

Συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος

Μιχαήλ Γεωργούλιν¹, Ναυσικά Τιλελή¹, Μερόπη Κοντογιάννη¹, Κατερίνα Μαργαρίτη², Ελισάβετ Φραγκοπούλου¹, Ροδέσσα Ζαφειροπούλου², Ντίνα Τνιακού³, Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης⁴

¹ Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα

² Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

³ Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

⁴ Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝΑ «Λαϊκό»

Περίληψη

Σκοπός: Η διερεύνηση της συσχέτισης της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD). **Υλικό-Μέθοδος:** Στη μελέτη συμμετείχαν 73 νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με NAFLD, στους οποίους πραγματοποιήθηκε λήψη ιατρικού ιστορικού, αξιολόγηση επιπέδου σωματικής δραστηριότητας, μέτρηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων, ανάλυση σύστασης σώματος και βιοχημικών δεικτών. Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και των επιμέρους τύπων (πλήρη σε λιπαρά και (ημι)άπαχα) και ειδών τους (γάλα, γιαούρτι, τυρί) αξιολογήθηκε μέσω ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Δεδομένα ελαστογραφίας ήπατος ήταν διαθέσιμα σε 58/73 ασθενείς, και δεδομένα βιοψίας ήπατος σε 34/73 ασθενείς. **Αποτελέσματα:** Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα κοιλιακού λίπους ($\rho=0,258$, $p=0,030$), το δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR ($\rho=0,273$, $p=0,021$) και το βαθμό ηπατικής ακαμψίας ($\rho=0,323$, $p=0,014$) και αρνητικά με τα επίπεδα HDL χοληστερόλης ($\rho=-0,274$, $p=0,021$) και αδιπονεκτίνης ($\rho=-0,436$, $p<0,001$). Η ανάλυση μοντέλων πολλαπλής παλινδρόμησης ανέδειξε μόνο μια αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων με το δείκτη HOMA-IR ($\beta=0,91$, 95% ΔΕ: 0,85-0,97, $p=0,005$), μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες. Ως προς τα επιμέρους είδη γαλακτοκομικών προϊόντων, η κατανάλωση γάλακτος πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ($\rho=0,267$, $p=0,02$) και αρνητικά με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης ($\rho=-0,230$, $p=0,05$). Ωστόσο, δεν αναδείχθηκε κάποια σχέση μεταξύ της συνολικής κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και των επιμέρους τύπων και ειδών τους με την πιθανότητα παρουσίας στεατοηπατίτιδας. **Συμπεράσματα:** Η κατανάλωση (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε αρνητικά με τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με NAFLD, ενώ γενικά η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων δεν συσχετίστηκε με το στάδιο της νόσου.

Λέξεις κλειδιά Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, Στεατοηπατίτιδα, Γαλακτοκομικά προϊόντα

Association between the consumption of dairy products and the clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease

Michael Georgoulis¹, Nafsika Tileli¹, Meropi Kontogianni¹, Katerina Margariti², Elisabeth Fragopoulou¹, Rodessa Zafirovoulou², Dina Tiniakos³, George Papatheodoridis⁴

¹ Department of Nutrition & Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

² 2nd Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, Hippokration Hospital of Athens, Greece

³ Laboratory of Histology & Embryology, Medical School, National & Kapodistrian University of Athens, Greece

⁴ Department of Gastroenterology, University of Athens Medical School, Laiko Hospital of Athens, Greece

Abstract

Aim: To explore potential associations between the consumption of dairy products and the clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Materials-Methods:** Seventy-three adult patients with recent NAFLD diagnosis were

*Συγγραφέας προς επικοινωνία: Δρ. Μερόπη Κοντογιάννη, Επικ. Καθηγήτρια, Τμήμα Επ. Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελ. Βενιζέλου 70, ΤΚ 17671, Καλλιθέα
E-mail: mkont@hua.gr

included. Medical history, anthropometric data, physical activity level, body composition analysis and several biochemical markers were estimated. Dairy products consumption and their subcategories (i.e. full-fat or low-fat and milk, yoghurt, cheese) was estimated through a food frequency questionnaire. Liver stiffness measurements by transient elastography were available in 58 patients and liver biopsies in 34 patients. **Results:** The consumption of full-fat dairy products was positively correlated to patients' abdominal fat level ($\rho=0.258$, $p=0.030$), insulin resistance index HOMA-IR ($\rho=0.273$, $p=0.021$) and liver stiffness ($\rho=0.323$, $p=0.014$) and negatively to serum HDL ($\rho=-0.274$, $p=0.021$) and adiponectin levels ($\rho=-0.436$, $p<0.001$). Multiple analysis revealed a negative association between the consumption of low-fat dairy products and the HOMA-IR index ($\beta=0.91$, 95%CI: 0.85-0.97, $p=0.005$), after adjusting for several potential confounders. Regarding the types of dairy products, the consumption of full-fat milk was positively correlated to serum triglyceride levels ($\rho=0.267$, $p=0.02$) and negatively to serum adiponectin levels ($\rho=-0.230$, $p=0.05$). However, no associations were observed between the consumption of dairy products or their subcategories and the likelihood of having steatohepatitis. **Conclusions:** The consumption of low-fat dairy products was negatively correlated to the insulin resistance index in patients with NAFLD, while generally the consumption of dairy products was not associated with the stage of the disease.

Key words Non-alcoholic fatty liver disease, Steatohepatitis, Dairy consumption

Εισαγωγή

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) αποτελεί τη συχνότερη χρόνια ηπατική νόσο στις δυτικές χώρες, με επιπολασμό που ανέρχεται στο 20-30% του γενικού πληθυσμού¹. Το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η ηπατική συσσώρευση τριγλυκεριδίων, η οποία δεν οφείλεται σε υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ². Το ιστολογικό φάσμα της NAFLD ποικίλλει, εκτεινόμενο από την απλή ηπατική στεάτωση (συσσώρευση λίπους τουλάχιστον στο 5-10% της συνολικής ηπατικής μάζας) έως και τη μη αλκοολική στεατοπατίτιδα (NASH), η οποία χαρακτηρίζεται επιπλέον από ηπατική φλεγμονή, ηπατική ίνωση και ηπατοκυτταρικό τραυματισμό, και μακροπρόθεσμα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση κίρρωσης του ήπατος και ηπατοκυτταρικού καρκίνου².

Η αιτιολογία της NAFLD είναι πολυπαραγοντική, με ποικίλους γενετικούς, κλινικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες να δρουν συνεργιστικά στην εμφάνισή της¹, ενώ μεταξύ των συμπεριφορικών παραγόντων οι διατροφικές συνήθειες έχουν συσχετιστεί τόσο με την εμφάνιση όσο και με την εξέλιξη της νόσου³. Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σε ανθρώπους προέρχονται κατά κύριο λόγο από συγχρονικές ή ασθενών-μαρτύρων επιδημιολογικές μελέτες και αναδεικνύουν συσχετίσεις ανάμεσα στην πρόσληψη συγκεκριμένων μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών και την πιθανότητα παρουσίας ή τη βαρύτητα της NAFLD⁴, ενώ περιορισμένα είναι τα μέχρι σήμερα δεδομένα σε επίπεδο μεμονωμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων.

Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων έχει συσχετιστεί με ποικίλα οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και των καρδιαγγειακών νοσημάτων⁵. Παρά το γεγονός ότι η NAFLD θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς συσχετίζεται ισχυρά με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, το διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση⁶, ελάχιστες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση των διατροφικών συνθηκών ενός δείγματος ασθενών με NAFLD και η διερεύνηση της συσχέτισης της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με κλινικά χαρακτηριστικά αυτών.

Μεθοδολογία

Στη μελέτη εντάχθηκαν διαδοχικά 73 ενήλικες (18-65 ετών), νεοδιαγνωσμένοι (εντός 6 μηνών) ασθενείς με NAFLD, οι οποίοι επισκέφθηκαν το Εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο της Β' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών από το Μάιο του 2009 έως το Δεκέμβριο του 2010. Η διάγνωση της NAFLD βασίστηκε στα παρακάτω κριτήρια: παθολογικές τιμές αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή γ-γλουταμυλοτρανσφεράσης (GGT), ένδειξη λιπώδους διήθησης ήπατος σε υπερηχογράφημα και/ή συμβατή ηπατική ιστολογία, και απουσία άλλων αιτιών ηπατικής στεάτωσης ή τραυματισμού. Πιο συγκεκριμένα, όλοι οι ασθενείς είχαν αρνητικούς ορολογικούς δείκτες για την ηπατίτιδα Β (HBsAg), την ηπατίτιδα C (anti-HCV) και τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (anti-HIV), ανέφεραν εβδομαδιαία κατανάλωση αλκοόλ <210 g για τους άνδρες και <140 g για τις γυναίκες, και δεν έφεραν διάγνωση μεταβολικού ή αυτοάνοσου ηπατικού νοσήματος, καθώς και γνωστού χρόνιου νοσήματος με δυνητικά ηπατική συμμετοχή. Επιπλέον, ασθενείς που είχαν αλλάξει τις διατροφικές τους συνήθειες λόγω διάγνωσης της NAFLD, ασθενείς που ακολουθούσαν δίαιτα απώλειας βάρους, καθώς και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή οποιαδήποτε διαγνωσμένη κακοήθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η έγκριση για τη διεξαγωγή της μελέτης λήφθηκε από την Επιτροπή Έρευνας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών και από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπέου Πανεπιστημίου. Όλοι οι εθελοντές έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, αφού προηγουμένως ενημερώθηκαν για το σκοπό αυτής.

Από τον ιατρό της μελέτης καταγράφηκαν οι συνήθειες καπνίσματος, το ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ, καθώς και η λήψη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής του κάθε εθελοντή. Το ιστορικό κατανάλωσης αλκοόλ ήταν αυτοδηλούμενο και επιβεβαιώθηκε από συγγενείς ή φίλους των εθελοντών.

Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών

Η αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών των εθελοντών έγινε με αναφορά στη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων κατά το προηγούμενο έτος, μέσω συμπλήρωσης ενός ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (ΕΣΚΤ), το οποίο βασίζεται σε έγκυρα ΕΣΚΤ για ενήλικες^{7,8}, και έχει εμπλουτιστεί με τρόφιμα και ροφήματα που καταναλώνονται στην Ελλάδα. Από την επεξεργασία των ΕΣΚΤ εκτιμήθηκε η συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, καθώς και των επιμέρους τύπων και ειδών τους, η οποία εκφράστηκε ως μερίδες ανά εβδομάδα, χρησιμοποιώντας τις μερίδες που περιγράφονται στις διατροφικές οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα (δηλ. 1 μερίδα αντιστοιχεί σε 240 ml γάλακτος ή 200 γρ. γιαουρτιού ή 30 γρ. τυριού)⁹. Πιο συγκεκριμένα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα κατηγοριοποιήθηκαν σε πλήρη (δηλαδή 4% και 10% περιεκτικότητα σε λιπαρά) και (ημι)άπαχα (δηλαδή 2% και 0% περιεκτικότητα σε λιπαρά), ενώ αξιολογήθηκε και η κατανάλωση των ειδών τους (δηλαδή, γάλα, γιαούρτι και τυρί) τόσο συνολικά όσο και ανά κατηγορία περιεκτικότητας λιπαρών. Επιπλέον, η ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη των εθελοντών εκτιμήθηκε μέσω τριών ανακλήσεων 24ώρου, εκ των οποίων η πρώτη διεξήχθη κατά την ημέρα της εισαγωγής του εθελοντή στη μελέτη και οι άλλες δυο τηλεφωνικά κατά τη διάρκεια των επόμενων ημερών. Οι ανακλήσεις ελήφθησαν έτσι ώστε να περιλαμβάνουν δυο καθημερινές και μια ημέρα από Σαββατοκύριακο. Η ανάλυση των ανακλήσεων διεξήχθη με το λογισμικό Nutritionist Five (Axxya Systems, USA), και από τις τρεις ανακλήσεις 24ώρου που ελήφθησαν υπολογίστηκε ο μέσος όρος της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης για τον κάθε εθελοντή.

Αξιολόγηση επιπέδων σωματικής δραστηριότητας

Τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων αξιολογήθηκαν μέσω κατάλληλου ερωτηματολογίου, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σε δείγματα ενηλίκων^{10,11}. Συνοπτικά, το ερωτηματολόγιο αξιολογεί τις δραστηριότητες του προηγούμενου 24ώρου (είδος, διάρκεια και ένταση), την ενασχόληση με κάποιο είδος οργανωμένης ή συστηματικής σωματικής δραστηριότητας (είδος, συχνότητα, διάρκεια, ένταση, συνολικά έτη ενασχόλησης), καθώς και το συνολικό χρόνο καθιστικών δραστηριοτήτων (τηλεόραση, βίντεο, Η/Υ) τις καθημερινές και το Σαββατοκύριακο. Με βάση τις πληροφορίες αυτές υπολογίστηκε ο συνολικός χρόνος (λεπτά ανά ημέρα) που το άτομο αφιερώνει σε σωματική δραστηριότητα χαμηλής, μέτριας και υψηλής έντασης (οργανωμένης και μη) και ο συνολικός χρόνος (ώρες ανά ημέρα) που το άτομο αφιερώνει σε καθιστικές δραστηριότητες. Επιπλέον, σε όλους τους εθελοντές δόθηκε βηματομετρητής (Digi-Walker, Yamax, SW-200, Japan) για διάστημα 7 ημερών (συμπεριλαμβανομένου Σαββατοκύριακου), με σκοπό την καταγραφή των βημάτων όλης της εβδομάδας, από την οποία στη συνέχεια υπολογίστηκε ο μέσος όρος των βημάτων ανά ημέρα για κάθε εθελοντή.

Ανθρωπομετρήσεις και αξιολόγηση σύστασης σώματος

Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (Seca robusta 813, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ±

100 g, ενώ το ύψος τους μετρήθηκε με αναστημόμετρο με ακρίβεια ± 0,5 cm. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) των συμμετεχόντων υπολογίστηκε διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m²). Παράλληλα, μετρήθηκαν οι περιφέρειες μέσης (στο ύψος του ομφαλού) και ισχίων, χρησιμοποιώντας μία μη-εκτατή ταινία με ακρίβεια ± 0,1 cm. Η ανάλυση σύστασης σώματος έγινε με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης βάσει συγκεκριμένου πρωτοκόλλου^{12,13}, χρησιμοποιώντας τετραπολικό πληθυσμογράφο σύνθετης αντίστασης (Akern BIA 101, Italy). Με χρήση κατάλληλων εξισώσεων υπολογίστηκε η άλιπη μάζα σώματος των εθελοντών^{14,15}, ενώ η λιπώδης μάζα σώματος υπολογίστηκε αφαιρώντας την άλιπη μάζα σώματος από το σωματικό βάρος. Τέλος, πραγματοποιήθηκε μέτρηση του λίπους άνω κορμού και του κοιλιακού λίπους των εθελοντών με τη μέθοδο της κοιλιακής ανάλυσης βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας (Tanita Viscan AB140, Japan)¹⁶.

Αιματολογικές εξετάσεις

Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μετά από νηστεία 12 ωρών. Ακολούθησε συλλογή και αποθήκευση δειγμάτων ορού και πλάσματος σε βαθιά κατάψυξη (-80°C). Τα επίπεδα γλυκόζης, ολικής χοληστερόλης, χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) και τριγλυκεριδίων (TG) μετρήθηκαν με ενζυμική φασματοφωτομετρική μέθοδο (analyzer Cobas 8000, Roche), ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας (Centaur analyzer, Siemens). Τα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) υπολογίστηκαν με τον τύπο του Friedewald¹⁷, ενώ ο τύπος των Mathews και συν.¹⁸ χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance). Τα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) μετρήθηκαν με νεφελομετρία (BN II® nephelometer, Siemens), ενώ τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α), της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), της ιντερλευκίνης 8 (IL-8), του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα β1 (TGF-β1), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και της αδιπονεκτίνης μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική δοκιμασία (ELISA, Quantikine / immunoassay kit, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Ο συντελεστής μεταβλητότητας εντός του ίδιου προσδιορισμού ήταν <7% για TNF-α, IL-8 και VEGF και <5% για IL-6, TGF-β1 και αδιπονεκτίνη. Ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ διαφορετικών προσδιορισμών ήταν <8% για TNF-α, IL-6 και αδιπονεκτίνη και <10% για IL-8, TGF-β1 και VEGF. Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, ALP και GGT) των εθελοντών καταγράφηκαν από τα ιατρικά τους αρχεία.

Ελαστογραφία και βιοψία ήπατος

Αξιόπιστες μετρήσεις για το βαθμό ηπατικής ακαμψίας μέσω ελαστογραφίας ήπατος (FibroScan®, Echosens, France) ήταν διαθέσιμες σε 58 από τους 73 ασθενείς του δείγματος. Η εξέταση πραγματοποιήθηκε εντός των πρώτων 4 εβδομάδων μετά τη διάγνωση της NAFLD και θεωρήθηκε αξιόπιστη εάν λαμβάνονταν 10 επιτυχείς μετρήσεις, με ποσοστό επιτυχίας >60% και λόγο ενδοτεταρτομοριακού εύρους προς μέσο βαθμό ηπατικής ακαμψίας <30%. Η ελαστογραφία ήπατος αποτελεί μία

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των 73 ασθενών με NAFLD*.

Φύλο – άνδρες, N (%)	50 (68,5)
Ηλικία (έτη)	45,4±11,3
Κάπνισμα – καπνιστές, N (%)	20 (27,4)
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	29,7±4,2
Φυσιολογικού βάρους, N (%)	8 (11)
Υπέρβαροι, N (%)	30 (41,1)
Παχύσαρκοι, N (%)	35 (47,9)
Περιφέρεια μέσης (cm)	102,8±10,0
- Άνδρες	103,1±9,3
- Γυναίκες	102,2±11,7
Αυξημένες τιμές περιφέρειας μέσης, N (%) #	45 (61,6)
Άλιπη μάζα σώματος (%)	68,2 (59,1-70,8)
Ολικό λίπος σώματος (%)	31,8 (29,2-40,9)
Λίπος άνω κορμού (%)	39,6±7,7
Επίπεδα κοιλιακού λίπους (1-59)	16,4±5,1
Δεδομένα σωματικής δραστηριότητας	
Αριθμός βημάτων/ημέρα	6957±3410
Καθιστικές δραστηριότητες (ώρες/ημέρα)	3,1±1,7
Ενεργειακή πρόσληψη (kcal)	1756,3±521,7
- Άνδρες	1874,5±539,2
- Γυναίκες	1519,9±398,4
Εργαστηριακά ευρήματα	
ALT (IU/L)	64,2 (52,0-98,6)
AST (IU/L)	36,0 (28,6-47,0)
GGT (IU/L)	45,5 (33,7-108)
HOMA-IR	2,9 (1,9-4,5)
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	209,7±42,7
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	155,6±41,4
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	26,0 (19,0-31,0)
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	123,0 (95,0-173,0)
* Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται είτε ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, είτε ως διάμεσος (1 ^ο -3 ^ο τεταρτημόριο), ανάλογα με το εάν ακολουθούν την κανονική κατανομή, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες.	
# >102 cm για τους άνδρες και >88 cm για τις γυναίκες.	
NAFLD: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος, GGT: γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance, LDL: λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, HDL: λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας.	

μη επεμβατική μέθοδο για την εκτίμηση του βαθμού ηπατικής ίνωσης, ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με NAFLD τα αποτελέσματά της ενδεχομένως να μην είναι ιδιαίτερα αξιόπιστα, λόγω της παρουσίας λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα αλλά και της συνυπάρχουσας παχυσαρκίας^{19,20}.

Επαρκή δεδομένα βιοψίας ήπατος ήταν διαθέσιμα σε

34 από τους 73 ασθενείς του δείγματος, τα οποία και αξιολογήθηκαν από έναν ειδικό παθολογοανατόμο, «τυφλό» ως προς το ιατρικό ιστορικό κάθε εθελοντή, καθώς και ως προς τα αποτελέσματα των εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων που είχαν προηγηθεί της βιοψίας. Τα δεδομένα βιοψίας ήπατος θεωρήθηκαν επαρκή, εάν αναγνωρίζονταν τουλάχιστον 6 πυλαία διαστήματα και το μήκος του δείγματος

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μέση εβδομαδιαία κατανάλωση ομάδων τροφίμων των 73 ασθενών με NAFLD*.

Ομάδες τροφίμων	Μερίδες / εβδομάδα#
Γαλακτοκομικά προϊόντα	27,3 (18,1-42,8)
Πλήρη (Ημι)άπαχα	19,8 (9,8-29,2) 5,5 (0,0-10,5)
Γάλα Πλήρες (Ημι)άπαχο	7,0 (0,5-7,0) 0,0 (0,0-1,0) 0,5 (0,0-7,0)
Γιαούρτι Πλήρες (Ημι)άπαχο	1,0 (0,5-3,0) 0,0 (0,0-0,1) 0,5 (0,0-3,0)
Τυρί Πλήρες (Ημι)άπαχο	20,0 (10,0-28,8) 16,5 (7,9-26,1) 0,0 (0,0-3,0)
Αμυλούχα τρόφιμα	55,0 (38,0-84,3)
Επεξεργασμένα Ελάχιστα επεξεργασμένα	51,5 (33,8-70,8) 3,0 (0,0-15,5)
Φρούτα	11,5 (5,3-19,5)
Λαχανικά	23,5 (16,0-33,8)
Όσπρια	2,0 (2,0-6,0)
Κόκκινο κρέας	9,9 (6,1-18,1)
Πουλερικά	4,5 (1,6-5,1)
Ψάρι	3,8 (2,3-6,0)
* Οι μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσος (1 ^ο -3 ^ο τεταρτημόριο).	
# Ως μερίδες χρησιμοποιήθηκαν αυτές που περιγράφονται στις διατροφικές οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα ⁹ .	
NAFLD: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος.	

ήταν >1,5 cm. Ο βαθμός ηπατικής νεκροφλεγμονής και το στάδιο ηπατικής ίνωσης αξιολογήθηκαν κατά τους Brunt και συν.²¹, ενώ ο βαθμός ηπατικής στεάτωσης καθώς και ο δείκτης NAS (Nafld Activity Score) αξιολογήθηκαν κατά τους Kleiner και συν.²². Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Kleiner, ο βαθμός ηπατικής στεάτωσης διακρίνεται σε 3 βαθμούς ανάλογα με το ποσοστό των ηπατοκυττάρων που παρουσιάζουν στεάτωση, και πιο συγκεκριμένα ο 1^{ος} βαθμός αντιστοιχεί σε ήπια στεάτωση (0-33%), ο 2^{ος} σε μέτρια στεάτωση (33-66%) και ο 3^{ος} σε σοβαρή στεάτωση (>66%). Αντιστοίχως, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Brunt, η ηπατική νεκροφλεγμονή διακρίνεται σε 3 βαθμούς, δηλαδή ήπια (βαθμός 1), μέτρια (βαθμός 2) και σοβαρή (βαθμός 3), ενώ η ηπατική ίνωση διακρίνεται σε 4 στάδια, με το 4^ο (προχωρημένη ίνωση) να αφορά στην ηπατική κίρρωση. Αναφορικά με το δείκτη NAS, ο οποίος υπολογίζεται βάση του βαθμού στεάτωσης, φλεγμονής και νέκρωσης του ηπατικού παρεγχύματος, τιμές του δείκτη αυτού ≥ 5 (εύρος τιμών: 0-8) υποδηλώνουν την παρουσία NASH. Η διάγνωση της NASH βασίστηκε στη συνολική εικόνα ηπατοκυτταρικής βλάβης και στα κριτήρια των Brunt και συν.²¹ όπως αυτά τροποποιήθηκαν από τους Kleiner και συν.²².

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 18 για τα Windows (SPSS Inc. 2009, Chicago, Illinois, USA). Η κανονικότητα των μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά (P-P ιστογράμματα). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται είτε ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση, είτε ως διάμεσος (1^ο-3^ο τεταρτημόριο), ανάλογα με το εάν ακολουθούν την κανονική κατανομή, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες. Οι συσχετίσεις της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με ανθρωπομετρικές, βιοχημικές και ιστολογικές παραμέτρους αξιολογήθηκαν με το συντελεστή συσχέτισης Spearman. Οι διαφορές στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ανάμεσα σε ασθενείς με απλή ηπατική στεάτωση και ασθενείς με NASH αξιολογήθηκαν με τον έλεγχο Mann-Whitney U test. Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και του βαθμού ινσουλινοαντίστασης ή του επιπέδου κοιλιακού λίπους, μετά από έλεγχο για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ο δείκτης HOMA-IR μετασχηματίστηκε σε λογαριθμική μορφή, ώστε η κατανομή του να προσεγγίζει την κανονική και να μπορεί να εισαχθεί στα μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Στα αποτελέσματα, οι συντελεστές β και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης των παραπάνω μοντέλων παρουσιάζονται στην απολογισμοποιημένη τους μορφή. Η συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με την πιθανότητα παρουσίας NASH εκτιμήθηκε με μοντέλο πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης, από την οποία προέκυψαν οι σχετικοί λόγοι και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για κάθε εξεταζόμενη μεταβλητή, μετά από έλεγχο για βασικούς συγχυτικούς παράγοντες. Σε όλες τις αναλύσεις ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

Αποτελέσματα

Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Τα βασικά περιγραφικά χαρακτηριστικά των 73 ασθενών με NAFLD που συμμετείχαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 45 έτη και η πλειοψηφία αυτών (69%) ήταν άνδρες. Η διάμεση τιμή του βαθμού ηπατικής ακαμψίας στους 58 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ελαστογραφία ήπατος ανερχόταν σε 6,9 kPa, τιμή που αντιστοιχεί σε μια μέτριο βαθμού ηπατική ίνωση. Στους 34 ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα βιοψίας ήπατος, η διάμεση τιμή του βαθμού ηπατικής στεάτωσης βρέθηκε 3, υποδεικνύοντας ότι πρόκειται για ασθενείς με σοβαρού βαθμού στεάτωση στην πλειοψηφία τους, ωστόσο με ήπιες συνολικά ιστολογικές αλλοιώσεις, δηλαδή ήπιο βαθμό νεκροφλεγμονής και ίνωσης (διάμεση τιμή βαθμού νεκροφλεγμονής και σταδίου ίνωσης=1). Η διάμεση τιμή του δείκτη NAS βρέθηκε ίση με 5, τιμή που αντιστοιχεί σε ιστολογική εικόνα συμβατή με NASH. Με βάση τη συνολική εικόνα ηπατοκυτταρικού τραυματισμού, από τους 34 ασθενείς αυτούς οι 11 (32%) διαγνώστηκαν με απλή ηπατική στεάτωση και οι 23 (68%) με NASH. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η εβδομαδιαία κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και άλλων βασικών ομάδων τροφίμων, όπως αυτή προέκυψε μετά από την επεξεργασία των ΕΣΚΤ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Συσχετίσεις ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και διάφορες βιοχημικές παραμέτρους των ασθενών με NAFLD.

Εργαστηριακές παράμετροι (N=73)		Γαλακτοκομικά			Γάλα			Γιαούρτι			Τυρί		
		Συνολικά	Πλήρη	(Ημι) άπαχα	Συνολικό	Πλήρες	(Ημι) άπαχο	Συνολικό	Πλήρες	(Ημι) άπαχο	Συνολικό	Πλήρες	(Ημι) άπαχο
GGT (IU/L)	rho	-0,297 ^b	-0,390 ^d	0,078	-0,107	-0,195	0,057	0,001	-0,082	0,075	-0,315 ^c	-0,373 ^c	0,000
Γλυκόζη ορού (mg/dl)	rho	0,061	0,054	0,025	0,080	0,169	-0,048	0,279 ^a	0,046	0,204	-0,100	-0,031	-0,119
Ινσουλίνη ορού (μIU/ml)	rho	0,108	0,291 ^b	-0,120	-0,114	0,147	-0,240 ^a	0,088	0,037	0,046	0,098	0,221	-0,068
HOMA-IR	rho	0,110	0,273 ^a	-0,101	-0,074	0,180	-0,221	0,141	0,036	0,090	0,058	0,186	-0,089
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	rho	-0,171	-0,274 ^a	0,194	0,133	-0,189	0,237 ^a	-0,069	-0,095	0,056	-0,153	-0,211	0,120
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	rho	0,144	0,100	-0,043	-0,068	0,267 ^a	-0,239 ^a	0,169	-0,085	0,163	0,085	0,035	-0,028
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	rho	-0,245 ^a	-0,436 ^d	0,111	-0,014	-0,230 ^a	0,141	0,135	0,002	0,084	-0,325 ^b	-0,458 ^d	0,114

NAFLD: μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, rho: συντελεστής συσχέτισης Spearman, GGT: γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance, HDL: λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας.
^ap≤0,05, ^bp≤0,01, ^cp≤0,005, ^dp≤0,001.

Συσχετίσεις ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και την κατανάλωση άλλων ομάδων τροφίμων

Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων (rho=0,480, p<0,001), κόκκινου κρέατος (rho=0,532, p<0,001) και πουλερικών (rho=0,36, p=0,002), και αρνητικά με την κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων (rho=-0,270, p=0,02). Αντιθέτως, η κατανάλωση (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων (rho=0,307, p=0,008) και φρούτων (rho=0,250, p=0,03), και παρουσίασε μια τάση για αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση επεξεργασμένων αμυλούχων τροφίμων (rho=-0,213, p=0,07) και κόκκινου κρέατος (rho=-0,202, p=0,09).

Συσχετίσεις ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Μια θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά και τα επίπεδα κοιλιακού λίπους των εθελοντών (rho=0,258, p=0,03). Παρόλα αυτά, σύμφωνα με μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με τα επίπεδα κοιλιακού λίπους ως εξαρτημένη μεταβλητή, η συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, καθώς και των επιμέρους ειδών και τύπων τους, δεν αποτελούσαν σημαντικούς

προβλεπτικούς παράγοντες, μετά από έλεγχο για ηλικία, φύλο, ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη και χρόνο ενασχόλησης με καθιστικές δραστηριότητες.

Συσχετίσεις ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και βιοχημικές παραμέτρους των ασθενών

Οι συσχετίσεις ανάμεσα στη συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, καθώς και την κατανάλωση των επιμέρους ειδών και τύπων τους, και στις εργαστηριακές παραμέτρους των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3, με τις περισσότερες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις να είναι ασθενούς έως μέτριας έντασης. Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με τις βιοχημικές παραμέτρους, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της GGT (p=0,001) και τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης (p=0,02) και θετικά με το δείκτη HOMA-IR (p=0,02). Ως προς τα επιμέρους είδη γαλακτοκομικών προϊόντων, η κατανάλωση γάλακτος πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα TG (p=0,02), ενώ η κατανάλωση (ημι)άπαχου γάλακτος συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα TG (p=0,04) και θετικά με τα επίπεδα HDL χοληστερόλης (p=0,05). Επιπλέον, μια αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στη συνολική κατανάλωση τυριού, καθώς και τυριού πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά και τα επίπεδα GGT (p=0,008 και p=0,002, αντίστοιχα). Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στην συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, καθώς και την κατανάλωση των επιμέρους ειδών και τύπων τους, και τα επίπεδα των ALT, AST, ολικής και LDL χοληστερόλης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (μερίδες ανά ημέρα) και το βαθμό ινσουλινοαντίστασης (N=73).

Εξαρτημένη μεταβλητή	HOMA-IR			
	Μοντέλα *			
	Adjusted R ²	β	95% ΔΕ	ρ
M1: Γαλακτοκομικά (συνολικά)	0,325	0,97	0,92 – 1,02	0,31
M1.1: Γαλακτοκομικά (πλήρη)	0,328	1,03	0,97 – 1,08	0,27
M1.2: Γαλακτοκομικά [(ημι)άπαχα]	0,397	0,91	0,85 – 0,97	0,005
M2: Γάλα (συνολικό)	0,319	0,97	0,86 – 1,08	0,52
M2.1: Γάλα (πλήρες)	0,359	1,19	1,00 – 1,40	0,04
M2.2: Γάλα [(ημι)άπαχο]	0,371	0,86	0,76 – 0,98	0,02
M3: Γιαούρτι (συνολικό)	0,343	1,23	0,95 – 1,60	0,10
M3.1: Γιαούρτι (πλήρες)	0,358	1,40	1,02 – 1,97	0,04
M3.2: Γιαούρτι [(ημι)άπαχο]	0,314	1,02	0,74 – 1,40	0,91
M4: Τυρί (συνολικό)	0,329	0,97	0,91 – 1,02	0,24
M4.1: Τυρί (πλήρες)	0,314	1,00	0,95 – 1,07	0,91
M4.2: Τυρί [(ημι)άπαχο]	0,391	0,86	0,77 – 0,95	0,007

* Μετά από έλεγχο για ηλικία, φύλο, ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, επίπεδα κοιλιακού λίπους και επίπεδα αδιπνεκτίνης.
M: Μοντέλο, HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

Αναφορικά με τους δείκτες φλεγμονής, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, γάλακτος πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά και τυριού πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα αδιπνεκτίνης ($p < 0,001$, $p = 0,05$ και $p < 0,001$, αντίστοιχα), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και τα επίπεδα TNF- α , IL-6, IL-8 και hsCRP.

Δεδομένης της σημαντικής εμπλοκής της ινσουλινοαντίστασης στην παθογένεια της NAFLD, η συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με το δείκτη HOMA-IR διερευνήθηκε περαιτέρω μέσω μοντέλου πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Η κατανάλωση γάλακτος και γιαουρτιού πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά, ενώ η κατανάλωση (ημι)άπαχου γάλακτος και τυριού, καθώς και η συνολική κατανάλωση (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκαν αρνητικά με το δείκτη HOMA-IR, μετά από έλεγχο για τη ηλικία, το φύλο, την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, τα επίπεδα κοιλιακού λίπους και τα επίπεδα αδιπνεκτίνης των συμμετεχόντων (Πίνακας 4).

Συσχετίσεις ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και τα δεδομένα ελαστογραφίας και βιοψίας ήπατος των ασθενών

Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με το βαθμό ηπατικής ακαμψίας ($r = 0,323$, $p = 0,01$). Όταν οι ασθενείς για τους οποίους υπήρχε διαθέσιμη βιοψία χωρίστηκαν σε ασθενείς με απλή ηπατική στεάτωση και σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα, οι

μόνες διαφορές που παρατηρήθηκαν σχετικά με την κατανάλωση γαλακτοκομικών ήταν μια σημαντικά χαμηλότερη εβδομαδιαία κατανάλωση (ημι)άπαχου γάλακτος και μια τάση για χαμηλότερη συνολική εβδομαδιαία κατανάλωση γάλακτος των ασθενών με NASH συγκριτικά με τους ασθενείς με απλή ηπατική στεάτωση ($2,9 \pm 9,3$ μερίδες (ημι)άπαχου γάλακτος/εβδομάδα έναντι $5,8 \pm 6,6$ μερίδες (ημι)άπαχου γάλακτος/εβδομάδα, $p = 0,02$ και $5,8 \pm 11,2$ μερίδες γάλακτος/εβδομάδα έναντι $7,1 \pm 5,9$ μερίδες γάλακτος/εβδομάδα, $p = 0,07$). Ωστόσο, όταν αυτές οι διαφορές ελέγχθηκαν με μοντέλα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, καθώς και των επιμέρους ειδών και τύπων τους, και την πιθανότητα παρουσίας NASH, μετά από έλεγχο για βασικούς συχνητούς παράγοντες όπως το φύλο, η ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη και τα επίπεδα κοιλιακού λίπους.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη έγινε μια προσπάθεια διερεύνησης της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και διαφόρων βιοχημικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών ασθενών με NAFLD. Συνοπτικά, η κατανάλωση (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε αρνητικά με το δείκτη HOMA-IR, ενώ η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα κοιλιακού λίπους, το δείκτη HOMA-IR και το βαθμό ηπατικής ακαμψίας και αρνητικά με τα επίπεδα HDL χοληστερόλης και αδιπνεκτίνης. Ως προς τα επιμέρους είδη γαλακτοκομικών

προϊόντων, η κατανάλωση γάλακτος πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα TG και αρνητικά με τα επίπεδα αδιπνεκτίνης. Στην υποομάδα των ασθενών με διαθεσίμες βιοψίες ήπατος, οι ασθενείς με NASH ανέφεραν σημαντικά χαμηλότερη εβδομαδιαία κατανάλωση (ημι) άπαχου γάλακτος συγκριτικά με τους ασθενείς με απλή ηπατική στεάτωση. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, καθώς και των επιμέρους ειδών και τύπων τους, και την πιθανότητα παρουσίας NASH.

Η διερεύνηση της συμμετοχής των μακροχρόνιων διαιτητικών συνθειών στην παθογένεια της NAFLD έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία χρόνια, ωστόσο ένας μικρός αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί στη συσχέτιση της κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων με την πιθανότητα παρουσίας και τη βαρύτητα της νόσου. Αναφορικά με τα γαλακτοκομικά προϊόντα, πολύ πρόσφατα οι Ferolla και συν.²³ στο πλαίσιο μιας συγχρονικής μελέτης με δείγμα 114 ασθενών με NAFLD από τη Βραζιλία, παρατήρησαν ότι η μέση κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων του δείγματος ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτήν που προτείνεται στις διατροφικές οδηγίες του Υπουργείου Υγείας της Βραζιλίας. Επιπλέον, στη μελέτη των Shi και συν.²⁴ 100 Ιάπωνες ασθενείς με NAFLD ανέφεραν χαμηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων συγκριτικά με 100 υγιείς εθελοντές, χωρίς ωστόσο να παρέχονται στοιχεία για τους διαφορετικούς τύπους γαλακτοκομικών προϊόντων (πλήρη σε λιπαρά έναντι (ημι)άπαχων), καθώς και για τα επιμέρους είδη τους (γάλα, γιαούρτι και τυρί). Σύμφωνα με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης η μέση εβδομαδιαία κατανάλωση γαλακτοκομικών των ασθενών ήταν 17 μερίδες παραπάνω από τις συστάσεις του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας της Ελλάδας και στην πλειοψηφία τους αφορούσε την κατανάλωση γαλακτοκομικών πλήρη σε λιπαρά⁹.

Παρά την έλλειψη δεδομένων σε πληθυσμούς με NAFLD, τα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της κατανάλωσης (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων έναντι του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2²⁵⁻²⁸. Η δράση τους αυτή έχει υποτεθεί ότι οφείλεται στην υψηλή τους περιεκτικότητα σε ασβέστιο και μαγνήσιο, η πρόσληψη των οποίων έχει συσχετιστεί αρνητικά με την ινσουλινοαντίσταση²⁹, καθώς και στην περιεκτικότητά τους σε πρωτεΐνες με ινσουλινοτρόπο δράση, οι οποίες δρουν ενισχύοντας την ινσουλινοευσαιθησία²⁶, εύρημα που μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί και τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης. Επιπλέον, αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών προτείνουν ότι τόσο η κατανάλωση (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων όσο και η υιοθέτηση διατροφικών προτύπων πλούσιων σε (ημι)άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα αδιπνεκτίνης σε υγιείς ενήλικες^{30,31}, γεγονός που εξηγεί εν μέρει την προστατευτική τους δράση έναντι της εμφάνισης καρδιομεταβολικών νοσημάτων.

Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, καθώς και των επιμέρους ειδών και τύπων τους,

και την πιθανότητα παρουσίας NASH, ωστόσο οι ασθενείς με NASH ανέφεραν σημαντικά χαμηλότερη εβδομαδιαία κατανάλωση (ημι)άπαχου γάλακτος συγκριτικά με τους ασθενείς με απλή ηπατική στεάτωση. Παρότι δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή της κατανάλωσης (ημι)άπαχου γάλακτος έναντι των υπολοίπων γαλακτοκομικών προϊόντων στην ηπατική λειτουργία, τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν να εξηγηθούν μέσω της ευεργετικής του επίδρασης στην ινσουλινοαντίσταση καθώς και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών της παρούσας μελέτης. Είναι γνωστό, ότι η ινσουλινοαντίσταση εμπλέκεται καθοριστικά στην εμφάνιση της λιπώδους διήθησης του ήπατος, καθώς και στην εξέλιξή της σε NASH, ενώ οι διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ, με κυριότερες τα αυξημένα επίπεδα TG και τα μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης, έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της NAFLD³².

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα προαναφερθέντα οφέλη της κατανάλωσης (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων σε δείκτες υγείας δεν έχουν αναδειχθεί και για τα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά, σε συμφωνία και με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, έχει υποτεθεί ότι η υψηλή περιεκτικότητα των γαλακτοκομικών προϊόντων σε κορεσμένο λίπος ενδεχομένως να αναχαιτίζει την προαναφερθείσα ευεργετική τους δράση στην ινσουλινοευσαιθησία μέσω ποικίλων μηχανισμών. Για παράδειγμα, έχει προταθεί ότι η υψηλή διαιτητική πρόσληψη κορεσμένου λίπους αναστέλλει την απορρόφηση του ασβεστίου³³. Επιπλέον, σε αντίθεση με τα (ημι)άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα πλήρη σε λιπαρά δεν έχουν φανεί να ασκούν αντίστοιχη ευεργετική επίδραση στα επίπεδα αδιπνεκτίνης, γεγονός που υποστηρίζεται και από τα παρόντα ευρήματα σε ασθενείς με NAFLD. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η υψηλή διαιτητική πρόσληψη κορεσμένου λίπους έχει επανειλημμένως συσχετιστεί θετικά με την εμφάνιση και εξέλιξη της NAFLD σε ανθρώπους³⁴⁻³⁶, ενώ in vivo μελέτες αναδεικνύουν τον επιβαρυντικό ρόλο του κορεσμένου λίπους στην ηπατική λειτουργία, μέσω αύξησης του στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων, που μακροπρόθεσμα οδηγεί σε ηπατοκυτταρική απόπτωση, καθώς και της ηπατικής και περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη^{37,38}. Τα δεδομένα αυτά ενδεχομένως να εξηγούν, τουλάχιστον εν μέρει, την παρατηρηθείσα θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά και το βαθμό ηπατικής ακαμψίας στην παρούσα μελέτη.

Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη που επιχειρήσει να διερευνήσει τη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, τόσο τη συνολική όσο και των επιμέρους ειδών και τύπων τους, και τη βαρύτητα της NAFLD, συμπεριλαμβάνοντας και δεδομένα βιοψιών ήπατος για την αξιολόγησή της. Μεταξύ των περιορισμών της μελέτης συγκαταλέγονται το μικρό της δείγμα, η πιθανότητα κάποιων αλλαγών στις μακροχρόνιες διαιτητικές συνήθειες για λόγους υγείας ή από τη διάγνωση της νόσου και μετά οι οποίες δεν αναφέρθηκαν από τους εθελοντές, καθώς και ο συγχρονικός της σχεδιασμός, ο οποίος δεν επιτρέπει την ανάδειξη αιτιολογικών συσχετίσεων, καθώς και των υποκειμένων

μηχανισμών για αυτές. Επιπλέον, ενώ το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για την αποτίμηση των διατροφικών συνθηκών δεν έχει ελεγχθεί ως προς την εγκυρότητά του στον Ελληνικό πληθυσμό, η πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων όπως εκτιμήθηκε από αυτό συσχετίστηκε σημαντικά με την πρόσληψη ασβεστίου όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω των ανακλήσεων 24ώρου ($r=0,5$, $p<0,001$) και έτσι το ερωτηματολόγιο θεωρήθηκε ικανό να εκτιμήσει την πραγματική πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη, η κατανάλωση (ημι)άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων συσχετίστηκε αρνητικά με τον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με NAFLD, ενώ γενικά η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων δε συσχετίστηκε με το στάδιο της νόσου. Τα πρώιμα αυτά αποτελέσματα θα πρέπει να επιβεβαιωθούν και από άλλες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες, σε μεγαλύτερα και πιο αντιπροσωπευτικά δείγματα ασθενών με NAFLD.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν το Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας & Διατροφής για την χρηματοδότηση της μελέτης.

Δήλωση συμφερόντων

Δεν υπάρχουν δηλώσεις συμφερόντων.

Βιβλιογραφία

- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34:274-285.
- Levene AP, Goldin RD. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology* 2012, 61: 141-152
- Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007, 86:285-300
- Mouzaki M, Allard JP. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2012, 46:457-467
- Kliem KE, Givens DI. Dairy products in the food chain: their impact on health. *Annu Rev Food Sci Technol* 2011, 2:21-36
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001, 50:1844-1850
- Deschamps V, de Lauzon-Guillain B, Lafay L, Borys JM, Charles MA, Romon M. Reproducibility and relative validity of a food-frequency questionnaire among French adults and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2009, 63:282-291
- Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women. *Nutr J* 2004, 3:13
- Trichopoulou A, Lagiou P. Dietary guidelines for adults in Greece. *Arch Hell Med* 1999, 16:516-524
- Manios Y, Moschonis G, Koutsikas K, Papoutsou S, Petraki I, Bellou E, Naoumi A, Kostea S, Tanagra S. Changes in body composition following a dietary and lifestyle intervention trial: the postmenopausal health study. *Maturitas* 2009, 62:58-65
- Petrogianni M, Grammatikaki E, Pitsavos C, Moschonis G, Alexopoulos EC, Manios Y. Changes in CVD risk factors after combined dietary counselling and supplementation with lipid-lowering milk product: The effect of compliance. *e-SPEN Journal* 2012, 1-6 (Ahead of print)
- NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition* 1996, 12:749-762
- Deurenberg P, Westterterp KR, Velthuis-Te Wierik EJ. Between-laboratory comparison of densitometry and bio-electrical impedance measurements. *Br J Nutr* 1994, 71:309-316
- Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988, 47:7-14
- Stolarczyk LM, Heyward VH, Van Loan MD, Hicks VL, Wilson WL, Reano LM. The fatness-specific bioelectrical impedance analysis equations of Segal et al: are they generalizable and practical? *Am J Clin Nutr* 1997, 66:8-17
- Browning LM, Mugridge O, Chatfield MD, Dixon AK, Aitken SW, Joubert I, Prentice AM, Jebb SA. Validity of a new abdominal bioelectrical impedance device to measure abdominal and visceral fat: comparison with MRI. *Obesity (Silver Spring)* 2010, 18:2385-2391
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972, 18:499-502
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28:412-419
- Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, Beaton M, Levstik M, Crotty P, Elkashab M. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012, 55:199-208
- Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Koww M, Chan AW, Merrouche W, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010, 51:454-462
- Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-

- Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999, 94, 2467-2474.
22. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005, 41:1313-1321
 23. Ferolla SM, Ferrari TC, Lima ML, Reis TO, Tavares-Jr WC, Couto OF, Vidigal PV, Fausto MA, Couto CA. Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo)* 2013, 68:1-17
 24. Shi L, Liu ZW, Li Y, Gong C, Zhang H, Song LJ, Huang CY, Li M. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle/dietary habits among university faculty and staff in Chengdu. *Biomed Environ Sci* 2012, 25:383-391
 25. Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002, 287:2081-2089
 26. Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, Manson JE. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006, 29:1579-1584
 27. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2005, 165:997-1003
 28. Margolis KL, Wei F, de Boer IH, Howard BV, Liu S, Manson JE, Mossavar-Rahmani Y, Phillips LS, Shikany JM, Tinker LF. A diet high in low-fat dairy products lowers diabetes risk in postmenopausal women. *J Nutr* 2011, 141:1969-1974
 29. Ma B, Lawson AB, Liese AD, Bell RA, Mayer-Davis EJ. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006, 164:449-458
 30. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni MD, Malagaris I, Mantzoros CS. A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women. *Metabolism* 2008, 57:824-830
 31. Niu K, Kobayashi Y, Guan L, Monma H, Guo H, Cui Y, Otomo A, Chujo M, Nagatomi R. Low-fat dairy, but not whole-/high-fat dairy, consumption is related with higher serum adiponectin levels in apparently healthy adults. *Eur J Nutr* 2013, 52(2):771-8
 32. Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc* 2010, 69:211-220
 33. Xiao Y, Cui J, Shi YH, Sun J, Wang ZP, Le GW. Effects of duodenal redox status on calcium absorption and related genes expression in high-fat diet-fed mice. *Nutrition* 2010, 26:1188-1194
 34. Vilar L, Oliveira CP, Faintuch J, Mello ES, Nogueira MA, Santos TE, Alves VA, Carrilho FJ. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects. *Nutrition* 2008, 24:1097-1102
 35. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Faga E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003, 37:909-916
 36. Papandreou D, Karabouta Z, Pantoleon A, Rousso I. Investigation of anthropometric, biochemical and dietary parameters of obese children with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Appetite* 2012, 59:939-944
 37. Wang D, Wei Y, Pagliassotti MJ. Saturated fatty acids promote endoplasmic reticulum stress and liver injury in rats with hepatic steatosis. *Endocrinology* 2006, 147:943-951
 38. Dhibi M, Brahmi F, Mnari A, Houas Z, Chargui I, Bchir L, Gazzah N, Alsaif MA, Hammami M. The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Nutr Metab (Lond)* 2011, 8(1):65