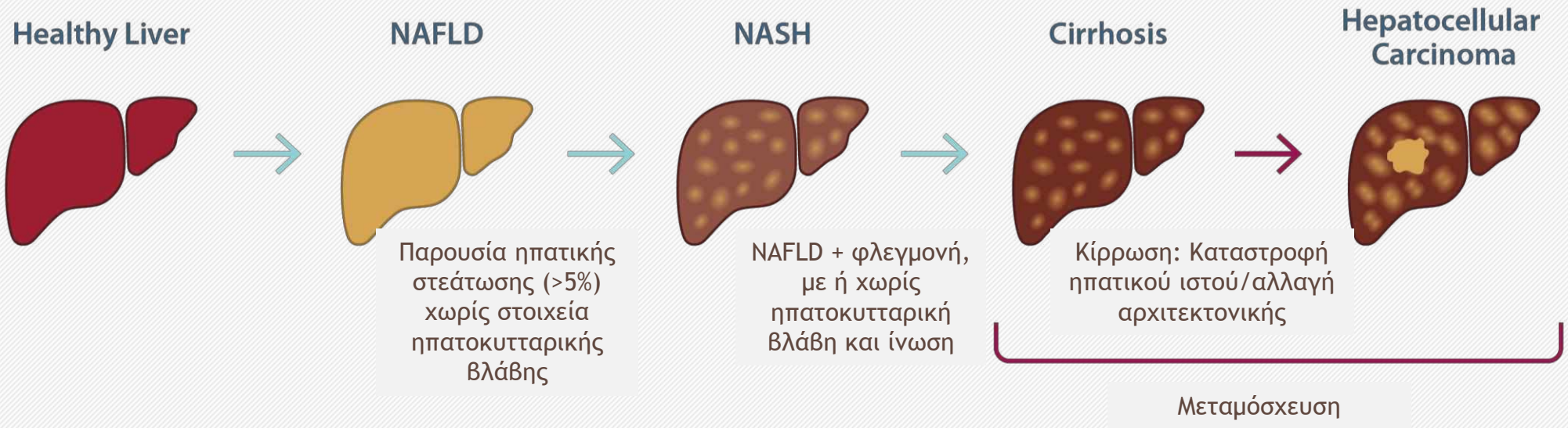
Παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος σε παιδιά και εφήβους

Χριστίνα Ν. Κατσαγώνη,

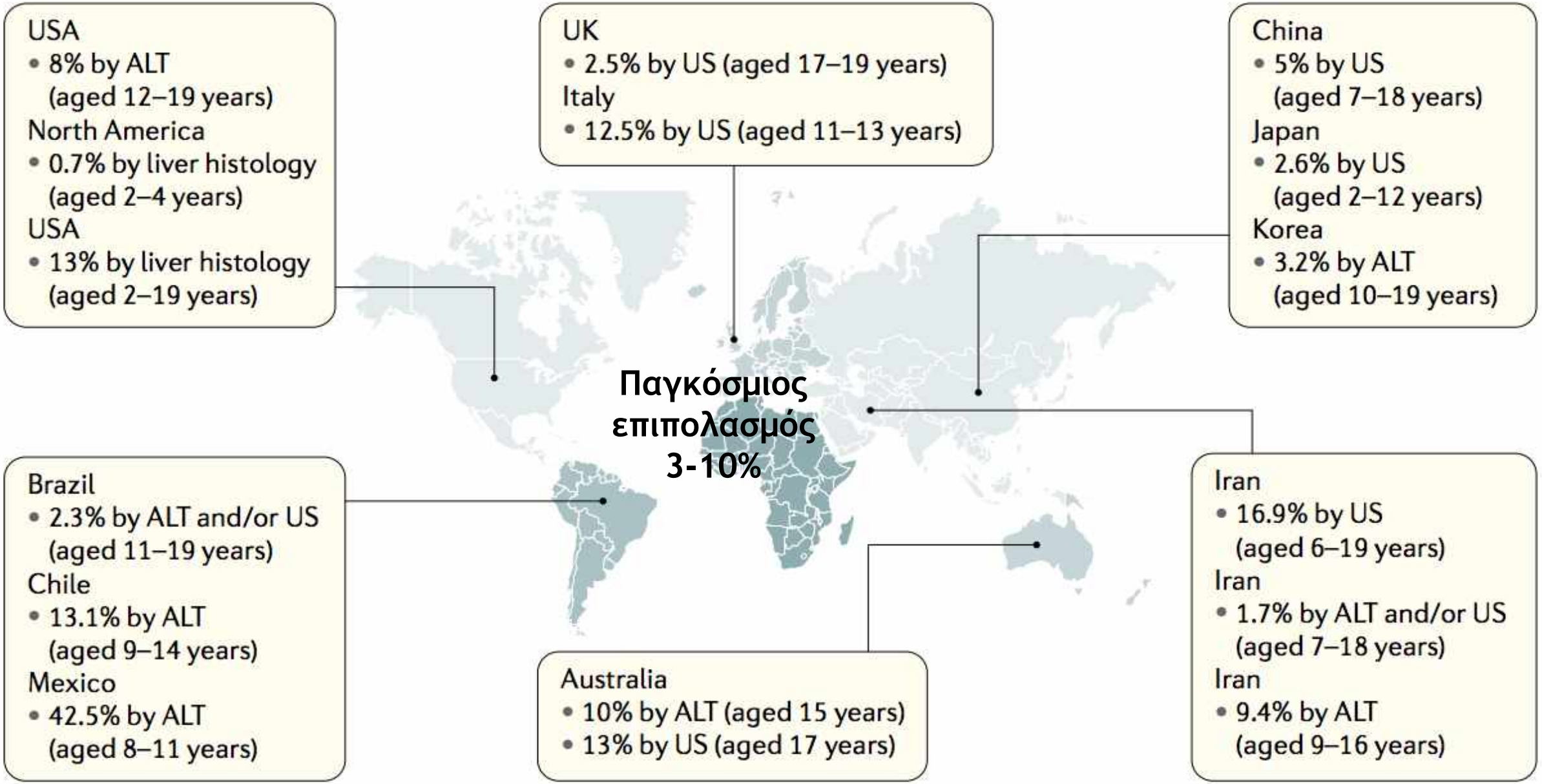
Κλινική Διαιτολόγος Γ.Ν. Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Ορισμός της NAFLD στα παιδιά



Sara Kathryn Smith, Emily R. Perito, Clin Liver Dis 22 (2018) 723-733
Shah et al, Gastroenterology & Hepatology 14 (7) 2018

Επιπολασμός NAFLD στα παιδιά



Nobili, V et al (2019). Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. doi:10.1038/s41575-019-0169-z

Επιπολασμός NAFLD στα παιδιά

Table 1. NAFLD prevalence in studies reporting estimates separately for males and females, and (in general population studies only) separately for normal weight, overweight and obese subgroups.

	Prevalence (%) and 95% CI*	
	General population studies	**Clinical obese population studies**
Male	9.0 (6.5 to 12.5) (n = 15, I^2 = 94.4, Tau2 = 0.45)	35.3 (26.0 to 45.8) (n = 27, I^2 = 97.5, Tau2 = 1.24)
Female	6.3 (3.8 to 10.4) (n = 15, I^2 = 96.5, Tau2 = 1.04)	21.8 (15.5 to 29.8) (n = 27, I^2 = 95.7, Tau2 = 1.09)
Normal weight	2.3 (1.5 to 3.6) (n = 9, I^2 = 68.9, Tau^2 = 0.27)	-
Overweight	12.5 (9.2 to 16.7) (n = 9, I^2 = 63.7, Tau^2 = 0.12)	-
Obese	36.1 (24.6 to 49.4) (n = 9, I^2 = 92.2, Tau^2 = 0.60)	-

Anderson et al, PLoS One. 2015 Oct 29;10(10):e0140908.

Παράγοντες κινδύνου

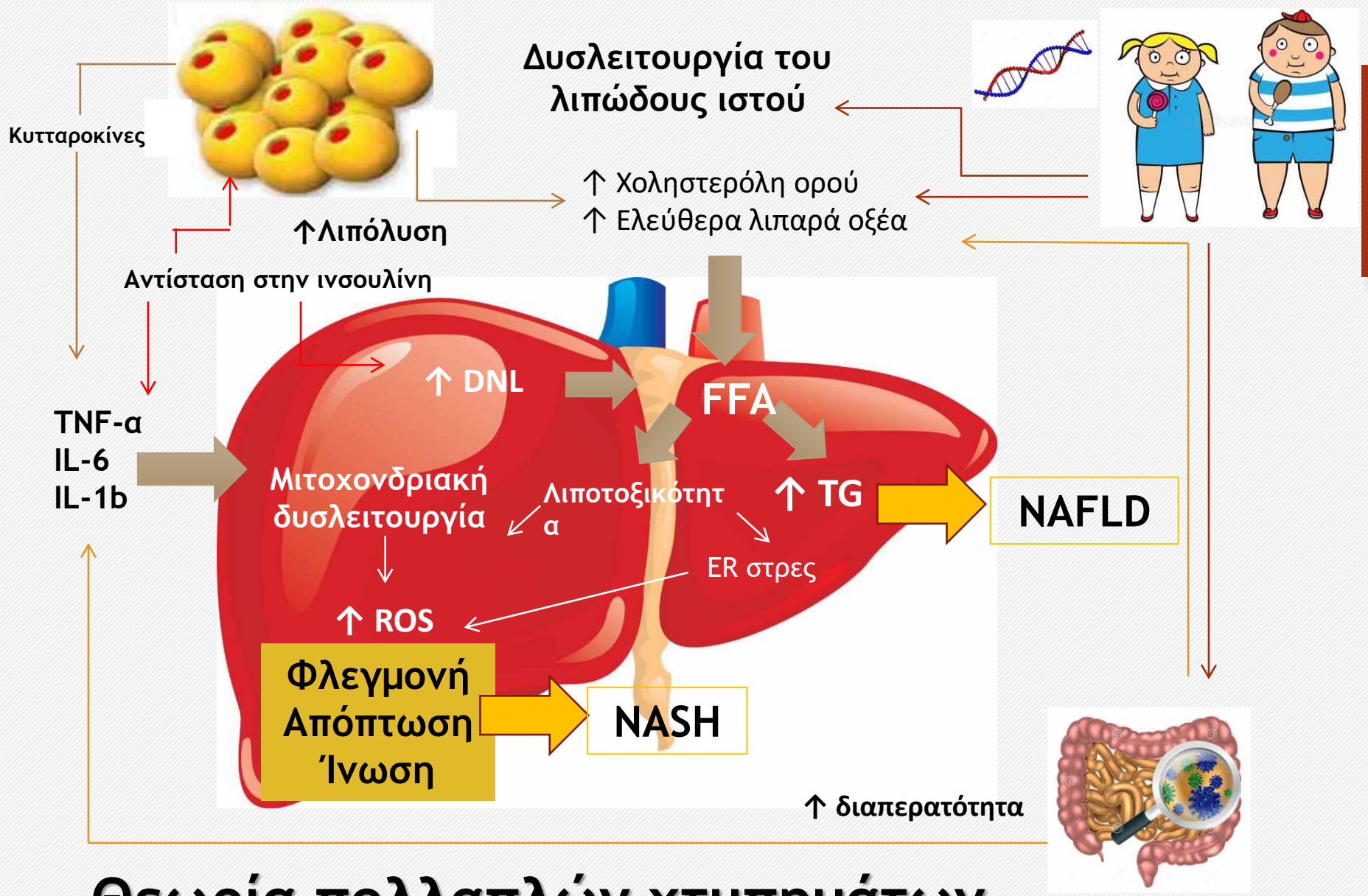
Μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες

Γενετικοί παράγοντες	PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7
Θετικό οικογενειακό ιστορικό	Αύξηση του κινδύνου
Ηλικία	Αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία
Φύλο	Υψηλότερος επιπολασμός στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια
Εθνικότητα	Ισπανόφωνοι > Καυκάσιοι> Αφρικανοαμερικάνοι

Τροποποιήσιμοι παράγοντες

Παχυσαρκία (ΔΜΣ≥95th εκ.θ.)	Αύξηση επιπολασμού
Αντίσταση στην ινσουλίνη, ΣΔτ2	Αύξηση επιπολασμού
Υπερλιπιδαιμία	Αύξηση επιπολασμού
Αποφρακτική υπνική άπνοια	Αύξηση του επιπολασμού
Εντερικός μικροβιόκοσμος	Ακτινοβακτήρια/προτεοβακτήρια vs. Βακτηριοειδή
Διατροφή και άσκηση	Κακές διατροφικές συνήθειες και καθιστική ζωή

S. A. AlKhater, obesity reviews (2015) 16, 393–405, Front Pediatr. 2019; 7: 518.



Θεωρία πολλαπλών χτυπημάτων

World J Gastroenterol 2018 July 21; 24(27): 2974-2983
Buzzetti E et al. Metabolism 2016 (65): 1038-48

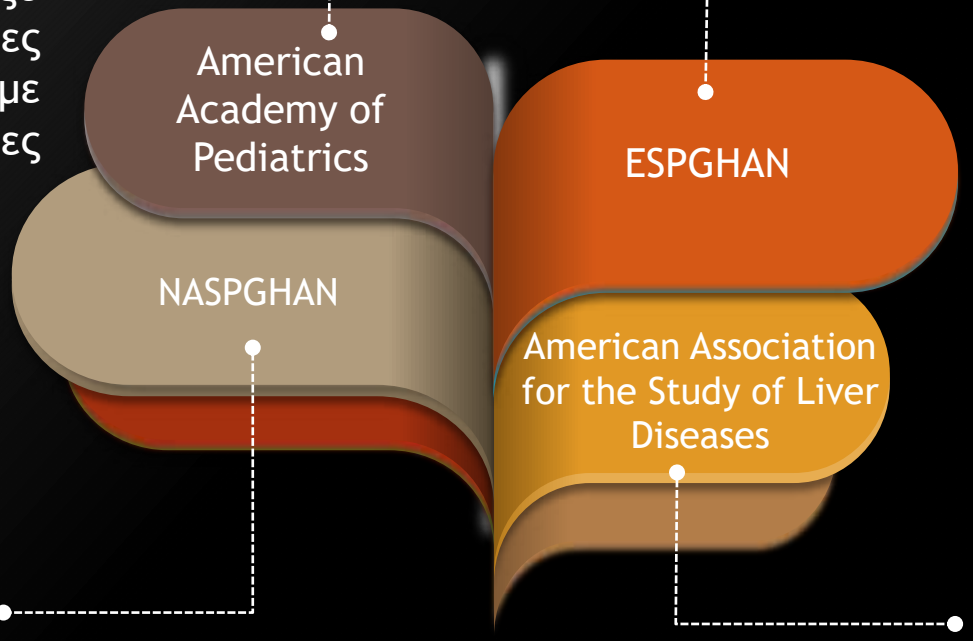
Ποια παιδιά πρέπει να ελέγχονται;

Συστάσεις 2007

- Screening >=10 χρονών με μέτρηση ALT και AST κάθε 2 χρόνια.
- **Υπέρβαρα** παιδιά με ΔΜΣ μεταξύ 85η-94ηεκ.θ. που έχουν παράγοντες κινδύνου και **παχύσαρκα** παιδιά με ΔΜΣ >95ηεκ.θ. χωρίς παράγοντες κινδύνου.

Συστάσεις 2012:

- Screening σε όλα τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά >3 ετών
- Ηπατικά ένζυμα και υπέρηχος.



Συστάσεις 2017:

- Screening 9-11 ετών σε όλα τα παχύσαρκα παιδιά με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου και υπέρβαρα με παράγοντες κινδύνου.
- Έλεγχος μόνο μέσω ALT.
- ΟΧΙ υπέρηχος.

2018:

Μη επαρκή δεδομένα.

Ezaizi et al, JHEP Rep. 2019 Oct; 1(4): 259-264.

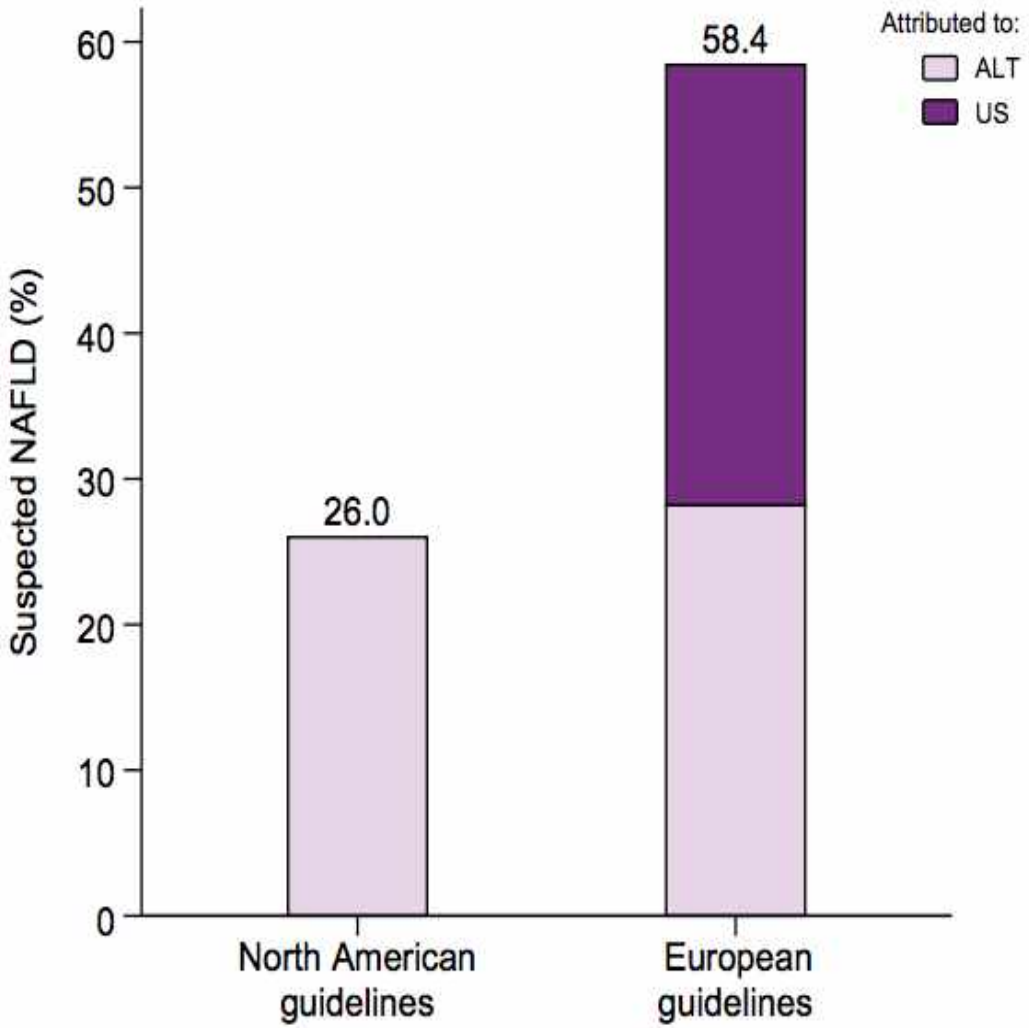


Fig. 1. Prevalence of suspected NAFLD in overweight and obese children determined by 2 different NAFLD guidelines. ALT, alanine aminotransferase; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; US, ultrasound.

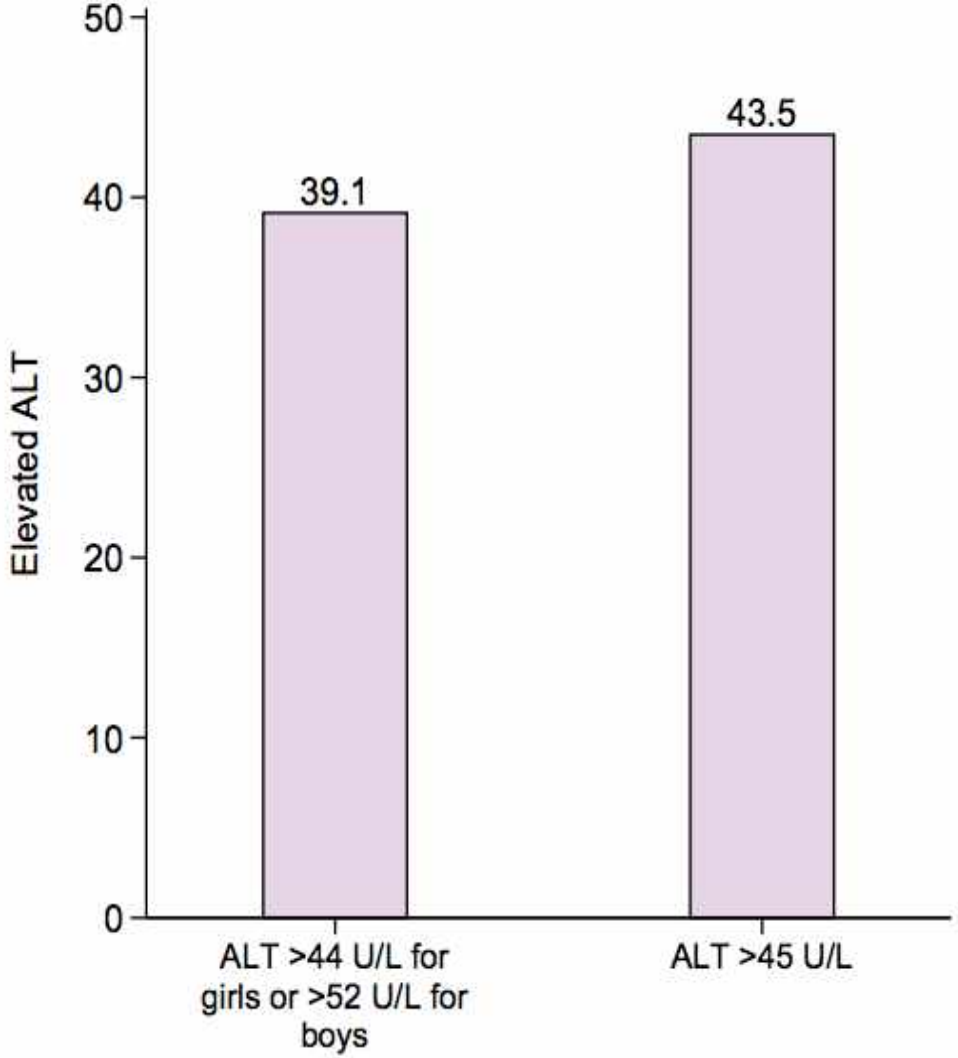


Fig. 2. Elevated ALT in overweight and obese children with evidence of suspected NAFLD on ultrasound (n = 184). ALT, alanine aminotransferase; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; US, ultrasound.

Διάγνωση επί αποκλεισμού άλλων αιτιών.

Διαφορική διάγνωση NAFLD

Table 2
Differential diagnosis for hepatic steatosis in children and adolescents

Genetic/Metabolic Disorders	Medications	Dietary Causes	Infections
NAFLD	Amiodarone	Protein-energy malnutrition (kwashiorkor)	Hepatitis C (genotype 3)
Fatty acid oxidation, mitochondrial disorders	Corticosteroids	Alcohol abuse	
Citrin deficiency	Methotrexate	Rapid surgical weight loss	
Wilson disease	Certain antipsychotics	Parenteral nutrition	
Uncontrolled diabetes	Certain antidepressants		
Lipodystrophies	Highly active ART		
Lysosomal acid lipase deficiency	Valproic acid		
Familial combined hyperlipidemia			
Abetalipoproteinemia/ hypobetalipoproteinemia			

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(2):319–34;

Πότε θα γίνει βιοψία;

Domain	2017 NASPGHAN guideline[89]	2018 AASLD guidance[90]
Non-invasive biomarkers and imaging tests to diagnose NASH and stage fibrosis	Further validation studies are required before clinical application	Further validation studies are required before clinical application
Liver biopsy	Consider biopsy for the assessment of NAFLD in children who have increased risk of NASH and/or advanced fibrosis such as those with higher ALT levels (>80 U/l), splenomegaly and AST/ALT >1. Known clinical risk factors for NASH and advanced fibrosis include panhypopituitarism and type 2 diabetes	Consider biopsy • if the diagnosis is unclear • in the presence of high titres of autoantibodies in association with high globulin to rule out autoimmune hepatitis • when multiple disorders are possible • before starting potentially hepatotoxic medications or to establish diagnosis of NASH prior to starting NASH pharmacotherapy

Nobili, V et al (2019). Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. doi:10.1038/s41575-019-0169-z

Θεραπεία

ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ

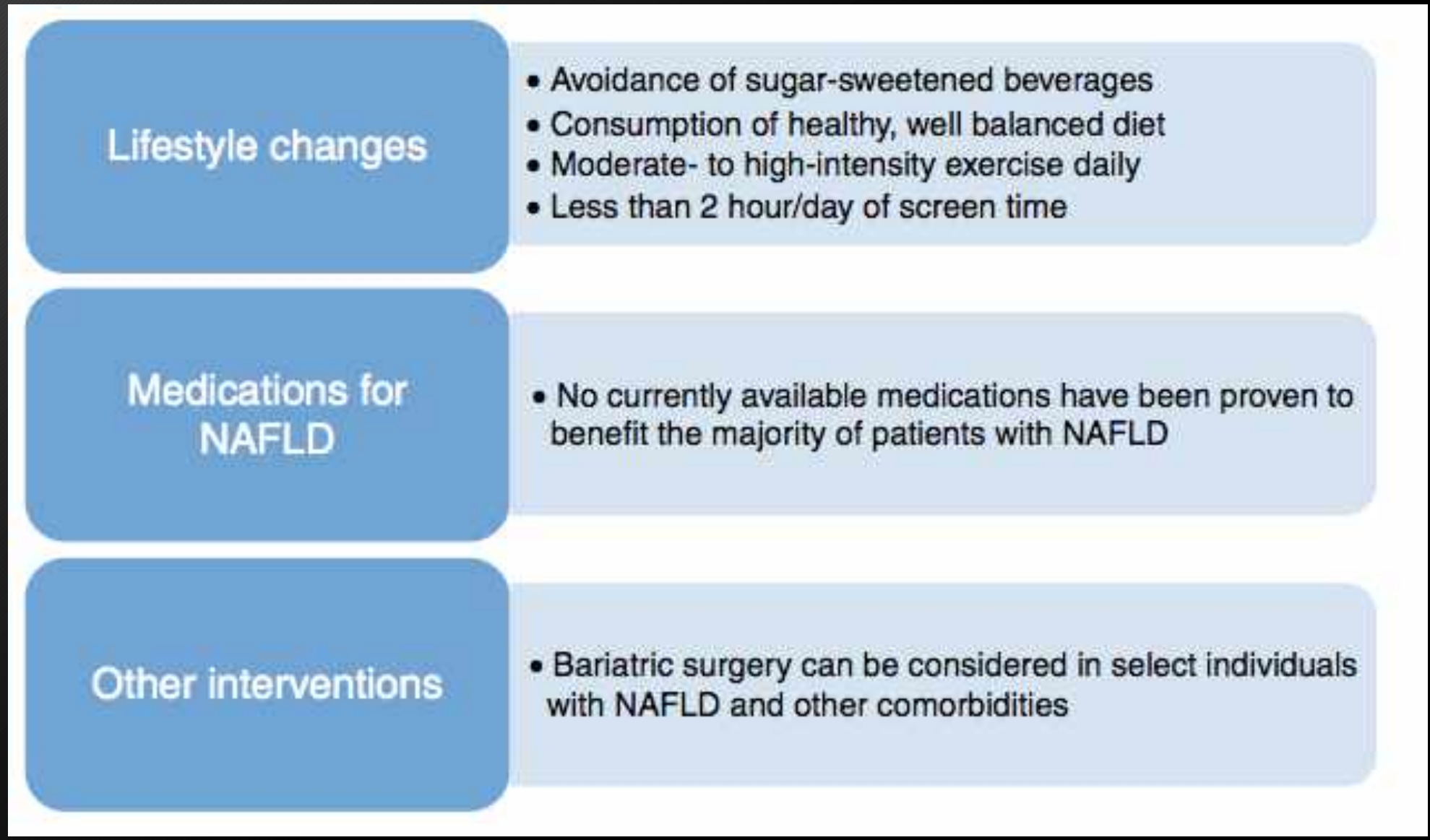
επίσημος θεραπευτικός αλγόριθμος

αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με τη νόσο κλινικών καταστάσεων:

- της παχυσαρκίας,
- της αντίστασης στη ινσουλίνη,
- του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2,
- της αρτηριακής υπέρτασης και
- της υπερλιπιδαιμίας.

Αντιμετώπιση των συνιστωσών του ΜΣ

Θεραπευτικές επιλογές στα παιδιά με NAFLD



JPGN Volume 64, Number 2, February 2017

Παρεμβάσεις που στοχεύουν στην τροποποίηση του τρόπου ζωής

Προβλήματα

- Ελάχιστες μελέτες με τεκμηρίωση της νόσου μέσω βιοψίας.
- Έλλειψη τυποποίησης στα χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια.
- Μικρός αριθμός συμμετεχόντων.
- Χωρίς ομάδα ελέγχου σε αρκετές μελέτες.
- Μικρής διάρκειας παρεμβάσεις.
- Χωρίς σταδιοποίηση της νόσου.

Παρεμβάσεις με στόχο τις αλλαγές στη δίαιτα σε παιδιά με NAFLD

Μελέτη	Τύπος	Πληθυσμός	Κριτήρια αποκλεισμού	Ορισμός NAFLD	Παρέμβαση	Διά-ρκεια	Αποτελέσματα
Ramon-Kraouel et al, 2013	RCT	17 παχύσαρκοι (ΔΜΣ> 97η εκ.θ.) ασθενείς ηλικίας 8-17 ετών	διαβήτης, ηπατική νόσος, φάρμακα, αλκοόλ, ≥ 10% αλλαγή στο ΣΒ, ΣΒ >135kg.	MRS (≥9% στεάτωση)	*ad libitum* δίαιτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (ΓΔ) vs. Χαμηλή σε λίπος δίαιτα (<30%), SFA<10%	6 μήνες	Μείωση BMI, ALT, IHTG, HOMA, ινσουλίνη. μειώθηκαν επίσης. Καμία αλλαγή σε WC, λιπιδαιμικό προφίλ, ΑΠ. Καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων.
Jin et al, 2014	RCT, διπλά τυφλή	24 υπέρβαροι/ παχύσαρκοι (ΔΜΣ> 85η εκ.θ.) ασθενείς ηλικίας 11-18 ετών, με ιστορικό λήψης 3 ζαναψυκτικών/ημ.	διαβήτης, ηπατική και νεφρική νόσος, οξεία λοίμωξη, φάρμακα, αλκοόλ, οποιαδήποτε αλλαγή στο ΣΒ ή λήψη συμπληρωμάτων 4 εβδ. πριν.	MRS (>8 % στεάτωση)	χορήγηση 3μερ. αναψυκτικών με φρουκτόζη (33γρ) ή γλυκόζη	4 μήνες	Καμία αλλαγή σε ΣΒ, ALT, IHTG σε καμία ομάδα. Στην ομάδα γλυκόζης βελτίωση σε hs-CRP, LDL.

Μελέτη	Τύπος	Πληθυσμός	Κριτήρια αποκλεισμού	Ορισμός NAFLD	Παρέμβαση	Διά-ρκεια	Αποτελέσματα
Schwimmer et al, 2019	open-label-RCT	40 αγόρια ηλικίας 11-16 ετών με ιστορικό λήψης 3,5 αναψυκτικών με ζάχαρη/ημ.	διαβήτης, ηπατική νόσος, φάρμακα, αλκοόλ, ιστορικό λήψης TPN, χειρουργείο βαριατρικής, κατάθλιψη	Βιοψία των τελευταίων 2 ετών (στεάτωση> 10% και ALT ≥45 U/L)	παροχή γευμάτων για όλη την οικογένεια με στόχο τον περιορισμό ζάχαρης σε λιγότερο από 3% των ημερήσιων θερμίδων-χωρίς θερμιδική μείωση	8 εβδο-μάδες	-6,3% IHTG (μέσω MRI), μείωση σε ALT, AST, GGT, TCHOL, BMI

Προβλήματα

- Από τις 3 υπάρχουσες μελέτες που χρησιμοποίησαν τη δίαιτα ως μονοθεραπεία, μόνο σε 1 (Schwimmer et al, 2019) υπήρχε τεκμηρίωση της νόσου μέσω βιοψίας.
- Δεν αναδείχθηκε κάποιος συγκεκριμένος τύπος δίαιτας για τα παιδιά με NAFLD.
- Μόνο 1 μελέτη (Ramon-Kraouel et al, 2013) στόχευσε σε αλλαγές στο σύνολο της δίαιτας.
- Καμία μελέτη δεν είχε στόχο την απώλεια βάρους.

Παρεμβάσεις με στόχο την άσκηση ως μονοθεραπεία στα παιδιά με NAFLD

Άσκηση ως μονοθεραπεία

Exercise as Monotherapy								Αποτελέσματα
van der Heijden 2010 [20]	USA	29	15.6±0.4	Sedentary, Hispanic adolescents. Lean group	12 weeks	Change in HFF	Aerobic exercise program (30 min, 4 days per week)	Μείωση σε IHTG από 9% σε 6% χωρίς αλλαγές σε ALT
van der Heijden 2010 [21]	US			ks		Change in HFF	Resistance exercise program (1 hr, 2 days per week)	Χωρίς αλλαγές σε IHTG. Όχι δεδομένα για ALT.
Lee 2012 [19]	US			ns		Change in HFF	Aerobic vs resistance exercise program	Βελτίωση σε σπλαχνικό και IHTG και στις 2 ομάδες.
Lee 2013 [18]	USA		.8	Inactive, Obese girls	3 months	Change in HFF	Aerobic vs resistance exercise program	

- Μόνο 17/89 είχαν IHTG>5% στην αρχή της μελέτης.
- Η μέση τιμή των IHTG ήταν 3,3% για τα αγόρια και 2,3% για τα κορίτσια.
- Σημαντική αλλαγή στα IHTG και στις δύο ομάδες της τάξης του 1,5-2%.

Προβλήματα

- Από τις 4 υπάρχουσες μελέτες που χρησιμοποίησαν την άσκηση ως μονοθεραπεία, σε καμία δεν υπήρχε ως προϋπόθεση η παρουσία >5% ηπατικής στεάτωσης. **Ουσιαστικά πρόκειται για πληθυσμούς με μη επιβεβαιωμένη NAFLD.**

- Μόνο 2 μελέτες είχαν ομάδα ελέγχου.

- Στις 2 μελέτες των Lee et al τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν συνδυάζοντας τις ομάδες παρέμβασης και όχι ξεχωριστά.

- Χωρίς ουσιαστικές οδηγίες για τον τύπο, τη διάρκεια και την ένταση της άσκηση στα παιδιά με NAFLD.

Παρεμβάσεις με στόχο τον συνδυασμό δίαιτας και άσκησης στα παιδιά με NAFLD

Nutrition and Exercise Multi-modal Therapy

Author	Country	Sample Size	Mean Age (years±SD)	Population	Study Duration	Metric of Improvement	Intervention	Αποτελέσματα
				LFTs vs those without elevated LFTs				
Nobili 2006 [13]	Italy	84	11.7±3.3	Biopsy-proven NAFLD	1 year	Change in ALT and liver ultrasound appearance	1-hr nutritional counseling w/ balanced, low-calorie diet; moderate exercise program (30–45 min/day 3×/week)	32% χάθηκαν follow-up. Στα 57 παιδιά,↓ ΣΒ (60.9 kg σε 56kg,↓ σε ALT (62 σε 33U/L)
Wang 2008 [26]	China	76	13.7±1.9	Obese children with abnormal ultrasound and elevated ALT	1 month	Change in ALT and liver ultrasound appearance	Summer camp with 3 hours aerobic exercise (unstructured), dietary management (low-calorie) for 1 month.	Οι ομάδες των camp ↓ BMI και ALT.
Pozzato 2010 [25]	Italy	26	Range: 6–14 yrs	Obese children	1 year	Change in HFF	Recommend balanced diet and active lifestyle	7/9 Βελτίωσαν SS. Χωρίς αλλαγές η ALT.
Grønbæk 2012 [29]	Denmark	117	12.1±1.3	Obese children with abnormal ultrasound and elevated ALT	10 weeks	Change in liver ultrasound appearance	Summer camp with controlled weight-loss diet and moderate to strenuous supervised physical activity	10% WL. Βελτίωση SS (από 43 σε 21%). Μη καθορισμένη ↓ ALT.
Campos 2012 [30]	Brazil	53	17±1.7	Post-pubertal adolescents	1 year	Change in ALT	Weekly dietary lessons and exercise 3×/week (30 min aerobic, 30 min resistance)	40/53 45% είχαν NAFLD. Μείωση της ALT.
Pacifico 2013 [31]	Italy	135	11.9	Obese children with abnormal liver ultrasound and elevated ALT	12 months	Change in BMI z-score, ALT, HFF	Diet and exercise education (60 min/day × 5 days/week)	120/135 -2kg WL. 52/135 ↓ IHTG από 15.2% σε 6.4%.

Nutrition and Exercise Multi-modal Therapy

Author	Country	Sample Size	Mean Age (years±SD)	Population	Study Duration	Metric of Improvement	Intervention	Αποτελέσματα
Sanches 2014 [32]	Brazil	79	17±2	Obese children with abnormal liver ultrasound	1 year	Change in BMI and ALT	Diet counseling 1×/wk, individual nutrition consult; group behavioral counseling; exercise 3×/week combined 30 aerobic, 30 resistance)	Μείωση ΣΒ και ALT.
Koot 2015 [24]	Netherlands	80	14.7±2.4	Obese children with HFF > 5%	6 months	Normalization of HFF and ALT	4 Treatment groups: 1) inpatient 2) 2 month inpatient 4×/week, then 4 month 2×/week visits for 2 days each, 3) ambulatory, 4) usual care	43% vs. 33% vs. 22% (inpatients vs. ambulatory vs. usual care). Η ίδια τάση σε ALT.
Vajro 1994 [22]	Italy	9	8.7±2.1	Chronic ALT >40	12 months	Change in ALT	Individualized regimen of balanced diet and physical exercise	Βελτίωση της ALT.
Tazawa 1997 [28]	Japan	110	Range: 6–18 yrs	Obese children with persistently elevated	3 months	Change in ALT	20% reduction in calories + exercise recommendations	73/110 ολοκλήρωσαν. 36/73 10% WL. 20/73 νορμαλοποίηση ALT.

Προβλήματα

- Ελάχιστες μελέτες με τεκμηρίωση της νόσου με βιοψία. Κάποιες μόνο με ALT, κάποιες με συνδυασμό ALT και υπέρηχο.
- Σε ορισμένες μελέτες τα επίπεδα της ALT στο baseline ήταν φυσιολογικά.
- Στο σύνολο των μελετών αναλύθηκαν μόλις 832 παιδιά, εκ των οποίων μόλις το 59% είχε υποψία της νόσου ή επιβεβαιωμένη NAFLD.
- Μόλις το 65% ολοκλήρωσε την παρέμβαση.
- Μεγάλη ετερογένεια ως προς τη διάρκεια των παρεμβάσεων (4-52 εβδομάδες).

Child Obes. 2017 Aug;13(4):272-282. doi: 10.1089/chi.2017.0027. Epub 2017 Mar 21.

The Effects of Exercise on Abdominal Fat and Liver Enzymes in Pediatric Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis.

González-Ruiz K[1,2], Ramírez-Vélez R[1], Correa-Bautista JE[1], Peterson MD[3,4], García-Hermoso A[5].

Σχεδιασμός:

- 14 RCTs σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά/εφήβους (ΔΜΣ ≥85η εκ.θ.).
- 821 παιδιά που έλαβαν παρέμβαση με άσκηση and 410 controls.

- 7 μελέτες μόνο με άσκηση/ 8 με δίαιτα και άσκηση.
- 3 μελέτες με ασκήσεις αντίστασης, 7 μελέτες με αερόβια άσκηση, 4 μελέτες με συνδυασμό.
- Διάρκεια παρέμβασης από 10-96 εβδομάδες.
- Συχνότητα άσκησης 2-5 φορές/εβδ.
- Διάρκεια άσκηση: 20-60min/ συνεδρία.

Gonzalez-Ruiz et al,
Child Obes. 2017 Aug;13(4):272-282.

Αποτελέσματα

Τα άτομα που έλαβαν παρέμβαση βασισμένη είτε στην άσκηση είτε στον συνδυασμό άσκησης+δίαιτας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου βελτίωσαν:

- **Το σπλαχνικό λίπος:** (SMD = -0.661; 95% CI, -0.976 to -0.346; p<0.001).
- **Το υποδόριο λίπος** (SMD = -0.352; 95% CI, -0.517 to -0.186; p<0.001).
- **Το ενδοηπατικό λίπος** (SMD = -0.802; 95% CI, -1.124 to -0.480; p<0.001).
- **Τα επίπεδα της γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης** (SMD = -0.726; 95% CI, -1.203 to -0.249; p < 0.001).
- Δεν υπήρξε βελτίωση στα επίπεδα της ALT και της AST.

Gonzalez-Ruiz et al,Child Obes. 2017 Aug;13(4):272-282.

Αποτελέσματα

- Τα άτομα που έλαβαν παρέμβαση, βελτίωσαν το σπλαχνικό λίπος ανεξάρτητα της απώλειας βάρους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
- Τα άτομα με τη μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη είχαν το μεγαλύτερο όφελος ως τη μείωση του σπλαχνικού λίπους.
- Η αερόβια άσκηση σε σχέση με την άσκηση με αντιστάσεις ή το συνδυασμό αερόβιας/αντιστάσεων άσκηση φάνηκε να υπερτερεί ως προς τη μείωση του σπλαχνικού και του υποδόριου λίπους.
- Τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα άσκηση είναι αναγκαία για την βελτίωση, σπλαχνικού, υποδόριου και ενδοηπατικού λίπους.

Gonzalez-Ruiz et al,Child Obes. 2017 Aug;13(4):272-282.

Συμπερασματικά

- Είναι δύσκολο να γνωρίζουμε αν όλες αυτές οι παρεμβάσεις έχουν γίνει στον σωστό πληθυσμό.
- Μεγάλη ετερογένεια ως προς τα καταληκτικά σημεία.
- Μεγάλη ετερογένεια ως προς τον ορισμό της νόσου που ενδεχομένως να σημαίνουν και διαφορετική απόκριση στη θεραπεία.
- Δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν προσδιορίσει αλλαγές στα ιστολογικά χαρακτηριστικά του ήπατος.

Ezaizi et al, JHEP Rep. 2019 Oct; 1(4): 259–264.

Αναπάντητα ερωτήματα

- Τι ποσοστό απώλειας βάρους είναι σημαντικό για τα παιδιά με NAFLD;
- Αν αποφασιστεί απώλεια βάρους, ποια είναι η βέλτιστη διάρκεια απώλειας βάρους;
- Ποια είναι η βέλτιστη σύσταση της δίαιτας;
- Επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων, π.χ. Μεσογειακή δίαιτα;
- Ποια είναι η βέλτιστη διάρκεια, ένταση και τύπος άσκησης για τα άτομα με NAFLD.

Σας ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας