



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) - Μη
αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣΗ) στα παιδιά και σημασία της
διατροφής για πρόληψη και θεραπεία**

Κωστή Θάλεια

Νοσηλεύτρια ΤΕ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζάχου Καλλιόπη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



DIPLOMA THESIS

**Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / non-alcoholic
steatohepatitis (NASH) in children and the importance of
nutrition for prevention and treatment**

Ευχαριστώ θερμά την κα Ζάχου για την καθοδήγηση της στην εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας καθώς και όλους τους διδάσκοντες για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν και την ώθηση για περαιτέρω έρευνα και μάθηση.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	2
Abstract.....	3
1. Εισαγωγή.....	4
2. Γενικό Μέρος	6
2.1 Η ΜΑΛΝΗ σε ενήλικες	6
2.1.1 Βασικά στοιχεία για τη νόσο	6
2.1.2 Διάγνωση της νόσου	7
2.1.3 Παθογένεια	8
2.1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση	8
2.2 Η ΜΑΛΝΗ στα παιδιά	10
2.2.1 Επιδημιολογία	10
2.2.2 Ιστολογία	13
2.2.3 Παθογένεση στα παιδιά.....	14
2.2.3.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες	14
2.2.4 Έκβαση της ΜΑΛΝΗ στα παιδιά	20
2.2.5 Διαγνωστικά ζητήματα	21
2.2.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση	22
3. Ειδικό Μέρος	24
3.1 Σκοπός	24
3.2 Σχεδιασμός μελέτης.....	24
3.3 Αναζήτηση βιβλιογραφίας	24
3.4 Επιλογή μελετών	24
3.5 Εξαγωγή δεδομένων	25
3.6 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών	25
4. Αποτελέσματα	26
4.1 Ροή πληροφοριών.....	26
4.2 Μελέτες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση	28
4.3 Αξιολόγηση αξιοπιστίας των ερευνών	34
5. Συζήτηση.....	40
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	44

Περίληψη

Η συχνότητα της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος (ΜΑΑΝΗ) παρουσιάζει αυξητική τάση την τελευταία δεκαετία, παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και άλλων συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ προβλέπεται ότι θα αποτελεί την κύρια αιτία για μεταμόσχευση ήπατος στα επόμενα χρόνια. Ειδικότερα, όσον αφορά στα παιδιά, υπολογίζεται ότι 3-7% αυτών πάσχει από τη νόσο. Η διατροφή πιθανότατα παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και εξέλιξη της ΜΑΑΝΗ στα παιδιά, κάτι που αποτέλεσε και αντικείμενο της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης. Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού για τον εντοπισμό σχετικών μελετών στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus. Η διαδικασία αναζήτησης και επιλογής των δεδομένων οδήγησε σε 12 έρευνες, εκ των οποίων μία εξέτασε την επίδραση στην πρόληψη ανάπτυξης της νόσου και 11 στην έκβαση. Επιπλέον, 11 μελέτες εξέτασαν γενικότερα τη ΜΑΑΝΗ και μία τη Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣ). Από τις έρευνες οι οποίες εντάχθηκαν στην ανασκόπηση φαίνεται ότι 1) η Μεσογειακή Διατροφή ενδείκνυται για τη βελτίωση της έκβασης της νόσου 2) ο περιορισμός της φρουκτόζης είναι αρκετά αποτελεσματικός για τη μεταβολή σημαντικών δεικτών που σχετίζονται με την έκβαση της ΜΑΑΝΗ 3) ο περιορισμός ορισμένων πηγών πρόσληψης ενέργειας, όπως οι υδατάνθρακες, ενδεχομένως να επιδρά στην έκβαση της νόσου, παρότι τα έως τώρα ευρήματα είναι περιορισμένα. Συνολικότερα, η διατροφή φαίνεται πως έχει έναν αρκετά σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της ΜΑΑΝΗ στην παιδική ηλικία. Καθώς ωστόσο η συντριπτική πλειονότητα των ερευνών εξέταζε τη ΜΑΑΝΗ και ειδικότερα την επίδραση της διατροφής στην έκβαση της νόσου, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση της διατροφής στην έναρξη και πορεία της ΜΑΣ. Ως εκ τούτου, μελλοντικές έρευνες προς αυτή την κατεύθυνση είναι αναγκαίες.

Λέξεις κλειδιά: Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος; Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα; Παιδική ηλικία

Abstract

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) has become increasingly common alongside the increasing prevalence of obesity and other components of the metabolic syndrome and is expected to become the leading cause of liver transplantation in the coming years. It is estimated that 3-7% of children suffer from the disease, while Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) is a potential serious sequelae, which can end up in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The aim of this systematic review was the investigation of the role of diet in the development and progression of these conditions. In particular, inclusion and exclusion criteria were used to identify relevant studies in the Pubmed and Scopus databases. The data search and selection process resulted in 12 studies, of which one examined the effect of diet on prevention of disease development and 11 on outcome. In addition, 11 studies focused on NAFLD in general and only one on NASH. From the studies included in the review it appears that 1) the Mediterranean diet seems to improve disease outcome 2) fructose restriction is quite effective in altering important markers associated with NAFLD outcome 3) restriction of certain energy intake sources, such as carbohydrates, may have an effect on disease outcome, although the data to date are limited. In overall, diet appears to have a fairly important role in the prognosis of childhood NAFLD. However, as the vast majority of studies have looked at NAFLD and in particular at the effect of diet on disease outcome, no safe conclusions can be drawn about its effect on prevention and outcome of NASH. Therefore, future research in these directions is necessary.

Key-words: Childhood; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; Non-alcoholic Steatohepatitis

1. Εισαγωγή

Ήδη από τους αρχαίους χρόνους κυριάρχησε η θεωρία πως η διατροφή έχει έναν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ανθρώπινης υγείας και ευεξίας. Παραδοσιακά οι ανθρώπινες κοινωνίες έδωσαν σημαντική βαρύτητα σε δίαιτες που πίστευαν ότι συνδέονται με πιο θετικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία, κάτι που παρατηρείται εδώ και χιλιετίες. Ήδη από την 5^η χιλιετία π.χ. παρατηρήθηκε μία τάση για δίαιτες με μειωμένη ποσότητα κρέατος, ενώ από την εποχή του σιδήρου και ύστερα και ιδίως κατά τους αρχαϊκούς χρόνους διαμορφώθηκαν από τους Αρχαίους Έλληνες ολοκληρωμένες θεωρίες για την επίδραση της διατροφής στην ανθρώπινη υγεία (Macko et al., 1999).

Ο Πλάτωνας ανέδειξε την αξία της διατροφής για την ανθρώπινη υγεία και ευεξία, θεωρώντας πως μία διατροφή με υψηλή πρόσληψη σε όσπρια, φρούτα και δημητριακά και με χαμηλή πρόσληψη σε κρασί και κρέας βελτιώνει την υγεία (Skiadas and Lascaratos, 2001). Μάλιστα, την ίδια περίπου χρονική περίοδο παρατηρήθηκαν ανάλογες θεωρίες και σε άλλους πολιτισμούς, όπως στον κινέζικο, αφού οι αρχαίοι Κινέζοι φαίνεται να διάλεγαν τις τροφές τους με κεντρικό στόχο την προαγωγή της υγείας και όχι την ευχαρίστηση (Chen and Xu, 1996).

Κατά τη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα παρατηρήθηκε έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον για τις επιδράσεις της διατροφής στην ανθρώπινη υγεία και ευεξία. Πλέον, υπάρχει σημαντική επίγνωση για τις επιδράσεις συγκεκριμένων προτύπων στην ανθρώπινη υγεία, αλλά και δυνατότητα πραγματοποίησης παρεμβάσεων για μεταβολή διατροφικών προτύπων και συμπεριφορών που δεν προάγουν την ανθρώπινη υγεία (Δαρβίρη, 2009).

Κατά παράδοξο τρόπο ο προηγούμενος αιώνας σηματοδεύτηκε ταυτόχρονα από αυξημένη επίγνωση για τις επιδράσεις της διατροφής στην ανθρώπινη υγεία, αλλά και από την υιοθέτηση νοσογόνων διατροφικών προτύπων. Η μετάβαση στη βιομηχανική κοινωνία και εν συνεχεία στην κοινωνία της πληροφορίας συνοδεύτηκε από υγιεινές διατροφικές συμπεριφορές, αλλά και από ένα γενικά νοσογόνο τρόπο ζωής, με κεντρικά χαρακτηριστικά το στρες, την έλλειψη φυσικής άσκησης, τη χρήση επιβλαβών ουσιών όπως τα προϊόντα καπνού, και τον ανεπαρκή ύπνο, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της χρόνιας νοσηρότητας (Καραδήμας, 2005).

Συνολικότερα, ο προηγούμενος αιώνας για διάφορους λόγους θεωρείται ως ο αιώνας κατά τον οποίο η ανθρωπότητα υιοθέτησε ένα νοσοκεντρικό μοντέλο σχετικά με την ανθρώπινη υγεία. Η πρόοδος της Ιατρικής επιστήμης μετατόπισε το ενδιαφέρον από την πρόληψη στην αντιμετώπιση των χρόνιων νοσημάτων (Καραδήμας, 2005; Δαρβίρη, 2009). Ακόμα και η επικράτηση του βιοψυχοκοινωνικού μοντέλου από τη δεκαετία του 1970 και ύστερα δεν οδήγησε σε σημαντικό βαθμό

σε μετατόπιση των κεντρικών πολιτικών σε επίπεδο Δημόσιας Υγείας, οι οποίες συνέχισαν να δίνουν σημαντική βαρύτητα στη διαχείριση της νοσηρότητας και όχι στην πρόληψη της (Δαρβίρη, 2009).

Το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο είχε ως κεντρικό του χαρακτηριστικό τη μελέτη των φυσιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων που αλληλοεπιδρούν στην ανάπτυξη της νοσηρότητας. Ωστόσο, σε ένα μετέπειτα χρονικό στάδιο το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο πλαισιώθηκε από το βιοσυμπεριφορικό. Με βάση το συγκεκριμένο μοντέλο, δεν πρόκειται τόσο για διακριτές μεταξύ τους επιδράσεις, όσο για επιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στο πλαίσιο ενός ευρύτερου συστήματος, επιδρώντας ταυτοχρόνως στην ανάπτυξη και, με βάση τους ίδιους σε γενικές γραμμές μηχανισμούς, στην πρόοδο των χρόνιων νοσημάτων (Schneiderman et al., 2001).

Εάν επομένως μία πληθώρα παραγόντων του τρόπου ζωής συμβάλλει στην ανάπτυξη των χρόνιων νοσημάτων, τότε ενδεχομένως η τροποποίηση των ίδιων αυτών παραγόντων να μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της έκβασης τους. Έτσι, κατά τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται ένα αυξημένο ενδιαφέρον για τη διερεύνηση παρεμβάσεων βασισμένων στον τρόπο ζωής με στόχο την πρόληψη και τη θεραπεία των χρόνιων νοσημάτων (Δαρβίρη, 2009).

Αν και η αύξηση της συχνότητας των χρόνιων νοσημάτων στη σύγχρονη εποχή αφορά κυρίως την τρίτη ηλικία, λόγω της ταυτόχρονης επέκτασης του προσδόκιμου ζωής και της φυσικής εξασθένησης των μηχανισμών άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού σε αυτή, αυξήθηκαν παράλληλα τα χρόνια νοσήματα και στην παιδική ηλικία. Κάτι τέτοιο μπορεί να αποδοθεί σε πληθώρα διαφορετικών παραγόντων, με κυριότερους την καθιστική ζωή και τις ανθυγιεινές διατροφικές επιλογές (Δαρβίρη, 2009). Παρατηρείται, έτσι, μία διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα των παιδιών που είναι υπέρβαρα και παχύσαρκα, ιδίως σε ανεπτυγμένα δυτικά κράτη, όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες (Janssen et al. 2020).

Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ) αφορά την υπερβολική συσσώρευση λίπους στο ήπαρ χωρίς άλλη σαφή αιτία, όπως η χρήση αλκοόλ. Συχνά λόγω της ΜΑΛΝΗ αναπτύσσονται σημαντικά περαιτέρω προβλήματα υγείας, όπως η κίρρωση, ο καρκίνος του ήπατος, η ηπατική ανεπάρκεια και η καρδιαγγειακή νόσος (Byrne and Targher, 2015). Η Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣ) η φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος λόγω της λιπώδους διήθησής του αποτελεί δυνητική εξέλιξη της ΜΑΛΝΗ (Singh et al., 2015). Στο πλαίσιο αυτό, στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η εξέταση του ρόλου της διατροφής στην ανάπτυξη και έκβαση της ΜΑΛΝΗ και της ΜΑΣ.

2. Γενικό Μέρος

2.1 Η ΜΑΛΝΗ σε ενήλικες

2.1.1 Βασικά στοιχεία για τη νόσο

Η ΜΑΛΝΗ έχει γίνει όλο και πιο συχνή και παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και άλλων συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου (Huang et al., 2020) προβλέπεται να αποτελέσει την κύρια αιτία για μεταμόσχευση ήπατος τα επόμενα χρόνια (Wong et al., 2015). Δυστυχώς, δεν υπάρχει μια απόλυτα σαφής εικόνα για τη ΜΑΛΝΗ, αλλά οι εκτιμήσεις βάσει των ως τώρα διαθέσιμων στοιχείων οδηγούν στη διαπίστωση ότι 20-30% των ενηλίκων που ζουν σε ανεπτυγμένες περιοχές και καταναλώνουν δυτική διατροφή έχουν λιπώδη διήθηση ήπατος, ενώ το 1-2% από αυτούς κινδυνεύει με πρόοδο της νόσου σε κίρρωση (Goh and McCullough, 2016). Ο προβλεπόμενος ετήσιος οικονομικός αντίκτυπος της νόσου έχει εκτιμηθεί σε 103 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ και 35 δισεκατομμύρια ευρώ στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Γερμανία, τη Γαλλία και την Ιταλία μαζί (Younossi et al., 2016).

Η ικανότητα εντοπισμού των ασθενών που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο να καταλήξουν σε κίρρωση είναι απαραίτητη για τη στόχευση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει τη σημασία οποιουδήποτε βαθμού ηπατικής ίνωσης στο πλαίσιο της ΜΑΛΝΗ για την πρόβλεψη δυσμενών αποτελεσμάτων. Σε σχετική μελέτη συγκεντρώθηκαν δεδομένα για 619 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενες βιοψίες ήπατος σε διάφορες περιοχές του κόσμου και εξετάστηκαν οι βιοψίες τους από έναν ειδικό παθολογοανατόμο (Angulo et al., 2015). Η μελέτη έδειξε ότι η ίνωση, η διόγκωση των ηπατοκυττάρων και η πυλαία φλεγμονή, αλλά όχι η στεάτωση, συσχετίζονταν με μειωμένη επιβίωση. Μέσω μελέτης των δεδομένων αυτών διαπιστώθηκε επίσης ότι η εξέλιξη της ίνωσης συμβαίνει στην απλή στεάτωση, αλλά με βραδύτερο ρυθμό από ότι στη Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (Angulo et al., 2015).

Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία διαβήτη τύπου 2, η παχυσαρκία και η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζονται με ΜΑΣ και προχωρημένη ίνωση. Μια μελέτη στο Χονγκ Κονγκ (Kwok et al., 2016) με τη χρήση Fibroscan εντόπισε αυξημένη ηπατική ακαμψία στο 17,7% των διαβητικών, ενώ από τους ασθενείς στους οποίους έγινε βιοψία ήπατος 50% είχε ΜΑΣ και 57% σοβαρή ίνωση σταδίου 3-4. Μια ευρωπαϊκή πληθυσμιακή μελέτη έδειξε ομοίως αυξημένη ηπατική δυσκαμψία στο 17,2% των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 και ΜΑΛΝΗ (Koehler et al., 2016).

Η παροδική αποθήκευση λιπαρών οξέων ως αδρανή τριγλυκερίδια, το κύριο συστατικό της στεάτωσης, μπορεί στην πραγματικότητα να είναι ένας προσαρμοστικός ή προστατευτικός μηχανισμός και όχι μέρος της παθοφυσιολογίας και επομένως το μέγεθος αυτής της συσσώρευσης μπορεί να μην σχετίζεται άμεσα με την ηπατική βλάβη. Στο πλαίσιο αυτό, η εξέταση του συνόλου

δεδομένων της μελέτης National Health and Nutrition Examination Survey έδειξε ότι η σοβαρή στεάτωση με υπερηχογράφημα ή η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης συνδέονται αμφότερες με αυξημένη θνησιμότητα που σχετίζεται με το ήπαρ (Unalp-Arida and Ruhl, 2016). Είναι άγνωστο πόσο μεγάλο μέρος αυτού του κινδύνου οφείλεται σε αδιάγνωστη ΜΑΣ.

Η ΜΑΛΝΗ σχετίζεται επίσης με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Reeves et al., 2016). Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος συνήθως εμφανίζεται στο πλαίσιο κίρρωσης ή μετά από δεκαετίες χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα Β, και μόνο περιστασιακά στο πλαίσιο χρόνιας ηπατικής νόσου που δεν έχει ακόμη εξελιχθεί σε κίρρωση (Natarajan et al., 2020).

2.1.2 Διάγνωση της νόσου

Ενώ η ΜΑΛΝΗ μπορεί να διαγνωστεί με απεικονιστικές μεθόδους όπως υπερηχογράφημα, αζονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία, η παρουσία της ΜΑΣ εξακολουθεί να απαιτεί βιοψία ήπατος για ιστολογική εκτίμηση παραμέτρων όπως η φλεγμονή, η διόγκωση των ηπατοκυττάρων, η παρουσία σωματίων Mallory-Denk και η πρόωμη ίνωση (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, 2016). Λόγω της επεμβατικής φύσης και του κόστους της βιοψίας, χρειάζεται να αναπτυχθούν αποτελεσματικότερα μη επεμβατικά μέσα για την ανίχνευση της ΜΑΣ και των σταδίων της ηπατικής ίνωσης. Οι Zhou et al (2016) βρήκαν ότι ο συνδυασμός γλουταμινικού οξέως, ισολευκίνης, γλυκίνης και λυσοφωσφατιδυλοχολίνης που προσδιορίστηκαν με φασματομετρία μάζας με την τιμή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης του ορού, της ινσουλίνης νηστείας και πολυμορφισμών του γονιδίου PNPLA3 είχε καλή διακριτική ικανότητα όσον αφορά στο διαχωρισμό της ΜΑΣ από την απλή στεάτωση. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας μια καθαρά λιπιδομική προσέγγιση, ο Loomba et al. (2015) βρήκαν συγκεκριμένα είδη οξειδωμένου αραχιδονικού οξέος που διαφοροποιούσαν ισχυρά τη ΜΑΣ από τη στεάτωση.

Η μη επεμβατική αξιολόγηση της ίνωσης είναι η άλλη σημαντική ανεκπλήρωτη ανάγκη στη διαγνωστική της ΜΑΣ. Έχει αναπτυχθεί μεγάλος αριθμός αλγορίθμων που βασίζονται σε κλινικά δεδομένα και απεικόνιση για την αξιολόγηση της ίνωσης, αλλά η κύρια δύναμή τους τείνει να είναι ο εντοπισμός της προχωρημένης ίνωσης με μικρότερη χρησιμότητα σε προηγούμενα στάδια (Boursier et al., 2016; Cassinotto et al., 2016). Συνεπώς, είναι κάπως περιορισμένη η δυνατότητα για πρόωμη ανίχνευση της ΜΑΣ, παρ' ότι αυτή ενδεχομένως να είναι αρκετά σημαντική.

2.1.3 Παθογένεια

Δεδομένα από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους υποστηρίζουν την άποψη ότι η ηπατοκυτταρική βλάβη που χαρακτηρίζει τη ΜΑΣ οφείλεται σε υπερφόρτωση πρωτογενών μεταβολικών υποστρωμάτων (γλυκόζη, φρουκτόζη και λιπαρά οξέα) στο ήπαρ με αποτέλεσμα την εκτροπή των λιπαρών οξέων σε μονοπάτια που προάγουν την κυτταρική βλάβη και τη δυσλειτουργική απόκριση στην εν λόγω βλάβη (Cusi, 2012; Ertunc and Hotamisligil, 2016; Hirsova et al., 2016; Neuschwander-Tetri, 2010). Διαφορετικές πτυχές αυτών των μονοπατιών που οδηγούν στη ΜΑΣ και την επακόλουθη ίωση πιθανόν να διαφέρουν μεταξύ των ασθενών, παρόμοια με τις συναφείς σύνθετες ασθένειες της παχυσαρκίας και του διαβήτη (Bouret et al., 2015).

Μια δημοφιλής θεωρία επεξήγησης της ανάπτυξης της ΜΑΣ είναι η θεωρία των "δύο χτυπημάτων". Η θεωρία αυτή υποδηλώνει ότι, σε περίπτωση στεάτωσης και μόνο (δηλ. ΜΑΣ), ένα δεύτερο "χτύπημα" από άλλους παράγοντες (π.χ. οξειδωτικό στρες) ήταν απαραίτητο για την ανάπτυξη της ΜΑΑΝΗ. Ωστόσο, η άποψη αυτή θεωρείται πλέον ξεπερασμένη (Friedman et al., 2018).

Για τον ορισμό των παθογενετικών παραγόντων της ΜΑΣ και της ΜΑΑΝΗ, ένα χρήσιμο θεωρητικό πλαίσιο είναι ότι η ικανότητα του ήπατος να διαχειρίζεται τα πρωτογενή υποστρώματα μεταβολικής ενέργειας, υδατάνθρακες και λιπαρά οξέα, υπερκαλύπτεται, οδηγώντας σε συσσώρευση τοξικών ειδών λιπιδίων. Αυτοί οι μεταβολίτες προκαλούν ηπατοκυτταρικό στρες, τραυματισμό και θάνατο, οδηγώντας σε ινογένεση και γονιδιωματική αστάθεια που προδιαθέτουν σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Συνεπώς, η αποσαφήνιση των πηγών και της τύχης των λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα είναι απαραίτητη για την κατανόηση των μεταβολικών υποβάθρων της ΜΑΣ. Όταν τα λιπαρά οξέα είτε παρέχονται σε περίσσεια είτε η διάθεσή τους είναι μειωμένη, μπορεί να χρησιμεύσουν ως υποστρώματα για τη δημιουργία λιποτοξικών ειδών που προκαλούν κυτταρικό stress και ηπατοκυτταρική βλάβη. Η διαλεύκανση των μονοπατιών που οδηγούν στη λιποτοξικότητα, το κυτταρικό stress και την κυτταρική βλάβη έχει οδηγήσει σε σχετικές θεραπευτικές προεκτάσεις αντιμετώπισης αυτών των παραγόντων (Friedman et al., 2018).

2.1.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής με έμφαση στην υγιεινή διατροφή, την απώλεια βάρους, όταν χρειάζεται, και την τακτική άσκηση συνιστούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας σε ενήλικες

(Michel and Schattenberg, 2020). Η μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί καλή εναλλακτική λύση στη δυτική διατροφή (Abenavoli et al., 2014). Η βαριατρική χειρουργική μπορεί να είναι μια καλή επιλογή σε συγκεκριμένους ασθενείς, καθώς μια σχετική μελέτη παρακολούθησης έχει δείξει ότι μπορεί να αναστρέψει τη ΜΑΣ σε υπέρβαρους και ακόμη και τη σημαντική ίνωση σε κάποιους ασθενείς (Salomone et al., 2020). Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση είναι δυνατή μόνο σε μια μειοψηφία ασθενών και υπάρχει σαφώς ανάγκη για φαρμακευτική θεραπεία (Ratziu, 2016). Παλαιότερα δεδομένα κλινικών δοκιμών υποδηλώνουν ότι η πιογλιταζόνη και η βιταμίνη Ε μπορεί να είναι ευεργετικές σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΜΑΣ (Sanyal et al., 2010). Το όφελος της πιογλιταζόνης στην αναστροφή της ΜΑΣ και στη βελτίωση της ίνωσης επιβεβαιώθηκε σε διαβητικούς ασθενείς (Cusi et al., 2016).

Ως προς τις φαρμακοθεραπευτικές παρεμβάσεις, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι διαφορετικές προσεγγίσεις μπορεί να είναι ευεργετικές σε υποομάδες ασθενών με ΜΑΣ. Είναι μάλιστα λογικό πως καμία μεμονωμένη θεραπεία δεν θα αντιμετωπίσει επιτυχώς τη ΜΑΣ σε όλους τους ασθενείς, δεδομένου ότι διαφορετικοί ασθενείς εκδηλώνουν ΜΑΣ ως απόκριση σε διαφορετικές γενετικές προδιαθέσεις και περιβαλλοντικές εκθέσεις. Επιπλέον, βασική πρόκληση για την ανάπτυξη φαρμάκων είναι η θέσπιση κοινά αποδεκτών κριτηρίων αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των φαρμακοθεραπευτικών αντιμετώπισεων μεταξύ των μελετών, ώστε να υπάρχει το αναγκαίο πεδίο συγκρίσεων και λήψης απόφασης για εγκρίσεις φαρμάκων. Φαίνεται μάλιστα πως κατά τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια σύγκλιση ως προς τις μελετώμενες εκβάσεις στις επιμέρους έρευνες, ώστε κάτι τέτοιο να είναι εφικτό (Sanyal et al., 2015).

Η οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων peroxisome proliferator-activated receptor, (PPAR) αντιλαμβάνεται την παρουσία λιπόφιλων μορίων και ρυθμίζει ανάλογα την έκφραση γονιδίων. Ο PPAR α ρυθμίζει τον οξειδωτικό μεταβολισμό στο ήπαρ και ο PPAR δ στους μύες. Το elafibranor, ένας διπλός PPAR α / δ ανταγωνιστής, αξιολογήθηκε στη μελέτη GOLDEN και φάνηκε να οδηγεί σε αποτελεσματική αντιμετώπιση της ΜΑΣ στην υποομάδα με πιο σοβαρή νόσο κατά την έναρξη της ασθένειας, η οποία έλαβε επίσης την υψηλότερη δόση (Ratziu et al., 2016).

Επιπλέον, το οβετιχολικό οξύ, που είναι αγωνιστής του πυρηνικού υποδοχέα X φαρνεσοειδών (FXR) και πρόσφατα εγκρίθηκε σαν φάρμακο 2^{ης} γραμμής για την πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα, αξιολογήθηκε στη μελέτη FLINT σε υψηλή δόση 25 mg ημερησίως για 72 εβδομάδες. Το αποτέλεσμα ήταν η βελτίωση της δραστηριότητας της MAANH και της ίνωσης (Neuschwander-Tetri et al., 2015). Παρ'όλα αυτά το φάρμακο αυτό σε υψηλές δόσεις έχει σημαντικές παρενέργειες με κύρια τον κνησμό.

Η ρύθμιση της οδού των ινκρετινών με ανάλογα του παρόμοιου με το γλουκαγόνο πεπτίδιο-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) έχει αποτελέσει πολύτιμο συμπλήρωμα στη θεραπεία του διαβήτη

τύπου 2, λόγω των ποικίλων ευνοϊκών επιδράσεων του GLP-1 και των αναλόγων του στη διαμόρφωση του μεταβολισμού σε πολλαπλούς στόχους στο σώμα. Το ανάλογο του GLP-1 λιραγλουτίδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη και αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ΜΑΣ στη μελέτη LEAN στο Ηνωμένο Βασίλειο (Armstrong et al., 2016). Ήταν μια μικρή μελέτη και μόλις και μετά βίας πέτυχε το πρωταρχικό τελικό σημείο της υποχώρησης της ΜΑΣ χωρίς επιδείνωση της ίνωσης (9/23 έναντι 8/22 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Σε μια μελέτη της σιταγλιπτίνης, ενός φαρμάκου που εμποδίζει τη διάσπαση του ενδογενούς GLP-1, το φάρμακο δεν βρέθηκε να έχει καμία επίδραση στην ιστολογία του ήπατος ή στην ALT σε ασθενείς με Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (Cui et al., 2016). Παρομοίως, σε πρόσφατη έρευνα δεν διαπιστώθηκε βελτίωση στο στάδιο της ίνωσης κατόπιν χορήγησης σιταγλιπτίνης, παρ' ότι καταγράφηκαν ορισμένα ενθαρρυντικά ευρήματα (Newsome et al., 2021). Συνεπώς, η δράση στον άξονα του GLP-1 μπορεί να έχει επικουρικό ρόλο στο πλαίσιο συνδυασμένης θεραπείας, αλλά είναι απίθανο να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο ως μονοθεραπεία.

Με βάση την υπόθεση ότι η λοβιακή φλεγμονή στη ΜΑΣ συμβάλλει στην ηπατοκυτταρική βλάβη και την ινωγένεση (Wree et al., 2016), έχουν διερευνηθεί αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Μια παλαιότερη μελέτη χορήγησης πεντοξιφυλλίνης ήταν ελπιδοφόρα (Zein et al., 2011), αλλά μια δοκιμή ενός αποτελεσματικού αντιφλεγμονώδους αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης-4 ήταν αρνητική (Ratziu et al., 2014). Πιο πρόσφατα, αξιολογήθηκε ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων των χημειοκινών 2 και 5 (CCR2/5) που ονομάζεται cenicriviroc, με ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση της ίνωσης (Sanyal et al., 2016).

Ακόμα και αν βρεθούν θεραπείες που αναστρέφουν τη ΜΑΣ, ορισμένοι ασθενείς θα συνεχίσουν να παρουσιάζουν προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση (Orci et al., 2016). Στο μέλλον αναμένεται τα αποτελεσματικά φάρμακα κατά της ΜΑΣ να έχουν πιθανότατα έμμεσες ή άμεσες αντινωτικές επιδράσεις εξαλείφοντας το ερέθισμα για την ινωγένεση (Al Attar et al., 2021).

2.2 Η ΜΑΛΝΗ στα παιδιά

2.2.1 Επιδημιολογία

Παράλληλα με τη δραματική αύξηση της παιδιατρικής παχυσαρκίας παγκοσμίως, η ΜΑΛΝΗ έχει καταστεί η κύρια αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου κατά την περίοδο της παιδικής και εφηβικής ηλικίας, ενώ αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες παιδιατρικής ηπατικής νόσου στις δυτικές χώρες (Elizabeth and Schwimmer, 2021; Nobili et al., 2013). Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει επιπολασμό (Schwimmer et al., 2006) έως 10% σε γενικούς παιδιατρικούς πληθυσμούς, ο οποίος αυξάνεται στο 60 έως 70% σε παιδιά με μεταβολικές συννοσηρότητες (Mencin and Lavine, 2011). Ωστόσο, ο επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ ποικίλλει ευρέως ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή της.

Οι αρχικές πληθυσμιακές μελέτες από διάφορες χώρες, οι οποίες εκτιμούσαν τον επιπολασμό της παιδιατρικής ΜΑΛΝΗ με τον προσδιορισμό των αμινοτρανσφερασών ή με υπερηχογράφημα, έδειξαν ένα εύρος επιπολασμού από 3 έως 7% (Nobili et al., 2013). Σε μια μελέτη με νεκροτομικού υλικού, παιδιών που έχασαν τη ζωή τους σε ατυχήματα στην Καλιφόρνια, ο επιπολασμός της ιστολογικής ΜΑΛΝΗ κυμάνθηκε από 0,7% σε άτομα ηλικίας 2-4 ετών έως 17,3% σε άτομα ηλικίας 15-19 ετών, αλλά ανήλθε σε 38% στα παχύσαρκα παιδιά (Schwimmer et al., 2006). Σε ομάδες παιδιών διαφόρων εθνικοτήτων με υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας, ο επιπολασμός της αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης κυμαινόταν από 8 έως 42% (Pacifio et al., 2010). Οι Anderson και συνεργάτες (Anderson et al., 2015) σε μια μετα-ανάλυση μελετών από 76 διαφορετικούς γεωγραφικά πληθυσμούς βρήκαν επιπολασμό 7,6% στο γενικό πληθυσμό και 34,2% σε παχύσαρκα παιδιά. Ωστόσο, διαπιστώθηκε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών, η οποία, εν μέρει, θα μπορούσε να εξηγηθεί από διαφορές στα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά των δειγμάτων, όπως το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος και η εθνικότητα, με τον επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ να είναι γενικά υψηλότερος στα αγόρια, στα άτομα με πιο σοβαρή παχυσαρκία και στους Ασιάτες. Επιπλέον, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η χρήση των ηπατικών ενζύμων αντί της απεικόνισης για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ οδηγεί σε σημαντική υποεκτίμηση του επιπολασμού της νόσου (Anderson et al., 2015).

Η παχυσαρκία και τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την παιδιατρική ΜΑΛΝΗ. Ο επιπολασμός της πάθησης αυτής είναι υψηλότερος στα υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά, σε σύγκριση με παιδιά φυσιολογικού βάρους. Ωστόσο, οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της νόσου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και το σπλαχνικό λίπος (Gaggini et al., 2015; Valenti et al., 2016). Έτσι, η περίμετρος μέσης, ένας εύκολα μετρήσιμος δείκτης του σπλαχνικού λίπους, συσχετίζεται με τη ΜΑΛΝΗ ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (Nobili et al., 2013; 2014).

Οι διατροφικοί παράγοντες, όπως η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων, τα επεξεργασμένα τρόφιμα και ο καθιστικός τρόπος ζωής, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προδιάθεση για συσσώρευση

ηπατικού λίπους, και κατ' επέκταση στην προδιάθεση για ΜΑΛΝΗ (Brecelj and Orel, 2021; Dongiovanni and Valenti, 2016). Η πρόσληψη φρουκτόζης έχει αναδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας του κινδύνου ΜΑΛΝΗ, ανεξάρτητα από τη συνολική θερμιδική πρόσληψη, πιθανώς λόγω της ικανότητάς της να διεγείρει την de novo λιπογένεση (de novo lipogenesis, DNL) (Schwarz et al., 2017; Vos and Lavine, 2013). Αυτό μεταφράζεται σε αυξημένο κίνδυνο ΜΑΣ (Mosca et al., 2017). Η μη συμμόρφωση με τη Μεσογειακή Διατροφή και συγκεκριμένα η μειωμένη αναλογία ωμέγα-3 προς ωμέγα-6, έχει επίσης αναφερθεί ότι προδιαθέτει για ΜΑΛΝΗ σε παιδιά υψηλού κινδύνου (Santoro et al., 2012a). Από την άλλη πλευρά, τα υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σχετίζονται με προστασία από τη ΜΑΛΝΗ (Nobili et al., 2014; Van Name et al., 2020). Περαιτέρω ανάλυση ως προς τους διατροφικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου πραγματοποιείται στο ειδικό μέρος της συστηματικής ανασκόπησης της συγκεκριμένης έρευνας.

Η συμβολή των κληρονομικών παραγόντων υποδεικνύεται έμμεσα από το διαφορετικό επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ σε πληθυσμούς διαφορετικής καταγωγής: είναι περισσότερο συχνή σε ισπανόφωνους και Ασιάτες σε σύγκριση με όσους είναι ευρωπαϊκής καταγωγής, ενώ τα άτομα αφρικανικής καταγωγής έχουν χαμηλότερο κίνδυνο (Anderson et al., 2015; Schwimmer et al., 2015). Γενετικές μελέτες ευρείας συσχέτισης εξονίων (Kozlitina et al., 2014) και γονιδίων (Anstee et al., 2020) αλλά και μελέτες πολυμορφισμών γονιδίων (Mancina et al., 2016; Romeo et al., 2008) έχουν αναδείξει γονίδια και πολυμορφισμούς τους που επηρεάζουν τον ηπατικό λιπομεταβολισμό ως σημαντικούς παράγοντες γενετικής προδιάθεσης για ΜΑΛΝΗ στους ενήλικες και στα παιδιά. Οι πιο ευρέως αποδεκτοί παράγοντες κινδύνου είναι οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο PNPLA3 (Romeo et al., 2008; Anstee et al., 2020) και TM6SF2 (Kozlitina et al., 2014; Anstee et al., 2020) που επηρεάζουν την αναδιαμόρφωση των λιπιδικών σταγονιδίων και την έκκριση λιπιδίων από τα ηπατοκύτταρα (Dongiovanni et al., 2013; 2015), ο πολυμορφισμός στο γονίδιο GCKR P446L, που ρυθμίζει τη λιπογένεση (Santoro et al., 2012b) καθώς και στο γονίδιο MBOAT7, που επηρεάζει την αναδιαμόρφωση της ακυλικής αλυσίδας της φωσφατιδυλινοσιτόλης (Mancina et al., 2016). Η αξιολόγηση αυτών των γενετικών παραγόντων κινδύνου αυξάνει τη δυνατότητα διαστρωμάτωσης του κινδύνου για ΜΑΛΝΗ (Suomela et al., 2016). Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν επίσης συσχέτιση της ΜΑΛΝΗ με επιγενετικές τροποποιήσεις όπως αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA, και τη δομή της χρωματίνης, οι οποίες προκαλούνται από την έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (Sun et al., 2015). Τέλος, φαίνεται ότι ένα δυσμενές ενδομήτριο περιβάλλον, όπως ανιχνεύεται από το χαμηλό βάρος γέννησης, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παιδιατρικής και ενήλικης ΜΑΛΝΗ (Suomela et al., 2016; Nobili et al., 2007).

2.2.2 Ιστολογία

Από ιστοπαθολογικής άποψης, η ΜΑΛΝΗ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα από την απλή λιπώδη διήθηση (στεάτωση) ως και τη ΜΑΣ, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία ηπατοκυτταρικής βλάβης και μικτής λοβιακής φλεγμονής, σχετίζεται με την ενεργοποίηση της αγγειογένεσης, και εξελίσσεται δυνητικά σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Kleiner et al., 2005). Η ΜΑΣ σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης σε σύγκριση με την απλή στεάτωση (Singh et al., 2015). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το στάδιο της ίνωσης είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της πρόγνωσης των ασθενών με ΜΑΣ, όσον αφορά τόσο τη σχετιζόμενη με το ήπαρ όσο και τη συνολική θνησιμότητα (Angulo et al., 2015; Dulai et al., 2017; Ekstedt et al., 2015; Hagström et al., 2017).

Η ΜΑΛΝΗ των ενηλίκων και εφήβων χαρακτηρίζεται από μακροφυσσαλιδώδη στεάτωση στη ζώνη 3, διόγκωση (“ballooning”) των ηπατοκυττάρων, Mallory-Denk σωματίδια, λοβιακή κυρίως φλεγμονή και περικολλοειδική ίνωση (τύπος 1). Η παιδιατρική ΜΑΛΝΗ εμφανίζει συνήθως διαφορετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά όπως στεάτωση στη ζώνη 1 χωρίς ballooning και σωματίδια Mallory-Denk, πυλαία κυρίως φλεγμονή και περιπυλαία ίνωση (τύπος 2). Αυτή η μορφή παρατηρείται συχνότερα σε αγόρια και σε παιδιά ισπανόφωνης ή ασιατικής εθνικότητας σε σύγκριση με παιδιά ευρωπαϊκής καταγωγής (Schwimmer et al., 2005a).

Ωστόσο, αν και η τύπου 2 ΜΑΛΝΗ είναι συχνότερη στα παιδιά, πολλοί παιδιατρικοί ασθενείς εμφανίζουν αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά της ΜΑΛΝΗ τύπου 1 και τύπου 2, τα οποία μπορούν να θεωρηθούν τα δύο άκρα μιας κοινής παθολογικής συνεχιζόμενης εξεργασίας (Ko et al., 2009; Skoien et al., 2013; Takahashi et al., 2011). Σημαντικό είναι ότι η πυλαία φλεγμονή, η οποία είναι τυπικά τύπου 2 ΜΑΛΝΗ, έχει συσχετιστεί με πιο έντονη κλινική εικόνα (Brunt et al., 2009).

Σε μια μελέτη 440 παιδιών με ιστολογική επιβεβαίωση ΜΑΛΝΗ, το 12% είχε τύπο 1, το 22% είχε τύπο 2 και το 66% είχε επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά, οδηγώντας έτσι στη διαπίστωση πως τα αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά συναντώνται συχνότερα στα παιδιά. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα παιδιά με τύπο 2 είχαν πιο σοβαρό μεταβολικό φαινότυπο, με μεγαλύτερη κεντρική παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία. Επιπλέον, η παρουσία πυλαίας φλεγμονής, χαρακτηριστικό της ΜΑΛΝΗ τύπου 2, συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την περιφέρεια μέσης και την κλινικά σημαντική ίνωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτό το ιστολογικό χαρακτηριστικό εμπλέκεται στην ταχύτερη εξέλιξη της νόσου (Mann et al., 2016).

2.2.3 Παθογένεση στα παιδιά

2.2.3.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η παθογένεση στα παιδιά έχει μελετηθεί ως συνάρτηση της θεωρίας των «πολλαπλών χτυπημάτων», που αναφέρεται και ανωτέρω. Με αφετηρία τη συγκεκριμένη θεωρία, αλλά και την ευρύτερη θεωρητική και ερευνητική γνώση, έχει προκύψει ένα σύνολο παραγόντων που ενδεχομένως να μπορούν να επεξηγήσουν την ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ στα παιδιά. Οι κυριότεροι σχετικοί παράγοντες είναι οι παρακάτω:

Η συσσώρευση λίπους και η αντίσταση στην ινσουλίνη

Το λίπος συσσωρεύεται στο ήπαρ των ασθενών με ΜΑΛΝΗ κυρίως με τη μορφή τριγλυκεριδίων, τα οποία προέρχονται από την εστεροποίηση της γλυκερόλης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η συσσώρευση τριγλυκεριδίων δεν είναι ηπατοτοξική, σε αντίθεση με την πλειονότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων που υφίστανται δραστηριότητα συνθάσης του ακετυλο-συνενζύμου Α (acyl-CoA) και σχηματίζουν λιπαρά acyl-CoAs, τα οποία μπορεί να πυροδοτήσουν μονοπάτια εστεροποίησης ή -οξειδωσης. Η μιτοχondριακή δυσλειτουργία, η οποία συνίσταται σε οξειδωτικό στρες και παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου και μηχανισμούς που σχετίζονται με το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, είναι επίσης αποτέλεσμα της ΜΑΛΝΗ (Feng et al., 2009).

Φυσιολογικά, η ινσουλίνη ελέγχει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης ρυθμίζοντας τη λιπόλυση των λιποκυττάρων, οδηγώντας σε μειωμένη ροή λιπαρών οξέων στο ήπαρ. Κατά συνέπεια, μειώνεται η διαθεσιμότητα των συγκεντρώσεων του ηπατικού ακετυλο-συνενζύμου Α (acyl-CoA) και η δραστηριότητα της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μετατροπή του πυροσταφυλικού σε γλυκόζη (Feng et al., 2009).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αναφέρεται σε μια ελαττωματική μεταβολική απόκριση στην επίδραση της ορμόνης στο κύτταρο-στόχο (π.χ. μυϊκό κύτταρο, ηπατοκύτταρο και λιποκύτταρο) ή σε επίπεδο ολόκληρου του οργανισμού. Η συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη σημαίνει ότι η ικανότητα της ινσουλίνης να μειώνει τη συγκέντρωση γλυκόζης στον ορό στο κατάλληλο επίπεδο παρεμποδίζεται λόγω διαταραχής της μετατόπισης του υποδοχέα GLUT4 στην επιφανειακή μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου. Ως αποτέλεσμα, η πρόσληψη γλυκόζης (η οποία εξαρτάται από την ινσουλίνη) μειώνεται. Η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη συνίσταται σε διαταραγμένη καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης με τη μεσολάβηση ινσουλίνης, αλλά παρουσία διατηρούμενης διέγερσης της λιπογένεσης. Στο λιπώδες σύστημα, η αντίσταση στην ινσουλίνη σημαίνει ότι η ινσουλίνη δεν είναι σε θέση να καταστείλει τη λιπόλυση. Στον άνθρωπο, όταν η διαθεσιμότητα των

λιπιδίων υπερβαίνει την ικανότητα συσσώρευσης λιπιδίων, τότε προάγεται η ανάπτυξη σχετικών με την αντίσταση στην ινσουλίνη παθολογικών καταστάσεων (Feng et al., 2009).

Φλεγμονώδεις οδοί

Τα αυξημένα επίπεδα ελευθέρων λιπαρών οξέων μπορούν να προκαλέσουν λιποτοξικότητα και αντίσταση στην ινσουλίνη και μαζί με άλλους παράγοντες (όπως ενδοτοξίνες που προέρχονται από το έντερο) να ενεργοποιήσουν την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών συστηματικά αλλά και τοπικά στο ήπαρ. Υπάρχουν δύο κύριες κλασικές οδοί που εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής της ΜΑΛΝΗ: JNK- AP-1 και IKK-NF-BD. Η JNK-AP-1 είναι μια πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται με μιτογόνο και σχετίζεται με την απόπτωση και τη ΜΑΣ- η IKK-NF-B είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που ρυθμίζει τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η επίμονη ενεργοποίηση του NF-B βρέθηκε σε ζωικά μοντέλα ΜΑΛΝΗ καθώς και σε ανθρώπους με ΜΑΣ. Τα ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι η έκθεση του ήπατος σε υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών μπορεί να οδηγήσει σε ιστολογικές αλλαγές που μιμούνται τη ΜΑΣ (Feng et al., 2009).

Το ήπαρ αποτελείται από παρεγχυματικά κύτταρα και μη παρεγχυματικά κύτταρα (NPCs)- στα NPCs περιλαμβάνονται τα φλεβοκομβικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα κύτταρα Kupffer (KCs) και τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα είναι λιγότερο πολυάριθμα από τα ηπατοκύτταρα, αλλά διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ανοσολογική ρύθμιση του ήπατος, ιδίως μέσω ουσιών που απελευθερώνονται από τα KCs, τα οποία δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Feng et al., 2009).

Με βάση την κυρίαρχη υπόθεση, όταν η ροή των FFAs ή άλλων παθογόνων παραγόντων (όπως οι ενδοτοξίνες) από το έντερο στο ήπαρ είναι υπερβολική, τα KCs φαγοκυτταρώνουν τους παράγοντες και τους παρουσιάζουν μέσω υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (PRRs). Στους PRRs περιλαμβάνονται υποδοχείς που μοιάζουν με τους υποδοχείς toll-like (TLRS), όπως οι TLR4, TLR9, και υποδοχείς που μοιάζουν με τους υποδοχείς που μοιάζουν με το πεδίο ολιγομερισμού νουκλεοτιδίων (NLRs). Έτσι, παράγονται IL-1, IL-8 και IL-1, συμβάλλοντας στη ρύθμιση της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-B. Τα KCs καθαυτά διαφοροποιούνται είτε στον φαινότυπο M1 είτε στον φαινότυπο M2, ανάλογα με τον περιβαλλοντικό επαγωγέα- τα πρώτα απελευθερώνουν κυτταροκίνες όπως TNF-, IL-1 και IL-12 και τα δεύτερα, πιο ετερογενή, είναι σε θέση να διεγείρουν την έκκριση IL-4, IL-10 και TGF- ανάλογα με διαφορετικούς επαγωγείς. Η IL-6 και ο TNF- είναι οι κυτταροκίνες που ευθύνονται για την εξέλιξη της ΜΑΣ. Οι ασθενείς με ΜΑΣ

έχουν υψηλότερα επίπεδα TNF- στον ορό, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην ηπατική ίνωση μέσω της ενεργοποίησης της ΚΚ (Feng et al., 2009).

Ως εκ τούτου, η καταστολή των TLR θεωρείται ότι εμποδίζει την ανοσολογική απόκριση, ανακουφίζοντας έτσι την ηπατική φλεγμονή. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, παρά ορισμένα πειράματα σε ζώα με στόχο την αποκάλυψη των συνδέσεων μεταξύ των TLR και της παθογένειας της ΜΑΛΝΗ, δεν έχουν διεξαχθεί ακόμη έρευνες για τους αγωνιστές TLR σε ανθρώπους (Feng et al., 2009).

Συνοπτικά, η βλάβη των ηπατοκυττάρων αποτελεί δείκτη της εξέλιξης της ΜΑΣ. Τα διάφορα παθογόνα διεγείρουν τους κυτταρικούς υποδοχείς ενεργοποιώντας έτσι το μονοπάτι σηματοδότησης που συμβάλλει στην παραγωγή κυτταροκινών. Επομένως, η ΜΑΣ θα μπορούσε να ανιχνευθεί σε προγενέστερο στάδιο στο μέλλον με τον προσδιορισμό ενός κατάλληλου πάνελ κυτταροκινών. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει επίσης να επικεντρωθούν στη διαμόρφωση των TLR, η οποία μπορεί να αποτελέσει νέο στόχο για τη θεραπεία της ΜΑΛΝΗ (Feng et al., 2009).

Άξονας έντερο-ήπαρ

Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες σχετικά με τη δυσλειτουργία του άξονα εντέρου-ήπατος (GLA) (συμπεριλαμβανομένης της εντερικής δυσβίωσης, της βακτηριακής υπερανάπτυξης και της μεταβολής της διαπερατότητας του βλεννογόνου) με σκοπό να βρεθεί ο πιθανός θεραπευτικός στόχος της ΜΑΛΝΗ. Ο άξονας αυτός χαρακτηρίζεται από αμφίδρομη κυκλοφορία. Θρεπτικά συστατικά και παράγοντες που προέρχονται από το έντερο φθάνουν στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας- τα χολικά οξέα, που παράγονται από τα ηπατοκύτταρα, απελευθερώνονται στο λεπτό έντερο μέσω της χοληφόρου οδού. Δύο από αυτές τις συνιστώσες (εντερικός φραγμός και εντερικός μικροβιόκοσμος) φαίνεται να διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ηπατική βλάβη και την εξέλιξή της. Είναι γνωστό ότι τρισεκατομμύρια μικρόβια αποτελούν τον εντερικό μικροβιόκοσμο. Σε φυσιολογικές συνθήκες, μόνο μια μικρή ποσότητα βακτηριακών προϊόντων εισέρχεται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας. Ωστόσο, η δυσβίωση των βακτηρίων ή οι μεταβολές του εντερικού φραγμού θα αυξήσουν τη ροή των βακτηρίων στο ήπαρ, διεγείροντας έτσι τη φλεγμονή μέσω της ενεργοποίησης του TLR και άλλων υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων στα ΚΚ. Σύμφωνα με την αμφίδρομη κυκλοφορία του GLA, το χολικό οξύ επηρεάζει επίσης το περιβάλλον του εντέρου, τόσο άμεσα προκαλώντας βλάβη στη μεμβράνη όσο και έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης από τους μεταβολίτες των χολικών οξέων ειδικών υποδοχέων, όπως ο υποδοχέας του φαρνεσοειδούς X. Ο μικροβιόκοσμος του εντέρου (GM) είναι συγκεκριμένος για κάθε άτομο, αλλά οι άνθρωποι μοιράζονται ένα βασικό λειτουργικό μικροβίωμα (Feng et al., 2009).

Η τροποποιημένη GM που σχετίζεται με τη ΜΑΛΝΗ μπορεί να εμφανιστεί μέσω διαφόρων μηχανισμών ως εξής: (1) η GM χωνεύει και ζυμώνει την υπερβολική ενέργεια σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), (2) τα βακτήρια της GM μπορούν να παράγουν αιθανόλη που μπορεί να επηρεάσει το ήπαρ με παρόμοιο τρόπο όπως ο χρόνιος αλκοολισμός, (3) τα βακτήρια/ενδοτοξίνες μετατοπίζονται στην πυλαία κυκλοφορία και βλάπτουν το ήπαρ μέσω της σηματοδότησης TLR και (4) ο διαταραγμένος μεταβολισμός των λιπιδίων μεσολαβείται από την αυξημένη σύνθεση χολικών οξέων και τον μειωμένο μεταβολισμό της χολίνης (Feng et al., 2009).

Επιπλέον, η GM διαδραματίζει επίσης ζωτικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και της εντερικής διαπερατότητας. Η δυσβίωση της GM μπορεί να βλάψει το εντερικό επιθήλιο και να καταστρέψει τις πρωτεΐνες στενής σύνδεσης, οι οποίες είναι σημαντικές για την αποτροπή της εισόδου βλαβερών ουσιών από το έντερο, όπως βακτήρια, αιθανόλη και ενδοτοξίνες, στο πυλαίο αίμα. Πειράματα σε ποντίκια και ανθρώπους έχουν επιβεβαιώσει αυτά τα δεδομένα. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι το *E. coli* αναδεικνύεται ως το κυρίαρχο βακτήριο που εμπλέκεται στη βακτηριακή υπερανάπτυξη του λεπτού εντέρου και ότι η ΜΑΛΝΗ μπορεί να σχετίζεται με τις αποτελεσματικές ικανότητες μετατόπισης αυτών των ασθενών (Feng et al., 2009).

Η εναπόθεση τριακυλογλυκερόλης (TG) στα ηπατοκύτταρα οφείλεται κυρίως σε τρεις παράγοντες: τη λιπόλυση του λιπώδους ιστού, τη de novo λιπογένεση και τη διαιτητική εισροή TG, με συνεισφορές 59%, 26% και 15% αντίστοιχα. Το υπερβολικό φορτίο ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ είναι η κρίσιμη αιτία της ηπατικής στεάτωσης (Feng et al., 2009).

Διατροφικοί παράγοντες: Φρουκτόζη και ζάχαρη

Οι υδατάνθρακες μπορούν να μετατραπούν σε TG και η φρουκτόζη συνδέεται στενότερα με τη ΜΑΛΝΗ σε σύγκριση με τη γλυκόζη. Η κατανάλωση φρουκτόζης, κυρίως με τη μορφή σιροπιού καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη (HFCS), ένα μείγμα μονοσακχαριτών φρουκτόζης και γλυκόζης, έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη (σακχαρόζη ή/και HFCS) όχι μόνο αυξάνουν τον κίνδυνο ΜΑΛΝΗ, αλλά και ΜΑΣ. Πράγματι, η πρόσληψη φρουκτόζης από πρόσθετα σάκχαρα σε επεξεργασμένα τρόφιμα συσχετίζεται με την επιδημική αύξηση της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου και της ΜΑΛΝΗ. Η επαγόμενη από φρουκτόζη ηπατική συσσώρευση λίπους περιλαμβάνει το μονοπάτι του στρες που έχει ως αποτέλεσμα τη γλυκονεογένεση, την αύξηση της σύνθεσης λίπους και τη μείωση της οξειδωσης του λίπους. Η φρουκτόζη μπορεί να διαμορφώνει τα λιπογόνα ένζυμα αυξάνοντας την έκφραση της πρωτεΐνης δέσμευσης ρυθμιστικού στοιχείου στερολών-1c (SREBP- 1c) και της πρωτεΐνης δέσμευσης στοιχείου που ανταποκρίνεται σε

υδατάνθρακες (ChREBP). Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι ποντίκια που εκτέθηκαν σε φρουκτόζη με σημαντική ανάπτυξη εντερικών βακτηρίων και αυξημένη εντερική διαπερατότητα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μπορεί να πυροδοτήσουν φλεγμονή αυξάνοντας τον TNF (Feng et al., 2009).

Η χρόνια κατανάλωση φρουκτόζης προκαλεί αντίσταση στη λεπτίνη πριν από το σωματικό βάρος, η οποία επιταχύνει την επαγόμενη από υψηλά λιπαρά παχυσαρκία. Επιπλέον, η απομάκρυνση της φρουκτόζης από τη διαίτα αυτή αντιστρέφει την αντίσταση στη λεπτίνη και την αύξηση της λεπτίνης, γεγονός που συνηγορεί υπέρ μιας αιτιώδους σχέσης (Feng et al., 2009).

Επομένως, η GLA εμπλέκεται στην παθογένεια της NALFD και η δυσβίωση της GM προάγει την εξέλιξη της στεάτωσης σε ΜΑΣ. Ειδικά βακτηριακά στελέχη μετατοπίζονται πιο αποτελεσματικά στο πύλαίο σύστημα του ήπατος. Απαιτούνται περαιτέρω πολυκεντρικές μελέτες για τον έλεγχο των βακτηριακών γονιδίων του φυσιολογικού πληθυσμού έναντι παχύσαρκων πληθυσμών με αντίσταση στην ινσουλίνη (με και χωρίς ΜΑΛΝΗ) με στόχο τον έλεγχο πληθυσμών υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, η βελτίωση της εντερικής δυσβίωσης και ο προσδιορισμός του κατά πόσον η βελτίωση αυτή μειώνει τον κίνδυνο ΜΑΛΝΗ χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Οι μελέτες αυτές μπορεί να ανοίξουν το δρόμο για τη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας της ΜΑΛΝΗ (Feng et al., 2009).

Γενετικοί παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες είναι επίσης σημαντικοί στην ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ. Έχει αποδειχθεί ότι ένα συγκεκριμένο γενετικό υπόβαθρο προδιαθέτει ένα άτομο για λιπώδες ήπαρ. Τα γονίδια αυτά εμπλέκονται στη φλεγμονή, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την οξειδωση και σχετίζονται με προοδευτική ηπατική νόσο, με αντίσταση στην ινσουλίνη, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με υψηλότερο κίνδυνο για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ως οι κυριότεροι γενετικοί παράγοντες που συνδέονται με τη νόσο μπορούν να θεωρηθούν οι παρακάτω:

PNPLA3: Το PNPLA3 είναι το πιο τεκμηριωμένο γονίδιο που σχετίζεται με τη ΜΑΛΝΗ. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το PNPLA3 I148M αυξάνει τον κίνδυνο ΜΑΛΝΗ χωρίς ισχυρή επίδραση στα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά το κοιλιακό λίπος (το οποίο συσχετίζεται στενά με τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου) μπορεί να οδηγήσει την επίδραση αυτού του πολυμορφισμού στην ηπατική βλάβη. Στα παχύσαρκα παιδιά, η απώλεια βάρους μπορεί να αποδυναμώσει την επίδραση αυτού του πολυμορφισμού (Feng et al., 2009).

Πρωτεΐνη ρυθμιστής της γλυκοκινάσης: Η ρυθμιστική πρωτεΐνη της γλυκοκινάσης (GCKR) είναι ένας αναστολέας της γλυκοκινάσης (GCK). Η GCK ρυθμίζει την αποθήκευση και τη διάθεση της γλυκόζης στο ήπαρ, όπου η δραστηριότητά της ρυθμίζεται από την GCKR. Ο γονότυπος της GCKR έχει αποδειχθεί ότι διαμορφώνει τη λιπογένεση και την εξέλιξη της ίνωσης στη ΜΑΑΝΗ. Οι συνδυασμένες επιδράσεις των πολυμορφισμών PNPLA3 rs738409 και GCKR rs1260326 ευθύνονται έως και για το ένα τρίτο της μεταβλητότητας της περιεκτικότητας σε ηπατικό λίπος σε παχύσαρκα παιδιά (Feng et al., 2009).

Απολιποπρωτεΐνη C-III: Η απολιποπρωτεΐνη C-III (APOC3) μπορεί να αναστείλει τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και να μειώσει την κάθαρση της τριακυλογλυκερόλης των ηπατοκυττάρων. Στη ΜΑΑΝΗ, οι παραλλαγές της APOC3 μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις της απολιποπρωτεΐνης C3 στο πλάσμα που καταλήγουν σε χαμηλότερη κάθαρση. Συνέπεια της μειωμένης κάθαρσης της τριακυλογλυκερόλης των ηπατοκυττάρων είναι η αύξηση των υπολειμματικών σωματιδίων των χυλομικρών, που θα οδηγήσει σε υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντων υπολειμμάτων χυλομικρών, τα οποία καθαρίζονται ειδικά από το ήπαρ μέσω μιας διαδικασίας που διαμεσολαβείται από υποδοχείς. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη σε διαγονιδιακά ποντίκια APOC3 υπέδειξε ότι η δυσλειτουργία του APOC3 δεν αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για τη σύνδεση της υπερδιατροφής με τη ΜΑΑΝΗ στην παχυσαρκία (Feng et al., 2009).

TM6SF2: Η υπεροικογένεια 6 των διαμεμβρανών 2 (TM6SF2) έχει αναγνωριστεί ότι ρυθμίζει τα λιπίδια του πλάσματος. Με βάση την ομοιότητα της αλληλουχίας με την πρωτεΐνη που δεσμεύει το Emoramil (ένα ένζυμο με δράση ισομεράσης στερολών), η TM6SF2 έχει υποτεθεί ότι παίζει ρόλο στη βιοσύνθεση στερολών. Πρόσφατα, έχει βρεθεί ότι οι παραλλαγές του TM6SF2 επηρεάζουν τα μεταβολικά χαρακτηριστικά μέσω της μεταβολής της σταθερότητας της πρωτεΐνης (Feng et al., 2009).

PPARGC1A: Ο συνενεργοποιητής 1 (PGC-1) του υποδοχέα γ που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή του περοξισώματος, ο οποίος εκφράζει το γονίδιο PPARGC1A, εμπλέκεται στα βασικά στάδια της ανάπτυξης της ΜΑΑΝΗ, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η βιογένεση των μιτοχονδρίων και η οξειδωτική φωσφορυλίωση. Στα ηπατοκύτταρα, η PGC-1 α ενορχηστρώνει ευρεία ενεργειακά προγράμματα, συμπεριλαμβανομένης της γλυκονεογένεσης και της μιτοχονδριακής οξείδωσης των λιπαρών οξέων. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η PPARGC1A ρυθμίζει διάφορα γονίδια-κλειδιά στην ηπατική γλυκονεογένεση (CREB, PPAR, FOXO1, TRB-3). Τα ποντίκια με νοκ άουτ PPARGC1A φέρονται να ανέπτυξαν ηπατική στεάτωση λόγω ενός συνδυασμού μειωμένης

μιτοχονδριακής αναπνευστικής ικανότητας και αυξημένης έκφρασης λιπογενετικών γονιδίων (Feng et al., 2009).

Ανθρώπινη μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων: Η ανθρώπινη μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP) εμπλέκεται στη λειτουργία μεταφοράς λιπιδίων και είναι κρίσιμη για τη συναρμολόγηση και έκκριση της VLDL για την απομάκρυνση των λιπιδίων από το ήπαρ. Έτσι, οι γενετικοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο της MTTP μπορεί να συμβάλλουν στον τροποποιημένο μεταβολισμό των λιπιδίων διαταράσσοντας τη συναρμολόγηση και την έκκριση των λιποπρωτεϊνών, οδηγώντας σε μειωμένη εξαγωγή λίπους από τα εμπλεκόμενα ηπατοκύτταρα και σε MAANH. Έχουν εντοπιστεί διάφοροι γενετικοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο MTTP- ορισμένοι σχετίζονται με την παθογένεια της MAANH, ενώ άλλοι αλληλεπιδρούν με την ηλικία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον ΔΜΣ και αυξάνουν τον κίνδυνο για MAANH (Feng et al., 2009).

2.2.4 Έκβαση της MAANH στα παιδιά

Η μακροπρόθεσμή έκβαση της παιδιατρικής MAANH δεν είναι σαφής λόγω της απουσίας σχετικών προοπτικών ερευνών σε παιδιά. Η έκβαση της MAANH στους ενήλικες είναι πιο ξεκάθαρη, με τα δεδομένα να καταδεικνύουν ότι μετά από 30 και περισσότερα χρόνια παρακολούθησης, η MAANH σχετίζεται με αυξημένη συνολική θνησιμότητα κατά 30% σε σχέση με όσους δεν πάσχουν από αυτή (Ekstdt et al., 2015). Τα συμβάντα που σχετίζονται με το ήπαρ συμβαίνουν σε < 10% των ασθενών με MAANH, αλλά υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του σταδίου της ίνωσης και της έκβασης (Angulo et al., 2015). Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει μια ομάδα ασθενών με ταχεία εξέλιξη, που μπορεί να αναπτύξουν σοβαρή ίνωση εντός 5 ετών (Singh et al., 2015). Συνολικότερα, στους ενήλικες ασθενείς με MAANH οι αιτίες θανάτου που σχετίζονται με το ήπαρ είναι τρίτες μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τη μη ηπατική κακοήθεια.

Δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για να προσδιοριστεί εάν αυτή η πορεία εξέλιξης της νόσου ισχύει και για την παιδιατρική MAANH. Επίσης, δεν είναι σαφώς προσδιορισμένο ποιο ποσοστό παιδιών με MAANH συνεχίζει να έχει MAANH και ως ενήλικες. Είναι γνωστό ότι περίπου το ένα τρίτο των παχύσαρκων εφήβων θα γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες (Serdula et al., 1993), αλλά δεν έχει υπάρξει ακόμη μελέτη παρακολούθησης της μετάβασης από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση για όσους πάσχουν από MAANH.

Οι Feldstein et al. (1999) ανέλυσαν μια αναδρομική κοόρτη 66 παιδιών με MAANH, στην οποία 2 παιδιά υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση λόγω αποσυμφορημένης μη αντιρροπούμενης κίρρωσης. Η μελέτη αυτή έχει τη μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης, αλλά ο αναδρομικός

σχεδιασμός της και η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τη μέθοδο διάγνωσης για τα παιδιά περιορίζουν την αξιοπιστία των συμπερασμάτων της. Υπήρξαν μετέπειτα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η σοβαρή ίνωση είναι δυνατόν να εμφανιστεί στη παιδική ηλικία (Molleston et al., 2002). Ωστόσο, θεωρείται γενικά ότι η ηπατική νόσος τελικού σταδίου σε ηλικία κάτω των 16 ετών είναι απίθανο να οφείλεται στη ΜΑΛΝΗ, οπότε θα πρέπει να αναζητηθούν εναλλακτικές διαγνώσεις (Vajro et al., 2012).

Στους ενήλικες, η ίνωση είναι ο μοναδικός προγνωστικός παράγοντας μακροχρόνιων συμβάντων που σχετίζονται με το ήπαρ. Ως εκ τούτου, οι διαβαθμίσεις στις τιμές της ίνωσης συσχετίζονται με τη θνησιμότητα, έχοντας οδηγήσει σε ανάπτυξη σχετικών κλιμάκων, ενώ παρόμοιες βαθμολογίες υπάρχουν και στην παιδιατρική ΜΑΛΝΗ, αν και δεν είναι γνωστό εάν συσχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη έκβαση (Mann et al., 2018). Δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες καταδεικνύουν ότι η ίνωση σταδίων 1 και 2 είναι εύκολα αναστρέψιμη εντός 2 ετών (Lavigne et al., 2011; Nobili et al., 2008). Δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό η προχωρημένη ίνωση μπορεί να υποχωρήσει σε παιδιατρική ΜΑΛΝΗ.

Επομένως, για τον ακριβή προσδιορισμό της μακροπρόθεσμης έκβασης της παιδιατρικής ΜΑΛΝΗ, απαιτούνται μελέτες παρακολούθησης και αποτύπωσης της φυσικής πορείας της νόσου. Σχετικές μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ωστόσο, απαιτείται μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι οι προοπτικές αυτές έρευνες να ολοκληρωθούν και να οδηγήσουν σε αποτελέσματα και ανάλογα συμπεράσματα (Mann et al., 2018).

2.2.5 Διαγνωστικά ζητήματα

Υπάρχουν αρκετά προβλήματα στη διάγνωση, την παρακολούθηση και τη διαχείριση της παιδιατρικής ΜΑΛΝΗ. Το πιο σημαντικό σημείο σχετικά με τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ στα παιδιά είναι ο αποκλεισμός καταστάσεων που οδηγούν σε λιπώδες ήπαρ καθώς είναι γνωστό ότι μια ποικιλία ηπατικών και συστηματικών διαταραχών μπορεί να προκαλέσει δευτερογενή στεάτωση (Mann et al., 2018).

Σε μια σχετική μελέτη των Schwimmer et al (2005b) σε 374 παιδιά που παραπέμφθηκαν από την πρωτοβάθμια περίθαλψη, 255 υποβλήθηκαν σε βιοψία και 61 είχαν διάγνωση άλλη από τη ΜΑΛΝΗ, συχνότερα αυτοάνοση ηπατίτιδα. Τα παιδιά και οι ενήλικες με ΜΑΛΝΗ και φυσιολογικό ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης <95 εκατοστημόριο, είναι πιο πιθανό να έχουν δευτερογενή αίτια για τη στεάτωση ή την ΜΑΛΝΗ που σχετίζεται με πολυμορφισμούς (Feldman et al., 2017). Σε πολύ

αδύνατα παιδιά με σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λιποδυστροφίας (Parker and Semple, 2013).

Η διαφοροποίηση μεταξύ της νόσου Wilson και ΜΑΛΝΗ στα παιδιά μπορεί να είναι πολύ δύσκολη καθώς στεάτωση στη βιοψία ήπατος μπορεί να υπάρχει και στη νόσο Wilson. Η μέτρηση της σερουλοπλασμίνης είναι μια καλή εξέταση διαλογής για νόσο Wilson και, ανάλογα με το όριο που χρησιμοποιείται, μπορεί να έχει αρνητική προγνωστική αξία 99% (Mak et al., 2008). Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς ενδεχομένως να έχουν φυσιολογική κερουλοπλασμίνη. Η βιοψία ήπατος με μέτρηση του χαλκού ανά γραμμάριο ξηρού βάρους είναι η μόνη μέθοδος για τον πραγματικό αποκλεισμό της νόσου Wilson ενώ η απουσία μεταλλάξεων σε περίπτωση γενετικού ελέγχου για τη νόσο Wilson δεν μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση (EASL Clinical Practice Guidelines, 2012).

Η δυσλειτουργία της λιπάσης του λυσοσωματικού οξέος (LAL-D), επίσης γνωστή ως νόσος αποθήκευσης εστέρων χοληστερόλης, είναι μια πιθανή διαφορική διάγνωση για ΜΑΛΝΗ. Αυτή η σπάνια, αυτοσωμική υπολειπόμενη λυσοσωματική διαταραχή έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών φαινοτύπων (Burton et al., 2015; Lavin-Plaza et al., 2020). Η νόσος Wolman είναι η πιο σοβαρή μορφή, με ταχέως εξελισσόμενη ηπατική ανεπάρκεια στα βρέφη. Μια ηπιότερη μορφή παρουσιάζεται στην παιδική ηλικία ή σε ενήλικες με ηπατική στεάτωση, αυξημένες αμινο-τρανσφεράσες, αυξημένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας και χαμηλή λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας. Η διάγνωση είναι σημαντική λόγω της δυνατότητας θεραπείας με σεμπελιπάση άλφα (Burton et al., 2015). Ωστόσο, παρά την πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης της LAL-D ως ΜΑΛΝΗ ή τον ρόλο της LAL στη ΜΑΛΝΗ (Selvakumar et al., 2016) δεν υπάρχουν αναφορές για την ταυτοποίηση της LAL-D σε ομάδες παιδιών με λιπώδες ήπαρ (Mann et al., 2018).

2.2.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Σε παχύσαρκους ενήλικες που έχουν αποτύχει στις αλλαγές στον τρόπο ζωής η βαριατρική χειρουργική θεωρείται μια ενδεδειγμένη θεραπευτική αντιμετώπιση. Μια πρόσφατη μελέτη με στόχο να διαπιστωθεί εάν η βαριατρική χειρουργική ήταν αποτελεσματική για τη θεραπεία της ΜΑΣ στην εφηβεία οδήγησε στη διαπίστωση σχετικών ευεργετικών επιδράσεων. Ωστόσο, η χρήση της παραμένει περιορισμένη και προκρίνονται σε μεγαλύτερο βαθμό φαρμακοθεραπευτικές αντιμετώπισεις (Liyangedera et al., 2017).

Η μετφορμίνη είναι μια διγουανίδη που δρα μειώνοντας την υπερινσουλιναίμια και βελτιώνοντας την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από τη μονοφωσφορική αδενοσίνη και μειώνοντας έτσι τη γλυκονεογένεση και την εντερική απορρόφηση. Θεωρείται επίσης ότι προάγει τον καλύτερο έλεγχο

του βάρους μέσω της αναστολής της λιπογένεσης των λιποκυττάρων και της ρύθμισης της γλυκαγόνης- πεπτιδίου για τη μείωση της κατανάλωσης τροφής. Η μετφορμίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη στεάτωση, ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες σε ενήλικες δεν κατάφεραν να καταδείξουν σημαντικά οφέλη στα επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό ή στην ηπατική ιστολογία. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στο ανεπαρκές μέγεθος του δείγματος και στον κακό σχεδιασμό της μελέτης, εκτός από το γεγονός ότι πολλές μελέτες στη βιβλιογραφία είναι μη ελεγχόμενες. Παρόλο που ορισμένες μελέτες πέτυχαν ιστολογική βελτίωση, αυτό ενδεχομένως οφειλόταν σε στην ταυτόχρονη απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε στις μη ελεγχόμενες μελέτες (Liyanagedera et al., 2017).

Οι θειαζολιδινεδιόνες, συμπεριλαμβανομένων της πιογλιταζόνης και της ροσιγλιταζόνης, είναι παράγοντες ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης ενεργοποιώντας τους υποδοχείς που ενεργοποιούνται από τον υπεροξεισωματικό πολλαπλασιαστή (PPAR γ) στον λευκό λιπώδη ιστό, αυξάνοντας την αποθηκευτική ικανότητα των λιποκυττάρων, και έχουν εξεταστεί για την αντιμετώπιση της ΜΑΑΝΗ. Οι θειαζολιδινεδιόνες ενισχύουν την απελευθέρωση αδιπνονεκτίνης και διατηρούν τα λιπαρά οξέα εντός του τριγλυκεριδίου του λιποκυττάρου. Ο ρόλος του PPAR στην NAFLD έχει αναδειχθεί τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπινους πολυμορφισμούς. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, φαίνεται πως οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της ΜΑΑΝΗ και ειδικότερα στη βελτίωση της στεάτωσης. Συνολικότερα, οι θειαζολιδινεδιόνες ενδεχομένως να έχουν μια ιδιαίτερα ευεργετική επίδραση, που οφείλει να μελετηθεί περαιτέρω (Liyanagedera et al., 2017).

Με βάση την έως τώρα βιβλιογραφία έχουν εξεταστεί και οι GLP-1 αγωνιστές (λιραγλουτίδη). Το γλουκαγόνο-όμοιο πεπτίδιο-1 (GLP-1) είναι μια ορμόνη ινκρετίνης που προέρχεται από το έντερο και προκαλεί απώλεια βάρους και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Με τη νόσο να σχετίζεται έντονα με το μεταβολικό σύνδρομο ιδίως παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2, οι αγωνιστές GLP-1, όπως η λιραγλουτίδη, μπορεί να είναι πολλά υποσχόμενοι στη θεραπεία της νόσου. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι αγωνιστές GLP-1 μπορούν να χορηγηθούν μόνο ως ενέσιμα φάρμακα, επομένως δεν είναι εύκολα αποδεκτοί για χρήση σε παιδιά (Liyanagedera et al., 2017).

3. Ειδικό Μέρος

3.1 Σκοπός

Σκοπός της έρευνας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της διατροφής στην πρόληψη και αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ και της Μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας σε ηλικίες κάτω των 18 ετών.

3.2 Σχεδιασμός μελέτης

Η παρούσα έρευνα αποτελεί συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και επικεντρώθηκε στην επίδραση της διατροφής στην πρόληψη και αντιμετώπιση της παιδιατρικής ΜΑΛΝΗ.

3.3 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Για τους σκοπούς της έρευνας πραγματοποιήθηκε αναζήτηση αγγλόφωνων δημοσιεύσεων από την ανάπτυξη της εκάστοτε βάσης έως τις 01.09.2021 στις βάσεις δεδομένων MEDLINE και Scopus. Οι συνδυασμοί που χρησιμοποιήθηκαν ήταν (“Non-alcoholic fatty liver disease” OR NAFLD) AND (children OR kids) AND (prevention OR treatment OR effect OR impact OR outcome). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της χιονοστιβάδας, προκειμένου να συμπεριληφθούν τυχόν δυνητικές μελέτες που δεν αποκαλύφθηκαν μέσω αυτής της διαδικασίας. Ειδικότερα, οι λίστες αναφορών των μελετών και οι ετεροαναφορές τους, όπως παρουσιάζονταν από το Google Scholar, εξετάστηκαν με στόχο τον εντοπισμό πιθανώς σχετικών μελετών. Η ροή των πληροφοριών από τον εντοπισμό των εγγράφων έως τη συμπερίληψη ακολούθησε τις αρχές του PRISMA Statement (Moher et al., 2009).

3.4 Επιλογή μελετών

Τα κριτήρια συμπερίληψης της συγκεκριμένης μελέτης ήταν τα ακόλουθα:

- 1) μελέτες που δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με κριτές
- 2) δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα
- 3) να περιλαμβάνουν δείγμα παιδιών με ΜΑΛΝΗ ή υγιή παιδιά που μετέπειτα ανέπτυξαν ΜΑΛΝΗ

4) να αξιολογούν τις διατροφικές συμπεριφορές των παιδιών αυτών πριν ή/ και μετά την ανάπτυξη της νόσου

5) να υπάρχει στη δημοσιευμένη μελέτη συσχέτιση της διατροφής με την έναρξη ή πρόγνωση της νόσου

Ως κριτήρια αποκλεισμού τέθηκαν:

1) το να μην αναλύεται αυτόνομα το σύνολο των παιδιών με ΜΑΛΝΗ, αλλά από κοινού με παιδιά που έπασχαν από άλλα νοσήματα

2) Το να συνδυάζονται από κοινού διατροφικοί παράγοντες και λοιποί παράγοντες του τρόπου ζωής (π.χ. φυσική άσκηση), χωρίς να υπάρχει ανάλυση για τη διαφορετική επίδραση της κάθε κατηγορίας παραγόντων.

3.5 Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα που εξήχθησαν από την εκάστοτε μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

1) μελέτη

2) χώρα

3) χαρακτηριστικά του δείγματος

4) σχεδιασμός της μελέτης

5) κύρια αποτελέσματα

3.6 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών

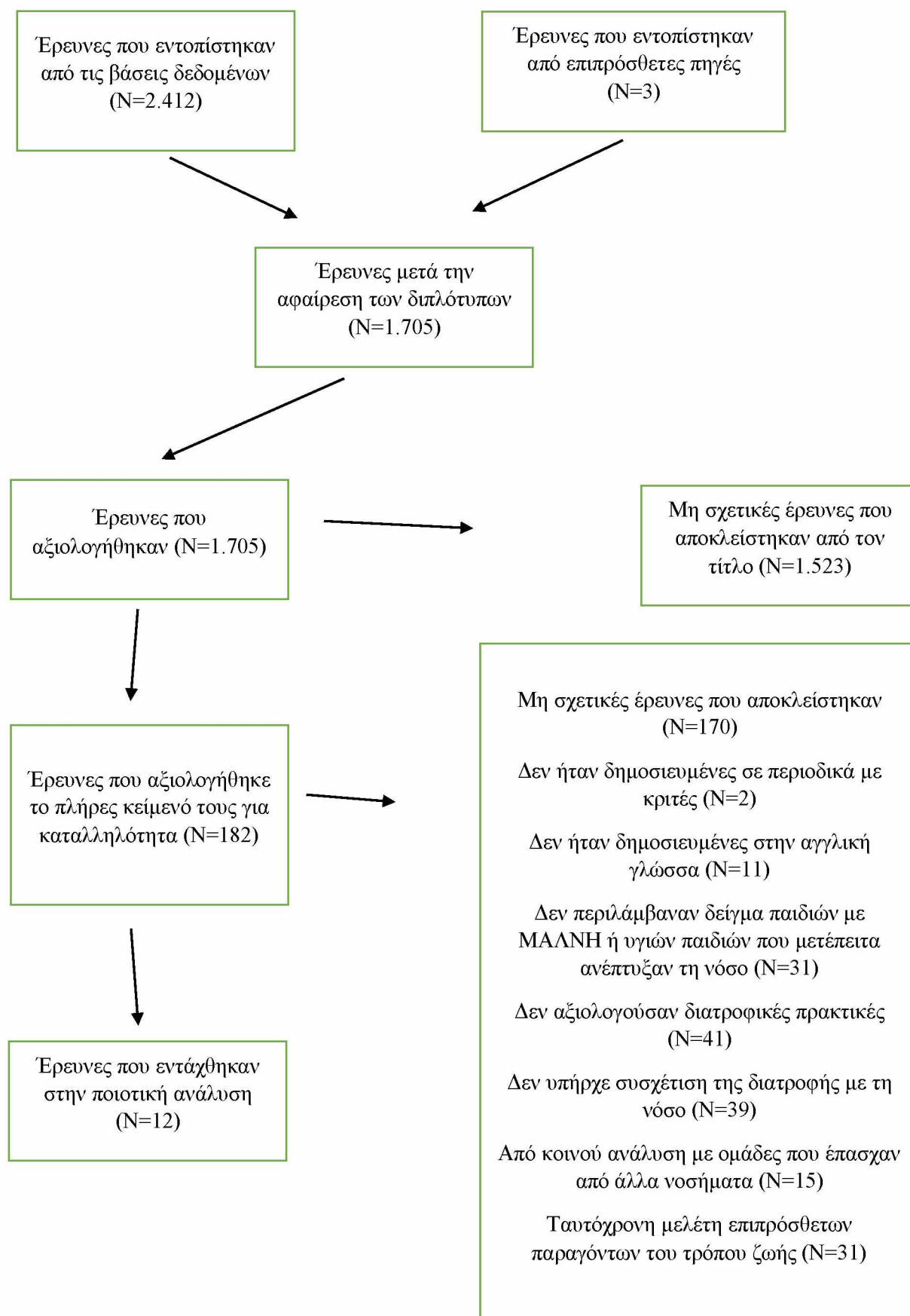
Η ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση αξιολογήθηκε με βάση την κλίμακα Newcastle-Ottawa Scale (NOS), η οποία προτάθηκε από την ομάδα εργασίας Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group (Wells et al., 2015). Η κλίμακα NOS χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας ετερογενών μεθοδολογικών ερευνών. Το εργαλείο αυτό εξετάζει συγκεκριμένα την επιλογή των συμμετεχόντων, τη συγκρισιμότητα και την καταγραφή των αποτελεσμάτων. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 8.

4. Αποτελέσματα

4.1 Ροή πληροφοριών

Η ροή πληροφοριών της συγκεκριμένης έρευνας παρουσιάζεται στο ακόλουθο Γράφημα. Σε πρώτη φάση η διαδικασία αναζήτησης οδήγησε σε 2.412 μελέτες οι οποίες εντοπίστηκαν στις βάσεις δεδομένων. Επιπλέον, εντοπίστηκαν άλλες 3 μελέτες που πιθανώς να πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην έρευνα. Συνολικά επομένως εντοπίστηκαν 2.415 μελέτες. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων μελετών η διαδικασία οδηγήθηκε σε 1.705 μοναδικά αποτελέσματα. Μετά την αφαίρεση των ερευνών που κρίθηκαν ακατάλληλες από τον τίτλο τους, η διαδικασία οδήγησε σε 182 έρευνες. Εξ' αυτών των ερευνών 12 έρευνες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, ενώ 170 έρευνες δεν πληρούσαν τα σχετικά κριτήρια και αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση. Συγκεκριμένα, επρόκειτο για έρευνες που δεν ήταν δημοσιευμένες σε περιοδικά με κριτές (N=2), που δεν ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα (N=11), που δεν περιλάμβαναν δείγμα παιδιών με ΜΑΑΝΗ ή υγιών παιδιών που μετέπειτα ανέπτυξαν τη νόσο (N=31), που δεν αξιολογούσαν διατροφικές πρακτικές (N=41), που δεν υπήρχε συσχέτιση της διατροφής με τη νόσο (N=39), που πραγματοποιούνταν από κοινού ανάλυση με ομάδες παιδιών που έπασχαν από άλλα νοσήματα (N=15) και που πραγματοποιούνταν ταυτόχρονη μελέτη επιπρόσθετων παραγόντων του τρόπου ζωής (N=31). Συνεπώς, 12 εκ των 182 μελετών πληρούσαν τα κριτήρια και αναλύθηκαν περαιτέρω. Η ροή πληροφοριών της μελέτης παρουσιάζεται στο παρακάτω Γράφημα.

Γράφημα 1. Η ροή πληροφοριών της μελέτης



4.2 Μελέτες που εντάχθηκαν στην ανασκόπηση

Στη μελέτη των Janczyk et al (2015) από την Πολωνία μελετήθηκε ένα δείγμα 76 εφήβων με ΜΑΑΝΗ με μέση ηλικία 13 έτη. Επρόκειτο για μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, όπου ορισμένοι εκ των συμμετεχόντων εντάχθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και άλλοι στην ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκαν για 6 μήνες ω-3 λιπαρά οξέα. Στην ομάδα ελέγχου πραγματοποιήθηκε χορήγηση μιας αντίστοιχης παρέμβασης με μορφή placebo. Δεν εντοπίστηκαν διαφορές στην αντίσταση στην ινσουλίνη ή τα επίπεδα λιπιδίων. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης είχαν χαμηλότερα επίπεδα AST, γ-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αδιπνεκτίνης.

Στην έρευνα των Mager et al. (2015) από τον Καναδά μελετήθηκε ένα δείγμα 12 παιδιών και εφήβων με ΜΑΑΝΗ και 14 παιδιών και εφήβων που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Επρόκειτο για μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη διερεύνησης της επίδρασης μίας χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη διαίτας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην αρχή της έρευνας, στους τρεις και έξι μήνες μετά την παρέμβαση. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της συστολικής πίεσης, του σωματικού λίπους και των συγκεντρώσεων ALT, Apo-8100 και HOMA-IR στο πλάσμα στην ομάδα παρέμβασης.

Στη μελέτη των Pacifico et al (2015) από την Ιταλία μελετήθηκε ένα δείγμα 51 παιδιών με ΜΑΑΝΗ. Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες, μία η οποία δεν έλαβε κάποια παρέμβαση και μία στην οποία χορηγήθηκε δοκοσαεξονεϊκό οξύ. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στους έξι μήνες μετά την παρέμβαση. Το ηπατικό λίπος μειώθηκε κατά 53.4% στους 6 μήνες στην ομάδα παρέμβασης. Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ALT και στα τριγλυκερίδια προς όφελος της ομάδας παρέμβασης.

Στην έρευνα των Jin et al (2014) από τις Ηνωμένες Πολιτείες μελετήθηκε ένα δείγμα 24 παιδιών με ΜΑΑΝΗ, τα οποία τυχαιοποιήθηκαν σε μία ομάδα παρέμβασης και σε μία ομάδα ελέγχου. Στόχος της έρευνας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης που συνεπάγεται η μείωση της φρουκτόζης στη διατροφή. Διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικά οφέλη για την ομάδα παρέμβασης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στην υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας.

Σε μελέτη από την Αυστραλία (Oddy et al., 2013) εξετάστηκε ένα δείγμα 995 εφήβων του γενικού πληθυσμού με ηλικία 14 έως 17 ετών. Επρόκειτο για μία συγχρονική μελέτη, στην οποία μελετήθηκε η συμμόρφωση στα δυτικά διατροφικά πρότυπα και η ύπαρξη ΜΑΑΝΗ. Όπως

διαπιστώθηκε, έφηβοι οι οποίοι είχαν μεγαλύτερο βαθμό συμμόρφωσης στα δυτικά διατροφικά πρότυπα είχαν και πιο μεγάλη πιθανότητα να πάσχουν από ΜΑΛΝΗ.

Σε άλλη έρευνα από την Τουρκία (Cakir et al., 2016) μελετήθηκαν τρεις ομάδες παιδιών 1) Υπέρβαρα χωρίς ΜΑΛΝΗ (N=21) 2) Μη υπέρβαρα χωρίς ΜΑΛΝΗ (N=54) 3) με ΜΑΛΝΗ (N=106). Επρόκειτο για μια συγχρονική μελέτη με μετρήσεις για τη συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή. Παιδιά τα οποία έπασχαν από ΜΑΛΝΗ είχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη συμμόρφωση στα πρότυπα της Μεσογειακής Διατροφής σε σύγκριση με τα παιδιά των δύο άλλων ομάδων.

Στην έρευνα των Hamza et al (2016) από την Αίγυπτο μελετήθηκε ένα δείγμα 88 παιδιών με ΜΑΛΝΗ. Η έρευνα αυτή ήταν συγχρονική και μελετούσε τη σχέση διατροφικής λήψης φρουκτόζης με κλινικά στοιχεία της νόσου. Όπως διαπιστώθηκε, όσο πιο υψηλή ήταν λήψη φρουκτόζης, τόσο πιο προχωρημένη ήταν και η νόσος.

Σε έρευνα που διεξήχθη στην Ιταλία μελετήθηκε ένα δείγμα από 243 υπέρβαρα παιδιά. Επρόκειτο για μία συγχρονική μελέτη σε παιδιά τα οποία απευθύνονταν σε υπηρεσίες υγείας. Στην έρευνα αυτή εξετάστηκε ο βαθμός συμμόρφωσης στη Μεσογειακή Διατροφή και το κατά πόσο, απευθυνόμενα τα παιδιά αυτά στις υπηρεσίες υγείας, διαγιγνώσκονταν με ΜΑΣ. Όπως διαπιστώθηκε, παιδιά τα οποία διαγιγνώσκονταν με ΜΑΣ είχαν χαμηλότερη συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή (Della Corte, 2017).

Σε άλλη έρευνα από τον Καναδά μελετήθηκε ένα δείγμα 22 παιδιών με ΜΑΛΝΗ. Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκαν ω-3 λιπαρά σε μία ομάδα παρέμβασης η οποία συγκρίθηκε με ομάδα ελέγχου. Η παρέμβαση και η παρακολούθηση πραγματοποιήθηκαν για ένα χρονικό διάστημα 6 μηνών. Η χορήγηση ω-3 οδήγησε σε σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων εικοσιπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού οξέος στα ερυθρά αιμοσφαίρια, καθώς και σε μείωση της ηπατικής στεάτωσης. Τα ω-3 βελτίωσαν το λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ αύξησαν την αδιπονεκτίνη (Sprahis et al., 2018).

Σε άλλη έρευνα από τις Ηνωμένες Πολιτείες μελετήθηκε ένα δείγμα από 40 αγόρια ηλικίας 11 έως 16 ετών. Επρόκειτο για μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε μία διαίτα χαμηλή σε ζάχαρη για 8 εβδομάδες. Μέσω της ανάλυσης των δεδομένων διαπιστώθηκε μία μείωση της στεάτωσης στην ομάδα παρέμβασης (Schwimmer et al., 2019).

Σε άλλη σχετική μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες μελετήθηκε ένα δείγμα από 22 παιδιά και εφήβους 9-17 ετών με ΜΑΛΝΗ. Επρόκειτο για μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με δύο ομάδες, στη μία εκ των οποίων χρησιμοποιήθηκε μία διαίτα περιορισμένη σε υδατάνθρακες, ενώ στην άλλη χρησιμοποιήθηκε μία διαίτα περιορισμένη σε λιπαρά. Η μείωση των ηπατικών λιπιδίων δεν

διαφοροποιούταν ανά ομάδα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, το σπλαχνικό λίπος και το συνολικό λίπος μειώθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα περιορισμού των υδατανθράκων (Goss et al., 2020).

Τέλος, στη μοναδική έρευνα στην οποία εξετάστηκε η επίδραση της διατροφής στην πρόληψη ανάπτυξης της νόσου μελετήθηκε ένα δείγμα 592 υγιών εφήβων από την Αυστραλία από τα 14 ως τα 17 έτη. Όπως διαπιστώθηκε, η υψηλή πρόσληψη φρουκτόζης στα 14 έτη συνιστούσε παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΜΑΛΝΗ στα 17 έτη στους παχύσαρκους έφηβους (O'Sullivan et al., 2014).

Πίνακας 1. Η επίδραση της διατροφής στην πρόληψη της νόσου				
Μελέτη	Χώρα	Χαρακτηριστικά δείγματος	Σχεδιασμός μελέτης	Κύρια αποτελέσματα
O'Sullivan et al., 2014	Αυστραλία	592 υγιείς έφηβοι	Προοπτική μελέτη παρακολούθησης εφήβων από τα 14 ως τα 17 έτη	Η υψηλή πρόσληψη φρουκτόζης στην ηλικία των 14 ετών αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΜΑΛΝΗ στα 17 στους παχύσαρκους έφηβους

Πίνακας 2. Οι μελέτες που εξέταζαν την επίδραση της διατροφής σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ				
Μελέτη	Χώρα	Χαρακτηριστικά δείγματος	Σχεδιασμός μελέτης	Κύρια αποτελέσματα
Janczyk et al., 2015	Πολωνία	76 έφηβοι με ΜΑΛΝΗ με μέση ηλικία τα 13 έτη	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με ομάδα παρέμβασης, όπου χορηγήθηκαν ω-3, και ομάδα placebo. Η παρέμβαση είχε διάρκεια 6 μήνες	Δεν υπήρχαν διαφορές στην αντίσταση στην ινσουλίνη ή τα επίπεδα λιπιδίων. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης είχαν χαμηλότερα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, γ-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης
Mager et al., 2015	Καναδάς	12 παιδιά και έφηβοι με ΜΑΛΝΗ και άλλα 14 που χρησίμευσαν ως ομάδα ελέγχου	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη δίαιτας με μετρήσεις στην αρχή της έρευνας, στους 3 και 6 μήνες μετά την παρέμβαση	Σημαντική μείωση της συστολικής πίεσης, του σωματικού λίπους και των συγκεντρώσεων ALT, Apo-8100 και HOMA-IR στο πλάσμα του αίματος για την ομάδα παρέμβασης
Pacifico et al., 2015	Ιταλία	51 παιδιά με ΜΑΛΝΗ	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή λήψης	Το ηπατικό λίπος μειώθηκε κατά 53.4% στους 6 μήνες

			δοκοσαεξονεϊκού οξέως με μετρήσεις στους 6 μήνες	στην ομάδα παρέμβασης. Μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ALT και στα τριγλυκερίδια προς όφελος της ομάδας παρέμβασης
Jin et al., 2014	Ηνωμένες Πολιτείες	24 παιδιά με ΜΑΑΝΗ	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη μείωσης της φρουκτόζης στη διατροφή	Στατιστικά σημαντικά οφέλη για την ομάδα παρέμβασης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στην υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας
Oddy et al., 2013	Αυστραλία	995 έφηβοι του γενικού πληθυσμού 14 έως 17 ετών	Συγχρονική μελέτη με μετρήσεις για τη συμμόρφωση στα δυτικά διατροφικά πρότυπα	Έφηβοι με υψηλή συμμόρφωση στα δυτικά διατροφικά πρότυπα είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από ΜΑΑΝΗ
Cakir et al., 2016	Τουρκία	Τρεις ομάδες παιδιών: 1) Υπέρβαρα χωρίς ΜΑΑΝΗ (N=21) 2) Μη υπέρβαρα	Συγχρονική μελέτη με μετρήσεις για τη συμμόρφωση στη Μεσογειακή	Τα παιδιά με ΜΑΑΝΗ είχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό χαμηλότερη

		χωρίς ΜΑΛΝΗ (N=54) 3 Με ΜΑΛΝΗ (N=106)	Διατροφή	συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή σε σχέση με τα παιδιά των δύο άλλων ομάδων
Hamza et al., 2016	Αίγυπτος	88 παιδιά με ΜΑΛΝΗ	Συγχρονική μελέτη με μετρήσεις για τη λήψη φρουκτόζης	Η υψηλότερη πρόσληψη φρουκτόζης σχετιζόταν με πιο προχωρημένη νόσο
Della Corte et al., 2017	Ιταλία	243 υπέρβαρα παιδιά	Συγχρονική έρευνα σε παιδιά που απευθύνονταν σε υπηρεσίες υγείας. Μελετήθηκε η συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή σε σχέση με τη ΜΑΣ	Παιδιά που διαγιγνώσκονταν με ΜΑΣ είχαν χαμηλότερη συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή
Spahis et al., 2018	Καναδάς	22 παιδιά με ΜΑΛΝΗ	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με χορήγηση ω-3 στην ομάδα παρέμβασης με μετρήσεις στην αρχή της έρευνας και μετά από 6 μήνες παρέμβασης	Η χορήγηση ω-3 οδήγησε σε σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων εικοσιπεντανοϊκού και δοκοσαεξανοϊκού οξέος στα ερυθρά αιμοσφαίρια, καθώς και σε μείωση της ηπατικής στεάτωσης. Τα ω-3 βελτίωσαν το λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ αύξησαν και την αδιπονεκτίνη.
Schwimmer	Ηνωμένες	40 αγόρια	Τυχαιοποιημένη	Μείωση της

et al., 2019	Πολιτείες	ηλικίας 11 έως 16 ετών	κλινική μελέτη στην οποία στην ομάδα παρέμβασης εφαρμόστηκε μια διαίτα χαμηλή σε ζάχαρη για 8 εβδομάδες	στεάτωσης στην ομάδα παρέμβασης
Goss et al., 2020	Ηνωμένες Πολιτείες	22 παιδιά και έφηβοι 9-17 ετών	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με 2 ομάδες, μιας ομάδας με διαίτα περιορισμένης σε υδατάνθρακες έναντι μιας ομάδας με διαίτα περιορισμένη σε λιπαρά	Η μείωση των ηπατικών λιπιδίων δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, το σπλαχνικό λίπος και το συνολικό λίπος μειώθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα περιορισμού των υδατανθράκων

4.3 Αξιολόγηση αξιοπιστίας των ερευνών

Στην έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους O' Sullivan et al. (2014) φαίνεται ότι πληρούνται τα κριτήρια της αντιπροσωπευτικότητας του δείγματος, δεδομένου ότι αποτελούσαν μία ομάδα του γενικού πληθυσμού που συγκεντρώθηκε από μία ευρύτερη κοόρτη γέννησης (birth-cohort). Στην έρευνα αυτή δεν πληρούταν το κριτήριο επιλογής της ομάδας των μη εκτεθειμένων, δεδομένου ότι πρόκειται για μία σύγχρονη μελέτη που δεν ήταν case-control, οπότε δεν επελέγη κάποια επιπρόσθετη ομάδα για τους σκοπούς της αξιολόγησης. Η επιβεβαίωση της έκθεσης διασφαλίστηκε με τη χρήση αξιόπιστων εργαλείων μέτρησης για τις διατροφικές συμπεριφορές. Το κριτήριο περί απουσίας της έκβασης κατά την έναρξη της μελέτης δεν πληρείται, δεδομένου ότι στην έρευνα αναφέρεται πως για πρώτη φορά η ύπαρξη ΜΑΑΝΗ αξιολογήθηκε στην ηλικία των 17 ετών και επομένως η έκβαση (η ΜΑΑΝΗ) δεν θα μπορούσε να είναι παρούσα κατά την έναρξη της έρευνας. Τα δεδομένα της έρευνας που αφορούν τις διατροφικές συμπεριφορές παρέχουν τη δυνατότητα για

σύγκριση μεταξύ των εφήβων που ανέπτυξαν και δεν ανέπτυξαν τη νόσο, με αποτέλεσμα να πληρείται το 5^ο κριτήριο. Το 6^ο κριτήριο αξιολόγησης των εκβάσεων επίσης πληρείται, δεδομένου ότι αξιολογήθηκαν με τη χρήση εργαστηριακών μετρήσεων υψηλής αξιοπιστίας. Το διάστημα παρακολούθησης επίσης αναφέρεται, ενώ μπορεί να θεωρηθεί και αρκετά ικανό, δεδομένου πως αφορούσε μία περίοδο τριών ετών. Με βάση τα παραπάνω, η συγκεκριμένη έρευνα λαμβάνει βαθμολογία 6 στα 8.

Η έρευνα των Janczyk et al. (2015) πληροί τα κριτήρια της αντιπροσωπευτικότητας, δεδομένου ότι οι συμμετέχοντες της έρευνας συγκεντρώθηκαν από παιδιατρικά τμήματα. Στο πλαίσιο της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης φαίνεται ότι πραγματοποιήθηκε με αποτελεσματικό τρόπο η επιλογή της ομάδας των εκτιθέμενων, δεδομένου ότι υπήρξε ικανή και αποτελεσματική τυχαιοποίηση. Επιπλέον, είναι βέβαιο ότι η έκθεση ήταν διακριτή μεταξύ των δύο ομάδων, λόγω της ίδιας της φύσης της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης. Η διασφάλιση της απουσίας της έκβασης κατά την εισαγωγή στη μελέτη είναι δεδομένη λόγω των αρχικών και τελικών μετρήσεων που χρησιμοποιήθηκαν. Η συγκρισιμότητα των δύο ομάδων είναι επίσης δεδομένη λόγω του σχεδιασμού της έρευνας. Οι εκβάσεις αξιολογήθηκαν κατά το πέρας της μελέτης και η παρακολούθηση έλαβε χώρα για 6 μήνες, διάστημα το οποίο αποτιμάται ως επαρκές. Ως εκ τούτου, το σύνολο των κριτηρίων πληρούνταν στη συγκεκριμένη έρευνα (8/8).

Στην έρευνα των Mager et al. (2015) το δείγμα των συμμετεχόντων ήταν αντιπροσωπευτικό, καθώς συγκεντρώθηκε από δημόσιες υπηρεσίες υγείας. Δεδομένου ότι επρόκειτο για τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διασφαλίστηκε η επιλογή της ομάδας των μη εκτιθέμενων και η επιβεβαίωση της έκθεσης, καθώς αφορούσε τη μία μόνο και των δύο ομάδων. Μέσω εργαστηριακών μετρήσεων και μετρήσεων των διατροφικών συμπεριφορών κατά την έναρξη της μελέτης διασφαλίστηκε η απουσία των εκβάσεων κατά την έναρξη της έρευνας. Η συγκρισιμότητα μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου διασφαλίστηκε με η χρήση κοινών μετρήσεων μεταξύ των δύο ομάδων. Οι εκβάσεις αξιολογήθηκαν κατά το τέλος της έρευνας με τρόπο κοινό και για τις δύο ομάδες. Υπήρχε διάστημα παρακολούθησης το οποίο ήταν 6 μήνες, με ενδιάμεση επίσης παρακολούθηση κατά τους 3 μήνες. Τα διαστήματα αυτά κρίνονται ως επαρκή για τη διαπίστωση τυχόν μεταβολών. Ως εκ τούτου, στη συγκεκριμένη έρευνα πληρείται το σύνολο των σχετικών κριτηρίων που αξιολογήθηκαν (8/8).

Στη μελέτη των Pacifico et al (2015) πληρείται το κριτήριο της αντιπροσωπευτικότητας, δεδομένου ότι οι συμμετέχοντες προέρχονταν από υπηρεσίες υγείας. Καθώς επρόκειτο για τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη πληρούνταν επίσης το κριτήριο επιλογής της ομάδας των μη εκτεθειμένων. Η επιβεβαίωση της έκθεσης ήταν επίσης διασφαλισμένη, δεδομένου ότι ορισμένοι εκ των συμμετεχόντων τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και άλλοι στην ομάδα ελέγχου. Η απουσία της έκβασης κατά την έναρξη της μελέτης διασφαλίστηκε με τη χρήση εργαστηριακών μετρήσεων στην αρχή και στο τέλος της έρευνας. Η συγκρισιμότητα των δεδομένων διασφαλίστηκε

με τη χρήση κοινών μετρήσεων και στις δύο ομάδες. Η αξιολόγηση των εκβάσεων διασφαλίστηκε με τη χρήση εργαστηριακών μετρήσεων υψηλής αξιοπιστίας. Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης ορίστηκε στους έξι μήνες, διάστημα το οποίο κρίνεται ικανό και επαρκές. Ως εκ τούτου, σε αυτή την έρευνα πληρείται το σύνολο των σχετικών κριτηρίων (8/8).

Στη μελέτη των Jin et al. (2014) πληρούταν η αντιπροσωπευτικότητα της ομάδας των εκτιθέμενων, δεδομένου ότι συγκεντρώθηκαν από υπηρεσίες υγείας. Κάτι ανάλογο ισχύει και για την ομάδα των μη εκτεθειμένων. Η επιβεβαίωση της έκθεσης διασφαλίστηκε με τη χορήγηση της παρέμβασης σε μία μόνο εκ των δύο ομάδων της έρευνας. Η απουσία της έκβασης κατά την έναρξη της μελέτης διασφαλίστηκε με πληθώρα μετρήσεων στην αρχή της έρευνας. Δεδομένου πως οι μετρήσεις αυτές ήταν κοινές μεταξύ των δύο ομάδων, διασφαλίστηκε η συγκρισιμότητα των δεδομένων. Οι εκβάσεις αξιολογήθηκαν με τη χρήση των εργαλείων μέτρησης κατά τρόπο κοινό για την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου. Στην έρευνα αυτή υπήρξε παρακολούθηση, η οποία ορίστηκε στις 4 εβδομάδες. Ωστόσο, το χρονικό διάστημα μπορεί να θεωρηθεί ως αρκετά μικρό. Ως εκ τούτου, πληρούνται Τα 7 εκ των 8 σχετικών κριτηρίων (8/8).

Στη μελέτη των Oddy et al. (2013) συμπεριλήφθησαν παιδιά και έφηβοι από μία ευρύτερη κοόρτη του γενικού πληθυσμού της χώρας. Ως εκ τούτου, διασφαλίζεται σε σημαντικό βαθμό η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. Στην έρευνα αυτή δεν υπήρξε ωστόσο μία διακριτή ομάδα μη εκτεθειμένων, με αποτέλεσμα να μην πληρείται το δεύτερο κριτήριο. Η έκθεση που μελετήθηκε αφορά τη δυτικού τύπου διαίτα, η οποία αξιολογήθηκε με τη χρήση σχετικών ερωτηματολογίων. Στην έρευνα φαίνεται να υπάρχει επιβεβαίωση της έκθεσης. Υπάρχει ωστόσο απουσία επίγνωσης περί της έκβασης κατά την έναρξη της έρευνας, καθώς δεν ήταν δεδομένη η απουσία της ΜΑΛΝΗ κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Τα δεδομένα ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των εφήβων που ανέπτυξαν και που δεν ανέπτυξαν τη νόσο, δεδομένου ότι υπήρχαν μετρήσεις κατά την αρχή και το τέλος της έρευνας κοινές για όλους τους συμμετέχοντες. Υπήρξε αξιολόγηση των εκβάσεων με κοινές μετρήσεις για όλους τους συμμετέχοντες. Το διάστημα παρακολούθησης ορίστηκε στα τρία χρόνια, διάστημα το οποίο κρίνεται επαρκές. Συνολικότερα, στη συγκεκριμένη έρευνα πληρούνταν τα πέντε από τα οκτώ κριτήρια (8/8).

Στη μελέτη των Cakir et al. (2016) δεν ήταν διασφαλισμένη η αντιπροσωπευτικότητα των τριών ομάδων της έρευνας. Ειδικότερα, στη συγκεκριμένη μελέτη υπήρχαν τρεις ομάδες, μία ομάδα παιδιών με ΜΑΛΝΗ που ήταν υπέρβαρα μία ομάδα παιδιών με ΜΑΛΝΗ που δεν ήταν υπέρβαρα και μία ομάδα υγιών παιδιών. Στην έρευνα δεν παρέχονται επαρκείς πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο συμπεριλήφθηκαν οι συμμετέχοντες των τριών ομάδων, με αποτέλεσμα να αμφισβητείται η αντιπροσωπευτικότητα των εκτιθέμενων και ο τρόπος επιλογής της ομάδας των μη εκτιθέμενων. Η επιβεβαίωση της έκθεσης είναι διασφαλισμένη, δεδομένου ότι χορηγήθηκε ένα αξιόπιστο εργαλείο μέτρησης για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή Διατροφή. Οι εκβάσεις της έρευνας αξιολογήθηκαν μεταξύ των ομάδων με τη χρήση εργαστηριακών μετρήσεων, κάτι που

διασφάλισε και την αξιοπιστία τους. Δεν υπήρχε χρονικό διάστημα παρακολούθησης λόγω του συγχρονικού χαρακτήρα της έρευνας, με αποτέλεσμα να μην πληρούνται τα δύο τελευταία κριτήρια. Συνολικότερα, στη συγκεκριμένη έρευνα πληρούνταν τα τέσσερα από τα οκτώ κριτήρια (8/8).

Στην έρευνα των Hamza et al. (2016) δεν είναι διασφαλισμένο το πως συμπεριλήφθηκαν οι συμμετέχοντες που δεν έπασχαν από τη νόσο. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι συμμετέχοντες που έπασχαν από τη νόσο συμπεριλήφθηκαν από υπηρεσίες υγείας. Δεν αναφέρονται ωστόσο πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίον συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα οι υγιείς συμμετέχοντες. Ως εκ τούτου, αν και πληρείται το κριτήριο περί αντιπροσωπευτικότητας των εκτιθέμενων, δεν πληρείται το κριτήριο για την επιλογή της ομάδας των υγιών συμμετεχόντων. Η επιβεβαίωση της έκθεσης διασφαλίστηκε με τη χρήση κλινικής αξιολόγησης και ημερήσιας αξιολόγησης της λήψης φρουκτόζης. Η απουσία της έκβασης κατά την έναρξη της μελέτης δεν θα μπορούσε να διασφαλιστεί λόγω του ίδιου του ερευνητικού σχεδιασμού που αφορά συγκριτική μελέτη. Ως εκ τούτου, η έκβαση υπήρχε ήδη πριν από την έναρξη της μελέτης. Τα δεδομένα ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων, δεδομένου ότι υπήρξαν κοινές μετρήσεις. Άλλωστε, αυτό επέτρεψε την αξιολόγηση των εκβάσεων, με αποτέλεσμα να πληρείται και το έκτο κριτήριο της έρευνας. Ωστόσο, τα δύο τελευταία κριτήρια δεν πληρούνταν, δεδομένου πως δεν υπήρχε προοπτική παρακολούθηση. Επομένως, στη συγκεκριμένη έρευνα πληρούνταν τα τέσσερα από τα οκτώ κριτήρια (8/8).

Στην έρευνα των Della Corte et al. (2017) είναι διασφαλισμένη η αντιπροσωπευτικότητα και των εκτεθειμένων και των μη εκτεθειμένων, δεδομένου ότι το σύνολο των συμμετεχόντων συμπεριλήφθηκε από υπηρεσίες υγείας. Η επιβεβαίωση της έκθεσης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση εργαλείων μέτρησης για τη Μεσογειακή Διατροφή. Η απουσία της έκβασης κατά την έναρξη της μελέτης δεν θα μπορούσε να πληρείται, δεδομένου ότι επρόκειτο για συγχρονική έρευνα. Τα δεδομένα ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των συμμετεχόντων που έπασχαν και δεν έπασχαν από τη νόσο, καθώς οι μετρήσεις ήταν κοινές. Οι εκβάσεις αξιολογήθηκαν μέσω εργαστηριακών μετρήσεων. Τα δύο τελευταία κριτήρια που αφορούσαν την παρακολούθηση δεν πληρούνταν, δεδομένου ότι η έρευνα ήταν συγχρονική. Ως εκ τούτου, πληρούνται 5 εκ των 8 κριτηρίων (8/8).

Στη μελέτη των Srahis et al. (2018) πληρούταν το κριτήριο περί αντιπροσωπευτικότητας της ομάδας των εκτεθειμένων και περί επιλογής της ομάδας των εκτεθειμένων, δεδομένου ότι επρόκειτο για μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε ασθενείς. Η επιβεβαίωση της έκθεσης είναι διασφαλισμένη, καθώς εφαρμόστηκε μία διαφορετική διατροφική παρέμβαση στην κάθε ομάδα. Η απουσία της έκβασης κατά την έναρξη της μελέτης διασφαλίστηκε με μετρήσεις πριν και μετά το πέρας της έρευνας. Η αξιολόγηση των εκβάσεων έλαβε χώρα με εργαστηριακές και ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Στη συγκεκριμένη έρευνα υπήρχε διάστημα παρακολούθησης, το οποίο ήταν έξι μήνες και κρίνεται ως επαρκές. Ως εκ τούτου, πληρούταν το σύνολο των σχετικών κριτηρίων (8/8).

Τέλος, στη μελέτη των Goss et al. (2020) πληρούνταν τα δύο πρώτα κριτήρια, δεδομένου ότι επρόκειτο για τυχαιοποιημένη κλινική σε δείγμα ασθενών που συγκεντρώθηκαν από υπηρεσίες υγείας. Η επιβεβαίωση της έκθεσης είναι επίσης διασφαλισμένη λόγω της διαφορετικής δίαιτας που ακολουθήθηκε στην κάθε ομάδα. Η απουσία της έκβασης κατά την έναρξη της μελέτης είναι επίσης διασφαλισμένη, δεδομένου ότι πραγματοποιήθηκαν συγκριτικές μετρήσεις στην αρχή και στο τέλος της έρευνας. Η συγκρισιμότητα διασφαλίζεται με τη χρήση κοινών μετρήσεων στις δύο αυτές χρονικές στιγμές. Οι εκβάσεις αξιολογήθηκαν μέσω εργαστηριακών και ανθρωπομετρικών δεικτών. Υπήρχε ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης, το οποίο όμως ήταν αρκετά μικρό, συγκεκριμένα 8 εβδομάδες. Επομένως, δεν πληρούταν μόνο το τελευταίο εκ των 8 κριτηρίων (8/8).

Πίνακας 3. Έλεγχος της αξιοπιστίας των μελετών σύμφωνα με την Κλίμακα Newcastle-Ottawa Scale												
	O'Sullivan et al., 2014	Janczyk et al., 2015	Mager et al., 2015	Pacifico et al., 2015	Jin et al., 2014	Oddy et al., 2013	Cakir et al., 2016	Hamza et al., 2016	Della Corte et al., 2017	Spahis et al., 2018	Schwimmer et al., 2019	Goss et al., 2020
Επιλογή												
Αντιπροσωπευτικότητα της ομάδας των εκτεθειμένων	•	•	•	•	•	○	○	○	•	○	•	•
Επιλογή της ομάδας των μη εκτεθειμένων	○	•	•	•	•	○	○	•	•	○	•	•
Επιβεβαίωση της έκθεσης	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Απουσία της έκβασης κατά την έναρξη της μελέτης	○	•	•	•	•	○	•	○	○	•	•	•
Συγκρισιμότητα	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	•
Έκβαση												
Αξιολόγηση εκβάσεων	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Διάστημα παρακολούθησης	•	•	•	•	•	•	○	○	○	•	•	•
Επάρκεια της χρονικής παρακολούθησης	•	•	•	•	○	•	○	○	○	•	•	○
Σύνολο	6 στα 8	8 στα 8	8 στα 8	8 στα 8	7 στα 8	5 στα 8	4 στα 8	4 στα 8	7 στα 8	5 στα 8	8 στα 8	7 στα 8

5. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με στόχο τον εντοπισμό ερευνών στις οποίες εξετάζεται η επίδραση της διατροφής στην ανάπτυξη και στην έκβαση της παιδιατρικής ΜΑΛΝΗ. Όπως διαπιστώνεται, η διαδικασία αναζήτησης δεδομένων οδήγησε σε 11 μελέτες οι οποίες εξέτασαν τη σχέση της διατροφής με την έκβαση της νόσου. Αντίθετα, μόλις σε μία έρευνα έχει εξεταστεί η διατροφή σε σχέση με την ανάπτυξη της νόσου. κατά συνέπεια ενώ μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της διατροφής στην πρόοδο της νόσου, δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της διατροφής στην ανάπτυξη αυτής.

Αρχικώς, ένα θετικά αποτιμώμενο στοιχείο αφορά τον ερευνητικό σχεδιασμό των μελετών οι οποίες εξέτασαν την επίδραση στην ανάπτυξη της νόσου, δεδομένου ότι επρόκειτο κυρίως για τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Από μεθοδολογικής απόψεως, οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες θεωρούνται ο ασφαλέστερος τρόπος για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις σχέσεις αιτίου και αιτιατού δύο μεταβλητών (Aschengrau and Seage, 2012). Μπορεί επομένως να θεωρηθεί πως η εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά τις επιδράσεις της διατροφής για την πρόοδο της νόσου είναι εφικτή λόγω του μεγάλου αριθμού ερευνών που εντάχθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και του μεθοδολογικού σχεδιασμού αυτών.

Με βάση τις έρευνες οι οποίες εντάχθηκαν στην ανασκόπηση, φαίνεται ότι η Μεσογειακή Διατροφή αποτελεί μία αποτελεσματική παρέμβαση για τη βελτίωση της προόδου της νόσου. Κάτι τέτοιο διαπιστώνεται μέσω ερευνών δύο διαφορετικών κατηγοριών. Η πρώτη αφορά μελέτες στις οποίες εξετάστηκε συγκεκριμένα η επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής, όπως για παράδειγμα αυτή των Cakir et al (2016), στην οποία διαπιστώθηκε πως τα παιδιά με ΜΑΛΝΗ είχαν χαμηλότερη συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή, κάτι που ενδεχομένως να συμβάλει στην ίδια την ανάπτυξη της νόσου. Ο δεύτερος τρόπος με τον οποίο μπορεί να ενισχυθεί η διαπίστωση αυτή αφορά την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων σε παιδιά με ΜΑΛΝΗ. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη των Sprahivs et al (2018), όπου μετά τη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων διαπιστώθηκε βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των παιδιών με ΜΑΛΝΗ. Πρόκειται συνεπώς για μελέτες οι οποίες οδηγούν στη διαπίστωση πως η Μεσογειακή Διατροφή συνεπάγεται σημαντικά ευεργετήματα για τα παιδιά με ΜΑΛΝΗ, δεδομένου πως τα ω-3 λιπαρά οξέα αποτελούν δομικό στοιχείο της Μεσογειακής Διατροφής (Urquiaga et al., 2017). Σχετικές με αυτή την κατηγορία μπορούν να θεωρηθούν και οι

έρευνες που αναδεικνύουν μία γενικότερη αρνητική επίδραση της δυτικού τύπου διατροφής στην πρόγνωση της νόσου όπως για παράδειγμα αυτή των Oddy et al. (2013).

Μία δεύτερη κατηγορία ερευνών αφορά αυτές που εξέτασαν την επίδραση της φρουκτόζης. Σε αυτή την κατηγορία εντάσσονται οι μελέτες των Jin et al (2014) και των Hamza et al. (2016). Επιπλέον, και η έρευνα των O'Sullivan et al. (2014) ανέδειξε την αρνητική επίδραση που συνεπάγεται η φρουκτόζη, παρότι αυτή αποτελεί και τη μόνη έρευνα στην οποία μελετήθηκε η επίδραση ως προς την ανάπτυξη της νόσου και όχι ως προς την έκβαση αυτής. Πρόκειται συνεπώς για μία εν γένει αρνητική επίδραση της φρουκτόζης, που αναδεικνύεται μέσα από αυτές τις μελέτες.

Επιπλέον, μία άλλη κατηγορία ερευνών αφορά αυτές στις οποίες εξετάστηκε ο περιορισμός διαφόρων τροφίμων ή συστατικών, με στόχο την τροποποίηση της πορείας της νόσου. Πρόκειται επομένως για έρευνες οι οποίες εξετάζουν την επίδραση που θα μπορούσε να έχει μία χαμηλότερη προσλαμβανόμενη ποσότητα κάποιου συστατικού. Στις έρευνες αυτές εντάσσονται η μελέτη των Schwimmer et al (2019), όπου εξετάστηκε ο περιορισμός της ζάχαρης και η μελέτη των Goss et al (2020) στην οποία εξετάστηκε συγκριτικά ο περιορισμός των υδατανθράκων και ο περιορισμός των λιπαρών. Στην πρώτη έρευνα διαπιστώθηκε ευεργετική επίδραση της μείωσης της ζάχαρης στα επίπεδα ηπατικής στεάτωσης και στη δεύτερη έρευνα διαπιστώθηκε ότι ο περιορισμός των υδατανθράκων έχει σημαντικότερη επίδραση στη μείωση της ηπατικής στεάτωσης σε σχέση με τον περιορισμό των λιπαρών στη διατροφή. Ασφαλώς, το γεγονός ότι οι έρευνες αυτές είναι μόλις δύο και ότι εξετάζουν διαφορετικές μεταξύ τους παραμέτρους, δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη μείωση πρόσληψης ενέργειας από συγκεκριμένες πηγές με στόχο τη διαφοροποίηση των εκβάσεων της νόσου.

Συνολικότερα, η παρούσα μελέτη αναδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της διατροφής στην πρόγνωση της ΜΑΑΝΗ κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, δεδομένου ότι στο σύνολο των ερευνών που εντάχθηκαν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις της διατροφής με κλινικές παραμέτρους της νόσου. Ως εκ τούτου, φαίνεται πως η διατροφή έχει έναν εν γένει κεντρικό και ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της ΜΑΑΝΗ στην παιδική και εφηβική ηλικία.

Όπως αναφέρεται και ανωτέρω, η παρούσα μελέτη διακρίνεται από το θετικό της ανάλυσης πολλών ερευνών που αφορούν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Ένα δεύτερο θετικά αποτιμώμενο χαρακτηριστικό αφορά την ετερογένεια των πολιτισμικών πλαισίων στα οποία έχουν διεξαχθεί σχετικές μελέτες. Ενδεικτικό είναι πως στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται έρευνες που έχουν διεξαχθεί και στις πέντε ηπείρους, με αποτέλεσμα να υπάρχει δυνατότητα για εξαγωγή συμπερασμάτων από διαφορετικά πολιτισμικά πλαίσια. Επειδή οι μελέτες που

συμπεριλήφθησαν προήλθαν από διάφορα κράτη, οι παράγοντες του πολιτισμικού πλαισίου και της φυλής δε φαίνεται να επηρεάζουν τα εξαχθέντα συμπεράσματα. Ως εκ τούτου, οι διαπιστώσεις της συγκεκριμένης μελέτης είναι ανεξάρτητες από παράγοντες όπως η φυλή και οι πολιτισμικές νόρμες της εκάστοτε ομάδας συμμετεχόντων.

Παρά τα ανωτέρω, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί, οι οποίοι είναι αναγκαίο να επισημανθούν. Αρχικώς, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3, ορισμένες μελέτες είχαν αρκετά χαμηλές τιμές μεθοδολογικής αξιοπιστίας. Για το λόγο αυτό, η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων παρεμποδίζεται από τη χαμηλή μεθοδολογική αξιοπιστία ορισμένων μελετών. Επιπλέον, μόνο μία έρευνα μελέτησε την επίδραση στην ανάπτυξη της νόσου, κάτι που αδυνατεί να οδηγήσει στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Ένας άλλος πολύ βασικός περιορισμός αφορά τον μικρό αριθμό ερευνών που εξέτασαν την επίδραση της διατροφής στην ανάπτυξη και πορεία της ΜΑΣ. Η στόχευση της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης ήταν διττή, δεδομένου ότι επεδίωκε να μελετήσει τόσο την επίδραση της διατροφής στην ΜΑΛΝΗ, όσο και την επίδραση της διατροφής στην ΜΑΣ. Ωστόσο, οι 11 εκ των 12 ερευνών αφορούσαν τη ΜΑΛΝΗ και μόλις 1 έρευνα αφορούσε τη ΜΑΣ. Αν και αναμενόμενα θα υπάρχει μια θετική επίδραση στη ΜΑΣ δεδομένου πως υπάρχει θετική επίδραση στην κλινική εικόνα της ΜΑΛΝΗ, κάτι τέτοιο δεν διαπιστώνεται άμεσα από τις 11 αυτές έρευνες.

Με βάση τη στόχευση, τα αποτελέσματα και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης μπορεί να πραγματοποιηθεί και μία σειρά προτάσεων για μελλοντική έρευνα. Είναι αναγκαία η διεξαγωγή επιπρόσθετων μελετών με μεγαλύτερη μεθοδολογική αξιοπιστία και ιδίως μελετών που να επικεντρώνονται στη διερεύνηση της επίδρασης της διατροφής στην ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ αλλά και της ΜΑΣ. Η διεξαγωγή βέβαια προοπτικών μελετών στις οποίες να αναμένεται η ανάπτυξη ενός νοσήματος είναι αρκετά δύσκολη, χρονοβόρα και συνεπάγεται υψηλό κόστος (Aschengrau & Seage, 2012).. Παρ' όλα αυτά, η ανάπτυξη της ΜΑΛΝΗ θα μπορούσε να ενταχθεί στα πλαίσια μεγάλων προοπτικών μελετών που θα εξετάζουν την ανάπτυξη διαφόρων νοσημάτων στην παιδική και εφηβική ηλικία σε σχέση με διατροφικούς παράγοντες.

Η βασικότερη πρόταση που απορρέει από τους περιορισμούς της μελέτης έχει να κάνει με τη διεξαγωγή ερευνών που να εστιάζουν συγκεκριμένα στη ΜΑΣ. Πράγματι, με βάση τις διαπιστώσεις της παρούσας μελέτης δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα περί της επίδρασης της διατροφής στην πρόληψη και έκβαση της παιδιατρικής ΜΑΣ, καθώς μόλις μία έρευνα επικεντρώθηκε στο συγκεκριμένο ζήτημα. Επομένως, απαιτούνται επιπρόσθετες έρευνες για τη διερεύνηση του σχετικού ζητήματος.

Μία ακόμα πρόταση για τη μελλοντική έρευνα έχει να κάνει με τη μελέτη του γενικότερου τρόπου ζωής ως συνάρτηση της ανάπτυξης και πρόγνωσης της νόσου στα παιδιά. Στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της διατροφής σε σχέση με την ανάπτυξη και έκβαση της νόσου. Ωστόσο, διάφορες έρευνες οι οποίες αποκλείστηκαν κατά τη διαδικασία διαλογής των μελετών εξέταζαν γενικότερα τον τρόπο ζωής και τις συμπεριφορές υγείας ως συνάρτηση της ανάπτυξης της νόσου. Φαίνεται μάλιστα με βάση το βιοσυμπεριφορικό μοντέλο πως παράγοντες όπως η υγιεινή διατροφή, η επάρκεια και η ποιότητα ύπνου, η διαχείριση του στρες και η φυσική άσκηση αλληλεπιδρούν μεταβάλλοντας σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη και έκβαση των χρόνιων νοσημάτων (Baum and Posluszny, 1999). Έτσι, με αφετηρία τις αρχικές αυτές διαπιστώσεις περί επίδρασης της διατροφής στην ανάπτυξη της νόσου θα μπορούσε να μελετηθεί η επίδραση των γενικότερων μοντέλων συμπεριφορών υγείας και υγιεινών προτύπων στην ανάπτυξη και έκβαση της ΜΑΛΝΗ στα παιδιά και στους εφήβους.

Τέλος, με βάση τα παραπάνω, μπορεί να πραγματοποιηθεί και μία σειρά προτάσεων για την κλινική πρακτική. Σε επίπεδο κλινικής πρακτικής μπορεί να θεωρηθεί ότι η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής, καθώς και η μείωση της πρόσληψης φρουκτόζης, θα μπορούσαν να έχουν θετικές επιδράσεις στην πρόγνωση της νόσου. Κατά συνέπεια, οι επαγγελματίες υγείας οι οποίοι παρέχουν υπηρεσίες σε παιδιά με ΜΑΛΝΗ μπορούν να θέσουν ως σημαντική προτεραιότητα τη συμβουλευτική διατροφής με βάση αυτές τις κατευθύνσεις. Μία δεύτερη πρόταση για την κλινική πρακτική έχει να κάνει με την ενίσχυση της δυνατότητας των επαγγελματιών υγείας να παρέχουν συμβουλευτικές υπηρεσίες σχετικά με τη διατροφή προς τα παιδιά και τους εφήβους με ΜΑΛΝΗ και τους γονείς τους. Μάλιστα, στην Ελλάδα φαίνεται πως η γνώση των ιατρών σχετικά με ζητήματα που αφορούν τη διατροφή είναι αρκετά περιορισμένη (Grammatikopoulou et al., 2019). Κατά συνέπεια, είναι αναγκαία σε επίπεδο συστήματος υγείας η ενίσχυση των γνώσεων και δεξιοτήτων των ιατρών και ιδίως των παιδιάτρων σε ζητήματα που αφορούν τη διατροφή, προκειμένου να μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της υγείας των παιδιών και εφήβων με ΜΑΛΝΗ.

Συμπερασματικά, φαίνεται πως η Μεσογειακή Διατροφή ενδεχομένως να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην τροποποίηση της έκβασης της ΜΑΛΝΗ. Επιπλέον, φαντάζει επιβεβλημένος ο περιορισμός της φρουκτόζης, που συνδέονται με αρνητικές εκφράσεις της νόσου. Τέλος, αναγκαία είναι και η μείωση της ζάχαρης και των υδατανθράκων, καθώς κάτι τέτοιο ενδεχομένως να οδηγεί σε θετικότερες επιδράσεις για την υγεία των παιδιών, παρότι δεν υπάρχουν τόσα στοιχεία για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων περί αυτού.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Abenavoli, L., Milic, N., Peta, V., Alfieri, F., De Lorenzo, A. and Bellentani, S. (2014). Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(45), pp. 16831.
- Ahmed, K. M., & Al Dhubaib, B. (2011). Zotero: A bibliographic assistant to researcher. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 2(4), pp. 303.
- Al Attar, A., Antaramian, A. and Nouredin, M. (2021). Review of galectin-3 inhibitors in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(4), pp. 457-464.
- Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P., Lawlor, D. A. and Fraser, A. (2015). The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(10), e0140908.
- Angulo, P., Kleiner, D. E., Dam-Larsen, S., et al. (2015). Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 149(2), pp. 389-397.
- Armstrong, M. J., Gaunt, P., Aithal, G. P., et al. (2016). Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*, 387(10019), pp. 679-690.
- Aschengrau, A., and Seage, G.R. (2012). *Essentials of Epidemiology in Public Health, Third Edition*. NY: Jones & Bartlett Learning.
- Baum, A. and Posluszny, D. M. (1999). Health psychology: mapping biobehavioral contributions to health and illness. *Annual review of psychology*, 50(1), pp. 137-163.
- Bouret, S., Levin, B. E. and Ozanne, S. E. (2015). Gene-environment interactions controlling energy and glucose homeostasis and the developmental origins of obesity. *Physiological reviews*, 95(1), pp. 47-82.
- Boursier, J., Vergniol, J., Guillet, A., et al. (2016). Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 65(3), pp. 570-578.
- Brecelj, J and Orel, R. (2021). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Medicina*, 57(7), pp. 719.

Bruce, K. D., Cagampang, F. R., Argenton, M., et al. (2009). Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology*, 50(6), pp. 1796-1808.

Brumbaugh, D. E. and Friedman, J. E. (2014). Developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatric research*, 75(1), pp. 140-147.

Brumbaugh, D. E., Tarse, P., Cree-Green, M., et al. (2013). Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *The Journal of pediatrics*, 162(5), pp. 930-936.

Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Wilson, L. A., Unalp, A., Behling, C. E., Lavine, J. E. and Neuschwander-Tetri, B. A. (2009). NASH Clinical Research Network A list of members of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network can be found in the Appendix. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*, 49(3), pp. 809-820.

Burton, B. K., Balwani, M., Feillet, F., et al. (2015). A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 373(11), pp. 1010-1020.

Burton, B. K., Deegan, P. B., Enns, G. M., et al. (2015). Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 61(6), pp. 619.

Byrne, C. D. and Targher, G. (2015). NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology*, 62(1), pp. 47-64.

Cakir, M., Akbulut, U. E. and Okten, A. (2016). Association between adherence to the mediterranean diet and presence of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Childhood Obesity*, 12(4), pp. 279-285.

Cassinotto, C., Boursier, J., de Lédinghen, V., et al. (2016). Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*, 63(6), pp. 1817-1827.

Clària, J., González-Pérez, A., López-Vicario, C., Rius, B. and Titos, E. (2011). New insights into the role of macrophages in adipose tissue inflammation and Fatty liver disease: modulation by endogenous omega-3 Fatty Acid-derived lipid mediators. *Frontiers in immunology*, 2, pp. 49.

Crescenzo, R., Bianco, F., Falcone, I., Coppola, P., Liverini, G. and Iossa, S. (2013). Increased hepatic de novo lipogenesis and mitochondrial efficiency in a model of obesity induced by diets rich in fructose. *European journal of nutrition*, 52(2), pp. 537-545.

Cui, J., Philo, L., Nguyen, P., et al. (2016). Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Journal of hepatology*, 65(2), pp. 369-376.

Cusi, K. (2012). Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 142(4), pp. 711-725.

Cusi, K., Orsak, B., Bril, F., et al. (2016). Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 165(5), pp. 305-315.

Δαρβίρη, Χ. (2009). *Προαγωγή Υγείας*. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Νοσηλευτική βιβλιοθήκη: Αθήνα.

Della Corte, C., Mosca, A., Vania, A., Alterio, A., Iasevoli, S. and Nobili, V. (2017). Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition*, 39, pp. 8-14.

Dongiovanni, P., Donati, B., Fares, R., Lombardi, R., Mancina, R. M., Romeo, S. and Valenti, L. (2013). PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(41), pp. 6969.

Dongiovanni, P., Fracanzani, A. L., Fargion, S. and Valenti, L. (2011). Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *Journal of hepatology*, 55(4), pp. 920-932.

Dongiovanni, P., Petta, S., Maglio, C., et al. (2015). Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*, 61(2), pp. 506-514.

Dongiovanni, P., and Valenti, L. (2016). Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 65(8), pp. 1026-1037.

Dulai, P. S., Singh, S., Patel, J. et al. (2017). Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 65(5), pp. 1557-1565.

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). EASL-

EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 64, pp. 1388–402

Elizabeth, L. Y. and Schwimmer, J. B. (2021). Epidemiology of Pediatric nonalcoholic Fatty liver Disease. *Clinical Liver Disease*, 17(3), pp. 196.

European Association For The Study Of The Liver. (2012). EASL clinical practice guidelines: Wilson’s disease. *Journal of hepatology*, 56(3), pp. 671-685.

Ekstedt, M., Hagström, H., Nasr, P., Fredrikson, M., Stål, P., Kechagias, S. and Hultcrantz, R. (2015). Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*, 61(5), pp. 1547-1554.

Ertunc, M. E. and Hotamfisligil, G. S. (2016). Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *Journal of lipid research*, 57(12), pp. 2099-2114.

Fang, Y. L., Chen, H., Wang, C. L. and 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), pp. 2974.

Feldman, A., Eder, S. K., Felder, T. K., et al. (2017). Clinical and metabolic characterization of lean Caucasian subjects with non-alcoholic fatty liver. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 112(1), pp. 102-110.

Feldstein, A. E., Charatcharoenwitthaya, P., Treeprasertsuk, S., Benson, J. T., Enders, F. B. and Angulo, P. (2009). The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*, 58(11), pp. 1538-1544.

Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M. and Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature medicine*, 24(7), pp. 908-922.

Gaggini, M., Morelli, M., Buzzigoli, E., DeFronzo, R. A., Bugianesi, E. and Gastaldelli, A. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, 5(5), pp. 1544-1560.

Goh, G. B. B. and McCullough, A. J. (2016). Natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*, 61(5), pp. 1226-1233.

Goss, A. M., Dowla, S., Pendergrass, M., et al. (2020). Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial. *Pediatric obesity*, 15(7), pp. 12630.

- Grammatikopoulou, M. G., Katsouda, A., Lekka, K., et al. (2019). Is continuing medical education sufficient? Assessing the clinical nutrition knowledge of medical doctors. *Nutrition*, 57, pp. 69-73.
- Hagström, H., Nasr, P., Ekstedt, M., Hammar, U., Stål, P., Hultcrantz, R. and Kechagias, S. (2017). Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *Journal of hepatology*, 67(6), pp. 1265-1273.
- Hamza, R. T., Ahmed, A. Y., Rezk, D. G. and Hamed, A. I. (2016). Dietary fructose intake in obese children and adolescents: relation to procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(12), pp. 1345-1352.
- Hirsova, P., Ibrabim, S. H., Gores, G. J. and Malhi, H. (2016). Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis [S]. *Journal of lipid research*, 57(10), pp. 1758-1770.
- Huang, T., Behary, J. and Zekry, A. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Internal medicine journal*, 50(9), pp. 1038-1047.
- Janczyk, W., Lebensztejn, D., Wierzbicka-Rucińska, A., Mazur, A., Neuhoff-Murawska, J., Matusik, P. and Socha, P. (2015). Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics*, 166(6), pp. 1358-1363.
- Janssen, F., Bardoutsos, A., and Vidra, N. (2020). Obesity prevalence in the long-term future in 18 European countries and in the USA. *Obesity facts*, 13(5), pp. 514-527.
- Jin, R., Welsh, J. A., Le, N. A., Holzberg, J., Sharma, P., Martin, D. R. and Vos, M. B. (2014). Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients*, 6(8), pp. 3187-3201.
- Καραδήμας, Ε. (2005). *Ψυχολογία της Υγείας: Θεωρία και Κλινική Πράξη*. Αθήνα: Εκδόσεις Τυπωθήτω.
- Kleiner, D. E., Brunt, E. M., Van Natta, M., et al. (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 41(6), pp. 1313-1321.

- Ko, J. S., Yoon, J. M., Yang, H. R., et al. (2009). Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Digestive diseases and sciences*, 54(10), pp. 2225-2230.
- Koehler, E. M., Plompen, E. P., Schouten, J. N., et al. (2016). Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology*, 63(1), pp. 138-147.
- Kozlitina, J., Smagris, E., Stender, S., et al. (2014). Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, 46(4), pp. 352-356.
- Kwok, R., Choi, K. C., Wong, G. L. H., et al. (2016). Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*, 65(8), pp. 1359-1368.
- Lavin-Plaza, B., Jaubert, O., Prieto, C., Phinikaridou, A. and Botnar, R. (2020). Non-invasive characterisation of non-alcoholic fatty liver disease by MRI. *Atherosclerosis*, 315, pp. 46.
- Lavine, J. E., Schwimmer, J. B., Van Natta, M. L., et al. (2011). Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *Jama*, 305(16), pp. 1659-1668.
- Loomba, R., Quehenberger, O., Armando, A. and Dennis, E. A. (2015). Polyunsaturated fatty acid metabolites as novel lipidomic biomarkers for noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of lipid research*, 56(1), pp. 185-192.
- Liyanagedera, S., Williams, R. P., Veraldi, S., Nobili, V. and Mann, J. P. (2017). The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. *Expert review of clinical pharmacology*, 10(11), pp. 1225-1237.
- Macko, S. A., Engel, M. H., Andrusevich, V., Lubec, G., O'Connell, T. C. and Hedges, R. E. (1999). Documenting the diet in ancient human populations through stable isotope analysis of hair. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354(1379), pp. 65-76.
- Mager, D. R., Iñiguez, I. R., Gilmour, S. and Yap, J. (2015). The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 39(1), pp. 73-84.

- Mak, C. M., Lam, C. W. and Tam, S. (2008). Diagnostic accuracy of serum ceruloplasmin in Wilson disease: determination of sensitivity and specificity by ROC curve analysis among ATP7B-genotyped subjects. *Clinical chemistry*, 54(8), pp. 1356-1362.
- Mancina, R. M., Dongiovanni, P., Petta, S., et al. (2016). The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*, 150(5), pp. 1219-1230.
- Mann, J. P., Valenti, L., Scorletti, E., Byrne, C. D. and Nobili, V. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Seminars in liver disease*, 38 (1), pp. 1-13.
- Mann, J. P., Vito, R. D., Mosca, A., et al. (2016). Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 63(3), pp. 745-753.
- Mencin, A. A. and Lavine, J. E. (2011). Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14(2), pp. 151-157.
- Michel, M. and Schattenberg, J. M. (2020). Effectiveness of lifestyle interventions in NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease)–how are clinical trials affected?. *Expert opinion on investigational drugs*, 29(2), pp. 93-97.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., and Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS med*, 6(7), pp. e1000097.
- Molleston, J. P., White, F., Teckman, J., & Fitzgerald, J. F. (2002). Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *The American journal of gastroenterology*, 97(9), pp. 2460-2462.
- Natarajan, Y., Kramer, J. R., Yu, X., Li, L., Thrift, A. P., El-Serag, H. B., and Kanwal, F. (2020). Risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in patients with NAFLD and normal liver enzymes. *Hepatology*, 72(4), pp. 1242-1252.
- Neuschwander-Tetri, B. A. (2010). Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*, 52(2), pp. 774-788.
- Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Sanyal, A. J., et al. (2015). Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 385(9972), pp. 956-965.

- Newsome, P. N., Buchholtz, K., Cusi, K., et al. (2021). A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 384(12), pp. 1113-1124.
- Nobili, V., Liccardo, D., Bedogni, G., et al. (2014). Influence of dietary pattern, physical activity, and I148M PNPLA3 on steatosis severity in at-risk adolescents. *Genes & nutrition*, 9(3), pp. 1-7.
- Nobili, V., Manco, M., Devito, R., et al. (2008). Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 48(1), pp. 119-128.
- Nobili, V., Marcellini, M., Marchesini, G., Vanni, E., Manco, M., Villani, A. and Bugianesi, E. (2007). Intrauterine growth retardation, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Diabetes care*, 30(10), pp. 2638-2640.
- Nobili, V., Svegliati-Baroni, G., Alisi, A., Miele, L., Valenti, L. and Vajro, P. (2013). A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *Journal of hepatology*, 58(6), pp. 1218-1229.
- Oddy, W. H., Herbison, C. E., Jacoby, P., et al. (2013). The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 108(5), pp. 778-785.
- Orci, L. A., Gariani, K., Oldani, G., Delaune, V., Morel, P. and Toso, C. (2016). Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 14(10), pp. 1398-1411.
- O'Sullivan, T. A., Oddy, W. H., Bremner, A. P., et al. (2014). Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(5), pp. 624-631.
- Pacifico, L., Bonci, E., Di Martino, M., Versacci, P., Andreoli, G., Silvestri, L. M. and Chiesa, C. (2015). A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(8), pp. 734-741.
- Pacifico, L., Poggiogalle, E., Cantisani, V., Menichini, G., Ricci, P., Ferraro, F. and Chiesa, C. (2010). Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory challenge. *World journal of hepatology*, 2(7), pp. 275.

- Parker, V. E. and Semple, R. K. (2013). Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *European journal of endocrinology*, 169(4), pp.71-80.
- Ratziu, V. (2016). Novel pharmacotherapy options for NASH. *Digestive diseases and sciences*, 61(5), pp. 1398-1405.
- Ratziu, V., Bedossa, P., Francque, S. M., et al. (2014). Lack of efficacy of an inhibitor of PDE4 in phase 1 and 2 trials of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(10), pp. 1724-1730.
- Ratziu, V., Harrison, S. A., Francque, S., et al. (2016). Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator- activated receptor- α and- δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*, 150(5), pp. 1147-1159.
- Reeves, H. L., Zaki, M. Y. and Day, C. P. (2016). Hepatocellular carcinoma in obesity, type 2 diabetes, and NAFLD. *Digestive diseases and sciences*, 61(5), pp. 1234-1245.
- Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., et al. (2008). Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*, 40(12), pp. 1461-1465.
- Ryś, P., Władysiuk, M., Skrzekowska-Baran, I. and Malecki, M. (2009). Review articles, systematic reviews and meta-analyses: which can be trusted?. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 119(3), pp. 148-156.
- Salomone, F., Sharaiha, R. Z. and Boškoski, I. (2020). Endoscopic bariatric and metabolic therapies for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and perspectives. *Liver International*, 40(6), pp. 1262-1268.
- Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., et al. (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 362(18), pp. 1675-1685.
- Sanyal, A. J., Friedman, S. L., McCullough, A. J. and Dimick-Santos, L. (2015). Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-US Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*, 61(4), pp. 1392-1405.
- Sanyal, A., Ratziu, V., Harrison, S., et al. (2016). Cenicriviroc placebo for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis: Results from the year 1 primary analysis of the phase 2b CENTAUR study. *Hepatology*, 2016, pp. 64.

Santoro, N., Savoye, M., Kim, G., Marotto, K., Shaw, M. M., Pierpont, B. and Caprio, S. (2012a). Hepatic fat accumulation is modulated by the interaction between the rs738409 variant in the PNPLA3 gene and the dietary omega6/omega3 PUFA intake. *PLoS One*, 7(5), pp. 37827.

Santoro, N., Zhang, C. K., Zhao, H., et al. (2012b). Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*, 55(3), pp. 781-789.

Schneiderman, N., Antoni, M. H., Saab, P. G. and Ironson, G. (2001). Health psychology: psychosocial and biobehavioral aspects of chronic disease management. *Annual review of psychology*, 52(1), pp. 555-580.

Schwarz, J. M., Noworolski, S. M., Erkin-Cakmak, A., et al. (2017). Effects of dietary fructose restriction on liver fat, de novo lipogenesis, and insulin kinetics in children with obesity. *Gastroenterology*, 153(3), pp. 743-752.

Schwimmer, J. B., McGreal, N., Deutsch, R., Finegold, M. J. and Lavine, J. E. (2005a). Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*, 115(5), pp. 561-565.

Schwimmer, J. B., Behling, C., Newbury, R., Deutsch, R., Nievergelt, C., Schork, N. J. and Lavine, J. E. (2005b). Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 42(3), pp. 641-649.

Schwimmer, J. B., Deutsch, R., Kahen, T., Lavine, J. E., Stanley, C. and Behling, C. (2006). Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 118(4), pp. 1388-1393.

Schwimmer, J. B., Ugalde-Nicalo, P., Welsh, J. A., et al. (2019). Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. *Jama*, 321(3), pp. 256-265.

Selvakumar, P. K. C., Kabbany, M. N., Lopez, R., Tozzi, G., Alisi, A., Alkhoury, N. and Nobili, V. (2016). Reduced lysosomal acid lipase activity—A potential role in the pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease in pediatric patients. *Digestive and Liver Disease*, 48(8), pp. 909-913.

Serdula, M. K., Ivery, D., Coates, R. J., Freedman, D. S., Williamson, D. F. and Byers, T. (1993). Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Preventive medicine*, 22(2), pp. 167-177.

- Singh, S., Allen, A. M., Wang, Z., Prokop, L. J., Murad, M. H. and Loomba, R. (2015). Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 13(4), pp. 643-654.
- Skiadas, P. K. and Lascaratos, J. G. (2001). Dietetics in ancient Greek philosophy: Plato's concepts of healthy diet. *European journal of clinical nutrition*, 55(7), pp. 532.
- Skoien, R., Richardson, M. M., Jonsson, J. R., et al. (2013). Heterogeneity of fibrosis patterns in non-alcoholic fatty liver disease supports the presence of multiple fibrogenic pathways. *Liver International*, 33(4), pp. 624-632.
- Spahis, S., Alvarez, F., Ahmed, N., et al. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease severity and metabolic complications in obese children: Impact of omega-3 fatty acids. *The Journal of nutritional biochemistry*, 58, pp. 28-36.
- Sun, C., Fan, J. G. and Qiao, L. (2015). Potential epigenetic mechanism in non-alcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 16(3), pp. 5161-5179.
- Suomela, E., Oikonen, M., Pitkänen, N., et al. (2016). Childhood predictors of adult fatty liver. The cardiovascular risk in Young Finns Study. *Journal of hepatology*, 65(4), pp. 784-790.
- Takahashi, Y., Inui, A., Fujisawa, T., Takikawa, H. and Fukusato, T. (2011). Histopathological characteristics of non-alcoholic fatty liver disease in children: Comparison with adult cases. *Hepatology Research*, 41(11), pp. 1066-1074.
- Unalp-Arida, A. and Ruhl, C. E. (2016). Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the US population. *Hepatology*, 63(4), pp. 1170-1183.
- Urquiaga, I., Echeverria, G., Dussaillant, C. and Rigotti, A. (2017). Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet. *Revista medica de Chile*, 145(1), pp. 85-95.
- Vajro, P., Lenta, S., Socha, P., et al. (2012). Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 54(5), pp. 700-713.
- Valenti, L., Bugianesi, E., Pajvani, U. and Targher, G. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes?. *Liver International*, 36(11), pp. 1563-1579.
- Van Name, M. A., Savoye, M., Chick, J. M., et al. (2020). A low ω -6 to ω -3 PUFA ratio (n-6: N-3 PUFA) diet to treat fatty liver disease in obese youth. *The Journal of nutrition*, 150(9), pp. 2314-2321.

Vos, M. B., Kimmons, J. E., Gillespie, C., Welsh, J. and Blanck, H. M. (2008). Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Medscape Journal of Medicine*, 10(7), pp. 160.

Wells, G. A., Tugwell, P., O'Connell, D., Welch, V., Peterson, J., Shea, B. and Losos, M. (2015). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses*. Available at: <https://www.scienceopen.com/document?vid=54b48470-4655-4081-b5d4-e8ebe8d1792e>

Τελευταία πρόσβαση: 14.05.2020

Wong, R. J., Aguilar, M., Cheung, R., Perumpail, R. B., Harrison, S. A., Younossi, Z. M. and Ahmed, A. (2015). Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, 148(3), pp. 547-555.

Wree, A., Mehal, W. Z. and Feldstein, A. E. (2016). Targeting cell death and sterile inflammation loop for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. In *Seminars in liver disease*, 36(1), pp. 27-36.

Younossi, Z. M., Blissett, D., Blissett, R., et al. (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, 64(5), pp. 1577-1586.

Zein, C. O., Yerian, L. M., Gogate, P., Lopez, R., Kirwan, J. P., Feldstein, A. E. and McCullough, A. J. (2011). Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*, 54(5), pp. 1610-1619.

Zhou, Y., Orešič, M., Leivonen, M., et al. (2016). Noninvasive detection of nonalcoholic steatohepatitis using clinical markers and circulating levels of lipids and metabolites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(10), pp. 1463-1472.