

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby u dzieci

ebook.ecog-obesity.eu/pl/niealkoholowa-stluszczeniowa-choroba-watroby-u-dzieci



Valerio Nobili

“Bambino Gesù” Szpital Dziecięcy P. z zle Sant’Onofrio, 4, 00165, Rzym Włochy
Telefon: 0039 06/68592807 / Fax: 06/68592807

Redakcja i tłumaczenie polskiego wydania:
Aleksandra Kędzior, Ewa Gramatyka-Drażek, prof. Artur Mazur

Szczególne podziękowania za pomoc w tłumaczeniu dla grupy studentów Wydziału Lekarskiego
Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Wprowadzenie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest obecnie jedną z głównych przyczyn przewlekłej choroby wątroby u dzieci (1). Jest ona definiowana przez wątrobową infiltrację tłuszczu >5% hepatocytów, co oceniono na podstawie biopsji wątroby, przy braku nadmiernego spożycia alkoholu (<20 g / dzień), dowodu na chorobę wątroby wywołaną przez wirusy, autoimmunologię lub lek. Obejmuje on spektrum chorób wątroby, od prostego gromadzenia się tłuszczu wewnątrz wątroby (stłuszczenie) do różnych stopni martwiczego stanu zapalnego i zwłóknienia (stłuszczeniowe zapalenie wątroby [NASH]) (2). Częstość występowania NAFLD odzwierciedla światowy roczny wzrost liczby osób otyłych. W rzeczywistości jest to zwykle związane z dysfunkcjami metabolicznymi, które determinują zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego (ZM) i chorób układu krążenia, nawet u dzieci. W literaturze naukowej nie przedstawiono w chwili obecnej długoterminowych danych na temat naturalnego przebiegu i rokowania NAFLD u dzieci, ale wiadomo, że u osób podatnych może ewoluować do marskości i raka wątrobowokomórkowego (3).

Epidemiologia i patofizjologia

Szacuje się, że częstość występowania NAFLD u dzieci wynosi od 3% do 10%. Na ten duży przedział częstości występowania ma wpływ metoda diagnostyczna stosowana do wykrywania stłuszczenia wątroby: biopsja wątroby jest złotym standardem w diagnostyce NAFLD, ale nieznacznie podwyższone wartości enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginowa [AST] i aminotransferaza alaninowa [ALT]) przy braku nadmiernego spożycia alkoholu i innych przyczyn stłuszczenia, wraz z dowodami na jasną wątrobę podczas ultrasonografii jamy brzusznej, są powszechnie stosowane jako nieinwazyjny test do badania przesiewowego na obecność NAFLD u dzieci.

NAFLD u dzieci wiąże się z typowymi cechami ZM, zwłaszcza insulinoopornością, otyłością centralną i cukrzycą typu 2. Częstość występowania NAFLD wzrasta u pacjentów z hiperglikemią, a insulinooporność jest bardziej nasiloną u osób z NASH niż u osób z prostym stłuszczeniem. NAFLD, a szczególnie NASH, jest faktycznie uważany za wątrobowy składnik zespołu metabolicznego.

Spożycie napojów bezalkoholowych może zwiększyć częstość występowania NAFLD niezależnie od zespołu metabolicznego. Podczas regularnego spożywania napojów bezalkoholowych, tłuszcz gromadzi się w wątrobie dzięki podstawowemu efektowi fruktozy, który zwiększa lipogenezę i potencjalnie zwiększa insulinooporność i stan zapalny (4). NAFLD występuje częściej u nastolatków, zwłaszcza u tych z nadwagą (5). Czynniki, które mogą tłumaczyć wyższy wskaźnik NAFLD u młodzieży obejmują hormony płciowe i insulinooporność w okresie dojrzewania albo zwiększoną kontrolę młodych osób nad niezdrowymi wyborami żywieniowymi i siedzącą aktywnością fizyczną. Częściej występuje u chłopców niż u dziewcząt, gdzie stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 2: 1. Postawiono hipotezę, że estrogeny mogą potencjalnie chronić wątrobę; lub wskazują, że androgeny mogą zaostrzyć NASH. Etniczność może również wpływać na rozpowszechnienie NAFLD: stłuszczenie wątroby jest częstsze u latynosów niż u dzieci rasy kaukaskiej. Różnice etniczne mogą prawdopodobnie wynikać z wyższego odsetka insulinooporności i otyłości trzewnej przy równoważnym wskaźniku masy ciała (BMI), ale także z powodu czynników społeczno-ekonomicznych. Jednak, jak wiek, płeć i pochodzenie etniczne wpływają na rozwój NAFLD u dzieci otyłych i / lub opornych na insulinę, nadal jest niejasne (6-11).

Dowód, że tylko część pacjentów z NAFLD rozwija NASH sugeruje, że progresja choroby może zależeć od wzajemnego oddziaływania czynników środowiskowych i genetycznych predyspozycji. W mechanizmy patogenetyczne zaangażowanych jest wiele czynników. Od dziesięcioleci do wyjaśnienia patofizjologii NAFLD / NASH stosowano tzw. "hipotezę dwóch trafień", ale ten model nie był całkowicie wystarczający do wyjaśnienia rozwoju NAFLD / NASH, a obecnie większość autorów uważa, że bardziej wiarygodna jest tak zwana hipoteza "wielu trafień". Stłuszczenie wątroby jest wynikiem bardziej złożonej interakcji niż ta opisana hipotezą "dwóch trafień", ponieważ ta zależność obejmuje dietę, metabolizm, a także reakcje osobnicze i środowisko zapalne. W rzeczywistości tkanka tłuszczowa jest metabolicznie aktywnym narządem wewnątrzwydzielniczym, który powoduje uwalnianie prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α i IL-6, podczas gdy korzystne adipokiny, takie jak adiponektyna, zostają stłumione. Ta sytuacja prowadzi do rozwoju obwodowej insulinooporności i hiperinsulinemii oraz zwiększonego dostarczania kwasów tłuszczowych do hepatocytów. Zakłócenie normalnej drogi sygnalizacji insuliny w hepatocytach i zwiększona ilość kwasów tłuszczowych prowadzi do zaburzonego metabolizmu lipidów, charakteryzującego się nadmierną aktywacją czynników transkrypcyjnych lipogenezy de novo (DNL), powodując przeniesienie większej ilości kwasów tłuszczowych i glukozy na te ścieżki lipogenezy. Beta-oksydacja w mitochondriach jest również hamowana, jak również pakowanie i eksportowanie lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL), co prowadzi do gromadzenia się trójglicerydów w hepatocytach. Glukoneogeneza nie jest tłumiona pomimo hiperinsulinemii w hepatocytach opornych na insulinę, a zwiększone poziomy glukozy zapewniają więcej substratu dla DNL w pętli sprzężenia zwrotnego (12-14). Rola jelit została ostatnio rozważona w ramach tej metabolicznej dysregulacji. Wykazano, że zależny od diety wzrost produktów bakterii jelitowych (tj. endotoksyn, białek, DNA, metabolitów) i późniejsza aktywacja szlaku Toll-like Receptor, może działać jako induktor zapalenia i progresji stłuszczenia wątroby do NASH i zwłóknienia. Proces ten wydaje się być również pogarszany przez zwiększoną przepuszczalność jelitową, która została wykazana u osoby z chorobą wątroby, gdzie wydaje się, że jelita przechodzą proces przerwania połączenia, ostatecznie odwrócony przez modyfikacje mikroflory jelitowej (15) (patrz rozdział dotyczący terapii).

Diagnoza

Niedawne stanowisko komisji ESPGHAN Hepatology (16) uściśliło diagnostyczne podejście do NAFLD u dzieci. NAFLD występuje częściej u dzieci w wieku powyżej 10 lat i zwykle występuje z nadwagą / otyłością. Rozpoznanie NAFLD wymaga rozpoznania stłuszczenia wątroby i wykluczenia innych przyczyn stłuszczenia (tabela 1).

Biopsja wątroby jest aktualnym złotym standardem diagnozy NAFLD i jest to jedyny sposób na odróżnienie NASH od prostego stłuszczenia i do określenia zwłóknienia i ciężkości uszkodzenia wątroby. Ponieważ jednak biopsja wątroby jest procedurą inwazyjną, jej stosowanie powinno być ograniczone do pacjentów z prawdziwymi objawami NASH. Na pierwszym miejscu stawiane są nieinwazyjne metody diagnostyczne (parametry biochemiczne, badania obrazowe i biomarkery surowicy), które są wykorzystywane jako wstępne narzędzia do potwierdzenia rozpoznania stłuszczenia wątroby. Badania z krwi dotyczące funkcjonowania wątroby wraz z technikami obrazowania są powszechnie stosowane jako pośrednie wskaźniki stłuszczenia wątroby. Żaden z nich nie okazał się wiarygodny, a czułość i specyficzność są nieokreślone. Aminotransferazy stosuje się razem z pomiarem dostępnych parametrów w surowicy, takich jak glukoza, triglicerydy, cholesterol, lipoproteiny, poziomy glukozy / insuliny w teście obciążenia i glikowanej hemoglobiny HbA1c (tabela 1), w celu oceny diagnostyki NAFLD i badania

przesiewowego dzieci przed możliwymi powikłaniami metabolicznymi związanymi z hepatopatią, takimi jak zespół metaboliczny. Pomiary te należy łączyć z oceną parametrów antropometrycznych - BMI, obwodem brzucha - oraz z innymi informacjami, takimi jak płeć pacjenta oraz stan zdrowia i styl życia krewnych. Zasadniczo stosunek AST: ALT jest mniejszy niż 1, ale ta wartość może wzrosnąć wraz z postępowaniem zwłóknienia. Prawidłowe poziomy aminotransferaz w surowicy nie wykluczają obecności zwłóknienia, a nawet marskości. Identyfikacja i walidacja potencjalnych nowych nieinwazyjnych biomarkerów NAFLD i NASH jest centralnym obszarem badań. W celu prognozowania zwłóknienia wątroby u dzieci z NAFLD opracowano dziecięcy wskaźnik zwłóknienia NAFLD (PNFI), który jest uzyskiwany z trzech prostych pomiarów - wieku, obwodu talii i poziomów triglicerydów (17).

Tabela 1: Testy laboratoryjne, aby wykluczyć inne przyczyny chorób wątroby u dzieci z podejrzeniem NAFLD

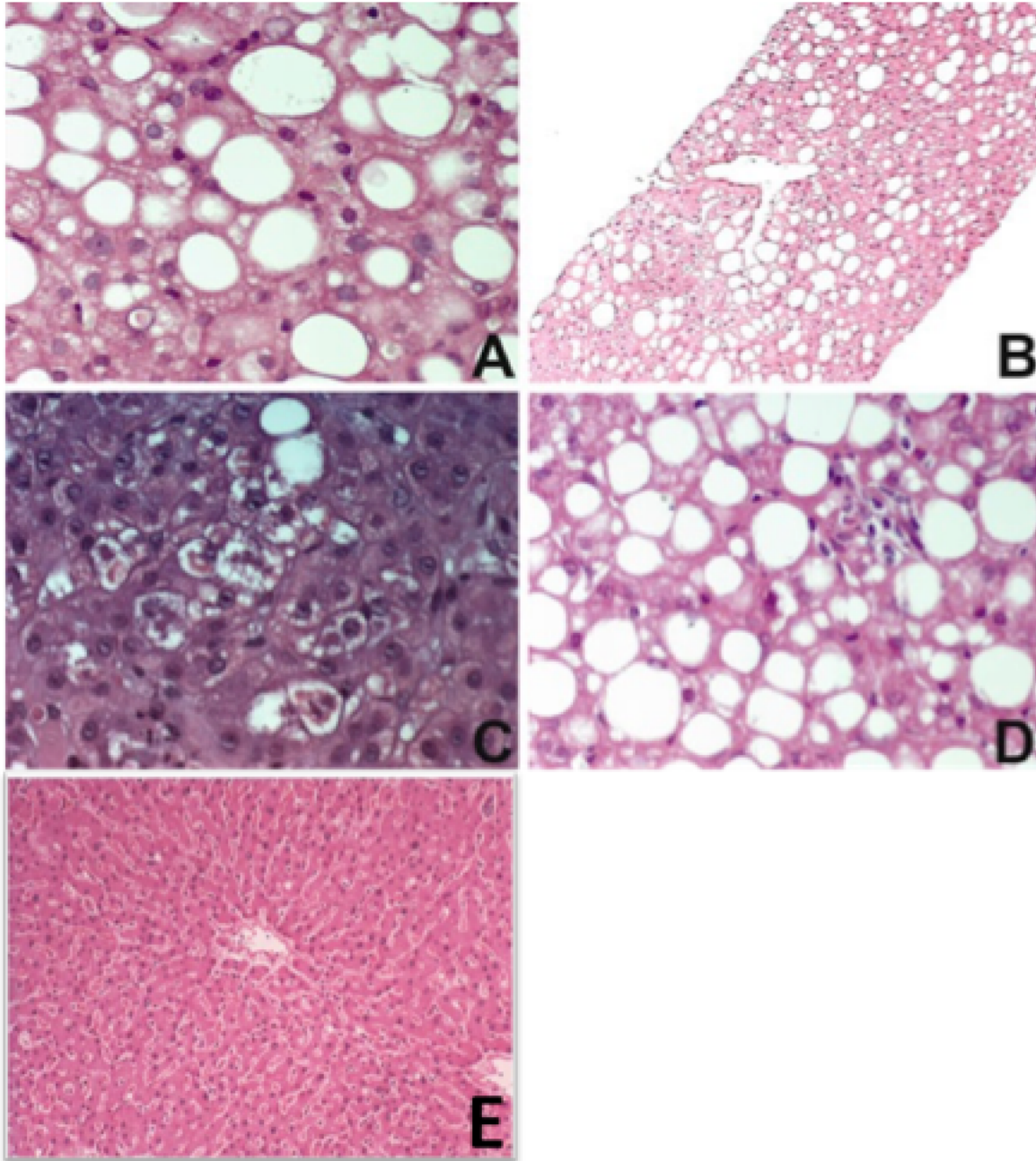
Podstawowy profil laboratoryjny	<i>Pełna liczba krwinek, badania funkcji wątroby, poziom glukozy i insuliny na czczo, mocznik, czasy krzepnięcia, kwas moczowy</i>
Inne przyczyny chorób wątroby	Testy laboratoryjne do przeprowadzenia
Dyslipidemia/ Rodzinna hipercholesterolemia/ Choroba spichrzania estrów cholesterolu	Profil lipidowy
Abetalipoproteinemia	Lipoproteiny
Insulinooporność/Cukrzyca typu 2 (DM2)	Test obciążenia glukozą, Hemoglobina glikowana
Niedoczynność tarczycy	Badania funkcji tarczycy
Choroba Wilsona	Ceruloplazmina
Wirusowe zapalenie wątroby (HBV, HCV)	Badania w kierunku wirusów hepatotropowych
Choroby ze spichrzaniem żelaza	Żelazo, Ferrytyna
Ostra choroba systemowa	CRP + rozważ profil stanu odporności na EBV, CMV
Mukowiscydoza	Test potowy
Celiakia	Przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej w klasie IgA i całkowity poziom IgA
Dystrofia mięśniowa	Kinaza kreatynowa
Niedobór alfa-1-antytrypsyny	Poziom alfa-1-antytrypsyny
Choroby metaboliczne (galaktozemia-u niemowląt- dziedziczna nietolerancja fruktozy, glikogenozy (typ VI i IX), inne	Poziom mleczanów +/- Kwasy organiczne i Aminokwasy +/- Wolne kwasy tłuszczowe +/- Profil acylokarnityn
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Immunoglobuliny, Autoprzeciwciała
Zatrucie lekami, Żywnienie pozajelitowe, Niedożywienie białkowe, inne	Specyficzne testy

Ultrasonografia wątroby jest najczęściej stosowaną metodą diagnostyki obrazowej, ponieważ jest stosunkowo niedroga i powszechnie dostępna. Ultrasonografia wątroby może zapewnić dobre oszacowanie stopnia lub zakresu stłuszczenia wątroby w oparciu o szereg cech ultrasonograficznych. Niestety, dokładność diagnostyczna ultrasonografii zmniejsza się, gdy wątroba zawiera <30% tłuszczu lub u osób z BMI 40 lub więcej. Ponadto ultrasonografia nie może wykluczyć obecności stłuszczeniowego zapalenia wątroby ani zwłóknienia. Ogólnie czułość USG w NAFLD wynosi od 60% do 94%, ze swoistością od 84% do 100% (18).

Wzór histologiczny

Ocena histologiczna odgrywa ważną rolę w diagnostyce i leczeniu NAFLD u dzieci. Dlatego ważne jest, aby dokładnie ocenić i rozróżnić różne cechy histologiczne, które charakteryzują NAFLD / NASH.

Głównymi cechami histologicznymi w NAFLD / NASH są wielkokropekowe zmiany tłuszczowe hepatocytów, zwyrodnienie balonowate, mieszane zapalenie zrazików i zwłóknienie, ale mogą również występować inne uszkodzenia wątroby. Inne odkrycia histologiczne w NASH mogą obejmować: ciała acidofilne, które powstają w wyniku apoptozy hepatocytów; megamitochondria; i wakuolizowane jądra wypełnione glikogenem, które można również zobaczyć w chorobie Wilsona lub cukrzycowej chorobie wątroby (Rycina 1).



Ryc. 1. Główne cechy histologiczne dziecięcej NAFLD / NASH. Stłuszczenie jest widoczne w (a) (powiększenie 40-krotne) i (b) (powiększenie 10-krotne); zwyrodnienie balonowate i lipogranuloma występują odpowiednio w (c) i (d) (powiększenie 40 ×); prawidłowy obraz histologiczny wątroby - dla celów porównawczych (e).

Stłuszczenie

Stłuszczenie wątroby, główna cecha charakterystyczna NAFLD, jest gromadzeniem się lipidów w cytoplazmie w > 5% hepatocytów. Zazwyczaj wzorzec stłuszczenia jest wielkokropelkowy, hepatocyty są rozdęte przez pojedyncze duże krople tłuszczu, które ekscentrycznie wypierają jądro. Stłuszczenie wielkokropelkowe może być związane ze stłuszczeniem drobnokropelkowym (wzór mieszany), w którym grupy hepatocytów zawierają liczne krople lipidów w cytoplazmie, bez dyslokacji jądra. Struktura dystrybucji tłuszczu w wątrobie jest charakterystyczna dla dzieci i zwykle rozpoczyna się w strefie okołowrotnej (strefa 1 zrazika) lub przedstawia rozkład niestrefowy, inaczej niż w wieku dorosłym, w którym stłuszczenie jest zlokalizowane głównie w strefie 3. Ciężkość stłuszczenia jest zależna od stopnia zaangażowania miększu. Metoda półilościowa oparta na procentowym udziale powierzchni jest najbardziej użytecznym sposobem oceny stłuszczenia (19).

Zwyrodnienie balonowate

Zwyrodnienie balonowate to modyfikacja hepatocytów, które tracą swój prawidłowy wielokątny kształt, a stają się obrzęknięte i okrągłe (20,21). Uważa się, że jest to konsekwencja gromadzenia się płynu wewnątrzkomórkowego z powodu dysfunkcji mikrotubul i zaburzonego wydzielania białka (21,22). Cytoplazma komórek balonowatych jest rozrzedzona i wakuolizowana i może zawierać ciała Mallory'ego-Denka (okołojądrowe grudki bezpostaciowego materiału eozynofilowego). Utratę lub wyraźne zmniejszenie immunohistochemicznego barwienia cytoplazmatycznego Keratyny 8/18 można wykorzystać jako marker zwyrodnienia balonowatego (20,21).

Zwyrodnienie balonowate stanowi najbardziej znaczący objaw uszkodzenia hepatocytów i jest oznaką zwiększonego ryzyka progresji choroby (23).

Zapalenie

Naciek zapalny, składający się z mieszanki limfocytów i histiocytów, zlokalizowany jest głównie w zrazikach lub w układzie wrotnym. Leukocyty z segmentowanym jądrem mogą lokalizować się w zatokach lub mogą gromadzić się w hepatocytach ze zwyrodnieniem balonowatym zawierających ciała Mallory-Denk (satelitoza) (24). Przewlekłe zapalenie wrotne nie jest wymagane do diagnozy NASH, nawet jeśli może być prezentowane w biopsjach wątroby w różnym stopniu (25).

Włóknienie

Zwłóknienie stanowi przejaw zaawansowanej postaci uszkodzenia wątroby. U dzieci NASH ogólnie charakteryzuje się zwłóknieniem w przestrzeni wrotnej i okołowrotnej, z możliwą obecnością zwłóknienia okołozatokowego. Progresja zwłóknienia w przestrzeni wrotnej i okołowrotnej powoduje połączenie przegród ze strukturami naczyniowymi, które przebudowują strukturę wątroby i mogą prowadzić do marskości (26). Komórki gwiazdziste wątroby, główne komórki produkujące kolagen w wątrobie, są

uważane za odpowiedzialne za rozwój zwłóknienia w NASH, nawet jeśli dokładny mechanizm patogenetyczny nie jest jeszcze jasny.

System oceny

Obecnie istnieją dwa główne systemy oceny aktywności histologicznej w NAFLD i NASH i są one stosowane zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Skala Brunta, opracowana specjalnie dla oceny odpowiedzi na interwencję terapeutyczną, opiera się na półilościowej ocenie stłuszczenia wielkokropelkowego, zwyrodnienia balonowego, zapalenia zrazikowego i wrotnego (PI) (łagodna lub stopnia 1, umiarkowana lub stopnia 2, ciężka lub stopnia 3) (27). Także system NASH-CRN generuje wynik liczbowy do oceny choroby (punktacja aktywności NAFLD). NAS (zakres, 0-8) wynika z sumy punktów stłuszczenia, zapalenia zrazikowego i zwyrodnienia balonowego. Wynik $NAS \leq 2$ odpowiada "nie NASH", podczas gdy wynik ≥ 5 odpowiada "zdecydowany-NASH". Wartości NAS 3 lub 4 są uważane za graniczne dla rozpoznania NASH i te przypadki mogą odnieść korzyści z oceny całej próbki biopsyjnej, z wykorzystaniem innych cech histologii NASH (28).

Kiedy NAS jest stosowany w populacji pediatrycznej, tylko około połowa pacjentów może być zakwalifikowana do jednoznacznych punktów odcięcia, podczas gdy druga połowa należy do kategorii "granicznej", co potwierdza potrzebę bardziej powtarzalnego systemu oceny w celu interpretacji histologii wątroby w pediatrycznych przypadkach NAFLD. Dlatego ostatnio Alkhouri i wsp. zaproponowali nową klasyfikację dla pediatrycznego NAFLD do zastosowania w badaniach klinicznych, który uwzględnił obecność zapalenia wrotnego i wagę cech histologicznych (29). Ta skala została nazwana Histologiczną Skalą Pediatrycznego NAFLD (PNHS). Oceniano cechy histologiczne: stłuszczenie (0-3), zapalenie zrazikowe (0-3), zwyrodnienie balonowe (0-2) i zapalenie wrotne (0-2). W niniejszym artykule wykazano doskonałą korelację między wynikami PNHS a obecnością NASH (29).

Leczenie

Kilka badań wykazało, że modyfikacje stylu życia, oparte na ograniczeniach dietetycznych i promowaniu aktywności fizycznej, prowadzą do poprawy NAFLD (30-32). W rzeczywistości, ze względu na ograniczoną wiedzę na temat molekularnej patogenezy NAFLD, obecne metody terapeutyczne NAFLD obejmują strategie mające na celu zmniejszenie częstości występowania czynników ryzyka (tj. insulinooporności, dyslipidemii), a jedynie w mniejszości, działanie na główne molekularne ścieżki potencjalnie zaangażowane w rozwój tej choroby (33, tabela 2).

Tabela 2. Badania farmakologiczne u dzieci z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD)

Autor	Typ populacji	n	Rodzaj badania	Leczenie	Czas	Wynik	Odpowiedź
Nobili i wsp.	nadwaga lub otyłość, NAFLD potwierdzone biopsją	60	Badanie otwarte z grupą kontrolną	Metformina 1,5 g/dzień vs antyoksydanty ; zmiana stylu życia w obu grupach	24 miesiące	ALT w surowicy, histologia wątroby, dyslipidemia, insulinooporność	umiarkowana poprawa
Lavine i wsp.	nadwaga lub otyłość, NAFLD potwierdzone biopsją	173	RCT	Witamina E 800 IU vs Metformina 1000 mg o	24 miesiące	ALT w surowicy, histologia wątroby	znaczna poprawa
Nobili i wsp.	nadwaga lub otyłość, podwyższony ALT, NAFLD potwierdzone biopsją	60	RCT	kwas dokosaheksaenowy (DHA) 250 mg/dzień i 500 mg/dzień	24 miesiące	ALT w surowicy, tłuszcz w wątrobie w ultrasonografii	znaczna poprawa
Vajro i wsp.	hipertransamina zemia, zwiększona echogeniczność wątroby w badaniu ultrasonograficznym	20	Badanie z podwójnie ślełą próbą z placebo	Lactobacillus GG (12 miliardów CFU/dzień)	8 tygodni	ALT w surowicy	znaczna poprawa

RCT: badanie kontrolowane randomizowane

Zmiany diety i stylu życia (34,35)

Utrata masy ciała poprawia wrażliwość na insulinę w wątrobie i poza wątrobą, zmniejszając dostarczanie wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) i poprawiając obwodowe wykorzystanie glukozy. Przyczynia się również do redukcji reaktywnych form tlenu (ROS) i stanów zapalnych tkanki tłuszczowej (36). Nobili i wsp. [37] stwierdzili, że interwencja związana ze zmianą stylu życia przez 2 lata, w tym zindywidualizowana dieta i zwiększona aktywność fizyczna, doprowadziła do istotnego obniżenia poziomów lipidów i aminotransferaz w surowicy i insulinooporności oraz znacznej poprawy w histologii wątroby. Bieżące badania pozwolą lepiej wyjaśnić korzystny wpływ utraty masy na NAFLD (38,39).

Komitet ESPGHAN ds. Żywienia (16) sugeruje, że spożycie energii powinno być ustalone indywidualnie, a preferowane powinny być wolno, a nie szybko wchłaniane węglowodany. Dieta niskowęglowodanowa bez napojów bezalkoholowych - bogatych w fruktozę (4) - zmniejsza insulinooporność (IR) i lipogenezę, i wydaje się, że ma wątrobowe działanie przeciwzapalne i przeciwfibrynogenne (39). Zwiększenie aktywności fizycznej wiąże się ze zmniejszoną otyłością centralną, opornością na insulinę i zespołem metabolicznym (40).

Antyoksydanty

Stres oksydacyjny uważany jest za główny czynnik patogenezy NAFLD i jego progresji do NASH. Przeciwtleniacze, takie jak witamina E, są zatem potencjalnie wartościowe jako terapia NAFLD / NASH,

przerywając łańcuchową reakcję peroksydacji lipidów i przywracając równowagę pomiędzy endogennymi przeciwutleniaczami a utleniaczami. Alfatokoferol (Witamina E) został dokładnie przebadany. W dużym badaniu TONIC oceniano wpływ 96-tygodniowego leczenia witaminą E (400 UI dwa razy na dobę), Metforminą (500 mg dwa razy na dobę) lub placebo u dzieci z NAFLD potwierdzonej w biopsji. Zaobserwowano, że dodanie witaminy E do interwencji w postaci zmiany stylu życia spowodowało tylko umiarkowany korzystny wpływ na zwyrodnienie balonowate hepatocytów (41). Inne 2 badania potwierdziły, że (37, 42) witamina E nie poprawiła NAFLD znacznie bardziej niż sama zmiana stylu życia.

Czynniki zwiększające wrażliwość na insulinę

Metformina była również dobrze przebadana w dziedzinie dziecięcej NAFLD (43, 44). Jej stosowanie nie wydaje się być bardziej skuteczne niż same interwencje związane ze zmianą stylu życia w poprawianiu poziomu ALT w surowicy, stłuszczenia i histologii wątroby. Duże badanie TONIC [oceniające, jak wspomniano powyżej, efekt 2-letniej terapii witaminą E (400 UI dwa razy dziennie) lub Metforminą uwrażliwiającą na insulinę (500 mg dwa razy na dobę) lub placebo u 173 dzieci z NAFLD potwierdzoną biopsją] udowodniło jej ograniczoną skuteczność w obniżaniu poziomu ALT w surowicy, z jedynie marginalnym wpływem na histologię wątroby (42).

Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3

Suplementy diety, takie jak długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, były stosowane u dorosłych z NAFLD (45,46). Badania nad modelami eksperymentalnymi NAFLD wykazały, że długołańcuchowe kwasy tłuszczowe omega-3, znane jako ważne regulatory transkrypcji genu wątrobowego, mogą zmniejszać stłuszczenie wątroby, poprawiać wrażliwość na insulinę i zmniejszać wskaźniki stanu zapalnego (45-47). Nobili i wsp. (41) opisali wyniki randomizowanego badania klinicznego na kwasie tłuszczowym ω -3 (kwas dokozaheksaenowy - DHA) u dzieci z NAFLD. Po 6 i 24 miesiącach obserwacji suplementacja DHA powiązana z dietą i ćwiczeniami poprawiła poziomy ALT w surowicy i triacyloglicerolu, wskaźnik masy ciała, wskaźnik wrażliwości na insulinę i ultrasonograficzny obraz wątroby, bez znaczących różnic między dawkami od 250 mg do 500 mg / dobę.

Czynniki hepatoprotekcyjne

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) jest hydrofilowym kwasem żółciowym, który teoretycznie może antagonizować progresję NAFLD / NASH, prawdopodobnie przez ochronę hepatocytów przed uszkodzeniem mitochondriów za pośrednictwem soli żółciowych, funkcją immunomodulacyjną i działaniem przeciwapoptotycznym. Pilotażowe badanie kontrolowane randomizowane u dzieci obejmujące 31 osób z NAFLD (48, 49) wykazało, że konwencjonalna dawka UDCA była nieskuteczna sama lub w połączeniu z dietą w zmniejszaniu poziomu ALT w surowicy lub stłuszczenia pojawiającego się w obrazie ultrasonograficznym (49). Dane te zostały potwierdzone również w kilku badaniach przeprowadzonych wśród dorosłych.

Probiotyki

Ostatnio zaproponowano nową strategię terapeutyczną z zastosowaniem probiotyków w leczeniu NAFLD. W rzeczywistości, zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO), częste schorzenie u osób otyłych, wydawał się promować progresję NAFLD do NASH, poprzez zwiększenie przepuszczalności jelitowej dla endotoksyn bakteryjnych, aktywując odpowiedź zapalną komórek macierzystych zależną od układu immunologicznego, prowadzącą do profibrogennego fenotypu (50). Miele i wsp. (51) dostarczyli pierwszego dowodu na istnienie takiego mechanizmu u ludzi. Terapie probiotyczne wydają się zmniejszać aminotransferazy, cholesterol całkowity, TNF- α i poprawiać insulinooporność u pacjentów z NAFLD. Rzeczywiście, Loguercio i wsp. (52) wykazali, że przewlekła terapia probiotykiem (VSL # 3) u pacjentów dotkniętych kilkoma typami przewlekłych chorób wątroby, w tym NAFLD, może zmniejszać uszkodzenie wątroby i poprawiać poziomy różnych biomarkerów w surowicy. Ponadto badanie RCT z podwójnie ślepą próbą dotyczące leczenia Lactobacillus GG (12 miliardów CFU / dzień) w grupie otyłych nastolatków z NAFLD wykazało, że po 8 tygodniach leczenia u pacjentów wystąpiły istotne zmiany BMI i tłuszczu trzewnego, znaczny spadek aminotransferazy alaninowej i redukcja markerów stanu zapalnego jelit (53). Te wyniki sugerują, że stosowanie probiotyków jest obiecującym narzędziem terapeutycznym w pediatrycznym NAFLD (54-57). Jednak, aby potwierdzić te wyniki, nadal potrzebne są dalsze, większe, randomizowane badania.

Inne obiecujące nowe podejścia terapeutyczne

Ostatnie badania nad patogenezą NAFLD uwiaryściły kilka potencjalnych celów dla nowych terapii farmakologicznych. Agoniści dla farnesoid X receptora (FXR), który ulega silnej ekspresji w jelitach i wątrobie, mogą indukować obniżenie stanu zapalnego wątroby poprzez różne mechanizmy, działając na homeostazę glukozy i lipidów oraz kontrolując wzrost flory bakteryjnej (58). Mimetyki inkretyn (eksenatyd i liraglutyd) są najnowszymi lekami na cukrzycę, które wydają się obiecujące w leczeniu NASH. Agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1R) są środkami kardioprotekcyjnymi, które zmniejszają stan zapalny, lipogenezę i poprawiają wątrobowy metabolizm glukozy. Pobudzenie receptorów Toll Like Receptors (TLR) powoduje aktywację czynnika transkrypcyjnego NF-KB, kluczowego dla odpowiedzi zapalnej. Dlatego też, ze względu na ich zdolność do antagonizowania szlaku TLR, antagoniści receptorów TLR mogą stanowić nowe narzędzie w terapii NAFLD, ale konieczne są dalsze badania (59).

Wnioski

Wraz z rosnącym obciążeniem otyłością eskalacja występowania NAFLD wydaje się szczególnie niebezpieczna u dzieci. W ciągu ostatniego dziesięciolecia nasze zrozumienie pediatrycznego NAFLD pod względem epidemiologii i czynników ryzyka uległo znacznej poprawie, ale potrzeba więcej badań, aby rozwickłać jego patofizjologię i zidentyfikować nowe cele terapeutyczne.

Bibliografia

1. Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 2011, 11:176–178
2. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:195–203
3. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. 2009; 58:1538- 44
4. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 7;16(21):2579-88.
5. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE: Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28:13-24
6. Alisi A, Locatelli M, Nobili V: Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13:397–402
7. Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28:255–260
8. Nobili V, Reale A, Alisi A, et al. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis* 2009;41(10):749-52
9. Rodríguez G, Gallego S, Breidenassel C, et al. Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr Hosp* 2010; 25:712–717
10. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118:1388-1393
11. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007; 133:1814– 1820
12. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, et al. A 360-Degree Overview Of Paediatric Nafld: Recent Insights, *J Hepatol* (2012), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.003>
13. Valenti L, Motta BM, Alisi A, et al. LPIN1 rs13412852 Polymorphism in Pediatric NonAlcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 2012; 54:588-593
14. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factoralpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993, 259:87–91

15. Matherly SC, Puri P. Mechanisms of simple hepatic steatosis: not so simple after all. *Clin Liver Dis.* 2012 Aug;16(3):505-24. doi: 10.1016/j.cld.2012.05.005
16. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54:700-13
17. Nobili V, Alisi A, Vania A, et al. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2009, 7:21
18. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009, 51:1061–1067 13
19. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009; 51:433–45.
20. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2004; 24:3–20.
21. Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol* 2008; 48:821–28.
22. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol.* 2004; 35:1070–82.
23. Caldwell S, Ikura Y, Dias D, et al. Hepatocellular ballooning in NASH. *J Hepatol* 2010, 53:719–723.
24. Lefkowitz JH, Haythe JH, Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Mod Pathol.* 2002; 15:699–704.
25. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al; NASH Clinical Research Network. 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.* 2009; 49:809–20.
26. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 16, 5286–5296 (2010).
27. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2467–2474.

28. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-1321.
29. Alkhoury N, De Vito R, Alisi A, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57:1312-8.
30. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012; 56:255–266.
31. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2010; 26:1094–1099.
32. Ricci G, Canducci E, Pasini V, et al. Nutrient intake in Italian obese patients: relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2011; 27:672–6.
33. Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: Lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition*. 2012; 28:722–726.
34. Della Corte C, Alisi A, Iorio R, Alterio A, Nobili V. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12:1901–1911.
35. Vos MB, McClain CJ. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Diab Rep*. 2008; 8:399–406.
36. Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17:2162–2168. 14
37. Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008; 48:119– 128.
38. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54:603–608.
39. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network: Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51:1961–1971.
40. ZelberSagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) a population based study. *J Hepatol* 2007; 47:711–717.
41. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomized controlled clinical trial. *Arch Dis Child*. 2011; 96:350–353.

42. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305:1659–1668.
43. Lonardo A, Bellentani S, Ratziu V, Loria P. Insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis: necessary but not sufficient death of a dogma from analysis of therapeutic studies? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5:279–289.
44. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther*. 2008; 30:1168–1176.
45. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids da promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31:679–692.
46. Gentile CL, Pagliassotti MJ. The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2008;19: 567–576.
47. Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M, Kopecky J. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acid on adipose tissue biology and metabolism. *Cli Sci (Lond)*. 2009; 116:1– 16.
48. Vajro P, Lenta S, Pignata C, et al. Therapeutic options in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Ital J Pediatr*. 2012, 38:55
49. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr*. 2000; 136:739–743.
50. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics– approaching a definition. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):361S–364S.
51. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):1877-87.
52. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*.2005;39:540–543.
53. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52:740–743.
54. Esposito E, Iacono A, Bianco G, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr*. 2009; 139:905–911. 15
55. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57:1470–1481.

56. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem*. 2011; 22:699–711.
57. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, et al. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 1. CD005165.
58. Lee J, Hong SW, Rhee EJ, Lee WY. GLP-1 Receptor Agonist and Non- Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J*. 2012; 36:262–267.
59. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med*. 2007; 13:552–559.

~ O autorach ~

Valerio Nobili

Urodził się w Mediolanie 10/04/1966

29/10/1990 Honor Medical Degree (110/110) na Uniwersytecie Rzymskim "La Sapienza"

28/10/1994 Studia podyplomowe (70/70) w zakresie pediatrii na uniwersytecie w Rzymie "La Sapienza"

10/11/1995 Kurs specjalizacyjny w intensywnej opiece neonatologicznej w Instytucie Kliniki Pediatrii Uniwersytetu Rzymskiego "La Sapienza"

Podczas kursu specjalizacyjnego pracował pilnie w Katedrze Kliniki Pediatrii Szpitala Ogólnego Umberto I prowadząc działalność opiekuńczą i badawczą.

Styczeń - sierpień 1993 Badania naukowe w Katedrze Gastroenterologii Szpitala św. Tomasza w Londynie. W tym okresie szczególnie badał pośrednią odporność komórek jelita. Opublikował wyniki tych badań w międzynarodowych przeglądach.

Od września 1995 r. do lipca 1998 r. prowadził działalność zawodową w Oddziale Neonatologii i Patologii Noworodka Szpitala Aurelia.

Od września 1995 r. do 30 kwietnia 1999 r. pracował jako asystent w Oddziale Pediatrycznym Szpitala S. Pietro w Rzymie.

Styczeń - sierpień 2004 r. i czerwiec - sierpień 2007 r. pracował jako konsultant w jednostce zajmującej się leczeniem wątroby w King's College Hospital w Londynie.

Od maja 1999 r. do chwili obecnej kontynuuje swoją działalność zawodową jako kierownik działu medycznego na poziomie I^o w Szpitalu Pediatrycznym Bambino Gesù w Rzymie (najpierw w Oddziale Ratunkowym, a następnie od 2002 r. w Oddziale Hepatologii). W rzeczywistości jest szefem sekcji chorób wątroby o podłożu metabolicznym i autoimmunizacyjnym oraz dyrektorem ds. badań nad wątrobą.

Od września 2011 r. jest wiceprezesem SIGENP (Italian Society Gastro Hepato Nutrition Pediatric). Jest także członkiem Komitetu Hepatologii ESPGHAN (European Society Gastro Hepatology Nutrition Pediatric)

Jest recenzentem w następujących czasopismach medycznych: Hepatology, GUT, Journal Gastroenterology and Hepatology, Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition, World Journal Gastroenterology, Journal of Hepatology, Liver International, Pediatric Transplantation, Expert Review of Molecular Diagnostics, Journal of Hematology, Journal of Internal Medicine, Journal of Clinical Rheumatology, Clinical Endocrinology.

Opublikował wiele prac w przeglądach międzynarodowych (ponad 200) i uczestniczył w wielu kongresach krajowych i międzynarodowych jako referent.

~ Jak korzystać z tego artykułu ~

Możesz **używać, udostępniać i kopiować te treści**, cytując ten artykuł w następujący sposób:

V. Nobili. Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby u dzieci. The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Źródło: ebook.ecog-obesity.eu

Upewnij się również, że podczas korzystania z tej treści masz **odpowiedni kredyt**. Odwiedź ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/, aby uzyskać więcej informacji.

~ Słowo końcowe ~

Dziękuję Ci za przeczytanie tego artykułu.

Jeśli uważasz, że ten artykuł jest wartościowy, udostępnij go komuś, kto może być nim zainteresowany.

Odwiedź także ebook.ecog-obesity.eu, aby przeczytać i pobrać więcej informacji związanych z otyłością dziecięcą.