οξειδωτικό στρες μέσω αύξησης της δραστηριότητας των μιτοχονδριακών αντιοξειδωτικών ενζύμων και αντιφλεγμονώδη δράση.¹⁷⁶

2.2.2 Μικροθρεπτικά συστατικά

Οι υπάρχουσες μελέτες για τα μικροθρεπτικά συστατικά έχουν επικεντρωθεί κυρίως στη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στην πρόσληψη βιταμινών και την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα, ενώ δεν υπάρχουν έως τώρα μελέτες *in vivo* που να υποστηρίζουν τη θέση αυτών των μικροθρεπτικών συστατικών στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Πρόσφατα, δυο άλλα συστατικά της δίαιτας, η καφεΐνη και η χολίνη, έχουν κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον και γίνεται προσπάθεια διερεύνησης του ρόλου τους στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD.

Αναφορικά με την πρόσληψη βιταμινών, στη μελέτη των Musso και συν.¹⁵² με δείγμα 25 ασθενών με NASH και 25 υγιών μαρτύρων, παρατηρήθηκε ότι η διατροφή των ασθενών είχε

μικρότερη περιεκτικότητα σε βιταμίνες C και E σε σχέση με εκείνη των μαρτύρων. Η ίδια ερευνητική ομάδα, σε επόμενη δημοσίευσή της με μεγαλύτερο δείγμα (64 ασθενείς με NAFLD και 74 μάρτυρες) έδειξε ότι οι ασθενείς είχαν χαμηλότερες προσλήψεις βιταμινών A και E συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές, μετά από επεξεργασία επταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων.¹⁷⁷ Επιπλέον, σε υποομάδα 29 ασθενών με δεδομένα βιοψίας ήπατος, η μείωση της πρόσληψη βιταμίνης A κατά 150 mg/ημέρα συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας νεκροφλεγμονής και ηπατικής ίνωσης σταδίου 2-3 ($\Sigma\Lambda=2,3$, $95\%\Delta E=1,1-10,4$ και $\Sigma\Lambda=22,1$, $95\%\Delta E=1,1-8,3$ αντίστοιχα). Αντίθετα, στη μελέτη των Cortez-Pinto και συν.¹⁵⁴ φάνηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα βιταμινών A, E και φυλλικού οξέος, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, χωρίς όμως οι προσλήψεις αυτές να καλύπτουν την εκτιμώμενη μέση απαίτηση (Estimated Average Requirement - EAR) για αυτά τα θρεπτικά συστατικά σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών. Η υψηλότερη πρόσληψη των λιποδιαλυτών βιταμινών A και E που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της μελέτης ενδεχομένως να οφείλεται στην υψηλότερη πρόσληψη λίπους που εμφάνισαν σε σχέση με τους μάρτυρες, κάτι που υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο λόγο πρόσληψης βιταμίνης E / λίπους ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τέλος, στη μελέτη των Allard και συν.¹⁷⁸ έγινε προσπάθεια εκτίμησης των διαιτητικών συνηθειών 73 ασθενών με NAFLD, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου (ελάχιστα ευρήματα, SS και NASH). Μετά την επεξεργασία των διατροφικών δεδομένων από επταήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων φάνηκε ότι η πρόσληψη των διαφόρων μικροθρεπτικών συστατικών δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Επιπλέον, η πρόσληψη των περισσοτέρων θρεπτικών συστατικών ήταν πολύ κοντά στις συνιστώμενες προσλήψεις, εκτός από τη βιταμίνη E, της οποίας η μέση πρόσληψη ήταν χαμηλότερη από τη συνιστώμενη, και τη βιταμίνη A, της οποίας η μέση πρόσληψη ήταν σημαντικά υψηλότερη της συνιστώμενης.

Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα συσχετίζουν και την πρόσληψη καφεΐνης με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD. Ο προστατευτικός ρόλος της καφεΐνης στην ηπατική νόσο έχει διερευνηθεί εδώ και αρκετά χρόνια, με τις πρώτες μελέτες να αναδεικνύουν ότι η κατανάλωση καφεΐνης συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο αύξησης των ηπατικών τρανσαμινασών και μειωμένο κίνδυνο νοσηλείας και θνησιμότητας σε ασθενείς με αλκοολικής αιτιολογίας ή μη κίρρωση του ήπατος.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις συσχετίζουν την κατανάλωση καφεΐνης με μείωση στην εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ηπατίτιδα C και με μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου.¹⁸²⁻¹⁸⁴ Στη μελέτη των Molloy και συν.¹⁸⁵ έγινε προσπάθεια αξιολόγησης της πρόσληψης καφεΐνης με χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και συσχέτισής της με την παρουσία και τη σοβαρότητα της NAFLD σε δείγμα 306 ατόμων. Η διάγνωση της νόσου έγινε υπερηχογραφικά και στους ασθενείς που ανιχνεύθηκαν διενεργήθηκε βιοψία ήπατος για να καθοριστεί το στάδιο της νόσου (SS, NASH σταδίου 0-1 και NASH σταδίου 2-4). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς με SS είχαν σημαντικά χαμηλότερη πρόσληψη καφεΐνης συγκριτικά με τους υγιείς

μάρτυρες (229 mg/ημέρα έναντι 307 mg/ημέρα, $p=0,032$), υποδεικνύοντας τον πιθανό προστατευτικό της ρόλο στην εμφάνιση της νόσου.

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που έχουν συσχετίσει την πρόσληψη χολίνης με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD. Η χολίνη εμφανίζει ποικίλες λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό με κυριότερες την παραγωγή ακετυλοχολίνης και βηταΐνης, ενώ αποτελεί επίσης δομικό συστατικό των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών (φωσφατιδυλοχολίνη και σφιγγομυελίνη). Η φωσφατιδυλοχολίνη αποτελεί βασικό συστατικό των VLDL και συνεπώς είναι απαραίτητη για 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. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για το πώς η ανεπάρκεια χολίνης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD και περιλαμβάνουν: διαταραγμένη έκκριση VLDL, διαταραχή στο μεταβολισμό λιπιδίων, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, βλάβες στο DNA λόγω των ROS, μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση, αύξηση του στρες ενδοπλασματικού δικτύου και απώλεια των μηχανισμών της κυτταρικής απόπτωσης.¹⁸⁶ Μελέτες δείχνουν ότι υγιείς εθελοντές οι οποίοι ακολούθησαν μια διατροφή χαμηλή σε χολίνη, εμφάνισαν λιπώδες ήπαρ και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, ενώ τα αποτελέσματα αυτά άρθηκαν όταν η χολίνη επανατοποθετήθηκε στη διατροφή τους.^{187,188} Σε συμφωνία με τα παραπάνω δεδομένα, έχειδειχθεί ότι η NAFLD που εμφανίζεται σε ασθενείς με ολική παρεντερική διατροφή σχετίζεται με την ανεπαρκή πρόσληψη χολίνης, δεδομένου ότι τα περισσότερα διαλύματα αμινοξέων-γλυκόζης που χρησιμοποιούνται είναι ελεύθερα χολίνης, και μπορεί να προληφθεί με συμπληρωματική χορήγηση χολίνης ή φωσφατιδυλοχολίνης.^{189,190} Τέλος, σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 664 ασθενείς με ηπατική στεάτωση, αξιολογήθηκε η διαιτητική πρόσληψη χολίνης μέσω FFQ και συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου, όπως αυτή αξιολογήθηκε με βιοψία ήπατος.¹⁹¹ Η ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη χολίνης, <50% της επαρκούς πρόσληψης (AI), συσχετίστηκε με μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης μόνο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του δείγματος, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως ηλικία, φυλή, παχυσαρκία, ΣΔ, υπερτριακυλογλυκερολαιμία, κατανάλωση αλκοόλ και χρήση στεροειδών.

2.3 Συσχέτιση της κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας και το στάδιο της NAFLD

Ένας μικρός αριθμός δεδομένων είναι διαθέσιμος αναφορικά με τη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση τροφίμων και ομάδων τροφίμων και την πιθανότητα παρουσίας και εξέλιξης της NAFLD. Οι υπάρχουσες μελέτες σε ανθρώπους, οι οποίες περιγράφονται στη συνέχεια, περιλαμβάνουν περιορισμένα στοιχεία για την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, αμυλούχων τροφίμων, κρέατος, φρούτων και λαχανικών, καφέ και αλκοολούχων ποτών, ενώ εκτενέστερα έχει διερευνηθεί η επίδραση της κατανάλωσης σακχαρούχων αναψυκτικών στην

πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Αναφορικά με το ελαιόλαδο και το τσάι (κυρίως πράσινο) δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα επιδημιολογικές μελέτες που να έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση τους και την πιθανότητα παρουσίας NAFLD. Τα υπάρχοντα δεδομένα έχουν προκύψει κυρίως από μελέτες in vivo. Συνοπτικά, μια δίαιτα πλούσια σε ελαιόλαδο έχει φανεί να προστατεύει από την εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης και ίνωσης και να βελτιώνει την περιφερική και ηπατική IR σε πειραματόζωα, μέσω μείωσης της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών και της οξείδωσης των LDL και αναστολής της ενεργοποίησης του NFκΒ και των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Η ευεργετική αυτή δράση του ελαιολάδου αποδίδεται κυρίως στα MUFA, με κυριότερο το ελαϊκό οξύ, καθώς και σε αντιοξειδωτικές ουσίες (π.χ. ολευροπαΐνη) που αυτό περιέχει.¹⁹⁵ Αντίστοιχα, η κατανάλωση πράσινου τσαγιού έχει φανεί ευεργετική στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, στη μείωση της φλεγμονώδους απάντησης, στην προστασία από το οξειδωτικό στρες (μέσω μείωσης της υπεροξειδωτικής λιπιδίων και αύξησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας του ήπατος) και στη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης σε πειραματόζωα.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ Η δράση αυτή του πράσινου τσαγιού έχει προταθεί ότι οφείλεται στα φαινολικά του συστατικά (κατεχίνες), τα οποία εμφανίζουν υπολιπιδαιμική, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση.¹⁹⁹ Τα παραπάνω δεδομένα αναμένεται να επιβεβαιωθούν και από μελέτες σε ανθρώπους.

Γαλακτοκομικά προϊόντα

Στην πολύ πρόσφατη μελέτη των και Shi συν.²⁰⁰ με δείγμα 200 ασθενών με NAFLD ταιριασμένων με 200 υγιείς μάρτυρες από την Κίνα, των οποίων οι διαιτητικές συνήθειες αξιολογήθηκαν μέσω FFQ, οι ασθενείς φάνηκε να καταναλώνουν σημαντικά μικρότερη ποσότητα γαλακτοκομικών προϊόντων συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές.

Αμυλούχα τρόφιμα

Στη μελέτη των Toshimitsu και συν.¹⁶² η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων που παρατηρήθηκε στα άτομα με NASH συγκριτικά με τα άτομα με SS, αναλύθηκε περαιτέρω σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι υδατάνθρακες καταναλώνονταν κυρίως με τη μορφή γλυκών και όχι δημητριακών. Επιπλέον, στη μελέτη των και Shi συν.²⁰⁰ οι ασθενείς φάνηκε να καταναλώνουν σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα γλυκών και αρτοσκευασμάτων και σημαντικά μικρότερη ποσότητα ακατέργαστων δημητριακών και πατάτας συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές. Η διαφορετική επίδραση των αμυλούχων τροφίμων στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου ενδεχομένως να οφείλεται στους διαφορετικούς τύπους υδατανθράκων που αυτά περιέχουν (απλοί έναντι σύνθετων) και κατ' επέκταση στο διαφορετικό γλυκαιμικό τους δείκτη. Στη μελέτη των Valtuena και συν.²⁰¹ ο γλυκαιμικός δείκτης της δίαιτας, όπως αυτός αξιολογήθηκε μέσω FFQ, συσχετίστηκε θετικά με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης σε 247 φαινομενικά υγιή άτομα, ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη ενέργειας και υδατανθράκων. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται και από μελέτες in vivo σύμφωνα με

τις οποίες αμυλούχα τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη έχουν φανεί να προκαλούν ηπατική στεάτωση σε πειραματόζωα, πιθανότατα λόγω επαγωγής της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν λιπογενετικά ένζυμα και καταστολής εκείνων που κωδικοποιούν λιπολυτικά ένζυμα στο ήπαρ.^{202,203}

Ομάδα κρέατος

Στη μελέτη των Zelber-Sagi και συν.¹⁴⁶ οι ερευνητές επέκτειναν την ανάλυση των δεδομένων από τα FFQ, δίνοντας πληροφορίες και για ομάδες τροφίμων και τη σχέση τους με τη NAFLD. Όσον αφορά στην πρωτεϊνική πρόσληψη, φάνηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD έτειναν να καταναλώνουν 27% περισσότερη πρωτεΐνη από όλους τους τύπους κρέατος (άπαχο και με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος), ενώ αντιθέτως έτειναν να καταναλώνουν λιγότερη πρωτεΐνη από ψάρια πλούσια σε ω-3 PUFA, χωρίς όμως το εύρημα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, η αυξημένη κατανάλωση όλων των τύπων κρέατος συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD (αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης κρέατος κατά 19,8 g/ημέρα σχετίστηκε με 37% μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας NAFLD, ΣΛ=1,37, 95%ΔΕ=1,04-1,83), ενώ η κατανάλωση πρωτεΐνης από ψάρια πλούσια σε ω-3 PUFA έτεινε να μειώσει την πιθανότητα παρουσίας της νόσου (ΣΛ=0,73, 95%ΔΕ=0,52-1,04), ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, ΔΜΣ και ενεργειακής πρόσληψης. Αντίστοιχα, στη μελέτη των Shi και συν.²⁰⁰ οι ασθενείς με NAFLD εμφάνισαν υψηλότερη κατανάλωση κρέατος συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές. Ωστόσο, όταν η κατανάλωση κρέατος αναλύθηκε στους επιμέρους τύπους αυτού, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα κόκκινου κρέατος (χοιρινό, βοδινό και αρνίσιο/πρόβιο κρέας) και εντοσθίων, ενώ αντίθετα η κατανάλωση λευκού κρέατος (κοτόπουλο, πάπια, κουνέλι) δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Φρούτα και λαχανικά

Η μοναδική μελέτη που ανέδειξε σημαντική διαφορά στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ανάμεσα σε ασθενείς με NAFLD και υγιείς μάρτυρες είναι αυτή των Shi και συν.²⁰⁰ με τους ασθενείς να εμφανίζουν μικρότερη κατανάλωση συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές.

Σακχαρούχα αναψυκτικά και ροφήματα

Αρκετές μελέτες έχουν τονίσει τον επιβαρυντικό ρόλο της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων στην εμφάνιση της NAFLD, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη μεγάλη περιεκτικότητά τους σε σάκχαρα, ιδιαιτέρως φρουκτόζη. Στη μελέτη των Zelber-Sagi και συν.¹⁴⁶ παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD έτειναν να καταναλώνουν διπλάσια ποσότητα σακχαρούχων αναψυκτικών σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ μια αύξηση της κατανάλωσης υδατανθράκων από αναψυκτικά κατά 31,1g/ημέρα σχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD (ΣΛ=1,45, 95%ΔΕ=1,13-1,85), λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ και την ενεργειακή πρόσληψη. Η κατανάλωση ροφημάτων πλούσιων σε

φρουκτόζη, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω FFQ, και η σχέση της με τη NAFLD διερευνήθηκε και σε μια άλλη μελέτη, στην οποία παρατηρήθηκε ότι 49 ασθενείς με NAFLD έτειναν να καταναλώνουν διπλάσια ποσότητα σε σχέση με 24 υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, αποτελέσματα βιοψίας ήπατος έδειξαν ότι η συγκέντρωση των ενζύμων εξοκινάση (ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της φρουκτόζης) και συνθάση των λιπαρών οξέων (ένζυμο που συμμετέχει στη DNL) ήταν υψηλότερη στο ήπαρ των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς εθελοντές, επιβεβαιώνοντας την ισχυρή λιπογενετική δράση της φρουκτόζης.²⁰⁴ Στη μελέτη των Assy και συν.²⁰⁵ οι διατροφικές συνήθειες 31 ασθενών με NAFLD, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω FFQ, συγκρίθηκαν με αυτές 30 υγιών εθελοντών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 80% των ασθενών κατανάλωνε υπερβολική ποσότητα σακχαρούχων αναψυκτικών (>50 g/ημέρα επιπρόσθετης ζάχαρης), σε αντίθεση με μόνο το 20% των υγιών μαρτύρων. Το 20% των ασθενών κατανάλωνε 1 αναψυκτικό/ημέρα, το 40% 2-3 αναψυκτικά/ημέρα και το υπόλοιπο 40% >4 αναψυκτικά/ημέρα. Η κατανάλωση σακχαρούχων αναψυκτικών ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας που ήταν ικανός να προβλέψει την παρουσία NAFLD στο 82,5% του συνόλου του δείγματος, με ευαισθησία 100%, ειδικότητα 76%, θετική διαγνωστική αξία 57% και αρνητική διαγνωστική αξία 100%. Τέλος, αντίστοιχα αποτελέσματα είχε και μια πιο πρόσφατη μελέτη με δείγμα 60 ασθενών με NAFLD και 30 υγιών μαρτύρων, σύμφωνα με την οποία το 80% των ασθενών παρουσίαζε υπερβολική κατανάλωση αναψυκτικών (>500 mL/ημέρα) ενώ αντίστοιχη πρόσληψη εμφάνισε μόνο το 17% των υγιών ατόμων, μετά από την ανάλυση των FFQ.²⁰⁶ Το 7% των ασθενών κατανάλωνε 1 αναψυκτικό/ημέρα, το 55% 2-3 αναψυκτικά/ημέρα και το υπόλοιπο 38% >4 αναψυκτικά/ημέρα. Ως πιο συνήθη αναψυκτικά αναφέρθηκαν τα τύπου Cola (κανονική 32%, διαίτης 21%) και οι τυποποιημένοι χυμοί φρούτων (47%). Η κατανάλωση αναψυκτικών ήταν ικανή να προβλέψει την παρουσία NAFLD ανεξάρτητα από την παρουσία ΜΣ, το βαθμό IR και τα επίπεδα της CRP.

Καφές

Σε συμφωνία με τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν παραπάνω σχετικά με τον προστατευτικό ρόλο της καφεΐνης στη NAFLD, η σχέση της κατανάλωσης καφέ με την παρουσία και τη σοβαρότητα της νόσου έχει επίσης διερευνηθεί. Σε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη, με δείγμα 157 ασθενών με NAFLD και 153 υγιών μαρτύρων, αξιολογήθηκε η πρόσληψη καφέ (φλιτζάνια ανά ημέρα) και συσχετίστηκε με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης.²⁰⁷ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην κατανάλωση καφέ ανάμεσα στους ασθενείς με NAFLD και τους υγιείς μάρτυρες, ωστόσο η υψηλή κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε αρνητικά με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης, όπως αυτός αξιολογήθηκε με χρήση του δείκτη BLS (Bright Liver Score). Επιπλέον, στη μελέτη των Molloy και συν.¹⁸⁵ η κατανάλωση καφεΐνης διαχωρίστηκε περαιτέρω σε κατανάλωση καφεΐνης από καφέ και κατανάλωση καφεΐνης από τρόφιμα και άλλα ροφήματα. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην πρόσληψη καφεΐνης από καφέ ανάμεσα στους ασθενείς με NAFLD και τους υγιείς μάρτυρες ούτε ανάμεσα στους ασθενείς με SS και αυτούς με NASH. Ωστόσο, ασθενείς με

NASH σταδίου 2-4 φάνηκε να καταναλώνουν σημαντικά χαμηλότερη ποσότητα καφεΐνης από καφέ συγκριτικά με ασθενείς με NASH σταδίου 0-1 (153 mg/ημέρα έναντι 256 mg/ημέρα, $p=0,016$). Επιπλέον, σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην κατανάλωση καφεΐνης από καφέ και το βαθμό ηπατικής ίνωσης. Συνεπώς, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα συσχετίζουν αρνητικά την κατανάλωση καφέ με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης και ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD και αναδεικνύουν τον προστατευτικό της ρόλο σε άτομα με ήδη εγκατεστημένη νόσο.

Αλκοόλ

Παρά το γεγονός ότι μια από τις πρώτες οδηγίες που δίνονται σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με NAFLD είναι να αποφεύγουν το αλκοόλ, δεδομένου ότι η υπερκατανάλωσή του αποδεδειγμένα σχετίζεται με την ALD, διάφορες επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι η χαμηλή προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση ΜΣ, ΣΔ2 και στεφανιαίας νόσου, δηλαδή παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται στενά με τη NAFLD.²⁰⁸⁻²¹⁰ Στη μελέτη των Dunne και συν.²¹¹ έγινε μια προσπάθεια αξιολόγησης της κατανάλωσης αλκοόλ και συσχέτισής της με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω των τιμών της ALT σε 11754 εθελοντές από τη μελέτη NHANESIII. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μόνο η μέτρια κατανάλωση κρασιού (115 ml/ημέρα) συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD. Πιο συγκεκριμένα, όταν ως όριο των επιπέδων της ALT για τη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιήθηκε η τιμή 43U/l, η μέτρια κατανάλωση κρασιού συσχετίστηκε με 85% μικρότερη πιθανότητα παρουσίας της νόσου ($\Sigma\lambda=0,15$, $95\%\Delta E=0,05-0,49$), ενώ όταν ως όριο των επιπέδων της ALT χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές 30U/l για τους άνδρες και 19U/l για τις γυναίκες, η μέτρια κατανάλωση κρασιού συσχετίστηκε με 49% μικρότερη πιθανότητα παρουσίας της νόσου ($\Sigma\lambda=0,51$, $95\%\Delta E=0,33-0,79$). Ωστόσο, η διάγνωση της NAFLD μέσω των επιπέδων των τρανσαμινασών έχει σοβαρούς μεθοδολογικούς περιορισμούς και τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να ερμηνευτούν με επιφύλαξη. Σε επόμενη δημοσίευση τους οι Dunne και συν.²¹² εξέτασαν τη συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με την πιθανότητα παρουσίας NASH σε 582 ασθενείς με NAFLD για τους οποίους ήταν διαθέσιμα και δεδομένα βιοψίας ήπατος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ασθενείς που κατανάλωναν τακτικά μέτρια ποσότητα αλκοόλ (όχι >20 g αλκοόλ/ημέρα) είχαν 48% μικρότερη πιθανότητα παρουσίας NASH ($\Sigma\lambda=0,52$, $95\%\Delta E=0,36-0,76$) συγκριτικά με αυτούς που απείχαν πλήρως από το αλκοόλ. Επιπλέον, ασθενείς που κατανάλωναν μέτρια ποσότητα αλκοόλ εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο βαθμό ηπατικής ίνωσης ($\Sigma\lambda=0,56$, $95\%\Delta E=0,41-0,78$) και ηπατοκυτταρικού τραυματισμού ($\Sigma\lambda=0,62$, $95\%\Delta E=0,45-0,87$). Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να δρα προστατευτικά στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD, ωστόσο η έλλειψη επαρκών ερευνητικών δεδομένων δεν επιτρέπει ακόμα τη διεξαγωγή συστάσεων για κατανάλωση αλκοόλ στα πλαίσια της πρόληψης και αντιμετώπισης της νόσου.

3. ΣΚΟΠΟΣ

Μέχρι σήμερα η γνώση αναφορικά με τη σχέση ανάμεσα στις μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες και την πιθανότητα εμφάνισης και εξέλιξης της NAFLD είναι περιορισμένη, ενώ ελάχιστες μελέτες στον ελληνικό πληθυσμό έχουν επιχειρήσει να καλύψουν αυτό το κενό. Η διερεύνηση και ο εντοπισμός συγκεκριμένων διατροφικών παραγόντων που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη NAFLD θα μπορούσε να συμβάλει στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου και θα επέτρεπε μία πιο τεκμηριωμένη διατροφική αντιμετώπιση πριν ή παράλληλα με την όποια φαρμακολογική παρέμβαση. Η μεταπτυχιακή αυτή διατριβή αποτελεί μέρος μίας επιδημιολογικής μελέτης που διερευνά την πιθανή συμμετοχή των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών, σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών, ομάδων τροφίμων και διατροφικών προτύπων στην πιθανότητα παρουσίας και το στάδιο της NAFLD. Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής ήταν να αξιολογήσει τις μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες ενός δείγματος ασθενών με NAFLD και να διερευνήσει τη συσχέτιση της κατανάλωσης μεμονωμένων τροφίμων, ομάδων τροφίμων, καθώς και του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας με κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά αυτών.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Πληθυσμός της μελέτης

Η αξιολόγηση των ασθενών του δείγματος διήρκησε από το Μάιο του 2009 έως τον Δεκέμβριο του 2010 και η έγκριση για τη διεξαγωγή της λήφθηκε από την Επιτροπή Έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Στη μελέτη, συμμετείχαν 73 διαδοχικοί ασθενείς με NAFLD, οι οποίοι παρακολουθούνταν από το Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη πληρούσαν τα εξής κριτήρια ένταξης:

- Ηλικία: 18-65 ετών.
- Διάγνωση της νόσου. Η διάγνωση τέθηκε σε άτομα που πληρούσαν όλα τα παρακάτω κριτήρια: **α)** είχαν παθολογικές τιμές αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή GGT, **β)** είχαν ένδειξη λιπώδους διήθησης ήπατος σε υπερηχογράφημα και/ή συμβατή ιστολογία ήπατος, **γ)** είχαν αρνητικά HBsAg, anti-HCV και anti-HIV, **δ)** δεν κατανάλωναν αλκοόλ σε ποσότητα >210 g για άνδρες ή >140 g για γυναίκες ανά εβδομάδα, **ε)** δε λάμβαναν ηπατοτοξικά φάρμακα ή δυνητικά ηπατοτοξικούς παράγοντες και **στ)** δεν είχαν κάποιο γνωστό μεταβολικό ή αυτοάνοσο νόσημα με δυνητικά ηπατική συμμετοχή.
- Απουσία ΣΔ.
- Απουσία νεοπλασματος ήπατος.

Επιπλέον, οι εθελοντές δεν είχαν αλλάξει τις διαιτητικές τους συνήθειες λόγω διάγνωσης της νόσου και δεν ακολουθούσαν κάποια συγκεκριμένη δίαιτα (π.χ. δίαιτα απώλειας βάρους).

4.2 Ατομικό ιστορικό - κλινική εξέταση

Για όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή του ατομικού ιστορικού, με έμφαση στην παρουσία χρόνιων νοσημάτων (κυρίως ΣΔ και CVD) και παραγόντων κινδύνου για ΜΣ. Αξιολογήθηκαν ακόμη το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, τόπος καταγωγής, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, εργασία), το αυτοδηλούμενο ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ με επιβεβαίωση από συγγενείς ή φίλους των σθενών, οι συνήθειες καπνίσματος (συνολικά έτη καπνίσματος, αριθμός τσιγάρων/ημέρα) και η συστηματική λήψη φαρμακευτικής αγωγής, με έμφαση στη συχνότητα λήψης αγωγής για χρόνια νοσήματα και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Επιπλέον, κατά την εισαγωγή στο πρωτόκολλο μετρήθηκαν η αρτηριακή πίεση και οι σφυγμοί.

4.3 Ανθρωπομετρήσεις και αξιολόγηση σύστασης σώματος

Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (Seca robusta 813, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 g, με ελαφρύ ρουχισμό, χωρίς να φορούν

υποδήματα και σε κατάσταση νηστείας. Το ύψος τους μετρήθηκε με αναστημόμετρο (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,5\text{cm}$ 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 ΔΜΣ των συμμετεχόντων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας τα άτομα της μελέτης χαρακτηρίστηκαν ως ελιποβαρή για $\Delta\text{ΜΣ} < 18,5\text{kg}/\text{m}^2$, ως φυσιολογικού βάρους για $18,5\text{kg}/\text{m}^2 \leq \Delta\text{ΜΣ} < 25\text{kg}/\text{m}^2$, ως υπέρβαρα για $25\text{kg}/\text{m}^2 \leq \Delta\text{ΜΣ} < 30\text{kg}/\text{m}^2$ και ως παχύσαρκα για $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$. Παράλληλα, μετρήθηκαν οι περιφέρειες μέσης (στο ύψος του ομφαλού) και ισχίων (μεγαλύτερη περιφέρεια στο ύψος των γλουτών) χρησιμοποιώντας μία μη-εκτατή ταινία (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,1\text{ cm}$. Από τις δύο αυτές μετρήσεις υπολογίστηκε και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων.

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 (Akern BIA 101, Italy). Το πρωτόκολλο της μέτρησης ήταν σύμφωνο με τα πορίσματα δύο Διεθνών Συνεδρίων για τη βιοηλεκτρική εμπέδηση.^{213,214} 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 προηγουμένως 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 αγώγιμη 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 cm^2 . Με χρήση των παρακάτω κατάλληλων εξισώσεων υπολογίστηκε η άλιπη μάζα σώματος (FFM) των εθελοντών.^{215,216}

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

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

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

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

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

Τέλος, έγινε μέτρηση της περιφέρειας μέσης, του λίπους άνω κορμού και του κοιλιακού λίπους των εθελοντών με τη χρήση ενός φορητού αναλυτή σύστασης σώματος (Tanita Viscan AB140, Japan). Ο συγκεκριμένος αναλυτής σχεδιάστηκε πρόσφατα και αποτελεί μια εύχρηστη εναλλακτική επιλογή για την ανάλυση σύστασης σώματος, δεδομένου ότι είναι φορητός, παρέχει κατευθείαν αποτελέσματα χωρίς την ανάγκη χρήσης εξισώσεων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κλινήρη άτομα και χαρακτηρίζεται από ικανοποιητική ακρίβεια, αξιοπιστία και επαναληψιμότητα.²¹⁷⁻²¹⁹ Η μέτρηση της περιφέρειας μέσης βασίζεται σε ακτίνα λείζερ που τοποθετείται στο ύψος του ομφαλού του εξεταζόμενου και σε αισθητήρες της συσκευής, ενώ η μέτρηση του λίπους άνω κορμού και του κοιλιακού 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. Για την πραγματοποίηση των μετρήσεων οι εθελοντές ξάπλωναν σε μία μη αγωγίμη επιφάνεια με τα πόδια ενωμένα και τα χέρια διπλωμένα σε επαφή με τον άνω κορμό. Αναφορικά με τα επίπεδα κοιλιακού λίπους, ο αναλυτής παρέχει μια κλίμακα που κυμαίνεται από 1-59, με τιμές 1-12,5 να αντιστοιχούν σε φυσιολογικά επίπεδα, τιμές 13-17,5 σε αυξημένα επίπεδα και τιμές >18 σε πολύ αυξημένα επίπεδα κοιλιακού λίπους, σύμφωνα με την κατασκευάστρια εταιρεία.

4.4 Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών

Η εκτίμηση των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών έγινε με αναφορά στη συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων, μέσω συμπλήρωσης ενός ημιποσοτικού FFQ το οποίο στηρίζεται σε έγκυρα FFQ για ενήλικες (βλ. παράρτημα).^{220,221} 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, ξηρούς καρπούς, 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 FFQ 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 ελάχιστα επεξεργασμένα), φρούτων (ωμά φρούτα και φρέσκοι φυσιικοί 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 την κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων, όπως ξηροί καρποί, πατάτες (τηγανιτές και βραστές/φούρνου), αυγά (βραστά, ομελέτα, τηγανιτά) και σακχαρώχα αναψυκτικά. Η κατανάλωση των διαφόρων τροφίμων και ομάδων τροφίμων παρουσιάζεται ως μερίδες/εβδομάδα. Ως μερίδες χρησιμοποιήθηκαν αυτές που περιγράφονται στις διατροφικές οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα.²²²

Επιπλέον, για την εκτίμηση της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης των εθελοντών πραγματοποιήθηκαν τρεις ανακλήσεις 24ωρου (βλ. παράρτημα), εκ των οποίων η πρώτη διεξήχθη κατά την ημέρα της εισαγωγής του εθελοντή στη μελέτη και οι άλλες δυο τηλεφωνικά κατά τη διάρκεια των επόμενων ημερών. Οι ανακλήσεις ελήφθησαν έτσι ώστε να περιλαμβάνουν δυο καθημερινές και μια ημέρα από Σαββατοκύριακο. Σε κάθε ανάκληση 24ωρου οι εθελοντές κλήθηκαν να περιγράψουν τα τρόφιμα και ποτά που κατανάλωσαν κατά τη διάρκεια της προηγούμενης ημέρας, καθώς και να προσδιορίσουν την ποσότητα αυτών. Για τον προσδιορισμό των ποσοτήτων χρησιμοποιήθηκαν οικιακές μεζούρες (π.χ. φλιτζάνι του τσαγιού, κουταλιά της σούπας κ.α.) καθώς και γνωστά αντικείμενα (π.χ. σπιρτόκουτο, τράπουλα χαρτιών κ.α.). Η ανάλυση των ανακλήσεων 24ωρου διεξήχθη με το λογισμικό Nutritionist Five (Axxya Systems, USA) και από τις τρεις ανακλήσεις 24ωρου που ελήφθησαν υπολογίστηκε ο μέσος όρος της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης για τον κάθε εθελοντή.

Αξιολόγηση του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας (ΜΔ)

Με βάση την κατανάλωση των διαφόρων ομάδων τροφίμων που εκτιμήθηκαν μέσω του FFQ υπολογίστηκε για κάθε εξεταζόμενο και ο βαθμός υιοθέτησης της ΜΔ με χρήση του δείκτη MedDietScore.²²³ Ο δείκτης αυτός αξιολογεί την κατανάλωση 9 ομάδων τροφίμων και συγκεκριμένα την κατανάλωση ελάχιστα 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 ΜΔ, 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 3**).

Πίνακας 3. Το Μεσογειακό Διατροφικό Σκορ (MedDietScore)

Πόσο συχνά καταναλώνετε	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες ανά εβδομάδα)					
Ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	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
Όσπρια	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

Για τη κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται ότι είναι πλησιέστερα στο πρότυπο της ΜΔ (αυτά που συστήνονται σε καθημερινή βάση ή πάνω από 3 μερίδες την εβδομάδα, δηλαδή ελάχιστα 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 ΜΔ (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 12g αιθανόλης) και τιμές 1 έως 4 για κατανάλωση 300-400, 400-500, 500-600, 600-700 ml την ημέρα αντίστοιχα. Συνεπώς ο δείκτης παίρνει τιμές από 0 έως 55, με υψηλότερη βαθμολόγηση να συνεπάγεται μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ.

4.5 Αξιολόγηση επιπέδων σωματικής δραστηριότητας

Τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων αξιολογήθηκαν με τη χρήση ηλεκτρονικών βηματομετρητών (Digi-Walker, Yamax, SW-200, Japan) και ενός ερωτηματολογίου εκτίμησης σωματικής δραστηριότητας, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σε δείγματα ενηλίκων (βλ. παράρτημα).^{224,225} Ο βηματομετρητής τοποθετήθηκε σε κάθε συμμετέχοντα για μια εβδομάδα, έγινε καταγραφή των βημάτων όλης της εβδομάδας και στη συνέχεια υπολογίστηκε ο μέσος όρος των βημάτων 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 σωματικής δραστηριότητας στον ελεύθερο χρόνο του ατόμου (είδος, ένταση, συχνότητα, συνολικά έτη απασχόλησης). Τέλος, καταγράφονται οι συνολικές ώρες απασχόλησης με τηλεόραση / βίντεο, ηλεκτρονικά παιχνίδια 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, το χρόνο ενασχόλησης με οργανωμένες δραστηριότητες μέτριας και υψηλής έντασης και το συνολικό χρόνο (ώρες ανά ημέρα) που το άτομο αφιερώνει σε καθιστικές δραστηριότητες.

4.6 Αιματολογικές εξετάσεις

Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μετά από νηστεία 12 ωρών. Ακολούθησε συλλογή και αποθήκευση δειγμάτων ορού και πλάσματος σε βαθιά κατάψυξη (-80°C). Τα επίπεδα γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης και TG ορού μετρήθηκαν με ενζυμική φασματοφωτομετρική μέθοδο (analyzer Cobas 8000, Roche), ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης ορού προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας (Centaur analyzer, Siemens). Η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης υπολογίστηκε με τον τύπο του Friedewald²²⁶ και ο τύπος των Mathews και συν.²²⁷ χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του δείκτη HOMA-IR. Τα επίπεδα CRP υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) μετρήθηκαν με νεφελομετρία (BN II@ nephelometer, Siemens), ενώ τα επίπεδα των TNF- α , IL-6, IL-8, μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και αδιπονεκτίνης ορού μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική δοκιμασία (ELISA, Quantikine / immunoassay kit, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Ο συντελεστής μεταβλητότητας εντός

του ίδιου προσδιορισμού ήταν <7 % για TNF-α, IL-8 και VEGF και <5% για IL-6, TGF-β1 και αδιπονεκτίνη. Ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ διαφορετικών προσδιορισμών ήταν <8 % για TNF-α, IL-6 και αδιπονεκτίνη και <10% για IL-8, TGF-β1 και VEGF.

4.7 Ελαστογραφία ήπατος

Αξιόπιστες μετρήσεις για το βαθμό ηπατικής ακαμψίας μέσω ελαστογραφίας ήπατος (FibroScan®, Echosens, France), ήταν διαθέσιμες σε 58 από τους 73 ασθενείς. Η εξέταση θεωρήθηκε αξιόπιστη εάν λαμβάνονταν 10 επιτυχείς μετρήσεις, με ποσοστό επιτυχίας >60% και λόγο ενδοτεταρτομοριακού εύρους (interquartile range - IQR) προς μέσο βαθμό ηπατικής ακαμψίας <30%. Βάσει των τιμών του βαθμού ηπατικής ακαμψίας, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε αυτούς με ήπια ηπατική ίνωση (βαθμός ηπατικής ακαμψίας < 7kPa) και αυτούς με σοβαρότερου βαθμού ηπατική ίνωση (βαθμός ηπατικής ακαμψίας ≥ 7kPa) σύμφωνα με κατηγοριοποίηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.²²⁸ Για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν τόσο σε ελαστογραφία όσο και βιοψία ήπατος, η μέτρηση του βαθμού ηπατικής ακαμψίας πραγματοποιήθηκε είτε λίγες ώρες πριν τη βιοψία (στους περισσότερους ασθενείς), είτε εντός τεσσάρων εβδομάδων πριν ή μετά τη βιοψία. Σε κάθε περίπτωση η μέτρηση του βαθμού ηπατικής ακαμψίας πραγματοποιήθηκε εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων μετά τη διάγνωση της NAFLD.

4.8 Αξιολόγηση ηπατικής ιστολογίας

Επαρκή δεδομένα βιοψίας ήπατος ήταν διαθέσιμα σε 34 από τους 73 ασθενείς, τα οποία και αξιολογήθηκαν με τυφλό τρόπο από έναν ηπατολόγο. Τα δεδομένα βιοψίας ήπατος θεωρήθηκαν επαρκή, εάν αναγνωρίζονταν τουλάχιστον 6 πυλαία διαστήματα (portal tracts) και το μήκος του δείγματος ήταν >1,5 cm. Η διάγνωση της NASH βασίστηκε στη συνολική εικόνα ηπατοκυτταρικού τραυματισμού και στα κριτήρια των Brunt και συν.²²⁹ Όπως αυτά τροποποιήθηκαν από τους Kleiner και συν.³ Ο βαθμός ηπατικής νεκροφλεγμονής και το στάδιο ηπατικής ίνωσης αξιολογήθηκαν κατά τους Brunt και συν.²²⁹ Ο βαθμός ηπατικής στεάτωσης καθώς και ο δείκτης NAS (Nafld Activity Score) αξιολογήθηκαν κατά τους Kleiner και συν.³

4.9 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 18 για τα Windows (SPSS Inc. 2009, Chicago, Illinois, USA). Η κανονικότητα των μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά (P-P ιστογράμματα). Συγκεκριμένες μεταβλητές λογαριθμοποιήθηκαν με σκοπό να αποκτήσουν κανονική κατανομή. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες. Οι συσχετίσεις της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων και του δείκτη MedDietScore με ανθρωπομετρικές, βιοχημικές και ιστολογικές παραμέτρους αξιολογήθηκαν με το συντελεστή συσχέτισης Spearman. Οι διαφορές

στις ποσοτικές μεταβλητές ανάμεσα σε ασθενείς με SS και NASH αξιολογήθηκαν με τον έλεγχο Mann-Whitney U test. Το μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ της IR και της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων ή του δείκτη MedDietScore μετά από έλεγχο για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Η πιθανότητα παρουσίας NASH ανάλογα με την κατανάλωση τροφίμων / ομάδων τροφίμων, καθώς και ανάλογα με το βαθμό υιοθέτησης της ΜΔ εκτιμήθηκε με μοντέλο λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, από την οποία προέκυψαν οι σχετικοί λόγοι και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για κάθε εξεταζόμενη μεταβλητή, μετά από έλεγχο για βασικούς συγχυτικούς παράγοντες. Σε όλες τις αναλύσεις ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται τα βασικά δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, καθώς και τα δεδομένα σωματικής δραστηριότητας των 73 ασθενών με NAFLD που συμμετείχαν στη μελέτη. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 45 έτη, ενώ η πλειοψηφία αυτών (69%) ήταν άνδρες. Η μέση τιμή του ΔΜΣ των ασθενών ανερχόταν σε $29,7 \pm 4,2$ kg/m² και πιο συγκεκριμένα το 35% ήταν παχύσαρκοι, το 30% υπέρβαροι και μόλις το 8% φυσιολογικού βάρους. Επιπλέον, το 45% των ασθενών εμφάνισε αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης και το 75% αυξημένα επίπεδα κοιλιακού λίπους, αναδεικνύοντας μια κεντρική εναπόθεση λίπους σε μεγάλο ποσοστό του δείγματος.

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά 73 ασθενών με NAFLD. ¹

Φύλο – άνδρες, N (%)	50 (68,5)
Ηλικία (έτη)	45,4 ± 11,3
Κάπνισμα – καπνιστές, N (%)	20 (27,4)
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	29,7 ± 4,2
Φυσιολογικού βάρους, N(%)	8 (11)
Υπέρβαροι, N (%)	30 (41,1)
Παχύσαρκοι, N (%)	35 (47,9)
Περιφέρεια μέσης (cm)	Άνδρες 103,1 ± 9,3 Γυναίκες 102,2 ± 11,7
Αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης, N (%) ²	45 (61,6)
Άλιπη μάζα σώματος (%)	65,9 ± 7,6
Ολικό λίπος σώματος (%)	34,1 ± 7,6
Λίπος άνω κορμού (%)	39,6 ± 7,7
Επίπεδα κοιλιακού λίπος (1-59)	16,4 ± 5,1
Φυσιολογικά (1-12,5), N (%)	18 (25,4)
Αυξημένα (13-17,5), N (%)	26 (36,6)
Πολύ αυξημένα (>18), N (%)	27 (38,0)
Δεδομένα σωματικής δραστηριότητας	
Αριθμός βημάτων/ημέρα	6957 ± 3410
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ημέρα)	3,1 ± 1,7

¹ Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες για τις κατηγορικές μεταβλητές. ² >102 cm για τους άνδρες και >88 cm για τις γυναίκες.

Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται τα δεδομένα ελαστογραφίας και βιοψίας ήπατος των ασθενών του δείγματος. Ο μέσος βαθμός ηπατικής ακαμψίας στους 58 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελαστογραφία ήπατος ανερχόταν σε $7,6 \pm 4,9$ kPa και εξ' αυτών οι 38 (65,5%) εμφάνισαν ήπια και οι 20 (34,5%) σοβαρή ηπατική ίνωση. Στους 34 ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος, ο μέσος βαθμός ηπατικής νεκροφλεγμονής (κατά Brunt) ανερχόταν σε $1,1 \pm 0,9$ και το μέσο στάδιο ηπατικής ίνωσης (κατά Brunt) σε $1,4 \pm 1,2$. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 11 (32%) διαγνώστηκαν με SS και οι 23 (68%) με NASH.

Πίνακας 2. Δεδομένα ελαστογραφίας και βιοψίας ήπατος. ¹

Δεδομένα ελαστογραφίας ήπατος σε 58 ασθενείς

Βαθμός ηπατικής ακαμψίας (kPa)	$7,6 \pm 4,9$
Ήπια ηπατική ίνωση (<7 kPa), N (%)	38 (65,5)
Σοβαρή ηπατική ίνωση (≥ 7 kPa), N (%)	20 (34,5)

Δεδομένα βιοψίας ήπατος σε 34 ασθενείς

Βαθμός ηπατικής νεκροφλεγμονής ²	$1,1 \pm 0,9$
Στάδιο ηπατικής ίνωσης ²	$1,4 \pm 1,2$
NAFLD Activity Score ³	$4,0 \pm 2,1$
Βαθμός ηπατικής στεάτωσης ³	$2,2 \pm 0,9$
Στεάτωση ηπατικού παρεγχύματος (%)	$54,7 \pm 33,4$
Παρουσία NASH, N (%)	23 (68)

¹ Οι τιμές είναι μέσοι $\pm$ τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και συχνότητες για τις κατηγορικές μεταβλητές. ² κατά Brunt και συν. ³ κατά Kleiner και συν. Συντομογραφίες: NASH = μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζεται η εβδομαδιαία κατανάλωση τροφίμων και ομάδων τροφίμων, όπως αυτή προέκυψε μετά από επεξεργασία των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, καθώς και ο δείκτης MedDietScore των 73 ασθενών με NAFLD. Η μέση τιμή του δείκτη MedDietScore ανερχόταν σε $32,5 \pm 5,0$, αναδεικνύοντας μια μέτρια προσκόλληση των ασθενών του δείγματος στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ.

Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται οι συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων και του δείκτη MedDietScore και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών του δείγματος. Αναφορικά με τις βιοχημικές παραμέτρους (**Πίνακας 4**), η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά και επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων συσχετίστηκε θετικά ($r=0,275$, $p=0,020$ και $r=0,291$, $p=0,014$ αντίστοιχα), ενώ η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη HOMA-IR ($r=-0,471$, $p<0,001$). Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της ALT ($r=-0,287$, $p=0,014$ και $r=-0,286$, $p=0,015$

αντίστοιχα), η κατανάλωση ψαριού συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της AST ($r=-0,247$, $p=0,037$), ενώ η κατανάλωση γλυκών συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα των ALT ($r=0,228$, $p=0,054$) και AST ($r=0,290$, $p=0,013$). Επιπλέον, η κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων και κόκκινου κρέατος συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα ολικής ($r=-0,311$, $p=0,008$ και $r=-0,306$, $p=0,009$ αντίστοιχα) και LDL χοληστερόλης ($r=-0,339$, $p=0,004$ και $r=-0,321$, $p=0,006$ αντίστοιχα), η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα HDL χοληστερόλης ($r=-0,278$, $p=0,019$), ενώ η κατανάλωση ψαριού συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα TG ($r=0,268$, $p=0,024$). Τέλος, ο δείκτης MedDietScore συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη HOMA-IR ($r=-0,282$, $p=0,017$) και τα επίπεδα των ALT ($r=-0,317$, $p=0,007$) και AST ($r=-0,242$, $p=0,041$), και θετικά με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($r=0,232$, $p=0,052$).

Πίνακας 3. Εβδομαδιαία κατανάλωση τροφίμων / ομάδων τροφίμων και δείκτης MedDietScore 73 ασθενών με NAFLD. ¹

Τρόφιμα / ομάδες τροφίμων	Μερίδες / εβδομάδα ²
Ξηροί καρποί	3,4 ± 6,0
Γαλακτοκομικά προϊόντα	31,3 ± 18,2
Πλήρη	22,3 ± 16,0
Άπαχα	9,0 ± 13,8
Αμυλούχα τρόφιμα	62,9 ± 31,2
Ελάχιστα επεξεργασμένα	7,5 ± 10,5
Επεξεργασμένα	55,4 ± 32,1
Πατάτες	6,8 ± 6,6
Φρούτα	16,1 ± 15,5
Λαχανικά	28,4 ± 22,0
Κόκκινο κρέας	13,3 ± 10,3
Πουλερικά	4,2 ± 3,0
Αυγά	1,8 ± 2,8
Όσπρια	3,5 ± 2,8
Ψάρια	4,8 ± 4,1
Γλυκά	7,8 ± 8,2
Ελαιόλαδο	27,2 ± 17,4
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα)	70,5 ± 102,6
MedDietScore (0-55)	32,5 ± 5,0

¹ Οι τιμές είναι μέσοι ± τυπική απόκλιση. ² Ως μερίδες χρησιμοποιήθηκαν αυτές που αποτυπώνονται στις διατροφικές οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα.

Πίνακας 4. Συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων & του δείκτη MedDietScore και βιοχημικών παραμέτρων. ¹

	ALT		AST		GGT		HOMA-IR		Ολική χοληστερόλη		LDL χοληστερόλη		HDL χοληστερόλη		TG	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Ξηροί καρποί	0,059	0,622	-0,036	0,764	-0,132	0,280	-0,082	0,498	0,180	0,132	0,173	0,149	0,218	0,068	-0,075	0,534
Γαλακτοκομικά προϊόντα	-0,105	0,381	-0,004	0,971	-0,297	0,013	0,110	0,363	-0,045	0,707	-0,086	0,475	-0,170	0,155	0,144	0,229
Πλήρη	0,025	0,835	0,072	0,547	-0,390	0,001	0,275	0,020	-0,141	0,240	-0,167	0,165	-0,278	0,019	0,102	0,396
Άπαχα	-0,102	0,394	-0,032	0,787	0,078	0,522	-0,105	0,384	0,116	0,336	0,082	0,495	0,199	0,096	-0,042	0,729
Αμυλούχα τρόφιμα	0,116	0,331	-0,084	0,482	-0,241	0,046	0,181	0,130	-0,317	0,007	-0,337	0,004	-0,078	0,519	0,136	0,257
Ελάχιστα επεξεργασμένα	-0,019	0,872	-0,028	0,816	-0,167	0,170	-0,471	0,000	0,025	0,834	0,078	0,520	0,192	0,108	-0,212	0,076
Επεξεργασμένα	0,135	0,258	-0,048	0,686	-0,168	0,167	0,291	0,014	-0,311	0,008	-0,339	0,004	-0,143	0,234	0,181	0,131
Πατάτες	0,098	0,411	0,030	0,802	-0,277	0,021	0,221	0,063	-0,216	0,071	-0,254	0,032	0,009	0,938	0,138	0,252
Φρούτα	-0,287	0,014	-0,211	0,075	-0,248	0,040	0,017	0,889	0,125	0,298	0,140	0,243	-0,127	0,293	0,089	0,459
Λαχανικά	-0,286	0,015	-0,170	0,154	-0,202	0,096	0,061	0,612	0,058	0,628	0,061	0,616	-0,118	0,329	0,097	0,421
Κόκκινο κρέας	0,202	0,089	0,062	0,607	-0,270	0,025	0,146	0,225	-0,306	0,009	-0,321	0,006	-0,022	0,854	0,012	0,920
Πουλερικά	0,058	0,631	0,108	0,366	-0,245	0,042	0,208	0,082	-0,019	0,877	-0,052	0,666	0,075	0,537	0,065	0,589
Αυγά	0,148	0,215	0,200	0,093	-0,215	0,076	0,007	0,953	-0,082	0,497	-0,085	0,480	0,075	0,532	-0,153	0,204
Όσπρια	-0,087	0,470	-0,039	0,748	-0,065	0,593	0,124	0,301	0,034	0,777	-0,043	0,723	0,192	0,108	0,051	0,673
Ψάρια	-0,222	0,061	-0,247	0,037	0,079	0,519	-0,036	0,765	0,123	0,306	0,012	0,919	0,156	0,195	0,268	0,024
Γλυκά	0,228	0,054	0,290	0,013	-0,082	0,504	0,098	0,415	-0,188	0,117	-0,160	0,184	0,025	0,834	-0,172	0,153
Ελαιόλαδο	-0,003	0,979	0,096	0,421	-0,121	0,323	0,075	0,536	-0,037	0,758	-0,053	0,661	0,012	0,923	0,001	0,990
Αλκοολούχα ποτά	0,031	0,799	0,042	0,726	-0,115	0,345	0,130	0,282	-0,001	0,993	-0,050	0,679	-0,029	0,808	0,006	0,963
MedDietScore	-0,317	0,007	-0,242	0,041	-0,013	0,913	-0,282	0,017	0,232	0,052	0,207	0,084	0,198	0,097	0,034	0,780

¹ Οι συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman.

Πίνακας 5. Συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων & του δείκτη MedDietScore και δεικτών φλεγμονής. ¹

	Αδιπονεκτίνη		TNF-α		IL-6		IL-8		hsCRP		TGF		VEGF	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Ξηροί καρποί	0,124	0,303	-0,054	0,654	-0,022	0,853	-0,010	0,936	0,120	0,321	-0,144	0,234	-0,096	0,427
Γαλακτοκομικά προϊόντα	-0,246	0,039	-0,151	0,207	0,188	0,117	-0,028	0,820	0,025	0,835	-0,018	0,883	-0,090	0,453
Πλήρη	-0,436	0,000	-0,112	0,352	0,142	0,239	0,014	0,909	-0,033	0,784	0,050	0,682	-0,174	0,148
Άπαχα	0,111	0,356	-0,094	0,434	-0,001	0,992	-0,006	0,961	0,140	0,243	-0,174	0,150	0,093	0,438
Αμυλούχα τρόφιμα	-0,327	0,005	-0,061	0,616	0,186	0,121	0,184	0,129	0,091	0,452	0,060	0,622	-0,084	0,486
Ελάχιστα επεξεργασμένα	0,170	0,157	-0,104	0,388	-0,235	0,048	0,083	0,495	-0,053	0,658	0,020	0,870	0,004	0,971
Επεξεργασμένα	-0,342	0,004	-0,040	0,743	0,254	0,033	0,139	0,255	0,123	0,307	0,035	0,772	-0,089	0,462
Πατάτες	-0,315	0,007	-0,080	0,510	0,134	0,265	0,080	0,515	0,134	0,266	-0,011	0,926	-0,125	0,298
Φρούτα	0,045	0,710	-0,198	0,098	0,013	0,916	-0,204	0,093	0,065	0,589	-0,060	0,620	-0,049	0,685
Λαχανικά	-0,152	0,205	-0,003	0,983	0,172	0,151	0,130	0,286	0,118	0,326	0,044	0,718	-0,142	0,238
Κόκκινο κρέας	-0,507	0,000	0,055	0,646	0,063	0,600	0,142	0,245	-0,037	0,757	0,087	0,472	-0,142	0,239
Πουλερικά	-0,131	0,277	-0,033	0,786	0,079	0,511	0,086	0,480	0,079	0,515	-0,155	0,200	-0,107	0,373
Αυγά	-0,127	0,293	0,032	0,793	-0,025	0,836	0,216	0,074	-0,086	0,477	0,042	0,729	0,044	0,713
Όσπρια	-0,012	0,920	-0,198	0,098	0,119	0,321	-0,048	0,695	0,160	0,182	0,208	0,084	-0,050	0,679
Ψάρια	-0,014	0,911	-0,009	0,938	0,117	0,329	-0,262	0,030	0,219	0,066	-0,240	0,045	0,227	0,057
Γλυκά	-0,012	0,922	-0,111	0,356	-0,046	0,701	0,000	0,997	-0,030	0,805	0,061	0,618	-0,140	0,245
Ελαιόλαδο	0,011	0,925	-0,077	0,525	0,061	0,615	0,143	0,242	0,112	0,352	-0,016	0,897	-0,031	0,796
Αλκοολούχα ποτά	-0,357	0,002	0,266	0,025	-0,054	0,657	-0,049	0,690	-0,070	0,559	-0,208	0,085	0,028	0,815
MedDietScore	0,116	0,337	-0,083	0,491	-0,057	0,637	-0,175	0,151	0,046	0,700	-0,056	0,642	0,103	0,394

¹ Οι συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman.

Πίνακας 6. Συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων & του δείκτη MedDietScore και δεδομένων ελαστογραφίας και βιοψίας ήπατος. ¹

	Βαθμός ηπατικής ακαμψίας *		Βαθμός ηπατικής νεκροφλεγμονής ^{2 #}		Στάδιο ηπατικής ίνωσης ^{2 #}		NAFLD Activity Score ^{3 #}		Βαθμός ηπατικής στεάτωσης ^{3 #}		Ποσοστό στεάτωσης #	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Ξηροί καρποί	-0,058	0,666	0,007	0,968	-0,250	0,153	-0,021	0,907	0,063	0,727	-0,177	0,387
Γαλακτοκομικά προϊόντα	0,242	0,068	-0,018	0,920	-0,010	0,957	0,008	0,963	0,157	0,384	0,177	0,387
Πλήρη	0,323	0,014	0,107	0,547	0,147	0,408	0,062	0,728	0,240	0,179	0,230	0,257
Άπαχα	-0,134	0,317	-0,195	0,270	-0,268	0,125	-0,088	0,621	-0,114	0,527	-0,173	0,399
Αμυλούχα τρόφιμα	0,051	0,706	0,062	0,726	0,072	0,686	-0,133	0,452	-0,075	0,678	0,177	0,387
Ελάχιστα επεξεργασμένα	-0,151	0,259	-0,061	0,734	-0,172	0,330	-0,133	0,452	-0,105	0,561	0,011	0,959
Επεξεργασμένα	0,103	0,440	0,155	0,382	0,139	0,433	-0,017	0,924	0,011	0,951	0,216	0,288
Πατάτες	0,084	0,531	-0,015	0,933	0,000	0,999	-0,040	0,823	0,067	0,712	0,282	0,162
Φρούτα	-0,054	0,685	-0,018	0,921	-0,064	0,721	0,008	0,963	0,124	0,492	0,038	0,853
Λαχανικά	-0,085	0,527	-0,402	0,018	-0,291	0,095	-0,334	0,053	-0,270	0,129	-0,408	0,039
Κόκκινο κρέας	0,216	0,103	-0,030	0,868	-0,059	0,739	-0,168	0,34	-0,032	0,861	0,054	0,794
Πουλερικά	0,294	0,025	-0,064	0,717	-0,004	0,982	-0,166	0,347	-0,013	0,944	0,278	0,170
Αυγά	0,158	0,237	0,084	0,637	0,039	0,826	0,135	0,048	0,235	0,189	0,162	0,431
Όσπρια	-0,092	0,492	-0,247	0,159	-0,144	0,418	-0,410	0,016	-0,353	0,044	-0,212	0,299
Ψάρια	-0,155	0,245	-0,272	0,120	-0,267	0,127	-0,109	0,541	-0,209	0,242	-0,267	0,187
Γλυκά	0,010	0,942	-0,234	0,182	-0,229	0,194	-0,069	0,697	-0,009	0,960	-0,090	0,663
Ελαιόλαδο	-0,012	0,929	-0,059	0,739	-0,087	0,625	0,045	0,800	0,152	0,397	0,066	0,750
Αλκοολούχα ποτά	0,269	0,041	0,233	0,185	0,126	0,477	0,319	0,066	0,312	0,077	0,102	0,619
MedDietScore	-0,280	0,034	-0,281	0,107	-0,372	0,030	-0,190	0,281	-0,303	0,086	-0,523	0,006

¹ Οι συσχετίσεις εκτιμήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman. ² κατά Brunt και συν. ³ κατά Kleiner και συν. * N=58. # N=34.

Αναφορικά με τους δείκτες φλεγμονής (**Πίνακας 5**), η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων, κόκκινου κρέατος και αλκοολούχων ποτών συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης ($r=-0,436$, $p<0,001$, $r=-342$, $p=0,004$, $r=-0,507$, $p<0,001$ και $r=-0,357$, $p=0,002$ αντίστοιχα). Επιπλέον, η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα TNF- α ($r=0,266$, $p=0,025$). Η κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων συσχετίστηκε θετικά ($r=0,254$, $p=0,033$), ενώ η κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα IL-6 ($r=-0,235$, $p=0,048$). Τέλος, η κατανάλωση ψαριών συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα IL-8 ($r=-0,262$, $p=0,030$) και TGF ($r=-0,240$, $p=0,045$).

Αναφορικά με τα δεδομένα ελαστογραφίας και βιοψίας ήπατος (**Πίνακας 6**), η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, πουλερικών και αλκοολούχων ποτών συσχετίστηκε θετικά με το βαθμό ηπατικής ακαμψίας ($r=0,323$, $p=0,014$, $r=0,294$, $p=0,025$ και $r=0,269$, $p=0,041$ αντίστοιχα), η κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε αρνητικά με το βαθμό ηπατικής νεκροφλεγμονής ($r=-0,402$, $p=0,018$), το δείκτη NAS ($r=-0,334$, $p=0,053$) και το ποσοστό στεάτωσης του ηπατικού παρεγχύματος ($r=0,408$, $p=0,039$), ενώ η κατανάλωση οσπρίων συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη NAS ($r=-0,410$, $p=0,016$) και το βαθμό ηπατικής στεάτωσης ($r=-0,353$, $p=0,044$). Τέλος, ο δείκτης MedDietScore συσχετίστηκε αρνητικά με το βαθμό ηπατικής ακαμψίας ($r=-0,280$, $p=0,034$), το στάδιο ηπατικής ίνωσης ($r=-0,372$, $p=0,030$) και το ποσοστό στεάτωσης του ηπατικού παρεγχύματος ($r=-0,523$, $p=0,006$).

Δεδομένης της σημαντικής εμπλοκής της ινσουλινοαντίστασης στην παθογένεια της NAFLD, η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων και του δείκτη MedDietScore και της ινσουλινοαντίστασης, προσδιορισμένης μέσω του δείκτη HOMA-IR, εκτιμήθηκε με μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (**Πίνακας 7**). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η κατανάλωση άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων (συντελεστής $\beta=-0,316$, $p=0,006$), η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων (συντελεστής $\beta=-0,294$, $p=0,006$), καθώς και ο δείκτης MedDietScore (συντελεστής $\beta=-0,315$, $p=0,005$) συσχετίστηκαν αρνητικά με το δείκτη logHOMA-IR, μετά από έλεγχο για ηλικία, φύλο, επίπεδα κοιλιακού λίπους, επίπεδα αδιπνονεκτίνης ορού και ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη.

Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζονται οι διαφορές στην κατανάλωση τροφίμων / ομάδων τροφίμων και στο δείκτη MedDietScore ανάμεσα στους ασθενείς με SS και αυτούς με NASH. Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες στην κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων, με τους ασθενείς με NASH να καταναλώνουν λιγότερες μερίδες/εβδομάδα, συγκριτικά με τους ασθενείς με SS ($2,83 \pm 5,27$ έναντι $13,59 \pm 15,93$, $p=0,034$). Επιπλέον, οι ασθενείς με NASH εμφάνισαν χαμηλότερη προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ, σε σχέση με τους ασθενείς με SS ($29,30 \pm 3,21$ έναντι $34,09 \pm 4,44$, $p=0,003$).

Τέλος, η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων και του δείκτη MedDietScore και της πιθανότητας παρουσίας NASH εκτιμήθηκε με μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης (**Πίνακας 9**). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μια αύξηση στην

κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων ολικής άλεσης κατά 1 μερίδα/εβδομάδα συσχετίστηκε με 14% μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NASH ($\Sigma\Lambda=0,858$, $95\%\Delta E=0,739-0,996$, $p=0,045$), μετά από έλεγχο για φύλο και ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, συσχέτιση που έτεινε να είναι στατιστικά σημαντική μετά από έλεγχο για τα επίπεδα κοιλιακού λίπους. Επιπλέον, μια αύξηση στο δείκτη MedDietScore κατά 1 μονάδα συσχετίστηκε με 42% μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NASH ($\Sigma\Lambda=0,581$, $95\%\Delta E=0,365-0,926$, $p=0,022$), μετά από έλεγχο για φύλο, ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη και επίπεδα κοιλιακού λίπους.

Πίνακας 7. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων & του δείκτη MedDietScore και της ινσουλινοαντίστασης, προσδιορισμένης μέσω του δείκτη HOMA-IR (N=73).¹

Τρόφιμα / ομάδες τροφίμων	logHOMA-IR		
	Adjusted R square	Συντελεστής β	p
Ξηροί καρποί	0,308	-0,041	0,699
Γαλακτοκομικά προϊόντα	0,318	-0,114	0,312
Πλήρη	0,319	0,121	0,281
Άπαχα	0,390	-0,316	0,006
Αμυλούχα τρόφιμα	0,307	0,041	0,731
Ελάχιστα επεξεργασμένα	0,387	-0,294	0,006
Επεξεργασμένα	0,324	0,149	0,207
Πατάτες	0,314	0,089	0,407
Φρούτα	0,308	-0,047	0,659
Λαχανικά	0,307	-0,036	0,745
Κόκκινο κρέας	0,311	0,092	0,496
Πουλερικά	0,331	0,163	0,143
Αυγά	0,309	0,056	0,598
Όσπρια	0,311	0,068	0,513
Ψάρια	0,326	-0,141	0,190
Γλυκά	0,308	-0,040	0,705
Ελαιόλαδο	0,308	-0,041	0,704
Αλκοολούχα ποτά	0,311	0,068	0,517
MedDietScore	0,394	-0,315	0,005

¹ Μετά από έλεγχο για ηλικία, φύλο, επίπεδα κοιλιακού λίπους, επίπεδα αδιπνονεκτίνης ορού και ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη.

Πίνακας 8. Διαφορές στην εβδομαδιαία κατανάλωση τροφίμων / ομάδων τροφίμων & στο δείκτη MedDietScore ανάμεσα σε ασθενείς με SS και NASH.

Τρόφιμα / ομάδες τροφίμων	Μερίδες / εβδομάδα ¹		
	Ασθενείς με SS (N=11)	Ασθενείς με NASH (N=23)	p ²
Ξηροί καρποί	2,77 ± 3,79	1,88 ± 2,11	0,440
Γαλακτοκομικά προϊόντα	29,02 ± 19,05	31,47 ± 22,45	0,854
Πλήρη	21,61 ± 21,19	24,92 ± 14,52	0,269
Άπαχα	7,41 ± 9,01	6,55 ± 16,57	0,255
Αμυλούχα τρόφιμα	59,95 ± 35,48	64,86 ± 29,32	0,508
Ελάχιστα επεξεργασμένα	13,59 ± 15,93	2,83 ± 5,27	0,034
Επεξεργασμένα	46,36 ± 32,09	62,03 ± 31,37	0,146
Πατάτες	5,59 ± 5,50	8,35 ± 9,23	0,317
Φρούτα	17,95 ± 20,55	12,78 ± 13,81	0,461
Λαχανικά	26,59 ± 22,55	27,11 ± 31,49	0,754
Κόκκινο κρέας	13,62 ± 11,76	15,65 ± 12,45	0,811
Πουλερικά	3,85 ± 3,31	4,96 ± 3,63	0,439
Αυγά	1,18 ± 0,956	2,29 ± 3,05	0,879
Όσπρια	4,45 ± 3,11	3,52 ± 2,73	0,425
Ψάρια	4,36 ± 3,56	4,14 ± 4,12	0,697
Γλυκά	9,18 ± 8,81	9,78 ± 11,25	0,971
Ελαιόλαδο	19,95 ± 8,44	30,85 ± 21,81	0,266
Αλκοολούχα ποτά	47,40 ± 60,38	105,90 ± 153,24	0,541
MedDietScore	34,09 ± 4,44	29,30 ± 3,21	0,003

¹ Ως μερίδες χρησιμοποιήθηκαν αυτές που αποτυπώνονται στις διατροφικές οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα. ² Το επίπεδο σημαντικότητας όπως προέκυψε από Mann-Whitney U Test.

Συντομογραφίες: SS = απλή ηπατική στεάτωση, NASH = μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

Πίνακας 9. Μοντέλο λογαριθμικής παλινδρόμησης για την εκτίμηση της πιθανότητας παρουσίας NASH ανάλογα με την κατανάλωση τροφίμων / ομάδων τροφίμων και το δείκτη MedDietScore (N=34).

	Μοντέλο 1 ¹			Μοντέλο 2 ²			Μοντέλο 3 ³		
	ΣΛ	95% ΔΕ	ρ	ΣΛ	95% ΔΕ	ρ	ΣΛ	95% ΔΕ	ρ
Ξηροί καρποί	0,891	0,686 – 1,158	0,389	0,901	0,689 – 1,178	0,445	0,849	0,624 – 1,155	0,297
Γαλακτοκομικά προϊόντα	1,001	0,963 – 1,040	0,962	1,018	0,971 – 1,066	0,463	1,003	0,952 – 1,058	0,898
Πλήρη	1,005	0,954 – 1,058	0,855	1,014	0,960 – 1,071	0,625	1,012	0,951 – 1,076	0,712
Άπαχα	0,997	0,947 – 1,049	0,901	1,011	0,956 – 1,071	0,694	0,993	0,934 – 1,055	0,810
Αμυλούχα τρόφιμα	0,998	0,969 – 1,027	0,866	0,999	0,970 – 1,029	0,947	1,019	0,982 – 1,057	0,314
Ελάχιστα επεξεργασμένα	0,890	0,799 – 0,991	0,033	0,858	0,739 – 0,996	0,045	0,851	0,711 – 1,019	0,079
Επεξεργασμένα	1,014	0,985 – 1,045	0,352	1,018	0,986 – 1,050	0,269	1,029	0,993 – 1,067	0,116
Πατάτες	1,042	0,917 – 1,184	0,525	1,072	0,919 – 1,250	0,375	1,120	0,964 – 1,301	0,137
Φρούτα	0,971	0,925 – 1,019	0,229	0,975	0,928 – 1,024	0,305	0,902	0,903 – 1,024	0,227
Λαχανικά	0,999	0,973 – 1,027	0,968	1,006	0,977 – 1,037	0,668	1,001	0,969 – 1,035	0,940
Κόκκινο κρέας	0,990	0,917 – 1,068	0,789	1,003	0,925 – 1,087	0,948	1,006	0,919 – 1,102	0,890
Πουλερικά	1,056	0,816 – 1,366	0,679	1,064	0,823 – 1,374	0,637	1,167	0,861 – 1,581	0,319
Αυγά	1,151	0,761 – 1,742	0,505	1,212	0,753 – 1,951	0,427	1,422	0,872 – 2,321	0,159
Όσπρια	0,833	0,616 – 1,126	0,236	0,859	0,630 – 1,171	0,337	1,008	0,706 – 1,440	0,964
Ψάρια	0,916	0,715 – 1,173	0,486	0,915	0,711 – 1,176	0,487	0,866	0,648 – 1,156	0,329
Γλυκά	0,997	0,924 – 1,076	0,940	1,009	0,929 – 1,095	0,839	1,020	0,938 – 1,109	0,648
Ελαιόλαδο	1,051	0,989 – 1,116	0,108	1,060	0,992 – 1,133	0,087	1,051	0,982 – 1,126	0,153
Αλκοολούχα ποτά	1,006	0,997 – 1,015	0,218	1,006	0,996 – 1,015	0,220	1,006	0,997 – 1,016	0,205
MedDietScore	0,666	0,482 – 0,919	0,013	0,648	0,461 – 0,911	0,013	0,581	0,365 – 0,926	0,022

¹ Μοντέλο 1: έλεγχος για φύλο. ² Μοντέλο 2: έλεγχος για φύλο και ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη. ³ Μοντέλο 3: έλεγχος για φύλο, ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη και επίπεδα κοιλιακού λίπους. Συντομογραφίες: NASH = μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διερεύνηση της συμμετοχής των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία χρόνια. Μεταξύ των μελετών που έχουν διερευνήσει την παραπάνω σχέση, οι περισσότερες αναδεικνύουν την επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης συγκεκριμένων μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD, ένας μικρός αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί στη συσχέτιση της κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας και τη σοβαρότητα της νόσου, ενώ μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τη επίδραση της υιοθέτησης διατροφικών προτύπων σε δείκτες υγείας ασθενών με NAFLD. Στην παρούσα μελέτη έγινε μια προσπάθεια διερεύνησης της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων / ομάδων τροφίμων, καθώς και του βαθμού υιοθέτησης της ΜΔ και κλινικών χαρακτηριστικών ασθενών με NAFLD. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων, άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, λαχανικών και οσπρίων φάνηκε ευεργετική, ενώ αντίθετα η κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων και γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά φάνηκε επιβαρυντική σε διάφορα βιοχημικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD. Επιπλέον, η προσκόλληση στη ΜΔ φάνηκε να συσχετίζεται με τη βαρύτητα και το στάδιο της νόσου, επιβεβαιώνοντας τα αποδεδειγμένα έως τώρα οφέλη της στην υγεία.

Αναφορικά με τα αμυλούχα τρόφιμα, η συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωσή τους και την πιθανότητα εμφάνισης και εξέλιξης της NAFLD έχει διερευνηθεί σε λίγες επιδημιολογικές μελέτες μέχρι σήμερα, με την πλειοψηφία αυτών να υποστηρίζουν ότι ασθενείς με NAFLD καταναλώνουν μικρότερη ποσότητα ακατέργαστων δημητριακών και μεγαλύτερη ποσότητα γλυκών και αρτοσκευασμάτων σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.^{162,200} Στην παρούσα μελέτη η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων συσχετίστηκε με μικρότερο βαθμό IR, μετά από έλεγχο για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, ενώ επιπλέον συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα IL-6. Παρά την έλλειψη δεδομένων σε πληθυσμούς με NAFLD, η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων έχει επανειλημμένως συσχετιστεί με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης προ-διαβήτη (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και/ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη) και ΣΔ2,^{230,231} καθώς και με βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας σε μη διαβητικά άτομα και βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ΣΔ2.^{230,232} Η ευεργετική αυτή επίδραση των ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων στην ινσουλινοευαισθησία έχει αποδοθεί κατά κύριο λόγο στις διαιτητικές ίνες και το μαγνήσιο που αυτά περιέχουν.²³³ Επιπλέον, η υιοθέτηση διατροφικών προτύπων πλούσιων σε ελάχιστα επεξεργασμένα αμυλούχα τρόφιμα έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα IL-6,²³⁴ επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Δεδομένης της σημαντικής εμπλοκής της IR και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στην παθογένεια της NAFLD, η ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων στους παράγοντες αυτούς

ενδεχομένως να εξηγεί και τη συσχέτισή της με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NASH στους ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος της παρούσας μελέτης. Η παραπάνω συσχέτιση, όπως προαναφέρθηκε, αποδυναμώθηκε μετά από έλεγχο για τα επίπεδα κοιλιακού λίπους των εθελοντών, υποδεικνύοντας το διαμεσολαβητικό ρόλο της σύστασης σώματος. Πράγματι, αποτελέσματα προοπτικών μελετών προτείνουν ότι άτομα που συμπεριλαμβάνουν ελάχιστα επεξεργασμένα αμυλούχα τρόφιμα στη δίαιτά τους έχουν μικρότερη πιθανότητα να αυξήσουν το σωματικό τους βάρος διαχρονικά, ενώ η κατανάλωση τους έχει συσχετιστεί με μειωμένες τιμές ΔΜΣ και περιφέρειας μέσης, καθώς και μειωμένη πιθανότητα παρουσίας υπέρβαρου-παχυσαρκίας σε μελέτες με συγχρονικό σχεδιασμό.²³⁵

Αντιθέτως, στην παρούσα μελέτη η κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων συσχετίστηκε θετικά με το δείκτη HOMA-IR και τα επίπεδα IL-6 και αρνητικά με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού. Αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών αναδεικνύουν ότι η υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων συσχετίζεται με υψηλότερες τιμές γλυκόζης αίματος, υψηλότερο βαθμό IR, καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας ΜΣ.²³⁶⁻²³⁸ Επιπλέον, η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών έχει συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού,²³⁹ ενώ η υιοθέτηση διατροφικών προτύπων πλούσιων σε επεξεργασμένα αμυλούχα τρόφιμα έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα IL-6,^{240,241} επιβεβαιώνοντας τα παραπάνω ευρήματα. Η επιβαρυντική αυτή επίδραση των επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων πιθανότατα οφείλεται στην υψηλή τους περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, κυρίως απλούς, και κατ' επέκταση στον υψηλό γλυκαιμικό τους δείκτη. Πράγματι, αποτελέσματα μελετών προτείνουν ότι δίαιτες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη συσχετίζονται με αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος,^{242,243} καθώς και μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού,²⁴⁴⁻²⁴⁶ πιθανότατα λόγω της ανασταλτικής επίδρασης που ασκεί η γλυκόζη στην έκκριση αδιπονεκτίνης από το λιπώδη ιστό.²⁴⁷ Επιπλέον, ο γλυκαιμικός δείκτης της δίαιτας έχει φανεί να συσχετίζεται θετικά με το βαθμό ηπατικής στεάτωσης σε φαινομενικά υγιή άτομα,²⁰¹ ενώ σύμφωνα με μελέτες in vitro, η κατανάλωση αμυλούχων τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη έχει φανεί να προκαλεί ηπατική στεάτωση, μέσω επαγωγής της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν λιπογενετικά ένζυμα και καταστολής εκείνων που κωδικοποιούν λιπολυτικά ένζυμα στο ήπαρ.^{202,203}

Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με τη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και την πιθανότητα παρουσίας και εξέλιξης της NAFLD. Στη μελέτη των Shi και συν.²⁰⁰ ασθενείς με NAFLD εμφάνισαν χαμηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων συγκριτικά με υγιείς εθελοντές, χωρίς ωστόσο να παρέχονται δεδομένα για τους διαφορετικούς τύπους γαλακτοκομικών προϊόντων (πλήρη σε λιπαρά έναντι άπαχων). Στην παρούσα μελέτη, η κατανάλωση άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε με μικρότερο βαθμό IR, μετά από έλεγχο για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Παρά τη έλλειψη δεδομένων σε πληθυσμούς με NAFLD, τα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της κατανάλωσης άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων έναντι του ΜΣ,^{248,249} καθώς και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2.²⁵⁰⁻²⁵² Η δράση τους αυτή έχει

υποτεθεί ότι οφείλεται στην υψηλή τους περιεκτικότητα σε ασβέστιο και μαγνήσιο, η πρόσληψη των οποίων έχει συσχετιστεί αρνητικά με την IR,²⁵³ καθώς και στην περιεκτικότητά τους σε πρωτεΐνες με ινσουλινοτρόπο δράση, οι οποίες δρουν ενισχύοντας την ινσουλινοευαισθησία.²⁵⁰ Επιπλέον, αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών προτείνουν ότι η κατανάλωση άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης ορού,^{239,254} γεγονός που εξηγεί εν μέρει την προστατευτική τους δράση έναντι του ΣΔ2 και του ΜΣ.

Αντιθέτως, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με το δείκτη HOMA-IR και το βαθμό ηπατικής ακαμψίας και αρνητικά με τα επίπεδα HDL χοληστερόλης και αδιπνονεκτίνης. Έχει υποτεθεί ότι η υψηλή περιεκτικότητα των γαλακτοκομικών προϊόντων σε κορεσμένο λίπος ενδεχομένως να αναχαιτίζει την προαναφερθείσα ευεργετική τους δράση στην ινσουλινοευαισθησία μέσω ποικίλων μηχανισμών. Για παράδειγμα, έχει προταθεί ότι η υψηλή διαιτητική πρόσληψη κορεσμένου λίπους αναστέλλει την απορρόφηση του ασβεστίου.²⁵⁵ Επιπλέον, σε αντίθεση με τα άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα πλήρη σε λιπαρά δεν έχουν φανεί να ασκούν αντίστοιχη ευεργετική επίδραση στα επίπεδα αδιπνονεκτίνης ορού, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Τέλος, όπως αναφέρθηκε και στο εισαγωγικό κεφάλαιο, η υψηλή διαιτητική πρόσληψη κορεσμένου λίπους έχει συσχετιστεί θετικά με την εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD σε ανθρώπους,^{152,158,162,163} ενώ *in vivo* μελέτες αναδεικνύουν τον επιβαρυντικό ρόλο του κορεσμένου λίπους στην ηπατική λειτουργία, μέσω αύξησης του στρες ενδοπλασματικού δικτύου, καθώς και της ηπατικής και περιφερικής IR.^{168,169} Ο επιβαρυντικός ρόλος του κορεσμένου λίπους στην ηπατική λειτουργία ενδεχομένως να εξηγεί τη θετική συσχέτιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά και το βαθμό ηπατικής ακαμψίας.

Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της ALT, ενώ η κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε επιπλέον αρνητικά με το βαθμό ηπατικής νεκροφλεγμονής, το δείκτη NAS και το ποσοστό στεάτωσης του ηπατικού παρεγχύματος. Υπάρχουν έως τώρα ελάχιστα δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD. Πολύ πρόσφατα στη μελέτη των Shi και συν.²⁰⁰ ασθενείς με NAFLD φάνηκε να καταναλώνουν μικρότερη ποσότητα φρούτων και λαχανικών συγκριτικά με υγιείς εθελοντές. Παρά την έλλειψη δεδομένων σε πληθυσμούς με NAFLD, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει φανεί ευεργετική για την πρόληψη και αντιμετώπιση άλλων χρόνιων νοσημάτων που σχετίζονται στενά με τη νόσο, όπως ΣΔ2 και CVD.^{256,257} Επιπλέον, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης η κατανάλωση οσπρίων συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη NAS και το βαθμό ηπατικής στεάτωσης. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα που να υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης οσπρίων στην βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας. Ωστόσο, η κατανάλωση οσπρίων έχει φανεί να συνοδεύεται από μειωμένη μεταγευματική γλυκαιμία και ινσουλιναίμια,²⁵⁸ δράση που οφείλεται κατά κύριο λόγο στο χαμηλό γλυκαιμικό τους δείκτη.

Μάλιστα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα πρόσφατης κλινικής δοκιμής, μια δίαιτα πλούσια σε όσπρια φάνηκε να οδηγεί σε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ασθενών με ΣΔ2.²⁵⁹ Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των ασθενών με NAFLD χαρακτηρίζονται από IR, η κατανάλωση οσπρίων θα μπορούσε να λειτουργεί προστατευτικά ως προς την εξέλιξη της νόσου.

Παρότι η κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων έχει συσχετιστεί με δείκτες υγείας σε αρκετές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας, είναι γεγονός ότι τα διάφορα τρόφιμα καταναλώνονται συνδυαστικά στο πλαίσιο της συνολικής διαίτας ενός ατόμου. Με βάση την παρατήρηση αυτή, η επιστήμη της διατροφής στρέφεται περισσότερο στη διερεύνηση της επίδρασης του συνδυασμού της κατανάλωσης τροφίμων στην υγεία, δεδομένου ότι τα θρεπτικά συστατικά των διαφόρων τροφίμων φαίνεται να εμφανίζουν ποικίλες συνεργιστικές ή ακόμα και ανταγωνιστικές δράσεις. Στο πλαίσιο αυτό, για πρώτη φορά στην παρούσα μελέτη έγινε μια προσπάθεια εκτίμησης του βαθμού υιοθέτησης της ΜΔ σε δείγμα ασθενών με NAFLD, και διερεύνησης του ρόλου της στη σοβαρότητα και το στάδιο της νόσου. Η ΜΔ χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση τροφίμων φυτικής προέλευσης, όπως φρούτα, λαχανικά, αδρά επεξεργασμένα αμυλούχα τρόφιμα και όσπρια, μέτρια κατανάλωση πουλερικών και ψαριών και χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, κόκκινου κρέατος και των προϊόντων του. Παράλληλα, χαρακτηρίζεται και από χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση κρασιού, κατά κύριο λόγο μαζί με τα γεύματα, ενώ το ελαιόλαδο αποτελεί την κύρια πηγή λίπους της διαίτας αυτής.²⁶⁰

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω του δείκτη MedDietScore, συσχετίστηκε με χαμηλότερες τιμές ηπατικών ενζύμων (ALT και AST) και χαμηλότερο βαθμό IR στο σύνολο του δείγματος, καθώς και με μικρότερο βαθμό ηπατικής ακαμψίας, στεάτωσης και ίνωσης, και μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NASH στην υποομάδα των ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα ελαστογραφίας και βιοψίας ήπατος. Παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της ΜΔ στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση της NAFLD, η ευεργετική της επίδραση στην υγεία έχει μελετηθεί επαρκώς, με τον προστατευτικό της ρόλο έναντι του ΜΣ καθώς και των επιμέρους συνιστωσών του (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης) να έχει τεκμηριωθεί σε πληθώρα επιδημιολογικών και κλινικών μελετών.²⁶¹ Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το ευρέως αποδεκτό μοντέλο που εξηγεί την εμφάνιση της NAFLD και την εξέλιξη της απλής ηπατικής στεάτωσης σε NASH είναι η υπόθεση των 2 χτυπημάτων, με το “πρώτο χτύπημα” να αποτελεί τη συσσώρευση TG στο ήπαρ, σαν αποτέλεσμα της IR, και το “δεύτερο χτύπημα” να οδηγεί περαιτέρω σε ηπατική φλεγμονή και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, σαν αποτέλεσμα του οξειδωτικού στρες και της δράσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών.⁹⁷ Συνεπώς, η ΜΔ θα μπορούσε να λειτουργεί προστατευτικά και στα δύο “χτυπήματα” της παθογένειας της NAFLD, δεδομένου ότι αφενός έχει συσχετιστεί αρνητικά με την IR και την παρουσία των συνοδών κλινικών της καταστάσεων, όπως το ΜΣ και ο ΣΔ, αφετέρου της έχουν αποδοθεί ισχυρές αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις.²⁶²⁻²⁶⁵

Η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα σημαντικό βήμα για την ανάδειξη της πιθανής συσχέτισης των μακροχρόνιων διαιτητικών συνηθειών με τη σοβαρότητα και το στάδιο της NAFLD. Επιπλέον, αποτελεί την πρώτη μελέτη που επιχείρησε να προσεγγίσει τη σχέση ανάμεσα στη διατροφή και τη σοβαρότητα της NAFLD σε επίπεδο διατροφικών προτύπων, προσέγγιση που αξιολογεί το σύνολο των διαιτητικών συνηθειών και θεωρείται περισσότερο ρεαλιστική συγκριτικά με προσεγγίσεις που γίνονται σε επίπεδο μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων της δίαιτας. Η συσχέτιση των διαιτητικών συνηθειών με δεδομένα βιοψίας ήπατος σε μια υποομάδα του δείγματος αποτελεί επίσης ένα δυνατό σημείο της παρούσας μελέτης, καθώς η βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας αποτελεί πρωταρχικό στόχο των παρεμβάσεων σε πληθυσμούς με NAFLD. Συνεπώς, η αρνητική συσχέτιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στο βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας καθώς και την κατανάλωση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων και το βαθμό ηπατικής στεάτωσης, φλεγμονής και ίνωσης στην παρούσα μελέτη, παρέχει ενδείξεις για το πιθανό όφελος της ενσωμάτωσής τους σε παρεμβατικές μελέτες με στόχο τη βελτίωση της ηπατικής ιστολογίας ασθενών με NAFLD, ιδιαιτέρως αυτών με NASH.

Παρόλα αυτά, το μικρό δείγμα της μελέτης, καθώς και ο συγχρονικός της σχεδιασμός δεν επιτρέπουν την ανάδειξη αιτιολογικών συσχετίσεων μεταξύ των διαιτητικών συνηθειών και των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Μεταξύ των περιορισμών της μελέτης πρέπει να αναφερθεί ότι παρά το γεγονός ότι στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν άτομα τα οποία δεν ακολουθούσαν κάποια συγκεκριμένη δίαιτα, ούτε είχαν αλλάξει τις συνήθειές τους από τη στιγμή διάγνωσης της NAFLD, δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι κάποιοι από τους ασθενείς του δείγματος είχαν προβεί σε αλλαγές των διαιτητικών τους συνηθειών λόγω συνοδών κλινικών καταστάσεων, για παράδειγμα λόγω παρουσίας δυσλιπιδαιμίας. Η παρατήρηση αυτή ενδεχομένως να εξηγεί κάποιες μη αναμενόμενες συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν, όπως για παράδειγμα η αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος και τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης, η θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση ψαριών και τα επίπεδα TG, καθώς και η θετική συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη MedDietScore και τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αναδεικνύουν την ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων, άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων, λαχανικών και οσπρίων, καθώς και της προσκόλλησης στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ, και την επιβαρυντική επίδραση της κατανάλωσης επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων και γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, σε κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με NAFLD. Τα αποτελέσματα αυτά αναμένεται να επιβεβαιωθούν και από άλλες μεγαλύτερες συγχρονικές και προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και από κλινικές δοκιμές που θα διερευνούν την αποτελεσματικότητα διαιτητικών παρεμβάσεων βασιζόμενων στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ για την αντιμετώπιση της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
2. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006;49:450-65.
3. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
4. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009;13:9-19.
5. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
6. Neuschwander-Tetri BA. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:193-8.
7. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007;46:582-9.
8. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
9. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
10. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-92.
11. Barsic N, Lerotic I, Smircic-Duvnjak L, Tomasic V, Duvnjak M. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:3945-54.
12. Gaidos JK, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008;28:650-8.
13. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-85.
14. Amarapurkar DN, Patel ND. Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values. *Trop Gastroenterol* 2004;25:130-4.
15. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006;26:445-50.
16. De Hewavisenth SJ, Dassanayaka AS, De Silva HJ. Clinical, biochemical and histological characteristics of a Sri Lankan population of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients. *Ceylon Med J* 2005;50:113-6.
17. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-31.
18. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Olzinski AT, Shiffman ML, Sanyal AJ, et al. Selection and outcome of living donors for adult to adult right lobe transplantation. *Transplantation* 2000;69:2410-5.
19. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol* 2007;47:239-44.
20. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-55.
21. Kroh M, Liu R, Chand B. Laparoscopic bariatric surgery: what else are we uncovering? Liver pathology and preoperative indicators of advanced liver disease in morbidly obese patients. *Surg Endosc* 2007;21:1957-60.
22. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population--examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:593-7.
23. Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 1982;53:14-8.

24. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
25. Amarapurkar A, Ghansar T. Fatty liver: experience from western India. *Ann Hepatol* 2007;6:37-40.
26. Zois CD, Baltayiannis GH, Bekiari A, Goussia A, Karayiannis P, Doukas M, et al. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece. *World J Gastroenterol* 2010;16:3944-9.
27. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
28. Pais R, Pascale A, Fedchuck L, Charlotte F, Poynard T, Ratzin V. Progression from isolated steatosis to steatohepatitis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:23-8.
29. Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59:969-74.
30. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-6.
31. Hui AY, Wong VW, Chan HL, Liew CT, Chan JL, Chan FK, et al. Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:407-13.
32. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.
33. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608-12.
34. Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
35. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d6891.
36. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-40.
37. Tellez-Avila FI, Sanchez-Avila F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Chavez-Tapia NC, Franco-Guzman AM, Lopez-Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4771-5.
38. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Tani M, Torii N, Tokushige K, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:89-95.
39. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:521-33, viii.
40. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172:899-905.
41. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;55:607-13.
42. Kagansky N, Levy S, Keter D, Rimon E, Taiba Z, Fridman Z, et al. Non-alcoholic fatty liver disease--a common and benign finding in octogenarian patients. *Liver Int* 2004;24:588-94.
43. Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol* 2006;101:76-82.
44. Liangpunsakul S, Chalasani N. Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Am J Med Sci* 2005;329:111-6.
45. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9:616-22.
46. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* 2005;43:508-14.
47. Singh SP, Nayak S, Swain M, Rout N, Mallik RN, Agrawal O, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in coastal eastern India: a preliminary ultrasonographic survey. *Trop Gastroenterol* 2004;25:76-9.

48. Papatheodoridis GV, Goulis J, Christodoulou D, Manolakopoulos S, Raptopoulou M, Andrioti E, et al. High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:281-7.
49. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioka Y, Taniai M, Tokushige K, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005;33:72-6.
50. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2005;15:310-5.
51. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R, et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study. *J Hepatol* 2004;41:751-7.
52. Kallwitz ER, Kumar M, Aggarwal R, Berger R, Layden-Almer J, Gupta N, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides. *Dig Dis Sci* 2008;53:1358-63.
53. Wagenknecht LE, Scherzinger AL, Stamm ER, Hanley AJ, Norris JM, Chen YD, et al. Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1240-6.
54. Fischer GE, Bialek SP, Homan CE, Livingston SE, McMahon BJ. Chronic liver disease among Alaska-Native people, 2003-2004. *Am J Gastroenterol* 2009;104:363-70.
55. Bialek SR, Redd JT, Lynch A, Vogt T, Lewis S, Wilson C, et al. Chronic liver disease among two American Indian patient populations in the southwestern United States, 2000-2003. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:949-54.
56. Dolce CJ, Russo M, Keller JE, Buckingham J, Norton HJ, Heniford BT, et al. Does liver appearance predict histopathologic findings: prospective analysis of routine liver biopsies during bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:323-8.
57. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol* 2007;102:399-408.
58. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600-6.
59. 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;42:132-8.
60. Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, Ide Y, Yasutake T, Iwakiri R, et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2006;41:462-9.
61. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008;14:185-92.
62. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, 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;51:1005-15.
63. Jensen MD, Johnson CM. Contribution of leg and splanchnic free fatty acid (FFA) kinetics to postabsorptive FFA flux in men and women. *Metabolism* 1996;45:662-6.
64. 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;115:1343-51.
65. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
66. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:1929-34.
67. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-57.
68. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-9.
69. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005;22:1141-5.

70. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2009;57:205-10.
71. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-5.
72. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3490-7.
73. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-8.
74. Baranova A, Tran TP, Bireldinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:801-14.
75. Mishra P, Nugent C, Afendy A, Bai C, Bhatia P, Afendy M, et al. Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008;28:1080-6.
76. Zamora-Valdes D, Mendez-Sanchez N. Experimental evidence of obstructive sleep apnea syndrome as a second hit accomplice in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Ann Hepatol* 2007;6:281-3.
77. Piguet AC, Stroka D, Zimmermann A, Dufour JF. Hypoxia aggravates non-alcoholic steatohepatitis in mice lacking hepatocellular PTEN. *Clin Sci (Lond)* 2010;118:401-10.
78. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:1585-92.
79. Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010;42:21-3.
80. Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, Roos C, Westerbacka J, Hamsten A, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia* 2009;52:1056-60.
81. He S, McPhaul C, Li JZ, Garuti R, Kinch L, Grishin NV, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem* 2010;285:6706-15.
82. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemilidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-5.
83. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011;53:1883-94.
84. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, Palmer CD, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet* 2011;7:e1001324.
85. Williams NH, Hendry M, France B, Lewis R, Wilkinson C. Effectiveness of exercise-referral schemes to promote physical activity in adults: systematic review. *Br J Gen Pract* 2007;57:979-86.
86. Iozzo P, Takala T, Oikonen V, Bergman J, Gronroos T, Ferrannini E, et al. Effect of training status on regional disposal of circulating free fatty acids in the liver and skeletal muscle during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes Care* 2004;27:2172-7.
87. Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biloft E, Blair SN. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006;130:2023-30.
88. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007;30:683-8.
89. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791-8.
90. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Bireldinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:772-81.
91. Yuan H, Shyy JY, Martins-Green M. Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1. *J Hepatol* 2009;51:535-47.
92. Azzalini L, Ferrer E, Ramalho LN, Moreno M, Dominguez M, Colmenero J, et al. Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats. *Hepatology* 2010;51:1567-76.

93. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42:987-1000.
94. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
95. Magkos F, Wang X, Mittendorfer B. Metabolic actions of insulin in men and women. *Nutrition* 2010;26:686-93.
96. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007;86:285-300.
97. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
98. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem* 2005;38:203-17.
99. Choi SS, Diehl AM. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:295-300.
100. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012;52:59-69.
101. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol* 2006;40:930-5.
102. Memon RA, Tecott LH, Nonogaki K, Beigneux A, Moser AH, Grunfeld C, et al. Up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR-alpha) and PPAR-gamma messenger ribonucleic acid expression in the liver in murine obesity: troglitazone induces expression of PPAR-gamma-responsive adipose tissue-specific genes in the liver of obese diabetic mice. *Endocrinology* 2000;141:4021-31.
103. Sanyal AJ. Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:46-53.
104. Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008;14:193-9.
105. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med* 2000;21:49-98.
106. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med* 2005;11:183-90.
107. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:320-7.
108. 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.
109. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol* 2011;17:2801-11.
110. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005;152:113-8.
111. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Durazzo M, Pagano G, Cassader M. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. *Hepatology* 2008;47:1167-77.
112. Machado MV, Coutinho J, Carepa F, Costa A, Proenca H, Cortez-Pinto H. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012.
113. Sanal MG. The blind men 'see' the elephant-the many faces of fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:831-44.
114. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54.
115. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1372-9.
116. Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112:1383-94.
117. George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
118. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.

119. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179-87.
120. Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:695-708.
121. Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med* 2011;62:361-80.
122. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:1340-7.
123. Kirsch R, Clarkson V, Verdonk RC, Marais AD, Shephard EG, Ryffel B, et al. Rodent nutritional model of steatohepatitis: effects of endotoxin (lipopolysaccharide) and tumor necrosis factor alpha deficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:174-82.
124. Verdam FJ, Rensen SS, Driessen A, Greve JW, Buurman WA. Novel evidence for chronic exposure to endotoxin in human nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:149-52.
125. Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J Hepatol* 2003;38:681-7.
126. Solga SF, Buckley G, Clark JM, Horska A, Diehl AM. The effect of a probiotic on hepatic steatosis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1117-9.
127. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1090-5.
128. Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:692-702.
129. Kaser S, Ebenbichler CF, Tilg H. Pharmacological and non-pharmacological treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract* 2010;64:968-83.
130. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.
131. Rafiq N, Younossi ZM. Effects of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008;28:427-33.
132. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
133. Lira FS, Carnevali LC, Jr., Zanchi NE, Santos RV, Lavoie JM, Seelaender M. Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism. *J Nutr Metab* 2012;2012:809576.
134. Browning JD, Weis B, Davis J, Satapati S, Merritt M, Malloy CR, et al. Alterations in hepatic glucose and energy metabolism as a result of calorie and carbohydrate restriction. *Hepatology* 2008;48:1487-96.
135. Tendler D, Lin S, Yancy WS, Jr., Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52:589-93.
136. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1048-52.
137. Akare S, Jean-Louis S, Chen W, Wood DJ, Powell AA, Martinez JD. Ursodeoxycholic acid modulates histone acetylation and induces differentiation and senescence. *Int J Cancer* 2006;119:2958-69.
138. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues CM. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009;50:1721-34.
139. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396-402.
140. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4753-61.
141. Zelber-Sagi S, Ratzu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377-89.

142. 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.
143. 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.
144. Ricci G, Canducci E, Pasini V, Rossi A, Bersani G, Ricci E, et al. Nutrient intake in Italian obese patients: relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2011;27:672-6.
145. Volynets V, Kuper MA, Strahl S, Maier IB, Spruss A, Wagnerberger S, et al. Nutrition, Intestinal Permeability, and Blood Ethanol Levels Are Altered in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2012;57:1932-41.
146. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007;47:711-7.
147. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem* 2012;23:203-8.
148. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:251-64.
149. Le KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1760-5.
150. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961-71.
151. Tappy L, Le KA. Does fructose consumption contribute to non-alcoholic fatty liver disease? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012.
152. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909-16.
153. de Piano A, Prado WL, Caranti DA, Siqueira KO, Stella SG, Lofrano M, et al. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:446-52.
154. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006;25:816-23.
155. Sathiaraj E, Chutke M, Reddy MY, Pratap N, Rao PN, Reddy DN, et al. A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:533-7.
156. Capristo E, Miele L, Forgione A, Vero V, Farnetti S, Mingrone G, et al. Nutritional aspects in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:265-8.
157. Kwon OW, Jun DW, Lee SM, Lee KN, Lee HL, Lee OY, et al. Carbohydrate but not fat is associated with elevated aminotransferases. *Aliment Pharmacol Ther* 2012.
158. Papandreou D, Karabouta Z, Pantoleon A, Rousso I. Investigation of anthropometric, biochemical and dietary parameters of obese children with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Appetite* 2012;59:939-44.
159. Papandreou D, Karabouta Z, Rousso I. Are dietary cholesterol intake and serum cholesterol levels related to nonalcoholic Fatty liver disease in obese children? *Cholesterol* 2012;2012:572820.
160. Oya J, Nakagami T, Sasaki S, Jimba S, Murakami K, Kasahara T, et al. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:1179-85.
161. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, Wagner S, Strahl S, Konigsrainer A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008;138:1452-5.
162. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007;23:46-52.
163. Vilar L, Oliveira CP, Faintuch J, Mello ES, Nogueira MA, Santos TE, et al. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition* 2008;24:1097-102.
164. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1578-83.

165. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:471-7.
166. Safwat GM, Pisano S, D'Amore E, Borioni G, Napolitano M, Kamal AA, et al. Induction of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance by feeding a high-fat diet in rats: does coenzyme Q monomethyl ether have a modulatory effect? *Nutrition* 2009;25:1157-68.
167. Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, Zhang J, Ethirajan PL, Burdge GC, et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology* 2009;50:1796-808.
168. 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.
169. Dhibi M, Brahmi F, Mnari A, Houas Z, Chargui I, Bchir L, et al. The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Nutr Metab (Lond)* 2011;8:65.
170. Comhair TM, Garcia Caraballo SC, Dejong CH, Lamers WH, Kohler SE. Dietary cholesterol, female gender and n-3 fatty acid deficiency are more important factors in the development of non-alcoholic fatty liver disease than the saturation index of the fat. *Nutr Metab (Lond)* 2011;8:4.
171. Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, et al. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension* 2005;45:1012-8.
172. Song M, Schuschke DA, Zhou Z, Chen T, Pierce WM, Jr., Wang R, et al. High fructose feeding induces copper deficiency in Sprague-Dawley rats: a novel mechanism for obesity related fatty liver. *J Hepatol* 2012;56:433-40.
173. Castro GS, Cardoso JF, Vannucchi H, Zucoloto S, Jordao AA. Fructose and NAFLD: metabolic implications and models of induction in rats. *Acta Cir Bras* 2011;26 Suppl 2:45-50.
174. Machado RM, Stefano JT, Oliveira CP, Mello ES, Ferreira FD, Nunes VS, et al. Intake of trans fatty acids causes nonalcoholic steatohepatitis and reduces adipose tissue fat content. *J Nutr* 2010;140:1127-32.
175. Pariza MW, Park Y, Cook ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Prog Lipid Res* 2001;40:283-98.
176. Vyas D, Kadegowda AK, Erdman RA. Dietary conjugated linoleic Acid and hepatic steatosis: species-specific effects on liver and adipose lipid metabolism and gene expression. *J Nutr Metab* 2012;2012:932928.
177. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Biroli G, Premoli A, Pagano G, et al. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake. *Am J Clin Nutr* 2007;86:661-71.
178. Allard JP, Aghdassi E, Mohammed S, Raman M, Avand G, Arendt BM, et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J Hepatol* 2008;48:300-7.
179. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166:1190-5.
180. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology* 2005;129:1928-36.
181. Tverdal A, Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2003;13:419-23.
182. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;50:1360-9.
183. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Pirali F, Tagger A, Ribero ML, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005;42:528-34.
184. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010;51:201-9.
185. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012;55:429-36.
186. Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:159-65.

187. da Costa KA, Badea M, Fischer LM, Zeisel SH. Elevated serum creatine phosphokinase in choline-deficient humans: mechanistic studies in C2C12 mouse myoblasts. *Am J Clin Nutr* 2004;80:163-70.
188. Fischer LM, daCosta KA, Kwock L, Stewart PW, Lu TS, Stabler SP, et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1275-85.
189. Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM, et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 1995;22:1399-403.
190. Misra S, Ahn C, Ament ME, Choi HJ, Jenden DJ, Roch M, et al. Plasma choline concentrations in children requiring long-term home parenteral nutrition: a case control study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:305-8.
191. Guerrerio AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2012;95:892-900.
192. 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;13:361-8.
193. Hernandez R, Martinez-Lara E, Canuelo A, del Moral ML, Blanco S, Siles E, et al. Steatosis recovery after treatment with a balanced sunflower or olive oil-based diet: involvement of perisinusoidal stellate cells. *World J Gastroenterol* 2005;11:7480-5.
194. Szende B, Timar F, Hargitai B. Olive oil decreases liver damage in rats caused by carbon tetrachloride (CCl₄). *Exp Toxicol Pathol* 1994;46:355-9.
195. Assy N, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:1809-15.
196. Bruno RS, Dugan CE, Smyth JA, DiNatale DA, Koo SI. Green tea extract protects leptin-deficient, spontaneously obese mice from hepatic steatosis and injury. *J Nutr* 2008;138:323-31.
197. Park HJ, DiNatale DA, Chung MY, Park YK, Lee JY, Koo SI, et al. Green tea extract attenuates hepatic steatosis by decreasing adipose lipogenesis and enhancing hepatic antioxidant defenses in ob/ob mice. *J Nutr Biochem* 2011;22:393-400.
198. Park HJ, Lee JY, Chung MY, Park YK, Bower AM, Koo SI, et al. Green tea extract suppresses NFkappaB activation and inflammatory responses in diet-induced obese rats with nonalcoholic steatohepatitis. *J Nutr* 2012;142:57-63.
199. Masterjohn C, Bruno RS. Therapeutic potential of green tea in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition Reviews* 2012;70:41-56.
200. Shi L, Liu ZW, Li Y, Gong C, Zhang H, Song LJ, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle/dietary habits among university faculty and staff in Chengdu. *Biomed Environ Sci* 2012;25:383-91.
201. Valtuena S, Pellegrini N, Ardigo D, Del Rio D, Numeroso F, Scazzina F, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* 2006;84:136-42; quiz 268-9.
202. He J, Chen D, Zhang K, Yu B. A high-amylopectin diet caused hepatic steatosis associated with more lipogenic enzymes and increased serum insulin concentration. *Br J Nutr* 2011;106:1470-5.
203. Scribner KB, Pawlak DB, Ludwig DS. Hepatic steatosis and increased adiposity in mice consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2190-9.
204. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:993-9.
205. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008;22:811-6.
206. 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;51:918-24.
207. Catalano D, Martinez GF, Tonzuso A, Pirri C, Trovato FM, Trovato GM. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2010;55:3200-6.
208. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Marz W, Hoffmeister A, Koenig W. Coronary heart disease risk reduction in a predominantly beer-drinking population. *Epidemiology* 2001;12:390-5.
209. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R. 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;27:2954-9.
210. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000;23:18-22.
211. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947-54.

212. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384-91.
213. NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition* 1996;12:749-62.
214. Deurenberg P, Westerterp KR, Velthuis-Te Wierik EJ. Between-laboratory comparison of densitometry and bio-electrical impedance measurements. *Br J Nutr* 1994;71:309-16.
215. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14.
216. Stolarczyk LM, Heyward VH, Van Loan MD, Hicks VL, Wilson WL, Reano LM. The fatness-specific bioelectrical impedance analysis equations of Segal et al: are they generalizable and practical? *Am J Clin Nutr* 1997;66:8-17.
217. Zamrazilova H, Hlavaty P, Dusatkova L, Sedlackova B, Hainerova IA, Kunesova M, et al. [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;149:417-22.
218. Browning LM, Mugridge O, Chatfield MD, Dixon AK, Aitken SW, Joubert I, et al. Validity of a new abdominal bioelectrical impedance device to measure abdominal and visceral fat: comparison with MRI. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:2385-91.
219. Thomas EL, Collins AL, McCarthy J, Fitzpatrick J, Durighel G, Goldstone AP, et al. Estimation of abdominal fat compartments by bioelectrical impedance: the validity of the ViScan measurement system in comparison with MRI. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:525-33.
220. 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* 2009;63:282-91.
221. 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.
222. Trichopoulou A, Lagiou P. Dietary guidelines for adults in Greece. *Arch Hell Med* 1999;16:516-24.
223. Panagiotakos DB, 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. *Prev Med* 2007;44:335-40.
224. Manios Y, Moschonis G, Koutsikas K, Papoutsou S, Petraki I, Bellou E, et al. Changes in body composition following a dietary and lifestyle intervention trial: the postmenopausal health study. *Maturitas* 2009;62:58-65.
225. Petrogianni M, Grammatikaki E, Pitsavos C, Moschonis G, Alexopoulos EC, Manios Y. Changes in CVD risk factors after combined dietary counselling and supplementation with lipid-lowering milk product: The effect of compliance. *e-SPEN Journal* 2012;1-6 (Ahead of print).
226. 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.
227. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
228. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, Nozaki Y, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40:371-8.
229. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
230. Murtaugh MA, Jacobs DR, Jr., Jacob B, Steffen LM, Marquart L. Epidemiological support for the protection of whole grains against diabetes. *Proc Nutr Soc* 2003;62:143-9.
231. Wirström T, Hilding A, Gu HF, Östenson C-G, Björklund A. Consumption of whole grain reduces risk of deteriorating glucose tolerance, including progression to prediabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2013;97:179-87.
232. Slavin J. Whole grains and human health. *Nutrition research reviews* 2004;17:99-110.

233. Liese AD, Roach AK, Sparks KC, Marquart L, D'Agostino RB, Jr., Mayer-Davis EJ. Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:965-71.
234. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2006;83:1369-79.
235. Giacco R, Della Pepa G, Luongo D, Riccardi G. Whole grain intake in relation to body weight: from epidemiological evidence to clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:901-8.
236. Radhika G, Van Dam RM, Sudha V, Ganesan A, Mohan V. Refined grain consumption and the metabolic syndrome in urban Asian Indians (Chennai Urban Rural Epidemiology Study 57). *Metabolism* 2009;58:675-81.
237. Sahyoun NR, Jacques PF, Zhang XL, Juan W, McKeown NM. Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83:124-31.
238. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Whole-grain consumption and the metabolic syndrome: a favorable association in Tehranian adults. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:353-62.
239. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni MD, Malagaris I, Mantzoros CS. A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women. *Metabolism* 2008;57:824-30.
240. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1029-35.
241. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr* 2007;137:992-8.
242. Brand-Miller JC, Thomas M, Swan V, Ahmad ZI, Petocz P, Colagiuri S. Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young adults. *J Nutr* 2003;133:2728-32.
243. Jenkins DJ, Wolever TM, Collier GR, Ocana A, Rao AV, Buckley G, et al. Metabolic effects of a low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 1987;46:968-75.
244. Pischon T, Girman CJ, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:780-6.
245. Qi L, Meigs JB, Liu S, Manson JE, Mantzoros C, Hu FB. Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1501-5.
246. Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care* 2005;28:1022-8.
247. Naderali EK, Estadella D, Rocha M, Pickavance LC, Fatani S, Denis RG, et al. A fat-enriched, glucose-enriched diet markedly attenuates adiponectin mRNA levels in rat epididymal adipose tissue. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:403-8.
248. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002;287:2081-9.
249. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *Journal of epidemiology and community health* 2007;61:695-8.
250. Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:1579-84.
251. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2005;165:997-1003.
252. Margolis KL, Wei F, de Boer IH, Howard BV, Liu S, Manson JE, et al. A diet high in low-fat dairy products lowers diabetes risk in postmenopausal women. *J Nutr* 2011;141:1969-74.
253. Ma B, Lawson AB, Liese AD, Bell RA, Mayer-Davis EJ. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006;164:449-58.
254. Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Monma H, Guo H, Cui Y, et al. Low-fat dairy, but not whole-/high-fat dairy, consumption is related with higher serum adiponectin levels in apparently healthy adults. *European journal of nutrition* 2012.
255. Xiao Y, Cui J, Shi YH, Sun J, Wang ZP, Le GW. Effects of duodenal redox status on calcium absorption and related genes expression in high-fat diet-fed mice. *Nutrition* 2010;26:1188-94.

256. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2011;412:1493-514.
257. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Prevention of type 2 diabetes by dietary patterns: a systematic review of prospective studies and meta-analysis. *Metabolic syndrome and related disorders* 2010;8:471-6.
258. Higgins JA. Whole grains, legumes, and the subsequent meal effect: implications for blood glucose control and the role of fermentation. *J Nutr Metab* 2012;2012:829238.
259. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Mitchell S, Sahye-Pudaruth S, Blanco Mejia S, et al. Effect of Legumes as Part of a Low Glycemic Index Diet on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2012;1-8.
260. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14:2274-84.
261. Kastorini CM, Millionis 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;57:1299-313.
262. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc* 2010;69:333-40.
263. Bullo M, Lamuela-Raventos R, Salas-Salvado J. Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem* 2011;11:1797-810.
264. Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Mediterranean diet rich in olive oil and obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2011;17:769-77.
265. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:97-102.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

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 ραφινάρισμένο (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, παϊδάκια)	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 ποτέ
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 ποτέ
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									
Άσπρη 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 ποτέ
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	OXI	
Τρώτε την πέτσα (λίπος) από το κρέας;								NAI	OXI	
Έχετε αλλάξει πρόσφατα τον τρόπο που διατρέφεστε;								NAI	OXI	

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: _____

ΟΝΟΜΑ ΕΞΕΤΑΣΤΗ: _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: ____ / ____ / ____

ΦΥΛΟ: Α ☐ (1) Θ ☐ (2)

Κωδ. []

Ωρα	Είδος τροφής	Μάρκα τροφίμου	Ποσότητα τροφίμου	Παράλληλη Δραστηριότητα	1) Τόπος Κατανάλωσης 2) Από πού το αγόρασες ή ποιος το ετοίμασε;
Πρό-γευμα					
Ενδιά-μεσα					
Μεση-μεριανό					

Ώρα	Είδος τροφής	Μάρκα τροφίμου	Ποσότητα τροφίμου	Παράλληλη Δραστηριότητα	1) Τόπος Κατανάλωσης 2) Από πού το αγόρασες ή ποιος το ετοίμασε;
Απογευματινό					
Δείπνο					
Προ ύπνου					

Παίρνετε συμπληρώματα διατροφής; ☐ Ναι ☐ Όχι Αν Ναι. Τί είδους και πόσο συχνά; _____

Είναι η παραπάνω μια τυπική σας μέρα;

- ☐ Ναι
☐ Όχι, κάνω δίαιτα
☐ Όχι, ήμουν άρρωστος/ η
☐ Όχι, νήστευα

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).

<i>Είδος άσκησης</i>	Κατηγορία έντασης	Φορές x ώρες την εβδομάδα	Συνολικά χρόνια απασχόλησης

2α. Πόσες ώρες βλέπετε τηλεόραση/ βίντεο ή παίζετε ηλεκτρονικά παιχνίδια/ ιντερνετ 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
	<i>Ελαφριές οικιακές εργασίες όπως:</i> Πλύσιμο πιάτων, καθαρισμός δαπέδων, μαγείρεμα Ορθοστασία – κάθισμα, παίξιμο χαρτιών, ζωγραφική, σκάκι, ψάρεμα.
B:	Μέτριας έντασης για το καρδιαγγειακό σύστημα
	<i>Μέσης έντασης δραστηριότητες αναψυχής όπως:</i> Κηπουρική, μεταφορά γλαστρών, ξύσιμο και καθαρισμός 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.