



**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΡΟΦΙΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗ & ΥΓΕΙΑ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Επιτολασμός της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος στην Ελλάδα σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ενηλίκων και η συσχέτιση της νόσου με τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων αυτών ανεξαρτήτου σωματικού βάρους: στοιχεία από την Πανελλαδική Μελέτη Διατροφής και Υγείας (ΠΑΜΕΔΥ)

Μαργαρίτα Βασιλική Α. Παναγοπούλου

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:
Εμμανουέλλα Μαγριπλή, Καθηγήτρια ΓΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2023

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Επιπολασμός της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος στην Ελλάδα σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ενηλίκων και η συσχέτιση της νόσου με τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων αυτών ανεξαρτήτου σωματικού βάρους: στοιχεία από την Πανελλαδική Μελέτη Διατροφής και Υγείας (ΠΑΜΕΔΥ)

Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Greece in a representative sample of adults and association of disease with dietary habits of these individuals regardless of body weight: evidence from the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS)

Μαργαρίτα Βασιλική Α. Παναγοπούλου

Εξεταστική Επιτροπή:

Εμμανουέλλα Μαγριπλή, Επίκουρη Καθηγήτρια ΓΠΑ (επιβλέπουσα)

Αντώνης Ζαμπέλας, Καθηγητής ΓΠΑ

Καλλιόπη Καρατζη, Επίκουρη Καθηγήτρια ΓΠΑ

Επιπολασμός της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος στην Ελλάδα σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ενηλίκων και η συσχέτιση της νόσου με τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων αυτών ανεξαρτήτου σωματικού βάρους: στοιχεία από την Πανελλαδική Μελέτη Διατροφής και Υγείας (ΠΑΜΕΔΥ)

ΠΜΣ Τρόφιμα, Διατροφή και Υγεία

Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων & Διατροφής του Ανθρώπου

Εργαστήριο Διαιτολογίας & Ποιότητας Ζωής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) αποτελεί την πιο κοινή αιτία ηπατικής νόσου. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ στον ελληνικό πληθυσμό αλλά και των διατροφικών συνηθειών οι οποίες σχετίζονται με την ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ που σχετίζεται με μεταβολικούς παράγοντες ανεξαρτήτως σωματικού βάρους.

Μεθοδολογία: Στην μελέτη συμπεριλήφθηκε αντιπροσωπευτικό δείγμα του ενήλικου πληθυσμού (N = 769 (29,34 άνδρες)), από την Πανελλήνια Μελέτη Διατροφής και Υγείας (ΠΑΜΕΔΥ). Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και πληροφορίες σχετικά με την υγεία συλλέχθηκαν με την χρήση επικυρωμένων ερωτηματολογίων. Ακόμα, αιματολογικός έλεγχος έγινε για την αξιολόγηση της κατάστασης υγείας των συμμετεχόντων. Η αξιολόγηση της ΜΑΛΝΗ έγινε με την χρήση του NAFLD Liver Fat Score (LFS) σύμφωνα με το οποίο μια τιμή >-0,640 προβλέπει την παρουσία ηπατικής στεάτωσης με ευαισθησία 86% και ειδικότητα 71%. Για τον υπολογισμό της μέσης πρόσληψης ενέργειας και μακροθρεπτικών χρησιμοποιήθηκαν δύο 24ωρες ανακλήσεις ενώ για την εύρεση της συμμόρφωσης στην Μεσογειακή διατροφή έγινε χρήση του MedDiet score που δημιουργήθηκε από τον Παναγιωτάκο και τους συνεργάτες του. Πραγματοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση για τον προσδιορισμό της σχέσης της ΜΑΛΝΗ και των διατροφικών συνηθειών του πληθυσμού. Η ανάλυση διαστρωματώθηκε ανά ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, MedDiet score, επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και εκπαίδευση, κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα και παρουσία δυσλιπιδαιμίας.

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στον πληθυσμό της Ελλάδας ήταν 30,43%. Οι πιθανότητες ανάπτυξης της νόσου αυξήθηκαν σημαντικά με την αύξηση του σωματικού βάρους ((OR:1,71 ; 95% CI: 1,092, 2,670) υπερβάλλον βάρος και (OR:4,80 ; 95% CI: 2,363, 9,752) παχυσαρκία), το κάπνισμα (OR: 1,80; 95% CI: 1,049, 3,092) και την ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας (OR:1,59; 95% CI: 1,047, 2,422). Αντίθετα, το γυναικείο φύλο (OR: 0,54; 95% CI: 0,354, 0,841), η υψηλή συμμόρφωση στην μεσογειακή διατροφή (OR: 0,46; 95% CI: 0,277, 0,779) και η μικρή (OR: 0,26; 95% CI: 0,096, 0,716) έως μέτρια (OR: 0,34; 95% CI: 0,129, 0,910) κατανάλωση αλκοόλ φάνηκε να μειώνουν τις πιθανότητες εμφάνισης της νόσου κατά 46%, 54%, 74% και 66% αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Ο μεγάλος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ την καθιστά μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας στην Ελλάδα. Η παρουσία της νόσου είναι στενά συνδεδεμένη με συνοδά νοσήματα αλλά και με πλήθος τροποποιήσιμων παραγόντων όπως είναι το μεσογειακό μοτίβο διατροφής και η κατάσταση του σωματικού βάρους. Η παρέμβαση στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου της νόσου κρίνεται αναγκαία.

Επιστημονική περιοχή: Διατροφική Επιδημιολογία

Λέξεις κλειδιά: επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ, δημόσια υγεία, διατροφικές συνήθειες, Μεσογειακή Διατροφή

Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Greece in a representative sample of adults and association of disease with dietary habits of these individuals regardless of body weight: evidence from the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS)

MSc Food, Nutrition & Health

Department of Food Science & Human Nutrition

Laboratory of Dietetics & Quality of Life

ABSTRACT

Aim: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of liver disease. The purpose of this study is to investigate the prevalence of NAFLD in the Greek population and the dietary habits that are associated to the development of NAFLD related to metabolic factors regardless of body weight.

Methodology: The study included a representative sample of the adult population (N = 769 (29,34 males)), from the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). Demographic, anthropometric data and health-related informations were collected using validated questionnaires. Also, blood tests were done to assess the health status of the participants. The evaluation of NAFLD was done using the NAFLD Liver Fat Score (LFS) according to which a value > -0.640 predicts the presence of hepatic steatosis with a sensitivity of 86% and a specificity of 71%. To calculate the average intake of energy and macronutrients, two 24-hour recalls were used, while to investigate the adherence to Mediterranean diet the MedDiet score created by Panagiotakos et al. was used. Logistic regression was performed to determine the relationship between NAFLD and dietary habits of the population. The analysis was stratified by age, sex, body weight, MedDiet score, level of physical activity and education, alcohol consumption, smoking and presence of dyslipidemia.

Results: The prevalence of NAFLD in the Greek population was 30,43%. The likelihood of having NAFLD significantly increased with body weight ((OR:1,71 ; 95% CI: 1,092, 2,670) overweight and (OR:4,80 ; 95% CI: 2,363, 9,752) obesity), smoking (OR: 1,80; 95% CI: 1,049, 3,092) and dyslipidemia (OR:1,59; 95% CI: 1,047, 2,422). On the contrary, female gender (OR: 0,54; 95% CI: 0,354, 0,841), stricter Mediterranean diet adherence (OR: 0,46; 95% CI: 0,277, 0,779) and low (OR: 0,26; 95% CI: 0,096, 0,716) and moderate (OR: 0,34; 95% CI: 0,129, 0,910) alcohol consumption appeared to reduce the likelihood of NAFLD developing by 46%, 54%, 74% and 66% respectively.

Conclusions: The high NAFLD prevalence in adults constitutes a major public health issue in Greece. The presence of the disease is closely associated with co-morbidities but also with several modifiable factors such as the Mediterranean eating pattern and body weight status. Interventions in the modifiable risk factors of the disease is deemed necessary.

Scientific Area: Nutritional Epidemiology

Key words: NAFLD prevalence, public health, dietary habits, Mediterranean Diet

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους με στήριξαν σε όλα αυτό το απαιτητικό και ταυτόχρονα όμορφο ταξίδι ολοκλήρωσης της διπλωματικής μου εργασίας.

Κυρίως ευχαριστώ την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Εμμανουέλλα Μαγριπλή για την πολύτιμη καθοδήγησή της και βοήθειά της, η οποία από την πρώτη μας επαφή αποτέλεσε για εμένα πηγή έμπνευσης.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κο Ζαμπέλα Αντώνη και κα Καρατζη Καλλιόπη που δέχτηκαν να είναι μέλη της επιτροπής αξιολόγησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας

Με την άδειά μου, η παρούσα εργασία ελέγχθηκε από την Εξεταστική Επιτροπή μέσα από λογισμικό ανίχνευσης λογοκλοπής που διαθέτει το ΓΠΑ και διασταυρώθηκε η εγκυρότητα και η πρωτοτυπία της

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ABSTRACT	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	8
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΟΡΙΣΜΟΣ	10
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ	11
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ	16
<i>Η υπόθεση των Δύο Πληγμάτων (The 2-hit hypothesis)</i>	16
<i>Η τροποποιημένη υπόθεση των Δυο Πληγμάτων (The modified 2-hit hypothesis)</i>	17
<i>Η Υπόθεση των Τριών Πληγμάτων (The 3-hit hypothesis)</i>	18
<i>Η Υπόθεση Πολλαπλών Πληγμάτων (The multiple-hit hypothesis)</i>	18
○ Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	19
○ Υπερανάπτυξη του λιπώδους ιστού.....	21
○ Εντερικό μικροβίωμα και βακτηριακή υπερανάπτυξη.....	22
○ Οξειδωτικό στρες.....	23
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ	24
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ	29
ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	29
Μεταβολικό Σύνδρομο	31
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 και ινσουλινοαντίσταση	31
Παχυσαρκία	32
Υπερλιπιδαιμία – Δυσλιπιδαιμία	33
Υπέρταση	34
ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	34
Ηλικία	34
Φύλο.....	35
Εθνικότητα.....	35
Γενετική προδιάθεση.....	36
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	36
Παχυσαρκία	36
Διατροφή	37
Φυσική Δραστηριότητα – Άσκηση	39
Κάπνισμα	39
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	40
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	40

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	42
ΚΑΦΕΣ.....	43
ΑΛΚΟΟΛ.....	44
ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	46
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	47
<i>Ο ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</i>	<i>47</i>
<i>ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ.....</i>	<i>47</i>
<i>ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ.....</i>	<i>48</i>
<i>ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ.....</i>	<i>50</i>
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	52
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	54
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	60
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	63
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	66

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

[Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της Υπόθεσης πολλαπλών πληγμάτων](#)

[Εικόνα 2: Διαγνωστικά κριτήρια για ΜΑΛΝΗ που σχετίζεται με μεταβολικά αίτια](#)

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

[Πίνακας 1: Ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου κατά NCP/ATP III \(2001\)](#)

[Πίνακας 2. Διαφορές του ΔΜΣ στην Ασία σε σχέση με τον υπόλοιπο κόσμο](#)

[Πίνακας 3: Η ευαισθησία και η ειδικότητα όπως προκύπτουν από την πραγματική ύπαρξη της νόσου και τα αποτελέσματα του διαγνωστικού εργαλείου](#)

[Πίνακας 4: Διόρθωση του ΔΜΣ σύμφωνα με την περίσσια των υγρών στο σώμα](#)

[Πίνακας 5: Βασικά στοιχεία διαχείρισης ασθενών με ΜΑΛΝΗ](#)

[Πίνακας 6: Βασικά χαρακτηριστικά του Πληθυσμού Μελέτης στο σύνολο και ανά κατηγορία LFS](#)

[Πίνακας 7: Ποσοστιαία διαιτητική πρόσληψη όλων των ατόμων του πληθυσμού και ανά κατηγορία LFS](#)

[Πίνακας 8: Ο λόγος πιθανοτήτων για ΜΑΛΝΗ με ένα απλό και ένα πολλαπλό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης](#)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ) περιγράφηκε για πρώτη φορά την δεκαετία του 80 από τον Λουντβιχ και τους συνεργάτες του(1). Σήμερα αποτελεί την πιο συχνή νόσο του ήπατος ιδιαίτερα στις χώρες τις δύσης. Αν και η ακριβής αιτία πρόκλησης της ΜΑΛΝΗ δεν είναι πάντα σαφής φαίνεται ότι στις αιτίες της παθογένεσης της νόσου περιλαμβάνονται κλινικοί, περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες. Τελευταία η νόσος εμφανίζει αυξητική πορεία κυρίως λόγω της στενής σχέσης της νόσου με το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) το οποίο αποτελεί ένα σύμπλεγμα μεταβολικών διαταραχών όπως η κοιλιακή παχυσαρκία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η αυξημένη γλυκαιμία (πίνακας 1) (2,3).

Η αντιμετώπισή της ΜΑΛΝΗ αποτελεί πλέον πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς ο επιπολασμός της έχει εκτοξευθεί τα τελευταία χρόνια προκαλώντας μεγάλο βάρος στην υγεία και την οικονομία. Τα ποσοστά θνησιμότητας που προκαλεί η νόσος είναι μεγάλα με την καρδιαγγειακή νόσο να αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου μαζί με τις νεοπλασίες, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί την κύρια αιτία μεταμόσχευσης ήπατος(4,5). Παρά ταύτα, δεν έχει βρεθεί η κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία η οποία να στοχεύει άμεσα στην ίαση της νόσου. Έτσι όλο το βάρος βρίσκεται στην αλλαγή του τρόπου ζωής των ασθενών τόσο σαν μέτρο πρόληψης της αλλά και θεραπείας όταν το στάδιο της νόσου το επιτρέπει(6).

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ΜΑΛΝΗ αποτελεί μία έννοια ομπρέλα η οποία εσωκλείει την Μη Αλκοολική Στεάτωση (ΜΑΣ), την Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ), την Κίρρωση του ήπατος, και τον Ηπατοκυτταρικό Καρκίνο (ΗΚΚ). Ως ΜΑΣ ορίζεται η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ καλύπτοντας τουλάχιστον το 5% των ηπατοκυττάρων χωρίς την ύπαρξη ηπατοκυτταρικού τραύματος, δεδομένης της απουσίας: (α) σημαντικής πρόσληψης αλκοόλ (>21 πρότυπα αλκοολούχα ποτά την εβδομάδα για τους άνδρες και >14 πρότυπα αλκοολούχα ποτά για τις γυναίκες(7) ή ≥ 30 γρ για τους άνδρες και ≥ 20 γρ για τις γυναίκες(5)), (β) ιογενούς λοίμωξης ή (γ) άλλης ειδικής αιτιολογίας για νόσο του ήπατος. Ως πρότυπο αλκοολούχο ποτό ορίζεται οποιοδήποτε ποτό περιέχει 14 γρ καθαρής αλκοόλης.

Σήμερα γνωρίζουμε πως η εξέλιξη της νόσου μπορεί να προκύψει από όλα τα στάδια της ΜΑΛΝΗ(8,9). Ωστόσο η νόσος σε άτομα με ΜΑΣ σε σχέση με ασθενείς με ΜΑΣΗ εξελίσσεται πιο αργά (8). Από τους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ ένα ποσοστό της τάξης του 5-10 % θα αναπτύξουν ΜΑΣΗ η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λίπους σε ποσοστό 5% των ηπατοκυττάρων με την παρουσία φλεγμονής και ηπατοκυτταρικού τραύματος με ή χωρίς ίνωση, ενώ το 30% αυτών προβλέπεται να αναπτύξουν κίρρωση(10).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ

Η ΜΑΛΝΗ αποτελεί σήμερα μια από τις κύριες αιτίες ηπατοπάθειας παγκοσμίως, αποτελώντας την πιο κοινή αιτία ηπατικής νόσου, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 75% όλου του φάσματος της Χρόνιας νόσου του Ήπατος (ΧΝΗ)(11). Είναι παρούσα στο 25% των ατόμων σε παγκόσμια κλίμακα, επηρεάζοντας ένα δισεκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως(12,13). Αξίζει να αναφερθεί πως η εύρεση του ακριβούς επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ μέσω της εκπόνησης επιδημιολογικών μελετών αποτελεί μια αρκετά δύσκολη υπόθεση. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω της έλλειψης μη επεμβατικών δεικτών που να ανιχνεύουν με ακρίβεια την νόσο, της ασυμπτωματικής φύσης της νόσου ιδιαίτερα στα αρχικά της στάδια και της έλλειψης ειδικού ορολογικού δείκτη που να κατατάσσει την πρόσληψη αλκοόλ.

Η αύξηση της ΜΑΛΝΗ είναι παράλληλη με την αύξηση του ΜΣ και των επιμέρους παραγόντων που αποτελούν τα κριτήριά του (πίνακας 1) αφού όπως έχει φανεί από τη βιβλιογραφία οι παράγοντες αυτοί είναι στενά συνδεδεμένοι με την έναρξη και την εξέλιξη της(13). Ο επιπολασμός της νόσου παρουσιάζεται αυξημένος σε υποπληθυσμούς με τα παραπάνω χαρακτηριστικά (14–16). Στα άτομα με παχυσαρκία φτάνει το 60-95% και στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) αγγίζει το 55,5%(2).

Πίνακας 1: Ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου κατά NCP/ATP III (2001)(3)

Παρουσία τουλάχιστον τριών από τα παρακάτω:

Κεντρική παχυσαρκία Π.Μ. άνδρες >102 cm, γυναίκες >88 cm

Αυξημένα τριγλυκερίδια >150 mg/dl ή φαρμακευτική αγωγή

HDL χοληστερόλη άνδρες <40 mg/dl, γυναίκες <50 mg/dl ή φαρμακευτική αγωγή

Αυξημένη αρτηριακή πίεση >130/85 mmHg ή φαρμακευτική αγωγή

Αυξημένη γλυκόζη νηστείας >100 mg/dl ή φαρμακευτική αγωγή

Πηγή: Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. DMM Dis Model Mech. 2009;2(5–6):231–7.

Διαφορές παρατηρούνται στον επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ ανάμεσα στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι κατά την αναπαραγωγική ηλικία ο επιπολασμός της νόσου είναι αυξημένος στους άνδρες. Ωστόσο, μετά την εμμηνόπαυση φαίνεται πως αυτό αλλάζει δραματικά με την παρουσία της ΜΑΛΝΗ να αυξάνεται και στις γυναίκες εξισώνοντας τον επιπολασμό στα δύο φύλα(17). Ακόμα, ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Βέβαια σε κάποιες μελέτες παρατηρείτε σταδιακή αύξηση του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ ανάμεσα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ενώ σε κάποιες άλλες παρατηρείτε μια «ανεστραμμένη καμπύλη U», δηλαδή, ο επιπολασμός φτάνει στο ανώτατο όριο κατά την όψιμη ενήλικη ζωή και μειώνεται από εκεί και πέρα, με αποτέλεσμα οι μεγαλύτεροι ασθενείς να παρουσιάζουν χαμηλότερο επιπολασμό ΜΑΛΝΗ από μερικούς νεότερους(18).

Η παρουσία της ΜΑΛΝΗ εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις ανάμεσα στις διάφορες χώρες ανά τον κόσμο, λόγω της διαφορετικής εθνικότητας κάθε πληθυσμού αλλά και του μεταβολικού προφίλ της εκάστοτε χώρας. Οι Ισπανόφωνοι παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο επιπολασμό με τους Καυκάσιους να ακολουθούν, ενώ οι μαύροι παρουσιάζουν τον χαμηλότερο(19). Τέλος, ο επιπολασμός της νόσου διαφέρει ανάλογα με την μέθοδο διάγνωσης που έχει χρησιμοποιηθεί(4,20,21).

ο **Αμερική**

Ανάμεσα στις διάφορες περιοχές της Αμερικής παρατηρούνται όπως είναι αναμενόμενο διαφορές στον επιπολασμό. Σύμφωνα με τον Younossi και τους συνεργάτες του επιπολασμός στην βόρεια Αμερική βρίσκεται στο 24% και στην Νότια Αμερική 32%. Αναφέρει μάλιστα ότι ανάμεσα σε περιοχές τις κεντρικής Αμερικής και τις νότιας ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ φαίνεται να διαφοροποιείται ανάλογα με το που κυμαίνεται ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε κάθε χώρα(12). Διαφορές στον επιπολασμό παρατηρούνται και με βάση την εθνικότητα με τους

Ισπανόφωνους να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά της νόσου(12,21). Άλλοι παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ στον πληθυσμό της Αμερικής είναι η ηλικία, το ΜΣ, η παχυσαρκία, ο προδιαβήτης και ο ΣΔ και η ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα(21,22). Η ραγδαία αύξηση των περιστατικών ΜΑΛΝΗ και ΜΑΣΗ στις ΗΠΑ καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη προγραμμάτων και πολιτικών για την αντιμετώπιση της εξάπλωσης της νόσου στον πληθυσμό(22).

ο **Ευρώπη**

Ο επιπολασμός την ΜΑΛΝΗ στην Ευρώπη βρίσκεται στο 20-30% ενώ ο επιπολασμός της ΜΑΣΗ βρίσκεται στο 3%(12) ακολουθώντας τον επιπολασμό των δυτικών χωρών(16). Παρόμοια με άλλες περιοχές, ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στην Ευρώπη αυξάνεται με την αύξηση του ΔΜΣ ενώ ο ΣΔ τύπου 2 και οι παχυσαρκία φαίνεται να οδηγούν σε μεγαλύτερα ποσοστά εξελιγμένης νόσου (ΜΑΣΗ, κίρρωση και ΗΚΚ). Σύμφωνα με την μελέτη Dionysos στην Ιταλία ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ βρίσκεται στο 20-25%(16). Στον γενικό πληθυσμό της Ολλανδίας ο επιπολασμός της ηπατικής στεάτωσης υπολογίστηκε στο 21,5%(23) ενώ την Μελέτη Υγείας της Πομερανίας (SHIP) που έγινε στην βορειοανατολική Γερμανία στο 29,9%(24). Ακόμα ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι 26,4%, στην Γαλλία 26,8%, στην Ουγγαρία 22,6%, και στην Ρουμανία 20%(20). Στην Ελλάδα έχουμε δεδομένα από μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη το 2004 από την Ελληνική Εταιρία Μελέτης του Ήπατος, σε συνεργασία με το Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και διατροφής η οποία έδειξε πως ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ βασισμένος στην διαταραγμένη ηπατική βιοχημεία ξεπερνάει το 15%(25). Ακόμα, δεδομένα έχουμε από μία νεκροτομική μελέτη στην οποία φάνηκε πως ο επιπολασμός της ΜΑΣΗ στην βορειοδυτική Ελλάδα ήταν στο 31,3% και ο

επιπολασμός της ΜΑΣΗ στο 39,8% ενώ μόλις το 28,9% των ατόμων είχαν υγιές ήπαρ. Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου στον πληθυσμό της μελέτης ήταν η ισχαιμική καρδιοπάθεια με ή χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου (43,4%) και τα τροχαία ατυχήματα (13,4%)(26).

- **Ασία**

Κοινωνικές αλλαγές που έχουν συμβεί τα τελευταία χρόνια στην Ασία έχουν οδηγήσει σε αυξημένη πρόσληψη τροφής και της καθιστικής ζωής προδιαθέτοντας σε διάφορα μεταβολικά νοσήματα. Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ ποικίλει ανάμεσα στις διάφορες χώρες της Ασίας και κυμαίνεται από 15% έως 40%, ενώ ο επιπολασμός της ΜΑΣΗ από 2% έως 3%(12). Στην Ιαπωνία ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ είναι στο 29,7% παρουσιάζοντας μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα με τους άνδρες να εμφανίζουν επιπολασμό 41.0% και τις γυναίκες 17.7%. Αύξηση του παρατηρήθηκε με την αύξηση του ΔΜΣ, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων ακόμα και σε άτομα φυσιολογικού βάρους(27). Στην Ηπειρωτική Κίνα ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό είναι 29,88% (28), στο Χονγκ Κονγκ 27,3% (29) και στην νότια και νοτιοανατολική Ασία κυμαίνεται από 9-45%, με τον μικρότερο επιπολασμό στις αγροτικές περιοχές (30). Μεγάλο μέρος του πληθυσμού της Ασίας εμφανίζει ΜΑΛΝΗ σε φυσιολογικά επίπεδα Δείκτη Σωματικής Μάζας (ΔΜΣ) (31). Ο ΔΜΣ σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) είναι ένας απλός δείκτης βάρους προς ύψος που χρησιμοποιείται συνήθως για την ταξινόμηση του υπερβάλλοντος βάρους και της παχυσαρκίας στους ενήλικες. Ορίζεται ως το βάρος ενός ατόμου σε κιλά διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους του σε μέτρα (kg/m²). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το ότι, τα ποσοστά λιπώδους μάζας στους πληθυσμούς αυτούς φαίνεται να είναι μεγαλύτερα σε μικρότερο ΔΜΣ και το ότι ο

πληθυσμός της Ασίας φαίνεται να εμφανίζει μεταβολικές νόσους με χαμηλό ΔΜΣ(32).

Πίνακας 2. Διαφορές του ΔΜΣ στην Ασία σε σχέση με τον υπόλοιπο κόσμο (32)

	Δύση (Βάρος/Υψος ²)	Ανατολή (Βάρος/Υψος ²)
Φυσιολογικό βάρος	18,5-24,9	18,5-22,9
Υπερβάλλον βάρος	25-29,9	23-24,9
Παχυσαρκία	30-34,9	25-27,5

Πηγή: Chizuru Nishida. *Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications*. *Lancet*. 2004;363:157–63.

ο **Αφρική**

Τα δεδομένα από τις χώρες της Αφρικής για την ΜΑΛΝΗ είναι λίγα και η ανάγκη για επιδημιολογικές μελέτες στο πεδίο αυτό επιτακτική(33). Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στην Αφρική φαίνεται να παρουσιάζει μεγάλες διαφορές ανάμεσα στις διάφορες χώρες της ηπείρου από 5% στην Αιθιοπία σε 30% στην Σαουδική Αραβία ενώ ο συνολικός επιπολασμός της φαίνεται να βρίσκεται στο 13,48%(12,20). Αύξησή του παρατηρείται σε πληθυσμούς με παχυσαρκία, Τύπου 2 ΣΔ και ΜΣ(33).

ο **Αυστραλία**

Στην Αυστραλία το ένα τρίτο του πληθυσμού πάσχει από ΜΑΛΝΗ, η οποία αποτελεί την πιο συχνή νόσος του ήπατος στον πληθυσμό αυτό με τον επιπολασμό να βρίσκεται στο 20-30%(12). Το παραπάνω δεν μας ξαφνιάζει αφού το ποσοστό της παχυσαρκίας στην Αυστραλία αγγίζει το 67%(34). Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στην περιφερειακή Βικτωρία στην Αυστραλία υπολογίστηκε στο 36,7% όταν σταθμίστηκε για την ηλικία και το φύλο(35). Όπως και στον υπόλοιπο κόσμο έτσι και στην Αυστραλία ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ φαίνεται να αυξάνει με την παχυσαρκία, τον ΣΔ Τύπου 2 και το ΜΣ. Η αύξηση του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ στην Αυστραλία φαίνεται να είναι αναπόφευκτη(36).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ

Η παθοφυσιολογία της ΜΑΛΝΗ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Ενώ το ΜΣ, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο ΣΔ και η παχυσαρκία αποτελούν συχνά κοινό συντελεστή στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Διαφορές παρατηρούνται ανάμεσα στις διάφορες υποομάδες του πληθυσμού (εθνικότητες, ηλικιακές ομάδες, φύλο) υποδηλώνοντας τις περίπλοκες συνθήκες κάτω από τις οποίες εκδηλώνεται η νόσος. Σημαντικό ρόλο την παθογένεια της νόσου φαίνεται να διαδραματίζουν πλήθος παραγόντων όπως, η ανισορροπία των ορμονών, η διατροφή, το μικροβίωμα του εντέρου, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η φλεγμονή, η λιποτοξικότητα, ενώ και ο ρόλος διαφόρων γονιδίων στην πρόκληση της νόσου είναι υπό εξέταση. Επιπροσθέτως, ο λόγος που ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν αποκλειστικά απλή στεάτωση ενώ σε άλλους υπάρχει εξέλιξη της νόσου σε στεατοηπατίτιδα βρίσκεται κάτω από το μικροσκόπιο των ερευνητών. Είναι σύνηθες η απλή στεάτωση να προηγείται της φλεγμονής του ήπατος, παρ' όλα αυτά λόγω του συνδυασμού διαφορετικών παραγόντων μπορούμε να έχουμε έναρξη είτε απλής στεάτωσης είτε απευθείας στεατοηπατίτιδας(37). Πολλές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί προκειμένου να εξηγήσουν το τρόπο πρόκλησης της ΜΑΛΝΗ. Οι υποθέσεις αυτές είναι οι εξής:

Η υπόθεση των Δύο Πληγμάτων (The 2-hit hypothesis)

Το 1998 οι Ντεν και Τζεϊμς διατύπωσαν για πρώτη φορά την θεωρία των δύο πληγμάτων προκειμένου να εξηγήσουν την παθογένεια την ΜΑΛΝΗ και την εξέλιξη της απλής στεάτωσης σε ΜΑΣΗ(38). Το μοντέλο αυτό είναι το πιο διαδεδομένο αλλά και για πολλά χρόνια το επικρατέστερο. Το πρώτο «χτύπημα» της θεωρίας αυτής

είναι η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ το οποίο καθιστά το ήπαρ ευάλωτο για επόμενο «χτύπημα». Η συσσώρευση ηπατικού λίπους προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ διαφορετικών οδών: ανεπαρκής πρόσληψη των κυκλοφορούντων λιπιδίων, αυξημένη ηπατική de novo λιπογένεση, ανεπαρκής ενίσχυση της οξειδωσης λιπαρών οξέων και μη επαρκής εξαγωγή λιπιδίων ως συστατικών της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL)(39). Τα δεύτερα «χτυπήματα» τραυματίζουν το ήπαρ και προκαλούν στεατοηπατίτιδα και ίνωση. Σε αυτά τα χτυπήματα συγκαταλέγονται οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι αδιποκίνες, το οξειδωτικό στρες και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Η παρουσία υψηλών επιπέδων οξειδωτικού στρες μειώνει την ικανότητα των ώριμων ηπατοκυττάρων να πολλαπλασιάζονται, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ενδογενή επισκευή του ήπατος(40).

Η τροποποιημένη υπόθεση των Δυο Πληγμάτων (The modified 2-hit hypothesis)

Μια τροποποίηση του θεωρήματος των δύο πληγμάτων αποτελεί η άποψη ότι ένα «χτύπημα» είναι αρκετό για τον τραυματισμό, την φλεγμονή του ήπατος και την έναρξη του οξειδωτικού στρες. Το χτύπημα αυτό είναι η συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ των οποίων, σε περιπτώσεις παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη, η εναπόθεση στο ήπαρ είναι αυξημένη. Από τρεις πηγές βρίσκονται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο ήπαρ: (α) από την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη στον λιπώδη ιστό, (β) από την διατροφή και (γ) από την de novo λιπογένεση.

Η δράση των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και στην πρόκληση και εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ δεν έχει αποδειχτεί πλήρως. Αντίθετα από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία ενδεχομένως προκαλούν τοξικότητα, έχει φανεί ότι η συσσώρευση

τριγλυκεριδίων μπορεί να δρα προστατευτικά κατά της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες που προκαλούν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα στο ήπαρ(40). Βέβαια η πιθανότητα τοξικής τους δράσης δεν έχει αποκλειστεί. Η πιο άμεση δράση που μπορεί να έχουν τα τριγλυκερίδια είναι η πρόκληση του τραυματισμού στο ήπαρ δρώντας τοξικά. Δεύτερων, μπορεί τα τριγλυκερίδια να προκαλούν έμμεσα την τοξικότητα στο ήπαρ προκαλώντας την παραγωγή τοξινών. Μια ακόμα πιθανότητα αποτελεί η ταυτόχρονη συσσώρευση των τριγλυκεριδίων και τοξινών στο ήπαρ. Τέλος, είναι πιθανό η συσσώρευση των τριγλυκεριδίων να είναι αποτέλεσμα του τραυματισμού του ήπατος από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα(41).

Η Υπόθεση των Τριών Πληγμάτων (The 3-hit hypothesis)

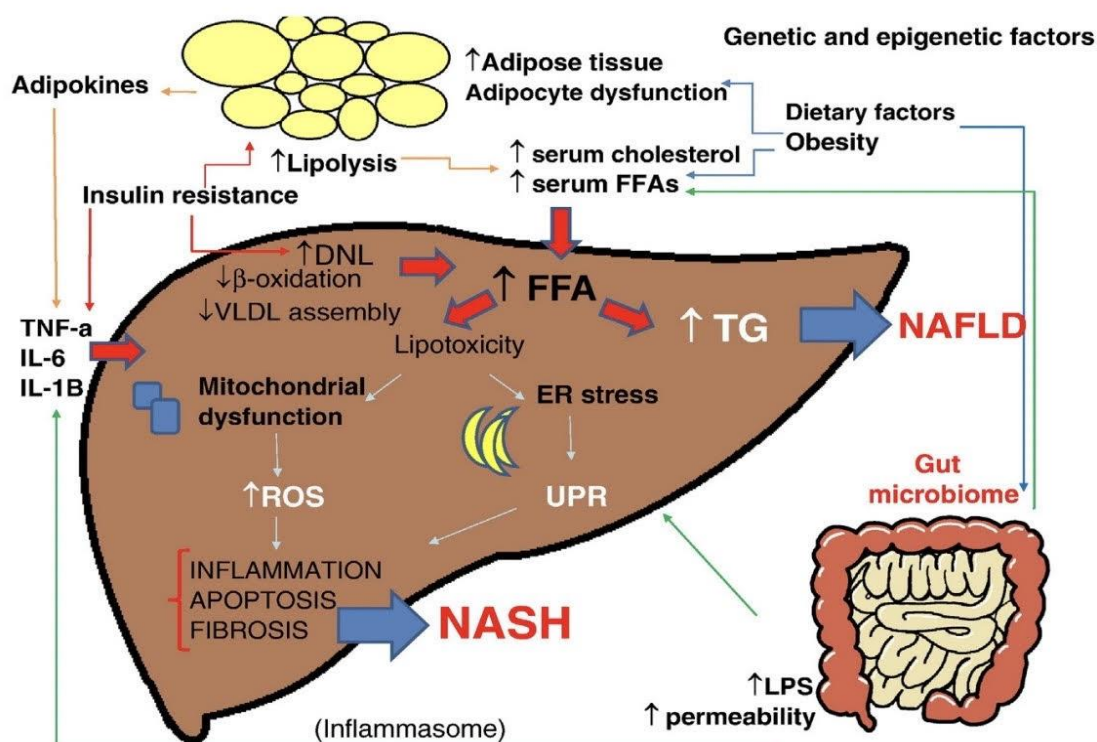
Σύμφωνα με την υπόθεση των τριών πληγμάτων υπάρχει και ένα τρίτο χτύπημα κατά το οποίο η ανάπλαση του ήπατος δεν συμβαίνει ή είναι μη επαρκής. Όταν η ικανότητα των ώριμων ηπατοκυττάρων να πολλαπλασιάζονται και να αντικαθιστούν τα νεκρά κύτταρα μειώνεται λόγω του οξειδωτικού στρες, ενεργοποιούνται τα προγονικά ηπατικά κύτταρα για την αναγέννηση του ήπατος. Το τρίτο χτύπημα λοιπόν αποτελεί την μειωμένη ικανότητα των κυττάρων αυτών να συμβάλλουν στην αναγέννηση του ήπατος(40).

Η Υπόθεση Πολλαπλών Πληγμάτων (The multiple-hit hypothesis)

Γνωρίζοντας πώς η παθοφυσιολογία της νόσου είναι πολύπλοκη και πολυδιάστατη δεν μπορούμε να αρκεστούμε στην θεωρία των δύο πληγμάτων για να αιτιολογήσουμε την έναρξη της νόσου όπως παλαιότερα. Η επικρατούσα θεωρία που υπάρχει στην βιβλιογραφία σήμερα είναι η θεωρία των πολλαπλών χτυπημάτων σύμφωνα με την οποία η αιτιολογία της ανάπτυξης ΜΑΛΝΗ και στεατοηπατίτιδας υπόκειται σε πολλούς, μη διαδοχικούς και πολλές φορές

διαφορετικούς ανά περίπτωση παράγοντες. Στους παράγοντες αυτούς συγκαταλέγονται διατροφικοί, γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ορμόνες που παράγονται από τον λιπώδη ιστό και το εντερικό μικροβίωμα(10). Όπως ακριβώς συμβαίνει και στην θεωρία των Δυο Χτυπημάτων, μετά την λιπώδη διήθηση το ήπαρ καθίσταται εξαιρετικά ευάλωτο στα πολλαπλά χτυπήματα τα οποία πρόκειται να ακολουθήσουν(37).

Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της Υπόθεσης πολλαπλών πληγμάτων(10)



VLDL: λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας, LPS: λιποπολυσακχαρίτες, FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα, TNF- α : παράγοντας νέκρωσης όγκων, IL-6: ιντερλευκίνη- 6, UPR: απόκριση ξεδιπλωμένης πρωτεΐνης, ROS: ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ER: ενδοπλασματικό δίκτυο.

Πηγή: Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism [Internet]*. 2016;65(8):1038–48.

ο Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην έναρξη της ηπατικής στεάτωσης. Η δράση της ινσουλίνης συμβαίνει με την πρόσδεσής της με υποδοχείς που βρίσκονται σε συγκεκριμένα όργανα-στόχους:

στους σκελετικούς μυς, στον λιπώδη ιστό και στο ήπαρ και έχει σαν αποτέλεσμα την διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Η ινσουλινοαντίσταση λόγω της υπερινσουλιναϊμίας, συντελεί στην de novo λιπογένεση στο ήπαρ αλλά και στην μειωμένη αναχαίτηση της λιπόλυσης του λιπώδους ιστού η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ γίνεται κυρίως με την μορφή τριγλυκεριδίων τα οποία προκύπτουν από την εστεροποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της γλυκερόλης(42). Επιπλέον, λόγω της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη έχουμε μεγάλη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων ή μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA) όπως αλλιώς ονομάζονται, συντελώντας στην συσσώρευση λίπους στο ήπαρ(43).

Η κάθαρση της ινσουλίνης φαίνεται και αυτή να παίζει τον ρόλο της στην στεάτωση. Κατά την έκκρισή της από τα παγκρεατικά κύτταρα, η ινσουλίνη φτάνει στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας για να ασκήσει τη δράση της και τελικά να υποβληθεί σε κάθαρση στα ηπατοκύτταρα. Εκτός από την έκκριση ινσουλίνης, η ηπατική κάθαρση ινσουλίνης ρυθμίζει το επίπεδο ινσουλίνης που απαιτείται. Επειδή, όπως έχει ήδη ειπωθεί, η χρόνια υπερινσουλιναϊμία διεγείρει την ηπατική de novo λιπογένεση, η μειωμένη κάθαρση ινσουλίνης συντελεί επίσης στην ηπατική στεάτωση(44). Μειωμένη κάθαρση της ινσουλίνης παρατηρείται σε εξελιγμένα κυρίως στάδια της ΜΑΛΝΗ αποτελώντας το κύριο αίτιο υπερινσουλιναϊμίας στην κίρρωση. Σε μελέτη που έγινε φάνηκε ότι η κάθαρση της ηπατικής ινσουλίνης ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου(43).

Ακόμα, η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να προωθεί την φλεγμονή. Η φλεγμονή και η αντίσταση στην ινσουλίνη ενισχύουν η μία την άλλη με αποτέλεσμα

η δεύτερη να αποτελεί βασικό στοιχείο του δεύτερου χτυπήματος της ΜΑΛΝΗ για την ανάπτυξη φλεγμονής και κατ' επέκταση για την εξέλιξη της απλής στεάτωσης σε ΜΑΣΗ.(45)

- **Υπερανάπτυξη του λιπώδους ιστού**

Η υπέρμετρη κατανάλωση τροφής και η παχυσαρκία φαίνεται πως με την σειρά τους να συμβάλουν στην ανάπτυξη της ηπατικής στεάτωσης (45). Οι Virtue και Ruiz διατύπωσαν την υπόθεση της ικανότητας της επέκτασης του λιπώδους ιστού, σύμφωνα με την οποία όταν ο λιπώδης ιστός έχει ξεπεράσει την ικανότητα του για αποθήκευση λίπους σε αυτόν, τότε, το λίπος αρχίζει να εκτοπίζεται και να αποθηκεύεται σε άλλους ιστούς όπως οι μύες και το ήπαρ(2). Επιπλέον, η παχυσαρκία μέσα από πλήθος μελετών έχει οριστεί ως ο κύριος ένοχος για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη της οποίας οι συνέπειες στο ήπαρ είναι καταστροφικές, συντελώντας στην συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και στην ανάπτυξη της φλεγμονής.

Ο λιπώδης ιστός δεν είναι ανενεργός ιστός αλλά αποτελεί όργανο του ανθρώπινου σώματος εκκρίνοντας πλήθος ορμονών. Όταν φλεγμαίνει και δυσλειτουργεί λόγω διάφορων παραγόντων όπως η παχυσαρκία, απελευθερώνει ουσίες που εντείνουν την φλεγμονή. Αλλαγές στην έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων που συμβαίνουν κατά την αύξηση του λιπώδους ιστού οδηγούν σε ανάπτυξη της στεάτωσης και εξέλιξή της σε ΜΑΣΗ και πιθανώς σε κίρρωση(46).

Μια βασική ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό είναι λεπτίνη η οποία αποτελεί προφλεγμονώδη κυτταροκίνη και τα επίπεδα της παρατηρούνται αυξημένα σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ ενώ η αυξημένη συγκέντρωσή της σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου. Η λεπτίνη θεωρείται απαραίτητος παράγοντας για την

εξέλιξη της ηπατικής νόσου(47).Σε αντίθεση με την λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη φαίνεται να δρα προστατευτικά κατά την στεατοηπατίτιδας έχοντας αντιφλεγμονώδη δράση και αυξάνοντας την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη (48). Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη αποτρέπει την έκφραση και την έκκριση TNF- α, παράγοντα που προωθεί την φλεγμονή. Μια υψηλή συγκέντρωση του TNF-α σε συνδυασμό με μία χαμηλή συγκέντρωση αδιπονεκτίνης αποτελεί μια κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σε ΜΑΛΝΗ(46). Η Ιντερλευκίνη IL-6 είναι μία φλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία, επίσης εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και φαίνεται να εμπλέκεται στον μηχανισμό παθογένεσης της ινσουλινοαντίστασης στο ήπαρ(48). Ακόμα, τα επίπεδα ρεζιστίνης, μιας λιποκίνης που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, φαίνεται να είναι αυξημένα στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ σε σχέση με τους υγιείς ενώ ανάμεσα στα άτομα με απλή στεάτωση και στεατοηπατίτιδα δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά. Η αυξημένη συγκέντρωση ρεζιστίνης συσχετίζεται θετικά με φλεγμονή στο ήπαρ και με αύξηση της σοβαρότητας της φλεγμονής(49). Τέλος, οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστική υπεροξισώματος (PPARs) φαίνεται να επηρεάζουν την έναρξη της ΜΑΛΝΗ. Υπάρχουν τρεις ισομορφές PPAR: άλφα (α), βήτα/δέλτα (β/δ) και γάμα (γ), οι οποίες εκφράζονται διαφορετικά σε διάφορους ιστούς. Ο PPAR-α έχει αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ παρατηρείται μειωμένη ηπατική του έκφραση σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΜΑΛΝΗ. Αντίθετα οι ισομορφές PPAR- β/δ και PPAR-γ δρουν επιβαρυντικά συντελώντας στην εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ(50–52)

- **Εντερικό μικροβίωμα και βακτηριακή υπερανάπτυξη**

Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από μικροοργανισμούς όπως βακτήρια, πρώτιστα, αρχαία και μύκητες οι οποίοι κατοικούν στο πεπτικό σύστημα δρώντας

σαν ένα ξεχωριστό όργανο το οποίο φαίνεται να καθορίζει την κατάσταση του ατόμου ανάμεσα στην υγεία και την νόσο. Συσχέτιση υπάρχει μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος με διάφορα χρόνια όπως ο καρκίνος, ο ΣΔ τύπου 2, η παχυσαρκία αλλά και η ΜΑΛΝΗ(53,54). Την τελευταία δεκαετία όλο και περισσότερα στοιχεία προκύπτουν τα οποία συνδέουν την δυσβίωση του εντέρου με την παθογένεια της ΜΑΛΝΗ και την ανάπτυξη φλεγμονής στο ήπαρ. Ανισορροπίες στο εντερικό μικροβίωμα φαίνεται να επηρεάζουν την ομοιοστασία μεταξύ των αντιφλεγμονωδών και προφλεγμονωδών σημάτων(52). Πιο συγκεκριμένα, η αλλαγή της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να προκαλέσει ηπατική νόσο μέσω μίας σειράς μηχανισμών όπως η παραγωγή ενδοτοξινών ή πολυλιποσακχαριτών όπως αλλιώς ονομάζονται, αλλοιώσεις στην διαπερατότητα του επιθήλιου του εντέρου και την μεταφορά ενδογενούς αλκοόλης στο ήπαρ (52). Ωστόσο, τα ερευνητικά ευρήματα της σύνδεσης του εντερικού μικροβιώματος με την ΜΑΛΝΗ δεν παρουσιάζουν απόλυτη συνέπεια ανάμεσα στην βιβλιογραφία(55).

- **Οξειδωτικό στρες**

Όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ των αντιοξειδωτικών και των οξειδωτικών μηχανισμών, με τους οξειδωτικούς να υπερτερούν τότε αυτό ορίζεται ως οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες έχει φανεί να διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεια και της την εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ. Φαίνεται να λαμβάνει χώρα στο δεύτερο χτύπημα της νόσου όπου αφού το ήπαρ καθίσταται ευάλωτο λόγω της εκτόπισης λίπους σε αυτό, το οξειδωτικό στρες σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες προκαλούν τον τραυματισμό του. Η λιποτοξικότητα σε συνδυασμό με το οξειδωτικό στρες οδηγούν σε ανάπτυξη φλεγμονής στο ήπαρ, σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, απόπτωση των ηπατοκυττάρων και ίνωση (56,57).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ

Η ΜΑΛΝΗ συχνά ανιχνεύεται μετά την διενέργεια τυχαίου εργαστηριακού ελέγχου στον οποίο παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών είτε μετά από υπερηχογράφημα άνω κάτω κοιλίας όπου συχνά διεξάγεται στα πλαίσια διερεύνησης άλλου νοσήματος. Η τυχαία ανίχνευση της νόσου είναι απόρροια του ότι η ΜΑΛΝΗ και ειδικά στα αρχικά της στάδια είναι ασυμπτωματική νόσος στην πλειοψηφία των ασθενών. Συμπτώματα τα οποία μπορεί να έχουν αναφερθεί από ασθενείς με ΜΑΛΝΗ είναι η κόπωση, νωθρότητα και ο πόνος του δεξιού υποχονδρίου, δηλαδή στο άνω δεξί τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας και ηπατομεγαλία(58). Ικτερος μπορεί επίσης να παρουσιαστεί σε κίρρωτικούς ασθενείς. Έτσι λόγω της ασυμπτωματικής φύσης της νόσου οι ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εξετάζονται για ΜΑΛΝΗ(5,59,60).

Για την διάγνωση της ΜΑΛΝΗ πρέπει να υπάρχει(5):

1. Απεικονιστικά ή ιστολογικά διαγνωσμένη ηπατική στεάτωση
2. Αποκλεισμός υπερκατανάλωσης αλκοόλ (≥ 30 γρ για τους άνδρες και ≥ 20 γρ για τις γυναίκες).
3. Αποκλεισμός άλλων ανταγωνιστικών αιτιών για την ύπαρξη ηπατικής στεάτωσης ή χρόνια ηπατικής νόσο

Η διεξαγωγή επιδημιολογικών μελετών για την ανίχνευση του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ αποτελεί μια εξαιρετικά δύσκολη διαδικασία λόγω της έλλειψης μη παρεμβατικών δεικτών που να ανιχνεύουν με ακρίβεια την νόσο.

Η χρυσή μέθοδος για την ανίχνευση της ΜΑΛΝΗ, την ποσοτική αξιολόγηση της στεάτωσης και την σταδιοποίηση της νόσου αποτελεί η βιοψία του ήπατος (58). Είναι η μόνη μέθοδος που μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για το στάδιο της

νόσου διαχωρίζοντας την απλή στεάτωση από την στεατοηπατίτιδα και την ίνωση(5,59).Ωστόσο, η χρήση της στην διεξαγωγή επιδημιολογικών μελετών δεν είναι δυνατή λόγω του εξαιρετικά επεμβατικού της χαρακτήρα(61). Αν και όπως προαναφέρθηκε, η βιοψία του ήπατος είναι επί του παρόντος το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της νόσου, έχει πολλά μειονεκτήματα, όπως το σφάλμα δειγματοληψίας και τον κίνδυνο επιπλοκών. Η χρήση της, λόγω των σοβαρών επιπλοκών που μπορεί να προκαλέσει, δεν είναι ηθικό να γίνεται χωρίς να κρίνεται απολύτως απαραίτητη για την διάγνωση της ΜΑΛΝΗ.

Η διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης μπορεί να γίνει επίσης με την χρήση του υπερήχου με την διάγνωση που παρέχεται να είναι ποιοτικής φύσεως (62). Αξίζει να αναφερθεί πως η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ με αυτή την μέθοδο ενέχει κινδύνους υποκαταγραφής της νόσου. Το υπερηχογράφημα λόγω της μειωμένης του ευαισθησίας δεν μπορεί να ανιχνεύσει την νόσο όταν η στεάτωση βρίσκεται σε ποσοστό μικρότερο του 20% ενώ η ακρίβειά του μειώνεται σημαντικά σε περιπτώσεις νοσογόνου παχυσαρκίας(59). Η παρουσία χρόνιας ηπατικής νόσου και ίνωσης μπορεί επίσης να επηρεάσει τη διαγνωστική απόδοση του υπερηχογραφήματος αναφορικά με την ανίχνευση ηπατικής στεάτωσης(62). Τέλος, ο χειριστής του υπερήχου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διεξαγωγή του αποτελέσματος. Παρόλα ταύτα, ο υπέρηχος στην καθημερινή κλινική πράξη προτείνεται σαν μέθοδος πρώτης γραμμής για την διάγνωση της ΜΑΛΝΗ(5). Μάλιστα, προτιμάται έναντι της μαγνητικής τομογραφίας η οποία αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο αναφοράς για την διάγνωση της νόσου. Ωστόσο, σε μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες δεν συστήνεται σαν μέθοδος ανίχνευσης της ΜΑΛΝΗ λόγω της δύσκολης μεταφοράς του και του κόστους του(5).

Η στεάτωση μπορεί επίσης να ανιχνευθεί και με αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει την ίδια ακρίβεια με αυτή του υπερήχου για την ανίχνευση της ΜΑΛΝΗ υπερτερώντας στην ανίχνευση της εστιακής στεάτωσης. Ωστόσο, λόγω της έκθεσής στην ακτινοβολία που υποβάλλεται ο εξεταζόμενος, του αυξημένου κόστους της και της μειωμένης διαθεσιμότητάς της, η χρήση της είναι αδύνατη ως τεστ διάγνωσης της ΜΑΛΝΗ σε επιδημιολογικές μελέτες (2,59).

Οι αιματολογικοί βιοδείκτες είναι αυτοί που χρησιμοποιούνται κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες λόγω της διαθεσιμότητάς τους και του χαμηλού κόστους που έχουν. Αυτοί που πιο συχνά χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της νόσου σε μεγάλης κλίμακας μελέτες είναι τα ηπατικά ένζυμα. Στην ηπατική στεάτωση συχνά παρατηρούνται τα επίπεδα της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) και της γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (γ-GT) αυξημένα χωρίς η αύξηση αυτών των βιοδεικτών να επαρκεί για την διάγνωση της ΜΑΛΝΗ αφού εκλείπουν τόσο σε ειδικότητα (Specificity - Sp) όσο και σε ευαισθησία (Sensitivity - Se). Η ευαισθησία (Se) καθορίζει το πόσο αξιόπιστο είναι ένα διαγνωστικό εργαλείο στο να εντοπίζει το ποσό των ατόμων που **πάσχουν** από μια νόσο στο σύνολο των ασθενών. Η ειδικότητα (Sp) καθορίζει το πόσο αξιόπιστο είναι ένα διαγνωστικό εργαλείο να ανιχνεύσει το ποσό των ατόμων που **δεν πάσχουν** από μια νόσο στο σύνολο των υγιών ατόμων (πίνακας 3). Η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) δεν φαίνεται να σχετίζεται με απλή στεάτωση, όμως μια αυξημένη τιμή της μπορεί να βρεθεί σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ υποδηλώνοντας ύπαρξη προχωρημένης νόσου με παρουσία κίρρωσης(63)(64). Η γ-GT παρουσιάζεται συχνά έως και 3 φορές υψηλότερη από τα φυσιολογικά επίπεδα χωρίς αυτό να υποδηλώνει απαραίτητα την ύπαρξη ηπατικής

νόσου. Ήπια αυξημένη μπορεί να παρουσιαστεί και η αλκαλική φωσφατάση (ALP). Τα ευρήματα των ηπατικών ενζύμων διαφέρουν ανάμεσα σε ασθενείς με Αλκοολική Λιπώδη Νόσο του Ήπατος (ΑΛΝΗ) και σε ΜΑΛΝΗ. Στις περιπτώσεις ασθενών με ΜΑΛΝΗ ο λόγος ALT / AST ανέρχεται σε <1 ενώ σε ασθενείς με ΑΛΝΗ συχνά είναι >1 ή ακόμα και >2(65). Σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ και αντιστροφή του λόγου AST / ALT σε > 1 η πρόγνωση είναι δυσοίωνη(63).

Όπως όμως έχει φανεί η χρήση των ηπατικών ενζύμων είχε σαν αποτέλεσμα την υποκαταγραφή της ΜΑΛΝΗ. Παράδειγμα αποτελεί η Μελέτη Dionysos όπου το 54% των ατόμων με ΜΑΛΝΗ είχαν κανονικά επίπεδα ALT φανερώνοντας ότι τα ηπατικά ένζυμα δεν είναι αξιόπιστοι δείκτες ανίχνευσης της ΜΑΛΝΗ(16). Σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών με απλή στεάτωση αλλά και με εξελιγμένη ΜΑΛΝΗ, ο βιοχημικός έλεγχος των τρανσαμινασών δεν δίνει την διάγνωση αφού τα ηπατικά ένζυμα παραμένουν στις φυσιολογικές τιμές ακόμα και παρουσία ΜΑΛΝΗ λόγω της χαμηλής ειδικότητας ευαισθησίας των βιοδεικτών(16,21).

Πίνακας 3: Η ευαισθησία και η ειδικότητα όπως προκύπτουν από την πραγματική ύπαρξη της νόσου και τα αποτελέσματα του διαγνωστικού εργαλείου

Πραγματική ύπαρξη νόσου	Αποτέλεσμα διαγνωστικού εργαλείου	
	Θετικό	Αρνητικό
Παρουσία Νόσου	TPR*	FNG
Απουσία Νόσου	FPR*	TNR

TPR (λόγος των αληθώς θετικών): εκφράζει την αναλογία των θετικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των πραγματικά νοσούντων. Η ευαισθησία ισούται με το TPR.

FNR (λόγος των ψευδώς αρνητικών): εκφράζει την αναλογία των αρνητικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των πραγματικά νοσούντων.

FPR (λόγος των ψευδώς θετικών): εκφράζει την αναλογία των θετικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των πραγματικά μη νοσούντων.

TNR (λόγος των αληθώς αρνητικών): εκφράζει την αναλογία των αρνητικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των πραγματικά μη νοσούντων. Η ειδικότητα ισούται με το TNR.

**Η καμπύλη Receiver Operator Characteristic (ROC) απεικονίζει το σύνολο των δυνατών ζευγών των FPR και των TPR που μπορεί να ληφθούν*

Με βάση τα παραπάνω η ανάγκη για μη επεμβατικές μεθόδους, χαμηλού κόστους, με καλή προσβασιμότητα που να ανιχνεύουν με ακρίβεια την νόσο είναι επιτακτική. Οι μέθοδοι αυτοί θα πρέπει να ανιχνεύουν τον κίνδυνο για ΜΑΛΝΗ ανάμεσα στα άτομα αυξημένου μεταβολικού κινδύνου, να ανιχνεύουν τα άτομα με κακή πρόγνωση, να παρακολουθούν την εξέλιξη της νόσου και να προβλέπουν την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις(5).

Σύμφωνα με τις κλινικές πρακτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ που δημοσιεύτηκαν από την Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Ήπατος (EASL), Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) and Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας (EASO) τα καλύτερα επικυρωμένα σκορ στεάτωσης είναι ο Fatty Liver Index (FLI), το SteatoTest και η NAFLD Liver Fat Score (LFS). Όλα έχουν επικυρωθεί στο γενικό πληθυσμό ή σε άτομα με παχυσαρκία 3^{ου} βαθμού (ΔΜΣ ≥ 40 gk/m²) και έχουν την ικανότητα να ανιχνεύσουν ποικίλα μεταβολικά, ηπατικά και καρδιαγγειακά αποτελέσματα και τελικά σημεία όπως η θνησιμότητα. Αυτά τα σκορ σχετίζονται άμεσα με την αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) και προβλέπουν αξιόπιστα την παρουσία, όχι τη σοβαρότητα, της στεάτωσης(5).

Το LFS ένα απλό στην χρήση και μη επεμβατικό σκορ το οποίο προβλέπει με σχετική ακρίβεια την παρουσία λίπους στο ήπαρ. Δημιουργήθηκε από το Κοτρονεν και τους συνεργάτες του όπου και παρουσίασε ιδιαίτερη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση της ΜΑΛΝΗ. Πιο συγκεκριμένα με μια τιμή $> -0,640$ η ευαισθησία (Se) του σκορ είναι 86% και η ειδικότητα (Sp) 71%. Στο μοντέλο αυτό για την πρόγνωση της ΜΑΛΝΗ χρησιμοποιήθηκαν το ΜΣ, ο ΣΔ τύπου 2, η ινσουλίνη νηστείας, το AST νηστείας και ο λόγος AST/ALT, παράγοντες που είχαν την ικανότητα να προβλέπουν την νόσο ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες. Το σκορ

αυτό δημιουργήθηκε και επικυρώθηκε χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (66) μέθοδο που έχει δείξει υψηλή ακρίβεια στην ποσοτικοποίηση του ηπατικού λίπους με ασφαλή, μη επεμβατικά αποτελέσματα και με επαναληψιμότητα(67). Από πολλούς ερευνητές το LFS προτείνεται ως το καλύτερο μη επεμβατικό σκορ για την ανίχνευση της ΜΑΛΝΗ(68).

Ο Fatty Liver Index (FLI) αποτελεί έναν ακόμα αλγόριθμο ο οποίος για την διεξαγωγή αποτελεσμάτων βασίζεται στον ΔΜΣ, στην περίμετρο μέσης, στα τριγλυκερίδια και στο γ-GT. Σύμφωνα με τον Bedongji και τους συνεργάτες του η ακρίβεια του δείκτη να ανιχνεύει την ηπατική στεάτωση είναι στο 0,84 (CL 0,81-0,87) με ευαισθησία 87% και ειδικότητα 86%. Οι τιμές που μπορεί να πάρει ο FLI κυμαίνονται από το 0 έως το 100. Όταν η τιμή είναι <30 τότε αποκλείεται η ύπαρξη στεάτωσης ενώ όταν η τιμή είναι ≥ 60 τότε υποθέτουμε ότι υπάρχει ηπατική στεάτωση. Ο FLI είναι εύκολος στην κλινική πράξη ενώ αποτελεί ένα εργαλείο διαλογής ασθενών για περαιτέρω διερεύνηση της νόσου αλλά και για την διεξαγωγή επιδημιολογικών μελετών(69,70)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΜΑΛΝΗ

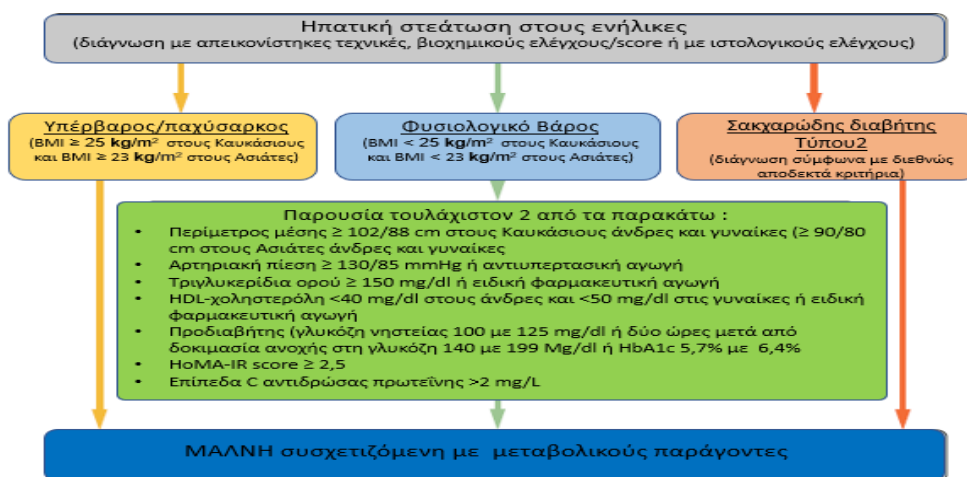
Η ακριβής αιτία πρόκλησης της ΜΑΛΝΗ δεν έχει γίνει ακόμα γνωστή. Αυτό που μέχρι τώρα ξέρουμε είναι πως η πρόκλησή της είναι απόρροια πολλών κλινικών, γενετικών και συμπεριφερικών παραγόντων.

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η σχέση της ΜΑΛΝΗ με τα μεταβολικά νοσήματα και τον αυξημένο μεταβολικό κίνδυνο είναι αδιαμφισβήτητη. Μάλιστα, έχει προταθεί να μετονομαστεί σε Λιπώδη Νόσο του Ήπατος που σχετίζεται με Μεταβολική

Δυσλειτουργία. Το 2020 μία ομάδα 22 ειδικών όρισαν κριτήρια διάγνωσης της Λιπώδη Νόσου του Ηπατος που σχετίζεται με Μεταβολική Δυσλειτουργία (MALFD - Metabolic Associated Fatty Liver Disease) που είναι περιεκτική, απλή και ανεξάρτητη από άλλες αιτίες ηπατικής νόσου (π.χ. υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ και άλλα δευτερογενή αίτια της νόσου) (Εικόνα 2) (71). Τα προτεινόμενα κριτήρια για θετική διάγνωση της αποτελούν τα ιστολογικά ευρήματα (βιοψία), απεικονιστικά ή βιοδείκτες αίματος που να επιβεβαιώνουν την ηπατική στεάτωση σε συνδυασμό με ένα από τα ακόλουθα τρία κριτήρια, δηλαδή υπερβάλλον βάρος/παχυσαρκία, παρουσία ΣΔ τύπου 2 ή ένδειξη μεταβολικής δυσλειτουργίας όπου η τελευταία ορίζεται από την παρουσία τουλάχιστον δύο κριτηρίων μεταβολικού κινδύνου, που αναφέρονται στην εικόνα 1.

Εικόνα 2: Διαγνωστικά κριτήρια για ΜΑΛΝΗ που σχετίζεται με μεταβολικά αίτια(71).



HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HoMA-IR: αξιολόγηση του ομοιοστατικού μοντέλου (μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη και την λειτουργία των β-κυττάρων).

Πηγή: Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol [Internet]*. 2020;73(1):202–9.

Οι μεταβολικές καταστάσεις αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ΜΑΛΝΗ είναι οι εξής:

Μεταβολικό Σύνδρομο

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η ΜΑΛΝΗ ίσως αποτελεί προέκταση του ΜΣ. Η συσχέτιση του με τον επιπολασμό και τη σοβαρότητα της ΜΑΛΝΗ, αξιολογήθηκε σε μια κοόρτη 11.647 ατόμων με υπέρηχο και τον δείκτη NAFLD Fibrosis score (NFS). Ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στην μελέτη υπολογίστηκε στο 18,2%, ενώ ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (43,2%) σε αυτούς με ΜΣ, με την πιθανότητα ανάπτυξης ΜΑΛΝΗ στα άτομα με ΜΣ να είναι 11,5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (OR 11.5, 95%CI 8.9–14.7). Επιπλέον, ο επιπολασμός της νόσου αυξήθηκε με την αύξηση του αριθμού των κριτηρίων του ΜΣ (67% για εκείνους που πληρούσαν και τα πέντε κριτήρια). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται και σε προχωρημένη ηπατική ίνωση. Σε άτομα με μέτρια/σοβαρή στεάτωση, η προχωρημένη ηπατική ίνωση ήταν παρούσα στο 6,6% του ατόμων, ενώ με την παρουσία του ΜΣ σχεδόν διπλασιάστηκε ενώ στα άτομα που πληρούσαν και τα 5 κριτήρια του, έφτασε στο 30%(2).

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 και ινσουλινοαντίσταση

Η συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ τύπου 2 και της ΜΑΛΝΗ είναι πλέον αδιαμφισβήτητη. Πλήθος μελετών έχουν δείξει πως η παρουσία της ΜΑΛΝΗ είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2(72). Αξίζει να αναφερθεί πως δεδομένα από 80 μελέτες (49.419 άτομα) κατέδειξαν παγκόσμιο επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ στο 55,5% μεταξύ ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2(72). Η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναίμια φαίνεται να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ συντελώντας στην de novo λιπογένεση στο ήπαρ αλλά και στην

μειωμένη αναχαίτηση της λιπόλυσης του λιπώδους ιστού η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ(2).

Παχυσαρκία

Το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία είναι οι κύριοι παράγοντες των μεταβολικών ασθενειών και της ΜΑΛΝΗ. Η παχυσαρκία δεν σχετίζεται μόνο με την έναρξη της ΜΑΛΝΗ αλλά επίσης και με την εξέλιξη της νόσου(2). Αξίζει να αναφερθεί πώς ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ αυξάνεται κατακόρυφα με την αύξηση της παχυσαρκίας αγγίζοντας ακόμα και το 95%(2,73). Σε μια μελέτη κοορτών ερευνήθηκαν σχεδόν 45.000 Σουηδοί άνδρες στα τέλη της εφηβείας τους που κατατάχθηκαν στον στρατό το 1969-1970. Μετά από σχεδόν 40 χρόνια παρακολούθησης, διαπιστώθηκε ότι το υπερβάλλον βάρος ήταν ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής ηπατικής νόσου, ανεξάρτητα από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως η κατανάλωση αλκοόλ. Συγκεκριμένα για κάθε μονάδα αύξησης του ΔΜΣ πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο (ΔΜΣ 18-25 kg/m²) ο κίνδυνος για ανάπτυξη ηπατικής νόσου αυξανόταν κατά 5%(20). Στην κοινή παχυσαρκία η ικανότητα του λιπώδους ιστού να αποθηκεύει περίσσεια ενέργειας σε μορφή λίπους μειώνεται και τότε τα ηπατοκύτταρα αποθηκεύουν τα επιπλέον λιπίδια, κυρίως με τη μορφή τριγλυκεριδίων, οδηγώντας σε ηπατική στεάτωση(74).

Ωστόσο, δεν είναι όλοι οι παχύσαρκοι μεταβολικά μη υγιείς αλλά ούτε όλα τα άτομα φυσιολογικού βάρους είναι μεταβολικά υγιή. Η κατανομή λίπους και η λειτουργικότητα του λιπώδους ιστού είναι αυτά που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στον μεταβολικό κίνδυνο των ατόμων. Η αξιολόγηση της παχυσαρκία γίνεται με βάση τον ΔΜΣ ενώ έχει παρατηρηθεί ότι η σύσταση του σώματος για το ίδιο ΔΜΣ μπορεί να ποικίλει. Έτσι πολλά άτομα παρότι βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα

βάρους με βάση το αποτέλεσμα του ΔΜΣ, έχουν υψηλό μεταβολικό κίνδυνο, λόγω της κατανομής του λίπους τους και της αυξημένης περιμέτρου μέσης. Τα άτομα αυτά χαρακτηρίζονται ως «μεταβολικά παχύσαρκα» άτομα. Αυτή η υποομάδα περιλαμβάνει άτομα που είναι μη παχύσαρκα, ακολουθούν καθιστική ζωή, έχουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυξημένα επίπεδα ηπατικών λιπιδίων, συνέπεια της μειωμένης ικανότητας αποθήκευσης λίπους και της μειωμένης μιτοχονδριακής λειτουργίας στον λιπώδη ιστό και αυξημένη ηπατική de novo λιπογένεση. Τυπικό παράδειγμα αποτελούν οι Ασιατικοί πληθυσμοί οι οποίοι έχουν υψηλότερο μεταβολικό κίνδυνο και αναπτύσσουν ΜΑΛΝΗ σε χαμηλότερο ΔΜΣ σε σχέση με τους Καυκάσιους(20). Η αξιολόγηση του υπερβάλλοντος βάρους θα μπορούσε επίσης να γίνεται με την χρήση της περιμέτρου της μέσης σαν ένας δείκτης της κεντρικής παχυσαρκίας και αυξημένου σπλαχνικού λίπους(74). Οφείλουμε βέβαια να αναφέρουμε πως το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία πέρα από κλινικά παράγοντα κινδύνου της νόσου αποτελεί και τροποποιήσιμο παράγοντα.

Υπερλιπιδαιμία – Δυσλιπιδαιμία

Η Δυσλιπιδαιμία έχει φανεί μέσα από πλήθος μελετών να συνδέεται με την πρόκληση της ΜΑΛΝΗ. Η υπερτριγλυκεριδαιμία σχετίζεται περισσότερο με την νόσο σε σύγκριση με την υπερ-LDL-χοληστερολαιμία και την υπό-HDL-χοληστερολαιμία. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια στον ορό του αίματος φαίνεται να σχετίζονται με την ΜΑΛΝΗ ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, χωρίς ο ρόλος τους στην πρόκληση και την εξέλιξή της να είναι ξεκάθαρος(75). Η δυσλιπιδαιμία που παρατηρείται στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με ΜΑΛΝΗ προκύπτει από ηπατική και περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη μαζί με σχετιζόμενες αλλαγές στον ηπατικό

μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιποπρωτεϊνών, τη δυσβίωση του εντέρου και τους γενετικούς παράγοντες. Δεδομένου ότι η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία μπορεί να είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ η μείωσή της αποτελεί κεντρικό στόχο στην θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών(39).

Υπέρταση

Η σχέση μεταξύ της ΜΑΛΝΗ και της Υπέρτασης δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση η οποία συμπεριλάμβανε 11 μελέτες κοορτών, η σχέση αυτή παρουσιάζεται αμφίδρομη ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες. Η παρουσία της ΜΑΛΝΗ σχετίζεται σημαντικά με 1,55 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης, ενώ η υπέρταση σχετίζεται σημαντικά με 1,63 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΜΑΛΝΗ. Περισσότερες μελέτες στο μέλλον θα πρέπει να διερευνήσουν εάν οι αλλαγές στην κατάσταση της ΜΑΛΝΗ με την πάροδο του χρόνου μπορούν να τροποποιήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ή επιδείνωσης της υπέρτασης και αντίστροφα, παρέχοντας έτσι πιο ισχυρά στοιχεία για την οριστική δημιουργία μιας σχέσης αιτίου-αποτελέσματος. Τέλος θα πρέπει να διευκρινιστούν και οι μηχανισμοί πίσω από αυτήν την αμφίδρομη σχέση(76).

ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ηλικία

Η ΜΑΛΝΗ παρουσιάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Στα άτομα αυτά ανευρίσκονται και περισσότεροι παράγοντες κινδύνου (ΣΔ, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία) για την ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ. Ωστόσο σε πλήθος μελετών φαίνεται πως ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ αφού κορυφωθεί στην

όψιμη ενήλικη ζωή, έπειτα μειώνεται. Παράδειγμα αποτελεί η μελέτη Rotterdam στην οποία φάνηκε πως ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ ήταν χαμηλότερος με την προχωρημένη ηλικία, αφού κυμαινόταν από 35,8% στους συμμετέχοντες <70 ετών έως 21,1% στους συμμετέχοντες ηλικίας ≥ 85 ετών. Επιπλέον, ενώ ο κίνδυνος θνησιμότητας από ΜΑΛΝΗ είναι μεγάλος στις ηλικίες 60 με 74, ο κίνδυνος αυτός δεν φαίνεται να αυξάνεται μετά τα 74 έτη(77).

Φύλο

Εν γένει, ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στον ενήλικο πληθυσμό φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες. Ωστόσο, αν δούμε πιο προσεκτικά τον επιπολασμό ανάμεσα στα δύο φύλα ανάλογα με την ηλικία θα παρατηρήσουμε ότι ενώ οι άνδρες παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου σε σύγκριση με τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ($\leq 50-60$ ετών), η διαφορά αυτή εξαλείφεται όταν έχουμε να κάνουμε με μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες($\geq 50-60$ ετών). Κεντρικό ρόλο στην παραπάνω παρατήρηση φαίνεται να διαδραματίζουν οι ορμονικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την εμμηνόπαυση. Όταν συγκρίθηκαν γυναίκες που βρίσκονταν υπό την θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με γυναίκες χωρίς θεραπεία βρέθηκε πως αυτές που λάμβαναν την θεραπεία παρουσίασαν μικρότερα ποσοστά ανάπτυξης της νόσου(17).

Εθνικότητα

Τα ποσοστά της ΜΑΛΝΗ φαίνεται να διαφέρουν ανάμεσα στις διάφορες εθνικότητες με τους ισπανόφωνους να παρουσιάζουν με τον μεγαλύτερο επιπολασμό. Οι καυκάσιοι ακολουθούν τους ισπανόφωνους, ενώ οι μαύροι παρουσιάζουν τον μικρότερο επιπολασμό ΜΑΛΝΗ παρόλο που έχουν τον μεγαλύτερο επιπολασμό σε παχυσαρκία και υπέρταση(19). Ωστόσο, ανάμεσα και

στην ίδια εθνικότητα παρατηρούνται διαφορές στον επιπολασμό της νόσου ανάλογα με την χώρα προέλευσης των ατόμων. Οι Ισπανόφωνοι του Μεξικού παρουσιάζουν μεγαλύτερο επιπολασμό (33%) από αυτούς της Δομινικανής Δημοκρατίας (16%) ή του Πουέρτο Ρίκο (18%). Επίσης, οι Αφρικανοί παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά της νόσου σε σχέση με τους Αφροαμερικάνους σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα(20).

Γενετική προδιάθεση

Η ΜΑΛΝΗ αποτελεί μια σύνθετη και πολυπαραγοντική νόσο, ο φαινότυπος της οποίας εκδηλώνεται όταν περιβαλλοντικοί παράγοντες δρουν επάνω σε ένα ήδη επιβαρυσμένο γενετικό προφίλ(78). Έχουν εντοπιστεί αρκετοί γενετικοί τροποποιητές της ΜΑΛΝΗ, αλλά μια μειοψηφία έχει επικυρωθεί σθεναρά να σχετίζεται με την νόσο. Η πιο καλά μελετημένη γενετική συσχέτιση με την ΜΑΛΝΗ είναι με το γονίδιο PNPLA3 που αρχικά αναγνωρίστηκε από μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα και επιβεβαιώθηκε σε πολλές μελέτες κοορτών και συγχρονικές. Πρόσφατα άλλο ένα γονίδιο, το TM6SF2, αναφέρεται σαν τροποποιητής της ΜΑΛΝΗ(5). Οι φορείς των παραλλαγών PNPLA3 I148M και TM6SF2 E167K έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε ηπατικό λίπος και αυξημένο κίνδυνο ΜΑΣΗ. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί πως η ΜΑΛΝΗ λόγω αυτών των παραλλαγών δεν συσχετίζεται συστηματικά με χαρακτηριστικά αντίστασης στην ινσουλίνη(5).

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Παχυσαρκία

Το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία αποτελούν ένα από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της ΜΑΛΝΗ (βλ. ΚΛΙΝΙΚΟΙ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ). Το σωματικό βάρος όμως είναι κάτι που με παρέμβαση από τους κατάλληλους επαγγελματίες υγείας μπορεί να αλλάξει. Η μείωση του ΔΜΣ έχει φανεί να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης της ΜΑΛΝΗ ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες(79).

Διατροφή

Η διατροφή να φαίνεται αποτελεί ένα επίσης σημαντικό παράγοντα τόσο για την ανάπτυξη όσο και για την εξέλιξη της νόσου. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η διατροφή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα ανάπτυξης της νόσου αλλά επίσης μπορεί να οδηγήσει και στην επιπλέον πρόκληση επιβαρυντικών παραγόντων για την ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η παχυσαρκία(80). Η λιποτοξικότητα και γλυκοτοξικότητα δύο διεργασίες οι οποίες εκθέτουν το ήπαρ σε υψηλά επίπεδα λίπους και υδατανθράκων διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ(74).

Οι πρωτεΐνες αποτελούν απαραίτητο μακροθρεπτικό στοιχείο της διατροφής του ανθρώπου. Συντελούν στην αναδόμηση των κατεστραμμένων ηπατοκυττάρων και την παροχή της μεθειονίνης και της χολίνης που είναι απαραίτητες για την ενσωμάτωση των λιπιδίων στις λιποπρωτεΐνες που εμποδίζουν τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ(81). Σύμφωνα με τις Διατροφικές τιμές αναφοράς για την Ευρωπαϊκή Ένωση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) πρόσληψη αναφοράς του πληθυσμού (PRI) της πρωτεΐνης για τους υγιείς ενήλικες είναι 0,83 γρ πρωτεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα. Η PRI είναι η πρόσληψη μιας θρεπτικής ουσίας που είναι πιθανό να καλύψει τις ανάγκες σχεδόν όλων των υγιών ατόμων σε έναν πληθυσμό. Ωστόσο, μια μεγαλύτερη πρόσληψη πρωτεΐνης και ειδικά ζωικής προέλευσης θα μπορούσε να έχει αρνητική επίδραση

στην υγεία των ατόμων με ΜΑΛΝΗ(23). Μεγαλύτερη πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης παρατηρείται κυρίως στις δυτικού τύπου διατροφές αλλά και σε άλλα μοτίβα όπως η κετογονική διατροφή. Ακόμα, η υπέρμετρη κατανάλωση πρωτεϊνών έχει συσχετιστεί με χειρότερη ιστολογική εικόνα σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΜΑΛΝΗ με την παρατήρηση αυτή να είναι ανεξάρτητη από συγχετιτικούς παράγοντες(82).

Μια διατροφή πλούσια σε απλούς υδατάνθρακες όπως επίσης, αποτελεί το δυτικό μοτίβο διατροφής μπορεί να προάγει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου(80). Απλά σάκχαρα, όπως η φρουκτόζη και η σουκρόζη προάγουν την εξέλιξη μεταβολικών διαταραχών(81). Επιπλέον, η φρουκτόζη προάγει την de novo λιπογένεση στο ήπαρ αυξάνοντας τον κίνδυνο για ανάπτυξη στεάτωσης του ήπατος(83). Οι δίαιτες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη εντείνουν τη στεάτωση του ήπατος, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας τη λιπογένεση και την εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα (81,84). Όπως φάνηκε από πρόσφατη κλινική μελέτη, μια δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων είναι πιο αποτελεσματική από τις δίαιτες χαμηλού λίπους στην αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ(85).

Τέλος, διατροφές πλούσιες σε κορεσμένο λίπος φαίνεται να οδηγεί σε ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ. Μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οδηγεί σε έντονο οξειδωτικό στρες και, κατά συνέπεια, στην ανάπτυξη φλεγμονής στην ΜΑΣ. Η υψηλή κατανάλωση τρανς λιπαρών αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά και διευρύνει την ηπατική μάζα με αποτέλεσμα την υπερβολική συσσώρευση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (80,81).

Φυσική Δραστηριότητα – Άσκηση

Η προστατευτική καρδιομεταβολική δράση της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης είναι καλά εδραιωμένη. Αντίθετα, η καθιστική ζωή προδιαθέτει για ΜΣ, παχυσαρκία και ΣΔ τύπου 2. Κατά συνέπεια, μια αύξηση στον χρόνο που το άτομο ακολουθεί καθιστική ζωή θα μπορούσε να δημιουργήσει ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ ανεξάρτητα από την ύπαρξη άσκησης(6). Η καθιστική ζωή σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχει αναγνωριστεί σαν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Αντίθετα, η άσκηση ανεξάρτητα από το αν υπάρχει απώλεια βάρους έχει φανεί ότι μπορεί να επιφέρει την μείωση της ηπατικής στεάτωσης(86).

Κάπνισμα

Η σχέση του καπνίσματος με την έναρξη και την εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ είναι ακόμα αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει την συσχέτιση τους. Σε μελέτη κοόρτων στην οποία συμμετείχαν 3860 άτομα φάνηκε πως το κάπνισμα ,αφού προσαρμόστηκε για μεταβολικούς παράγοντες αύξανε κατά περίπου 99% τον κίνδυνο ανάπτυξης ΜΑΛΝΗ ανάμεσα στα άτομα που δεν κατανάλωναν αλκοόλ(87). Αποτελέσματα από μια μετανάλυση 20 περιγραφικών μελετών (9 συγχρονικές, 6 ασθενών-μαρτύρων, 4 κοορτών και 1 αναδρομική μελέτη) έδειξαν πως ενώ η ΜΑΛΝΗ σχετίζεται με το κάπνισμα. Η συσχέτιση αυτή βρέθηκε σε άτομα που ήταν στο παρελθόν καπνίζοντες και όχι σήμερα. Τέλος, το παθητικό κάπνισμα φάνηκε επίσης να αυξάνει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ κατά 1,38 φορές με τους παθητικούς καπνιστές να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά ηπατικής στεάτωσης και τα αποτελέσματα του καπνίσματος να είναι περισσότερα σε αυτούς σε σχέση με τους ενεργούς καπνιστές(88).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα των ασθενών με ΜΣ και ΜΑΛΝΗ είναι η παχυσαρκία κεντρικού τύπου. Η απώλεια βάρους αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διαχείρισης της ΜΑΛΝΗ αφού μπορεί να μειώσει κατά 80% την ηπατική στεάτωση(6). Έτσι, πρωταρχικός διατροφικός στόχος θα πρέπει να είναι η εφαρμογή υποθερμιδικού διαιτολογίου με στόχο την απώλεια βάρους, η οποία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το ένα κιλό την εβδομάδα (89). Η Ευρωπαϊκή Εταιρία για την Μελέτη του Ήπατος συστήνει τη μείωση 500 με 1000 θερμίδων την ημέρα. Σημαντική είναι και η μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας που επιτεύχθηκε(5).

Απώλεια 10% του αρχικού σωματικού βάρους του ασθενούς, μπορεί να αντιμετωπίσει την ηπατική στεάτωση και στεατοηπατίτιδα και να βελτιώσει την ηπατική ίνωση κατά ένα στάδιο. Βελτίωση της στεάτωσης μπορεί να παρατηρηθεί και με απώλεια της τάξης του 5% του αρχικού σωματικού βάρους(81). Μετανάλυση που περιλάμβανε 22 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες και 2588 άτομα έδειξε ότι παρεμβάσεις που είχαν σαν στόχο την απώλεια βάρους συσχετίστηκαν σημαντικά με την βελτίωση βιοχημικών, ακτινολογικών και ιστολογικών εξετάσεων σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ(90). Επιπλέον, τα καρδιομεταβολικά νοσήματα που συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ και τα οποία αποτελούν αιτία αυξημένης θνησιμότητας σε αυτούς, επηρεάζονται θετικά από την απόκτηση ενός πιο υγιούς ΔΜΣ(91). Αλλαγή στον τρόπο ζωής του ασθενούς με ισορροπημένο και ελαφρά υποθερμιδικό διαιτολόγιο και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, σχετίζεται με καλύτερη έκβαση της νόσου με καλύτερη εικόνα στα ηπατικά

ένζυμα και μείωση της στεάτωσης, της ηπατομεγαλίας και της φλεγμονής στο ήπαρ(90). Ακόμα, σε μελέτες ασθενών που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση με σκοπό την απώλεια βάρους, διενεργήθηκε βιοψία ήπατος πριν και μετά την απώλεια βάρους και φάνηκε να υπάρχει βελτίωση στα ιστολογικά ευρήματα(92,93).

Για αποτελεσματικότερη απώλεια βάρους σε ασθενείς με στεάτωση συστήνεται μέτριας έντασης αερόβια άσκηση (150-200 λεπτά/εβδ)(5). Η άσκηση φαίνεται να δρα θετικά στην αναστροφή της νόσου, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, μειώνοντας την ηπατική στεάτωση. Διαφορετικές μορφές άσκησης (αερόβια άσκηση, άσκηση αντίστασης ή υψηλής έντασης διαλείπουσα άσκηση) φαίνεται να φέρουν παρόμοια αποτελέσματα στο λιπώδες ήπαρ(6). Ακόμα και μικρές αλλαγές, όπως η αύξηση των διαλειμμάτων ανάμεσα σε περιόδους καθιστικής εργασίας, φάνηκε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ρύθμιση της παχυσαρκίας και της γλυκόζης αλλά και στον μεταβολισμό των λιπιδίων(6).

Προσοχή θα πρέπει να δοθεί στον υπολογισμό του ΔΜΣ σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και περιφερικό οίδημα ή ασκίτη (πίνακας 3)(94)(95). Σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από τελικού σταδίου κίρρωση του ήπατος δεν συστήνεται η απώλεια βάρους αφού λόγω του αυξημένου καταβολισμού μπορεί να κινδυνεύσουν από καχεξία (πρωτεϊνική ανεπάρκεια) (94).

Πίνακας 4: Διόρθωση του ΔΜΣ σύμφωνα με την περίσσια των υγρών στο σώμα(94)

	Ασκίτης σε κιλά	Περιφερικό οίδημα σε κιλά
Μικρό	2,2	1
Μεσαίο	6	5 (γόνατο)
Μεγάλο	>=14	10 (μηρός)

Πηγή: Newsome PN, Allison ME, Andrews PA, Auzinger G, Day CP, Ferguson JW, et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. Gut. 2012;61(4):484–500.

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Όταν ερευνάται η δράση της διατροφής σε κάποια ασθένεια θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ολόκληρη η διατροφή σαν σύνολο και όχι μεμονωμένα τα μακροθρεπτικά ή μικροθρεπτικά συστατικά λόγω της συνεργιστικής ή ανταγωνιστικής δράσης μεταξύ των τροφών και των θρεπτικών συστατικών αυτών.

Το διατροφικό πρότυπο το οποίο συστήνεται περισσότερο σε περιπτώσεις ασθενών με ΜΑΛΝΗ είναι η Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ)(6). Η ΜΔ ορίζεται ως μια διατροφή πλούσια σε ελαιόλαδο, προϊόντα ολικής άλεσης φρέσκα φρούτα, ξηρούς καρπούς και λαχανικά, μέτρια σε γαλακτοκομικά προϊόντα, ψάρια, αυγά, πουλερικά και κόκκινο κρασί. και χαμηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο κρέας, γλυκά και επεξεργασμένα τρόφιμα(80,96). Μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η εφαρμογή της παραδοσιακής κρητικής ΜΔ και μίας διατροφής χαμηλή σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακα έδειξε πως η ΜΔ έχει περισσότερα οφέλη σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ, μειώνοντας το συσσωρευμένο λίπος στο ήπαρ, βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη(97). Παρόμοια αποτελέσματα έφερε μια ακόμα μελέτη στην οποία χορηγήθηκε ΜΔ χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη(98).

Όπως προαναφέρθηκε, η ΜΔ είναι ένα μοντέλο διατροφής πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα λόγω της κατανάλωση κυρίως παρθένου ελαιόλαδου, σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και φτωχή σε κορεσμένα και τρανς λιπαρά. Η αντικατάσταση κορεσμένων λιπών με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχει φανεί ότι μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων τα οποία αποτελούν μια από τις αιτίες θανάτου ασθενών με ΜΑΛΝΗ(99,100). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη,

να μειώσει την ποσότητα συσσωρευμένων τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και να βελτιώσει την στεατοηπατίτιδα(6)(101). Η μείωση των κορεσμένων και τρανς λιπαρών κρίνεται αναγκαία σε λιγότερο από 7% και 1% της συνολικής ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης αντίστοιχα(96).

Η κατανάλωση αδρά επεξεργασμένων τροφών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΜΑΛΝΗ(102). Η μείωση των επεξεργασμένων τροφών και η αντικατάστασή τους με τρόφιμα που δεν έχουν υποστεί επεξεργασία, όπως είναι τα προϊόντα ολικής άλεσης, τα φρούτα, τα λαχανικά και οι ξηροί καρποί, κρίνεται απαραίτητη. Όλα τα παραπάνω τρόφιμα τα βρίσκουμε σε επαρκείς ποσότητες στο παραδοσιακό διατροφικό πλάνο της ΜΔ. Μια μελέτη όπου έγινε με 73 ασθενείς διαγνωσμένους με ΜΑΛΝΗ έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης προϊόντων ολικής άλεσης και της εμφάνισης ΜΣ, το οποίο συμμετέχει στην παθογένεση και την εξέλιξη της νόσου. Πιο συγκεκριμένα η αύξηση της κατανάλωσης των προϊόντων ολικής άλεσης κατά μια μερίδα μείωσε τις πιθανότητες εμφάνισης του κατά 8% ενώ, η αύξηση των επεξεργασμένων υδατανθράκων κατά μια μερίδα την εβδομάδα αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης του κατά 2%(103). Τέλος, σε μελέτη ασθενών μαρτύρων που έγινε σε 200 ασθενείς με ΜΑΛΝΗ και 200 υγιή άτομα σαν ομάδα ελέγχου φάνηκε πως, η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, γάλακτος και προϊόντων ολικής άλεσης ήταν μικρότερη στην ομάδα των ασθενών(104).

ΚΑΦΕΣ

Η κατανάλωση καφέ σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ έχει αποτελέσει πεδίο μελέτης για πολλούς ερευνητές. Ο καφές φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου, την εμφάνιση ίνωσης σε όλο το φάσμα των νοσημάτων

του ήπατος αλλά και ΜΣ (105). Σε μελέτη που διεξήχθη χρησιμοποιώντας δεδομένα από την μελέτη NHANES 2001-2008 , η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΜΑΛΝΗ(106). Το ίδιο έδειξε ακόμα μία μελέτη ασθενών μαρτύρων η οποία εξέτασε την επίδραση των διαφορετικών αντιοξειδωτικών συστατικών του καφέ σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Σε αυτή ενώ δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση των διαφορετικών αντιοξειδωτικών στην νόσο, φάνηκε πως η υψηλή κατανάλωση καφέ δρα προστατευτικά(107). Περισσότερη ερευνά χρειάζεται προκειμένου να υπάρξουν συστάσεις για την κατανάλωση καφέ σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ, ωστόσο η κατανάλωση του δεν θα πρέπει να αποθαρρύνεται(105)(5).

ΑΛΚΟΟΛ

Η κατανάλωση αλκοόλ δεν συστήνεται σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ(108) και η κατανάλωσή του θα πρέπει να είναι αυστηρά μικρότερη από 30 γραμμάρια για τους άνδρες και 20 γραμμάρια στις γυναίκες(5).

Πίνακας 5: Βασικά στοιχεία διαχείρισης σθενών με ΜΑΛΝΗ

Απώλεια βάρους	Δημιουργία ελλείματος 500-1000 Kcal για απώλεια έως 1 κιλού/εβδομάδα Στόχος απώλειας 5-7% του παρόντος ΣΒ για άτομα με ΜΑΣ και 7-10% για άτομα με ΜΑΣΗ του παρόντος ΣΒ(81) Μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους που επιτεύχθηκε.	Μια μείωση της τάξεως του 7-10% του παρόντος σωματικού βάρους βελτιώνει την βιοχημική και ιστολογική εικόνα ασθενών με ΜΑΛΝΗ και αναχαίτηση της νόσου είναι πιθανή(90). Ακόμα και 5% απώλεια μπορεί να φανεί ευεργετική(5).
Μεσογειακή διατροφή	Ο χρυσός κανόνας φαίνεται να είναι η παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή για την διαχείριση ασθενών με ΜΑΛΝΗ.	Η αυξημένη συμμόρφωση στην ΜΔ μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΜΑΛΝΗ και άλλων καρδιομεταβολικών νοσημάτων. Η σύστασή της σε μικρο- και μακροθρεπτικά δρα ευεργετικά σε ασθενείς που πάσχουν από νοσήματα του ήπατος όπως η ΜΑΛΝΗ (5)(97)(109).
Απλοί υδατάνθρακες και Φρουκτόζη	Η κατανάλωση των απλών υδατανθράκων θα πρέπει να είναι < 10%(81).	Η κατανάλωση των τροφών και ποτών πλούσιων σε φρουκτόζη φαίνεται να αυξάνει τα τριγλυκερίδια ορού να μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη

	Αποφυγή τροφών και ποτών πλούσιων σε φρουκτόζη.	και αυξάνει την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ(110). Η κατανάλωση σουκρόζης επίσης φαίνεται να προάγει την εξέλιξη μεταβολικών διαταραχών
Λιπαρά οξέα	Αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών με πολυακόρεστα λιπαρά τα οποία δεν θα πρέπει να ξεπερνούν το 7% της ενεργειακής πρόσληψης. Η πρόσληψη των trans λιπαρών θα πρέπει να είναι <1%(81).	Η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα βελτιώνει την βιοχημική εικόνα σθενών με ΜΑΛΝΗ και μειώνει τον κίνδυνο για άλλα καρδιομεταβολικά νοσήματα (99)(111) Το ελαιόλαδο πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά φαίνεται να μειώνει το οξειδωτικό στρες, και την ηπατική στεάτωση (112).
Αλκοόλ	Σύσταση για αποφυγή αλκοόλ ή μείωσή του σε λιγότερο από 30 γρ στους άνδρες και 20 γρ στις γυναίκες.	Ιδανικά η κατανάλωση αλκοόλ θα πρέπει να αποφεύγεται από ασθενείς με ΜΑΛΝΗ (108) και σε περιπτώσεις που αυτό δεν είναι δυνατό να παραμένει αυστηρά κάτω από 30 γρ στους άνδρες και τα 20 γρ στις γυναίκες(5).
Φυσική δραστηριότητα	150-200 λεπτά μέτρια αερόβια άσκηση την εβδομάδα. Ασκήσεις αντιστάσεων επίσης φαίνεται να μειώνουν τον μεταβολικό κίνδυνο.	Η αερόβια και αναερόβια άσκηση έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ. Ποιος τύπος άσκησης θα συστηθεί εξαρτάται από την προτίμηση ώστε να υπάρξει μακροχρόνια άσκηση(5).
Καφές	Καμία σύσταση για μείωση ή αποφυγή του καφέ.	Η κατανάλωση καφέ φαίνεται να δρα προστατευτικά στην εμφάνιση ΜΑΛΝΗ και στην εξέλιξή της(106)(107).

Πηγές: (5)(90)(97)(99)(106)(107)(108)(109)(81)(110)(111)(112)

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η ΜΑΛΝΗ αποτελεί πλέον σε πολλές χώρες την κυριότερη αιτία ηπατικής νόσου ενώ η συχνότητα εμφάνισής της έχει παρουσιάσει κατακόρυφη αύξηση εξαιτίας του επιδημικού χαρακτήρα της παχυσαρκίας και της αύξησης του ΜΣ και των χαρακτηριστικών αυτού. Επιπλέον, οι διατροφικές συνήθειες, αλλά και ο τρόπος ζωής του ατόμου εν γένει φαίνεται να επιδρούν στον τρόπο και την συχνότητα εμφάνισης της ΜΑΛΝΗ.

Λόγω της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών στον ελλαδικό χώρο από ένα μεσογειακό μοντέλο διατροφής σε μια δυτικού τύπου διατροφή αλλά και του αυξημένου επιπολασμού της παχυσαρκίας και του καρδιομεταβολικών νοσημάτων η εύρεση του επιπολασμού της ΜΑΛΝΗ στην χώρα μας είναι αναγκαία(113–115). Οι παράγοντες κινδύνου που πιθανώς συνεργούν στην έναρξή της πρέπει επίσης να γίνουν γνωστοί για την ενορχήστρωση ενεργειών και πολιτικών που θα έχουν σαν στόχο την μείωση εμφάνισης της νόσου.

Μέχρι σήμερα, δεν υπήρξε καμία μελέτη με αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού ώστε να μπορέσει να υπολογιστεί ο επιπολασμός της νόσου. Η Πανελλαδική Μελέτη Διατροφής και Υγείας (ΠΑΜΕΔΥ) είναι η πρώτη μελέτη που διεξήχθη στον Ελλαδικό χώρο και περιλαμβάνει αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού και η οποία μελετά τις διατροφικές συνήθειες και την κατάσταση υγείας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ο ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗΣ

Για τους σκοπούς της μελέτης μας θα χρησιμοποιήσουμε δεδομένα από την ΠΑΜΕΔΥ, τα οποία συλλέχθηκαν από τον Σεπτέμβριο του 2013 έως τον Μάιο του 2015. Η ΠΑΜΕΔΥ είναι μια συγχρονική μελέτη που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της υγείας και της διατροφής του πληθυσμού της Ελλάδας. Η επιλογή των συμμετεχόντων της μελέτης έγινε ακολουθώντας τυχαία διαστρωματοποιημένη δειγματοληψία βασισμένη σε στοιχεία που παρείχε η τελευταία καταχωρημένη απογραφή του ελληνικού πληθυσμού από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία (census 2011). Η διαστρωμάτωση έγινε με βάση την πυκνότητα της κάθε γεωγραφικής περιφέρειας, με την κατανομή της ηλικίας (<19, 20-65, >65) και του φύλου των ατόμων. Συνολικά το δείγμα της μελέτης αποτελούταν από 4.574 άνδρες (42,5%) και γυναίκες (57,5%) ηλικίας > των 6 μηνών. Από αυτήν αποκλείστηκαν άτομα τα οποία δεν μιλούσαν την ελληνική γλώσσα, οι έγκυες και οι θηλάζουσες, άτομα ιδρυματοποιημένα αλλά και άτομα τα οποία δεν μπορούσαν να δώσουν την συγκατάθεσή τους για την συμμετοχή στην μελέτη. Η ΠΑΜΕΔΥ πήρε έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας του τμήματος Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής του Ανθρώπου του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών και από την Ελληνική Αρχή Προστασίας Προσωπικού Χαρακτήρα.

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Τα δημογραφικά στοιχεία συλλέχθηκαν με προσωπική συνέντευξη υποβοηθούμενη από υπολογιστή από εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας με την χρήση επικυρωμένων ερωτηματολογίων. Στα στοιχεία αυτά συμπεριλαμβάνονται το

φύλο, η ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση (αδέσμευτος /-η ,παντρεμένος /-η, διαζευγμένος /-η), την εργασιακή κατάσταση (εργαζόμενος /-η, άνεργος /-η, συνταξιούχος, οικιακά) και το επίπεδο εκπαίδευσης (≥ 6 έτη εκπαίδευσης, >6 και ≤ 12 έτη εκπαίδευσης, > 12 έτη εκπαίδευσης). Επιπλέον, συλλέχθηκαν πληροφορίες που αφορούν την παρουσία ή όχι του καπνίσματος (ποτέ, τώρα ή στο παρελθόν)(113). Το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (καθιστική ζωή, μέτρια, υψηλή)αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το Διεθνές Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας- International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (113). Το βάρος σε κιλά και το ύψος σε μέτρα μετρήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για την μέτρηση του ΔΜΣ με τον τύπο: $[\text{βάρος}(\text{kg})/\text{ύψος}(\text{m})^2]$. Επιπλέον έγινε μέτρηση της περιμέτρου της μέσης που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν έμμεσος δείκτη για την παρουσία σπλαχνικού λίπους, στην διερεύνηση της ύπαρξης ΜΣ και στην διερεύνηση της ΜΑΛΝΗ(116).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Στοιχεία για το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων και για την λήψη φαρμακευτικής αγωγής συλλέχθηκαν, μέσω συνέντευξης που πραγματοποιήθηκε πρόσωπο με πρόσωπο με τους συμμετέχοντες, από εξειδικευμένους ερευνητές με βάση τη 10η εκδοχή της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας του ΠΟΥ. Μέσω της διαδικασίας αυτής συλλέχθηκαν δεδομένα για την παρουσία ΣΔ, υπερλιπιδαιμιών, αρτηριακής υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων. Η παρουσία ΣΔ ορίστηκε ως γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής, η παρουσία υπερλιπιδαιμίας ως ολικά τριγλυκερίδια >150 mg/dl και/ή η ολική χοληστερόλη >200 mg/dl ή λήψη

φαρμακευτικής αγωγής. Η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ορίστηκε ως μέση πίεση του αίματος $\geq 140/90$ mmHg ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής(113).

Επιπλέον, όλοι οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να δώσουν δείγμα αίματος εκ των οποίων μόνο 1197 άτομα έδωσαν. Τα δείγματα συλλέχθηκαν μεταξύ 08:00 και 10:00 το πρωί με σκοπό την διασφάλιση της συμμόρφωσης στην 10ωρη νηστεία. Για χάρη της παρούσας ανάλυσης θα χρησιμοποιήσουμε τις εξής: ALT, AST, καθώς επίσης και τον λόγο ALT/AST (65). Επιπρόσθετα θα χρησιμοποιήσουμε την γλυκόζη νηστείας, την ολική χοληστερόλη, την LDL και HDL χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια ορού και την ινσουλίνη νηστείας στον ορό.

Για την ανίχνευση της στεάτωσης του ήπατος θα χρησιμοποιήσουμε το LFS ένα απλό και μη επεμβατικό εργαλείο για την πρόβλεψη της ΜΑΛΝΗ και της παρουσίας λίπους στο ήπαρ. Μια τιμή του LFS $> -0,640$ προβλέπει την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ με ευαισθησία 86% και ειδικότητα 71%(66).

$$\text{LFS} = -2.89 + 1.18 \times \text{presence of MetS (yes = 1/no = 0)} + 0.45 \times \text{presence of T2DM (yes = 2/no = 0)} + 0.15 \times \text{fasting serum insulin (mU/L)} + 0.04 \times \text{fasting serum AST (U/L)} - 0.94 \times \text{AST/ALT ratio}$$

Για τη διερεύνηση του του ΜΣ θα χρησιμοποιήσουμε τα κριτήρια κατά NCEP ATP III (πίνακας 1). Προκειμένου να υπάρχει ΜΣ θα πρέπει να υπάρχουν τρία από τα παρακάτω κριτήρια χωρίς η παρουσία κάποιου να κρίνεται υποχρεωτική: 1) κοιλιακή παχυσαρκία με περίμετρο μέσης > 102 εκατ. για τους άνδρες και >88 εκατ. για της γυναίκες, 2) υπεργλυκαιμία με γλυκόζη νηστείας >100 mg/dl ή φαρμακευτική αγωγή, 3) δυσλιπιδαιμία με τριγλυκερίδια >150 mg/dl ή φαρμακευτική αγωγή, 4) δυσλιπιδαιμία με HDL <40 mg/dl στους άνδρες και <50

mg/dl στις γυναίκες ή φαρμακευτική αγωγή , 5) υπέρταση με συστολική πίεση >130 mmHg ή διαστολική πίεση >85 mmHg ή φαρμακευτική αγωγή(3).

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Δυο 24ωρες ανακλήσεις τροφίμων έγιναν για κάθε άτομο κατά την συλλογή δεδομένων. Η πρώτη έγινε κατά την διάρκεια της πρώτης συνέντευξης που έγινε πρόσωπο με πρόσωπο με τον ερευνητή με την βοήθεια υπολογιστή ενώ η δεύτερη 24ωρη ανάκληση έγινε μέσω τηλεφώνου 8 με 20 ημέρες μετά την πρώτη συνέντευξη σε διαφορετική και όχι συναπτή ημέρα. Η 24ωρες ανακλήσεις που συμπληρώθηκαν από τους εξεταζόμενους αναπτύχθηκαν με βάση την αυτοματοποιημένη μέθοδο πολλαπλών εισαγωγών (AMPM) του Υπουργείου Γεωργίας των ΗΠΑ μια μέθοδο που έχει επικυρωθεί ως προς την ακρίβειά της να υπολογίζει την πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών. Επιπλέον στη πρώτη συνάντηση εξεταζόμενου-ερευνητή μεταξύ άλλων έλαβε μέρος η συμπλήρωση ενός Ερωτηματολογίου Συχνότητας Κατανάλωσης τροφίμων (FPQ). Κατά την πρώτη 24ωρη ανάκληση έγινε η ποσοτικοποίηση των τροφίμων χρησιμοποιώντας ειδικούς για κάθε ηλικία άτλαντες τροφίμων, φωτογραφίες αλλά ακόμα και οικιακά σκεύη. Αντίγραφα των εργαλείων αυτών δόθηκαν στους συμμετέχοντες προς χρήση κατά την επόμενη 24ωρη ανάκληση που θα πραγματοποιούνταν μέσω τηλεφώνου. Το σύστημα ταξινόμησης και περιγραφής τροφίμων FoodEx2 της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) χρησιμοποιήθηκε για την τυποποιημένη ταξινόμηση και περιγραφή των τροφίμων. Η περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά των αναφερόμενων τροφίμων προήλθε κυρίως από το Σύστημα Δεδομένων Διατροφής για Έρευνα (NDSR; Κέντρο Συντονισμού Διατροφής, Πανεπιστήμιο της Μινεσότα), μια βάση δεδομένων

σύνθεσης τροφίμων που περιέχει περισσότερα από 18.000 τρόφιμα. Ακόμα, οι πίνακες σύνθεσης ελληνικών τροφίμων χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση παραδοσιακών συνταγών(113).

Υπολογισμός της μέσης πρόσληψης ενέργειας και μακροθρεπτικών στοιχείων των εξεταζόμενων θα πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας στοιχεία από τις 24ωρες ανακλήσεις τροφίμων που συμπληρώθηκαν από τους συμμετέχοντες. Ενώ το FPQ θα χρησιμοποιηθεί να την αξιολόγηση της κατανάλωσης καφέ και αλκοόλ (για επιβεβαίωση της κατανάλωσης από την 24ωρη ανάκληση). Επιπλέον, για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης πρόκειται να υπολογιστεί, χρησιμοποιώντας στοιχεία των 24ωρων ανακλήσεων, το σκορ “συμμόρφωσης” στην Μεσογειακή διατροφή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παναγιωτάκου και συνεργατών του (96). Το σκορ της Μεσογειακής διατροφής έχει σαν στόχο την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης ενός ατόμου και τη διερεύνηση της σχέσης της μεσογειακής διατροφής με διάφορα αποτελέσματα υγείας. Πιο συγκεκριμένα κάθε άτομο το οποίο θα εξεταστεί θα λάβει μια βαθμολογία, ανάλογα με την κατανάλωση 11 συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, από 0 έως και 55 όπου όσο πιο μεγάλο το σκορ τόσο πιο μεγάλη και η συνέπεια στην Μεσογειακή διατροφή. Στην παρούσα μελέτη μια τιμή του ≥ 23 υποδηλώνει καλή συμμόρφωση στην ΜΔ σε αντίθεση με μια τιμή <23 .

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο Stata 17 (Texas, Ltd, USA). Ο έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών έγινε χρησιμοποιώντας P-P & k-density διαγράμματα. Οι ποσοτικές (συνεχείς) μεταβλητές αποδόθηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση όταν η κατανομή ήταν κανονική ενώ όταν η κατανομή ήταν μη κανονική ως διάμεσος και εύρος. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές (συχνότητα) και ποσοστά (σχετική συχνότητα). Ο έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας για τις ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή έγινε με Student t-test (έλεγχος διαφορών μεταξύ δύο ανεξάρτητων ομάδων) ενώ για αυτές με μη κανονική κατανομή με Wilcoxon rank sum test. Για τις κατηγορικές μεταβλητές διενεργήθηκε χ^2 για τον έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας, ώστε να προσδιοριστεί η αναλογία του πληθυσμού που βρίσκεται σε κάθε κατηγορία ελέγχου. Στη συνέχεια, έγινε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση για τον έλεγχο των πιθανοτήτων για ΜΑΛΝΗ για το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ, το επίπεδο εκπαίδευσης, την οικογενειακή κατάσταση, την συμμόρφωση στην μεσογειακή διατροφή, την δυσλιπιδαιμία, την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα με 95% διάστημα εμπιστοσύνης και τυπικό σφάλμα (SE). Κάθε παράγοντας εξετάστηκε αρχικά ξεχωριστά σε ένα απλό μοντέλο προσαρμοσμένο ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Έπειτα οι παράγοντες που φάνηκε να παρουσιάζουν σημαντική επίδραση μέσω της απλής παλινδρόμησης αλλά και από την βιβλιογραφία, συμπεριλήφθηκαν στο τελικό μοντέλο παλινδρόμησης (δυσλιπιδαιμία, ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος, συνέπεια στην μεσογειακή διατροφή, επίπεδο εκπαίδευσης και δραστηριότητας, κάπνισμα και λήψη αλκοόλ). Ωστόσο, στο τελικό μοντέλο δεν

συμπεριλαμβάνονται οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην εξίσωση του δείκτη LFS (ΜΣ, ο ΣΔ τύπου 2, η ινσουλίνη νηστείας ,το AST νηστείας και ο λόγος AST/ALT) αφού με αυτόν τον τρόπο συμμετέχουν στην ανάλυση ήδη αλλά και για αποφυγή συγγραμικότητας (collinearity). Έπειτα ελέγχθηκαν η ευαισθησία και η ειδικότητα αλλά και η προγνωστική αξία του πολλαπλού μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης. Σαν διαγνωστικός έλεγχος χρησιμοποιήθηκε η καμπύλη ROC και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC). Η καμπύλη ROC απεικονίζει το σύνολο των δυνατών ζευγών των FPR (την αναλογία των θετικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των αρνητικών καταστάσεων) και των TPR (την αναλογία των θετικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των θετικών καταστάσεων) που μπορεί να ληφθούν. Μια τιμή $AUC \leq 0,5$ αντιστοιχεί σε ένα τεστ που «μαντεύει» τυχαία την νόσο και δεν έχει καμία προγνωστική αξία. Το επίπεδο εμπιστοσύνης που χρησιμοποιήθηκε για όλους τους ελέγχους στατιστικής σημαντικότητας είναι το 95% (p-value) 0,005.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού ανάλογα με την παρουσία της ΜΑΛΝΗ ή όχι. Η αξιολόγηση της νόσου και η κατάταξη των ατόμων με ΜΑΛΝΗ ή χωρίς ΜΑΛΝΗ έγινε με την χρήση δείκτη, του LFS (66). Τα άτομα με σκορ $> -0,640$ ταξινομήθηκαν ως νοσούντες ενώ τα άτομα με σκορ $\leq -0,640$ ως μη νοσούντες. Το δείγμα των ατόμων που χρησιμοποιήθηκε για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων στην παρούσα μελέτη ήταν 769 άτομα, (226 (29,39%) άνδρες και 543 (70,61%) γυναίκες) ηλικίας 20 και άνω εκ των οποίων 223 (30,43%) άτομα βρέθηκαν να παρουσιάζουν LFS $>$ από $-0,640$, ένας επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ που αντιστοιχεί στο 30,4 (11,83% άνδρες). Η ηλικία δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες ενώ το φύλο διαφέρει σημαντικά (p -value $< 0,05$). Τα άτομα με ΜΑΛΝΗ παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά αυξημένο ΔΜΣ και περίμετρο μέσης. Σημαντικά αυξημένες επίσης βρέθηκαν και οι τιμές της AST και της ALT ενώ ο λόγος τους (AST/ALT ratio) βρέθηκε να είναι σημαντικά μικρότερος στους νοσούντες σε σχέση με τους μη νοσούντες. Η ύπαρξη υπεργλυκαιμίας, ΣΔ τύπου 2 και δυσλιπιδαιμίας επίσης διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στις 2 ομάδες. Οι μη νοσούντες από ΜΑΛΝΗ αλλά και χωρίς ύπαρξη υπεργλυκαιμίας, ΣΔ τύπου 2 και δυσλιπιδαιμίας είναι σημαντικά περισσότεροι από τα άτομα που δεν πάσχουν από ΜΑΛΝΗ αλλά πάσχουν από τα παραπάνω τρία στοιχεία (υπεργλυκαιμία, ΣΔ τύπου 2 ή δυσλιπιδαιμίας).

Αναφορικά με τα διατροφικά δεδομένα που παρουσιάζονται στον πίνακα 7, τα άτομα με ΜΑΛΝΗ βρέθηκε πως έχουν σημαντικά μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη και καταναλώνουν μεγαλύτερο ποσοστό ολικής πρωτεΐνης σε σχέση με

τα άτομα χωρίς την νόσο (p -value < 0,05). Η κατανάλωση των υπόλοιπων μακροθρεπτικών συστατικών δεν φάνηκε να παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες. Ωστόσο, το MedDiet score βρέθηκε σημαντικά μικρότερο στα άτομα με LFS >-0,640 όπως και η κατανάλωση αλκοόλ.

Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης βρέθηκε να έχει 0,711 εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) με 27,53% Se και 92,47% Sp. Σύμφωνα με το απλό μοντέλο που πραγματοποιήθηκε για κάθε μεμονωμένο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΜΑΛΝΗ οι πιθανότητες ανάπτυξης της ασθένειας ήταν 2,2 φορές μεγαλύτερες στα άτομα με υπερβάλλον βάρος και 4,5 φορές μεγαλύτερες στα άτομα με παχυσαρκία σε σχέση με τα άτομα υγιούς βάρους. Το αποτέλεσμα αυτό έμεινε στατιστικά σημαντικό και στο πολλαπλό μοντέλο με ελάχιστη μείωση του λόγου πιθανοτήτων (OR:1,71 ; 95% CI: 1,092, 2,670 για τα άτομα με υπερβάλλον βάρος και OR:4,80 ; 95% CI: 2,363, 9,752 για τα παχύσαρκα άτομα). Επιπλέον, φάνηκε πως στα άτομα που είναι πιο συνεπείς στο μοντέλο της ΜΔ (meddiet score \geq 23), είναι 54% λιγότερο πιθανό να αποκτήσουν ΜΑΛΝΗ ανεξάρτητα από την επίδραση άλλων παραγόντων. Ακόμα, όπως φάνηκε στο απλό μοντέλο παλινδρόμησης, τα άτομα με δυσλιπιδαιμία είναι 58% πιο πιθανό να αναπτύξουν ΜΑΛΝΗ ενώ οι πιθανότητες ανάπτυξης της ασθένειας παρέμειναν στατιστικά σημαντικά αυξημένες και στο πολλαπλό μοντέλο (OR:1,59; 95% CI: 1,047, 2,422). Το επίπεδο εκπαίδευσης και δραστηριότητας τόσο στο απλό όσο και στο πολλαπλό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης δεν φάνηκε να αυξάνουν ή να μειώνουν τις πιθανότητες νόσησης από ΜΑΛΝΗ. Η κατανάλωση αλκοόλ όπως φάνηκε από το πολλαπλό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης σε μικρές ποσότητες μηνιαίως (OR: 0,26; 95% CI: 0,096, 0,716) και εβδομαδιαίως (OR: 0,34; 95% CI: 0,129, 0,910) φάνηκε να έχει προστατευτική δράση μειώνοντας τις πιθανότητες για ΜΑΛΝΗ κατά 74% και 66% αντίστοιχα. Τέλος στα άτομα τα οποία είναι τώρα καπνιστές ή/και στο παρελθόν,

αυξάνονται κατά περίπου 80% οι πιθανότητες να εμφανίσουν ΜΑΛΝΗ(OR: 1,80; 95% CI: 1,049, 3,092).

Πίνακας 6: Βασικά χαρακτηριστικά του Πληθυσμού Μελέτης στο σύνολο και ανά κατηγορία LFS

	Σύνολο	LFS ≤0,640	LFS > -0,640	p-value ^a
Άτομα	769	535 (69,57)	234 (30,43%)	
Ηλικία (χρόνια), mean (sd)	37,52 ± 13,36	37,06±13,42	38,59±13,21	0,1439
Φύλο, n (%)				0,000
Άνδρες	226 (29,39%)	135 (25,23%)	91 (38,89%)	
Γυναίκες	543 (70,61%)	400 (74,77)	143 (61,11%)	
Δείκτης σωματικής μάζας(kg/m ²) mean (sd)	24,16±4,11	23,46±3,53	25,77±4,85	0,000
Δείκτης σωματικής μάζας(kg/m ²), n(%)				0,000
Ελλιποβαρείς	22 (2,84%)	19 (3,55%)	3 (1,28%)	
Φυσιολογικού βάρους	478 (62,16%)	367 (68,60%)	111 (47,44%)	
Υπέρβαροι	205 (26,66%)	120 (22,43%)	85 (36,32%)	
Παχύσαρκοι	64 (8,32%)	29 (5,42%)	35 (14,96%)	
Περίμετρος Μέσης (cm) mean (sd)	83,16±11,74	80,99±10,32	87,96±13,20	0,000
Επίπεδο εκπαίδευσης n (%)				0,068
Χαμηλό(< 6 χρόνια)	20 (2,60%)	11 (2,06%)	9 (3,85%)	
Μέτριο(6 - 12 χρόνια)	231 (30,14%)	151 (28,22%)	80 (34,19%)	
Υψηλό(> από 12 χρόνια-ανώτερη εκπαίδευση)	581 (67,36%)	373 (69,72%)	145 (61,97%)	
Οικογενειακή κατάσταση n (%)				0,095
Αδέσμευτος/-η	445 (57,87%)	321 (60,00%)	124 (52,99%)	
Δαξευγμένος/-η	49 (6,37%)	28 (5,23%)	21 (8,97%)	
Χήρος/-α	19 (2,47%)	11 (2,06%)	8 (3,42%)	
Παντρεμένος/-η	256 (33,29%)	175 (32,71%)	81 (34,62%)	
Εργασιακή Κατάσταση n (%)				0,929
Εργαζόμενος,-η	409 (56,36%)	279 (55,69%)	130 (57,78%)	
Άνεργος,-η	199 (27,41%)	141 (28,14%)	58 (25,78%)	
Συνταξιούχος	79 (15,95%)	54 (10,78%)	25 (11,11%)	
Οικιακά	39 (5,375%)	27 (5,39%)	12 (5,33%)	
Καπνιστές n (%)				0,265
Παλαιοί καπνιστές	138 (17,97%)	101 (18,88%)	37 (15,88%)	
Καπνιστές	272 (35,42%)	180 (33,64%)	92 (39,48%)	
Ποτέ	358 (46,61%)	254 (47,48%)	104 (44,64%)	
Φυσική Δραστηριότητα n (%)				0,262
Καθιστική ζωή	147 (19,32%)	96 (18,15%)	51 (21,98%)	
Μέτρια	315 (41,39%)	216 (40,83%)	99 (42,67%)	
Υψηλή	299 (39,29%)	217 (41,02%)	82 (35,34%)	
Υπεργλυκαιμία ή ΣΔ τύπου 2 n (%)				0,008

	Όχι	581 (82,29%)	414 (84,84%)	167 (76,71%)	
	Ναι	125 (17,71%)	74 (15,16%)	51 (23,39%)	
Δυσλιπιδαιμία n (%)					0,001
	Όχι	445 (57,87%)	330 (61,68%)	115 (49,15%)	
	Ναι	324 (42,13%)	205 (38,32%)	119 (50,85%)	
Υπέρταση n (%)					0,063
	Όχι	709 (100,00%)	535 (69,57%)	223 (30,45%)	
	Ναι	50 (17,32%)	29 (5,48%)	21 (9,13%)	
Μεταβολικό σύνδρομο n (%)					
	Όχι	769 (82,68%)	535 (94,52%)	209 (90,87%)	
	Ναι	-	-	-	
AST (U/l) median (range)		15 (83)	15 (44)	16 (83)	0,0139
ALT (U/l) median (range)		9 (73)	8 (22)	14,5 (70)	0,0000
AST/ALT λόγος median (range)		1,58 (24,93)	1,83 (24,87)	1,07 (2,93)	0,0000
Κατανάλωση αλκοόλ n (%)					0,025
	Ποτέ	33 (6,18%)	15 (4,13%)	18 (10,53%)	
	Μερικές φορές την μήνα	55 (68,54%)	37 (10,19%)	18 (10,58%)	
	Μερικές φορές την εβδομάδα	366 (54,62%)	259 (71,35%)	107 (62,57%)	
	Καθημερινά	80 (14,98%)	52 (14,33%)	28 (16,37%)	
Κατανάλωση Καφέ n (%)					0,688
	Ποτέ	52 (7,55%)	26 (3,77%)	26 (3,77%)	
	Μερικές φορές την μήνα	17 (2,47%)	11 (1,60%)	6 (0,87%)	
	Μερικές φορές την εβδομάδα	96 (13,93%)	54 (7,84%)	42 (6,10%)	
	Μια φορά την ημέρα	192 (27,87%)	100 (14,51%)	92 (13,35%)	
	Παραπάνω από μια φορά την ημέρα	332 (48,19%)	167 (24,24%)	165 (23,95%)	
Σκορ Μεσογειακής Διατροφής n (%)					0,028
	0-22	114 (14,82%)	69 (12,90%)	45 (19,23%)	
	23-34	499 (64,98%)	348 (65,05%)	151 (64,53%)	
	35-55	156 (20,29%)	118 (22,06%)	38 (16,24%)	
Καπνιστές n (%)					0,265
	Παλαιοί καπνιστές	138 (17,97%)	101 (18,88%)	37 (15,88%)	
	Καπνιστές	272 (35,42%)	180 (33,64%)	92 (39,48%)	
	Ποτέ	358 (46,61%)	254 (47,48%)	104 (44,64%)	
Φυσική Δραστηριότητα n (%)					0,262
	Καθιστική ζωή	147 (19,32%)	96 (18,15%)	51 (21,98%)	
	Μέτρια	315 (41,39%)	216 (40,83%)	99 (42,67%)	
	Υψηλή	299 (39,29%)	217 (41,02%)	82 (35,34%)	
Καπνιστές n (%)					0,265

^a Βασισμένο σε independent sample t-test και σε Wilcoxon rank sum test για ποσοτικές μεταβλητές και χ^2 για κατηγορικές

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (SD) και τυπική απόκλιση για συνεχείς μεταβλητές σε κανονική κατανομή, ως διαμέσως και ευρος σε μη κανονική κατανομή και ως ποσοστά για κατηγορικές μεταβλητές.

AST: ασπραρτική τρανσαμινάση

ALT: αλανινική τρανσαμινάση

Πίνακας 7: Διαιτητική πρόσληψη του Πληθυσμού Μελέτης και ανά κατηγορία LFS

	Σύνολο	LFS ≤0,640	LFS > - 0,640	p-value ^a
Ενέργεια (Kcal/μέρα) mean (sd)	2038,16±952,63	1990,29±937,24	2147,61±980,18	0,0350
Ολική πρωτεΐνη mean (sd)	16,31±6,01	15,94±5,82	17,20±6,36	0,0074
Ζωική πρωτεΐνη median (range)	6,7 (55,5)	6,6 (35,2)	6,7 (55,5)	0,6564
Φυτική πρωτεΐνη median (range)	5 (17,6)	5 (17,5)	5,1 (15,4)	0,7877
Υδατάνθρακες mean (sd)	48,02±15,22	47,92±14,96	48,24±15,82	0,7913
Διαιτητικές ίνες median (range)	19 (332)	19 (332)	19 (165)	0,7455
Κορεσμένα mean (sd)	12,50±5,23	12,58±5,33	12,30±4,97	0,4921
Μονοακόρεστα mean (sd)	16,63±6,72	16,76±6,54	16,35±7,11	0,4403
Πολυακόρεστα median (range)	5 (31)	5 (31)	5 (25)	0,0683
Σκορ μεσογειακής διατροφής mean (sd)	28,90 ± 6,28	29,28 ± 6,12	28,04 ± 6,55	0,0117

^a Βασισμένο σε independent sample t-test και σε Wilcoxon rank sum test για ποσοτικές μεταβλητές και χ^2 για κατηγορικές. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (SD) και τυπική απόκλιση για συνεχείς μεταβλητές σε κανονική κατανομή, ως διαμέσως και ευρος σε μη κανονική κατανομή και ως ποσοστά για κατηγορικές μεταβλητές.

Πίνακας 8: Ο λόγος πιθανοτήτων για ΜΑΛΝΗ με ένα απλό και ένα πολλαπλό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης

	Απλό Μοντέλο Παλινδρόμησης ¹		Πολλαπλό Μοντέλο Παλινδρόμησης ²	
	Odds ratio (SE)	95% CI	Odds ratio (SE)	95% CI
Ηλικία				
20-39	Base		Base	
40-59	1,27 (0,90)	0,897, 1,808	0,863 (0,21)	0,535, 1,391
>60	1,34 (0,39)	0,760, 2,363	0,712 (0,32)	0,393, 1,73
Φύλο	0,51 (0,09)	0,367, 0,712	0,54 (0,12)	0,354, 0,841
Βάρος				
Υγιές βάρος	Base		Base	
Υπερβάλλον βάρος	2,20 (0,41)	1,528, 3,156	1,71 (0,39)	1,092, 2,670
Παχυσαρκία	4,50 (1,28)	2,578, 7,845	4,80 (1,7)	2,363, 9,752
Σκορ Μεσογειακής διατροφής				
<23	Base		Base	
≥23	0,62 (0,13)	0,411, 0,950	0,46 (0,12)	0,277, 0,779
Επίπεδο Σωματικής				

Δραστηριότητας				
	Base		Base	
Μέτριο	0,89 (0,19)	0,581, 1,350	1,09 (0,29)	0,651, 1,837
Υψηλό	0,69 (0,15)	0,449, 1,062	0,82 (0,22)	0,482, 1,406
Επίπεδο εκπαίδευσης				
Χαμηλό (<= 6 έτη)	Base		Base	
Μέτριο (6-12 έτη)	0,57 (0,29)	0,216, 1,527	0,55 (0,43)	0,119, 2,518
Υψηλό (> από 12 χρόνια- ανώτερη εκπαίδευση)	0,44 (0,22)	0,167, 1,157	0,42 (0,33)	0,915, 1,942
Κατανάλωση αλκοόλ				
Ποτέ	Base		Base	
Μηνιαία	0,21(0,10)	0,086, 0,523	0,26 (0,13)	0,096, 0,716
Εβδομαδιαία	0,24 (0,11)	0,103, 0,585	0,34 (0,17)	0,129, 0,910
Καθημερινά	0,30 (0,15)	0,118, 0,786	0,38 (0,20)	0,134, 1,089
Καπνιστές (νυν και πρώην)	1,39 (0,30)	0,906, 2,123	1,80 (0,50)	1,049, 3,092
Δυσλιπιδαιμία	1,58 (0,27)	1,134, 2,208	1,59 (0,34)	1,047, 2,422

¹ Απλή λογιστική παλινδρόμηση προσαρμοσμένη για το φύλο και την ηλικία

² Πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση προσαρμοσμένη για το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ, το σκορ μεσογειακής διατροφής, την ποσοστιαία κατανάλωση της πρωτεΐνης από όλες τις πηγές, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την δυσλιπιδαιμία και το επίπεδο εκπαίδευσης.

* Αλληλεπίδρασης μεταξύ MedDiet και κατάστασης βάρους (υγιές βάρος με τήρηση MedDiet, σε σύγκριση με υπέρβαροι και παχύσαρκοι).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας συγχρονικής μελέτης προκύπτουν από στοιχεία που συλλέχθηκαν κατά την διενέργεια της ΠΑΜΕΔΥ. Η μελέτη, μας παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού της Ελλάδας. Επιπλέον πληροφορίες μας έδωσε για την σχέση της νόσου με κλινικούς, κοινωνικοοικονομικούς και διατροφικούς παράγοντες στον ελληνικό πληθυσμό.

Το κύριο εύρημα της μελέτης είναι ο εξαιρετικά αυξημένος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ στον ελληνικό πληθυσμό ο οποίος φτάνει σχεδόν στο 30,5% που διαμένει στις κύριες αστικές πόλεις (Αθήνα & Θεσσαλονίκη) και γύρω από αυτές. Παράγοντες όπως το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία φαίνεται να διαδραματίζουν κύριο ρόλο αφού φαίνεται να αυξάνουν δραματικά τις πιθανότητες ανάπτυξης νόσου ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες στη μελέτη. Ο επιπολασμός νόσου στα άτομα με υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία αγγίζει το 41,5 και 54,7 αντίστοιχα στην παρούσα μελέτη. Το παραπάνω εύρημα έρχεται σε απόλυτη συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία με τον επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ να εκτοξεύεται σε πληθυσμούς με υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία(2). Αξίζει να αναφερθεί πως ο επιπολασμός υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας στον πληθυσμό της Ελλάδας ανέρχεται στο 32% και 15,5% αντίστοιχα όπως έχει φανεί από την ΠΑΜΕΔΥ (113).

Επιπλέον, φάνηκε πως το μοτίβο διατροφής των ατόμων μπορεί να δράσει προστατευτικά μειώνοντας τις ανάπτυξής της ΜΑΛΝΗ. Συγκεκριμένα, η συνέπεια σε ένα μεσογειακό μοτίβο διατροφής δείχνει να μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης της νόσου κατά το ήμισυ περίπου. Η ΜΔ αποτελεί ένα από τα πιο μελετημένα και γνωστά διατροφικά πρότυπα σε παγκόσμια κλίμακα. Η προστατευτική της δράση

ενάντια σε πλήθος νοσημάτων είναι γνωστή και η θέση της ως ένα από τα πιο ωφέλιμα για την υγεία μοντέλο διατροφής καλά εδραιωμένη. Πέραν του ότι μειώνει τις πιθανότητες ανάπτυξης της νόσου όπως φαίνεται από την παρούσα μελέτη, μπορεί, όπως έχει φανεί μέσα από την βιβλιογραφία, να προσφέρει στους ασθενείς μια καλύτερη πρόγνωση καθώς δρα καρδιοπροστατευτικά, μειώνοντας τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα(117). Αξίζει να αναφερθεί πως στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ, κύρια αιτία θανάτου αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα υιοθέτησης του συγκεκριμένου διατροφικού μοντέλου από τους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ(96).

Ακόμα, τα άτομα με δυσλιπιδαιμία είναι 59% πιο πιθανό να παρουσιάσουν ΜΑΛΝΗ σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Αθηρογενής δυσλιπιδαιμία μπορεί να παρατηρηθεί στην πλειοψηφία των ασθενών με ΜΑΛΝΗ(39). Η διαταραγμένη βιοχημεία των λιπιδίων προκύπτει από ηπατική και περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη μαζί με μεταβολές του ηπατικού μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιποπρωτεϊνών, τη δυσβίωση του εντέρου και γενετικούς παράγοντες. Σύμφωνα με τον Younosι και τους συνεργάτες του ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας είναι στο 69% στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ και στο 72% στους ασθενείς με ΜΑΣΗ. Στον υπό μελέτη ελληνικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με ΜΑΛΝΗ βρέθηκε στο 50,85%. Δεδομένου ότι η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία μπορεί να είναι εν μέρει υπεύθυνη για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ, αντιπροσωπεύει έναν κεντρικό στόχο θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό(39). Αξίζει να αναφερθεί πως ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας στην χώρα μας ανέρχεται στο 21,5% σύμφωνα με αποτελέσματα της ΠΑΜΕΔΥ(117).

Η ενεργειακή πρόσληψη αλλά και η πρόσληψη φυτικών ινών και η μεμονωμένη ποσοστιαία κατανάλωση των υδατανθράκων και των λιπών (μονοακόρεστων, πολυακόρεστων και κορεσμένων) δεν βρέθηκε να μπορεί να επηρεάσει στατιστικά σημαντικά τις πιθανότητες ανάπτυξης ή μη της ΜΑΛΝΗ. Αναφορικά με την κατανάλωση πρωτεΐνης φάνηκε να υπάρχει αύξηση των πιθανοτήτων ανάπτυξης της νόσου με κάθε ποσοστιαία αύξηση της όταν μελετήθηκε μεμονομένα. Όταν όμως συμπεριλήφθηκαν και οι συγχετικοί παράγοντες στην ανάλυση, η πρωτεΐνη, δεν φάνηκε να αυξάνει στατιστικά σημαντικά τις πιθανότητες για την νόσο και δεν συμπεριλήφθηκε στο τελικό πολλαπλό μοντέλο παλινδρόμησης. Αν και στην βιβλιογραφία υπάρχει σύγχυση σχετικά με την επίδραση της πρωτεΐνης στην ΜΑΛΝΗ, πλήθος ερευνών έχουν δείξει πως η αυξημένη κατανάλωση ζωικής αλλά και ολικής πρωτεΐνης μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες ανάπτυξης ηπατικής στεάτωσης αλλά και να δράσει επιβαρυντικά στην εξέλιξη της νόσου(23).

Το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας δεν φάνηκε να δρα προστατευτικά κατά της ΜΑΛΝΗ στην συγκεκριμένη μελέτη κάτι που έρχεται σε αντιδιαστολή με τα έως τώρα επιστημονικά δεδομένα(86). Αυτό ίσως συμβαίνει λόγω της συγχρονικής φύσης της μελέτης αφού τα άτομα που διαγνώστηκαν με λιπώδη διήθηση μπορεί να αυξήσαν την σωματική τους δραστηριότητα μετά την ύπαρξη διάγνωσης για ΜΑΛΝΗ (αντίστροφη αιτιότητα).

Όταν μελετήσαμε τους καπνιστές που ήταν ενεργοί την δεδομένη στιγμή που λήφθηκαν τα αποτελέσματα ξεχωριστά από τους πρώην καπνιστές, το κάπνισμα δεν φάνηκε ούτε στο απλό μοντέλο αλλά ούτε και το πολλαπλό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης να αυξάνει τις πιθανότητες για ΜΑΛΝΗ. Βέβαια όταν

ομαδοποιήσαμε τους πρώην και νυν καπνιστές και υπολογίσαμε τον λόγο πιθανοτήτων βρέθηκε πως το κάπνισμα αυξάνει κατά 80% τις πιθανότητες. Αυτό ίσως συμβαίνει λόγω του ότι πολλά άτομα τείνουν να τροποποιούν τις συνήθειες τους αφού νοσήσουν αλλά τα χρόνια που έζησαν έχοντας την έκθεση στον παράγοντα κινδύνου – κάπνισμα συντελούν στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.

Όπως φάνηκε από την παρούσα μελέτη μια μικρή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να δράσει προστατευτικά ενάντια στην ΜΑΛΝΗ. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα χρήζουν προσοχής στην επεξήγησή τους αφού ίσως ανιχνευθήκαν κάτω από άλλες υγιεινές συνθήκες διαβίωσης. Βέβαια ,είναι φρόνιμο να αναφερθεί πως η μικρή έως μέτρια κατανάλωση κρασιού (1-2 ποτήρια/ημέρα) σαν συνοδευτικό με τα γεύματα αποτελεί μέρος της ΜΔ (96). Επιπλέον, και σε άλλες έρευνες έχει φανεί πως η μικρή ή ακόμα και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει προστατευτική δράση ενάντια στην ΜΑΛΝΗ(10).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Ένας από τους κύριους περιορισμούς της έρευνας αποτελεί η συγχρονική φύση της με την έλλειψη χρονικής αλληλουχίας. Ακόμα ένας περιορισμός της έρευνα είναι η έλλειψη δεδομένων από βιοψία ήπατος που αποτελεί τον χρυσό κανόνα στην διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου ή απεικονιστικών αποτελεσμάτων. Τέλος, δεν αφαιρέθηκαν από το δείγμα τα άτομα τα οποία μπορεί να καταναλώνουν μεγαλύτερη ποσότητα αλκοόλ από την προτεινόμενη και αλλά αίτια που μπορούν να προκαλέσουν δευτερογενή ΜΑΛΝΗ όπως η λήψη ηπατοτοξικών φαρμάκων, η κοιλιοκάκη, το Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ) κ.α.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υπογραμμίζουν την ανάγκη για εξατομικευμένες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής των ατόμων με στόχο τη μείωση του κινδύνου της ΜΑΛΝΗ, ειδικά σε αυτούς με υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία. Το μοτίβο διατροφής που ακολουθείτε σαν σύνολο φαίνεται να διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο στην μείωση του κινδύνου της ΜΑΛΝΗ. Συνοδά νοσήματα όπως η παχυσαρκία (αυξημένος ΔΜΣ) και η δυσλιπιδαιμία φαίνεται να δρουν επιβαρυντικά αυξάνοντας τις πιθανότητες εμφάνισης της νόσου. Ο μεγάλος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ όπως βρέθηκε από την παρούσα μελέτη, καθιστά την νόσο πρόβλημα δημόσιας υγείας στην Ελλάδα και η ανάγκη παρέμβασης στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου της νόσου κρίνεται αναγκαία.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ)

Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Μη Αλκοολική Στεάτωση (ΜΑΣ)

Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ)

Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος (ΗΚΚ)

Αλκοολική Λιπώδη Νόσο του Ήπατος (ΑΛΝΗ)

Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MALFD)

Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ)

The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)

Δείκτης Σωματικής Μάζας (ΔΜΣ)

Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL)

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ)

Αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT)

Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)

Γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γ-GT)

Λόγος των αληθώς θετικών (TPR)

Λόγος των ψευδώς αρνητικών (FNR)

Λόγος των ψευδώς θετικών (FPR)

Λόγος των αληθώς αρνητικών (TNR)

Receiver Operator Characteristic (ROC)

Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC)

Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ)

NAFLD Liver Fat Score (LFS)

Fatty Liver Index (FLI)

Πρόσληψη αναφοράς του πληθυσμού (PRI)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1980 Jul;55(7):434–438. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/7382552>
2. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: From obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020;12(1):1–20. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00570-y>
3. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Dis Model Mech*. 2009;2(5–6):231–7.
4. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:1–17.
5. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90.
6. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–46.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
8. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;13(4):643-654.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
9. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* [Internet]. 2015;62(5):1148–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>
10. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* [Internet]. 2016;65(8):1038–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
11. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis—Literature Review. *Front Med*. 2019;6(September):1–18.
12. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672–82.

13. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(4):1388–9.
14. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* [Internet]. 2016;65(8):1017–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.012>
15. Iqbal U, Perumpail B, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines*. 2019;6(1):41.
16. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42(1):44–52.
17. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather DL, Win S, Than TA, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457–69.
18. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Nafld in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2021;16:1633–49.
19. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(2):198-210.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.041>
20. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;15(1):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
21. Zhang X, Heredia NI, Balakrishnan M, Thrift AP. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017–2018. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(6 June):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0252164>
22. Kabbany MN, Selvakumar PKC, Watt K, Lopez R, Akras Z, Zein N, et al. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis-Associated Cirrhosis in the United States: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(4):581–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.5>
23. Rietman A, Sluik D, Feskens EJM, Kok FJ, Mensink M. Associations between dietary factors and markers of NAFLD in a general Dutch adult population. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2018;72(1):117–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2017.148>

24. Völzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Lüdemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(12):1848–53.
25. Papatheodoridis G V., 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(4):281–7.
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(31):3944–9.
27. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: A multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol*. 2012;47(5):586–95.
28. Wu Y, Zheng Q, Zou B, Yeo YH, Li X, Li J, et al. The epidemiology of NAFLD in Mainland China with analysis by adjusted gross regional domestic product: a meta-analysis. *Hepatol Int [Internet]*. 2020;14(2):259–69. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10023-3>
29. Wong VWS, Chu WCW, Wong GLH, Chan RSM, Chim AML, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. 2012;61(3):409–15.
30. Farrell GC, Wong VWS, Chitturi S. NAFLD in Asia -As common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2013;10(5):307–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.34>
31. Eslam M, Chen F, George J. NAFLD in Lean Asians. *Clin Liver Dis*. 2020;16(6):240–3.
32. Chizuru Nishida. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications. *Lancet*. 2004;363:157–63.
33. Paruk IM, Pirie FJ, Motala AA. Non-alcoholic fatty liver disease in Africa: a hidden danger. *Glob Heal Epidemiol genomics*. 2019;4:e3.
34. Mahady SE, Adams LA. Burden of non-alcoholic fatty liver disease in Australia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:1–11.
35. Roberts SK, Majeed A, Glenister K, Magliano D, Lubel JS, Bourke L, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in regional Victoria: a prospective population-based study. *Med J Aust*. 2021;215(2):77–82.
36. Adams LA, Roberts SK, Strasser SI, Mahady SE, Powell E, Estes C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019–2030. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(9):1628–35.
37. Yilmaz Y. Review article: Is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(9):815–23.

38. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “Hits”? *Gastroenterology*. 1998;114(4 I):842–5.
39. Martin A, Lang S, Goeser T, Demir M, Steffen HM, Kasper P. Management of Dyslipidemia in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2022;24(7):533–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01028-4>
40. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Qjm*. 2009;103(2):71–83.
41. Semova I, Biddinger SB. Triglycerides in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Guilty Until Proven Innocent. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2021;42(3):183–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.12.001>
42. Caturano A, Acierno C, Nevola R, Pafundi PC, Galiero R, Rinaldi L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: From pathogenesis to clinical impact. *Processes*. 2021;9(1):1–18.
43. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: Sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005;48(4):634–42.
44. Najjar SM, Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology (Bethesda)*. 2019;34(3):198–215.
45. Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis*. 2010;9:1–9.
46. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1062–79.
47. Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, Del Pino P, Carmona I, López S, et al. Role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines*. 2021;9(7):1–13.
48. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–9.
49. Shen C, Zhao CY, Wang W, Wang YD, Sun H, Cao W, et al. The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):1–8.
50. Liss KHH, Finck BN. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimie* [Internet]. 2017;136:65–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2016.11.009>
51. Skat-Rørdam J, Højland Ipsen D, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. A role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in non-alcoholic fatty liver disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;124(5):528–37.

52. Pang J, Xu W, Zhang X, Wong GLH, Chan AWH, Chan HY, et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):175–82.
53. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology*. 2021;73(2):833–42.
54. Jovel J, Dieleman LA, Kao D, Mason AL, Wine E. The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Metagenomics Perspect Methods, Appl*. 2018;197–213.
55. Li F, Ye J, Shao C, Zhong B. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and Meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):1–12.
56. Delli Bovi AP, Marciano F, Mandato C, Siano MA, Savoia M, Vajro P. Oxidative Stress in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review. *Front Med*. 2021;8(February):1–14.
57. Gonzalez A, Huerta-Salgado C, Orozco-Aguilar J, Aguirre F, Tacchi F, Simon F, et al. Role of Oxidative Stress in Hepatic and Extrahepatic Dysfunctions during Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.
58. Basaranoglu M, Neuschwander-tetri BA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. 2006;2(4):14–7.
59. Machado M V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol [Internet]*. 2013;58(5):1007–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.021>
60. Dewidar B, Kahl S, Pafili K, Roden M. Metabolic liver disease in diabetes – From mechanisms to clinical trials. *Metabolism [Internet]*. 2020;111:154299. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154299>
61. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):475–85.
62. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: Focused on quantification. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(4):290–301.
63. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci*. 2008;115(5–6):141–50.
64. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2014;349(July):1–8.
65. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver “function” tests? *Ulster Med J [Internet]*. 2012;81(1):30–6. Available from: www.ebscohost.com

66. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology* [Internet]. 2009;137(3):865–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005>
67. Pasanta D, Htun KT, Pan J, Tungjai M, Kaewjaeng S, Kim H, et al. Magnetic resonance spectroscopy of hepatic fat from fundamental to clinical applications. *Diagnostics*. 2021;11(5):1–19.
68. Cheung CL, Lam KSL, Wong ICK, Cheung BMY. Non-invasive score identifies ultrasonographydiagnosed non-alcoholic fatty liver disease and predicts mortality in the USA. *BMC Med*. 2014;12(1):1–11.
69. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:1–7.
70. Guerra-Ruiz AR, Casals G, Iruzubieta P, Lalana M, Leis A, López RM, et al. Biochemical assessment of metabolic associated fatty liver disease. *Adv Lab Med / Av en Med Lab*. 2021;2(2):199–208.
71. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* [Internet]. 2020;73(1):202–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
72. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* [Internet]. 2019;71(4):793–801. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
73. Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int J Biol Sci*. 2019;15(3):610–6.
74. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics [Internet]. Vol. 92, *Metabolism: Clinical and Experimental*. Elsevier Inc; 2019. 82–97 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>
75. TOMIZAWA M, KAWANABE Y, SHINOZAKI F, SATO S, MOTOYOSHI Y, SUGIYAMA T, et al. Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. *Biomed Reports*. 2014;2(5):633–6.
76. Li G, Peng Y, Chen Z, Li H, Liu D, Ye X. Bidirectional Association between Hypertension and NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Endocrinol*. 2022;2022:12–9.
77. Golabi P, Paik J, Reddy R, Bugianesi E, Trimble G, Younossi ZM. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):1–8.

78. Anstee QM, Day CP. The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):270–90.
79. Putri RR, Casswall T, Hagman E. Risk and protective factors of non-alcoholic fatty liver disease in paediatric obesity: A nationwide nested case–control study. *Clin Obes.* 2022;12(2):1–9.
80. Salehi-sahlabadi A, Sadat S, Beigrezaei S, Pourmasomi M, Feizi A, Ghiasvand R, et al. Dietary patterns and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):1–12.
81. Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Shahnazaryan U, Kuryłowicz A. Dietary and pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Med.* 2019;55(5):1–14.
82. Lang S, Martin A, Farowski F, Wisplinghoff H, Vehreschild MJGT, Liu J, et al. High Protein Intake Is Associated With Histological Disease Activity in Patients With NAFLD. *Hepatol Commun.* 2020;4(5):681–95.
83. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol [Internet].* 2018;68(5):1063–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019>
84. Valtueña S, Pellegrini N, Ardigò D, Del Rio D, Numeroso F, Scazzina F, et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):136–42.
85. Jang EC, Jun DW, Lee SM, Cho Y kyun, Ahn SB. Comparison of efficacy of low-carbohydrate and low-fat diet education programs in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled study. *Hepatol Res.* 2018;48(3):E22–9.
86. Cigrovski Berkovic M, Bilic-Curcic I, Mrzljak A, Cigrovski V. NAFLD and Physical Exercise: Ready, Steady, Go! *Front Nutr.* 2021;8(October):1–6.
87. Okamoto M, Miyake T, Kitai K, Furukawa S, Yamamoto S, Senba H, et al. Cigarette smoking is a risk factor for the onset of fatty liver disease in nondrinkers: A longitudinal cohort study. *PLoS One [Internet].* 2018 Apr 17;13(4):e0195147. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195147>
88. Akhavan Rezayat A, Dadgar Moghadam M, Ghasemi Nour M, Shirazinia M, Ghodsi H, Rouhbakhsh Zahmatkesh MR, et al. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2018;6:205031211774522.
89. Kargulewicz A, Stankowiak-Kulpa H, Grzymisałwski M. Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(1):18–23.
90. Koutoukidis DA, Astbury NM, Tudor KE, Morris E, Henry JA, Noreik M, et al. Association of Weight Loss Interventions with Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019;179(9):1262–71.

91. Paik JM, Henry L, De Avila L, Younossi E, Racila A, Younossi ZM. Mortality Related to Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Increasing in the United States. *Hepatol Commun.* 2019;3(11):1459–71.
92. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: A 5-Year Controlled Longitudinal Study. *Ann Surg.* 2014;260(5):893–9.
93. Taitano AA, Markow M, Finan JE, Wheeler DE, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric Surgery Improves Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(3):429–37.
94. Newsome PN, Allison ME, Andrews PA, Auzinger G, Day CP, Ferguson JW, et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2012;61(4):484–500.
95. Eckard C, Cole R, Lockwood J, Torres DM, Williams CD, Shaw JC, et al. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(4):249–59.
96. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(8):559–68.
97. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol [Internet].* 2013;59(1):138–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012>
98. Misciagna G, del Pilar Díaz M, Caramia D V., Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR, et al. Effect of a low glycemic index Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease. A randomized controlled clinical trial. *J Nutr Heal Aging.* 2017;21(4):404–12.
99. Tindall AM, Kris-Etherton PM, Petersen KS. Replacing Saturated Fats with Unsaturated Fats from Walnuts or Vegetable Oils Lowers Atherogenic Lipoprotein Classes Without Increasing Lipoprotein(a). *J Nutr.* 2020;150(4):818–25.
100. Lenighan YM, McNulty BA, Roche HM. Dietary fat composition: Replacement of saturated fatty acids with PUFA as a public health strategy, with an emphasis on α -linolenic acid. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(2):234–45.
101. Errazuriz I, Dube S, Slama M, Visentin R, Nayar S, O'Connor H, et al. Randomized controlled trial of a MUFA or fiber-rich diet on hepatic fat in prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1765–74.
102. Zhang S, Gan S, Zhang Q, Liu L, Meng G, Yao Z, et al. Ultra-processed food consumption and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in the Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2022;51(1):237–49.

103. Georgoulis M, Kontogianni MD, Margariti A, Tiniakos D, Fragopoulou E, Zafiropoulou R, et al. Associations between dietary intake and the presence of the metabolic syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(4):409–15.
104. 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 [Internet]*. 2012;25(4):383–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.3967/0895-3988.2012.04.002>
105. Heath RD, Brahmabhatt M, Tahan AC, Ibdah JA, Tahan V. Coffee: The magical bean for liver diseases. *World J Hepatol*. 2017;9(15):689–96.
106. Birerdinc A, Stepanova M, Pawloski L, Younossi ZM. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):76–82.
107. Gutiérrez-Grobe Y, Chávez-Tapia N, Sánchez-Valle V, Gavilanes-Espinar JG, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M, et al. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: The role of peripheral antioxidant activity. *Ann Hepatol [Internet]*. 2012;11(3):350–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30931-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30931-7)
108. Cainelli Francesca, ThaoTitya, VentoSandro, Carolyne P. Alcohol? Not for Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Front Med [Internet]*. 2020;64(1):73–84. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00014/full>
109. Castro-quezada I, Román-viñas B, Serra-majem L. The Mediterranean Diet and Nutritional Adequacy: A Review. 2014;231–48.
110. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2014;18(1):91–112. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.009>
111. He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(10):1–22.
112. Gupta V, Mah XJ, Garcia MC, Antonypillai C, Van Der Poorten D. Oily fish, coffee and walnuts: Dietary treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10621–35.
113. Magriplis E, Dimakopoulos I, Karageorgou D, Mitsopoulou AV, Bakogianni I, Micha R, et al. Aims, design and preliminary findings of the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):1–13.
114. Michas G, Karvelas G, Trikas A. Cardiovascular disease in Greece; the latest evidence on risk factors. *Hell J Cardiol [Internet]*. 2019;60(5):271–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.09.006>

115. Magriplis E, Panagiotakos D, Papakonstantinou E, Mitsopoulou A V., Karageorgou D, Dimakopoulos I, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in a representative sample of Greek adults and its association with modifiable risk factors: results from the Hellenic National Nutrition and Health Survey. *Public Health*. 2021;197(xxxx):75–82.
116. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports* [Internet]. 2021;3(4):100305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100305>
117. Karageorgou D, Magriplis E, Bakogianni I, Mitsopoulou A V., Dimakopoulos I, Micha R, et al. Dietary patterns and cardiovascular disease in Greek adults: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020;30(2):201–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.024>