

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Αλληλεπίδραση γονιδίων και διατροφής στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος”

“Gene-diet interactions in non-alcoholic fatty liver disease”

Μυλωνά Βασιλική (3519033)
Περχανίδου Δήμητρα (3519131)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Καλαφάτη Ιωάννα - Παναγιώτα
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος, PhD

Τρίκαλα, 2024

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	3
Abstract.....	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΜΕ ΜΙΑ ΠΡΩΤΗ ΜΑΤΙΑ.....	4
1.1. Έννοιες και ορισμοί της νόσου.....	4
1.2. Τύποι της NAFLD.....	5
1.3. MASLD ή NAFLD ?.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΜΕΛΕΤΩΝΤΑΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	8
2.1. Γενικά στοιχεία επιπολασμού.....	8
2.2. Επιπολασμός σε διαφορετικές γεωγραφικές ηπείρους.....	9
2.2.1. Επιδημιολογία της NAFLD στην Ευρώπη.....	9
2.2.2. Επιπολασμός σε διαφορετικές γεωγραφικές ηπείρους.....	9
2.2.3. Επιδημιολογία της NAFLD στην Ασία - Ειρηνικό και την Μέση Ανατολή.....	10
2.2.4. Επιδημιολογία της NAFLD στην Αφρική.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΑΝΙΧΝΕΥΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΝΟΣΟ.....	11
3.1 Αλγόριθμοι Διάγνωσης.....	11
3.2 Βιοδείκτες του ορού και NAFLD.....	12
3.3 Μέθοδοι απεικόνισης και “NAFLD”.....	12
3.4 Βιοδείκτες του ορού και NAFLD.....	14
3.5 Βιοδείκτες που σχετίζονται με το μικροβίωμα του εντέρου και NAFLD.....	14
3.6 Βιοψία ήπατος και NAFLD.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	16
4.1. Γενικά στοιχεία παθογένεσης.....	15
4.2. Από τη θεωρία των δύο επιτυχιών» στο «μοντέλο πολλαπλών χτυπημάτων».....	16
4.3. Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	16
4.4. Μικροβίωμα του εντέρου.....	17
4.5. Οξειδωτικό στρες και λιποσακχαρίτες.....	17
4.6. Λιποκίνες και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΠΟΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ?.....	18
5.1 Ηλικία.....	18
5.2. Φύλλο.....	18
5.3 Εθνικότητα.....	19

5.4 Μεταβολικό Σύνδρομο.....	19
5.5 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.....	20
5.6. Γενετική προδιάθεση και NAFLD.....	20
5.6.1.PNPLA3.....	21
5.6.2. Αλληλεπιδράσεις του rs738409 με άλλα γονίδια.....	23
5.6.3. TM6SF2.....	24
5.6.4. MBOAT7.....	25
5.6.5. GCKR.....	26
5.6.6. PPP1R3B.....	27
5.6.7. HSD17B13.....	28
5.6.8. APOE.....	29
5.6.9. NCAN και LYPLAL1.....	30
5.7. Διατροφή.....	31
5.7.1. Υδατάνθρακες.....	31
5.7.2. Φρουκτόζη.....	32
5.7.3. Διαιτητικές ίνες.....	34
5.7.4. Λίπος.....	34
5.7.5. Κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs).....	35
5.7.6. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs).....	35
5.7.7. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs).....	36
5.7.8. Trans λιπαρά οξέα	37
5.7.9.Πρωτεΐνες.....	37
5.7.10. Ομάδες τροφίμων.....	38
5.7.11. Μικροθρεπτικά συστατικά.....	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	40
6.1. Μεσογειακή Διατροφή.....	41
6.2. Δίαιτα DASH.....	42
6.3. Κετογονική Δίαιτα.....	43
6.4. Διαλείπουσα Νηστεία.....	44
6.5. Φαρμακευτική Αγωγή.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΩΝ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 - ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	66
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ.....	67

Περίληψη

Η συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία βασίζεται πάνω στις αλληλεπιδράσεις των γονιδίων και της διατροφής που πιθανόν να προκύψουν, στα πλαίσια της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου. Η μη αλκοολική ηπατική νόσος είναι μια χρόνια νόσος του ήπατος λόγω αυξημένης συσσώρευσης τριγλυκεριδίων στο ήπαρ. Η παρούσα εργασία είναι βιβλιογραφικού χαρακτήρα, βασισμένη σε δυο βασικές πηγές δεδομένων, και τοποθετημένη πάνω σε συγκεκριμένους περιορισμούς. Τα αποτελέσματα τα οποία αναλύθηκαν, βασίστηκαν κυρίως πάνω σε συγκεκριμένα γονίδια τα οποία εμπλέκονται άμεσα στην παθογένεια της. Παράλληλα, οι μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για την αλληλεπίδραση των γονιδίων και διατροφής είναι συγκεκριμένες, και σύμφωνα με τους ειδικούς είναι απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα για την διεξαγωγή κατάλληλων θεραπειών. Τέλος, προτείνονται προτάσεις και διεξάγονται συμπεράσματα σχετικά με την διατροφική γονιδιωματική και την NAFLD.

Abstract

This thesis is based on the interactions of genes and nutrition that may occur in the context of non-alcoholic liver disease. Non-alcoholic liver disease is a chronic liver disease due to increased accumulation of triglycerides in the liver. The present work is bibliographic in nature, based on two main sources, and placed on specific limitations. The results analyzed were mainly based on specific genes that are directly involved in its pathogenesis. At the same time, the studies conducted on the interaction of genes and nutrition are specific, and according to experts, further research is necessary to conduct appropriate treatments. Finally, suggestions are made and conclusions are drawn regarding nutritional genomics and NAFLD.

Κεφάλαιο 1 - Με μια πρώτη ματιά

1.1. Έννοιες και ορισμοί της νόσου

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Non-alcoholic fatty liver disease -NAFLD) είναι μια χρόνια ηπατική νόσος που αναπτύσσεται κυρίως εξαιτίας της υπερβολικής συσσώρευσης λιπιδίων και ειδικότερα τριγλυκεριδίων (TG) στο ήπαρ. Η νόσος ορίζεται ως η παρουσία ηπατικής

στεάτωσης σε τουλάχιστον 5% των ηπατοκυττάρων σε άτομα με ελάχιστη ή μηδενική κατανάλωση αλκοόλ (1). Η συσσώρευση των TG στο ήπαρ αποτελεί απόκριση του οργανισμού στην αυξημένη περιεκτικότητα των κυττάρων σε μη εστεροποιημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs), με αποτέλεσμα να αποτρέπουν την ηπατική βλάβη. Αυτά τα αυξημένα επίπεδα προέρχονται κατά κύριο λόγο από την λιπόλυση του υποδόριου λιπώδους ιστού και από τη δίαιτα και οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην αυξημένη ενδογενή σύνθεσή τους (DNL/de novo λιπογένεση) που πραγματοποιείται στα ηπατικά κύτταρα (2). Επομένως η NAFLD αναπτύσσεται όταν η πρόσληψη FFAs με τους παραπάνω τρόπους είναι μεγαλύτερη από την απελευθέρωσή τους, που πραγματοποιείται μέσω οξείδωσης, λιπόλυσης τους και στη συνέχεια έκκρισης τους σε πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL-TG) από το ήπαρ (3). Επιπλέον, η NAFLD είναι η πιο κοινή ηπατική νόσος στον κόσμο και δεν επηρεάζει μόνο τη δομή και τη λειτουργία του ήπατος (4). Ταυτόχρονα, παρατηρείται μία συσχέτιση με αρκετές κλινικές καταστάσεις, όπως είναι το φαινόμενο της παχυσαρκίας, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο. Παράλληλα στις εξωηπατικές επιπλοκές της NAFLD συμπεριλαμβάνονται η χρόνια νεφρική νόσος (XNN), η οστεοπόρωση, η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπου στα τελευταία αποδίδεται η πλειονότητα των θανάτων σε ασθενείς με NAFLD(5).

1.2. Τύποι της NAFLD

Σε γενικότερο πλαίσιο, η έννοια NAFLD είναι ένας όρος που περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών και παθολογικών ευρημάτων που σχετίζονται κυρίως με το ήπαρ. Ειδικότερα, το φάσμα αυτό περιλαμβάνει την απλή στεάτωση ("NAFL") που δεν έχει ένδειξη κυτταρικής βλάβης και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Non-alcoholic steatohepatitis -NASH), που οφείλεται στην προοδευτική επιδείνωση της NAFLD(2) (6).

Η NAFL χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λίπους και αποτελεί μια ετερογενή κατάσταση λόγω των διαφορετικών τύπων λιπιδίων που συσσωρεύονται με διαφορετικό κυτταροτοξικό δυναμικό και τις διαφορές ως προς την αμυντική ικανότητα των ασθενών έναντι της λιποτοξικότητας (7). Στη NAFL το κυρίαρχο λιπίδιο που συσσωρεύεται στο ήπαρ είναι τα τριγλυκερίδια (TG), που μεμονωμένα δεν παρουσιάζουν παθογόνο ρόλο, ενώ τα FFA και κυρίως τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (FAs) όπως το παλμιτικό οξύ, έχουν στοχοποιηθεί ως λιποτοξικά (2).

Στη NASH, όπου συνυπάρχει φλεγμονή, ανεξαρτήτως αν είναι ήπια ή όχι, παρατηρείται καλοήθης στεάτωση με ή χωρίς ίνωση, ενώ είναι πιθανό να εξελιχθεί σε κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα πρωτοπαθούς χαρακτήρα (HCC) (6). Οι παραπάνω επιπλοκές

καθιστούν την NASH ως την κύρια αιτία μεταμόσχευσης ήπατος στην ενήλικη ζωή (8). Παράλληλα οι συνοσηρότητες της NAFLD παρατηρούνται και σε πρώιμα στάδια ίνωσης και συγκεκριμένα εμφανίζονται ήδη από το δεύτερο στάδιο της, ενώ μέσω υγειονομιατικών μέτρων ή φαρμακευτικής αντιμετώπισης του μεταβολικού συνδρόμου η ήπια ίνωση μπορεί να βελτιωθεί ή ακόμα και να υποχωρήσει. Ωστόσο, όσο μεγαλύτερο το στάδιο της ίνωσης τόσο πιο σοβαρός ο κίνδυνος που διατρέχει το άτομο, ειδικότερα σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με επιδείνωση των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου (4). Ο σημαντικός κίνδυνος εξέλιξης της νόσου σε προχωρημένη ίνωση και θνησιμότητα σχετιζόμενη με το ήπαρ, που οφείλεται κατά κύριο λόγο στο ότι είναι πολυσυστημική, παρατηρείται κυρίως στη NASH παρά στη NAFL(1).

Ένας ακόμα σημαντικός τύπος της NAFLD που παρουσιάζεται αρκετά τις τελευταίες δεκαετίες είναι η lean NAFLD, όπου εντοπίζεται κυρίως σε ασθενείς φυσιολογικού βάρους (10). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που πάσχουν από την συγκεκριμένη νόσο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης, καρδιαγγειακών νοσημάτων και αντίστασης στην ινσουλίνη. Η πρώτη αναφορά σε αυτήν έγινε στην Ασιατική επικράτεια, όπου ο επιπολασμός της σημειώνεται σχετικά υψηλά στο γενικό πληθυσμό, λόγω της εθνικότητας και των μεθόδων διάγνωσης που χρησιμοποιείται στην συγκεκριμένη ήπειρο. Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η αυξημένη περίμετρος μέσης, η υπετριγλυκεριδαιμία, το σπλαχνικό και το συνολικό σωματικό λίπος. Επιπλέον, η lean NAFLD αποτελείται από την lean NAFLD τύπου 1 και την lean NAFLD τύπου 2. Ο τύπος 1 σχετίζεται με την εναπόθεση σπλαχνικού λίπους, την αντίσταση στην ινσουλίνη με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος, καθώς και με αρκετούς παράγοντες κινδύνου γενετικής φύσεως, ενώ ο τύπος 2 χαρακτηρίζεται κυρίως από μονογονιδιακές ασθένειες. Ωστόσο, μέχρι και σήμερα, δεν έχει ανακαλυφθεί κάποια συγκεκριμένη και έγκυρη φαρμακολογική θεραπεία για την lean NAFLD.

1.3. MASLD ή NAFLD ;

Πρόσφατα, έχει προταθεί η αλλαγή της ονομασίας της νόσου από μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD) σε στεατική ηπατική νόσος σχετιζόμενη με μεταβολικές δυσλειτουργίες (MASLD), γεγονός που στηρίζεται σε ιατρικά κριτήρια και επανεξέταση του ονόματος από επιτροπή εμπειρογνώμων (11,12). Συγκεκριμένα, η ανάγκη αλλαγής του ακρωνυμίου αποδίδεται ως ένα βαθμό στο γεγονός ότι η κατάχρηση αλκοόλ σχετίζεται με την ηπατική στεάτωση (NAFL), με αποτέλεσμα ο όρος ‘μη αλκοολική’ στην ονοματολογία να προκαλεί σύγχυση και κατ’επέκταση να μην αναδεικνύει τον ρόλο της μεταβολικής δυσλειτουργίας στην παθογένεια της νόσου. Η μετονομασία αυτή έχει ως στόχο την αύξηση της ευαισθητοποίησης, την μείωση του στιγματισμού

γύρω από την νόσο και την ανάπτυξη νέων και πιο αποτελεσματικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της.

Πιο συγκεκριμένα τα κριτήρια για την διάγνωση της NAFLD βασίζονται περισσότερο σε παρουσία ηπατικής στεάτωσης και στη μη υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (11). Αντίθετα, η MASLD βασίζεται και εκείνη στην ηπατική στεάτωση η οποία όμως είναι πιο στενά συνδεδεμένη με μεταβολικά νοσήματα, όπως για παράδειγμα η παχυσαρκία, ο διαβήτης τύπου 2, η υπερτριγλυκεριδαίμια. Με βάση τα τελευταία δεδομένα, πολλοί επιστήμονες υποστηρίζουν ότι ο ορισμός MASLD είναι καταλληλότερος και πιο ακριβής συγκριτικά με τον ορισμό NAFLD, για διάφορους λόγους. Ένας από αυτούς είναι ότι ο όρος MASLD εστιάζει περισσότερο σε μεταβολικές καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν την εξέλιξη της συγκεκριμένης ασθένειας, και επομένως να έχει μια επιπλέον βαρύτητα σε σύγκριση με τον όρο που χρησιμοποιείται την σημερινή εποχή και θεωρείται απλοϊκός για την ιατρική επιστήμη. Ειδικότερα, πολλοί επιστήμονες θεωρούν ότι ο όρος είναι ελλιπής, με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να μην λαμβάνουν στα υπόψιν τους τη σοβαρότητα της ασθένειας και έτσι να μην είναι δυνατό να ληφθούν συγκεκριμένα μέτρα και θεραπείες σε πολιτικές δημόσιας υγείας για την πρόληψη και την προστασία της υγειονομικής περίθαλψης.

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι πριν την τελική ονομασία ως MASLD, υπήρξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ονομασία MAFLD, η οποία προσδιορίζει ασθενείς με λιπώδης ήπαρ, ανεξάρτητα από το ποσοστό πρόσληψης αλκοόλ. Αρχικά, ενώ η συγκεκριμένη ονομασία έγινε αποδεκτή από ορισμένους ειδικούς, ορισμένοι εξέφρασαν τις αμφιβολίες τους σχετικά με τη σωστή διευκρίνιση του όρου, καθώς ο όρος «λιπαρός» θεωρείται περιοριστικός σε άτομα με 2 μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και επιτρεπόμενη χρήση αλκοόλ. Παράλληλα, παρατηρήθηκε η αμφισβήτηση των διαγνωστικών κριτηρίων για την νόσο όσο αφορά τους βιοδείκτες και την αναζήτησή κατάλληλης θεραπείας από την Αμερικανική ένωση για τη Μελέτη των Νοσημάτων του Ήπατος (AASLD) και της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη Μελέτη του Ήπατος (EASL). Οι συγκεκριμένες οργανώσεις, στόχευσαν στην επίλυση των αμφιβολιών αυτών, προκειμένου να οδηγηθούν στην τελική οριστικοποίηση του ονόματος της νόσου.

Σε πρόσφατη έρευνα, η οποία διεξήχθη το 2023, παρατηρήθηκε επιτυχώς, ότι η αλλαγή του ονόματος σε MASLD, αποδείχθηκε η καταλληλότερη, καθώς ο ορισμός αυτός συμπεριλαμβάνει αρκετούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την μεταβολική και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία (12). Ταυτόχρονα, διαπιστώθηκε και ένας ακόμα όρος, ο οποίος ονομάζεται MetALD, δηλαδή μεταβολική και σχετιζόμενη με το αλκοόλ/σχετιζόμενη ηπατική νόσο, και έχει την δυνατότητα να περιγράψει ανθρώπους με μεταβολική δυσλειτουργία, σε συνδυασμό με την

υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ την εβδομάδα (140–350 g/wk και 210–420 g/wk για τα θηλυκά και τα αρσενικά, αντίστοιχα).

Εν κατακλείδι, τα στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί και αφορούν την απόδοση των παραπάνω κριτηρίων για τις παρούσες ορολογίες είναι ιδιαίτερα ωφέλιμα για τον ιατρικό περίγυρο, αλλά δεν είναι επαρκείς, καθώς είναι απαραίτητο να διεξαχθούν και άλλες μελλοντικές έρευνες προκειμένου να υποστηριχθεί η αλλαγή του ονόματος από NAFLD σε MASLD κλινικά (13).

Κεφάλαιο 2 - Μελετώντας την επιδημιολογία

2.1. Γενικά στοιχεία επιπολασμού

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει παρατηρηθεί ιδιαίτερα η κατακόρυφη αύξηση του επιπολασμού της NAFLD, η οποία πλήττει την ανθρωπότητα σε κλινικό και οικονομικό επίπεδο, ως αποτέλεσμα και της αυξημένης συχνότητας διαφόρων μεταβολικών νοσημάτων που σχετίζονται με την νόσο αυτή, όπως είναι η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (14). Τα τελευταία χρόνια, το ποσοστό του επιπολασμού σε παγκόσμια κλίμακα φτάνει το 24% στον γενικό πληθυσμό και αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια σύμφωνα με προβλέψεις ειδικών. Το 2005 το ποσοστό για την ασθένεια NAFLD σε παγκόσμιο επίπεδο ήταν 15%, και μέσα σε 5 χρόνια υπήρξε ραγδαία αύξηση σε 24% από το 2010 και μετά (15). Ειδικότερα, ο επιπολασμός της NAFLD και της ίνωσης που σχετίζεται με αυτήν την ηπατική νόσο είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ομάδες “υψηλού κινδύνου” όπως είναι οι νοσούντες από διάφορες ασθένειες και ηλικιωμένοι (19). Οι ηλικιωμένοι είναι από τα πρώτα άτομα τα οποία φαίνεται να είναι πρώτα στη λίστα του επιπολασμού, πέραν της μικρότερης ή της μέσης ηλικίας, και αυτό επειδή υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από κάποιο μεταβολικό νόσημα όπως τα παραπάνω. Συγκεκριμένες μελέτες επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα αυτά, και συνδέουν την ηλικία με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ηπατικής ίνωσης, ηπατικό καρκίνωμα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (16). Εκτός από την ηλικία, παρατηρήθηκε μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα δυο φύλα, καθώς αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το ανδρικό φύλο συσχετίστηκε περισσότερο με αυξημένο κίνδυνο για NAFLD παρά το γυναικείο (17). Σε γενικότερο πλαίσιο, η συνεχής αύξηση της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με αυξημένο ποσοστό διαβήτη, επρόκειτο να επιφέρει άνοδο στον επιπολασμό της νόσου και στην προχωρημένη ίνωση, καθώς μεγάλο μέρος του πληθυσμού πιθανόν να αναπτύξει κίρρωση και ηπατική νόσο στο τελικό στάδιο (18). Το γεγονός αυτό προβληματίζει ιδιαίτερα τους επιστήμονες καθώς η αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα που θα προκύψει εξαιτίας της νόσου, θα αυξήσει το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης ως αποτέλεσμα να χρειαστεί περαιτέρω έρευνα από αυτή που ήδη έχει γίνει, για σωστή αντιμετώπιση της και μείωση της επιδημιολογίας της.

2.2. Επιπολασμός σε διαφορετικές γεωγραφικές ηπείρους

Είναι γεγονός ότι η NAFLD διαδίδεται με ραγδαίο τρόπο σε όλες τις ηπείρους του πλανήτη (19), ιδιαίτερα τα τελευταία 20 χρόνια (18). Παρόλα αυτά, ο επιπολασμός της ανά κάθε γεωγραφική ήπειρο διαφέρει σημαντικά με βάση τα τελευταία ποσοστά που έχουν μελετηθεί σε πρόσφατες έρευνες. Συγκεκριμένα, τα υψηλότερα ποσοστά εντοπίζονται στη Μέση Ανατολή (32%) και τη Νότια Αμερική (31%), ενώ στη συνέχεια ακολουθούν η Ασία (27%), οι ΗΠΑ (24%), και η Ευρώπη (23%), ενώ λιγότερο συχνή φαίνεται να είναι στην Αφρική (14%) (7). Οι διάφορες που υπάρχουν μεταξύ των ηπείρων αυτών οφείλονται κυρίως στις διαφορετικές γνωστικές μεθόδους, στην επιλογή των δειγμάτων, στις διατροφικές συνήθειες και στην ποιότητα ζωής (18).

2.2.1. Επιδημιολογία της NAFLD στην Ευρώπη

Τα τελευταία χρόνια στην Ευρώπη, έχει παρατηρηθεί άνοδος του επιπολασμού από βορρά προς νότο όσο αναφορά τις περισσότερες μορφές χρονιάς ιογενούς ή μη ιογενούς ηπατίτιδας (19). Ωστόσο η παρατήρηση αυτή δεν ισχύει για την NAFLD καθώς ο επιπολασμός της είναι αρκετά κοινός με τον επιπολασμό της παχυσαρκίας και ποικίλλει ανάλογα με τον αριθμό συσσώρευσης τριγλυκεριδίων και τον τρόπο με τον οποίο ανιχνεύεται η NAFLD. Έχει παρατηρηθεί ότι περίπου το ένα τέταρτο του ευρωπαϊκού πληθυσμού επηρεάζεται από την συγκεκριμένη νόσο, καθώς μια πρόσφατη μετά ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2016, συμπέρανε μέσο επιπολασμό 23,71% στην Ευρώπη, που κυμαίνεται από 5% έως 44% σε διάφορες χώρες της Ηπείρου (15). Στην Ελλάδα ο επιπολασμός εκτιμήθηκε στο 41%, παρόλα αυτά με βάση αναλύσεις αυτοψιών από ασθενείς χωρίς γνωστή ηπατική νόσο που πέθαναν είτε από ισχαιμία του μυοκαρδίου, είτε από κάποιο τροχαίο ατύχημα συμπέρανε ότι ο επιπολασμός του NASH είναι 40%. Ταυτόχρονα, υπάρχει σχετική διαφορά και στους άνδρες και στις γυναίκες, καθώς μια μελέτη της Ισπανίας η οποία αξιολόγησε αναλυτικά με υπερηχογράφημα ασθενείς, παρατήρησε ότι ο επιπολασμός στο ανδρικό φύλο ήταν 33% ενώ στο γυναικείο 20% στην Ευρώπη.

2.2.2. Επιδημιολογία της NAFLD στις ΗΠΑ και την Νότια Αμερική

Σύμφωνα με τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα, το ποσοστό επιδημιολογίας στην Νότια Αμερική φαίνεται να είναι μεγαλύτερο από αυτό που είναι αναφερόμενο στις ΗΠΑ καθώς η Νότια Αμερική έχει υπολογιστεί να είναι 30,45% (19). Η πλειοψηφία των μελετών σχετικά με την επιδημιολογία της Νότιας Αμερικής σημειώνεται στην Βραζιλία, αν και πραγματοποιήθηκαν και σε άλλες γεωγραφικές περιοχές, όπως στη Χιλή, όπου βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της NAFLD είναι 23%. Σε

μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κολομβία με υπερήχους, το ποσοστό του επιπολασμού αναφέρεται ως 26,6% στους άνδρες, και ταυτόχρονα μέσω αυτής, οι ερευνητές εντόπισαν συγκεκριμένα την επιδημιολογία στο Περού που κυμαίνεται στα 13% μέχρι και την Ουρουγουά στα 24% . Παράλληλα, μια μελέτη που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο προσδιόρισε ότι η σοβαρότερη αιτία για ασυμπτωματική μη φυσιολογική βιοχημεία του ήπατος ήταν η NAFLD, αντιπροσωπεύοντας το 26,4% των περιπτώσεων (15). Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο, ότι το 61% των ασθενών με NAFLD εντοπίστηκε με NASH επομένως ο επιπολασμός του NASH στην νότια Αμερική αναφέρεται μεταξύ 6% έως 18%.

2.2.3. Επιδημιολογία της NAFLD στην Ασία - Ειρηνικό και την Μέση Ανατολή

Όπως ήταν αναμενόμενο, ο επιπολασμός της NAFLD στην περιοχή της Ασίας και του Ειρηνικού, εμφανίζει ιδιαίτερη ποικιλομορφία σε εύρος, καθώς θεωρείται μια ήπειρος με 55 χώρες έντονης οικονομικής και εκπαιδευτικής ανάπτυξης και συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την καθιστική ζωή και επιπλοκές στη διατροφή (19). Η επιδημιολογία της NAFLD στην Ασία είναι περίπου 25 - 27% εκ των οποίων το 8 - 19% θεωρείται ότι πάσχει από άπαχο NAFLD, και αυτό επειδή τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και της LDL έχουν αυξηθεί αναλογικά με το δείκτη μάζας σώματος ακόμη και αν κάποιος δεν θεωρείται παχύσαρκος. Με βάση τις τελευταίες επιδημιολογικές έρευνες που έχουν γίνει, παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός της ηπατικής αυτής νόσου πιθανόν να διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, καθώς σημαντικός παράγοντας για την διαφορά αυτή είναι το οικονομικό υπόβαθρο της κάθε χώρας. Πιο συγκεκριμένα, η επιδημιολογία της NAFLD στη νοτιοδυτική και Ανατολική Κίνα είναι 12,5% και 15,0% , ενώ στη νότια και την κεντρική Κίνα φθάνει μέχρι και 17,0% και 24,5% αντίστοιχα (15). Συνολικά, το ποσοστό επιδημιολογίας της NAFLD στην Κίνα υπολογίζεται περίπου 15% στους ενήλικες, 2,1% σε παιδιά και 68,2% σε παχύσαρκα παιδιά (19). Παράλληλα στο Χονγκ Κονγκ πραγματοποιήθηκε μια μελέτη για υπολογισμό του λίπους στο ήπαρ, εκ το αποτελέσματος η NAFLD να επικρατεί μέσο όρο 28,8%, δηλαδή 19,3% σε φυσιολογικά άτομα που δεν ήταν παχύσαρκα και 60,5% σε άτομα που ήταν παχύσαρκα. Το 2005, διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της NAFLD στην Ιαπωνία έφτανε 25% με ραγδαία αύξηση από το 1990 που ήταν 12,6% σε 30,3% το 1998, (15) και με τριπλάσια διαφορά στον μέσο όρο μεταξύ ανδρών (41,0%) και γυναικών (17,7%) (19). Παρόμοια μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε και στη Νότια Κορέα σε 141.610 άτομα όπου το ποσοστό επί τις εκατό ξεπερνά τα 27,3% το 2013. Ωστόσο, στην Ινδία, η επιδημιολογία της ηπατικής νόσου εντοπίζεται αρκετά χαμηλή στα 9% συγκριτικά με την υπόλοιπη Ασία, καθώς ο πληθυσμός της συγκεκριμένης χώρας, ακολουθεί μια παραδοσιακή δίαιτα και τρόπο ζωής (19). Στη Μέση Ανατολή οι διακυμάνσεις της νόσου είναι μεταξύ 20 - 30% αν και

εντοπίζονται διάφορες μεταξύ των χωρών. Στο Ιράν, η NAFLD επικρατεί με ποσοστό 2,9% ,στο Ισραήλ με 30% ενώ στη Σαουδική Αραβία με 16,6%. Οι ερευνητές πλέον θεωρούν ότι εφόσον η ποικιλία των τροφίμων είναι πολυπληθής στη συγκεκριμένη ήπειρο, και σε συνδυασμό με την μειωμένη σωματική δραστηριότητα, τα ποσοστά της ασθένειας αυτή στην Ασία θεωρούνται από τα πιο υψηλά συγκριτικά με τις υπόλοιπες ηπείρους (15).

2.2.4. Επιδημιολογία της NAFLD στην Αφρική

Τα δεδομένα για τον επιπολασμό της NAFLD στην Αφρική φαίνεται να είναι αρκετά σπάνια, δικαιολογώντας έτσι το χαμηλό ποσοστό επιδημιολογίας της (19). Με βάση έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στη Νιγηρία, εντοπίστηκε 9,5 - 16,7% σε άτομα που πάσχουν από διαβήτη και 1,2 - 4,5% σε άτομα που δεν πάσχουν από διαβήτη. Επιπλέον στη Νότια Αφρική, ο επιπολασμός σε παχύσαρκα και υπέρβαρα άτομα υπολογίστηκε στα 45 - 50% (15) ενώ τα υψηλότερα ποσοστά εντοπίζονται στο Σουδάν σε 20% (19).

Κεφάλαιο 3 - Ανιχνεύοντας την νόσο

Δεδομένου ότι έως τώρα δεν υπάρχει μία πλήρως αποτελεσματική θεραπεία για την NAFLD, κρίνεται αναγκαία η συμμετοχή ασθενών σε κλινικές δοκιμές με στόχο την ανάπτυξη νέων φαρμάκων ως επιπρόσθετο εργαλείο στην αντιμετώπιση της νόσου πέρα από τα υγειονομιακά μέτρα. (16) Για να επιτευχθεί αυτό, θα πρέπει πρώτα να αναπτυχθούν εύχρηστες τεχνικές που θα μπορούν να διαγιγνώσκουν με ακρίβεια τα άτομα που πάσχουν από NAFLD, να τα αξιολογούν με βάση την πρόγνωση της νόσου και τέλος να τα κατηγοριοποιούν με βάση τον τύπο. Παράλληλα, είναι σημαντικό να διερευνηθούν νέες μέθοδοι που θα οδηγούν στην έγκαιρη διάγνωση και κατ' επέκταση αντιμετώπιση της, επειδή πολλοί ασθενείς με NAFL και NASH είναι ασυμπτωματικοί μέχρι να εξελιχθεί η νόσος σε πιο προχωρημένα στάδια.

3.1 Αλγόριθμοι Διάγνωσης

Τα τελευταία χρόνια διεξάγονται αρκετές έρευνες για να αποσαφηνιστεί η σχέση ορισμένων βιοδεικτών με την NAFLD, με σκοπό την ανάπτυξη καινοτόμων και μη επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης. (20) Βέβαια, για να εξάγουν ακριβή συμπεράσματα για τον προγνωστικό τους αντίκτυπο χρειάζεται περαιτέρω μελέτη, καθώς αν και ενδεικτικοί της κατάστασης του ιστού μεμονωμένα δεν είναι ιδιαίτερα αξιόπιστο.

3.2 Βιοδείκτες του ορού και NAFLD

Τα ηπατικά ένζυμα και ιδιαίτερα η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και η αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού οξέος (AST), είναι από τις πρώτες μετρήσεις που πραγματοποιούνται στις βιοχημικές εξετάσεις για να αξιολογηθεί η κατάσταση ασθενών με NAFLD. (20) Η μέτρηση των επιπέδων τους όμως, δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες για τη διάγνωση της NASH, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτικές παράμετροι στον υπολογισμό της περιεκτικότητας του ήπατος σε λίπος.

Ακόμη, σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της φλεγμονής που αναπτύσσεται στη NAFLD διαδραματίζουν οι λιποκίνες και οι κυτοκίνες που εκκρίνονται από το λίπος του ιστού. (21) Συγκεκριμένα τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με NASH είναι μειωμένα σε σύγκριση με όσους πάσχουν από NAFL, ενώ δε σημειώνεται σημαντική διαφορά στα επίπεδα της μεταξύ ασθενών με NAFL και φυσιολογικών ατόμων. Επίσης, η λεπτίνη φαίνεται να συνδέεται με τη διήθηση λιπώδους ήπατος και με προχωρημένο στάδιο της NAFLD. Τέλος, ο πιο επικυρωμένος βιοδείκτης για την πρόβλεψη εμφάνισης NASH είναι η κυτοκερατίνη 18 (CK-18), που αποτελεί δείκτη ενεργοποίησης της ηπατοκυτταρικής κασπάσης 3 που δρα στη φάση της απόπτωσης. Ωστόσο, η χρήση του περιορίζεται μόνο σε ερευνητικούς σκοπούς λόγω σοβαρών περιορισμών στα επίπεδα ευαισθησίας και έλλειψης διαθεσιμότητας. Επιπλέον ο δείκτης οξείας φλεγμονής C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) εμφανίζει μια συσχέτιση με τη NASH.

3.3 Μέθοδοι απεικόνισης και «NAFLD»

3.3.1.Στις μη επεμβατικές μεθόδους απεικόνισης συγκατατάλεγεται η παροδική ελαστογραφία (transient elastography - TE), που αποτελεί μια εμπορική μέθοδο για την διάγνωση της NASH. Συγκεκριμένα, εκτιμά την ελαστικότητα των ιστών του ήπατος μέσα από την μέτρηση της ταχύτητας ενός ελαστικού εγκάρσιου κύματος, που προκύπτει από την διάδοση κυμάτων υπερήχων διαμέσου του ήπατος. Το παραπάνω στηρίζεται στο γεγονός ότι το κύμα διαδίδεται πιο γρήγορα σε άκαμπτο ιστό σε συνδυασμό με το ότι η ακαμψία του ιστού σχετίζεται με τον βαθμό της ίνωσης. Ωστόσο, η TE έχει αρκετούς περιορισμούς με κυριότερη την αναξιопιστία των αποτελεσμάτων του σε παχύσαρκα άτομα, καθώς δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχει μεγάλη ποσότητα λίπους και υγρού μεταξύ του θωρακικού τοιχώματος και του ήπατος. Παράλληλα τα αποτελέσματα των μετρήσεων πρέπει να λαμβάνονται με ιδιαίτερη προσοχή σε άτομα με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, με ημιτονοειδή συμφόρηση και με εξωηπατική χολόσταση. (20)

3.3.2. Η παράμετρος ελεγχόμενης εξασθένησης CAP είναι μία πολλά υποσχόμενη τεχνική που επιτρέπει την ταυτόχρονη μέτρηση της ακαμψίας του ιστού και της στεάτωσης. Η “CAP” βασίζεται στην παροδική ελαστογραφία ελεγχόμενης δόνησης (“VCTE”) και αξιολογεί την εξασθένηση του υπερηχητικού κύματος που εκπέμπεται δια μέσου του λίπους του ήπατος για να μετρήσει τον βαθμό στεάτωσης.(21) Η εφαρμογή της όμως, σε ασθενείς με διαγνωσμένη NAFLD”μέσω βιοψίας, είναι περιορισμένη, κρίνοντας αναγκαίο να διενεργηθεί περαιτέρω έρευνα για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της στη διάγνωση και πρόγνωση της νόσου. Έως τώρα, διαφαίνεται ότι η CAP αντιπροσωπεύει ένα εύκολο και μη επεμβατικό εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για τον γενικό πληθυσμό. (20)

3.3.3. Η point SHEAR Wave ελαστογραφία (pSWE ή ARFI) αποτελεί μία ακόμη μέθοδο που βασίζεται σε υπερήχους και διεγείρει μηχανικά τον ιστό χρησιμοποιώντας ακουστικούς παλμούς μικρής διάρκειας. Οι παλμοί αυτοί δημιουργούν εγκάρσια κύματα με την βοήθεια των οποίων υπολογίζεται η ελαστικότητα του ηπατικού παρεγχύματος σε μία συγκεκριμένη περιοχή και όχι κατά μήκος του ηπατικού ιστού όπως συμβαίνει στη TE. Αυτό το στενό εύρος μέτρησης μπορεί να λειτουργήσει αρνητικά, οδηγώντας σε αποκλίσεις μεταξύ των μετρήσεων του δεξιού και αριστερού ηπατικού λοβού. (20)

3.3.4. Η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας συνιστά τη βασική απεικονιστική μέθοδο αξιολόγησης του ηπατικού λίπους και μετράει το κλάσμα λίπους πυκνότητας πρωτονίων. Η αυξημένη ευαισθησία της MRI οδηγεί σε περιορισμένο αριθμό σφαλμάτων και έχει την ικανότητα να διαβαθμίζει την ηπατική στεάτωση σε ενήλικες με NASH. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά της, την καθιστούν πολύτιμο εργαλείο όχι μόνο στη μέτρηση αλλά και στην ανίχνευση των διακυμάνσεων του λίπους. Τέλος, παρουσιάζει μεγάλη ακρίβεια και ως προς τον βαθμό ανταπόκρισης των ασθενών σε θεραπείες που πραγματοποιούνται σε κλινικές δοκιμές, θέτοντας έτσι τα θεμέλια για την εύρεση πιο αποτελεσματικών τρόπων αντιμετώπισης της χρόνιας ηπατικής νόσου. (20)

3.3.5. Η ελαστογραφία μαγνητικού συντονισμού MRE παρά το υψηλό κόστος και διάρκεια και την χαμηλή διαθεσιμότητα της, αποτελεί την πιο ακριβή απεικονιστική μέθοδο που εξετάζει την ύπαρξη ίνωσης. Ειδικότερα, συνδυάζει την MRI με χαμηλής συχνότητας δονήσεις για να δημιουργήσει ένα οπτικό χάρτη που δείχνει τη δυσκαμψία των ιστών του σώματος. Στην προκειμένη περίπτωση μέσα από την ανάλυση των μηχανικών κυμάτων που διαδίδει προσδιορίζει

την ακαμψία του ηπατικού ιστού. Η χρήση της όμως, δεν περιορίζεται μόνο στην ανίχνευση ίνωσης και φλεγμονής, αλλά συμμετέχει στη διάγνωση ασθενειών εστιάζοντας και σε άλλα σημεία του σώματος. (20)

3.4 Βιοδείκτες που σχετίζονται με το μικροβίωμα του εντέρου και NAFLD

Ο ρόλος των δεικτών αυτών στη NAFL και στη NASH έχει διερευνηθεί κυρίως για να μπορέσουν να αξιοποιηθούν ως μία υποκατάστατη μέθοδος για τη μη επεμβατική διάγνωση πρώιμων σταδίων της νόσου. (20) Διαφαίνεται λοιπόν, ότι η NASH και η ίνωση έχουν συσχετιστεί με αλλαγές του μικροβιώματος του εντέρου με σημαντικότερες την αύξηση των “phyla Proteobacteria” και των “Ruminococcus”. Μέσα από την ανάλυση αυτών των βακτηρίων ταυτοποιήθηκαν οι μεταβολίτες του ορού και αναδείχθηκαν διαφορές σε 11 αμινοξέα και μεταβολίτες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό νουκλεοσιδίων και του άνθρακα. Το παραπάνω υποδηλώνει ότι οι κλινικές δοκιμές που βασίζονται στο μικροβίωμα του εντέρου θα μπορούσαν να είναι ένας χρήσιμος δείκτης στο μέλλον.

3.5 Βιοψία ήπατος και NAFLD

Μέχρι στιγμής κανένα από τα μη επεμβατικά εργαλεία δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη βιοψία ήπατος για την διάγνωση της νόσου και την αξιολόγηση των ιστολογικών βλαβών και της πρόγνωσης της.(22) Ειδικότερα το ιστολογικό φάσμα της NASH περιλαμβάνει έναν συνδυασμό από διάφορες βλάβες οι οποίες κατηγοριοποιούνται σε 4 κύριες ομάδες που έχουν προαναφερθεί και με τη βοήθεια της βιοψίας διακρίνεται η σοβαρότητα της νόσου. Βέβαια, στην τεχνική αυτή δεν υπάρχουν ξεκάθαρα όρια που διαχωρίζουν τη σοβαρή ίνωση από την προχωρημένη, γι’αυτό σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιείται η μορφομετρία (“CPA”), που αξιολογεί την ποσότητα του ινώσου ιστού. Συμπερασματικά, αν και η πιο αξιόπιστη μέθοδος, το γεγονός ότι είναι επεμβατική την καθιστά περιορισμένης χρήσης.

Κεφάλαιο 4 -Παθογένεια και εξέλιξη της NAFLD

4.1. Γενικά στοιχεία παθογένεσης

Έπειτα από αρκετές έρευνες και μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με την μη αλκοολική ηπατική νόσο, είναι πλέον γεγονός ότι η παθοφυσιολογία της NAFLD εμφανίζει ιδιαίτερη πολυπλοκότητα, και οφείλεται σε αρκετούς μηχανισμούς (27). Συγκεκριμένα, η υπερβολική συσσώρευση του λίπους στο ήπαρ θεωρείται η κυρία βάση παθογένεσης της νόσου, καθώς μέσω της de novo λιπογένεσης και αυξημένης πρόσληψης λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συσσώρευση

λιπιδίων (26). Πέρα από την σημαντική αύξηση του επιπολασμού της NAFLD σε παγκόσμια κλίμακα, παρατηρείται ότι η παθογένεση της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από διάφορους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και μεταβολικές οδούς (23), γεγονός που την καθιστά μια πολυπαραγοντική νόσο (26). Παράλληλα, σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της συγκεκριμένης νόσου φαίνεται να διαδραματίζει η μικροβίωση του εντέρου, το οξειδωτικό στρες σε συνδυασμό με λιποσακχαρίτες (23), η αντίσταση στην ινσουλίνη, και αρκετοί περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες (28). Εκτός αυτού, η παθογένεση φαίνεται να βασίστηκε σε συγκεκριμένες υποθέσεις και θεωρίες, προκειμένου να είναι εφικτό να αναλυθεί περαιτέρω η διαδικασία της και να μπορέσει να αξιολογηθεί καλύτερα από τους ειδικούς (25).

4.2. Από τη θεωρία των «δύο χτυπημάτων» στο «μοντέλο πολλαπλών χτυπημάτων»

Σύμφωνα με τις σύγχρονες έρευνες των τελευταίων χρόνων, έχει διαπιστωθεί επιστημονικά πλέον τεκμηριωμένα ότι η εξέλιξη της παθογένεσης της NAFLD βασίστηκε αρχικά στην πρώτη θεωρία, λεγόμενη ως την «υπόθεση των δυο χτυπημάτων» (25). Η συγκεκριμένη θεωρία υποστηρίζει ότι στα αρχικά στάδια της νόσου, παρατηρείται ιδιαίτερη αύξηση ηπατικού λίπους, δηλαδή αυξημένη συσσώρευση τριγλυκεριδίων και αντίσταση της ινσουλίνης, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε ηπατική στεάτωση, ειδικά αν η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη του 5%. Το αποτέλεσμα αυτό πηγάζει κυρίως από υπερθερμιδική διαίτα, καθιστική ζωή και γενετική προδιάθεση. Στη συνέχεια, αναλύεται το δεύτερο μέρος της υπόθεσης το οποίο αποτελείται από τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, λιποκίνες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες. Φαίνεται πως το ήπαρ εμφανίζει ιδιαίτερη ευαισθησία στη συγκεκριμένη περίπτωση, και έτσι υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη κίρρωσης. Παρόλα αυτά, το «μοντέλο πολλαπλών χτυπημάτων» προσδίδει μεγαλύτερη εγκυρότητα απ' ότι η πρώτη υπόθεση, καθώς η περιγραφή της είναι πιο αναλυτική σχετικά με τη μεταβολική δυσλειτουργία του ήπαρ και τη συσχέτιση της με τους γενετικούς και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και τη συμπεριφορά των διαφορετικών οργάνων και ιστών, όπως είναι ο λιπώδης ιστός, το πάγκρεας το συκώτι και το έντερο. Επομένως με βάση τα παραπάνω, διαπιστώνεται ότι οι επιστήμονες έδωσαν μεγαλύτερη έμφαση στο «μοντέλο πολλαπλών χτυπημάτων» καθώς επεξηγεί αναλυτικότερα τη διαδικασία της παθογένεσης με πιο σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα.

4.3. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Έχει αποδειχθεί πλέον ότι η παχυσαρκία, η ανοδική πρόσληψη λίπους και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κάποιους από τους βασικούς παράγοντες που συντελούν στην παθογένεια της NAFLD, καθώς εμφανίζουν στενή συσχέτιση μεταξύ τους (28). Αναλυτικότερα, η παρουσία αντίστασης της ινσουλίνης και η αυξημένη εναπόθεση λίπους στο ήπαρ μπορεί να θεωρηθεί μια σημαντική αιτία για αυξημένη λιπόλυση και παρουσία ελεύθερων λιπαρών οξέων στον όρο, κυρίως μέσω των διατροφικών συνηθειών που ακολουθούνται. Στα παχύσαρκα άτομα σημειώνεται ότι εξαιτίας της κατ' εξακόλουθης υπερινσουλιναϊμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη, υπάρχει ραγδαία αύξηση της VLDL στο ήπαρ και της γλυκονεογένεσης στο συκώτι (27), ως αποτέλεσμα την συσσώρευση στο ήπαρ με την μορφή τριγλυκεριδίων (28). Ωστόσο, κάποιες έρευνες έχουν ανακαλύψει ότι η συσσώρευση των τριγλυκεριδίων αυτών πραγματοποιείται προκειμένου να προστατεύονται τα ελεύθερα λιπαρά οξέα από οποιαδήποτε τυχόν οξείδωση, παρόλα αυτά όμως δεν παραλείπεται το φαινόμενο της υπερβολικής ηπατικής στεάτωσης. Με βάση αυτά τα δεδομένα, έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για να εμφανίσουν την νόσο.

4.4. Μικροβίωμα του εντέρου

Όπως έχει διαπιστωθεί, η σημασία του μικροβιώματος του εντέρου στα πλαίσια της παθογένειας της NAFLD και του ανθρώπινου μεταβολισμού είναι πλέον γεγονός (23). Η μη ισορροπημένη λειτουργία του μπορεί να προκαλέσει αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου ως αποτέλεσμα την αύξηση βακτηρίων στο ήπαρ όπως λιποσακχαρίτες στην πυλαία κυκλοφορία μέσω του υποδοχέα 4 και άλλων συν - υποδοχέων, αυξάνοντας έτσι την ηπατική φλεγμονή (27, 28). Συγκεκριμένα, οι λιποσακχαρίτες (LPS) θεωρούνται κάποιες από τις κύριες τοξικές ουσίες των βακτηρίων και είναι πλέον φανερό ότι επηρεάζουν τα κύτταρα Kupffer, αυξάνοντας την παραγωγή TNF-α και την φλεγμονή στο ήπαρ (28). Ταυτόχρονα, γίνεται λόγος για το φαινόμενο της δυσβίωσης, η οποία κάλλιστα μπορεί να οδηγήσει σε περιφερική και ανοσολογική απόκριση, και ιδιαίτερη αύξηση λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού και χολικών οξέων ως αποτέλεσμα την άμεση ανάπτυξη της ασθένειας, της στεάτωσης και της εμφάνισης της NASH (27).

4.5. Οξειδωτικό στρες και λιποσακχαρίτες

Το οξειδωτικό στρες σε γενικότερο επίπεδο, έχει παρατηρηθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της NAFLD (23). Πιο συγκεκριμένα, αναπτύσσονται συγκεκριμένα αντιδραστικά είδη οξυγόνου λεγόμενα ως ROS, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν οξειδωτικές τροποποιήσεις σε μακρομόρια του οργανισμού, όπως το γενετικό υλικό, λιπίδια και πρωτεΐνες με αποτέλεσμα την

συσσώρευση τους και την ηπατική βλάβη. Παράλληλα, η μη ελεγχόμενη παραγωγή των ROS μπορεί να προκληθεί από την υπερφόρτωση τοξινών και αντιοξειδωτικών μορίων, τα οποία καταστρέφουν τους ιστούς στο ήπαρ, και προάγουν την φλεγμονή σε αυτό (28).

Ωστόσο, με αφορμή τα προαναφερόμενα δεδομένα, σημαντική συσχέτιση με το οξειδωτικό στρες και την εξέλιξη της νόσου φαίνεται να παρουσιάζουν οι λιποσακαχαρίτες οι οποίες εμπλέκονται σε αρκετές ηπατικές τροποποιήσεις (23). Ειδικότερα, οι LPS προκαλούν φλεγμονή στο ήπαρ μέσω της οδού TLR4 και ενεργοποιούν μακροφάγα και αιμοπετάλια στον όρο. Η άνοδος αυτή μπορεί να εξηγηθεί σε μεγάλο βαθμό και από τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών με NAFLD που περιλαμβάνουν μεγάλα ποσοστά λίπους. Ωστόσο, γίνεται αναφορά στα ακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία έχει αποδειχθεί πως είναι ιδιαίτερα διεγερτικά στη ρύθμιση της εντερικής ακεραιότητας, μειώνοντας την έκφραση των πρωτεϊνών σφιχτής σύνδεσης και αλλάζοντας την δομή τους μέσω της στενής τους συσχέτισης με τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Με βάση τα παραπάνω επομένως, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των LPS υπεροξειδώνουν τα λιπίδια μέσω της βλάβης του οξειδωτικού στρες, ενισχύοντας έτσι την φλεγμονή.

4.6. Λιποκίνες και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες

Στη παθογένεση της NAFLD, αρκετά σημαντικό ρόλο έχουν διάφορες σημαντικές λιποκίνες και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, δηλαδή ορμόνες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου (6). Μία από αυτές είναι η λεπτίνη η οποία παράγεται στο λιπώδη ιστό, και φαίνεται πως η υπερβολική συσσώρευση της στο ήπαρ συνδέεται άμεσα με την σοβαρότητα της νόσου, ενώ η απουσία της οδηγεί σε ηπατική στεάτωση και φλεγμονή.

Αξιοσημείωτος παράλληλα θεωρείται ο ρόλος του TNF-α (παράγοντας νέκρωσης όγκου - άλφα) και της ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (24). Οι συγκεκριμένες κυτοκίνες ενεργοποιούν τα κύτταρα Kupffer, δηλαδή μόνιμα ηπατικά μακροφάγα τα οποία σχετίζονται άμεσα με την φλεγμονή στο NASH. Επιπρόσθετα, παρατηρείται ιδιαίτερη αύξηση στην ηπατική αντίσταση της ινσουλίνης και στην πιθανή εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης καθώς έχουν προφλεγμονώδεις ιδιότητες. Ο TNF-α αντιδράει στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων μέσω του γονιδίου SREBP - 1c, ενώ η IL-6 παράγει περισσότερη C - αντιδρώσα πρωτεΐνη στο ήπαρ (28).

Κεφάλαιο 5 – Ποιοι παράγοντες οδηγούν στην εμφάνιση της :

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που επηρεάζεται τόσο από περιβαλλοντικούς όσο και από γενετικούς παράγοντες. Οι αλλαγές λοιπόν στον τρόπο

ζωής μπορεί να μετριάσουν και να τροποποιήσουν τους πρώτους καθώς και την αλληλεπίδραση τους με τους δεύτερους παράγοντες.

5.1 Ηλικία

Αν και η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες, η εμφάνιση της είναι πιο συχνή με την πάροδο της ηλικίας (3). Σημαντικό ρόλο σε αυτό διαδραματίζει ο αυξημένος επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου στις μεγαλύτερες ηλικίες, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, καθιστώντας την ηλικία ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση NAFLD.

5.2 Φύλο

Χάρη στη σχετική προστασία που φέρουν οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έναντι του μεταβολικού συνδρόμου, φαίνεται ότι ο επιπολασμός της NAFLD είναι υψηλότερος στους άνδρες παρά στις γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία (33). Ωστόσο, αυτή η διαφορά μεταξύ των φύλων μειώνεται ή ακόμα και αντιστρέφεται κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Ταυτόχρονα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ηλικιωμένες γυναίκες με NAFLD παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα από τους άνδρες ίδιας ηλικίας.

5.3 Εθνικότητα

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι αυξημένη σε άτομα Ισπανικής καταγωγής και έπειτα σε Ινδούς της Ανατολικής Ασίας με τελευταίους τους πληθυσμούς των Αφροαμερικανών. Το γεγονός αυτό στηρίζεται κατά κύριο λόγο στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αλληλόμορφων κινδύνου σε συγκεκριμένες εθνικότητες που προωθούν την εμφάνιση της νόσου και την εξέλιξη της. Παράλληλα, οι διαφορές στη NAFLD και στη NASH μεταξύ των εθνικοτήτων ενδεχομένως να οφείλεται σε διαφορές στον τύπο της παχυσαρκίας και στην κατανομή του λίπους καθώς και στην συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων (33).

5.4 Μεταβολικό Σύνδρομο

Το λιπώδης ήπαρ μη αλκοολικής αιτιολογίας επίσης παρατηρείται ταυτόχρονα με διάφορες μεταβολικές συνοσηρότητες. Πιο αναλυτικά, έχει ανιχνευθεί στο 69,16% των υπερλιπιδαιμικών, στο 51,34% των παχύσαρκων, στο 42,54% των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο, στο 39,34% των υπερτασικών και στο 22,51% των διαβητικών τύπου 2. Διαφαίνεται λοιπόν ότι τα παραπάνω νοσήματα έχουν συσχετισθεί θετικά με την εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Ο συνδυασμός της κοιλιακής παχυσαρκίας, της υπέρτασης, του διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας αποτελεί το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο είναι εξαιρετικά συχνό σε ασθενείς με NASH, σε

συχνότητα περίπου 88%. Σε αντίθεση, σε ασθενείς με απλό λιπώδης ήπαρ η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι μικρότερη και κυμαίνεται στο 53%.

Συγκεκριμένα, ο ρόλος της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό είναι σημαντικός, διότι οδηγεί σε λιπόλυση, σε έκκριση αδιπονεκτίνης και υπερέκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (29). Επομένως, η ινσουλινοαντοχή στο ήπαρ οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων από αυτό και αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων. Ειδικότερα, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, που αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου, οδηγούν σε εμφάνιση αυξημένων επιπέδων λιπαρών οξέων, χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων στο ήπαρ, τα οποία προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες και παραγωγή ελεύθερων οξειδωτικών ριζών. Η παρουσία αυτών των ριζών σε συνδυασμό με την κυτταροτοξική δράση των ηπατοκυττάρων προκαλούν ηπατοκυτταρική φλεγμονή. Επομένως τα κύτταρα του ήπατος νεκρώνουν και διεγείρονται τα κύτταρα Kupffer, τα οποία παράγουν κυτταροκίνες που είναι προφλεγμονώδεις πρωτεΐνες που επιτείνουν τις παραπάνω βλαπτικές δράσεις. Ακόμη, έχει φανεί ότι οι αλλαγές στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, στην εντερική λειτουργία και οι αλλοιώσεις στο εντερικό μικροβίωμα που αποτελούν χαρακτηριστικά του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με NAFLD.

Επιπλέον, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν ότι χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (<400mg/litre για τους άνδρες και <500mg/litre για τις γυναίκες), που αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο έχουν συσχετισθεί με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης NAFLD (30).

Η δυσλιπιδαιμία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης NAFLD και να ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με μη αλκοολικό λιπώδης ήπαρ. Η αθηρογόνο δράση της LDL χοληστερόλης και τα αυξημένα επίπεδα της οξειδωμένης της μορφής έχουν παρατηρηθεί περισσότερο σε ασθενείς με NASH παρά σε όσους έχουν απλό λιπώδης ήπαρ (31).

5.5 Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί την πιο κοινή ενδοκρινική διαταραχή στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, που σχετίζεται με πολλές καρδιομεταβολικές συνέπειες, με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερανδρογοναιμία. (33) Εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων με κυριότερη την στεφανιαία νόσο, οι γυναίκες που πάσχουν από αυτό το σύνδρομο παρουσιάζουν μεγάλα ποσοστά εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και κύησης, καθώς και μη αλκοολικού λιπώδους ήπατος. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων

φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της NAFLD, ενώ ο επιπολασμός προχωρημένης ηπατικής νόσου σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι υψηλότερος από αυτών που δεν το εμφανίζουν.

5.6 Γενετική προδιάθεση και NAFLD

Στα πλαίσια της γενετικής επιστήμης, η κληρονομικότητα αποτελεί ένα αρκετά σύνηθες φαινόμενο, και σε αυτήν οφείλεται η πολυπλοκότητα των γονιδίων που οδηγούν σε διαφορετικούς φαινοτύπους (34). Συγκεκριμένα, η κληρονομικότητα, συνδέει χαρακτηριστικά με διαφορετικές γενετικές παραλλαγές, οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση κάθε ασθένειας. Όπως ήδη προαναφέρθηκε, η NAFLD είναι μια ασθένεια πολύπλοκου χαρακτήρα, η οποία οφείλεται σε πολλούς γενετικούς και κληρονομικούς παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους μπορούν να εξελίσσουν την ευαισθησία της νόσου. Με τα νέα δεδομένα στην επιστήμη της βιοτεχνολογίας και της βιοχημείας, γίνεται συχνά χρήση των ευρημάτων από επιγενετικές μελέτες, από μελέτες υποψήφιων γονιδίων και κατά κύριο λόγο από τις μελέτες σάρωσης γονιδιώματος (GWAS), με στόχο την κατανόηση των γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν στην διαφοροποίηση των ατόμων ως προς την ευαισθησία, την εξέλιξη και την έκβαση της NAFLD (35). Σε μια μελέτη GWAS που εστίασε περισσότερο στα υποψήφια γονιδιακά ευαισθησίας και της εξέλιξης της νόσου, παρατηρήθηκε ότι συντελεστικοί παράγοντες για την διαφοροποίηση των ατόμων ήταν η γενετική προδιάθεση και διαφορά σημαντικά γονιδιακά. Σημαντικός πληθυσμός γονιδίων παρουσιάζει μεγάλη συσχέτιση με σημαντικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εξέλιξη της νόσου, όπως είναι η συσσώρευση λίπους, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες (28). Παράλληλα, διάφοροι κληρονομικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό του λίπους και της ινσουλίνης έχουν σφοδρή αλληλεπίδραση με την ηπατική στεάτωση, όπως και διάφοροι πολυμορφισμοί γονιδίων. Οι κύριοι κληρονομικοί παράγοντες που έχουν αναγνωριστεί για την ευαισθησία της νόσου, είναι διάφορες παραλλαγές στα γονιδιακά PNPLA3, TM6SF2, GCKR και MBOAT7, οι οποίες είναι πιθανό να οδηγήσουν στην εξέλιξη προς τη NASH και την ίνωση (36), στεάτωσης και της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας (35).

5.6.1 PNPLA3

Μέσα από μελέτες σάρωσης γονιδιώματος (GWAS), το γονίδιο PNPLA3 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22 καθορίστηκε ως ο πιο ισχυρός γενετικός παράγοντας προδιάθεσης για NAFLD, καθώς αντιπροσωπεύει περίπου το 5% των αιτιών διακύμανσης της νόσου. Το παραπάνω γονίδιο κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που αποτελείται από 481 αμινοξικά κατάλοιπα, η οποία διαφέρει με την

λιπάση ως προς την δομή αλλά δρα με παρόμοιο τρόπο με αυτήν. Συμμετέχει δηλαδή, στην υδρόλυση των γλυκερολιπιδίων, με μέγιστη ενζυματική δράση κατά των τριγλυκεριδίων, της διακυλογλυκερόλης και της μονοακυλογλυκερόλης (37). Συγκεκριμένα, το PNPLA3 συσχετίστηκε με την περιεκτικότητα τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, με την φλεγμονή και την ίνωση και κατ'επέκταση την προοδευτική επιδείνωση σε NASH (38). Η σημαντική επίδραση του παραπάνω γονιδίου στην παθογένεση της νόσου ανεξαρτήτως παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου αναδείχθηκε για πρώτη φορά το 2008 από μια μεγάλη μελέτη σάρωσης γονιδιώματος από τους Romeo et al., που συσχέτισαν ένα αλληλόμορφο στο PNPLA3 (rs738409) με αυξημένα επίπεδα ηπατικού λίπους και φλεγμονής. Το SNP αυτό βρίσκεται στο τρίτο εξώνιο του γονιδίου PNPLA3 και διεγείρει την μετατροπή αμινοξέων από ισολευκίνη σε μεθειονίνη στο κωδικόνιο 148 λόγω μίας αντικατάστασης κυτοσίνης από γουανίνη, με αποτέλεσμα να αποτρέπεται η υδρόλυση τριγλυκεριδίων που φυσιολογικά πραγματοποιείται από το PNPLA3 (6).

Μέσα από την έρευνα η συχνότητα του αλληλόμορφου κινδύνου φάνηκε να διαφέρει μεταξύ των εθνικοτήτων, καθώς εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα Ισπανικής καταγωγής, οι οποίοι εμφανίζουν και μεγαλύτερο επιπολασμό στη νόσο (39). Αν και η επίδραση του διαφέρει μεταξύ διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων, είναι αξιοσημείωτο ότι το rs738409 έχει την μεγαλύτερη συσχέτιση με την NAFLD από οποιοδήποτε άλλο SNP ανεξαρτήτως εθνικότητας (38). Ένα ακόμα σημαντικό εύρημα της μελέτης των Romeo et al. αποτέλεσε το γεγονός ότι οι ομόζυγοι για το αλληλόμορφο κινδύνου G εμφανίζουν κατά δύο φορές αυξημένη περιεκτικότητα λίπους στο ήπαρ σε σχέση με τους wild type (39). Επιπλέον, οι ομόζυγοι για το SNP φέρουν 3,26 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση NAFLD σε σχέση με τους ομόζυγους για το φυσιολογικό (40).

Συνολικά, το G φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για NAFLD κατά 79% (38), ενώ στον ευρωπαϊκό πληθυσμό οι ομόζυγοι για το G έχουν έως και 10 φορές αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης HCC (35). Σε μία ακόμη μελέτη που γονοτύπησε μεγάλο δείγμα DNA Ιαπώνων ασθενών με NAFLD, βρέθηκαν 7 σχετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου, από τους οποίους το rs738409 έδειξε για ακόμη μια φορά την ισχυρότερη συσχέτιση. Παράλληλα, πέρα από την σχέση του PNPLA3 με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, φάνηκε να έχει αντίκτυπο και στον βαθμό σοβαρότητας της. Βρέθηκε δηλαδή στατιστικά σημαντική σχέση του rs738409 με το NAS score, που κατατάσσει την σοβαρότητα της νόσου με βάση την εμφάνιση ή όχι NASH. Το γεγονός ότι υψηλότερες τιμές του σκορ έχουν συχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα AST και ALT, σε συνδυασμό με την επίδραση του PNPLA3 κυρίως ως προς την ALT, ενισχύει την σημασία του στην επιδείνωση της νόσου (37). Σε

αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί η σημασία της μέτρησης της ενζυμικής δραστηριότητας των επιπέδων ALT και AST που εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στα ηπατικά κύτταρα, για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση της ηπατικής βλάβης. Η Framingham Offspring Study ανέδειξε την σημαντική σχέση των ηπατικών ενζύμων με τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη τύπου 2. Συγχρόνως, η αύξηση των επιπέδων τους στην κυκλοφορία φαίνεται από μελέτες να αποτελεί αντισταθμιστικό μηχανισμό του οργανισμού για την αντιμετώπιση της διαταραχής του μεταβολισμού των λιπών στο ήπαρ λόγω μη φυσιολογικής συσσώρευσης ηπατικών τριγλυκεριδίων (41).

Δεδομένου ότι η ηπατική ίνωση και κίρρωση χαρακτηρίζονται από κληρονομικότητα που εκτιμάται περίπου στο 50%, η μελέτη των γενετικών παραγόντων που τις καθορίζουν κρίθηκε καίριας σημασίας (42). Για τον παραπάνω σκοπό στην μελέτη GWAS των Chen LV et al. γονοτυπήθηκε DNA πολύ μεγάλου δείγματος, από 40.891 άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής. Σύμφωνα με τα ευρήματα της έρευνας, από τα SNPs που ανιχνεύθηκαν στον πληθυσμό, μόνο δύο συσχετίστηκαν με αυξημένο επιπολασμό κίρρωσης. Οι πολυμορφισμοί αυτοί εντοπίστηκαν στο εξώνιο του γονιδίου PNPLA3 (rs738408-T) και στο εσώνιο του SLC17A2 (rs80215559-C). Παράλληλα, μελετήθηκε η επίδραση των SNPs σε δείκτες ηπατικής βλάβης, όπως ο ALT ορού, ο AP (δείκτης χολόστασης) και ο APRI (μη επεμβατικός δείκτης ηπατικής ίνωσης). Παρατηρήθηκε λοιπόν, αύξηση του ALT σχεδόν από όλες τις παραλλαγές των γονιδίων (PNPLA3, HFE, TM6SF2, HSD17B13), καθώς και του APRI (PNPLA3, HFE, SERPINA1, HSD17B13). Ενδιαφέρον αποτέλεσμα ήταν ότι τα περισσότερα αλληλόμορφα κινδύνου οδηγούσαν σε αύξηση της AP, εκτός από το TM6SF2 παρόλο που συσχετίζεται με την κίρρωση. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός με τον οποίο το TM6SF2 επιδρά με τέτοιο τρόπο στο AP, αλλά υπάρχει μια θεωρία που προκύπτει από το ότι αυξάνεται ο ανταγωνισμός του φαρσενοειδούς υποδοχέα. Αυτό φαίνεται να συμβαίνει από μια σειρά διαδικασιών που προκύπτουν επειδή η χοληστερόλη δεν μπορεί να απεκκριθεί σε VLDL λιποπρωτεΐνες σε άτομα με SNP στο γονίδιο TM6SF2. Τέλος, η μελέτη εκτός από τα νέα ευρήματα επιβεβαίωσε ότι τα γονίδια που προδιαθέτουν σε ηπατική στεάτωση δεν αυξάνουν πάντα τον κίνδυνο ηπατικής ίνωσης, γιατί τα γονίδια που αυξάνουν τον κίνδυνο μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας όπως το GCKR και το LYPLAL1 δεν οδήγησαν σε κίρρωση στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

5.6.2. Αλληλεπιδράσεις του rs738409 με άλλα γονίδια

Σε δεύτερη μελέτη, γνωρίζοντας τον ρόλο του BMI στην εμφάνιση της νόσου, έγινε προσπάθεια συσχέτισης του PNPLA3 με το γονίδιο υπεύθυνο για την παχυσαρκία FTO. Ωστόσο, δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση των δύο πολυμορφισμών ως προς τον κίνδυνο για NAFLD, τουλάχιστον όσο το BMI αποτελούσε συμμεταβλητή (37). Το γεγονός ότι με την προσαρμογή στο BMI η παραλλαγή στο FTO δεν συνέχισε να αυξάνει τα επίπεδα ALT, επιβεβαιώνει ότι η επίδραση της στη NAFLD εξαρτάται από την επίδραση της στο σωματικό βάρος (43). Επιπρόσθετα οι τροποποιητικές δράσεις του BMI στις γενετικές συσχετίσεις με ALT και AST ορού αναδείχθηκαν από την σάρωση του γονιδιώματος συμμετεχόντων Ευρωπαϊκής καταγωγής στις μεγάλες βάσεις δεδομένων UK Biobank και DiscovEHR. Η συνεργιστική δράση του PNPLA3 και της παχυσαρκίας φάνηκε από την αύξηση κατά 10 φορές της επίδρασης του rs738409 στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε άτομα με υψηλότερο BMI (44). Επιπλέον, στην FamHS μελέτη βρέθηκε μια αλληλεπίδραση του SNP όχι μόνο με τον σπλαχνικό λιπώδη ιστό, αλλά και με το φύλο ασκώντας μεγαλύτερη επίδραση στις γυναίκες και περισσότερο σε εκείνες με υψηλότερα επίπεδα σπλαχνικού λίπους (45). Στη συνέχεια, μελετήθηκαν περαιτέρω οι αλληλεπιδράσεις αλληλόμορφων κινδύνου με το rs738409 και η συσχέτιση τους με την τροποποίηση του κινδύνου ηπατικής βλάβης. Τα αποτελέσματα των ερευνών έδειξαν αλλαγές στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων AST και ALT από την αλληλεπίδραση του με το rs3923441 του HSD17B13, ειδικότερα όταν το δείγμα συμπεριλάμβανε μόνο παχύσαρκα άτομα (5). Ειδικότερα η παραλλαγή του γονιδίου HSD17B13 σε άτομα με αυξημένο BMI μείωσε την επίδραση του PNPLA3 στα επίπεδα ALT κατά 21% (44). Φαίνεται λοιπόν ότι το PNPLA3 έχει συσχετιστεί θετικά με τα επίπεδα όλων των ηπατικών ενζύμων (AST,ALT,ALP) εκτός από του GGT (43).

5.6.3. TM6SF2

Το TM6SF2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 (37), εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στα διαμερίσματα ER-Golgi και είναι βασικός ρυθμιστής του μεταβολισμού του λίπους στο ήπαρ γιατί είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση της περιεκτικότητας του ενδοηπατικού λίπους τροποποιώντας την έκκριση τριγλυκεριδίων και το περιεχόμενο ηπατικών σταγονιδίων λιπιδίων. Οι Kozlitina et al. εντόπισαν μία γενετική παραλλαγή στο γονίδιο TM6SF2 (rs58542926) (46). Ο πολυμορφισμός οφείλεται σε αντικατάσταση της βάσης αδερίνη από γουανίνη στη θέση 167 του κωδικού νουκλεοτιδίου 499. Η αντικατάσταση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την κωδικοποίηση του αμινοξέος λυσίνη αντί για το γλουταμινικό και άρα απώλεια λειτουργίας της παραγόμενης πρωτεΐνης (47). Αυτό οδηγεί σε κατακράτηση VLDL στο ήπαρ και αυξάνει την ενδοηπατική περιεκτικότητα σε TG, έχοντας παράλληλα μία προστατευτική δράση έναντι των καρδιαγγειακών επιπλοκών (46).

Ακόμα, το SNP παρατηρείται σε μικρά ποσοστά στον γενικό πληθυσμό με την συχνότητά του να είναι μεγαλύτερη στους Καυκάσιους πληθυσμούς (7,2%), έπειτα στους Ισπανικής (4,7%) και τέλος στους αφρικανικής καταγωγής (3,4%). Η DHS μελέτη έδειξε ότι η επίδραση του αλληλομόρφου δεν συσχετίστηκε με άλλους παράγοντες κινδύνου για την ηπατική στεάτωση όπως το BMI, το HOMA-IR και την πρόσληψη αλκοόλ και ότι ήταν ανεξάρτητη από τον πολυμορφισμό rs738409 του γονιδίου PNPLA3. Εν συνεχεία, αναλύθηκαν τα αποτελέσματα από 3 μεγάλες μελέτες, της DHS, της Dallas Biobank και της Copenhagen study. Ομοίως με το rs738409 το αλληλόμορφο κινδύνου του TM6SF2 φάνηκε να αυξάνει την δραστικότητα του ALT ορού, ενώ η αύξηση των επιπέδων AST ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στην τελευταία μελέτη. Αυτή η αύξηση των επιπέδων αμινοτασφερασών στον όρο υποδεικνύει την πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού με την ηπατική τοξικότητα και ότι μπορεί να συμβάλλει αιτιολογικά στην εμφάνιση NAFLD. Επίσης τα επίπεδα ALP στον ορό μειώθηκαν και στις 3 μελέτες, αλλά δεν προέκυψε κάποια διαφορά στις τιμές της χολερυθρίνης στο πλάσμα (47). Σε μετα-ανάλυση 14 μελετών διερευνήθηκε η ισχύς της επίδρασης του πολυμορφισμού σε ασθενείς με NAFLD και σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Ένα εύρημα της μελέτης ήταν η αύξηση των επιπέδων αμινοτρανσφερασών αλλά σε πολύ μικρότερα ποσοστά από αυτά που προκύπτουν από το rs738409 (διαφορά στην αύξηση ALT περίπου κατά 18,2%). Επίσης, η αλληλεπίδραση του rs58542926 με τις τιμές των ηπατικών ενζύμων βρέθηκε στατιστικά σημαντική μόνο μεταξύ ασθενών με NAFLD και όχι με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα B/C (41).

Ως προς τα επίπεδα λιπιδίων μελέτες knockdown σε ποντίκια έδειξαν ότι με τη σίγαση του γονιδίου αυξήθηκε η περιεκτικότητα του ήπατος σε τριγλυκερίδια κατά 3 φορές και η VLDL μειώθηκε κατά 50%. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν τον ρόλο του γονιδίου ως αναγκαίο για την φυσιολογική έκκριση VLDL. Ωστόσο, δεν βρέθηκε κάποια επίδραση προς την HDL, το οποίο σημαίνει ότι το γονίδιο δεν συμμετέχει στους βιολογικούς μηχανισμούς της συγκεκριμένης λιποπρωτεΐνης. Σύμφωνα με τους Mahdessian et al. ανιχνεύθηκαν υψηλά επίπεδα mRNA του γονιδίου TM6SF2 στο ήπαρ και στο έντερο σε σχέση με τους υπόλοιπους ιστούς στο ανθρώπινο οργανισμό. Η έκφραση του είναι παρόμοια με αυτή της APOB, η οποία συμμετέχει στην σύνθεση και έκκριση των TRLs από το ήπαρ και το έντερο. Επίσης, το αλληλόμορφο κινδύνου σχετίζεται εκτός από αυξημένα ηπατικά λιπίδια και με μειωμένα επίπεδα mRNA TM6SF2, υποδηλώνοντας ότι το συγκεκριμένο γονίδιο επιδρά άμεσα στην ανάπτυξη της NAFLD. Φαίνεται λοιπόν ο ρόλος του γονιδίου στον μεταβολισμό του λίπους στο ήπαρ μέσα από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στα κύτταρα Huh7 και HepG2 (48).

5.6.4. MBOAT7

Το γονίδιο membrane bound O-acyltransferase domain containing 7 (MBOAT7) είναι ένας τύπος γονιδίου που κωδικοποιεί τη δράση του ενζύμου ακυλοτρανσφεράσης (34) και σύμφωνα με έρευνες που διεξήχθησαν, φαίνεται να είναι σημαντικός τρόπος ευαισθησίας της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου (35). Το συγκεκριμένο γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 με πολυμορφισμό rs641738 C>T το οποίο συσχετίστηκε άμεσα με την εμφάνιση της NAFLD, συμπεριλαμβανομένου και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (36). Συγκεκριμένα, ο παρόντας πολυμορφισμός συνδέεται με την 3' αμετάφραστη περιοχή του MBOAT7 και συμβάλλει στη μείωση της ρύθμισης του MBOAT7 σε επίπεδο mRNA και πρωτεΐνης και αραχιδονικού οξέος (35). Ουσιαστικά, η MBOAT7 είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην αναδιαμόρφωση της φωσφατιδυλινοσιτόλης με αραχιδονικό οξύ στον κύκλο Lands (35), και στην επαναδημιουργία των φωσφολιπιδίων ως αποτέλεσμα την αύξηση ευαισθησίας στη στεάτωση (34). Ταυτόχρονα, έχει θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την δημιουργία ίνωσης στην ιογενή ηπατίτιδα Β και C, και πιθανόν να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη (36). Εντοπίζεται κυρίως στη μεμβράνη των μιτοχονδρίων, όπου σχηματίζονται τα σταγονίδια λιπιδίων και πραγματοποιείται η βιοσύνθεση του λίπους. Παράλληλα, η έκφραση της λαμβάνει χώρα σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, στο ημιτονοειδές ενδοθηλιακό και σε αστρικά κύτταρα (49).

Σύμφωνα με διάφορες μετά αναλύσεις που έχουν πραγματοποιηθεί κατά καιρούς, διαπιστώθηκε ότι η ηπατική απορρύθμιση της πρωτεΐνης MBOAT7, πιθανώς να δημιουργήσει διάφορες ηπατικές διαταραχές στα στάδια υπερινσουλιναϊμίας ως αποτέλεσμα την αυξημένη συσσώρευση ενδοκυτταρικού λίπους (36). Πιο συγκεκριμένα, κατά τη μεταγευματική υπερινσουλιναϊμία σε φορείς που διαθέτουν το αλληλόμορφο T, παρατηρείται μειωμένη απόκριση της πρωτεΐνης MBOAT7, και έτσι επικρατεί ραγδαία αύξηση των κορεσμένων φωσφολιπιδίων στο πλάσμα των ατόμων με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Επιπρόσθετα, άλλες μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχει μεγαλύτερη προδιάθεση για ανάπτυξη κίρρωσης μέσω του συγκεκριμένου πολυμορφισμού σε άτομα που καταναλώνουν μεγάλα ποσοστά αλκοόλης σε καθημερινή βάση (49), όπως και μεγαλύτερη πιθανότητα για στεάτωση και ηπατική βλάβη στη NAFLD ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. Ωστόσο, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών προκειμένου να διασταυρωθεί η συσχέτιση μεταξύ της αναδιαμόρφωσης της φωσφατιδυλινοσιτόλης και της εξέλιξης της νόσου με τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη (28).

5.6.5. GCKR

Το GCKR εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2 και είναι αναστολέας της γλυκοκινάσης GCK και η συγκέντρωσή του στο ήπαρ αυξάνεται παρουσία μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (50). Σημαντικές μελέτες GWAS ανακάλυψαν τη συσχέτιση του γονιδίου GCKR με δύο από τους σημαντικότερους πολυμορφισμούς (28). Αρχικά, αναφέρονται στον πολυμορφισμό rs780094 C>T στον οποίο σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η γλυκοκινάση, που συμμετέχει ενεργά στο πρώτο στάδιο της γλυκόλυσης, αφού φωσφορυλιώνει τη γλυκόζη σε 6-φωσφορική γλυκόζη. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένη συσσώρευση γλυκόζης στα ηπατικά κύτταρα, ως αποτέλεσμα της παρουσίας της de νονο λιπογένεσης και της ηπατικής στεάτωσης (51). Συγχρόνως, αυτό το αλληλόμορφο κινδύνου αποδείχθηκε ότι αυξάνει το ηπατικό λίπος και θεωρήθηκε ως μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό πιθανώς η αυξημένη έκφραση του γονιδίου C2orf16, χωρίς όμως να έχει ανιχνευθεί. Παράλληλα, σε μελέτη μεγάλου δείγματος στον Ιαπωνικό πληθυσμό εξετάστηκε η πιθανή συσχέτιση του rs780094 με τα επίπεδα CRP στο αίμα, χωρίς όμως να την επιβεβαιώσουν. Διαφαίνεται λοιπόν ότι τα βιολογικά μονοπάτια που συμμετέχουν στην σχέση του SNP με τη νόσο δεν είναι ακόμα ξεκάθαρα (50).

Όσο αναφορά τον δεύτερο σημαντικό πολυμορφισμό, ο οποίος αναγνωρίζεται ως rs1260326 C>T, χαρακτηρίζεται ως ένα SNP που οφείλεται σε μια αντικατάσταση κυτοσίνης σε θυμίνη με αποτέλεσμα να κωδικοποιείται η λευκίνη αντί για την προλίνη στη θέση 446 (51). Η συγκεκριμένη παραλλαγή, είναι άμεσα συνδεδεμένη με αυξημένες συγκεντρώσεις TG νηστείας, στεάτωση και ηπατική βλάβη (36), λόγω των αυξημένων τριγλυκεριδίων και χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (28). Μελέτες βέβαια έχουν δείξει ότι το SNP αυτό, όπως και το rs738409 του PNPLA3 φαίνεται να σχετίζεται με την νόσο όχι μέσω επίδρασης στα μεταβολικά χαρακτηριστικά (52), αλλά μέσω των λειτουργικών αλλαγών που επιφέρει. Στην μελέτη που προαναφέρθηκε από τους Kawaguchi T. et al. στον Ιαπωνικό πληθυσμό που εξετάστηκαν οι γενετικοί παράγοντες που οδηγούν σε NAFLD, NASH και HCC, βρέθηκε το rs1260326 ως ο δεύτερος ισχυρότερος πολυμορφισμός που επιδρά στην νόσο μετά το rs738409 του PNPLA3. Στη συνέχεια, με την βοήθεια των PRS, οι ερευνητές έδειξαν ότι τα αλληλόμορφα κινδύνου των γονιδίων PNPLA3 (rs2896019), GCKR (rs1260326) και GATAD2A (rs4808199) δρουν αθροιστικά στην εμφάνιση NAFLD (50). Επιπλέον, η ισχύς της επίδρασής της παραλλαγής του GCKR παρουσιάζεται ίδια μεταξύ των εθνικοτήτων και η συχνότητά του είναι ίδια μεταξύ Ευρωπαίων και Ισπανών αλλά διπλάσια σε σχέση με τους Αφρικανοαμερικανούς (53).

5.6.6. PPP1R3B

Το γονίδιο αυτό ανήκει στο χρωμόσωμα 8 και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη υπεύθυνη για την ρύθμιση της γλυκογονόλυσης στο ήπαρ που ονομάζεται πρωτεϊνική φωσφατάση 1. Σε μετα-ανάλυση που βασίστηκε στα αποτελέσματα των μελετών FRAM, Amish, FamHs και AGES επιβεβαιώθηκαν οι συσχετίσεις των πολυμορφισμών στα γονίδια PNPLA3, NCAN, GCKR και LYPLAL1, αλλά όχι του PPP1R3B με την NAFLD σε ασθενείς με ιστολογική διάγνωση της νόσου (52). Παρ'όλο που δεν συσχετίστηκε με ιστολογικά αποδεδειγμένη NAFLD, ο πολυμορφισμός rs4240624 του PPP1R3B φάνηκε να σχετίζεται με την νόσο σε ασθενείς που διαγιγνώσκονταν μέσω αξονικής τομογραφίας. Ένας από τους πιθανούς λόγους που μπορεί να οδηγούν σε αυτή την διαφορά στην επίδραση της παραλλαγής προς της νόσο ίσως είναι το γεγονός ότι συσχετίζεται μόνο με απλή στεάτωση και όχι με την εξελιγμένη μορφή της. Επιπρόσθετα, επειδή μέσα από επιδημιολογικές μελέτες η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος έχει συσχετιστεί με κεντρική παχυσαρκία, αυξημένη LDL, μειωμένη HDL, διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και αντίσταση στην ινσουλίνη, διερευνήθηκε η επίδραση των πολυμορφισμών που συσχετίστηκαν με την νόσο ως προς τα παραπάνω μεταβολικά χαρακτηριστικά. Αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου PPP1R3B φάνηκε να επιδρούν στα επίπεδα λιπιδίων του ορού. Συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός rs4240624 του PPP1R3B συσχετίστηκε με αυξημένη HDL και LDL χοληστερόλη και με μειωμένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι ο πολυμορφισμός του PPP1R3B όπως και του LYPLAL1 που εμφάνισαν λιγότερο σημαντικές συσχετίσεις με τη νόσο, προκύπτουν από μεταλλάξεις που λαμβάνουν τόπο σε μη κωδικές περιοχές. Επομένως, δεν μπορούν να επιφέρουν αλλαγή στην δομή και την λειτουργία της πρωτεΐνης που κωδικοποιούν σε αντίθεση με αλληλόμορφα κινδύνου που επιδρούν ισχυρότερα στη NAFLD. Εξετάστηκε λοιπόν εάν η συσχέτιση που είχε βρεθεί με την νόσο προέρχεται από επίδραση στην έκφραση άλλων γονιδίων που βρίσκονται κοντά στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό. Η θεωρία αυτή επαληθεύτηκε, βρίσκοντας ότι το rs4240624 συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση του γονιδίου PPP1R3B και δεδομένου ότι το γονίδιο αυτό επιδρά στα λιπίδια του ορού πιθανώς να το καθιστά γενετικό παράγοντα κινδύνου για την ηπατική στεάτωση. Ταυτόχρονα, αύξησε την έκφραση του AW673036_RC και μείωσε του AK055863.

Σε μία ακόμα ανάλυση δεδομένων από 6 κοορτές με 3.973 συμμετέχοντες μελετήθηκαν οι γενετικοί τόποι που φαίνεται να επηρεάζουν την εμφάνιση ηπατικής στεάτωσης (53). Η επιλογή των συγκεκριμένων κοορτών δεν ήταν τυχαία, καθώς οι πέντε μελέτες αποτελούνταν από άτομα Αφρικανικής καταγωγής και η μία από Ισπανικής. Είναι δεδομένο ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι ο μεγαλύτερος σε Ισπανικούς πληθυσμούς και ο μικρότερος σε Αφρικανικούς κάτι που μπορεί

να οφείλεται σε διαφορές στην παρουσία SNPs και στις συσχετίσεις τους με την νόσο. Από τα ευρήματα της μελέτης φάνηκε να έχει 2 φορές μεγαλύτερη επίδραση σε άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής και συχνότητα ελάχιστα μεγαλύτερη στους Ευρωπαίους (1,24%), σε σχέση με Αφρικανούς (0,76%) και Ισπανούς (0,69%).

5.6.7. HSD17B13

Η HSD17B13 πρωτεΐνη κλωνοποιήθηκε από τους Liu et al. για πρώτη φορά το 2007 από cDNA ανθρώπινου ήπατος και αρχικά ονομάστηκε αφυδρογονάση/αναγωγή 9 βραχείας αλυσίδας (SCDR9) (54). Πλέον η πρωτεΐνη φέρει το όνομα υδροξυστεροειδή 17-βήτα αφυδρογονάση 13, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και το γονίδιο που την κωδικοποιεί βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4. Για πρώτη φορά, το 2014 το γονίδιο HSD17B13 εντοπίζεται σε αφθονία στην επιφάνεια των σταγονιδίων λιπιδίων (LDs) του ήπατος και υπερεκφράζεται στο ήπαρ ασθενών και ποντικών με NAFLD από in vivo μελέτη σχεδιασμένη με προτεομική στρατηγική σύγκρισης. Σύμφωνα με αυτή, η αυξημένη έκφραση του γονιδίου οδήγησε σε αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των LDs και μέσω της σίγασης του εξασθένησε το ελαικό οξύ που επάγεται από τον σχηματισμό LD σε ηπατοκύτταρα που έχουν καλλιεργηθεί. Αποτέλεσμα της υπερέκφρασης του HSD17B13 ήταν η αύξηση της λιπογένεσης και η συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ των ποντικών που χρησιμοποιήθηκαν στο πείραμα. Συγκεκριμένα για τους ανθρώπους η αυξημένη έκφραση ανιχνεύθηκε στα κύτταρα HepG2 και Huh7 του ήπατος. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα οι ερευνητές της μελέτης πρότειναν την πιθανή συμμετοχή του γονιδίου στην παθογένεση της NAFLD.

Με την χρήση των δεδομένων από την DiscovERH μελέτη εντοπίστηκε σχέση μεταξύ του γονιδίου HSD17B13 και των επιπέδων ALT και AST (55). Η σχέση αφορούσε τον πολυμορφισμό rs72613567 και την μείωση των επιπέδων των παραπάνω ηπατικών ενζύμων. Η παραπάνω παραλλαγή προκύπτει από την εισαγωγή της βάσης αδερίνης στο 3' άκρο του εξονίου 6 και έχει σαν αποτέλεσμα την πρόωρη περικοπή της πρωτεΐνης και άρα απώλεια της λειτουργίας της. Παράλληλα ο πολυμορφισμός εκτός από μειωμένα επίπεδα αμινοτρανφερασών ορού συσχετίστηκε σημαντικά και με μειωμένο κίνδυνο αλκοολικής και μη αλκοολικής νόσου. Συγκεκριμένα, η discovery cohort έδειξε μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης NAFLD κατά 17% στους ετερόζυγους για το rs72613567 και 53% στους ομόζυγους. Επιπλέον, σε ανάλυση 4 κοορτών που περιλάμβαναν ασθενείς όλων των μορφών της ηπατικής νόσου αναδείχθηκε ο προστατευτικός ρόλος έναντι NAFLD και εξέλιξης της νόσου σε προχωρημένα στάδια. Επιπρόσθετα, πέρα από την

αλληλεπίδραση του rs72613567 με το PNPLA3 ως προς τα επίπεδα ηπατικών ενζύμων σε παχύσαρκους που προαναφέρθηκε, αποκαλύφθηκε μία ακόμα συσχέτιση μεταξύ των δύο γονιδίων. Η ανάλυση της RNA αλληλουχίας έδειξε δοσοεξαρτώμενη μείωση της έκφρασης του Mtna του PNPLA3 από το αλληλόμορφο rs72613567, υποδηλώνοντας μείωση του κινδύνου για NAFLD σε άτομα με γενετική προδιάθεση λόγω παρουσίας πολυμορφισμού του PNPLA3.

5.6.8. APOE

Στην σύγχρονη μεγάλη μελέτη UK Biobank επιβεβαιώθηκε ο προστατευτικός ρόλος του APOE έναντι της NAFLD που είχε πρόσφατα ανιχνευθεί από προηγούμενη μελέτη (56). Στο APOE που συμμετέχει σε μηχανισμούς στον περιφερικό μεταβολισμό λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών συμπεριλαμβάνονται τρία αλληλόμορφα E2, E3 και E4, τα οποία επιδρούν σε μεταβολικά, καρδιαγγειακά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως η νόσος Alzheimer. Μέσα από τις μετρήσεις κατέληξαν σε μία στατιστικά σημαντική σχέση του γονότυπου APOE με την NAFLD, χωρίς να βρεθεί μια σαφής εξήγηση των μηχανισμών που οδηγούν σε αυτή. Πρώτα παρατηρήθηκε η συχνότητα των γονοτύπων με πιο κοινή αυτή του γονότυπου E3E3 και στη συνέχεια μελετήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου ξεχωριστά για κάθε γονότυπο. Η πιο ισχυρή συσχέτιση στη μείωση του κινδύνου σημειώθηκε στο αλληλόμορφο E4, με τους ομόζυγους του γονιδίου να έχουν 37% μικρότερη πιθανότητα για εμφάνιση της νόσου. Το παράδοξο όμως είναι ότι παρά την προστασία που προσφέρει έναντι της NAFLD αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών και μεταβολικών παθήσεων. Οι παραπάνω συσχετίσεις του E4 πιθανώς στηρίζονται σε αποτελέσματα in vivo μελετών σε ποντίκια με έλλειψη APOE που είχαν μειωμένη έκκριση ηπατικής VLDL και ταυτόχρονα εμφάνιζαν σοβαρότερη στεατοηπατίτιδα. Με βάση τα παραπάνω πιστεύεται ότι η παρουσία του αλληλομόρφου E4 σχετίζεται με αυξημένη έκκριση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας και άρα με τριγλυκεριδαιμία και προστασία από ηπατική στεάτωση. Παράλληλα το γονίδιο E2 επιδρούσε λιγότερο από τα υπόλοιπα δύο αλληλόμορφα στη NAFLD. Βέβαια, ανεξάρτητα από τον γονότυπο τα υψηλά επίπεδα APOE στον ορό εμφανίζουν συσχέτιση με αυξημένο δείκτη λιπώδους ήπατος.

5.6.9. NCAN και LYPLAL1

Το γονίδιο NCAN κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πρωτεογλυκάνη η οποία εμπλέκεται στον σχηματισμό και την αναδιαμόρφωση νευρωνικών δικτύων και στη ρύθμιση της προσκόλλησης των κυττάρων του νευρικού συστήματος. Πρόσφατα ταυτοποιήθηκε ένα SNP το rs16996148 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19. Παράλληλα, βρέθηκε μία συσχέτιση με τα επίπεδα λιπιδίων και συγκεκριμένα με

μειωμένα επίπεδα LDL και TGs και αυξημένες συγκεντρώσεις HDL, μέσω υπολειπόμενου μοντέλου κληρονόμησης. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι οι φορείς και οι ομόζυγοι για το rs16996148 εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα HDL, APOA και APOA/APOB ορού σε σχέση με τους ομόζυγους για το φυσιολογικό. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι αυτή η σχέση παρατηρήθηκε στους άνδρες και όχι στις γυναίκες (57). Από μελέτες GWAS διαπιστώθηκε ότι το γονίδιο NCAN συσχετίστηκε εκτός από την περιεκτικότητα σε τριγλυκερίδια και με την εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Ακόμη μελέτες προτείνουν ότι το συγκεκριμένο αλληλόμορφο πιθανώς να σχετίζεται με έναν φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από πολύ αυξημένες αποθήκες ενέργειας και να πλεονεκτεί σε καταστάσεις περιορισμένης διαθεσιμότητας τροφής (58).

Σε μεγάλη μελέτη GWAS το rs2228603 του NCAN και το rs12137855 του LYPLAL1 συσχετίστηκαν με στεάτωση που έχει διαγνωσθεί μέσω τομογραφίας και με NAFLD που είχε διαγνωσθεί μέσω βιοψίας με ή χωρίς ίνωση. Αν και λιγότερη γνωστή η λειτουργία του πολυμορφισμού του γονιδίου LYPLAL1, οι μεταβολικές του επιδράσεις είναι παρόμοιες με αυτές του πολυμορφισμού rs1260326 του GCKR αλλά λιγότερο ισχυρές. Το στοιχείο αυτό υποδηλώνει ότι το rs12137855 μπορεί να επιδρά στα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και στην κυκλοφορία και να ρυθμίζει τον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης όπως γίνεται από το GCKR. Το γεγονός αυτό στηρίζεται από in vivo μελέτες που έδειξαν ότι η σίγαση του του γονιδίου LYPLAL1 οδηγεί σε αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (59).

5.7. Διατροφή

Με βάση τα σύγχρονα δεδομένα, έχει αποδειχθεί ότι ένας από τους κυρίους παράγοντες για την εξέλιξη της NAFLD είναι η διατροφή, η οποία συντελεί στην παθογένεση της (60). Συγκεκριμένα, τα διαφορετικά συστατικά της κάθε δίαιτας διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της συγκεκριμένης νόσου. Για παράδειγμα, μακροθρεπτικά σε υψηλές ποσότητες όπως λίπη και υδατάνθρακες επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα το μεταβολικό στρες και τον καταρράκτη σηματοδότησης, γεγονός που προκαλεί ινσουλινο-αντίσταση και ενίσχυση της συνολικής παθογένεσης NAFLD. Τα μακροθρεπτικά συστατικά όπως τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA), τα trans λιπαρά, τα απλά σάκχαρα όπως η φρουκτόζη και οι ζωικές πρωτεΐνες βλάπτουν σοβαρά το συκώτι, καθώς μέσω αυτών, συσσωρεύονται τα τριγλυκερίδια στο ήπαρ, και ρυθμίζουν την αντιοξειδωτική δράση και τον μεταγευματικό μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων (61). Εναντιωματικά, μακροθρεπτικά όπως μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA), τα PUFA ω3 λιπαρά, οι φυτικές πρωτεΐνες και οι διαιτητικές ίνες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη λειτουργούν ευεργετικά στο ήπαρ. Επιπλέον, κύριο λόγο φαίνεται να έχουν και τα μικροθρεπτικά συστατικά, με πρωταγωνιστές

τη βιταμίνη C, τη βιταμίνη E, τη βιταμίνη D, το σίδηρο και τον ψευδάργυρο να εμποδίζουν την εξέλιξη της νόσου (60), μέσω της αντιοξειδωτικής, ανοσοτροποποιητικής και λιποπροστατευτικής τους δράση (61). Ωστόσο, τα θρεπτικά συστατικά τα οποία εκλαμβάνουν οι άνθρωποι προέρχονται μέσω της τροφής, επομένως αξιοσημείωτη θεωρείται η ανάλυση της πρόσληψης ομάδων τροφίμων και η άμεση συσχέτιση τους με την νόσο (61). Είναι γεγονός ότι τα συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά καθορίζουν διαφορετικά την εξέλιξη της παθογένεσης της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου, ανάλογα με την ποσότητα την οποία καταναλώνονται και τη βιοχημική τους σύσταση.

5.7.1. Υδατάνθρακες

Όπως είναι ήδη γνωστό, οι υδατάνθρακες χωρίζονται σε απλούς, όπως η φρουκτόζη, η γλυκόζη και η γαλακτόζη, και σύνθετους όπως το άμυλο (62). Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία ερευνών, αποδεικνύεται ότι η χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων, συγκεκριμένα κάτω από 40% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, καθώς και η αποφυγή κατανάλωσης υδατανθράκων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη επιδρά ευεργετικά στους νοσούντες με μη αλκοολική ηπατική νόσο. Συγκεκριμένα, λειτουργούν ενισχυτικά στην απώλεια σωματικού βάρους και μεταβολικού προφίλ, καθώς και στη μείωση τριγλυκεριδίων και αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης (60). Αντίθετα, μια δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες σε άτομα που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο εναποθέτει ενδοηπατικά τριγλυκερίδια και FFAs κατά 30% (60,63), ενώ σε φυσιολογικά άτομα η πρόσληψη των υδατανθράκων παράγει 5% FFAs. Ωστόσο, παρατηρείται ότι η παρατεταμένη μειωμένη κατανάλωση υδατανθράκων για αρκετά μεγάλο διάστημα, είναι πιθανό να συντελέσει στην παθογένεια της NAFLD και στη δυσανεξία στη γλυκόζη, και να αυξήσει τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης πάνω από το φυσιολογικό όριο (60). Όσο αφορά μηχανισμούς τους μηχανισμούς των υδατανθράκων, παρατηρείται ότι πολυσακχαρίτες όπως η πηκτίνη, μεταβολίζονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου, παράγοντας FAs βραχείας αλυσίδας, τα οποία βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και ενεργοποιούν υποδοχείς με πρωτεΐνη G (63). Μέσω αυτών των διαδικασιών, προκαλείται αντιφλεγμονώδη δράση η οποία ρυθμίζει αποτελεσματικά την κατάσταση της μεταβολικής νόσου.

Μελέτες οι οποίες έχουν εφαρμοστεί κατα καιρούς έχουν αποδείξει ερευνητικά τις επιβλαβείς μεταβολικές επιδράσεις μετά από υψηλή κατανάλωση απλών υδατανθράκων (62). Σε μια συγχρονική μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε 375 ασθενείς, έδειξε ότι η κατανάλωση υδατανθράκων, και συγκεκριμένα μέσω αναψυκτικών, ήταν πολύ υψηλότερη σε ασθενείς με

NAFLD. Ταυτόχρονα, μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία και σύγκρινε άτομα με βιοψία NASH και άτομα με απλή στεάτωση με βιοψία, συμπέρανε ότι τα άτομα με NASH (n=28) που τρέφονταν με απλούς υδατάνθρακες ήταν περισσότερα από ότι τα φυσιολογικά άτομα (n=18). Τέλος, επιστήμονες όπως Wehmeyer et al. Και Volynets et al. παρατηρήσαν υψηλότερη προσληψη γλυκόζης ανα 100kcal σε νοσούντες ασθενείς (n = 55) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (n = 88) και συνολικών μονοσακχαριτών, δισακχαριτών και πρωτεϊνών σε ασθενείς με NAFLD (n = 20) έναντι μαρτύρων (n = 10).

5.7.2. Φρουκτόζη

Η φρουκτόζη βρίσκεται σε φυτικά τρόφιμα όπως είναι τα φρούτα, τα λαχανικά και το μέλι, και σε επεξεργασμένα τρόφιμα όπως σε χυμούς, νέκταρ, ζελέ και μαρμελάδες, χρησιμοποιούμενη ως γλυκαντικό (60,62). Τα τελευταία 40 χρόνια, σημειώνεται ραγδαία αύξηση της κατα 30%, ενώ τον τελευταίο αιώνα κατα 500% λόγω της αυξημένης παραγωγής επεξεργασμένων τροφίμων (62). Ως επί των πλείστον, η αυξημένη κατανάλωση πρόσθετων σακχάρων και φρουκτόζης αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για την παθογένεια της NAFLD. Το ήπαρ θεωρείται υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της φρουκτόζης με 60% οξείδωση αυτής (61). Ο ηπατικός μεταβολισμός της διεγείρει τη de novo λιπογένεση στο ήπαρ, προκαλώντας την αύξηση του ηπατικού λίπους (61), και την ραγδαία αύξηση VLDL τριγλυκεριδίων στο πλάσμα (64). Τα φαινόμενα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την προαγωγή της ηπατικής DNL συμβάλλοντας στα ενδοηπατικά λιπίδια και ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς που οδηγούν στην συγκεκριμένη νόσο (64). Ο μεταβολισμός της φρουκτόζης συμβάλλει στη παραγωγή ουρικού οξέος, στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες, προκαλώντας έτσι την φλεγμονή. Παράλληλα, η συγκεκριμένη φλεγμονή είναι δυνατό να προκληθεί από τη δυσβίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου, η οποία αυξάνει τη διαπερατότητα του και μετατοπίζει τις βακτηριακές ενδοτοξίνες, κυτοκίνες και λιποσακχαρίτες (LPS). Επιπλέον, ένας ακόμα μηχανισμός της ο οποίος φημίζεται είναι η αύξηση του περιφερειακού IR μέσω LPS, της οξείδωσης των λιπιδίων και παραγωγή λεπτίνης η οποία προκαλεί απώλεια όρεξης και γευστικότητας των τροφίμων, προωθώντας έτσι την αυξημένη κατανάλωση τους, πρόσληψη ενέργειας και βάρους και δεν μπορεί να επιτευχθεί ο κορεσμός. Χαρακτηριστική πηγή κατανάλωσης που χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό σε καθημερινή βάση θεωρούνται τα ροφήματα με ζάχαρη και υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη όπως τα αναψυκτικά (60). Συγκεκριμένα, η κατανάλωση περισσότερων από 1 αναψυκτικού (περίπου 360 ml)/ημέρα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου. Επιπρόσθετα, δίαιτες με φυσιολογικές θερμίδες

με 3 g φρουκτόζη/kg σωματικού βάρους την ημέρα είναι πιθανό να επιφέρει αυξημένη εναπόθεση λίπους στο ήπαρ και στα επίπεδα TG ορού και να μειώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επομένως, τα ροφήματα που διαθέτουν ως βάση την φρουκτόζη και όχι την γλυκόζη, παρουσιάζουν αυξημένη συσχέτιση με αυξημένο DNL, δυσλιπιδαιμία, σπλαχνική παχυσαρκία και μειωμένη ινσουλινο-ευαισθησία (65).

Σύμφωνα με επιστημονικές μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες, διαπιστώθηκε ότι η κατανάλωση φρουκτόζης έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια, γεγονός που σχετίζεται και με την αυξημένη εμφάνιση NAFLD στον πληθυσμό (66). Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη σε 341 άτομα από το αποθετήριο του NASH Clinical Research Network, η οποία μελέτησε την κατανάλωση ροφημάτων με ζάχαρη και φρουκτόζη με βάση την ηλικία, το φύλο, την παρουσία υπερτριγλυκεριδαιμίας, τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και συγκεντρώσεις γλυκόζης στον ορό και αυξημένη ημερήσια θερμιδική κατανάλωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η καθημερινή κατανάλωση φρουκτόζης στο συγκεκριμένο πληθυσμό σχετίστηκε με χαμηλό βαθμό στεάτωσης [όπου στατιστική σημαντικότητα $p = 0,02$] και υψηλό βαθμό ίνωσης [όπου στατιστική σημαντικότητα $p = 0,04$]. Από την μελέτη αυτή, συμπεραίνεται και η άμεση επίδραση των ροφημάτων υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη με την πιθανή εμφάνιση της NAFLD.

5.7.3. Διαιτητικές ίνες

Οι διαιτητικές ίνες διακρίνονται σε διαλυτές και αδιάλυτες (60). Οι αδιάλυτες ίνες όπως ο σίτος, οι σπόροι και τα λαχανικά επιτυγχάνουν τον κορεσμό, περιορίζοντας την ενεργειακή πρόσληψη, ενώ οι διαλυτές όπως η βρώμη οι φακές, τα φρούτα επιβραδύνουν την κένωση στομάχου και την επισπεύδουσα πρόσληψη γλυκόζης και χοληστερόλης, και παράλληλα συντελούν στη μείωση των επιπέδων TC. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η κατανάλωση αμύλου με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και υδατανθράκων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη συμβάλλουν στη διατήρηση γλυκαιμικού προφίλ και ινσουλίνης σε άτομα με NASH. Ωστόσο, η μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών σε άτομα με NAFLD είναι γεγονός (67). Για αυτόν τον λόγο, έχει προταθεί από πολλές έρευνες η ενσωμάτωση πρεβιοτικών σε πολλά προϊόντα διατροφής όπως το ψωμί, οι μπάρες δημητριακών και τα δημητριακά πρωινού, προκειμένου να είναι περισσότερο προσβάσιμη η κατανάλωση τους.

5.7.4. Λίπος

Επιστημονικά τεκμηριωμένα, έχει αποδειχθεί ότι μία διατροφή πλούσια σε λιπαρά οξέα μπορεί να προκαλέσει ηπατική στεάτωση και να συνεισφέρει στην εξέλιξη της νόσου (60). Συγκεκριμένα η αυξημένη ποσότητα λίπους στο ήπαρ είναι πιθανό να ενεργοποιήσει την διαδικασία της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα και να αυξήσει τα FFA, τα οποία οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή αδιπονεκτίνης στο πλάσμα και απόσυρση λιπιδίων, καθώς και αυξημένη β - οξείδωση στους μύες. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μοντέλο παιδιατρικού να σας, βρέθηκε ότι η διατροφή πλούσια σε λίπος αυξάνει το σωματικό βάρος το βάρος του ήπατος και τα επίπεδα ALT, TG, IL-6, TNF- α , ενώ μειώνει την αδιπονεκτίνη και IL-10 ορού. Σε παρόμοια μελέτη σε παχύσαρκα παιδιά με NAFLD, παρατηρήθηκε αυξημένη ποσότητα υαλουρονικού οξέος, φεριτίνης ορού, προκολλαγόνου τύπου III ορού, ALT και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Ωστόσο, επίδραση του λίπος στην ανάπτυξη της συγκεκριμένης ασθένειας εξαρτάται από τον τύπο του. Ειδικότερα κάποια λιπίδια όπως τα μονοακόρεστα και τα πολυακόρεστα παρουσιάζουν προστατευτική δράση έναντι της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου όμως άλλα λιπίδια όπως τα κορεσμένα φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στην εξέλιξη της (62).

5.7.5. Κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs)

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα διαθέτουν απλούς δεσμούς άνθρακα προς άνθρακα μεταξύ των υδρογονανθράκων τους, και θεωρούνται καθοριστικοί παράγοντες για την παραγωγή στρες στον ενδοπλασματικό δίκτυο και για την βλάβη κυττάρων τους ήπατος (60). Βρίσκονται σε ζωικά προϊόντα όπως το κόκκινο κρέας, το βούτυρο, το πλήρες γάλα, σε φυτικά έλαια όπως το έλαιο καρύδας και το φοινικέλαιο, και σε αλλά επεξεργασμένα τρόφιμα όπως λουκάνικα και γλυκά (67). Σύμφωνα με στατιστικές αναλύσεις πάνω στο διατροφικό κλάδο, διαπιστώθηκε ότι το 14% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης των ατόμων με NASH προήλθε από κατανάλωση SFA. Η οποιαδήποτε πρόσληψη πάνω από 10% αυξάνει την ινσουλινο-αντίσταση, ενώ κάτω από το ποσοστό αυτό μειώνει την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια στον όρο. Το γεγονός αυτό συμβαίνει διότι το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί την οδό JNK, έναν βασικό μηχανισμό στην παθογένεση της NAFLD (63). Γενικότερα, δίαιτες με αυξημένες ποσότητες κορεσμένων λιπαρών οξέων, προκαλούν γενετικές αλλαγές που πιθανόν επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου (67).

5.7.6. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs)

Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα διαθέτουν έναν διπλό δεσμό άνθρακα προς άνθρακα και όλοι οι υπόλοιποι δεσμοί είναι απλοί μεταξύ του υδρογονάνθρακα (60). Βρίσκονται σε τρόφιμα όπως οι ξηροί καρποί, το ελαιόλαδο, το αυγό και το αβοκάντο. Η κύρια λειτουργία τους είναι η μείωση των

επιπέδων της οξειδωμένης LDL, της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων χωρίς τη μείωση της HDL χοληστερόλης. Διατροφικά τεκμηριωμένα, έχει αποδειχθεί ότι δίαιτες με 20% MUFAs ως πηγή ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης προκαλεί αύξηση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων μέσω της ενεργοποίησης των PPARs, και μείωση λιπογένεσης μέσω μειωμένης πρωτεΐνης δέσμευσης στερόλης σε άτομα με NAFLD. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται μέσω μιας μελέτης με 43 άτομα που είχαν προδιάθεση για διαβήτη και μη αλκοολική ηπατική νόσο και στην οποία τους χορηγήθηκε δίαιτα 12 εβδομάδων με 50% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα από ελαιόλαδο ή αλλιώς 20 g/ημέρα (61,63). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μειώθηκε ραγδαία το ηπατικό λίπος και βελτιώθηκε σε μεγάλο βαθμό η ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη. Εν κατακλείδι, η χορήγηση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων έναντι της συστηματικής κατανάλωσης σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και υδατάνθρακες σε μια δίαιτα ειδική για NAFLD ασθενείς, λειτουργεί ευεργετικά στην αντιμετώπιση της (60).

5.7.7. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs)

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα διαθέτουν δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς άνθρακα προς άνθρακα μεταξύ των υδρογονανθράκων τους (60). Βρίσκονται στα θαλασσινά ψάρια, στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, στο κραμβέλαιο και σε λιναρόσπορους, τα οποία αποδεικνύονται ότι συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της NAFLD. Σε ειδικότερο πλαίσιο, άτομα που καταναλώνουν 50 g/ημέρα κραμβέλαιο, έχουν μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης και ηπατικών ενζύμων σε σύγκριση με άτομα που καταναλώνουν ελαιόλαδο.

Στα PUFAs συμπεριλαμβάνονται και τα ωμέγα-3 (ω-3) ή αλλιώς α-λινολενικό οξύ (ALA), και τα ωμέγα-6 (ω-6) λιπαρά οξέα ή αλλιώς λινολεϊκό οξύ (LA) (61), τα οποία συντελούν στην παθογένεια της νόσου (60). Συγκεκριμένα, το λινολεϊκό οξύ μεταβάλλεται σε αραχιδονικό οξύ (AA), ενώ το α-λινολενικό σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και και εικοσιδυοεξανοϊκό οξύ (DHA) (61). Τα ω-3 λιπαρά οξέα βρίσκονται κυρίως σε σπόρους, ψάρια, καρύδια και φυτικά έλαια (62). Οι λειτουργίες του αραχιδονικού οξέος είναι προφλεγμονώδεις γεγονός που θα μπορούσε να λειτουργήσει υπέρ της νόσου, ενώ το EPA ΚΑΙ DHA συμβάλλουν στη ρύθμιση του λίπους στο ήπαρ μέσω έκφρασης υπευθύνων γονιδίων, στη μείωση ινσουλινο-αντίστασης (61), στην οξείδωση λιπαρών οξέων και στη μετάφραση γονιδίων με προφλεγμονώδη δράση (60). Η αναλογία η οποία συνίσταται προκειμένου να καλύπτονται ίδιες ποσότητες των PUFAs είναι συνήθως αναλογία ω-3 προς ω-6 1: 1 προς 1: 4.

Ωστόσο, σύμφωνα με κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με NAFLD και σε παιδιά, παρατηρούνται μεγαλύτερα επίπεδα κορεσμένων λιπαρών οξέων στον όρο παρά πολυακόρεστων, κάτι που οδηγεί σε υπερτριγλυκεριδική μη αλκοολική ηπατική νόσο (60). Οι περισσότεροι γιατροί συνιστούν αντικατάσταση αυτών με ω-3 λιπαρά οξέα καθώς παρουσιάζουν βελτίωση του λιπιδικού προφίλ, μείωση τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, ηπατική στεάτωση και παραγωγή κυτοκινών, για μείωση συχνότητας εμφάνισης της νόσου. Σε σύγχρονες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με κεντρικό γνώμονα την παιδική ηλικία, παρατηρήθηκε ότι οι πλειοψηφία των παιδιών με NAFLD παρουσιάζουν ανεπάρκεια ω-3 λιπαρών οξέων κατά <200 mg/ημέρα (62), ως αποτέλεσμα να υπάρχει σημαντική πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων και να αμφιταλαντεύεται η συνιστώμενη αναλογία (63). Επομένως, χορήγηση 250 mg/ημέρα για 18 μήνες σε παιδιά με ΝΑΣΗ μπορεί να αποτελέσει καθοριστικός παράγοντας για σημαντική βελτίωση φλεγμονής (63).

Κλινικές μελέτες με σπουδαίους επιστήμονες να έχουν άμεσο λόγο σε αυτές, έχουν αποδείξει ότι τα ωμέγα-3 PUFA προτιμούνται περισσότερο από άλλες μορφές PUFA, επομένως προάγουν την αναλογία ωμέγα-6/ωμέγα-3 λιπαρών οξέων περίπου 1–2:1 (67). Ειδικότερα, αναλύθηκαν δυο μελέτες, όπου διερεύννησαν την επίδραση δίαιτας με και χωρίς πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Ο Spadaro et al. παρατήρησε σημαντική βελτίωση στο ήπαρ έπειτα από 2 g/ημέρα PUFA και δίαιτα 25-30 kcal/kg/ημέρα σε ασθενείς με NAFLD, σε αντίθεση με ομάδα που δεν συμπεριλάμβανε πολυακόρεστα στη δίαιτα. Από την άλλη ο Zhu et al. παρατήρησε ότι η χορήγηση 2 g ελαίου φώκιας τρεις φορές την ημέρα έναντι ατόμων που δεν το καταναλώνουν, ενίσχυσε σημαντικά τη καλυτέρευση των συμπτωμάτων της ασθένειας. Παρόλα αυτά, θα χρειαστούν περαιτέρω έρευνες προκειμένου να αποσαφηνιστούν πλήρως τα οφέλη μιας δίαιτας πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

5.7.8. Trans λιπαρά οξέα

Τα trans λιπαρά οξέα αποτελούν το αποτέλεσμα του μεταβολισμού των βακτηρίων σε γαλακτοκομικά προϊόντα και της υδρογόνωσης σε μαργαρίνες σε φυσικά τρόφιμα, και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της NAFLD (60). Τα συγκεκριμένα λιπαρά οξέα περιλαμβάνουν αρκετά ισομερή με το κάθε ένα να διαθέτει διαφορετική ρύθμιση στον μεταβολισμό των ανθρώπων. Για παράδειγμα, τα trans-10 και cis-12 συζευγμένου λινολεϊκού οξέος που βρίσκονται σε υδρογονωμένα έλαια, έχουν αρνητική επίδραση στο λιπιδικό προφίλ του όρου προκαλώντας την αύξηση LDL:HDL και ολικής χοληστερόλης (TC):HDL, της φλεγμονής και της

ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Πολλοί επιστήμονες υποστήριξαν ότι τα trans λιπαρά που βρίσκονται σε επιδόρπια παρουσίασαν μεγάλη συσχέτιση με την εμφάνιση της NAFLD (67). Παρόλα αυτά, πραγματοποιήθηκαν περισσότερες κλινικές δοκιμές πάνω σε ζώα, όπου έπειτα από χορήγηση δίαιτας υψηλής σε trans λιπαρά, παρατηρήθηκε ότι εμφάνισαν υπερινσουλιναίμια και ηπατική φλεγμονή, όπως και ηπατικό καρκίνωμα. Για αυτό το λόγο οι διατροφικές συστάσεις για τη συγκεκριμένη νόσο προτείνουν την αποφυγή επεξεργασμένων τροφίμων, προκειμένου να μην εξελιχθεί η παθογένεση της νόσου (60).

5.7.9. Πρωτεΐνες

Με βάση κλινικές έρευνες οι οποίες μελέτησαν τη σχέση μεταξύ πρωτεΐνης και NAFLD, αποδείχθηκε ότι η πρόσληψη της επηρεάζει αρνητικά στη παθογένεση της νόσου (60). Ειδικότερα, η ηπατική στεάτωση και NASH είναι δυνατό να προκληθούν μέσω του υποσιτισμού και της ανεπάρκειας πρωτεΐνης. Δίαιτες πλούσιες σε πρωτεΐνες με χαμηλή ποσότητα υδατάνθρακα ενισχύουν θετικά στη στεάτωση του ήπατος και στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, διότι παρέχονται ηπατικά αμινοξέα που εμποδίζουν την εναπόθεση λίπους στο ήπαρ και οδηγούν στη δημιουργία νέων ηπατοκυττάρων. Επιστήμονες κάνουν λόγο και για την ευεργετική λειτουργία της πρωτεΐνης σόγιας έναντι της NAFLD. Πιο συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη σόγιας προκαλεί μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα, την εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και την ινσουλινο-ευαισθησία, γεγονός που ενισχύει την αντιμετώπιση της παθογένεσης NAFLD.

5.7.10. Ομάδες τροφίμων

Κάθε τρόφιμο της διατροφικής πυραμίδας παρουσιάζει διαφορετική επίδραση στην εξέλιξη και στην παθογένεια της νόσου (60). Τροφές οι οποίες επηρεάζουν θετικά την εξέλιξη της NAFLD θεωρούνται τα φρούτα και τα λαχανικά, τα λιπαρά ψάρια με υψηλή επίπεδα ω3 λιπαρών οξέων, δημητριακά ολικής αλέσεως και το ελαιόλαδο. Αντίθετα, τρόφιμα που θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι το κόκκινο κρέας και τα επεξεργασμένα κρέατα, τα επεξεργασμένα τρόφιμα, τα καρυκεύματα και τα επιδόρπια. Τα τελευταία χρόνια, ασθενείς που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο φαίνεται να καταναλώνουν περισσότερα επεξεργασμένα τρόφιμα όπως μαγειρικά έλαια, αλμυρά και πικάντικα τρόφιμα και τρόφιμα με ζάχαρη όπως καραμέλες, επιδόρπια και αναψυκτικά. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα σχετικά με την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, τη σωματική δραστηριότητα και την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη (68). Εν ολίγοις, ακολουθούν διατροφή δυτικής προέλευσης με λίγα φρούτα και λαχανικά, ως αποτέλεσμα την μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου.

Κινέζοι ερευνητές αναφέρονται στην αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και αναψυκτικών και στη μειωμένη κατανάλωση ξηρών καρπών, όπου μέσω της έρευνας που διεξήγαν, ανακάλυψαν την άμεση συσχέτιση τους με τη νόσο (62). Επικεντρώνονται κυρίως στο κόκκινο κρέας, το οποίο αποτελεί ζωική πρωτεΐνη και προκαλεί μεταβολική οξέωση με πρόδρομα οξέα, οδηγώντας σε οξεοβασική ισορροπία (65). Μια συγχρονική μελέτη η οποία μελέτησε 349 ασθενείς με NAFLD παρατήρησε ότι 27% περισσότερη ζωική πρωτεΐνη από όλους τους τύπους κρέατος, και τη συσχέτισε με αυξημένο κίνδυνο NAFLD (67). Παράλληλα, η υψηλή κατανάλωση αναψυκτικών αυξάνει τον κίνδυνο της νόσου λόγω υπερβολικής ποσότητας ζάχαρης, και προκαλώντας την αύξηση γλυκόζης στο αίμα και την ενεργοποίηση ινσουλινο-αντίστασης (68). Επομένως η συστηματική κατανάλωση κρέατος και άλλων επεξεργασμένων τροφίμων αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες κινδύνου για τη NAFLD, καθώς περιέχουν υψηλή ποσότητα νατρίου, συντηρητικών και κορεσμένων λιπαρών οξέων.

5.7.11. Μικροθρεπτικά συστατικά

Τα μικροθρεπτικά συστατικά αποτελούνται κυρίως από μέταλλα και βιταμίνες, και βρίσκονται σε μικρότερες ποσότητες στον ανθρώπινο οργανισμό, συμβάλλοντας καθοριστικά στην εξέλιξη της νόσου (60). Σημαντικό οξειδωτικό που παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την NAFLD, είναι η βιταμίνη E, καθώς μειώνει τα επίπεδα ALT και γλυκόζης ιδιαίτερα στα παιδιά. Θεωρείται το κυρία λιποδιαλυτή βιταμίνη ακή αντιοξειδωτικό, αφού σχετίζεται με την γονιδιακή ρύθμιση, τη κυτταρική σηματοδότηση και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις (63). Βρίσκεται κυρίως στο ελαιόλαδο, ξηρούς καρπούς και πράσινα λαχανικά. Παράλληλα, διαθέτει ικανότητα μείωσης ηπατικής στεάτωσης, φλεγμονής, επιπέδων αμινοτρανσφερασών και εναπόθεσης λίπους στα ηπατοκύτταρα (60). Ωστόσο, είναι σκόπιμο να ελεγχθεί αναλυτικά, καθώς η υψηλή χορήγηση της πιθανόν να προκαλέσει επιπλοκές στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένου του ηπατικού καρκινώματος.

Εξίσου αξιοσημείωτο αντιοξειδωτικό είναι η βιταμίνη C, η οποία διαθέτει ευεργετική επίδραση στη NAFLD (60). Σύμφωνα με έρευνες που διεξήχθησαν, διαπιστώθηκε ότι η βιταμίνη C λειτουργεί κατα του οξειδωτικού στρες και της ηπατικής στεάτωσης εξαιτίας της αντιοξειδωτικής της ιδιότητας. Επιπρόσθετα, επιτυγχάνεται η μείωση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και αντιδράει ευεργετικά στο λιπώδες ήπαρ μέσω της αντι-αθηρογόνου δράση της. Παράλληλα, μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη αναλυμένη από τον Harrison et al. ότι ενώ η συγκεκριμένη βιταμίνη μειώνει τα επίπεδα ηπατικής ίνωσης, ειδικά σε διαβητικούς με NASH, δεν φάνηκε να περιορίσει την φλεγμονή. Επομένως, οι ειδικοί υποστηρίζουν την περαιτέρω έρευνα

σχετικά με την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης C και της ηπατικής κίρρωσης, της φλεγμονής και του ηπατικού καρκινώματος.

Η βιταμίνη D και η πιθανή έλλειψη της, είναι ένας επίσης σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την παθογένεια της NAFLD (60). Η συγκεκριμένη βιταμίνη είναι υπεύθυνη για την ρύθμιση διαφόρων γονιδίων κατανεμημένων στο ήπαρ, τα οποία ευθύνονται για τον σωστό μεταβολισμό του λίπους και της γλυκόζης. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης αυτής, αυξάνει την επιδείνωση της ασθένειας μέσω ενεργοποίησης των TLRs, και αποδεικνύει τη στενή αλληλεπίδραση με την ηπατική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτη η οποία ανέλυσε τη συσχέτιση της βιταμίνης D και της NAFLD σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο ανέφερε μειωμένα ευαισθησία C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP) και μηλονοδιαλδεύδης (MDA), όμως δε βρέθηκε καμία επιρροή σχετικά με τα επίπεδα ALT. Επομένως η επιστημονική κοινότητα προτείνει να διεξαχθούν επιπλέον κλινικές έρευνες για τη λεπτομερή εξέταση της συσχέτισης με τη βιταμίνη D, το λίπος και τη μη αλκοολική ηπατική νόσο, και κατα ποσό λειτουργεί ευεργετικά στην εξέλιξη της.

Θρεπτικά συστατικά τα οποία αξίζει να αναφερθούν και σχετίζονται άμεσα με την παθογένεια της NAFLD είναι ο σίδηρος, ο χαλκός και ο ψευδάργυρος (63). Ο σίδηρος ευθύνεται για τη δυσλειτουργία δευτερογενών οργάνων στη δημιουργία αντιδραστικών οξυγόνου. Επιπλέον, η έλλειψη χαλκού προκαλεί ινσουλινο-αντίσταση, ηπατική στεάτωση, και εξέλιξη της NASH σε άτομα που πάσχουν από NAFLD. Ο συνδυασμός χαλκού και φρουκτόζης είναι πιθανόν να επιφέρει επιδείνωση ηπατικής βλάβης, φλεγμονής και συσσώρευση ηπατικού λίπους. Τέλος, η ανεπάρκεια ψευδαργύρου είναι εξίσου υπεύθυνη για την ινσουλινο-αντίσταση, την υπερβολική συσσώρευση σιδήρου και την ηπατική στεάτωση σε άτομα με NAFLD.

Κεφάλαιο 6 - Αντιμετώπιση και θεραπεία της νόσου

Στη σύγχρονη εποχή, πολλοί επιστήμονες έχουν στοχεύσει στην άμεση εύρεση αποδεκτών θεραπευτικών προσεγγίσεων σχετικά με τη NAFLD, προκειμένου να ελαττώσουν τη μεγάλη συχνότητα εμφάνισης της (67), κυρίως μέσω της αποφυγής παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπεργλυκαιμία, και το οξειδωτικό στρες (69). Μεγαλύτερη έμφαση δίνουν κυρίως σε αλλαγές τρόπου ζωής, οι οποίες μπορούν να αποδειχθούν καθοριστικές για την εξέλιξη της, όπως η τροποποίηση των υπαρχόντων διατροφικών συνηθειών και της σωματικής δραστηριότητας (67,70). Οι νέες διατροφικές συστάσεις σχετικά με τη νόσο

περιλαμβάνουν θερμιδική έλλειψη στις ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες, καθώς και τήρηση συγκεκριμένων διατροφών που συμβάλλουν άμεσα στη θεραπεία της, με πρωταγωνιστή τη μεσογειακή διατροφή (67). Ταυτόχρονα, δίαιτες όπως η δίαιτα DASH και η κετογονική δίαιτα προωθούν την αποφυγή ζαχαρούχων ποτών, κόκκινου κρέατος και ζωικού λίπους και ενισχύουν την κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής αλέσεως, ψαριών και ελαιόλαδου (71). Παράλληλα, υποθερμιδικές δίαιτες υψηλές σε λιπαρά/χαμηλών υδατανθράκων είτε λιπαρών/υψηλών υδατανθράκων διαθέτουν την ικανότητα να μειώσουν δραματικά τα λιπίδια στο ήπαρ (72). Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατη μετά-ανάλυση απέδειξε ότι δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα (PUFAs) ή μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs) περιόρισε το ηπατικό λίπος σε ασθενείς με μη αλκοολική ηπατική νόσο (73,70). Γενικότερα, μέσω της μείωσης σωματικού βάρους κατά 7% έως 10% έπειτα από σωματική δραστηριότητα ανά τακτά χρονικά διαστήματα συμβάλλουν στη βελτίωση των ιστών, την απουσία ηπατικοί λίπους, την φλεγμονή και την ίνωση (74,28). Επομένως, ισορροπημένη δίαιτα με μέτρια απώλεια βάρους παρουσιάζουν τον ιδανικό συνδυασμό για την θεραπεία της NAFLD. Ακόμη, η υιοθέτηση αερόβιας άσκησης και προπόνησης με αντιστάσεις ακολουθούμενη από απώλεια βάρους προκαλεί τη μείωση ενδοηπατικών λιπιδίων στους πάσχοντες από τη νόσο (69). Ωστόσο, οι παρεμβάσεις διατροφικών και σωματικών συνηθειών ενισχύονται περισσότερο με φαρμακευτικές θεραπείες, αν και θεωρείται απαραίτητη η περαιτέρω επισκόπηση σχετικά με τη συγκεκριμένη θεραπεία της NAFLD (67).

6.1. Μεσογειακή Διατροφή

Στα πλαίσια της εξειδικευμένης ιατρικής, η Μεσογειακή Διατροφή αποδεικνύεται από τις κορυφαίες δίαιτες για την θεραπεία της NAFLD (75), σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Ήπατος (EASL), την Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) και την Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας (69). Χαρακτηριστικά στοιχεία της MD είναι η αυξημένη πρόσληψη ελαιολάδου, λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής αλέσεως, ξηρών καρπών και οσπρίων, μέτρια πρόσληψη ψαριών και άλλων κρεάτων, γαλακτοκομικών προϊόντων και κόκκινου κρασιού και χαμηλή πρόσληψη αυγών και γλυκών (72). Θεωρείται μια δίαιτα με υψηλή διαθεσιμότητα σε αντιοξειδωτικά και φυτικές ίνες, λιγότερα κορεσμένα λιπαρά ή ζωικές πρωτεΐνες και με κατάλληλη αναλογία Ωμέγα-3:Ωμέγα-6 λιπαρών οξέων (71). Συγκεκριμένα, η δράση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων λαμβάνει χώρα σε κύριες ρυθμιστικές οδούς στον ηπατικό μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων, προκειμένου να ενισχυθεί η οξείδωση των λιπαρών οξέων και η γλυκόλυση (69). Επίσης, τα PUFAs που είναι πολυπληθείς στη συγκεκριμένη

νόσο, έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν την αντιφλεγμονώδη δράση έναντι του NASH εξαιτίας της καταστολής του TNFα και της ιντερλευκίνης-6. Μέσω των αντιφλεγμονώδων και αντιοξειδωτικών της ιδιοτήτων, αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα και τα οφέλη της MD που προσφέρει στην ασθένεια της NAFLD (74). Εξίσου σημαντική βελτίωση παρουσιάζεται στη παρούσα κατάσταση του ήπατος, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στο λιπιδικό προφίλ (72), στο Mediterranean Score (74), καθώς και στη μείωση ηπατικής στεάτωσης και NASH (69).

Με βάση πρόσφατες μετά-αναλύσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στο χώρο της επιστημονικής κοινότητας και της διατροφής, τα σύγχρονα δεδομένα επιβεβαιώνουν και ερευνητικά ότι τα συστατικά της μεσογειακής διατροφής είναι ιδιαίτερα ευεργετικά για την εξάπλωση της νόσου (74). Ειδικότερα, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση με την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) στον ορό, την ινσουλίνη και τη σοβαρή στεάτωση του ήπατος. Παράλληλα, μικρή κλινική δοκιμή σε δείγμα 49 ατόμων ανακάλυψε πιο διεξοδικά στοιχεία, όπως ότι η συσχέτιση της με την μείωση της στεάτωσης υπολογίζεται στο 25%, ενώ ταυτόχρονα κάνει λόγο και για ελάχιστη απώλεια βάρους στα 2 κιλά περίπου (71). Όσο αφορά τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων στο συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο, σε πληθυσμό 797 Κινέζων στο Χονγκ Κονγκ η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μείωσε σημαντικά την εμφάνιση της NAFLD (67). Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η τήρηση μεσογειακής διατροφής με χαμηλή ποσότητα υδατανθράκων (<70 g/ημέρα) σε σύγκριση με δίαιτα χαμηλή σε λίπος (<30% kcal από λίπος) είχε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα παρουσία μέτριας απώλειας βάρους σε παχύσαρκα άτομα και με NAFLD (69). Οι περισσότεροι ειδικοί την συνιστούν σε σύγκριση με άλλες υποθερμιδικές δίαιτες, λόγω της πολυπληθούς διαθεσιμότητας σε θρεπτικά τρόφιμα τα οποία ευνοούν την θεραπεία της νόσου στο άμεσο μέλλον (70). Εν κατακλείδι, η μεσογειακή διατροφή έχει θεωρηθεί σε παγκόσμιο επίπεδο το ιδανικό διατροφικό πρότυπο σε συνδυασμό με την σωματική δραστηριότητα κατά της NAFLD (71).

6.2. Δίαιτα DASH

Η δίαιτα DASH, ή αλλιώς και Δίαιτα για διακοπή της υπέρτασης (71), σχεδιασμένη επί τη δεκαετία του 90 για την αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης, φαίνεται να έχει θετικές επιδράσεις και στην αντιμετώπιση της NAFLD (72). Η συγκεκριμένη δίαιτα εμφανίζει ιδιαίτερη ποικιλία σε δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, λαχανικά ψάρια, και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών. Παράλληλα, παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη νατρίου (<2400 mg/ημέρα) και κορεσμένων λιπαρών οξέων (71), καθώς και αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου και μαγνησίου (1), ως αποτέλεσμα την ελάχιστη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων και την προώθηση φρέσκων

τροφών (72). Ωστόσο, η δίαιτα DASH διορθωθεί κάποιους από τους παράγοντες κινδύνου της NAFLD όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, το MetS, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία (71).

Σύμφωνα με πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, η δίαιτα DASH αποδείχθηκε μια από τις καλύτερες επιλογές για τη μείωση βάρους και να αποτελέσει μέρος πρόσληψης για τη NAFLD σε σχέση με άλλες υποθερμιδικές δίαιτες (71). Έτσι, ασθενείς με την συγκεκριμένη νόσο που εφάρμοσαν αυτό το διατροφικό πρότυπο, μείωσαν δραματικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ALT, AST, ινσουλινο-ευαισθησίας και φλεγμονής. Το 2016, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε 60 παχύσαρκα άτομα με NAFLD η οποία διήρκεσε για 8 εβδομάδες, διαπίστωσε απώλεια βάρους, μείωση τριγλυκεριδίων, VLDL και ηπατικών ενζύμων και βελτίωση στο οξειδωτικό στρες και στη φλεγμονή σε σχέση με άτομα που δεν ακολούθησαν τη συγκεκριμένη δίαιτα (67). Παρόλα αυτά, απαιτούνται επιπλέον έρευνες για διεξαγωγή ορθών πορισμάτων σχετικά με τα οφέλη της δίαιτας DASH στη NAFLD.

6.3. Κετογονική Δίαιτα

Η κετογονική δίαιτα, ή αλλιώς και δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, στοχεύει κυρίως στον περιορισμό υδατανθράκων στις διαιτητικές συνήθειες του ασθενούς (75). Πιο συγκεκριμένα, η πρόσληψη υδατανθράκων φαίνεται να αγγίζει κάτω από το 10% της συνολικής ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης (20-50 g υδατανθράκων/ημέρα), δίνοντας έμφαση στην επίτευξη απώλειας βάρους μακροπρόθεσμα, σε σύγκριση με δίαιτες χαμηλών λιπαρών. Για παράδειγμα, κάποιες φημισμένες δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες όπως η δίαιτα Atkins, συνιστούν 20 g/ημέρα, όμως αυξάνουν σημαντικά τις ποσότητες λίπους και πρωτεΐνης χωρίς κάποιον περιορισμό (67). Ειδικότερα, όταν η πρόσληψη υδατανθράκων κυμαίνεται στα 50 g/ημέρα και λιγότερα, η κέτωση πιθανόν να εξελιχθεί σε γλυκογονόλυση. Οι ασθενείς με NAFLD παρουσιάζουν βελτίωση στην ηπατική στεάτωση, τη δυσλιπιδαιμία και τη φλεγμονή (69), και ταυτόχρονα ρυθμίζει τα επίπεδα ινσουλίνης και τροποποιεί το μικροβίωμα, με το φυλλικό οξύ να βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα (62).

Πολλοί ειδικοί υποστηρίζουν ότι η KD έχει άμεση επίδραση κυρίως στην αντίσταση στην ινσουλίνη από ότι στην αύξηση των κυκλοφορούντων μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA), δηλαδή του κύριου υποστρώματος για τη παραγωγή τριγλυκεριδίων (HGTG) (77). Προκειμένου να υπερασπίσουν το συμπέρασμα αυτό σχετικά με την KD και την NAFLD, πραγματοποίησαν συγκεκριμένες μετα-αναλύσεις σε παχύσαρκα άτομα με θεματολογία τους

παραπάνω μηχανισμούς της. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε μείωση IHTG κατα 31%, μείωση αντίστασης της ινσουλίνης κατα 58% και αύξηση των NEFA 35%. Αυτές οι τροποποιήσεις οφείλονται στην υδρόλυση του IHTG και στη συγκέντρωση λιπιδίων από την κετογένεση λόγω μείωσης ινσουλίνης στο αίμα και στη ροή ηπατικής κιτρικής συνθάσης. Συμπερασματικά, η κετογονική δίαιτα μπορεί να θεωρηθεί μια εναλλακτική και βραχυπρόθεσμη θεραπεία για τη μη αλκοολική ηπατική νόσο, καθώς οδηγεί στη αυξημένη απώλεια βάρους και διατήρηση φυσιολογικού ΔΜΣ (72), παρόλα αυτά όμως χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της πάνω στη συγκεκριμένη ασθένεια (76).

6.4. Διαλείπουσα Νηστεία

Η διαλείπουσα νηστεία θεωρείται ένα αξιοσημείωτο διατροφικό πρότυπο για την αντιμετώπιση διαφόρων μεταβολικών νοσημάτων, και στη παρούσα φάση της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου (71). Πιο συγκεκριμένα, η IF οδηγεί στη άμεση απώλεια βάρους, θερμίδων και ενεργειακής πρόσληψης μέσω των μηχανισμών που διαθέτει. Συγκεκριμένα, παρουσιάζει θετική επίδραση στην ηπατική στεάτωση και στους μεταβολικούς δείκτες, καθώς μετατρέπει τη προερχόμενη από τη γλυκογονόλυση γλυκόζη σε κετονικά σωματίδια από τη λιπόλυση, οδηγώντας στον περιορισμό των θερμίδων. Ταυτόχρονα, οι μορφές της συγκεκριμένης ασθένειας έχουν διαφορετική επίδραση στη νόσο. Κάποιες μορφές εξ αυτών είναι η νηστεία εναλλακτικής ημέρας (ADF), η χρονικά περιορισμένη σίτιση (TRF) ακολουθούμενη από συστηματική νηστεία 2 έως 21 ημερών με περιορισμένες θερμίδες ανά 4-8 ώρες, και η κατανάλωση ελάχιστης ή καθόλου τροφής σε δυο διαδοχικές μέρες χωρίς περιορισμό τροφών (71,69). Η νηστεία εναλλακτικής ημέρας μειώνει το βάρος των ασθενών και αυξάνει το β-υδροξυβουτυρικό μέσω περιορισμού θερμιδικής πρόσληψης κατα 37%, η TRF συμβάλλει διεξοδικά στη ευαισθησία της ινσουλίνης, στην έκφραση των β-κυττάρων και στο οξειδωτικό στρες (69). Παράλληλα, πολλοί επιστήμονες αναφέρονται και στη νηστεία του Ραμαζανιού, η οποία αφορά την ελάχιστη κατανάλωση τροφής για διάστημα 1 μήνα διάρκειας 15-16 ωρών. Η δίαιτα αυτή προκαλεί τη μείωση λιπώδους μάζας σώματος και σωματικού βάρους και προάγει τη βελτίωση της ινσουλίνης, της γλυκόζης πλάσματος και το HOMA-IR σε άτομα που πάσχουν από NAFLD. Ωστόσο, είναι σκόπιμο να πραγματοποιηθούν περαιτέρω επιστημονικές έρευνες σχετικά με τη διαλείπουσα νηστεία και τα οφέλη της στην εξέλιξη της νόσου.

6.5. Φαρμακευτική Αγωγή

Στα πλαίσια της εξειδικευμένης φαρμακευτικής, πρόσφατες μελέτες που έχουν διεξαχθεί, ερεύνησαν αναλυτικά την αποτελεσματικότητα αρκετών φαρμάκων και χημικών ουσιών σχετικά με την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής ηπατικής νόσου (69). Αρχικά, επιστήμονες αναφέρονται στη βαριατρική χειρουργική, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί κατα καιρούς για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και κατ' επέκταση για την θεραπεία της παρούσας νόσου, καθώς παρουσιάζεται βελτιωμένη εικόνα στην επιδημιολογία και τον βαθμό σοβαρότητας του λιπώδους ήπαρ (78). Παράλληλα, με δεδομένο ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αντίσταση ινσουλίνης στην εξέλιξη της NAFLD, μελετήθηκαν οι παράγοντες ευαισθητοποίησης της, με κύριο λόγο στη μετφορμίνη και την πιογλιταζόνη. Συγκεκριμένα, η μετφορμίνη είναι ένα διγουανιδικό φάρμακο που η κυρία λειτουργία του είναι η μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, ειδικά μετά από γεύμα και τη νηστεία και η αναστολή γλυκονεογένεσης στο ήπαρ. Η πιογλιταζόνη είναι μια θειαζολιδινεδιόνη που διακόπτει την ηπατική γλυκονεογένεση και αυξάνει τη γλυκόζη στο λιπώδη ιστό και τους μύες μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα γάμμα μέσω του πολλαπλασιαστή υπεροξεισωμάτων (PPARγ).

Η αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων διαπιστώθηκε μέσω πολλών συστηματικών ανασκοπήσεων και μετά αναλύσεων. Συγκεκριμένα, ανασκόπηση που χορήγησε μετφορμίνη σε 81 ασθενείς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν βελτίωσε σημαντικά την φλεγμονή των λοβίων και την ηπατική στεάτωση. Αντίθετα, η πιογλιταζόνη, ενώ βελτίωσε τη στεάτωση του ήπατος και τη φλεγμονή, δεν εμφάνισε σημαντικές αλλαγές στην ίνωση. Παρόλα αυτά, συνέστησαν μεγαλύτερη διαθεσιμότητα σε αντιοξειδωτικά όπως την βιταμίνη E ως θεραπευτική επιλογή έναντι του NASH, αφού βελτιώνει σημαντικά τη φλεγμονή και την ιστολογική ίνωση. Παράλληλα, αναλύθηκαν δράσεις φαρμάκων σχετικά με μείωσης βάρους, λιπιδίων, ευαισθητοποιητές ινσουλίνης, και αύξηση μιτοχονδριακής μεταφοράς λιπαρών οξέων (69). Ωστόσο, δε φάνηκε να έχουν άμεση επίδραση στη βελτίωση της NAFLD, και οι περισσότερες έρευνες τονίζουν περισσότερο τη σημασία της διατροφής και της άσκησης, παρά τα φαρμακευτικά οφέλη. Για αυτό το λόγο, οι ειδικοί προτείνουν την περαιτέρω διεξαγωγή ερευνών σχετικά με επιπλέον φάρμακα που επιδρούν άμεσα στην αντιμετώπιση της νόσου.

Κεφάλαιο 7 - Μεθοδολογία πτυχιακής εργασίας

Στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική εργασία, συμπεριλήφθηκαν δύο βασικές πηγές δεδομένων. Ειδικότερα, εξετάστηκαν μελέτες που διερεύνησαν την αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων και

της διατροφής. Στόχος της συγκεκριμένης έρευνας ήταν η μελέτη αλληλεπίδρασης γονιδίων και διατροφής σε άτομα με NAFLD και το αποτέλεσμα της επίδρασης αυτής στον οργανισμό.

Οι μελέτες οι οποίες αξιοποιήθηκαν προέρχονται κυρίως από τις επίσημες επιστημονικές πηγές PubMed και Google Scholar. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: “μακροθρεπτικά συστατικά και μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος”, “μικροθρεπτικά συστατικά”, “αλληλεπιδράσεις γονιδίων και διατροφής NAFLD”, “PNPLA3”, “TM6SF2”, “GCKR”, “MBOAT7”, “επίπτωση NAFLD”, “υδατάνθρακες”, “πρωτεΐνες”, “NASH”, “MAFLD”, “MASLD”, “εξατομικευμένη διατροφή και NAFLD”. Διεξήχθη ξεχωριστή αναζήτησή για όλα τα δυνητικά σχετικά με το GWAS μέσω του καταλόγου GWAS, πληροφορίες σχετικά με την μη αλκοολική ηπατική νόσο και την επίδραση της με την διατροφή. Στην έρευνα, συμπεριλήφθηκαν οι λίστες αναφοράς των δημοσιεύσεων. Τα άρθρα τα οποία αναζητήθηκαν δεν είχαν κάποιο περιορισμό σχετικά με την γλώσσα, και αφορούν την τελευταία εικοσαετία. Η συγκεκριμένη μελέτη ολοκληρώθηκε στις 20 Φεβρουαρίου 2024.

Κεφάλαιο 8 - Αποτελέσματα ερευνών της αλληλεπιδράσεις γονιδίων και διατροφής

Πίνακας 1.1.

Σύνοψη μελετών σχετικών με την αλληλεπίδραση γονιδίων - διατροφής στη NAFLD.

Βιβλιογραφική αναφορά	Είδος Μελέτης	Πληθυσμός αναφοράς	Γονίδιο/α	Φαινότυπος	Διατροφικός Παράγοντας	Αποτελέσματα
Sevastiano va et al. 2012 [79]	Κλινική δοκιμή	N = 18 υπέρβαρα άτομα με NAFLD.	PNPLA3 rs738409 G	Παρου σία NAFL D	Υδατάνθρακες (CHO)	Ευεργετικές ιδιότητες από δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες και μείωση του ηπατικού λίπους δηλαδή “Liver fat decreased by 45% in the PNPLA3-148 MM group (P < 0.001) and by 18% in the PNPLA3-148I I group (P < 0.01).”
Name et al. 2020 [80]	Κλινική δοκιμή	N = 20 παχύσαρκοι νέοι με NAFLD.	PNPLA3 rs738409 G	Παρου σία NAFL D	Αναλογία n-6:n-3 PUFA	Βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ σε εφήβους με NAFLD.
Nobili et al. 2020 [81]	Προοπτική ή μελέτη παρατήρησης	N = 200 παιδιά και εφήβους Ιταλούς που πάσχουν από την NAFLD.	PNPLA3 rs738409 G	Παρου σία NAFL D	Υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων (λαχανικά & ζαχαρούχα ποτά).	Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στεάτωσης σε παιδιά με NAFLD.
Vilar- Gomez et al. 2021 [82]	Παρατηρητική συγχρονική ή μελέτη	N = 452 ασθενείς με NAFLD η οποία πιστοποιήθηκε με βιοψία.	PNPLA3 rs738409 G	Παρου σία NAFL D	Υδατάνθρακες (CHO)	Η αυξημένη πρόσληψη τους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ίνωσης.

Kristin E. Morill et al. 2021 [83]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	N = 288 υπέρβαροι / παχύσαρκοι ενήλικες με βάση το Τέξας	PNPLA3 Rs738409 στους γονότυπους CC, CG, GG	Παρουσία NAFLD	Υδατάνθρακες Πρωτεΐνες Λιπίδια	Μεγαλύτερη αλληλεπίδραση το γονότυπο CC (CC: 175,4 dB/m, CG: 166,9 dB/m], GG: 169 dB/m, p=0,44) Μεγαλύτερη αλληλεπίδραση το γονότυπο CC (CC: 66,4 dB/m, CG: 63,4 dB/m], GG: 61, dB/m, p=0,24) Μεγαλύτερη αλληλεπίδραση το γονότυπο CG (CC: 55,8 dB/m, CG: 56,3 dB/m], GG: 54,5 dB/m, p=0,57).
------------------------------------	----------------------------------	--	---	----------------	--------------------------------------	---

Ioanna Panagiota Kalafati et al. 2019 [84]	Μελέτη ελέγχου	N = 351 περιπτώσεις στον ελληνικό πληθυσμό.	TM6SF2 rs5854292 6	Παρουσία NAFLD	Υψηλή πρόσληψη λιπαρών ψαριών και ξηρών καρπών. Υψηλή πρόσληψη “fast food”, ζαχαρης, αμυλούχων & τηγανητών τροφίμων	Μείωση εμφάνισης κινδύνου της NAFLD σχετικά με τον πολυμορφισμό και τον διατροφικό παράγοντα. Αύξηση εμφάνισης κινδύνου της NAFLD σχετικά με τον πολυμορφισμό και τον διατροφικό παράγοντα.
Krawczyk et al. 2016 [85]	Παραμβατική μελέτη	N = 323 περιπτώσεις πληθυσμού	TM6SF2 rs5854292 6	Παρουσία NAFLD	Περιορισμός θερμίδων στο καθημερινό διαιτολόγιο.	Καμία επίδραση στη αποφυγή ηπατικής στεάτωσης.
Signal AG et al. 2014 [86]	Μετα-ανάλυση 24 μελετών	N = 9915 ασθενείς από διάφορες εθνικότητες.	PNPLA3 rs738409 G	Παρουσία NAFLD	Ηπατικό λίπος	Αύξηση ηπατικοί λίπους και σοβαρότητα της ίνωσης (OR= 1,32, 95%CI: 1,20-1,45).

Sookoia n S et al. 2011 [87]	Μετα- ανάλυση 16 μελετών	N = ασθενείς NAFLD με ομόζυγο γονότυπο GG και ομόζυγο γονότυπο CC.	PNPLA 3 rs73840 9 GG/ CC	Παρου σία NAFL D	Επίπεδα αμινοτρανσφε ράσης της αλανίνης ορού/ Περιεκτικότη τα λιπιδίων	Αύξηση 28% επιπέδων τρανσφεράσ ης της αλανίνης ορού σε άτομα με το αλληλόμορφ ο G. Αρνητική συσχέτιση ανδρικού φύλου στην αύξηση ηπατικοί λίπους (κλίση: -2,45 ± 1,04, P < 0,02).
Speliotes EK et al. 2011 [88]	Μετα- ανάλυση	N = 7176 άτομα κατανεμημένα σε 4 ομάδες ευρωπαϊκής καταγωγής με βάση την ηλικία, το φύλο και τα κυριότερα στοιχεία.	LYPLA L1, GCKR	Παρου σία NAFL D	Υδατάνθρακες (CHO)	Ατελής ρύθμιση των πρωτεϊνών στη μεμβράνη του πλάσματος. Συντελεστική λειτουργία στον μεταβολισμό υδατανθράκων σε ήπαρ και πάγκρεας ως αποτέλεσμα εξέλιξη της ασθένειας.

Kozlitina J et al. 2014 [89]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	N = Ευρωπαίοι, Αφροαμερικανοί, Ισπανόφωνοι.	TM6SF2 rs58542926	Παρουσία NAFLD	Αύξηση ηπατικών τριγλυκεριδίων και ρύθμιση μεταβολισμού του λίπους στο ήπαρ.	Έκκριση τριγλυκεριδίων, ηπατικών λιπιδίων και μείωση συχνότητας της NAFLD. Τροποποίηση ολικής χοληστερόλης.
Kevin T et al. 2021 [90]	Μετα-ανάλυση 42 μελετών	N = 1.066.175 ενήλικες Καυκάσιοι	MBOAT7 rs641738 C >T	Παρουσία NAFLD	Παρουσία ηπατικού λίπους	Αυξανόμενα ποσοστά ηπατικού λίπους και τριγλυκεριδίων στον ορό (+0,03 τυπικές αποκλίσεις [95% CI 0,02–0,05], $p = 4,8 \times 10^{-5}$) ως αποτέλεσμα την διάγνωση NAFLD (αναλογία πιθανοτήτων [OR] 1,17 [95% CI 1,05–1,3], $p = 0,003$).

Scorletti E et al. 2015 [91]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	N = 55 άνδρες και 40 γυναίκες μέσης ηλικίας (51 +/- 11 έτη)	PNPLA3 I148M, 148I/ I=41, 148I/ M=43, 148M/ M=11 TM6SF2 E167K 167E/ E=78	Παρουσία NAFLD	Ω -3 λιπαρά οξέα (DHA + EPA)	Άμεση συσχέτιση PNPLA3 με το ποσοστό DHA (συντελεστής B -1,02 (95% CI -1,97, -0,07), p=0,036) και ηπατικού λίπους (συντελεστής B 9,5 (95% CI 2,53, 16,39), p=0,008), αλλά όχι με τα ποσοστά EPA (Συντελεστής B -0,31 (95% CI -1,38, 0,75), p=0,56) και συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων (συντελεστής B -0,11 (95% CI -0,64, 0,42), p=0,68).
Kitamoto A et al. 2014 [92]	Μετα-ανάλυση	N = 540 ασθενείς με NAFLD και 1012 άτομα ελέγχου για 18 παραλλαγές σε ιαπωνικό πληθυσμό	GCKR rs780094	Παρουσία NAFLD	Γλυκόζη αίματος και λιπώδης ιστός	Άμεση συσχέτιση με μειωμένη γλυκόζη πλάσματος και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ως αποτέλεσμα αυξημένη ποσότητα σπλαχνικού προς υποδόριου λίπους και εμφάνιση NAFLD (P = 0,0024).

Sooyeon Ch. et al. 2022 [93]	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων	N=15.725 άτομα Ασιατικής καταγωγής, 108 άντρες και 8.617 γυναίκες ηλικίας 42-57 ετών	PNPLA 3 Rs738409	Παρουσία NAFLD	Μακροθρεπτικά (E, CHO, PRO, FAT) Ιχνοστοιχεία (NA, K, Ca, P, Fe, Zn) Βιταμίνες (A, B1, B2, B3, B6, B9, C) Χοληστερόλη	Αυξημένη πρόσληψη PRO, Na, P, B3, ash σε GG και GC γονότυπους μείωσε τον κίνδυνο για NAFLD. Πρόσληψη Na>2000 mg/day που προέρχεται από κατανάλωση κίμτσι (κορεάτικο τουρσί) σε GG και GC γονότυπους οδηγεί σε 22,9% μειωμένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου. Ανεξάρτητη συσχέτιση αυξημένης πρόσληψη FAT μείωσε κίνδυνο για τη νόσο και στους 3 γονότυπους.
Jaimie N.Davis et al. 2010 [94]	Κλινική δοκιμή	153 άτομα Ισπανικής καταγωγής (8-18 ετών, 39 άντρες και 114 γυναίκες) με HFF διαγνωσμένη μέσω MRI.	PNPLA 3 Rs738409	Παρουσία NAFLD	Ενέργεια, μακροθρεπτικά, ζάχαρη, ΦΙ, γλυκαιμικός δείκτης, γλυκαιμικό φορτίο	Κατά 62% αυξημένη πιθανότητα υψηλού HFF από κατανάλωση CHO στους GG γονότυπους.

Ioanna Panagiota Kalafati et al. 2023 [95]	Μελέτη ασθενών μαρτύρων	N=351, Καυκάσιοι άντρες (18-65 ετών) με χρήση υπερηχογραφία ήπατος.	TM6SF 2 rs58542 926 MBOAT rs64173 8 PNPLA 3 rs73840 9 GCKR Rs780094	Παρουσία NAFLD	4 Διατροφικά πρότυπα Fast-food pattern, Prudent pattern, High protein pattern, Unsaturated FA pattern.	Επίδραση του αλληλομόρφου A στην προστατευτική δράση του “Prudent pattern”/ Αύξηση TG ορού κατά 20.170 mg/dL. Αύξηση FLI κατά 9.351 mg/dL σε φορείς του αλληλομόρφου A με μεγάλη προσκόλληση στο “Prudent pattern”. MBOAT7: Μείωση των TG του ορού κατά 10.060 mg/dL σε φορείς του αλληλομόρφου A με προσκόλληση στο “Prudent pattern”.
--	-------------------------	---	---	-------------------	---	---

Eduardo Vilar-Gomez 2021 [96]	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	N=452 Καυκάσιοι (ενήλικες, 165 άντρες και 287 γυναίκες), με τη χρήση βιοψίας ήπατος.	PNPLA 3 Rs738409	Παρουσία NAFLD	Υδατάνθρακες και ω-3 λιπαρά οξέα	Υψηλή πρόσληψη CHO σχετίζεται με 4% μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε ίνωση σε φορείς του G αλληλομόρφου Η υψηλή πρόσληψη ω-3 PUFAs συσχετίστηκε με 84%, ισοφλαβονών με 35%, μεθειονίνης 70% και χολίνης 71% λιγότερες πιθανότητες εξέλιξης σε ίνωση στους GG και GC σε σχέση με τους CC.
-------------------------------	-------------------------------	--	---------------------	----------------	----------------------------------	---

Erica Paolini et al 2023 [97]	Μελέτη κοορτής	N=522 Ευρωπαίοι, χρησιμοποιώντας υπέρηχο και βιοψία ήπατος	PNPLA 3 Rs738409	Παρουσία NAFLD	Νιασίνη B3	Η B3 ορού μειώνεται σε CC/CG γονότυπους. Αρνητική συσχέτιση B3 με ΔΜΣ. Η προσλαμβανόμενες B3 και η B3 ορού μειώνεται σε φορείς G με ΔΜΣ $\geq$ 30. Η B3 σε φορείς G μειώνει την περιεκτικότητα σε ηπατικό λίπος σε στεάτωση $>2^{\text{ου}}$ βαθμού.
Martinez et al. 2017 [98]	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	N = 211 Μεξικάνοι ενήλικες ασθενείς στην NAFLD	PNPLA 3 Rs738409	Παρουσία NAFLD	Λιπίδια	Μεγαλύτερος βαθμός κινδύνου εμφάνισης NASH κατά 3,8 φορές υψηλότερο ($p < 0,05$, CI 95%: 3,03–4,79) και 2,32 φορές υψηλότερο κίνδυνο ίνωσης ($p < 0,05$, 95% CI 1,77 –3,23, ως αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεση λίπους.

Yamamoto R. Et al. 2023 [99]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	N = 464 ενήλικοι Ασιάτες με ή χωρίς την ασθένεια NAFLD	APOC3 T-455C Rs2354116	Παρουσία NAFLD	Υδατάνθρακες Λιπίδια	Μεγάλη αλληλεπίδραση με την ασθένεια (56,6% με $p=0,578$). Αυξημένη πρόσληψη λίπους οδηγεί σε αυξημένη συσχέτιση με την NAFLD (24,8% με $p=0,146$).
------------------------------	----------------------------------	--	------------------------	----------------	-------------------------	--

Mohseni et al. 2016 [100]	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	N = 75 ασθενείς με NAFLD και 76 υγιή άτομα στο Ιράν	-238 G>A TNF-α	Παρουσία NAFLD	Υδατάνθρακες Πρωτεΐνες Λιπίδια	Μικρή συσχέτιση μεταξύ υδατανθράκων και NAFLD (95% CI -8,26 στον γονότυπο GG, p=0,539) Καμία συσχέτιση και διαφορά μεταξύ πρωτεϊνών και NAFLD (95% CI 4,11 στον γονότυπο GG, p=0,143). Καμία συσχέτιση μεταξύ λιπιδίων και NAFLD (95% CI 0,28 στον γονότυπο GG, p=0,949)
---------------------------	-------------------------------	---	----------------	----------------	--------------------------------------	---

Σύμφωνα με τον Πίνακα 1.1. , παρατηρείται ότι πραγματοποιήθηκαν επιτυχώς αρκετές μελέτες που προάγουν την αλληλεπίδραση γονιδίων και διατροφής στη μη αλκοολική νόσο. Πολλές μελέτες εξ αυτών, μελέτησαν αλληλεπιδράσεις κυρίως συγκεκριμένων γονιδίων που διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στην εξέλιξη της, όπως για παράδειγμα το γονίδιο PNPLA3 rs738409. Μία από τις ομάδες η οποία επιδίωξε να μελετήσει την συγκεκριμένη συσχέτιση είναι οι Nobili et al. (81) το 2012 σε παιδιά και εφήβους Ιταλούς, ασθενείς της νόσου, οι οποίοι μέσω της αυξημένης πρόσληψης υδατανθράκων στο καθημερινό διαιτολόγιο, παρατήρησαν αυξημένη εμφάνιση στεάτωσης, και επομένως αυξημένης συσχέτισης υδατανθράκων με την συγκεκριμένη νόσο. Παρόμοιο συμπέρασμα διεξήγαγε και η ομάδα του Vilar-Gomez το 2021 [82], η οποία επιβεβαίωσε την άμεση συσχέτιση των υδατανθράκων με την νόσο.

. Ταυτόχρονα, μετά-ανάλυση η οποία εφαρμόστηκε από τους Signal AG et al (86) σε 9915 ασθενείς με NAFLD από διαφορετικές χώρες και περιλάμβανε 24 μελέτες διαπίστωσε ότι η παραλλαγή PNPLA3 rs738409 διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην αύξηση ηπατικού λίπους και την σοβαρότητα της νόσου. Παρεμφερή μετά-ανάλυση 16 μελετών πραγματοποίησαν και οι Sookoian S et al (87) οι οποίοι διαπίστωσαν ότι άτομα με ομόζυγο γονότυπο GG παρουσίασαν 77% υψηλότερα ποσοστά λιπιδίων σε σύγκριση με τον γονότυπο CC και είχαν 3,24 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να νοσήσουν από την μη αλκοολική ηπατική νόσο. Επίσης, έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2017 από τους Martinez et al [98] σε Μεξικανούς ασθενείς, παρατήρησε ότι παρουσιάστηκε μεγαλύτερος βαθμός κινδύνου εμφάνισης NASH κατα 3,8 φορές υψηλότερο και 2,32 φορές υψηλότερο κίνδυνο ίνωσης, ως αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεση λίπους, και την αύξηση συχνότητας της νόσου.

Αντίθετα, σε μια κλινική δοκιμή, οι Sevastianova et al (79) το 2012, επιχείρησαν να μειώσουν την πρόσληψη των υδατανθράκων σε παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD και παρατήρησαν ραγδαία μείωση ηπατικού λίπους. Επιπλέον το 2021 μέσω μιας τυχαιοποιημένης μελέτης, οι Morrill et al (83) μείωσαν την ημερήσια πρόσληψη ζάχαρης σε νεαρούς Λατίνους με παχυσαρκία, και φάνηκε ότι δεν συσχετίστηκε με την εξέλιξη της νόσου.

Οι Jaimie et al. γονοτύπησαν 153 ανήλικα άτομα Ισπανικής καταγωγής και αξιολόγησαν το σπλαχνικό λιπώδη ιστό (VAT), το υποδόριο κοιλιακό λιπώδη ιστό (SAAT) και το ηπατικό λίπος (HFF) μέσω MRI και κατέληξαν σε μια σημαντική αλληλεπίδραση του PNPLA3 γονότυπου και των CHO ως προς το HFF. (94) Το αποτέλεσμα της έρευνας ήταν μία θετική συσχέτιση του HFF με

την πρόσληψη CHO μόνο στους ομόζυγους για τον πολυμορφισμό. Η υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων αυξάνει κατά 62% τον κίνδυνο υψηλού ηπατικού λίπους ανεξάρτητα από συμμεταβλητές. Πέρα από την θετική συσχέτιση με τα ολικά και πρόσθετα σάκχαρα δεν βρέθηκαν άλλοι διατροφικοί παράγοντες που επιδρούν με τον γονότυπο ως προς το ηπατικό λίπος, το ολικό λίπος, τον σπλαχνικό και τον υποδόριο κοιλιακό λιπώδη ιστό.

Επιπρόσθετα, τα επίπεδα PUFA n-6 και n-3 στη διατροφή, φάνηκε να έχουν άμεσα θετική επίδραση στη συσσώρευση πολυακόρεστων τριγλυκεριδίων, κυρίως σε ασθενείς με NAFLD. Το συμπέρασμα αυτό τεκμηριώνεται από την μελέτη των Name et al (80) το 2020 όπου αύξησαν τα επίπεδα αναλογίας n-6:n-3 PUFA σε παχύσαρκα νεαρά άτομα με NAFLD για 12 εβδομάδες. Το αποτέλεσμα ήταν ότι μειώθηκε σημαντικά το ποσοστό του συνολικού λίπους στο ήπαρ για το αλληλόμορφο κινδύνου PNPLA3 rs738409 GG και επομένως την βελτίωση λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Εξίσου παρόμοια συσχέτιση βρέθηκε και από την επιστημονική ομάδα της Scorletti E et al. 2015 [91], η οποία παρατήρησε άμεση συσχέτιση της NAFLD με το ποσοστό DHA και ηπατικοί λίπους μέσω ανδρών και γυναικών μέσης ηλικίας.

Η σχέση μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών με την νόσο μελετήθηκε και από τους Sooyeon et al. σε μεγάλο δείγμα Κορεάτικης καταγωγής, επιχειρώντας παράλληλα να συσχετίσουν και την συνολική επίδραση κάποιων τροφίμων. (93) Συνολικά μεταξύ των ασθενών με NAFLD και ύστερα από σύγκριση με βάση τις διαιτητικές προσλήψεις τους βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης μακροθρεπτικών (πρωτεΐνη, λίπη)/ μικροθρεπτικών (B1, B2, B3, B6, Zn) και του μειωμένου κινδύνου για NAFLD. Οι υψηλές προσλήψεις πρωτεΐνης (OR 0.821), λίπους (OR 0.755), Na (OR 0.771), P (OR 0.851), B6 (OR 0.823), B3 (OR 0.8), ash (OR 0.833) στους γονότυπους CG/GG συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο για NAFLD. Το νάτριο αποτέλεσε το μοναδικό συστατικό που όχι μόνο μειώνει τον κίνδυνο αλλά φαίνεται να έχει και προστατευτική δράση έναντι της νόσου. Μέσω της διερεύνησης της σχέσης μεταξύ συχνότητας πρόσληψης τροφίμων και NAFLD στους PNPLA3 γονότυπους βρέθηκαν ποιες πηγές πλούσιες σε Na είχαν προστατευτική δράση. Συγκεκριμένα, το λευκό ρύζι, το κίμτσι/κορεάτικο τουρσί, πράσινο πιπέρι, πορτοκάλι, καφές, κρέμα μειώνουν τον κίνδυνο της νόσου, ενώ το πολύσπορο ρύζι, γιαούρτι, πράσινο τσάι και τα τηγανητά τον αυξάνουν. Η μεγαλύτερη επίδραση παρατηρήθηκε από το κίμτσι που πέρα από τις πολλαπλές ευεργετικές επιδράσεις του στους μεταβολικούς δείκτες, η πρόσληψη Na>2000 mg/day που προέρχεται από την κατανάλωσή του σε GG και GC γονότυπους οδηγεί σε

22,9% μειωμένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου. Αντίθετα, στον γονότυπο CC μόνο η υψηλή πρόσληψη λίπους παρουσίασε στατιστικά σημαντική σχέση με τη νόσο, μειώνοντας τον κίνδυνο κατά 20%.

Οι ερευνητές Erica Paolini et al. επικεντρώθηκαν στην μελέτη της ευεργετικής επίδρασης της νιασίνης ως προς την συγκέντρωση λίπους, χρησιμοποιώντας ηπατικά κύτταρα ασθενών με διαφορετικό γονότυπο PNPLA3.(97) Ένα σημαντικό εύρημα ήταν η μεγάλη μείωση της διατροφικής B3 σε ασθενείς με στεάτωση 2^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού που ήταν φορείς του πολυμορφισμού. Παράλληλα, τα επίπεδα B3 ορού ήταν χαμηλότερα σε φορείς του G και συσχετίστηκε αρνητικά με την παχυσαρκία. Σε φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου με ΔΜΣ $\geq$ 30, η B3 ορού μειώνεται σημαντικά. Άλλο ένα σημαντικό εύρημα ήταν η συσχέτιση της B3 στην βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης μέσω μείωσης της πρωτεΐνης DGAT2 που καταλύει την τελευταία αντίδραση για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων, το οποίο μειώνει και το οξειδωτικό στρες. Μέσα από κάποιες μελέτες επιχείρησαν να ελέγξουν την επίδραση της παρουσίας του πολυμορφισμού στην αποτελεσματικότητα της νιασίνης στην περιεκτικότητα σε ενδοκυτταρικό λίπος. Σύμφωνα με τα ευρήματα των μελετών η ευεργετική δράση της B3 μειώνονταν απουσία του πολυμορφισμού.

Ακόμη, πολυμορφισμός γονιδίου ο οποίος μελετήθηκε εξονυχιστικά φάνηκε να είναι ο πολυμορφισμός rs58542926 του γονιδίου TM6SF2 με υποκατάσταση γουανίνης σε αδενίνη. Πιο αναλυτικά, μελέτη η οποία έλαβε χώρα στον ελληνικό πληθυσμό (84), συμπέρανε ότι διατροφή πλούσια σε ξηρούς καρπούς και λιπαρά ψάρια λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας τους σε PUFA και MUFA, συμβάλλουν στη μείωση ηπατικού λίπους και άρα μειωμένης εμφάνισης της NAFLD. Αντίθετα, δίαιτα εμπλουτισμένη σε αμυλούχε και τηγανητά τρόφιμα, γλυκά και ζάχαρη, προάγουν την αύξηση ηπατικού λίπους και επομένως την αυξημένη εμφάνιση της νόσου. Παρόμοια μελέτη παρέμβασης επιχείρησαν και οι Krawczyk et al (85) το 2016 σε περιπτώσεις πληθυσμού όπου εφάρμοσαν τον θερμιδικό περιορισμό στη καθημερινή διατροφή των περιπτώσεων, όμως δεν διαπίστωσαν κάποια άμεση συσχέτιση με την αποφυγή ηπατικής στεάτωσης. Επιπροσθέτως, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή σε Ευρωπαίους, Αφροαμερικανούς και Ισπανόφωνους από τους Kozlitina J et al (89) παρατήρησε την μειωμένη εκκρίση λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), καθώς και την αύξηση ηπατικών τριγλυκεριδίων ως αποτέλεσμα την τροποποίηση ολικής χοληστερόλης.

Οι Ioanna Panagiota Kalafati et al. επιχείρησαν να διερευνήσουν την αλληλεπίδραση διατροφικών προτύπων και 4 γονιδίων συμπεριλαμβανομένου και του TM6SF2 ως προς την NAFLD, χρησιμοποιώντας δείγμα 351 Καυκάσιων. Τα μοντέλα που μελετήθηκαν ήταν 4, το 'Fast-food-type pattern', 'Prudent pattern', 'High protein pattern' και το 'Unsaturated FA pattern'. (95) Ως προς τα διατροφικά πρότυπα που μελέτησαν, η επίδραση του 'Prudent dietary pattern' στα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον ορό τροποποιείται από τον πολυμορφισμό rs58542926 του TM6SF2. Η προστατευτική δράση του προτύπου επηρεάστηκε από το αλληλόμορφο A που οδηγεί σε αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού κατά 20.170 mg/dl, ύστερα από προσκόλληση σε αυτό σε σχέση με τους μη φορείς. Όσο προχωρούσε η συμμόρφωση στο 'Prudent dietary pattern' τόσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα FLI (περιεκτικότητα ήπατος σε λίπος) στους γονότυπους με τον πολυμορφισμό, σημειώνοντας αύξηση κατά 9.351 mg/dL. Άρα, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στους φορείς A φαίνεται να μην βελτιώνονται από μια δίαιτα πλούσια σε ακόρεστα λιπαρά οξέα και υδατάνθρακες. Αντίθετα για τους φορείς του rs641738 του MBOAT, η τήρηση του παραπάνω διατροφικού προτύπου τους ωφέλησε μειώνοντας τα επίπεδα τριγλυκεριδίων κατά 10.060 mg/dL. Για τον πολυμορφισμό rs738409 του PNPLA3 βρέθηκε θετική συσχέτιση με τη νόσο (OR=1.575) και του rs780094 του GCKR με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.

Μια μετά-ανάλυση στην οποία συμμετείχαν 7176 άτομα κατανεμημένα σε 4 ομάδες ευρωπαϊκής καταγωγής με βάση την ηλικία, το φύλο και αλλά συστατικά από τους Speliotes EK et al (88) διαπίστωσε παρουσία ηπατικής στεάτωσης στα γονίδια GCKR και LYPLAL1. Η αιτιολογία βασίστηκε στην λανθασμένη ρύθμιση των πρωτεϊνών στη μεμβράνη του πλάσματος και στην συντελεστική λειτουργία στον μεταβολισμό υδατανθράκων σε ήπαρ και πάγκρεας ως αποτέλεσμα εξέλιξη της ασθένειας. Παράλληλα, μετά-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2014 από τους Kitamoto A et al (92) σε 540 ασθενείς με NAFLD και 1012 άτομα ελέγχου σε ιαπωνικό πληθυσμό, μελετήθηκε η συσχέτιση GCKR rs780094 και NAFLD με την γλυκόζη αίματος και τον λιπώδη ιστό. Σημειώθηκε άμεση συσχέτιση με μειωμένη γλυκόζη πλάσματος και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ως αποτέλεσμα αυξημένη ποσότητα σπλαχνικού προς υποδόριου λίπους και εμφάνιση NAFLD.

Όσο αφορά το γονίδιο MBOAT7, εντοπίστηκε μία μετά ανάλυση 42 μελετών από τους Kevin T et al. 2021 [90] σε Καυκάσιους ασθενείς, και παρατηρήθηκε ότι η εμφάνιση της νόσου, σχετίζεται με

αυξανόμενα ποσοστά ηπατικού λίπους και τριγλυκεριδίων στον ορό, ως αποτέλεσμα την εξέλιξη της.

Παράλληλα, μελετήθηκαν και άλλα γονίδια τα οποία δεν εμφανίζουν άμεση συσχέτιση με την παθογένεια της NAFLD, από πολλούς επιστήμονες και τις ερευνητικές ομάδες τους. Ένα παράδειγμα εξ αυτών, είναι η μελέτη του Yamamoto R. το 2023 [99], όπου μελέτησε την αλληλεπίδραση του γονιδίου APOC3 T-455C με πολυμορφισμό Rs2354116, σχετικά με τους υδατάνθρακες και τα λιπίδια. Παρατηρήθηκε ότι αύξηση των λιπιδίων σε συνδυασμό με την χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων, μπορούν να επιφέρουν την εμφάνιση της NAFLD. Ταυτόχρονα, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη από τους Mohseni et al. 2016 [100], δεν ανακάλυψαν κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών NAFLD με μη ασθενών σχετικά με τα μακροθρεπτικά συστατικά, επομένως δεν αποδείχθηκε και άμεση συσχέτιση.

Κεφάλαιο 9 - Συζήτηση αποτελεσμάτων

Όπως είναι ήδη γνωστό, η μη αλκοολική ηπατική νόσος είναι μια πολυσυστηματική και πολυπαραγοντική ασθένεια, και αρκετά συχνή σε παγκόσμιο επίπεδο, ειδικά σε άτομα συγκεκριμένων ειδικών ομάδων. Έχει παρατηρηθεί, ειδικά τα τελευταία χρόνια, ότι ο επιπολασμός της συγκεκριμένης νόσου αυξάνεται όλο ένα και περισσότερο σε πολλές ηπείρους, λόγω της ραγδαίας αλλαγής του τρόπου ζωής της ανθρωπότητας. Δυστυχώς, δεν έχει ανακαλυφθεί εμπεριστατωμένη φαρμακευτική παρέμβαση που να θεραπεύει πλήρως τη νόσο, για αυτό και η καλύτερη κλινική προσέγγιση που προωθούν οι ειδικοί είναι η απώλεια βάρους και η βελτίωση αντίστασης της ινσουλίνης.

Σε γενικότερο επίπεδο, η σωστή ερμηνεία και μελέτη των παρεμβάσεων που θα γίνουν στον τρόπο ζωής, καθώς και οι γενετικές προδιαθέσεις είναι ζωτικής σημασίας, καθώς συμβάλλουν στην πρόληψη και την διαχείριση της NAFLD, όπως και σε μια εξατομικευμένη και ολοκληρωμένη προσέγγιση απέναντι στους ασθενείς. Δηλαδή, η σύνθεση της διατροφής είναι ικανή να επηρεάσει άμεσα τον μεταβολισμό και την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια της, γεγονός που οδηγεί στη μεταβολή διαφόρων παραγόντων κινδύνου και του κλινικού αποτελέσματος. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να κατανοηθούν οι επιπτώσεις αποφυγής και συμπερίληψης ορισμένων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών για τις επιμέρους αλληλεπιδράσεις τους σε ασθενείς με γενετικές παραλλαγές.

Η συγκεκριμένη μελέτη, έχει επανεξετάσει τα αυξανόμενα στοιχεία αλληλεπιδράσεων γονιδίων και θρεπτικών συστατικών στο πλαίσιο της NAFLD. Σύμφωνα με τις παραπάνω έρευνες που αναφέρθηκαν, διακρίνεται μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου PNPLA3, με τον πολυμορφισμό rs738409 και της αυξημένης περιεκτικότητας σε ηπατικό λίπος, ιδίως με την πρόσληψη υδατανθράκων. Ο βαθμός στον οποίο η διατροφική σύνθεση μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχημένα κλινικά αποτελέσματα σε φορείς του πολυμορφισμού αυτού έχει αποδειχθεί, ιδιαίτερα όσο αναφορά την μείωση υδατανθράκων και την απώλεια βάρους. Ειδικότερα, πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες σχετικά με αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων, που άλλοτε συμπεριλάμβαναν αυξημένη πρόσληψη ζάχαρης και ζαχαρούχων ποτών γενικότερα, και άλλοτε αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών ημερησίως. Οι αυξημένες συστάσεις αυτών, και ιδιαίτερα της ζάχαρης, συσχετίστηκε άμεσα με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης πρόωρης ηπατικής στεάτωσης σε όλο τον πληθυσμό.

Παράλληλα, πολλοί επιστήμονες όπως φαίνεται, μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ του συγκεκριμένου γονιδίου και των πολυακόρεστων ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων. Από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, φαίνεται ότι η αναλογία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων PUFA, βελτίωσε ιδιαίτερα το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, και μείωσε ιδιαίτερα τα τριγλυκερίδια. Έτσι, οι περισσότεροι ειδήμονες συμπεριλαμβάνουν ιδιαίτερα τα συγκεκριμένα λιπίδια στη καθημερινή διατροφή των ασθενών τους, για περαιτέρω μείωση του ηπατικού λίπους και της συσσώρευσης των λιπιδίων, και στοχεύουν μέσω αυτών, στην αντικατάσταση κορεσμένων λιπαρών οξέων.

Επιπρόσθετα, όπως προαναφέρθηκε οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η παχυσαρκία και η διατροφή σε συνδυασμό με τις γενετικές παραλλαγές όπως ο πολυμορφισμός rs738409 συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεση της NAFLD. Ο ρόλος των μικροθρεπτικών συστατικών φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου, ενώ η παρουσία του αλληλομόρφου ρυθμίζει την ανταπόκριση στις διατροφικές παρεμβάσεις. Η Β3 αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην βελτίωση της νόσου, καθώς μειώνει σημαντικά την περιεκτικότητα σε ηπατικό λίπος και κατ'επέκταση μειώνει την στεάτωση και το οξειδωτικό στρες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ποντίκια. Η δράσης της οποίας ενισχύεται σημαντικά παρουσία του πολυμορφισμού. Σε γενικότερο πλαίσιο, τα στοιχεία καταδεικνύουν ήδη μια ισχυρή σχέση μεταξύ της περιεκτικότητας σε ηπατικό λίπος και της ανάπτυξης ασθένειας παρουσία ορισμένων παραλλαγών του γονιδίου PNPLA3. Επομένως, σύμφωνα με τα παραπάνω, είναι επιστημονικά βέβαιο ότι το συγκεκριμένο γονίδιο είναι

αυτό το οποίο σχετίζεται περισσότερο με την εξέλιξη της συγκεκριμένης ασθένειας, και παρουσιάζει την επικρατέστερη αλληλεπίδραση σχετικά με την διατροφή.

Γονίδιο το οποίο μελετήθηκε εξίσου συστηματικά, προκειμένου να διαπιστωθεί τι αλληλεπίδραση έχει με την διατροφή, είναι το TM6SF2 με πολυμορφισμό rs58542926. Στο συγκεκριμένο γονίδιο, εφαρμόστηκαν υψηλές πρόσληψης λιπαρών ψαριών, αμυλούχων και τηγανητών τροφών καθώς και περιορισμός στο καθημερινό διαιτολόγιο, ως αποτέλεσμα από την μια πλευρά την μείωση εμφάνισης κινδύνου, και από την άλλη την αυξημένη εμφάνιση της NAFLD. Ταυτόχρονα, η μείωση ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και των θερμίδων, δεν είχε κάποια άμεση επίδραση στην εμφάνιση της. Παράλληλα, άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε και ανέλυσε τη συσχέτιση της σχετικά με την αύξηση τριγλυκεριδίων και την ρύθμιση μεταβολισμού του λίπους στο ήπαρ, παρατήρησε την μείωση συχνότητας της NAFLD, και ταυτόχρονα την τροποποίηση της ολικής χοληστερόλης. Άρα, με βάση τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, παρατηρήθηκε έμμεση συσχέτιση με την εξέλιξη της NAFLD, κυρίως όταν συμπεριλαμβάνονται τα λιπαρά ψάρια στις ημερήσιες ανάγκες.

Το GCKR με πολυμορφισμό rs780094 φαίνεται να αναλύεται αρκετά από τους επιστήμονες, ιδιαίτερα όσο αναφορά τη γλυκόζη αίματος και το ηπατικό λίπος. Όπως παρατηρήθηκε και από αρκετές έρευνες εμπειρογνώμων, η μείωση της γλυκόζης σε συνδυασμό με τη αύξηση τριγλυκεριδίων, είναι ικανά να οδηγήσουν στην εξέλιξη της νόσου. Επομένως, μια διατροφή χαμηλή σε υδατάνθρακες και πλούσια σε λίπος, διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην NAFLD. Όσο αφορά το γονίδιο MBOAT7, δεν βρέθηκαν αρκετές μελέτες που να αποδεικνύουν την συσχέτιση του, παρά μόνο μια μετά ανάλυση σχετικά με τα τριγλυκερίδια. Επομένως, θα ήταν σκόπιμο να πραγματοποιηθούν και άλλες έρευνες σχετικά με τα κυρία γονίδια που εμπλέκονται στη διαδικασία παθογένεσης της NAFLD.

Σύμφωνα με τα τωρινά δεδομένα, η πρακτική η οποία χρησιμοποιείται από τους διαιτολόγους και τους διατροφολόγους, είναι βασισμένη στις μέσες απαιτήσεις συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών που έχουν καθοριστεί για τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, άτομα τα οποία πάσχουν από την συγκεκριμένη ασθένεια, μπορεί να απαιτούν συγκεκριμένες συστάσεις, και ιδιαίτερα όταν φέρουν ορισμένα SNP. Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητο να τελειοποιηθεί η διατροφική παρέμβαση λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα στοιχεία από τις έρευνες που έχουν συλλεχθεί.

Τα τελευταία χρόνια, έχει παρουσιαστεί ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον του πληθυσμού για εξατομικευμένη διατροφική φροντίδα με βάση τη σύγχρονη γενετική. Ειδικότερα, μια πρόσφατη έκθεση η οποία πραγματοποιήθηκε από την Ακαδημία Διατροφής και Διαιτολογίας, αξιολόγησε εάν τα αποτελέσματα των γενετικών δοκιμών στην εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση θα μπορούσε να ωφελήσει τα ευρήματα που σχετίζονται με τη διατροφή (22). Όπως παρατηρήθηκε και από τις παραπάνω αναλύσεις, φαίνεται ότι υπήρξε σημαντική μείωση στο ποσοστό σωματικού λίπους όταν οι ασθενείς με NAFLD υποβλήθηκαν σε ειδική γονιδιακή διατροφική φροντίδα με βάση τα SNPs και συσχετίστηκαν με το μεταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους. Προκειμένου να παρουσιαστεί βελτίωση σχετικά με τα πρακτικά στοιχεία του συγκεκριμένου θέματος και να αναλυθούν εξονυχιστικά, η Ακαδημία Διατροφής και Διαιτολογίας ενθάρρυνε εγγεγραμμένους διαιτολόγους και διατροφολόγους να συμπεριλάβουν στοιχεία των συγκεκριμένων κλινικών περιπτώσεων στις έρευνες τις οποίες αναλύθηκαν σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα. Η παρούσα ενέργεια, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως λύση για τη δημιουργία και τον εμπλουτισμό της έρευνας, μετατρέποντας τις κλινικές επισκέψεις σε ερευνητικά δεδομένα υψηλής ποιότητας για μια καλύτερη χορήγηση εξατομικευμένης διατροφής.

Τα συγκεκριμένα ευρήματα τα οποία βρέθηκαν και συλλέχτηκαν στην συγκεκριμένη μελέτη, είναι αρκετά ενδιαφέροντα στους τομείς της γενετικής και της NAFLD, καθώς οι συγκεκριμένες γενετικές προδιαθέσεις οι οποίες παρουσιάζονται, μπορούν να εξηγήσουν τη λιπώδη διήθηση στο ήπαρ για αδύνατους ασθενείς με NAFLD. Παρόλα αυτά, είναι απαραίτητη η άμεση ενεργοποίηση των ερευνητών για επιπλέον έρευνες, για την καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των διατροφικών προτύπων και/ή της πρόσληψης συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών και της γενετικής προδιάθεσης για την πάθηση. Με αυτόν τον τρόπο, νέα ευρήματα τα οποία θα αναλυθούν περαιτέρω, μπορούν να οδηγήσουν σε νέες κατάλληλες διατροφικές πρακτικές για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Παρόλα αυτά, υποστηρίζουν την περαιτέρω ανάγκη για μελέτες που στοχεύουν στην αξιολόγηση της επιρροής στην υγεία και την ενσωμάτωση διατροφικής συμβουλευτικής βασισμένη σε κλινικές δοκιμές από διατροφολόγους για εμβάθυνση των γνώσεων και χορήγηση κατάλληλων θεραπειών.

Κεφάλαιο 10 - Συμπεράσματα & επίλογος

Συμπερασματικά, η μη αλκοολική ηπατική νόσος είναι μια ασθένεια η οποία επρόκειτο να αναπτυχθεί αρκετά τα επόμενα χρόνια παγκοσμίως, κυρίως μέσω του τρόπου ζωής που έχει

υιοθετηθεί τα τελευταία χρόνια. Παρόλα αυτά, εμπλέκοντας τον αξιοσημείωτο ρόλο των γονιδίων και της διατροφής, τονίζεται η αναγκαιότητα της επιπλέον σε βάθος διερεύνησης άλλων γονιδίων και των παραλλαγών τους, προκειμένου οι διατροφικές πρακτικές οι οποίες θα ακολουθηθούν να είναι πιο σύγχρονες, καθώς και οι οδηγίες ασθενειών στο πλαίσιο του λιπώδους ήπατος πιο εξατομικευμένες και προσαρμοσμένες στις ανάγκες κάθε ασθενούς. Από τα παραπάνω ευρήματα, είναι προφανές ότι η διατροφική γονιδιωματική στο πλαίσιο της NAFLD εξακολουθεί να είναι ένας αναπτυσσόμενος τομέας, και επρόκειτο να εξελιχθεί περισσότερο τις επόμενες δεκαετίες. Το γεγονός αυτό αξιολογείται από τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής εργασίας, όπου επιστημονικώς τεκμηριωμένα συμπεραίνεται ότι η διατροφή, σε συνδυασμό με την λειτουργία του κάθε γονιδίου και της ιδιαίτερης πολυπλοκότητας του, είναι ένας από τους καθοριστικούς παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου, καθώς αλληλεπιδρά άμεσα με τα παραπάνω γονίδια. Ωστόσο, απαιτείται ακόμη περαιτέρω έρευνα για να κατανοηθεί σε ποιο βαθμό οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής μπορούν να διαδραματίσουν κρίσιμο ρόλο στην πρόληψη και τη διαχείριση της πάθησης. Τα αποτελέσματα της έρευνας με τη δυνατότητα να μετατραπούν σε συγκεκριμένες κλινικές συστάσεις θα μπορούσαν να είναι ευεργετικά για τους ασθενείς και να αυξήσουν τη συμμετοχή τους στη θεραπεία. Επομένως, είναι σημαντικό έρευνες οι οποίες θα πραγματοποιηθούν να είναι επιστημονικά τεκμηριωμένες, προκειμένου να συμβάλλουν στην άμεση μείωση συχνότητας της νόσου, και να βρεθεί κατάλληλη θεραπεία για τις ιδιαιτερότητες του κάθε άτομο, σύμφωνα με τα γονίδια τα οποία εμπλέκονται, και την διατροφή που υιοθετεί στην καθημερινότητα.

Κεφάλαιο 11 - Βιβλιογραφική αναφορά

- 1, Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin Med (Lond). 2018 Jun
2. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. BMC Endocr Disord. 2022 Mar
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015 Apr
4. Saiman Y, Duarte-Rojo A, Rinella ME. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. Annu Rev Med. 2022 Jan
5. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. Nat Rev Endocrinol. 2019 May
6. Xu X, Poulsen KL, Wu L, Liu S, Miyata T, Song Q, Wei Q, Zhao C, Lin C, Yang J. Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). Signal Transduct Target Ther. 2022 Aug 13

7. Sveinbjornsson G, Ulfarsson MO, Thorolfsson RB, Jonsson BA, Einarsson E, Gunnlaugsson G, Rognvaldsson S, Arnar DO, Baldvinsson M, Bjarnason RG; DBDS Genomic consortium; Eiríksdóttir T, Erikstrup C, Ferkingstad E, Halldorsson GH, Helgason H, Helgadóttir A, Hindhede L, Hjorleifsson G, Jones D, Knowlton KU, Lund SH, Melsted P, Norland K, Olafsson I, Olafsson S, Oskarsson GR, Ostrowski SR, Pedersen OB, Snaebjarnarson AS, Sigurdsson E, Steinhorsdóttir V, Schwinn M, Thorgeirsson G, Thorleifsson G, Jonsdóttir I, Bundgaard H, Nadauld L, Bjornsson ES, Rulifson IC, Rafnar T, Norddahl GL, Thorsteinsdóttir U, Sulem P, Gudbjartsson DF, Holm H, Stefansson K. Multiomics study of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2022 Nov;54(11):1652-1663. doi: 10.1038/s41588-022-01199-5. Epub 2022 Oct 24.
8. Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, Greten TF, Heikenwälder M, El-Serag HB, Finn RS, Friedman SL. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug
9. Horn CL, Morales AL, Savard C, Farrell GC, Ioannou GN. Role of Cholesterol-Associated Steatohepatitis in the Development of NASH. *Hepatol Commun.* 2022 Jan
10. Chen F, Esmaili S, Rogers GB, Bugianesi E, Petta S, Marchesini G, Bayoumi A, Metwally M, Azardaryany MK, Coulter S, Choo JM, Younes R, Rosso C, Liddle C, Adams LA, Craxì A, George J, Eslam M. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation. *Hepatology.* 2020 Apr
11. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol.* 2023 Feb;29
12. Mary E. Rinella^{1,*}, Jeffrey V. Lazarus^{2,3}, Vlad Ratziu⁴, Sven M. Francque^{5,6}, Arun J. Sanyal⁷, Fasiha Kanwal^{8,9}, Diana Romero², Manal F. Abdelmalek¹⁰, Quentin M. Anstee^{11,12}, Juan Pablo Arab^{13,14,15}, Marco Arrese^{15,16}, Ramon Bataller¹⁷, Ulrich Beuers¹⁸, Jerome Boursier¹⁹, Elisabetta Bugianesi²⁰, Christopher D. Byrne^{21,22}, Graciela E. Castro Narro^{16,23,24}, Abhijit Chowdhury^{25,26}, Helena Cortez-Pinto²⁷, Donna R. Cryer²⁸, Kenneth Cusi²⁹, Mohamed El-Kassas³⁰, Samuel Klein³¹, Wayne Eskridge³², Jiangao Fan³³, Samer Gawrieh³⁴, Cynthia D. Guy³⁵, Stephen A. Harrison³⁶, Seung Up Kim³⁷, Bart G. Koot³⁸, Marko Korenjak³⁹, Kris V. Kowdley⁴⁰, Florence Lacaille⁴¹, Rohit Loomba⁴², Robert Mitchell-Thain⁴³, Timothy R. Morgan^{44,45}, Elisabeth E. Powell^{46,47,48}, Michael Roden^{49,50,51}, Manuel Romero-Gómez⁵², Marcelo Silva⁵³, Shivaram Prasad Singh⁵⁴, Silvia C. Sookoian^{15,55,56}, C. Wendy Spearman⁵⁷, Dina Tiniakos^{11,58}, Luca Valenti^{59,60}, Miriam B. Vos⁶¹, Vincent Wai-Sun Wong⁶², Stavra Xanthakos⁶³, Yusuf Yilmaz⁶⁴, Zobair Younossi^{65,66,67}, Ansley Hobbs², Marcela Villota-Rivas⁶⁸, Philip N. Newsome ^{69,70,*}, on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group “A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature”, *Journal of Hepatology*, June 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
13. Singh SP, Duseja A, Mahtab MA, Anirvan P, Acharya SK, Akbar SMF, Butt AS, Dassanayake A, De A, Dhakal GP, Hamid S, Madan K, Panigrahi MK, Rao PN, Saigal S, Satapathy SK, Shalimar, Shrestha A, Shukla A, Sudhamshu KC, Wijewantha H. INASL-SAASL Consensus Statements on NAFLD Name Change to MAFLD. *J Clin Exp Hepatol.* 2023 May-Jun;13(3):518-522. doi: 10.1016/j.jceh.2022.12.011. Epub 2023 Jan 20

14. De Vries, M., Westerink, J., Kaasjager, K. (H A. H., & de Valk, H. W. (2020). Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. doi:10.1210/clinem/dgaa575
15. Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., ... Bugianesi, E. (2017). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11–20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109
16. Younossi, Z. M., Golabi, P., de Avila, L., Minhui Paik, J., Srishord, M., Fukui, N., ... Nader, F. (2019). The Global Epidemiology of NAFLD and NASH in Patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Hepatology*. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021
17. DiStefano, J. K. (2020). NAFLD and NASH in postmenopausal women: implications for diagnosis and treatment. *Endocrinology*. doi:10.1210/endocr/bqaa134
18. Perumpail, B. J., Khan, M. A., Yoo, E. R., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(47), 8263–8276. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8263
19. Younossi, Z. M. (2018). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Global Public Health Perspective. *Journal of Hepatology*. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033
20. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*. 2020 Apr 17
21. Masoodi M, Gastaldelli A, Hyötyläinen T, Arretxe E, Alonso C, Gaggini M, Brosnan J, Anstee QM, Millet O, Ortiz P, Mato JM, Dufour JF, Orešič M. Metabolomics and lipidomics in NAFLD: biomarkers and non-invasive diagnostic tests. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec
22. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2018
23. Ferro, D., Baratta, F., Pastori, D., Cocomello, N., Colantoni, A., Angelico, F., & Del Ben, M. (2020). New Insights into the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Gut-Derived Lipopolysaccharides and Oxidative Stress. *Nutrients*, 12(9), 2762. doi:10.3390/nu12092762
24. Cobbina, E., & Akhlaghi, F. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabolism Reviews*, 49(2), 197–211. doi:10.1080/03602532.2017.1293
25. Fang, Y.-L., Chen, H., Wang, C.-L., & Liang, L. (2018). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model.” *World Journal of Gastroenterology*, 24(27), 2974–2983. doi:10.3748/wjg.v24.i27.2974
26. DiStefano, J. K. (2019). Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. doi:10.1007/s00018-019-03390-0

27. Huang, T. (Dazhong), Behary, J., & Zekry, A. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Internal Medicine Journal*, 50(9), 1038–1047. doi:10.1111/imj.14709
28. Γεώργιος Δεδούσης (2022) Μοριακή Γενετική του Ανθρώπου. Αθήνα: Utopia
29. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract*. 2020 Feb
30. Martínez-Urbistondo D, San Cristóbal R, Villares P, Martínez-González MÁ, Babio N, Corella D, Del Val JL, Ordovás JM, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Serra-Majem JL, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Marcos A, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Ros E, Bullón Vela MV, Palau A, Masagué M, Abete I, Moreno-Rodríguez A, Candela-García I, Konieczna J, García-Ríos A, Juárez OL, Martín P, Goday A, Zulet MÁ, Vaquero-Luna J, Orea MDCS, Megías I, Baltasar E, Martínez JA, Daimiel L. Role of NAFLD on the Health Related QoL Response to Lifestyle in Patients With Metabolic Syndrome: The PREDIMED Plus Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun
31. Morrow MR, Batchuluun B, Wu J, Ahmadi E, Leroux JM, Mohammadi-Shemirani P, Desjardins EM, Wang Z, Tsakiridis EE, Lavoie DCT, Reihani A, Smith BK, Kwiecien JM, Lally JSV, Nero TL, Parker MW, Ask K, Scott JW, Jiang L, Paré G, Pinkosky SL, Steinberg GR. Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia. *Cell Metab*. 2022 Jun
32. . Payne JY, Alkhouri N, Le P, Rothberg MB, Polanco P, Sakkal C, Dasarathy S. Prevalence of at-risk NASH and its association with metabolic syndrome in US adults with NAFLD, 2017-2018. *Hepatol Commun*. 2023 Jan 10
- 33 DiStefano JK. NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment. *Endocrinology*. 2020 Oct
34. Dixa Sharma, Palash Mandal, (2022) NAFLD: genetics and its clinical implications. doi: 10.1016/j.clinre.2022.102003
35. Eslam, M., Valenti, L., & Romeo, S. (2018). Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of Hepatology*, 68(2), 268–279. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.003
36. Meroni, M., Longo, M., Rustichelli, A., & Dongiovanni, P. (2020). Nutrition and Genetics in NAFLD: The Perfect Binomium. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2986. doi:10.3390/ijms21082986
37. Namjou, B., Lingren, T., Huang, Y., Parameswaran, S., Cobb, B. L., ... Harley, J. B. (2019). GWAS and enrichment analyses of non-alcoholic fatty liver disease identify new trait-associated genes and pathways across eMERGE Network. *BMC Medicine*, 17(1). doi:10.1186/s12916-019-1364-z
38. Kawaguchi, T., Sumida, Y., Umemura, A., Matsuo, K., Takahashi, M., ... Takamura, T. (2012). Genetic Polymorphisms of the Human PNPLA3 Gene Are Strongly Associated with Severity of

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese. PLoS ONE, 7(6), e38322. doi:10.1371/journal.pone.0038322

39. Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., Pertsemlidis, A., Cox, D., Pennacchio, L. A., ... Hobbs, H. H. (2008). Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*, 40(12), 1461–1465. doi:10.1038/ng.257

40. Nooshin Ghodsian Erik Abner Connor A Emdin Émilie Gobeil Nele Taba Mary E Haas Nicolas Perrot Hasanga D Manikpurage Éloi Gagnon Jérôme Bourgault Alexis St-Amand Christian Couture , Patricia L Mitchell Yohan Bossé Patrick Mathieu Marie-Claude Vohl , André Tchernof Sébastien Thériault Amit V Khera, Tõnu Esko, Benoit J Arsenault “Electronic health record-based genome-wide meta-analysis provides insights on the genetic architecture of non-alcoholic fatty liver disease” *Cell Rep Med*, 2021 Nov 3;2(11):100437. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100437.

41. Miriam Longo, Marica Meroni , Erika Paolini , Veronica Erconi Fabrizia Carli Francesco Fortunato Dario Ronchi Roberto Piciotti Silvia Sabatini Chiara Macchi , Anna Alisi Luca Miele , Giorgio Soardo Giacomo Pietro Comi Luca Valenti , Massimiliano Ruscica Anna L Fracanzani , Amalia Gastaldelli , “TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 Loss-of-Function Genetic Variants Impact on NAFLD Development and Progression Both in Patients and in In Vitro Model” *Cell Mol Gastroenterol Hepatol Epub* 2021 Nov 23.doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.007.

42. Mahdessian, H., Taxiarchis, A., Popov, S., Silveira, A., Franco-Cereceda, A., Hamsten, A., ... van't Hooft, F. (2014). TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(24), 8913–8918. doi:10.1073/pnas.1323785111

43. Mancina, R. M., Dongiovanni, P., Petta, S., Pingitore, P., Meroni, M., Rametta, R., ... Romeo, S. (2016). The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology*, 150(5), 1219–1230.e6. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.0

44. Santoro, N., Zhang, C. K., Zhao, H., Pakstis, A. J., Kim, G., Kursawe, R., ... Caprio, S. (2011). Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*, 55(3), 781–789. doi:10.1002/hep.24806

45. Chen VL, Chen Y, Du X, Handelman SK, Speliotes EK. Genetic variants that associate with cirrhosis have pleiotropic effects on human traits. *Liver Int.* 2020 Feb

46. Fairfield CJ, Drake TM, Pius R, Bretherick AD, Campbell A, Clark DW, Fallowfield JA, Hayward C, Henderson NC, Joshi PK, Mills NL, Porteous DJ, Ramachandran P, Semple RK, Shaw CA, Sudlow CLM, Timmers PRHJ, Wilson JF, Wigmore SJ, Harrison EM, Spiliopoulou A. Genome-Wide Association Study of NAFLD Using Electronic Health Records. *Hepatol Commun.* 2022 Feb

47. Gao C, Marcketta A, Backman JD, O'Dushlaine C, Staples J, Ferreira MAR, Lotta LA, Overton JD, Reid JG, Mirshahi T, Regeneron Genetics Center, Geisinger Regeneron Discover Collaboration, Baras A, Abecasis G, Shuldiner AR, Van Hout CV, McCarthy S. Genome-wide

association analysis of serum alanine and aspartate aminotransferase, and the modifying effects of BMI in 388k European individuals. *Genet Epidemiol*. 2021 Sep

48. Su W, Wang Y, Jia X, Wu W, Li L, Tian X, Li S, Wang C, Xu H, Cao J, Han Q, Xu S, Chen Y, Zhong Y, Zhang X, Liu P, Gustafsson JÅ, Guan Y. Comparative proteomic study reveals 17β-HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Aug

49. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, Liu Y, Kozlitina J, Stender S, Wood GC, Stepanchick AN, Still MD, McCarthy S, O'Dushlaine C, Packer JS, Balasubramanian S, Gosalia N, Esopi D, Kim SY, Mukherjee S, Lopez AE, Fuller ED, Penn J, Chu X, Luo JZ, Mirshahi UL, Carey DJ, Still CD, Feldman MD, Small A, Damrauer SM, Rader DJ, Zambrowicz B, Olson W, Murphy AJ, Borecki IB, Shuldiner AR, Reid JG, Overton JD, Yancopoulos GD, Hobbs HH, Cohen JC, Gottesman O, Teslovich TM, Baras A, Mirshahi T, Gromada J, Dewey FE. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22

50. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjærg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014 Apr;46

51. Pirola CJ, Sookoian S. The dual and opposite role of the TM6SF2-rs58542926 variant in protecting against cardiovascular disease and conferring risk for nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2015 Dec

52. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of TM6SF2 E167K variant on Plasma Concentration of Aminotransferases across different Populations and Diverse Liver Phenotypes. *Sci Rep*. 2016 Jun 9;

53. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, Palmer CD, Gudnason V, Eiriksdottir G, Garcia ME, Launer LJ, Nalls MA, Clark JM, Mitchell BD, Shuldiner AR, Butler JL, Tomas M, Hoffmann U, Hwang SJ, Massaro JM, O'Donnell CJ, Sahani DV, Salomaa V, Schadt EE, Schwartz SM, Siscovick DS; NASH CRN; GIANT Consortium; MAGIC Investigators; Voight BF, Carr JJ, Feitosa MF, Harris TB, Fox CS, Smith AV, Kao WH, Hirschhorn JN, Borecki IB; GOLD Consortium. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011 Mar

54. Graff M, North KE, Franceschini N, Reiner AP, Feitosa M, Carr JJ, Gordon-Larsen P, Wojczynski MK, Borecki IB. PNPLA3 gene-by-visceral adipose tissue volume interaction and the pathogenesis of fatty liver disease: the NHLBI family heart study. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Mar

55. Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, Feitosa MF, Bielak LF, Hernaez R, Kahali B, Carr JJ, Harris TB, Jhun MA, Kardia SL, Langefeld CD, Mosley TH Jr, Norris JM, Smith AV, Taylor HA, Wagenknecht LE, Liu J, Borecki IB, Peyser PA, Speliotes EK. Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent. *Hepatology*. 2013 Sep

56. Kawaguchi T, Shima T, Mizuno M, Mitsumoto Y, Umemura A, Kanbara Y, Tanaka S, Sumida Y, Yasui K, Takahashi M, Matsuo K, Itoh Y, Tokushige K, Hashimoto E, Kiyosawa K, Kawaguchi

M, Itoh H, Uto H, Komorizono Y, Shirabe K, Takami S, Takamura T, Kawanaka M, Yamada R, Matsuda F, Okanoue T. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS One*. 2018 Jan

57. .Boonvisut S, Nakayama K, Makishima S, Watanabe K, Miyashita H, Lkhagvasuren M, Kagawa Y, Iwamoto S. Replication analysis of genetic association of the NCAN-CILP2 region with plasma lipid levels and non-alcoholic fatty liver disease in Asian and Pacific ethnic groups. *Lipids Health Dis*. 2016 Jan 13

58. .Yan TT, Yin RX, Li Q, Huang P, Zeng XN, Huang KK, Aung LH, Wu DF, Liu CW, Pan SL. Sex-specific association of rs16996148 SNP in the NCAN/CILP2/PBX4 and serum lipid levels in the Mulao and Han populations. *Lipids Health Dis*. 2011 Dec 31

59. .Sliz E, Sebert S, Würtz P, Kangas AJ, Soininen P, Lehtimäki T, Kähönen M, Viikari J, Männikkö M, Ala-Korpela M, Raitakari OT, Kettunen J. NAFLD risk alleles in PNPLA3, TM6SF2, GCKR and LYPLAL1 show divergent metabolic effects. *Hum Mol Genet*. 2018 Jun 15

60. . Ullah, R., Rauf, N., Nabi, G., Ullah, H., Shen, Y., Zhou, Y.-D., & Fu, J. (2019). Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *International Journal of Biological Sciences*, 15(2), 265–276. doi:10.7150/ijbs.30121

61. . Berná, G., & Romero-Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver International*, 40(S1), 102–108. doi:10.1111/liv.14360

62. . Vancells Lujan, P., Viñas Esmel, E., & Sacanella Meseguer, E. (2021). Overview of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and the Role of Sugary Food Consumption and Other Dietary Components in Its Development. *Nutrients*, 13(5), 1442. doi:10.3390/nu13051442

63. . Chakravarthy, M. V., Waddell, T., Banerjee, R., & Guess, N. (2019). Nutrition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. doi:10.1016/j.gtc.2019.09.003

64. . (2017). Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 9(9), 981

65. . Semmler, G., Datz, C., Reiberger, T., & Trauner, M. (2021). Diet and exercise in NAFLD/ NASH: Beyond the obvious. *Liver International*.

66. . DiStefano, J. K. (2019). Fructose-mediated effects on gene expression and epigenetic mechanisms associated with NAFLD pathogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*.

67. . Perdomo, C. M., Frühbeck, G., & Escalada, J. (2019). Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 11(3), 677.

68. . Salehi-sahlabadi, A., Sadat, S., Beigrezaei, S., Pourmasomi, M., Feizi, A., Ghiasvand, R., ... Miraghajani, M. (2021). Dietary patterns and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*, 21(1).

69. . Moore, M. P., Cunningham, R. P., Dashek, R. J., Mucinski, J. M., & Rector, R. S. (2020). A Fad too Far? Dietary Strategies for the Prevention and Treatment of NAFLD. *Obesity*, 28(10), 1843–1852. doi:10.1002/oby.22964
70. .Suárez, M., Boqué, N., del Bas, J., Mayneris-Perxachs, J., Arola, L., & Caimari, A. (2017). Mediterranean Diet and Multi-Ingredient-Based Interventions for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 9(10), 1052
71. .Vancells Lujan, P., Viñas Esmel, E., & Sacanella Meseguer, E. (2021). Overview of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and the Role of Sugary Food Consumption and Other Dietary Components in Its Development. *Nutrients*, 13(5), 1442.
72. .Berná, G., & Romero-Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver International*, 40(S1), 102–108.
73. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 9(9), 981.
74. Anania, C., Perla, F. M., Olivero, F., Pacifico, L., & Chiesa, C. (2018). Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 24(19), 2083–2094. doi:10.3748/wjg.v24.i19.2083
75. ..Abenavoli, L., Boccuto, L., Federico, A., Dallio, M., Loguercio, C., Di Renzo, L., & De Lorenzo, A. (2019). Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(17), 3011. doi:10.3390/ijerph16173011
76. .Watanabe, M., Tozzi, R., Risi, R., Tuccinardi, D., Mariani, S., Basciani, S., ... Gnessi, L. (2020). Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obesity Reviews*. doi:10.1111/obr.13024
77. .Luukkonen, P. K., Dufour, S., Lyu, K., Zhang, X.-M., Hakkarainen, A., Lehtimäki, T. E., ... Yki-Järvinen, H. (2020). Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201922344. doi:10.1073/pnas.192234411
78. .Riazi, K., Raman, M., Taylor, L., Swain, M. G., & Shaheen, A. A. (2019). Dietary Patterns and Components in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): What Key Messages Can Health Care Providers Offer? *Nutrients*, 11(12), 2878. doi:10.3390/nu11122878
79. .Sevastianova K., Kotronen A., Gastaldelli A., Perttilä J., Hakkarainen A., Lundbom J., Suojanen L., Orho-Melander M., Lundbom N., Ferrannini E., et al. “Η γενετική παραλλαγή στο PNPLA3 (Adiponutrin) προσδίδει ευαισθησία στην προκαλούμενη από την απώλεια βάρους μείωση του ηπατικού λίπους στους ανθρώπους.” *Clin. Nutr.* 2011, doi: 10.3945/ajcn.111.012369
80. .Van Name MA, Savoye M., Chick JM, Galuppo BT, Feldstein AE, Pierpont B., Johnson C., Shabanova V., Ekong U., Valentino PL, et al. “Μια δίαιτα χαμηλής αναλογίας ω-6 προς ω-3 PUFA (n-6:N-3 PUFA) για τη θεραπεία της λιπώδους νόσου του ήπατος σε παχύσαρκους νέους.” *J. Nutr.* 2020, doi: 10.1093/jn/nxaa183

81. Nobili V., Liccardo D., Bedogni G., Salvatori G., Gnani D., Bersani I., Alisi A., Valenti L., Raponi M. Influence of Dietary Pattern, Physical Activity, and I148M PNPLA3 on Steatosis Σοβαρότητα σε εφήβους σε κίνδυνο. *Genes Nutr.* 2014, doi: 10.1007/s12263-014-0392-8
82. Vilar-Gomez E., Pirola CJ, Sookoian S., Wilson LA, Belt P., Liang T., Liu W., Chalasani N. “Impact of the Association Between PNPLA3 Genetic Variation and Dietary Intake on the Risk of Significant Fibrosis σε Ασθενείς με NAFLD” *J. Gastroenterol.* 2021, doi: 10.14309
83. Morrill KE, Bland VL, Klimentidis YC, Hingle MD, Thomson CA, Garcia DO Assessing “Interactions between PNPLA3 and Dietary Intake on Liver Steatosis in Mexican-Origin Adults” *Δημόσια υγεία.* 2021, doi: 10.3390/ijerph18137055.
84. Kalafati IP, Dimitriou M., Borsa D., Vlachogiannakos J., Revenas K., Kokkinos A., Ladas SD, Dedoussis GV “Fish Intake Interacts with TM6SF2 Gene Variant to Affect NAFLD Risk: Results of a Case–Control” *J. Nutr.* 2019; 58 :1463–1473. doi: 10.1007/s00394-018-1675-4.
85. Krawczyk M., Stachowska E., Milkiewicz P., Lammert F., Milkiewicz M. Reduction of Caloric Intake Might Override the Prosteatotic “Effects of the PNPLA3 p.I148M and TM6SF2 p.E167K Variants with Fatty Liants Βασισμένη Προοπτική Μελέτη” *Nutr.* 2016 doi: 10.1159/000441185
86. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, Beg MS, Marrero JA, Gopal P, Waljee AK. “Η επίδραση του PNPLA3 στην εξέλιξη της ίνωσης και την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος: μια μετα-ανάλυση”. *Am J Gastroenterol.* 2014
87. Sookoian S, Pirola CJ. “Μετα-ανάλυση της επίδρασης της παραλλαγής I148M της περιοχής φωσφολιπάσης τύπου πατατίνης που περιέχει 3 γονίδιο (PNPLA3) στην ευαισθησία και την ιστολογική σοβαρότητα της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου” *Ηπατολογία.* 2011
88. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, Palmer CD, Gudnason V, Eiriksdottir G, Garcia ME, Launer LJ, et al. “Η ανάλυση συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα προσδιορίζει παραλλαγές που σχετίζονται με τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος που έχουν διακριτές επιδράσεις στα μεταβολικά χαρακτηριστικά” *PLoS Genet.* 2011
89. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. “Μελέτη συσχέτισης ευρείας Exome προσδιορίζει μια παραλλαγή TM6SF2 που προσδίδει ευαισθησία στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.” *Nat Genet.* 2014
90. Kevin T, Kushala W.M., Leon A, Elmar A, Christian D, Dana de Grecia H, Johanna DiStefano, Stephan B, Ali Canbay et al. “To rs641738 C>T κοντά στο MBOAT7 σχετίζεται με το ηπατικό λίπος, την ALT και την ίνωση στο NAFLD: Μια μετά-ανάλυση.” *J Hepatol* 2021, doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.027
91. Eleonora Scorletti, Annete L. West, Lokpal Bhatia, Samuel P Holie, Keith McCormick, Graham Burdge, Karen A Lillycrop, Geraldine F Clough, Phillip C Calder, Christopher D Byrne “Αντιμετώπιση επιπέδων ηπατικού λίπους και τριγλυκεριδίων ορού στο NAFLD, επιδράσεις των γονότυπων PNPLA3 και TM6SF2: Αποτελέσματα από τη δοκιμή WELCOME. *J Hepatol* 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.036
92. Aya Kitamoto, Takuya Kitamoto, Takahiro Nakamura, Yuji Ogawa, Masato Yoneda, Hideyuki Hyogo, Hidenori Ochi, Seiho Mizusawa, Takato Ueno, Kazywa Nakao, Akihito Sekine, Kazuaki

Chayama, Atsushi Nakajima, Kikuko Hotta “Συσχέτιση πολυμορφισμών σε GCKR και TRIB1 με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο και χαρακτηριστικά μεταβολικού συνδρόμου”. *Endocr J.* 2014. doi: 10.1507/endocrj.ej14-0052.

93 Oh S, Lee J, Chun S, Choi JE, Kim MN, Chon YE, Ha Y, Hwang SG, Choi SW, Hong KW. Interaction between the PNPLA3 Gene and Nutritional Factors on NAFLD Development: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Nutrients.* 2022 Dec

94 Davis JN, Lê KA, Walker RW, Vikman S, Spruijt-Metz D, Weigensberg MJ, Allayee H, Goran MI. Increased hepatic fat in overweight Hispanic youth influenced by interaction between genetic variation in PNPLA3 and high dietary carbohydrate and sugar consumption. *Am J Clin Nutr.* 2010 Dec

95 . Kalafati IP, Dimitriou M, Revenas K, Kokkinos A, Deloukas P, Dedoussis GV. TM6SF2-rs58542926 Genetic Variant Modifies the Protective Effect of a "Prudent" Dietary Pattern on Serum Triglyceride Levels. *Nutrients.* 2023 Feb

96 Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019 Mar;7

97. Paolini E, Longo M, Meroni M, Tria G, Cespiati A, Lombardi R, Badiali S, Maggioni M, Fracanzani AL, Dongiovanni P. The I148M PNPLA3 variant mitigates niacin beneficial effects: How the genetic screening in non-alcoholic fatty liver disease patients gains value. *Front Nutr.* 2023 Mar

98. Martínez L.A., Larrieta E., Calva J.J., Kershenobich D., Torre A. The Expression of PNPLA3 Polymorphism could be the Key for Severe Liver Disease in NAFLD in Hispanic Population. *Ann. Hepatol.* 2017;**16**:909–915. doi: 10.5604/01.3001.0010.5282

99. Reina Yamamoto,¹ Yumie Takeshita,¹ Hiromasa Tsujiguchi,² Takayuki Kannon,³ Takehiro Sato,³ Kazuyoshi Hosomichi,³ Keita Suzuki,² Yuki Kita,¹ Takeo Tanaka,¹ Hisanori Goto,¹ Yujiro Nakano,¹ Tatsuya Yamashita,⁴ Shuichi Kaneko,⁴ Atsushi Tajima,³ Hiroyuki Nakamura,² and Toshinari Takamura “Nutrigenetic Interaction Between Apolipoprotein C3 Polymorphism and Fat Intake in People with Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, *Curr Dev Nutr*, 2023 doi: 10.1016/j.cdnut.2023.100051

100. Mohseni, F., Rashvand, Z., Najafipour, R., Hadizadeh, S., & Moghbelinejad, S. (2016). Evaluating –238 G>A Polymorphism Association in TNF-α Gene with Metabolic Parameters and Nutritional Intakes Among the Iranian NAFLD Patients. *Biochemical Genetics*, 54(5), 685–695. doi:10.1007/s10528-016-9747-8