

Ανασκόπηση

Η επίδραση της διατροφής στην παρουσία και διαχείριση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος

Μ. Γεωργούλης,* Χ. Κατσαγώνη,* Ν. Τιλελή, Μ.Δ. Κοντογιάννη

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αποτελεί μια παθολογική οντότητα που περιλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH). Σχετίζεται ισχυρά με το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ βασικός υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η διατροφή φαίνεται πως κατέχει σημαντική θέση τόσο ως παράγοντας κινδύνου της νόσου όσο και ως θεραπευτικό μέσο. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση όλων των τελευταίων δεδομένων που συσχετίζουν τις διαιτητικές συνήθειες με την πιθανότητα εμφάνισης της NAFLD, καθώς και των κλινικών μελετών που περιλαμβάνουν διαιτητική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της νόσου. Οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τον ρόλο της διατροφής στην εμφάνιση της νόσου είναι κυρίως μελέτες ασθενών-μαρτύρων με αναδρομική συλλογή πληροφοριών και δεν αναδεικνύουν κάποια ξεκάθαρη επιβάρυνση συγκεκριμένων μακροθρεπτικών συστατικών ή υπο-κατηγοριών αυτών. Επιπλέον, στα πλαίσια

της διερεύνησης της σχέσης ανάμεσα στην πρόσληψη αντιοξειδωτικών συστατικών και της πιθανότητας παρουσίας της NAFLD, υπάρχουν αρκετά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σχετικά με την αντιμετώπιση της νόσου, η απώλεια σωματικού βάρους παραμένει ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση της NAFLD είτε επιτυγχάνεται μόνο με δίαιτα είτε με συνδυασμό δίαιτας και άσκησης, ενώ αναπάντητο παραμένει το ερώτημα εάν και κατά πόσο η σύσταση της δίαιτας αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα βελτίωσης της νόσου. Δεδομένων των διαθέσιμων στοιχείων, υπάρχει ανάγκη σχεδιασμού προοπτικών επιδημιολογικών μελετών για τη διερεύνηση της διατροφής ως παράγοντα κινδύνου της NAFLD, καθώς και περισσότερες καλά σχεδιασμένες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ώστε να προσδιοριστεί η βέλτιστη διατροφική αντιμετώπιση της νόσου.

Λέξεις ευρετηρίου: Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος (NAFLD), μη αλκοολικής αιτιολογίας στεατοηπατίτιδα (NASH), δίαιτα, διατροφική παρέμβαση, απώλεια βάρους.

*Οι δύο πρώτοι συγγραφείς συνέβαλαν εξίσου στη συγγραφή του άρθρου.

✉ Συγγραφέας προς επικοινωνία:

Μερόπη Δ. Κοντογιάννη

Λέκτορας Κλινικής Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελ. Βενιζέλου 70, 176 71 Αθήνα
Τηλ: (+30) 210-954 93 59, Fax: (+30) 210-954 91 41
E-mail: mkont@hua.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αποτελεί μια παθολογική οντότητα με ευρύ ιστολογικό φάσμα που περιλαμβάνει την απλή ηπατική στεάτωση και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH). Ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους στο 5–10% της συνολικής μάζας των ηπατοκυττάρων, η οποία δεν οφείλεται σε υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ.¹ Ενώ παλαιότερα θεωρείτο ως μια καλοήθης κατάσταση, σήμερα είναι πλέον αποδεκτό ότι αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας

και θνησιμότητας σχετιζόμενης με το ήπαρ. Επιπλέον, φαίνεται πως σχετίζεται ισχυρά με τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ κυρίαρχη θέση στην παθογένεια της νόσου κατέχει η αντίσταση στην ινσουλίνη, κάνοντας εμφανή την άμεση σχέση της νόσου με καταστάσεις όπως η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο σακχαρώδης διαβήτης.² Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται με ταχύ ρυθμό ως επακόλουθο του αυξανόμενου επιπολασμού της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ πλέον η νόσος θεωρείται η συχνότερη αιτία αύξησης των ηπατικών ενζύμων στις δυτικές χώρες.³

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου για τη νόσο έχουν διερευνηθεί, μεταξύ αυτών και οι μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες. Ένας συνήθης μηχανισμός, μέσω του οποίου η διατροφή μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD, είναι η ανάπτυξη παχυσαρκίας. Το χρόνιο θετικό ενεργειακό ισοζύγιο επάγει την εμφάνιση του υπέρβαρου και το υπερβάλλον σωματικό βάρος με τη σειρά του, συνοδευόμενο από ποικίλες μεταβολικές διαταραχές, δίνει το έναυσμα για την εμφάνιση της NAFLD.⁴ Ωστόσο, έχει προταθεί και μία, ανεξάρτητη της παχυσαρκίας, συσχέτιση της διατροφής με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD.

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει όλα τα τελευταία δεδομένα που συσχετίζουν τις διαιτητικές συνήθειες με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD, καθώς και αποτελέσματα κλινικών μελετών που περιλαμβάνουν κάποια διαιτητική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της νόσου.

Συσχέτιση ανάμεσα στις διατροφικές συνήθειες και την παρουσία NAFLD

Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται τα δεδομένα επιδημιολογικών μελετών που δημοσιεύτηκαν έως και τον Μάιο του 2012 στις βάσεις δεδομένων *Medline (Pubmed)* και *Scopus*. Οι λέξεις και οι εκφράσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: «λιπώδες ήπαρ, NAFLD, NASH, & διατροφή, δίαιτα, υδατάνθρακες, λίπος, πρωτεΐνες, μικροθρεπτικά συστατικά, ομάδες τροφίμων, διατροφικά πρότυπα και συνδυασμοί αυτών».

Συσχέτιση θρεπτικών συστατικών με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD

Μακροθρεπτικά συστατικά

Ο κύριος όγκος της πληροφόρησης σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστα-

τικών στην εμφάνιση της NAFLD προέρχεται από μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Σε μια επιδημιολογική μελέτη⁵ σύγκρισης της διαιτητικής πρόσληψης 13 ασθενών με NAFLD και 30 υγιών ατόμων με χρήση τριήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD παρουσίαζαν υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεΐνης και διαιτητικής χοληστερόλης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.⁵ Στη μελέτη των *Zelber-Sagi et al.*⁶ οι διατροφικές συνήθειες 69 ατόμων με NAFLD συγκρίθηκαν με αυτές 115 υγιών εθελοντών με χρήση ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Στους άνδρες του δείγματος παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά στην πρόσληψη πρωτεΐνης, με τους ασθενείς να καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες από τους υγιείς εθελοντές, ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη ενέργειας. Σε μια άλλη μελέτη,⁷ στην οποία οι διατροφικές συνήθειες 45 ασθενών με NASH και 856 υγιών ατόμων αξιολογήθηκαν μέσω ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με NASH εμφάνισαν υψηλότερη πρόσληψη ολικού λίπους και χαμηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων και πρωτεΐνης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.⁷ Στη μελέτη των *Sathiaraj et al.*⁸ με δείγμα 98 ασθενών με NAFLD και 102 υγιών μαρτύρων, ο δείκτης μάζας σώματος, η περίμετρος μέσης και το ποσοστό πρόσληψης λίπους επί της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης σχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Σε μια πρόσφατη μελέτη οι διατροφικές συνήθειες 20 ασθενών με NAFLD αξιολογήθηκαν μέσω ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και συγκρίθηκαν με αυτές 10 υγιών εθελοντών.⁹ Οι ασθενείς με NAFLD εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων και μάλιστα σουκρόζης, γλυκόζης και φρουκτόζης (και όχι σύνθετων υδατανθράκων) και πρωτεΐνης ιδιαίτερα ζωικής προέλευσης συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ η πρόσληψη λίπους δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Επίσης, αξίζει να αναφερθούν τα πολύ πρόσφατα αποτελέσματα μιας δημοσίευσης από την Κορέα σε δείγμα 14.913 ατόμων από τη βάση δεδομένων της επιδημιολογικής μελέτης KNHANES.¹⁰ Στη μελέτη αυτή, οι διατροφικές συνήθειες των εθελοντών αξιολογήθηκαν με χρήση ανακλήσεων εικοσιτετραώρου και συσχετίστηκαν με τα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η πρόσληψη υδατανθράκων φάνηκε να σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών ενώ η συνολική πρόσληψη λίπους αρνητικά. Πιο συγκεκριμένα, η σχέ-

ση μεταξύ κατανάλωσης υδατανθράκων και επιπέδων ηπατικών ενζύμων φάνηκε να εμφανίζει γραφικά μια καμπύλη σχήματος J, με το χαμηλότερο επίπεδο ηπατικών ενζύμων να παρατηρείται σε πρόσληψη υδατανθράκων που αντιστοιχεί στο 50–60% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης.

Η ποιότητα του προσλαμβανόμενου λίπους της διατροφής έχει επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση της NAFLD, με τα περισσότερα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους να αφορούν στην πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ενώ υπάρχουν και κάποια δεδομένα μελετών που έχουν συσχετίσει την πρόσληψη κορεσμένων και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων με την πιθανότητα παρουσίας της νόσου. Στη μελέτη των Cortez-Pinto et al⁷ οι ασθενείς με NASH εμφάνισαν υψηλότερη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και ω-6 λιπαρών οξέων και αντίστοιχα υψηλότερο λόγο πρόσληψης ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Την πιθανή σημασία των ω-3 λιπαρών οξέων στην εμφάνιση της NAFLD διερεύνησε μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη¹¹ σε πληθυσμό της Ιαπωνίας με δείγμα 296 ανδρών και 496 γυναικών, στην οποία δεδομένα για το διαιτητικό ιστορικό συλλέχθηκαν μέσω σύντομου αυτο-συμπληρούμενου ερωτηματολογίου. Μετά από επεξεργασία των δεδομένων η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων (εικοσαπενταενοϊκού οξέος –[(EPA) ή εικοσαπενταενοϊκού και δοκοσαεξαενοϊκού οξέος μαζί– (EPA+DHA)] συσχετίστηκε αρνητικά με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD στους άνδρες της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα οι άνδρες που βρίσκονταν στο δεύτερο και τρίτο τριτημόριο πρόσληψης EPA είχαν 41% και 55% αντίστοιχα μικρότερη πιθανότητα να νοσούν σε σχέση με τους άνδρες που ανήκαν στο πρώτο τριτημόριο πρόσληψης, ενώ οι άνδρες που βρίσκονταν στο δεύτερο και τρίτο τριτημόριο πρόσληψης EPA+DHA είχαν 56% και 52% αντίστοιχα μικρότερη πιθανότητα να νοσούν σε σχέση με τους άνδρες που ανήκαν στο πρώτο τριτημόριο πρόσληψης.¹¹ Αποτελέσματα άλλης μελέτης προτείνουν ότι η πρόσληψη EPA και DHA είναι χαμηλότερη από τη συνιστώμενη σε δείγμα ατόμων με NAFLD.¹² Τέλος, στη μελέτη των Musso et al¹³ στην οποία αξιολογήθηκαν οι διαιτητικές συνήθειες 25 ασθενών με NASH και 25 υγιών μαρτύρων μέσω επταήμερων ημερολογίων καταγραφής τροφίμων βρέθηκε ότι οι ασθενείς κατανάλωναν σημαντικά χαμηλότερη ποσότητα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και μεγαλύτερη ποσότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων και διαιτητικής χοληστερόλης σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ η

συνολική πρόσληψη λίπους δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων.

Εκτός από τις μελέτες που συγκρίνουν τη διαιτητικές συνήθειες ασθενών και υγιών μαρτύρων, υπάρχουν και δεδομένα μελετών σε ομάδες ασθενών με διαφορετική βαρύτητα της νόσου, που παρέχουν πληροφόρηση σχετικά με τον ρόλο της κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών στην εξέλιξη και τη βαρύτητα της NAFLD. Πιο συγκεκριμένα, η σύγκριση των διαιτητικών συνηθειών 28 ατόμων με NASH και 18 με απλή στεάτωση πραγματοποιήθηκε σε μία ιαπωνική μελέτη¹⁴ και μετά από ανάλυση τριήμερων διατροφικών καταγραφών, προέκυψε ότι τα άτομα με NASH ανέφεραν υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων, χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης και χαμηλότερο λόγο πρόσληψης πολυακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών οξέων σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση. Επιπλέον, οι υδατάνθρακες φάνηκε να προέρχονται κυρίως από γλυκά και όχι δημητριακά, υποδηλώνοντας ότι ο τύπος των υδατανθράκων (απλοί έναντι σύνθετων) ενδεχομένως να παίζει κάποιον ρόλο στην παθογένεια της νόσου. Επιπλέον, στη μελέτη των Solga et al¹⁵ αξιολογήθηκε η διαιτητική πρόσληψη μέσω ανακλήσεων εικοσιτετράωρου, 74 παχύσαρκων ατόμων που θα υποβάλλονταν σε βαριατρική χειρουργική και συσχετίστηκε με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του ήπατος μετά από βιοψία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων (>54% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) φάνηκε να σχετίζεται με μεγαλύτερο βαθμό φλεγμονής του ήπατος, ενώ η υψηλή πρόσληψη λίπους με μικρότερο. Οι Vilar et al¹⁶ αξιολογώντας τις διαιτητικές συνήθειες 25 ασθενών με NAFLD μέσω τριών ανακλήσεων εικοσιτετράωρου σε διάστημα 12 μηνών, διαπίστωσαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη λίπους και μάλιστα όλων των τύπων λιπαρών οξέων και χαμηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων και πρωτεϊνών στους ασθενείς με NASH, συγκριτικά με τους ασθενείς με απλή στεάτωση. Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη¹⁷ αξιολόγησε τις διαιτητικές συνήθειες 63 παχύσαρκων Ιταλών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας, πρωτεΐνης και ζωικής πρωτεΐνης σχετίστηκε με μεγαλύτερο βαθμό ινσουλινοαντίστασης, ενώ η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων και ολικού λίπους σχετίστηκε με μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης, όπως αυτή αξιολογήθηκε από σχετικό δείκτη (NAFLD Fibrosis Score).

Η κατανάλωση φρουκτόζης έχει επίσης συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της NAFLD.¹⁸ Στη μελέτη των Abdelmalek et al¹⁹ αξιολογήθηκε η κατανάλωση

φρουκτόζης που προερχόταν από χυμούς φρούτων και αναψυκτικά σε 427 ενήλικα άτομα με ηπατική στεάτωση και ταξινομήθηκε σε μηδενική, μέτρια (<7 μερίδες/εβδομάδα) και υψηλή (>7 μερίδες/εβδομάδα). Στο σύνολο του δείγματος η υψηλή κατανάλωση φρουκτόζης σχετίστηκε με μικρότερο βαθμό ηπατικής στεάτωσης και μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης, ενώ σε εθελοντές ηλικίας >48 ετών σχετίστηκε θετικά με τον βαθμό ηπατικής φλεγμονής και ηπατοκυτταρικής διόγκωσης. Συνεπώς συνήθης κατανάλωση σημαντικής ποσότητας φρουκτόζης φαίνεται πως επιδεινώνει τον ηπατικό τραυματισμό και προωθεί την εξέλιξη της ίνωσης στη NAFLD.

Περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν και για τη σχέση του γλυκαιμικού δείκτη της διατροφής με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Σε μια συγχρονική μελέτη²⁰ σε δείγμα 247 φαινομενικά υγιών ατόμων, μετά από χρήση και ανάλυση ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, παρατηρήθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού ηπατικής στεάτωσης και του γλυκαιμικού δείκτη της διατροφής, ανεξάρτητα από τη συνολική πρόσληψη ενέργειας ή υδατανθράκων. Ο επιβαρυντικός ρόλος του υψηλού γλυκαιμικού δείκτη στην εμφάνιση της NAFLD ενδεχομένως οφείλεται στην αύξηση του οξειδωτικού στρες, το οποίο εμπλέκεται άμεσα στην παθογένεια της νόσου.²¹

Μικροθρεπτικά και άλλα συστατικά της διατροφής

Περιορισμένος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει τη συσχέτιση της πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών και την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD, έχουν κυρίως επικεντρώσει στα συστατικά με αντιοξειδωτική δράση και έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα δεδομένου ότι άλλες μελέτες έχουν βρει χαμηλότερες προσλήψεις βιταμινών Α, C και Ε σε άτομα με NAFLD συγκριτικά με αυτές αντίστοιχων μαρτύρων^{13,22} και άλλη τα ακριβώς αντίθετα.⁷ Παράλληλα, στη μελέτη των Allard et al¹² έγινε προσπάθεια εκτίμησης των διαιτητικών συνηθειών ασθενών με ηπατική νόσο, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου (ελάχιστα ευρήματα, απλή στεάτωση και NASH). Μετά την επεξεργασία των διατροφικών δεδομένων από επταήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων φάνηκε ότι η πρόσληψη των διαφόρων μικροθρεπτικών συστατικών δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις τρεις ομάδες της μελέτης. Επιπλέον, η πρόσληψη των περισσότερων θρεπτικών συστατικών ήταν πολύ κοντά στις συνιστώμενες προσλήψεις, εκτός από την πρόσληψη βιταμίνης Ε, όπου η μέση πρόσληψη ήταν χαμηλότερη από τη συνιστώμε-

νη, και της βιταμίνης Α, της οποίας η μέση πρόσληψη ήταν σημαντικά υψηλότερη της συνιστώμενης και στις τρεις ομάδες της μελέτης.

Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα συσχετίζουν και την πρόσληψη καφεΐνης με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD. Ο προστατευτικός ρόλος της καφεΐνης στην ηπατική νόσο έχει διερευνηθεί εδώ και αρκετά χρόνια, με τις πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές να προτείνουν ότι η κατανάλωση καφεΐνης σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο αύξησης των ηπατικών τρανσαμινασών²³ και εμφάνισης κίρρωσης του ήπατος,²⁴ ενώ πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις συσχετίζουν την κατανάλωση καφεΐνης με μείωση στην εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ηπατίτιδα C²⁵ και με μειωμένο κίνδυνο για ηπατοκυτταρικό καρκίνο.²⁶ Στη μελέτη των Molloy et al²⁷ έγινε προσπάθεια αξιολόγησης της πρόσληψης καφεΐνης με χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και συσχέτισής της με την παρουσία και τη σοβαρότητα της NAFLD σε δείγμα 306 ατόμων. Η διάγνωση της νόσου έγινε υπερηχογραφικά και στους ασθενείς διενεργήθηκε επιπλέον βιοψία ήπατος για να καθοριστεί το στάδιο της νόσου (απλή στεάτωση, NASH σταδίου 0–1 και NASH σταδίου 2–4). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς με απλή στεάτωση είχαν σημαντικά χαμηλότερη πρόσληψη καφεΐνης συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες και οι ασθενείς με NASH σταδίου 0–1 είχαν σημαντικά χαμηλότερη πρόσληψη καφεΐνης σε σχέση με τους ασθενείς με απλή στεάτωση.

Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που έχουν συσχετίσει την πρόσληψη χολίνης με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD. Η χολίνη εμφανίζει ποικίλες λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό με κυριότερες την παραγωγή ακετυλχολίνης και βεταΐνης, ενώ αποτελεί επίσης δομικό συστατικό της φωσφατιδυλχολίνης, η οποία είναι απαραίτητη για την έκκριση των VLDL και την έξοδο του λίπους από τα ηπατοκύτταρα. Μελέτες δείχνουν ότι υγιείς εθελοντές, που ακολούθησαν μια διατροφή χαμηλή σε χολίνη, εμφάνισαν λιπώδες ήπαρ και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, ενώ τα αποτελέσματα αυτά άρθηκαν όταν η χολίνη επανεισήχθη στη διατροφή τους.²⁸ Επιπλέον, έχει φανεί ότι η NAFLD που εμφανίζεται σε ασθενείς με ολική παρεντερική διατροφή σχετίζεται με ανεπάρκεια χολίνης, δεδομένου ότι τα περισσότερα διαλύματα αμινοξέων-γλυκόζης που χρησιμοποιούνται είναι ελεύθερα χολίνης, και μπορεί να προληφθεί με συμπληρωματική χορήγηση χολίνης ή φωσφατιδυλχολίνης.^{29,30} Πρόσφατα μια επιδημιολογική μελέτη³¹ στην οποία συμμετείχαν 664 ασθενείς με ηπα-

τική στεάτωση, αξιολόγησε τη διαιτητική πρόσληψη χολίνης και τη συσχέτισε με τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου, όπως αυτή αξιολογήθηκε με βιοψία ήπατος.³¹ Η ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη χολίνης (<50% AI) συσχετίστηκε με μεγαλύτερο βαθμό ηπατικής ίνωσης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες του δείγματος, κάτι που δεν φάνηκε να ισχύει στους άνδρες, στα παιδιά και στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Συσχέτιση ομάδων τροφίμων, τροφίμων και ποτών με την πιθανότητα παρουσίας NAFLD

Ένας μικρός αριθμός δεδομένων έχει συσχετίσει την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων και ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD. Οι υπάρχουσες μελέτες σε ανθρώπους περιλαμβάνουν περιορισμένα στοιχεία για την κατανάλωση κρέατος, καφέ και κρασιού, ενώ εκτενέστερα έχει διερευνηθεί η επίδραση της κατανάλωσης σακχαρούχων αναψυκτικών στην πιθανότητα παρουσίας της νόσου.

Ομάδα κρέατος

Στη μελέτη των Zelber-Sagi et al⁶ οι ερευνητές επέκτειναν την ανάλυση των δεδομένων από τα ερωτηματολόγια κατανάλωσης τροφίμων, δίνοντας πληροφορίες και για ομάδες τροφίμων και τη σχέση τους με τη NAFLD. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι η αυξημένη κατανάλωση όλων των τύπων κρέατος, όπως αυτή αποτυπώθηκε από την πρόσληψη αντίστοιχων πρωτεϊνών, σχετιζόταν με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD (αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης κρέατος κατά 19,8 g/ημέρα σχετίστηκε με 37% μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας NAFLD, ενώ η κατανάλωση πρωτεΐνης από ψάρια πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα έτεινε να μειώνει την πιθανότητα παρουσίας της νόσου, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος και ενεργειακής πρόσληψης.

Σακχαρούχα αναψυκτικά

Επίσης, στη μελέτη των Zelber-Sagi et al⁶ παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με NAFLD έτειναν να καταναλώνουν περισσότερα αναψυκτικά, και μάλιστα τη διπλάσια ποσότητα υδατανθράκων από αυτά, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Αντίστοιχα, οι Ouyang et al³² έδειξαν ότι 49 ασθενείς με NAFLD καταλάωναν διπλάσια ποσότητα φρουκτόζης από σακχαρούχα ροφήματα σε σχέση με 24 υγιείς μάρτυρες, ενώ σύμφωνα με τα αποτελέσματα βιοψίας ήπατος η συγκέντρωση των ενζύμων εξωκίνωση (ένζυμο που συμμετέχει στον μεταβολισμό της φρουκτόζης) και συνθάση των λιπαρών οξέων (ένζυμο που συμμετέχει στη de novo λιπογένε-

ση) ήταν υψηλότερη στο ήπαρ των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς (P<0,05). Στην έρευνα των Assy et al³³ οι διατροφικές συνήθειες 31 ασθενών με NAFLD, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω ερωτηματολογίου κατανάλωσης τροφίμων, συγκρίθηκαν με αυτές 30 υγιών εθελοντών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 80% των ασθενών κατανάλωνε υπερβολική ποσότητα αναψυκτικών (>50 g ζάχαρης/ημέρα), σε αντίθεση με μόνο το 20% των υγιών μαρτύρων. Συγκρινόμενη με άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σύστασης της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας, η κατανάλωση αναψυκτικών ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας που ήταν ικανός να προβλέψει την παρουσία λιπώδους διήθησης του ήπατος στο 82,5% του συνόλου του δείγματος. Αντίστοιχα αποτελέσματα είχε και μια πιο πρόσφατη μελέτη με δείγμα 60 ασθενών με NAFLD και 30 υγιών μαρτύρων, σύμφωνα με την οποία το 80% των ασθενών παρουσίαζε υπερβολική κατανάλωση αναψυκτικών (>500 mL/ημέρα) ενώ αντίστοιχη πρόσληψη εμφάνισε μόνο το 17% των υγιών ατόμων.³⁴ Η κατανάλωση αναψυκτικών μπορούσε να προβλέψει την παρουσία λιπώδους ήπατος ανεξάρτητα από την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου, τον βαθμό ινσουλινοαντίστασης και τα επίπεδα της CRP.

Καφές

Πέραν των δεδομένων που διερευνούν τη συσχέτιση της πρόσληψης καφεΐνης με την παρουσία της NAFLD και έχουν ήδη αναφερθεί, σε μια επιδημιολογική μελέτη με δείγμα 157 ασθενών με NAFLD και 153 υγιών μαρτύρων αξιολογήθηκε η πρόσληψη καφέ (φλιτζάνια ανά ημέρα) και συσχετίστηκε με τον βαθμό ηπατικής στεάτωσης.³⁵ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κατανάλωση καφέ ανάμεσα στους ασθενείς με NAFLD και τους υγιείς μάρτυρες δεδομένου ότι και οι δύο ομάδες καταλάωναν κατά μέσον όρο 2 φλιτζάνια καφέ ημερησίως. Ωστόσο, η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε αρνητικά με τον βαθμό ηπατικής στεάτωσης, όπως αυτός αξιολογήθηκε με χρήση του δείκτη BLS (Bright Liver Score).

Κρασί

Ενώ με τα σημερινά δεδομένα η σύσταση για ασθενείς με NAFLD είναι να αποφεύγουν το αλκοόλ, δεδομένου ότι η υπερκατανάλωσή του αποδεδειγμένα σχετίζεται με την αλκοολική ηπατική νόσο, διάφορες επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου,³⁶ σακχαρώδους διαβήτη³⁷ και στεφανιαίας νόσου,³⁸ δηλαδή παθολογικών καταστάσεων

που σχετίζονται στενά με τη NAFLD. Στη μελέτη των Dunn et al³⁹ έγινε μια προσπάθεια αξιολόγησης της κατανάλωσης αλκοόλ και συσχέτισής της με την πιθανότητα παρουσίας της NAFLD, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω των τιμών της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μόνο η μέτρια κατανάλωση κρασιού (115 mL/ημέρα) σχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας NAFLD. Πιο συγκεκριμένα όταν ως όριο των επιπέδων της ALT για τη διάγνωση της νόσου χρησιμοποιήθηκε η τιμή 43 U/l, η μέτρια κατανάλωση κρασιού σχετίστηκε με 85% μικρότερη πιθανότητα παρουσίας της νόσου (ΣΛ=0,15, 95% ΔΕ=0,05–0,49), ενώ όταν ως όριο των επιπέδων της ALT χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές 30U/l για τους άνδρες και 19 U/l για τις γυναίκες, η μέτρια κατανάλωση κρασιού σχετίστηκε με 49% μικρότερη πιθανότητα παρουσίας της νόσου (ΣΛ=0,51, 95% ΔΕ=0,33–0,79). Ωστόσο, η διάγνωση της νόσου μέσω των επιπέδων των τρανσαμινασών έχει σοβαρούς μεθοδολογικούς περιορισμούς και τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν με επιφύλαξη.

Διατροφικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της NAFLD

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, επί του παρόντος δεν υπάρχει επίσημος αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της NAFLD και οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στη διαχείριση των σχετιζόμενων με τη νόσο παραγόντων κινδύνου, όπως του μεταβολικού συνδρόμου, της παχυσαρκίας, της αντίστασης στη ινσουλίνη, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, της υπερλιπιδαιμίας και του οξειδωτικού στρες. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα δεδομένα παρεμβατικών μελετών που δημοσιεύθηκαν έως και τον Μάιο του 2012 στις βάσεις δεδομένων Medline (Pubmed) και Scopus και αναφέρονται μόνο στη διατροφική διαχείριση της NAFLD ή της NASH. Πιο συγκεκριμένα αναλύονται κλινικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της δίαιτας ή του συνδυασμού δίαιτας και φυσικής δραστηριότητας στην απώλεια βάρους ασθενών με NAFLD ή NASH (πίνακας 1), καθώς και μελέτες που διερευνούν τη σύσταση της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά (πίνακας 2). Τέλος παρουσιάζονται μελέτες που ερευνούν την επίδραση μικροθρεπτικών συστατικών στη εξέλιξη της ασθένειας (πίνακας 3). Οι λέξεις και οι εκφράσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: «λιπώδες ήπαρ, NAFLD, NASH, NAFLD/NASH & απώλεια βάρους/τροποποίηση του τρόπου ζωής/άσκηση/φυσική δραστηριότητα/υποθερμιδική δίαιτα/δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων/

υδατάνθρακες/λίπος/πρωτεΐνες και συνδυασμοί αυτών». Οι μελέτες που αναφέρονται περιορίζονται σε παρεμβάσεις που έγιναν μόνο σε ανθρώπους.

Απώλεια βάρους μόνο με δίαιτα

Παρόλο που δεν είναι όλοι οι ασθενείς με NAFLD παχύσαρκοι, η παχυσαρκία θεωρείται ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου. Η απώλεια βάρους μέσω μείωσης της θερμιδικής πρόσληψης φαίνεται να είναι το πρώτο βήμα αντιμετώπισης της NAFLD, καθώς θεωρείται ότι οδηγεί σε μείωση της ηπατικής παροχής ελεύθερων λιπαρών οξέων, αύξηση της ινσουλινοευσαισθησίας και σε μείωση της φλεγμονής.

Το ακριβές ποσοστό απώλειας βάρους καθώς και το ενεργειακό έλλειμμα που απαιτείται για τη βελτίωση της NAFLD δεν έχουν πλήρως καθοριστεί. Φαίνεται ότι μία μέτρια απώλεια σωματικού βάρους, της τάξης του 5–10% οδηγεί σε βελτίωση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, γGT) και της ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR) (πίνακας 1^{40–43}). Ενδεχομένως μια πιο μέτρια απώλεια βάρους της τάξης των 3–5% να είναι εξίσου αποδοτική στη βελτίωση του ηπατικού προφίλ σύμφωνα με άλλες μελέτες.^{42,44} Αντίστοιχα, το ιδανικό ενεργειακό έλλειμμα για την ανάδειξη ηπατικής ανάκαμψης στους ασθενείς με NAFLD ή NASH δεν έχει διασαφηνιστεί. Συνήθως, οι γενικότερες συστάσεις για τη διατροφή εξατομικεύονται για την επίτευξη ενός ενεργειακού ελλείμματος 500–1000 Kcal ανά ημέρα, ανάλογα με το ΔΜΣ των ασθενών.⁴⁵ Ωστόσο, η υπερβολική απώλεια βάρους (>2 kg/εβδ.) λόγω αστίας μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της ιστολογίας του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης και της ίνωσης. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η ταχεία κινητοποίηση του λίπους αυξάνει τη διαθεσιμότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγώντας σε επιτάχυνση της διαδικασίας της φλεγμονής, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τους ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή κίρρωση.⁴⁶ Εντούτοις, σύμφωνα με τους Lin et al⁴¹ η εφαρμογή μίας πολύ χαμηλής σε θερμίδες δίαιτας είτε 800 Kcal είτε 450 kcal σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD δεν είχε διαφορές στην άλιπη μάζα σώματος στο τέλος της παρέμβασης (12 εβδομάδες), ενώ παρόμοια απώλεια σωματικού βάρους και ποσοστά θεραπείας (~16%) παρατηρήθηκαν και στις δύο ομάδες.⁴¹

Απώλεια βάρους και τροποποίηση της σύστασης της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά

Είναι γνωστό ότι οι δίαιτες πλούσιες σε υδατάνθρακες (CHO) οδηγούν σε αύξηση της κυκλοφορούσας

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Παρεμβάσεις με σκοπό την απώλεια βάρους μόνο με δίαιτα.

Μελέτη	Είδος μελέτης	Δείγμα (N/στάδιο νόσου)	Αριθμός ομάδων παρέμβασης	Είδος παρέμβασης	Διάρκεια	Σημαντικά ευρήματα/ Συμπεράσματα
Yamamoto, 2007 ⁴²	RCT	27 ασθενείς: 17 με NASH & 10 με απλή στεάτωση (προσδιορισμός με βιοψία)	2 ομάδες: Δίαιτα: N=12 (9 NASH, 3 στεάτωση) Ελέγχου: N=6 (2 NASH, 4 στεάτωση) χωρίς παρέμβαση	Δίαιτα: 30 kcal/kg ΣΒ/ημ., 20% FAT 1.1-1.2 γρ. PRO/kg ΣΒ/ημ., Fe <6 γρ/kg ΣΒ/ημ.). Ομάδα ελέγχου: καμία παρέμβαση	6 μήνες	Σε σχέση με το baseline: Ομάδα δίαιτας vs. Ομάδα ελέγχου Στους 3 μήνες: ΣΒ ↓3.2%, ALT ↓45% & AST ↓34%, ↓ φερριτίνη Στους 6 μήνες: ΣΒ ↓4,8%, ALT ↓60%, AST ↓52%, ↓↓ φερριτίνη
Elias, 2010 ⁴⁰	UCT	31 παχύσαρκοι (ΔΜΣ>25 kg/m ²) με NAFLD (προσδιορισμός βιοχημικά, αξονική τομογραφία και βιοψία)	2 ομάδες: 17 προσκολλημένοι στη δίαιτα (ομάδα 1) & 14 μη προσκολλημένοι (ομάδα 2)	Όλοι ↓ 500-1000 Kcal/ημ (55% CHO, 30% FAT, 15% PRO) → προσκολλημένοι στη δίαιτα → όταν στους 6 μήνες η ↓ βάρους ήταν ≥5% & μη προσκολλημένοι όταν <5%.	6 μήνες	Ομάδα 1 vs. Ομάδα 2 >↓ θερμίδων, ≥5% απώλεια ΣΒ, ↓ SFA ↓ ALT, GGT, HOMA-IR, ↓ σπλαγγχνικό λίπος, ↑ HDL, ↓ πυκνότητα ηπατικού παρεγχύματος
Lin, 2009 ⁴¹	UCT	132 παχύσαρκοι (ΔΜΣ>30 kg/m ²) 83 με NAFLD μετά από υπερηχογραφήκη εξέταση	1:1 τυχαιοποίηση σε 2 ομάδες υποθερμιδικής δίαιτας (VLCD)	Όλοι 2 εβδομάδες σε δίαιτα 1200 Kcal → όσοι ολοκλήρωσαν τυχαιοποίηση σε: 1η ομάδα: 450kcal (VLCD450) 2η ομάδα: 800Kcal (VLCD800)	12 εβδ.	72% των ατόμων ολοκλήρωσαν τη μελέτη VLCD450 έναντι VLCD800 όχι διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων στο ΣΒ, περιφέρεια μέσης, ΑΠ, GLU Οι 83/93 παχύσαρκους με NAFLD στην αρχή της μελέτης, οι 15 (16,1%) θεραπεύτηκαν πλήρως ως προς τη NAFLD στο τέλος της παρέμβασης. Ο ρυθμός βελτίωσης ήταν 41,5% στην VLCD450 ομάδα και 50% στην VLCD800 ομάδα
De Luis, 2008 ⁴³	UCT	142 συνολικά παχύσαρκοι (ΔΜΣ≥30 kg/m ²) 30 παχύσαρκοι (ΔΜΣ≥30 kg/m ²) & ALT ≥43 U/L → NAFLD (όχι ιστολογική διάγνωση)	1η ομάδα: ΔΜΣ≥30 kg/m ² (ομάδα ελέγχου) 2η ομάδα: ΔΜΣ≥30 kg/m ² & ALT ≥43 U/L (ομάδα NAFLD)	2 εβδ. διατήρηση βάρους προ παρέμβασης → όλοι λήψη υποθερμιδικής δίαιτας 1520 Kcal (52% CHO, 25% FAT, 23% PRO) για 3 μήνες	3 μήνες	Στους 3 μήνες +οι 2 ομάδες: • ↓ ΣΒ, HOMA, ινσουλίνη, ALT, AST, GGT • ↓ ενέργειας, CHO, FAT -όχι PRO Στους 3 μήνες η ομάδα NAFLD είχε > ↓ σε HOMA-IR & ινσουλίνη vs. ομάδα ελέγχου

UCT=μη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, RCT=τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, ΔΜΣ=Δείκτης Μάζας Σώματος, NAFLD: Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, NASH=μη αλκοολικής αιτιολογίας στεατοηπατίτιδα, Kcal=χλιοθερμίδες, ημ.=ημέρα, CHO=υδατάνθρακες, FAT=λίπος, PRO=πρωτεΐνες, ΣΒ= σωματικό βάρος, SFA=κορεσμένα λιπαρά οξέα, ALT=Τρανσαμινάση της αλανίνης, AST=Ασπартική τρανσαμινάση, GGT=γ-γλουταμυλτρανσφεράση, Fe=σίδηρος ορού, ΑΠ=Αρτηριακή πίεση, GLU=γλυκόζη ορού, HOMA-IR=μοντέλο αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, HDL=λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, VLCD=πολύ χαμηλή σε θερμίδες δίαιτα, N=μέγεθος δείγματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Παρεμβάσεις με έμφραση στη σύσταση διαίτας

Μελέτη	Είδος μελέτης	Δείγμα (N/στάδιο νόσου)	Αριθμός ομάδων παρέμβασης	Είδος παρέμβασης	Διάρκεια	Σημαντικά ευρήματα/ Συμπεράσματα
Arefhosseini, 2011 ⁴⁹	RCT Διπλά τυφλή	44 υπέρβαροι (ΔΜΣ~28-29 kg/m ²) με NAFLD (υπερηχογραφικός έλεγχος)	Τυχοποίηση σε 2 ομάδες με χορήγηση 2 υποθερμιδικών διαιτών (-500 Kcal/ημ από τις βασικές ενεργειακές απαιτήσεις ανά άτομο)	Δίαιτα 1: Συνήθης διατροφή (55% CHO, 25% FAT, 20% PRO) Δίαιτα 2: Διαιτικό τύπου δίαιτα (40% CHO, 40% FAT, 20% PRO)	6 εβδ.	Και οι 2 δίαιτες: ↓ ΣΒ (ΑΛΛΑ όχι κάτω του 5% του αρχικού ΣΒ → απώλεια 1,82-2,45 kg συνολικά στις 6 εβδ) ανάλογη ↓ ηπατικών ενζύμων ανάλογη βελτίωση ηπατικής στεάτωσης Δίαιτα 2 έναντι Δίαιτας 1 μείωση ηπατικών TG μεγαλύτερη μείωση ΣΒ Άτομα με NAFLD: Δίαιτα χαμηλή σε fat → ↓ ΣΒ & ALT- AST Δίαιτα χαμηλή σε CHO → ↓ ΣΒ & ALT αλλά όχι AST Σε όλους τους ασθενείς: ↓ 5% ΣΒ, ↓ HOMA-IR & ινσουλίνη
de Luis, 2010 ⁴⁴	RCT	162 συνολικά παχύσαρκοι (ΔΜΣ≥30 kg/m ²) 28 παχύσαρκοι (ΔΜΣ≥30 kg/m ²) με ALT ≥43U/l L≥NAFLD (όχι ιστολογική διάγνωση)	Τυχοποίηση σε 2 ομάδες: 1: δίαιτα χαμηλή σε λίπος 2: δίαιτα χαμηλή σε CHO	Όλοι 2 εβδ. διατήρηση βάρους προ παρέμβασης → Ομάδα 1: 1500 Kcal/ημ., 53% CHO, 20% PRO, 27% FAT Ομάδα 2: 1507 Kcal/ημ., 38% CHO, 26% PRO, 36% FAT	3 μήνες	
Browning, 2011 ⁵⁰	UCT	18 παχύσαρκοι (ΔΜΣ~35 ± 7 kg/m ²) με NAFLD (προσδιορισμός 14/18 με βιοψία)	Ημι-τυχοποίηση σε 2 ομάδες: 1: δίαιτα με περιορισμό CHO 2: δίαιτα με περιορισμό θερμίδων	Ομάδα 1: <20 γρ/ημ. CHO → εκπαίδευση με διαιτολόγο → 7 ημ. δίαιτα μόνιτους → 7 ημ. φαγητό από μεταβολική κουζίνα Ομάδα 2: 4ήμερη καταγραφή φαγητού προ έναρξης μελέτης → 14 ημ. φαγητό από μεταβολική κουζίνα με Ενέργεια=1200 Kcal/ημ. ♂ & 1500 kcal/ημ. ♀	2 εβδ.	Ανάλογη ↓ στο ΣΒ και στις συγκεντρώσεις AST και στις 2 ομάδες Όχι αλλαγή σε ALT ΟΜΩΣ: Σημαντική ↓ ηπατικών TG κατά 55% στην ομάδα 1 σε σχέση με την ομάδα 2 που παρουσίασε ↓ κατά 28%
Tendler, 2007 ⁴⁸	Πιλοτική	5 παχύσαρκοι (ΔΜΣ ~36,4 kg/m ² με NAFLD - (προσδιορισμός μέσω βιοψίας)	1 ομάδα: περιορισμός CHO <20 γρ/ημ.) - χορήγηση διατροφικού συμπληρώματος (πολυβιταμινούχο σκεύασμα, συμπληρώμα απαραίτητων λιπαρών οξέων και χρωμίου) για 6 μήνες.	Απερίοριστη κατανάλωση σε κρέας (μσχάρι, χοιρινό, κοτόπουλο, γαλοπούλα, ψάρι, οστρακοειδή) και αυγά, τυριά (4 oz/ημ~120 γρ/ημ), σαλάτα (2 φλιτζ/ημ), χαμηλά σε CHO οπωροκητενικά (1 φλιτζ/ημ)-Χωρίς προκαθορισμένο όριο θερμιδικής πρόσληψης - κατανάλωση φαγητού μέχρι να χορτάσουν	24 εβδ.	ΔΜΣ ↓3.6% ALT ↓52%, AST ↓42% 4 στις 5 βιοψίες έδειξαν βελτίωση στους 6 μ μετά την παρέμβαση

UCT=μη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, RCT=τυχοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, ΔΜΣ=δείκτης Μάζας Σώματος, NAFLD: Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, Kcal= χιλιοθερμίδες, ημ.=ημέρα, CHO=υδατάνθρακες, FAT= λίπος, PRO= πρωτεΐνες, ΣΒ=σωματικό βάρος, ALT=Τρανσαμινάση της αλανίνης, AST=Ασπάρτική τρανσαμινάση, GGT=γ-γλουταμυλτρανσφεράση, TG=τριγλυκερίδια ορού, HOMA-IR=μοντέλο αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, N=μέγεθος δείγματος

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Παρεμβάσεις με σκοπό την απώλεια βάρους με συνδυασμό δίαιτας και άσκησης

Μ/τη	Είδος μελέτης	Δείγμα (N/στάδιο νόσου)	Αριθμός ομάδων παρέμβασης	Είδος παρέμβασης	Διάρκεια	Σημαντικά ευρήματα/ Συμπεράσματα
Promrat, 2010 ⁵³	RCT	31 υπέρβαροι & παχύσαρκοι με NASH (προσδιορισμός με βιοψία)	Τυχαιοποίηση σε 2 ομάδες: 1: τροποποίηση του τρόπου ζωής → στόχος: ↓ ΣΒ 2 (ελέγχου): εκπαίδευση για υγιεινή διατροφή/ NASH/άσκηση	1η ομάδα: Δίαιτα: στόχος ↓ 7–10% ΣΒ στους 6 μήνες διατήρηση για 6 μ. Άσκηση: 200 min/εβδ. μέτριας έντασης άσκηση για 6 μ Συμπεριφορά: αυτο-παρακολούθηση, καταγραφή φαγητού & άσκησης → έλεγχος από ειδικούς/εβδ.	48 εβδομάδες	Συμμετέχοντες με ↓ ΣΒ>7% vs. συμμετέχοντες με ↓ ΣΒ<7%: Βελτίωση: • στεάτωσης • σκορ ιστολογικής δραστηριότητας ήπατος (NAS) • παρεγχυματικής φλεγμονής • ίνωσης Υψηλό ποσοστό ολοκλήρωσης της μελέτης (97%)
Baba, 2006 ⁵⁵	UCT	65 ασθενείς με NASH (43/65 παχύσαρκοι) (προσδιορισμός με υπέρηχο & βιοψία)	Όλοι οι ασθενείς έκαναν άσκηση ενώ οι παχύσαρκοι+δίαιτα	Δίαιτα: (Μόνο τα παχύσαρκα άτομα): 25 Kcal/kg ΙΣΒ (60% CHO, 20% FAT, 20% PRO, 200 mg CHOL) Άσκηση: Γρήγορο περπάτημα, τρέξιμο ή ρυθμική αεροβική άσκηση με μουςική → 45 min/ημ. για 5 ημ/εβδ. (ΜΚΣ=60–70% για 20 min (ΜΚΣ=220-ηλικία)	3 μήνες	59/65 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη - 44/59 συμμορφώθηκαν με το πρόγραμμα άσκησης και 15/59 δεν συμμορφώθηκαν Συμμόρφωση με την άσκηση vs μη συμμόρφωση ↓ AST & ALT ↓ 3,1 Kg σε παχύσαρκους (↓4–4,5% ΣΒ → ↓50% ALT) περιφέρεια μέσης & WHR Καμία αλλαγή στα επίπεδα ALT/AST στα άτομα που δεν ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα άσκησης
Thomas, 2006 ⁵⁶	UCT	10 παχύσαρκοι ασθενείς με NAFLD (προσδιορισμός με MRS & MRI)	Παρέμβαση σε όλους τους ασθενείς → τροποποίηση του τρόπου ζωής (άσκηση & δίαιτα) → ↓ 5–10% του ΣΒ	Δίαιτα: (-500 Kcal) → (46±4% CHO, 35±3% FAT, 18±1% PRO) Άσκηση: περπάτημα 10.000 βήματα/ημ.	6 μήνες	Σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη ↓ του ηπατικού λίπους & στη ↓ ενδοκοιλιακού και υποδόριου κοιλιακού λίπους Βελτίωση σε ALT/AST/GGT → συσχετίστηκε με βελτίωση ενδοκοιλιακού λίπους και όχι με αλλαγές ηπατικού λίπους
Cinar, 2006 ⁵⁷	UCT	27 ασθενείς με NAFLD (βιοχημική & ιστολογική διάγνωση)	Παρέμβαση σε όλους τους ασθενείς → τροποποίηση του τρόπου ζωής (άσκηση & δίαιτα) → ↓ 5–10% του ΣΒ	Δίαιτα: 25 Kcal/kg ΙΒΣ (3 γεύματα/ημ. (60% CHO, 15% PRO, 25% FAT) Άσκηση: περπάτημα & τρέξιμο για 20 min–2 φορές/ημ.	36–49 μήνες	όχι αλλαγή στο ΔΜΣ στατιστικά σημαντική ↓ ηπατικών ενζύμων (ALT/AST) στους 12 και στους 36 μήνες
Catalano, 2008 ⁵⁸	UCT	50 ασθενείς με NAFLD (προσδιορισμός κλινικά & με υπέρηχο)	Παρέμβαση σε όλους τους ασθενείς → μετρίως υποθερμιδική μεσογειακού τύπου δίαιτα → σταδιακή ↓ 5% του ΣΒ	Δίαιτα: διατροφικές συμβουλές για επαρκή πρόσληψη θερμίδων → (26±3% FAT, 55±3% CHO, 19±2% PRO) Άσκηση: περπάτημα 10.000 βήματα/ημ.	6 μήνες	Σημαντική ↓ ηπατικής ηχογένειας [αξιολόγηση με τον δείκτη Bright Liver Score (BLS)] σε συνδυασμό με ↓ ΣΒ, ΔΜΣ, HOMA-IR

(συνεχίζεται)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. (συνέχεια)

Μ/η	Είδος μελέτης	Δείγμα (Ν/στάδιο νόσου)	Αριθμός ομάδων παρέμβασης	Είδος παρέμβασης	Διάρκεια	Σημαντικά ευρήματα/ Συμπεράσματα
Shi-Ming Chen, 2008 ⁵⁴	Ένθετη μελέτη Ασθενών-μαρτύρων σε προοπτική μελέτη	54 ασθενείς με NAFLD (προσδιορισμός με υπερηχογράφημα)	3 ομάδες παρέμβασης: 1: διαίτα+άσκηση (n=16) 2: άσκηση (n=23) 3: ομάδα ελέγχου (n=15)	Δίαιτα: 25 Kcal/ΣΒ (πρόσληψη θερμίδων 1200–1500 Kcal) Άσκηση: 1 ώρα 2 φορές/εβδ. για 10 εβδ. άσκηση σε σταθεμμένο ποδηλάτο	10 εβδ.	Ομάδα 1 έναντι ομάδας 2 Μεγαλύτερη ↓ σε ΔΜΣ, ΣΒ, περιφέρεια μέσης, περιφέρεια ισχίου, TCHOL, ALT, GGT Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη
Oza, 2009 ⁵²	Πιλοτική	67 ασθενείς με NAFLD (προσδιορισμός με υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία)	Σε όλους του ασθενείς παρέμβαση τροποποίησης του τρόπου ζωής (άσκηση & διαίτα) στο σπίτι με σκοπό ↓ 5% του ΣΒ	Δίαιτα: τυποποιημένες διατροφικές συμβουλές για επαρκή πρόσληψη θερμίδων (Ενέργεια=ΣΒx25–30 Kcal → συνάντηση με διατολόγο κάθε 3 μήνες για ↓ λίπους στο ήπαρ) Άσκηση: 23 μεταβολικά ισοδύναμα (METs)_ώρες/εβδομάδα (σωματική δραστηριότητα) + 4 METs_ώρες/εβδομάδα (άσκηση)*	6 μήνες	22 ασθενείς (32,8%) ολοκλήρωσαν την 6μηνη παρέμβαση 19/22 ασθενείς (86,4%) vs. baseline: βελτίωση ΣΒ, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, ΣΑΠ, ↓ σπλαγγνικού λίπους Αρχικά 23/61 άτομα είχαν μεταβολικό σύνδρομο → μετά την 6μηνη παρέμβαση 2/23 εξακολούθησαν να έχουν μεταβολικό σύνδρομο
Huang, 2005 ⁵⁹	Πιλοτική	23 ασθενείς (ΔΜΣ>25 kg/m ²) με NASH (προσδιορισμός με βιοψία)	Μία παρέμβαση σε όλους τους ασθενείς Στόχος: ↓ IR & ΣΒ	Δίαιτα: 40–45% CHO (έμφαση σε σύνθετους CHO), 35–40% FAT (έμφαση σε μόνο- & πολυακόρεστα λιπαρά οξέα), 15–20% PRO/συμπεριφορική παρέμβαση: συνεδρίες με διατολόγο/ομαδικές συνεδρίες Άσκηση: 70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας	12 μήνες	16/23 ασθενείς ολοκλήρωσαν την παρέμβαση μη στατιστικά σημαντική ↓ ηπατικών ενζύμων 9/16 ασθενείς → ιστολογική βελτίωση ενώ 6/16 → σταθεροί ιστολογικά

RCT= τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, UCT=μη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, MRI/MRS=Μαγνητική Τομογραφία/Φασματοσκοπία, NAFLD: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, NASH=μη αλκοολικής αιτιολογίας στεατοηπατίτιδα, ΔΜΣ=Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΒ=σωματικό βάρος, ΙΣΒ=ιδανικό σωματικό βάρος, WHR=περιφέρεια μέσης/ισχίου, Kcal=χλιοθερίδες, ημ.=ημέρα, CHO=υδατάνδρακες, FAT=λίπος, PRO=πρωτεΐνες, SFA=κορεσμένα λιπαρά οξέα, ALI=Τρανσαμινάση της αλανίνης, AST=Ασπαρτική τρανσαμινάση, GGT=γ-γλουταμυλτρανσφεράση, TG=τριγλυκερίδια ορού, TCHOL=ολική χοληστερόλη ορού, HOMA-β= μοντέλο αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, N=μέγεθος δείγματος, MKS=Μέγιστη καρδιακή συχνότητα, BLS=Bright liver score, δείκτης ηπατικής ηχογένειας// * Ως φυσική δραστηριότητα ορίζεται η κατανάλωση ενέργειας για μετακίνηση - δουλειές σπιτιού, κηπουρική, περπάτημα, ανέβασμα σκάλας κ.ά. ενώ ως άσκηση ορίζεται η σκόπιμη και προγραμματισμένη κατανάλωση ενέργειας με σκοπό τη βελτίωση της φυσικής κατάστασης του ατόμου ή άλλα οφέλη για την υγεία.

ινσουλίνης, γεγονός που συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων τριακυλογλυκερολών και στη μείωση των επιπέδων HDL.⁴⁷ Αναφορικά με την επίδραση της σύστασης της διαίτας στους ασθενείς με NAFLD ή NASH τα δεδομένα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα (πίνακας 2^{44,48-50}).

Δύο μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση κετογονικού τύπου διαίτας (υδατάνθρακες <20 g/ημέρα) σε ασθενείς με NAFLD^{48,50} δείχνοντας βελτίωση της στεάτωσης και της φλεγμονής ή και μείωση των ηπατικών τριγλυκεριδίων, αντίστοιχα. Ωστόσο, η χρησιμότητα και η σκοπιμότητα τέτοιου τύπου διαιτών φαίνεται να αμφισβητείται σε ασθενείς με NAFLD, εφόσον η συμμόρφωση του ασθενούς κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική.⁵¹

Μια μετρίου βαθμού μείωση της περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες στη διαίτα μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της NAFLD, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές από την επίδραση μιας διαίτας χαμηλής σε λίπος. Στη παρούσα ανασκόπηση δύο,^{44,49} από τις τέσσερις μελέτες^{44,48-50} που συνέκριναν την επίδραση μιας υποθερμιδικής διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε CHO (μέση ενέργεια από CHO~40%) και υψηλής σε λίπος (μέση ενέργεια από λίπος~40%) με μια υποθερμιδική διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε CHO και χαμηλής σε λίπος σε ασθενείς με NAFLD, κατέληξαν ότι και οι δύο τύποι υποθερμιδικών διαιτών, ανεξαρτήτως της σύστασης σε μακροθρεπτικά συστατικά, μπορούν να βελτιώσουν την ηπατική λειτουργία. Μικρή υπεροχή εμφανίζουν οι δίαιτες χαμηλών CHO σε ό,τι αφορά στη μείωση των επιπέδων των ηπατικών τριγλυκεριδίων, ενώ τα δεδομένα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα σχετικά με την επίδρασή τους στα ηπατικά ένζυμα.

Απώλεια βάρους με συνδυασμό διαίτας και άσκησης

Η άσκηση θεωρείται ότι βελτιώνει τη νόσο, καθώς αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση και βελτιώνει την περιφερική ινσουλινοευαισθησία. Οι μελέτες που διερευνούν την επίδραση της διαίτας σε συνδυασμό με την άσκηση φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 3.⁵²⁻⁵⁹ Στην πλειοψηφία των μελετών αξιολογήθηκε περισσότερο ο βαθμός βελτίωσης των αμινοτρανσφερασών ορού, παρά οι ιστοπαθολογικές βελτιώσεις, ενώ σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώνεται κάποιο πρόσθετο όφελος της άσκησης πέραν της συμβολής της στην απώλεια βάρους και τα οφέλη αυτής σε σχέση με τη NAFLD.

Διατροφικές παρεμβάσεις για μείωση της πρόσληψης φρουκτόζης

Τα αποτελέσματα από παρεμβάσεις που αφορούν στη μείωση της πρόσληψης φρουκτόζης σε ασθενείς με NAFLD είναι πολύ πρόσφατα γι' αυτό και θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή. Μία πολύ πρόσφατη πιλοτική μελέτη των Volynets et al⁶⁰ προσπάθησε να διερευνήσει εάν η μείωση της προσλαμβανόμενης διαιτητικής φρουκτόζης θα είχε επίδραση σε βιοχημικούς ηπατικούς δείκτες καθώς και σε δείκτες βακτηριακής ανάπτυξης, δεδομένου ότι οι ασθενείς με NAFLD παρουσιάζουν διαταραχή της εντερικής τους μικροχλωρίδας, παρατεταμένο χρόνο διέλευσης του περιεχομένου από το λεπτό έντερο, καθώς και υψηλό ποσοστό αιθανόλης στην αναπνοή τους.^{9,61} Οι συμμετέχοντες στη μελέτη καθοδηγήθηκαν να μειώσουν την πρόσληψη φρουκτόζης κατά 50% της αρχικής κατανάλωσής τους και η παρέμβαση διήρκεσε 6 μήνες. Στο τέλος της μελέτης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του δείκτη μάζας σώματος, της περιεκτικότητας λίπους στο ήπαρ, των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, όχι της γGT), των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και ουρικού οξέος, ενώ δεν υπήρξε καμία αλλαγή στον χρόνο διέλευσης του περιεχομένου από το λεπτό έντερο, καθώς και στο ποσοστό αιθανόλης στην αναπνοή των ασθενών. Ωστόσο δεν καθίσταται σαφές εάν τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται στην παράλληλη απώλεια βάρους των συμμετεχόντων ή στη μείωση των επιπέδων φρουκτόζης αυτής καθ' αυτής.

Διατροφικές παρεμβάσεις με έμφαση σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά

Δεδομένης της συμμετοχής της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες στους υποκείμενους μηχανισμούς παθοφυσιολογίας της NAFLD, κάποια θρεπτικά συστατικά με αντιφλεγμονώδη ή αντιοξειδωτική δράση έχουν διερευνηθεί ως δυνητικοί θεραπευτικοί παράγοντες.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με NASH έχουν χαμηλότερα ηπατικά ω-3 και ω-6 PUFA. Οι Carapini et al⁶² διεξήγαγαν μια πιλοτική μελέτη, με συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων για να καθορίσουν τις επιδράσεις που αυτά έχουν στην NAFLD. Η μελέτη συμπεριέλαβε 42 ασθενείς με τη νόσο ως ομάδα παρέμβασης και 14 άτομα ως ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης, στην οποία χορηγήθηκαν από του στόματος συμπληρώματα ω-3 για διάστημα 1 έτους, παρατηρήθηκε τελικά βελτίωση στις αμινοτρανσφεράσες ορού και στην ηπατική στε-

άτωση, όπως αυτή μετρήθηκε μέσω υπερηχογραφήματος. Μια άλλη μελέτη⁶³ έδειξε ότι συμπληρωματική χορήγηση 2 g πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μέσω κάψουλας, οδήγησε σε βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, των επιπέδων TNF-α, καθώς και της διαγνωσμένης μέσω υπερήχου στεάτωσης. Λίγο αργότερα την ίδια χρονιά, οι Zhu et al⁶⁴ μέσω τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης διερεύνησαν την επίδραση της χορήγησης ω3 λιπαρών οξέων από φώκια, σε ασθενείς με NAFLD σχετιζόμενη με υπερλιπιδαιμία. Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα. Συμπληρωματική χορήγηση 2 γραμμαρίων ω-3 λιπαρών οξέων 3 φορές την ημέρα οδήγησε σε μείωση των κλινικών συμπτωμάτων σχετιζόμενων με το ήπαρ (δυσφορία ή πόνος του ήπατος, αδυναμία, κοιλιακή διάταση, ναυτία), καθώς και των επιπέδων τριγλυκεριδίων και ALT, αλλά όχι των επιπέδων AST, γGT, HDL και ολικής χοληστερόλης, παρά την παρατηρούμενη πτωτική τάση. Επιπλέον, οι υπερηχογραφικές εκτιμήσεις τόσο στα άτομα που είχαν πλήρη ανάκαμψη όσο και σε εκείνα που παρουσίασαν βελτίωση της εικόνας του λιπώδους ήπατος, ήταν βελτιωμένες στην ομάδα που έλαβε συμπληρωματική χορήγηση ω-3. Συνεπώς, η σύσταση του λίπους της διατροφής φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει σημαντική οδό θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με NAFLD, έχοντας υπόψη ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση επί του θέματος.

Επιπρόσθετα, η βιταμίνη E και η βηταΐνη έχουν διερευνηθεί για την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της NAFLD λόγω της αντιοξειδωτικής τους ικανότητας. Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη των Sanyal et al⁶⁵ σε 84 ασθενείς με NASH χορηγήθηκαν 800 IU/ημ. βιταμίνης E για 96 ημέρες. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε βελτίωση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών και μείωση της ηπατικής στεάτωσης, αλλά όχι της ηπατικής ίνωσης και της φλεγμονής που συνδέεται με την εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ιστολογική βελτίωση μόνο στο 43% των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία, ενώ η NASH θεραπεύτηκε μόνο στο 36% (σημαντικά λιγότερο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε το φάρμακο πιογλιταζόνη). Επιπρόσθετα, μία πιλοτική μελέτη⁶⁶ διερευνώντας την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης E, παράλληλα με μια υγιεινή διατροφή σε ασθενείς με NASH απέτυχε να αναδείξει κάποιο θεραπευτικό όφελος. Ενδεχομένως, η αποκλειστική χορήγηση βιταμίνης E για τη θεραπεία της NASH να είναι αποτελεσματική μόνο στα αρχικά στάδια της νόσου, βελτιώνοντας βιοχημικά και κάποια ιστολογικά χαρακτηριστικά.

Δεν υπάρχει όμως οριστική απόδειξη ότι η βιταμίνη E μπορεί να βελτιώνει την ιστολογική εικόνα του ήπατος στους ανθρώπους, μέσω βελτίωσης της ίνωσης και της φλεγμονής. Πεδίο ενδιαφέροντος παρουσιάζει και ο συνδυασμός της βιταμίνης E με άλλα στοιχεία. Πρόσφατα, οι Foster et al⁶⁷ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας υπο-ανάλυσης της St. Francis Heart Study (τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή). Ο συνδυασμός χορήγησης ατορβαστατίνης (20 mg/day)/βιταμίνης E (1000 IU/day)/βιταμίνης C (1000 mg/day) σε 80 ασθενείς με NAFLD (διάγνωση με αξονική τομογραφία) έδειξε μείωση του επιπολασμού της ασθένειας κατά περίπου 70% με παράλληλη βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (μείωση κατά 30%). Ωστόσο, ο σχεδιασμός της συγκεκριμένης μελέτης δεν επιτρέπει τη διάκριση των αποτελεσμάτων σχετικά με την επίδραση του συνδυασμού των φαρμάκων ή της μεμονωμένης επίδρασης της βιταμίνης E. Λίγο παλαιότερα, οι Harrison et al⁶⁸ τυχαιοποιώντας 45 ασθενείς με NASH σε συνδυαστική θεραπεία vitamin E με βιταμίνη C (1000 IU/1000 mg/day) συγκριτικά με εικονική αγωγή για 6 μήνες έδειξαν βελτίωση της ηπατικής ίνωσης στα άτομα που ελάμβαναν τον συγκεκριμένο συνδυασμό.

Η βηταΐνη έχει δοκιμαστεί ως θεραπεία της NAFLD και NASH κυρίως σε μοντέλα ζώων και σε μικρές κλινικές δοκιμές, με ανάμικτα αποτελέσματα. Τα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα σε ό,τι αφορά σε ανθρώπους. Η ομάδα των Abdelmalek et al,^{69,70} διερεύνησαν κατά πόσο η χορήγηση 20 g/ημέρα άνυδρης βηταΐνης θα μπορούσε να βελτιώσει την ηπατική λειτουργία ασθενών με NASH χωρίς όμως να αναδείξουν κάποιο ουσιαστικό όφελος αυτής της παρέμβασης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Έπειτα από την ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τις διαιτητικές συνήθειες και την πιθανότητα εμφάνισης της NAFLD, καθώς και των διαφόρων μελετών παρέμβασης που εξετάζουν την επίδραση της διατροφής στη διαχείριση της νόσου φαίνεται ότι τόσο σε επίπεδο σχεδιασμού των ερευνών, όσο και σε επίπεδο των εξαγόμενων συμπερασμάτων απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τον ρόλο της διατροφής στην εμφάνιση της νόσου είναι κυρίως μελέτες ασθενών-μαρτύρων με αναδρομική συλλογή πληροφοριών και δεν αναδεικνύουν κάποια ξεκάθαρη επιβάρυνση συγκεκριμένων μακροθρεπτικών συστατικών ή υποκατηγοριών αυτών. Επιπλέον, στα πλαίσια της διερεύ-

νησης της σχέσης ανάμεσα στην πρόσληψη βιταμινών με αντιοξειδωτική δράση και της πιθανότητας παρουσίας της NAFLD, υπάρχουν αρκετά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Υπάρχει συνεπώς, ανάγκη διεξαγωγής μεγάλων προοπτικών μελετών για την ανάδειξη των διαιτητικών συνηθειών που ενδεχομένως συμβάλλουν στην ανάπτυξη της NAFLD.

Επιπλέον, οι μελέτες παρέμβασης για την αντιμετώπιση της νόσου παρουσιάζουν σημαντικά προβλήματα. Από τις συνολικά 16 μελέτες που ανασκοπήθηκαν σχετικά με τη διαχείριση βάρους των ασθενών με NAFLD με δίαιτα, άσκηση ή συνδυασμό και των δύο, μόνο 2 μελέτες^{42,53} είχαν ομάδες ελέγχου. Δύο μελέτες ανέφεραν υψηλό αριθμό εγκατάλειψης της παρέμβα-

σης^{52,55} και σε δύο μελέτες^{43,44} ο προσδιορισμός της NAFLD πραγματοποιήθηκε με βάσει τα επίπεδα της ALT ορού και χωρίς ιστολογική ή υπερηχογραφική επιβεβαίωση. Ωστόσο, φάνηκε ότι η απώλεια σωματικού βάρους αποτελεί το πρώτο βήμα αντιμετώπισης της NAFLD είτε επιτυγχάνεται μόνο με δίαιτα είτε με συνδυασμό δίαιτας και άσκησης, ενώ αναπάντητο παραμένει το ερώτημα εάν και κατά πόσο η σύσταση της δίαιτας κατέχει ουσιαστικό ρόλο στη διαχείριση της NAFLD. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι προκειμένου να διατυπωθούν με σαφήνεια συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ασθενών με NAFLD ή NASH απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

The effect of diet on the presence and management of non-alcoholic fatty liver disease

M. Georgoulis, Ch. Katsagoni, N. Tileli, M. Kontogianni

ABSTRACT Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a clinicopathologic entity with wide histological spectrum which includes both simple steatosis and steatohepatitis (NASH). NAFLD is considered as the hepatic manifestation of the metabolic syndrome and is strongly associated with cardiovascular disease, while the most prevailing mechanism underlying the pathogenesis of NAFLD is insulin resistance. Nutrition is considered as an important component of both the pathogenesis and the treatment of NAFLD. The purpose of this review is to present all the existing data correlating dietary habits with the incidence of NAFLD, as well as clinical studies that include treatment by dietary intervention. Studies that have explored the role of diet in the pathogenesis of NAFLD are mainly case-control studies with retrospective data collection and do not reveal any prominent benefit or deficit of any of the macronutrients or their subclasses in the incidence of the disease. Moreover studies exploring the association between antioxidants intake and the risk of NAFLD remain contradictory. Regarding NAFLD management, weight loss for the overweight subjects is the cornerstone therapy whether it is achieved with diet alone or with a combination of diet and exercise. However, the impact of diet's composition on the disease management remains uncertain. Based on the available evidence, there is a need for well designed prospective studies to explore the role of diet as a risk factor for NAFLD, as well as for randomized controlled clinical trials to define the best nutritional management for the disease.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), dietary habits, dietary intervention, weight loss.

Βιβλιογραφία

1. Kotronen A, Yki-Jarvinen H, Mannisto S, Saarikoski L, Korpi-Hyovalti E, Oksa H et al. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease - two diseases of affluence associated with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the FIN-D2D survey. *BMC Public Health* 2010, 10:237
2. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009, 13:9-19
3. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003, 38:1008-1017
4. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4753-4761, (Review)
5. de Piano A, Prado WL, Caranti DA, Siqueira KO, Stella SG, Lofrano M et al. Metabolic and nutritional profile of obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 44:446-452
6. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007, 47:711-717
7. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006, 25:816-823
8. Sathiaraj E, Chutke M, Reddy MY, Pratap N, Rao PN, Reddy DN et al. A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population. *Eur J Clin Nutr* 2011, 65:533-537

9. Volynets V, Kuper MA, Strahl S, Maier IB, Spruss A, Wagnerberger S et al. Nutrition, Intestinal Permeability, and Blood Ethanol Levels Are Altered in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2012
10. Kwon OW, Jun DW, Lee SM, Lee KN, Lee HL, Lee OY et al. Carbohydrate but not fat is associated with elevated aminotransferases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012, 35:1064–1072
11. Oya J, Nakagami T, Sasaki S, Jimba S, Murakami K, Kasahara T et al. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr* 2010, 64:1179–1185
12. Allard JP, Aghdassi E, Mohammed S, Raman M, Avand G, Arendt BM et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J Hepatol* 2008, 48:300–307
13. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003, 37:909–916
14. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007, 23:46–52
15. Solga S, Alkhouraishe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004, 49:1578–1583
16. Vilar L, Oliveira CP, Faintuch J, Mello ES, Nogueira MA, Santos TE et al. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition* 2008, 24:1097–1102
17. Ricci G, Canducci E, Pasini V, Rossi A, Bersani G, Ricci E et al. Nutrient intake in Italian obese patients: relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2011, 27:672–676
18. Thuy S, Ladurner R, Volynets V, Wagner S, Strahl S, Konigsrainer A et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. *J Nutr* 2008, 138:1452–1455
19. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010, 51:1961–1971
20. Valtuena S, Pellegrini N, Ardigo D, Del Rio D, Numeroso F, Scazzina F et al. Dietary glycemic index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:136–142, 268–269
21. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006, 84:70–76, 266–267
22. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Biroli G, Premoli A, Pagano G et al. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake. *Am J Clin Nutr* 2007, 86:661–671
23. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005, 128:24–32
24. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006, 166:1190–1195
25. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010, 51:201–209
26. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, Piralì F, Tagger A, Ribero ML et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005, 42:528–534
27. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012, 55:429–436
28. Fischer LM, daCosta KA, Kwock L, Stewart PW, Lu TS, Stabler SP et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr* 2007, 85:1275–1285
29. Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 1995, 22:1399–1403
30. Misra S, Ahn C, Ament ME, Choi HJ, Jenden DJ, Roch M et al. Plasma choline concentrations in children requiring long-term home parenteral nutrition: a case control study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999, 23:305–308
31. Guerrero AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2012, 95:892–900
32. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008, 48:993–999
33. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008, 22:811–816
34. Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009, 51:918–924
35. Catalano D, Martines GF, Tonzuso A, Pirri C, Trovato FM, Trovato GM. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2010, 55:3200–3206
36. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004, 27:2954–2959
37. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000, 23:18–22
38. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Marz W, Hoffmeister A, Koenig W. Coronary heart disease risk reduction in a predominantly beer-drinking population. *Epidemiology* 2001, 12:390–395
39. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008, 47:1947–1954

40. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2010, 26:1094–1099
41. Lin WY, Wu CH, Chu NF, Chang CJ. Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial. *Nutrition* 2009, 25:1129–1136
42. Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, Kaito M, Sugimoto R, Urawa N et al. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22:498–503
43. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Gonzalez JM. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2008, 79:74–78
44. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp* 2010, 25:730–735
45. Amarapurkar D. NAFLD current concepts, 2010
46. Rafiq N, Younossi ZM. Effects of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008, 28:427–433
47. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Yeni-Komshian H, Reaven G. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: an insight into the link between plasma insulin and triglyceride concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3085–3088
48. Tendler D, Lin S, Yancy WS, Jr., Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007, 52:589–593
49. Arefhosseini SR E-MM, Naeimi AF, Khoshbaten M, Javad Rashid J. Lifestyle Modification through Dietary Intervention. *Hlth Promot Perspectiv* 2011, 1:61–68
50. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011, 93:1048–1052
51. Le KA, Bortolotti M. Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008, 11:477–482
52. Oza N, Eguchi Y, Mizuta T, Ishibashi E, Kitajima Y, Horie H et al. A pilot trial of body weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease with a home-based lifestyle modification intervention delivered in collaboration with interdisciplinary medical staff. *J Gastroenterol* 2009, 44:1203–1208
53. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010, 51:121–129
54. Chen SM, Liu CY, Li SR, Huang HT, Tsai CY, Jou HJ. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *J Chin Med Assoc* 2008, 71:551–558
55. Baba CS, Alexander G, Kalyani B, Pandey R, Rastogi S, Pandey A et al. Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gast Hepatology* 2006, 21:191–198
56. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2006, 12:5813–5819
57. Cinar K, Coban S, Idilman R, Tuzun A, Sarioglu M, Bektas M et al. Long-term prognosis of nonalcoholic fatty liver disease: is pharmacological therapy actually necessary? *J Gastroenterol Hepatol* 2006, 21:169–173
58. Catalano D, Trovato GM, Martines GF, Randazzo M, Tonzuso A. Bright liver, body composition and insulin resistance changes with nutritional intervention: a follow-up study. *Liver Int* 2008, 28:1280–1287
59. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J et al. One-Year Intense Nutritional Counseling Results in Histological Improvement in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 2005, 100:1072–1081
60. Volynets V, Machann J, Kuper MA, Maier IB, Spruss A, Konigsrainer A et al. A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study. *Eur J Nutr* 2012, Apr 28
61. Purohit V, Bode JC, Bode C, Brenner DA, Choudhry MA, Hamilton F et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium. *Alcohol* 2008, 42:349–61
62. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Therap* 2006, 23:1143–1151
63. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008, 40:194–199
64. Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008, 14:6395–6400
65. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010, 362:1675–1685
66. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003, 38:413–419
67. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011, 106:71–77
68. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:2485–2490
69. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:2711–2717
70. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2009, 50:1818–1826