



Μη Αλκοολικό Λιπώδες Ήπαρ στα παιδιά

Μια υποεκτιμημένη κλινική οντότητα

Αγακίδης Χαράλαμπος
Παιδογαστρεντερολόγος
Ακαδημαϊκός Υπότροφος
Α΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.

Ιδιαιτερότητες του μη αλκοολικού Λιπώδους Ηπατος (μα-ΛΗ) στα παιδιά



- Πρόκειται για μια οντότητα την οποία πιθανώς έχουμε υποεκτιμήσει, ώστε ελάχιστες ενημερωτικές ομιλίες έχουν γίνει
- Είναι η συχνότερη νόσος του ήπατος στην παιδική ηλικία
- Αποτελεί τη 2^η αιτία μεταμοσχεύσεων ήπατος στους ενήλικες
- Έχει ύπουλη έναρξη, καθώς συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα
- Αν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να έχει κακή έκβαση εξελισσόμενο σε ηπατική κίρρωση και ενδεχόμενα καρκίνο ήπατος

Επιδημιολογία νόσου μα-ΛΗ

- ↑ 200% συχνότητας νόσου τα τελευταία 20 έτη
- 13% στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό
- 46% στα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά
- Παρατηρείται και σε παιδιά με φυσιολογικό βάρος
- Πιο συχνή σε αγόρια
- Κυρίως κατά την εφηβεία αλλά και σε μικρότερη ηλικία

μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (μα-ΛΗ)- ορισμός

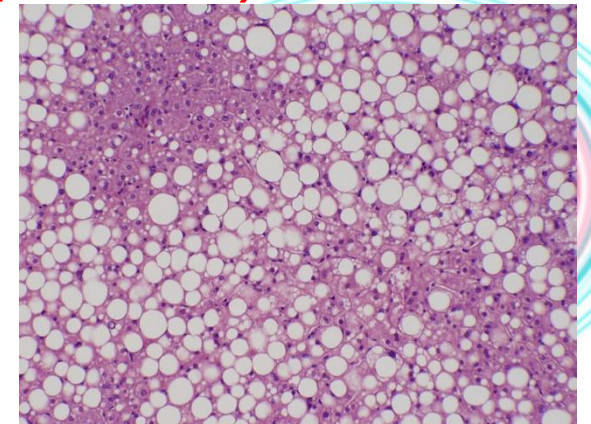
➤ Μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από

- ✓ Σημαντική διήθηση (>5%) των ηπατοκυττάρων με λίπος
- ✓ Απουσία κατανάλωσης αλκοόλ και φαρμάκων, αυτοάνοσων και μεταβολικών νοσημάτων, ιώσεων

➤ Φάσμα μη αλκοολικού λιπώδους ήπατος (μα-ΛΗ)

- ✓ απλή στεάτωση
- ✓ στεατοηπατίτιδα

Uppal et al 2016



μα-ΛΗ

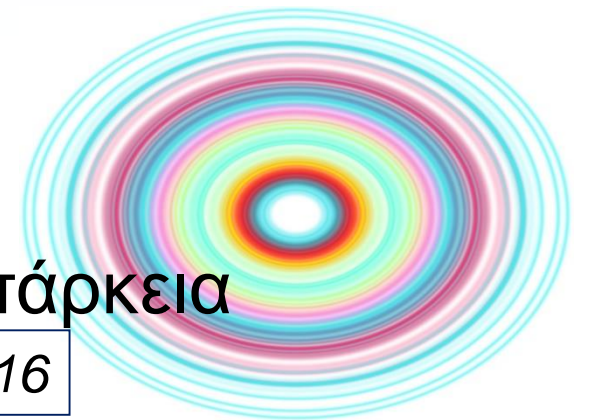
A. Απλή στεάτωση ή απλό λιπώδες ήπαρ

- Συγκέντρωση σταγονιδίων λίπους χωρίς βιοχημικές διαταραχές
 - ✓ Εμφανής η συγκέντρωση λίπους στο υπερηχογράφημα
 - ✓ Φυσιολογικές τρανσαμινάσες
 - ✓ Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν εξελίσσεται σε στεατοηπατίτιδα

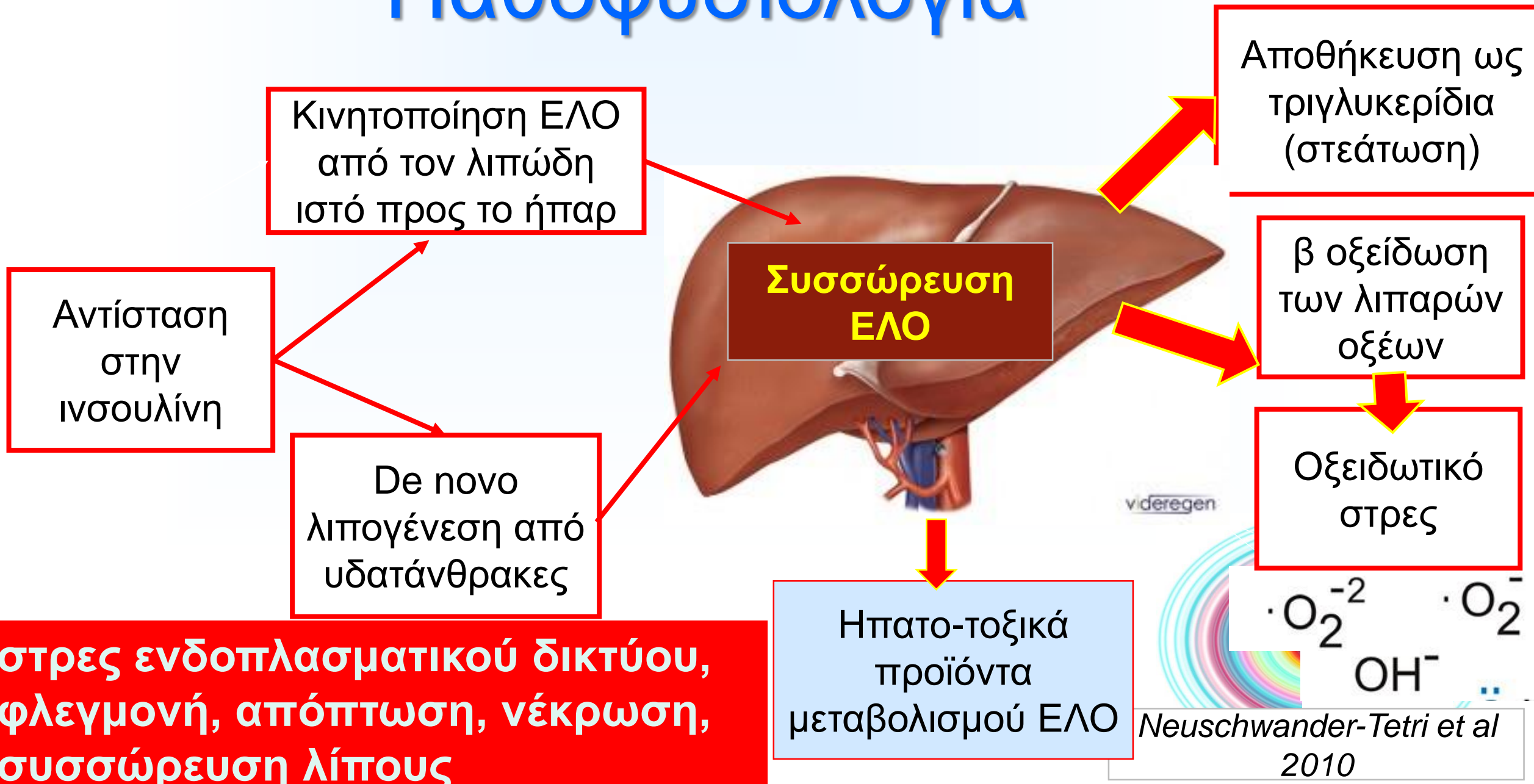
B. μη αλκοολική Στεατο-Ηπατίτιδα (μα-ΣΗ)

- Συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ με συνοδό ηπατική φλεγμονή και ίνωση
 - ✓ 25% των παιδιών με μα-ΛΗ
 - ✓ Αυξημένες τρανσαμινάσες
 - ✓ Μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια

Uppal et al 2016



Παθοφυσιολογία



Σε ποια ηλικία αρχίζει το μα-ΛΗ;

- Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 11-13 χρόνια
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι το μα-ΛΗ μπορεί να ξεκινάει ενδομήτρια

Intrahepatic Fat is Increased in Neonatal Offspring of Obese Women with Gestational Diabetes

- ✓ 13 νεογνά μητέρων κανονικού βάρους
- ✓ 12 νεογνά παχύσαρκων μητέρων
- ✓ MRI νεογνού

Η ποσότητα ενδοηπατικού λίπους σε νεογνά παχύσαρκων/διαβητικών μητέρων ήταν κατά 68% υψηλότερη από τους μάρτυρες

Brumbaugh et al **2013**

Hepatic Steatosis Is Prevalent in Stillborns Delivered to Women With Diabetes Mellitus

Kalyani R. Patel, [†]Frances V. White, and *Gail H. Davis* **JPGN 2015

Ιστολογική εξέταση σε θνησιγενή:
33 νεογνά διαβητ. μητ. & 48 μη ΔΜ

TABLE 3. Histopathologic findings of the liver

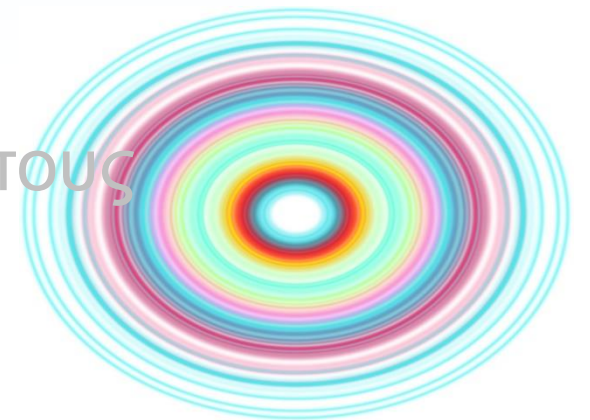
Histopathologic parameters	NΔΜ	NμηΔΜ
Degree of autolysis (%)		
None/minimal	8 (24.2)	13 (27.1)
Mild	8 (24.2)	15 (31.3)
Moderate	16 (48.4)	19 (39.6)
Στεάτωση	79%	17%
Grade of steatosis (%)		
0	7 (21.2)	40 (83.3)
1	12 (36.4)	1 (2.1)
2	5 (15.2)	15 (31.3)
3	2 (6.1)	0 (0)
Type of macrovesicular steatosis (%)		
Large droplet	5 (15.2)	15 (31.3)
Small droplet	2 (6.1)	0 (0)

Παράγοντες που συνδέονται με ΜΑΛΗ (1)

➤ Παχυσαρκία

- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Γενετικοί παράγοντες
 - Αυξημένη πιθανότητα σε γονείς (78%) και αδέλφια (59%) πασχόντων παιδιών
 - PNPLA3 (αυξάνει την ηπατική απόθεση λίπους και την ηπατική φλεγμονή)
- Φυλετικοί παράγοντες
 - Μικρότερη συχνότητα μαύρη φυλή και μέγιστη στους ισπανόφωνους Αμερικανούς

(Uppal et al 2016)



Παχυσαρκία και μα-ΛΗ

- Η αύξηση της συχνότητας του μα-ΛΗ βαίνει παράλληλα με την αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας
- Η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών με μα-ΛΗ είναι παχύσαρκα (60-90%)
- Τα παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι έχουν 6πλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν μα-ΛΗ
- Τα περισσότερα παχύσαρκα παιδιά δεν έχουν μα-ΛΗ

(Park et al 2005, Manco et 2008)

Παράγοντες που συνδέονται με μα-ΛΗ (1)

➤ Παχυσαρκία

– Αντίσταση στην ινσουλίνη

➤ Γενετικοί παράγοντες

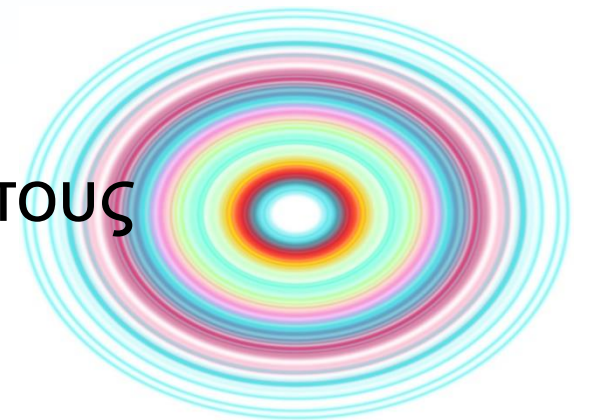
✓ Αυξημένη πιθανότητα σε γονείς (78%) και αδέλφια (59%) πασχόντων παιδιών

✓ Γονίδιο *PNPLA3* (αυξάνει την ηπατική απόθεση λίπους και την ηπατική φλεγμονή)

➤ Φυλετικοί παράγοντες

– Μικρότερη συχνότητα μαύρη φυλή και μέγιστη στους ισπανόφωνους Αμερικανούς

(Vernon et al 2011)



Παράγοντες που συνδέονται με μα-ΛΗ (2)

➤ Διατροφικοί

- Αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης, φρουκτόζης και υδατανθράκων

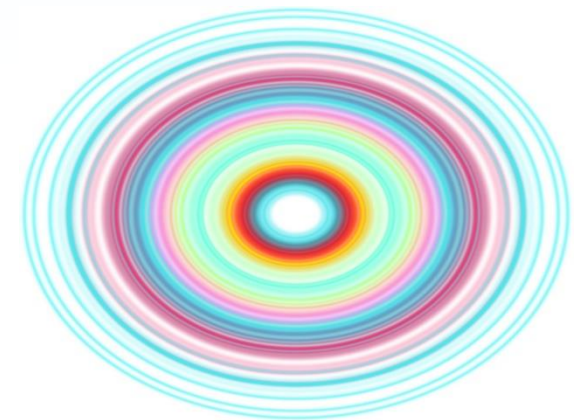
➤ Μικροβίωμα εντέρου

- δυσβίωση προάγει τη λιπώδη διήθηση ήπατος (Arslan 2014, Boursier et al 2015). Άμφισβητείται (Wieland et al 2015)

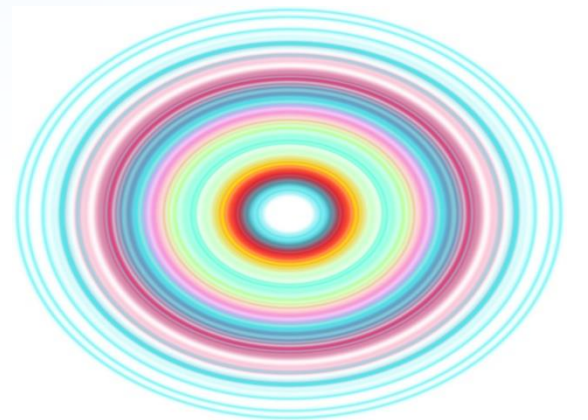
➤ Ορμονικοί

- Ανεπάρκεια οιστρογόνων

(Vernon et al 2011)



ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ



THE NATURAL HISTORY OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN: A FOLLOW-UP STUDY FOR UP TO 20-YEARS

Feldstein et al Gut. 2009

Κατά τη διάγνωση του μα-ΛΗ

- Το 29% είχε μεταβολικό σύνδρομο
- Πολλά παιδιά είχαν κίρρωση ήδη από τη διάγνωση του μα-ΛΗ

Κατά την παρακολούθηση

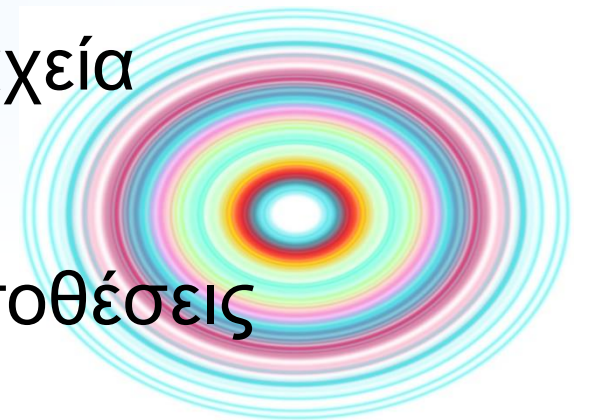
- 4 εμφάνισαν ΣΔ τύπου II
- 2 ασθενείς υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος
- 2 ασθενείς απεβίωσαν
- Ο κίνδυνος θανάτου σε παιδιά με μα-ΛΗ ήταν 14 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό παιδιατρικό πληθυσμό)

THE NATURAL HISTORY OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN: A FOLLOW-UP STUDY FOR UP TO 20-YEARS

Feldstein et al Gut. 2009

Ιστολογικά ευρήματα:

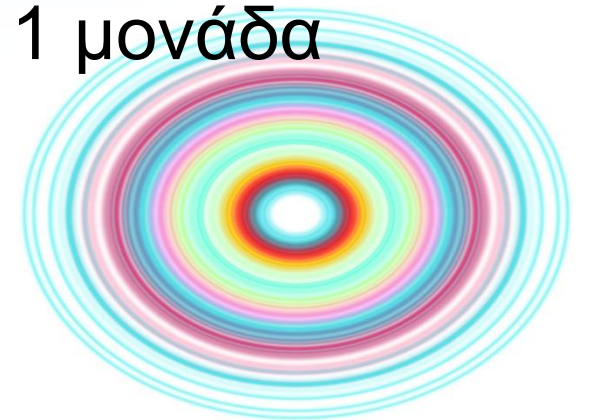
- Στο 59% των ασθενών διαπιστώθηκε ηπατική ίνωση
- Στο 80% εκείνων που υπεβλήθησαν σε επαναλαμβανόμενες βιοψίες ήπατος διαπιστώθηκε μεγάλη επιδείνωση της ιστολογικής εικόνας μέσα σε 2 χρόνια
- Δεν είναι γνωστοί οι παράγοντες που οδηγούν σε ταχεία επιδείνωση σε μερικούς ασθενείς
- Η ηπατική ίνωση μπορεί να υποστραφεί υπό προϋποθέσεις



μα-ΣΗ και καρκίνος ήπατος

- Ο συνδετικός κρίκος μεταξύ ηπατοστεάτωσης και καρκίνου ήπατος είναι η ίνωση και κίρρωση.
- Από τους ενήλικες με μα-ΣΗ και σοβαρή ίνωση, το 20% εμφάνισε ηπατοκυτταρικό καρκίνο μέσα σε 5 χρόνια παρακολούθησης
- Αυξημένος κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκίνου στα παιδιά?
 - ✓ Αύξηση του BMI σε παιδιά μεταξύ 7-13 ετών κατά 1 μονάδα αυξάνει την κίνδυνο καρκίνου ήπατος κατά 33%

(Hashimoto et al 2005, Felstein et al 2009, Vernon et al 2011)



Cardiovascular Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease

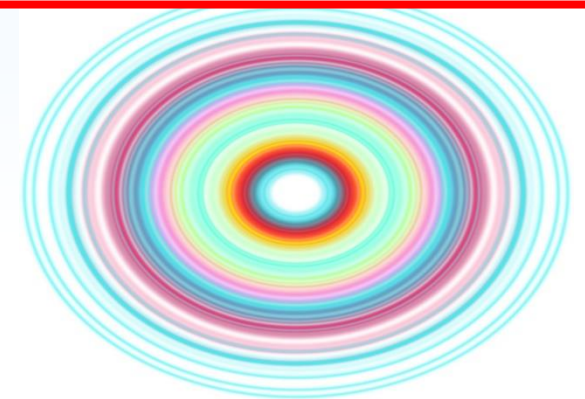
Schwimmer et al 2008

- Case - control study 300 παχύσαρκων παιδιών: 150 με μα-ΛΗ & 150 χωρίς μα-ΛΗ

Cardiovascular Risk Factor values by Liver Status in Obese Children

Factor	Normal Liver (n=150)	NAFLD (n=150)	P
Abdominal obesity			
Waist circumference, mean (SD), cm	104 (23)	106 (23)	0.127 [#]
Dyslipidemia, mean (SD), mmol/L			
Total cholesterol	4.34 (0.78)	4.68 (0.83)	<0.001
LDL cholesterol	2.64 (0.7)	2.87 (0.77)	0.01
HDL cholesterol	1.11 (0.26)	1.01 (0.28)	0.003
Triglycerides, median (IQR) [†]	1.01 (0.57)	1.64 (0.85)	<0.001
Hypertension, mean (SD), mm Hg			
Systolic blood pressure	117 (13)	123 (12)	0.001
Diastolic blood pressure	66 (8)	68 (8)	0.02
Insulin resistance			
Glucose, mean (SD), mmol/L	4.83 (0.49)	5.1 (1.22)	0.03
Insulin, median (IQR), pmol/L [†]	120 (114)	180 (138)	<0.001
HOMA-IR, median (IQR) [†]	4.3 (4.5)	6.6 (5.4)	<0.001

Αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας σε σχέση με παχύσαρκα παιδιά χωρίς μα-ΛΗ



Μεταβολικές διαταραχές

Συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη τύπου II: 2-14%

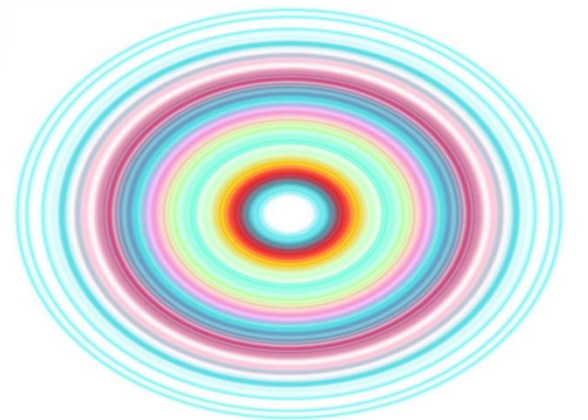
- Αρκετά λογικό καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κομβικής σημασίας για τη γένεση του λιπώδους ήπατος
- Αυξημένος κίνδυνος κατάγματος σε σχέση με παχύσαρκα παιδιά χωρίς μα-ΛΗ
- Χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε παιδιά με προχωρημένη ηπατική ίνωση

(Bush 2017, Vernon 2011, Felstein et al 2009)

Αναπνευστικές επιπλοκές

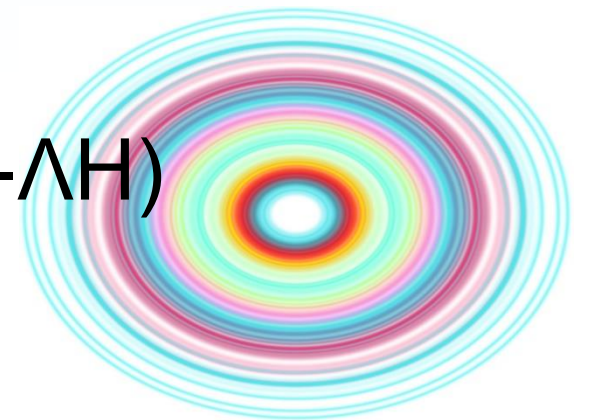
- Αποφρακτική άπνοια στο 60% παιδιών με μα-ΣΗ
- Πιο πιθανή σε παιδιά με προχωρημένη ηπατική βλάβη ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος τους

(Felstein et al 2009)

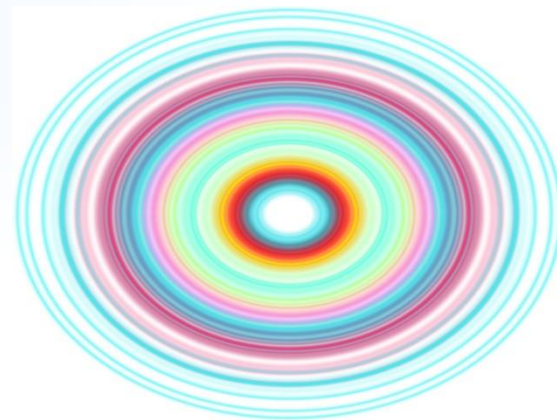


Ποια στοιχεία του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης αυξάνουν την πιθανότητα μα-ΛΗ

- Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί
- Παχυσαρκία
- Μελανίζουσα ακάνθωση
- Στοιχεία μεταβολικού συνδρόμου (500% αύξηση πιθανότητας μα-ΛΗ, *Tellez-Avila et al 2008*)
- 50% αναφέρουν ασαφές κοιλιακό άλγος
- Ηπατομεγαλία (30-40% των ασθενών με μα-ΛΗ)

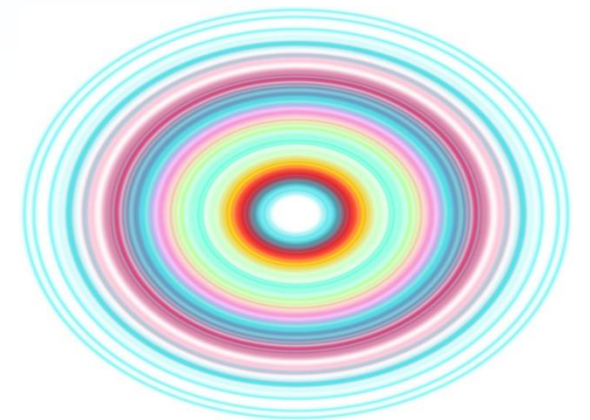


ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Διάγνωση

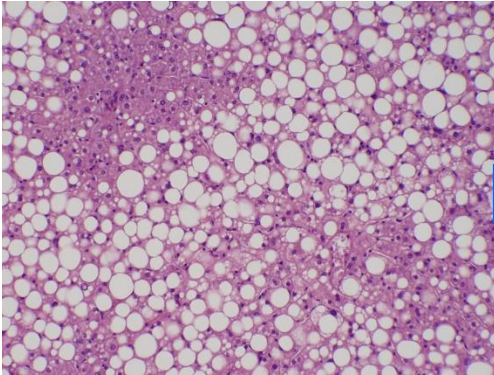
- Βιοψία ήπατος είναι το gold standard
- Υπερηχογράφημα ήπατος
 - ✓ Μη επεμβατική
 - ✓ Μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια (ανιχνεύει >30% διήθηση)
 - ✓ Αδυνατεί να διακρίνει ίνωση ή στεατοηπατίτιδα
- Αξονική κοιλίας
 - Πιο ευαίσθητη από το υπερηχογράφημα
- Μαγνητική τομογραφία
 - Πολύ καλή απεικόνιση του ήπατος



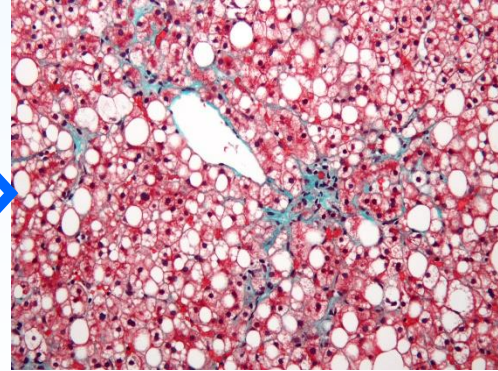
(Uppcal 2016)

Βιοψία ήπατος

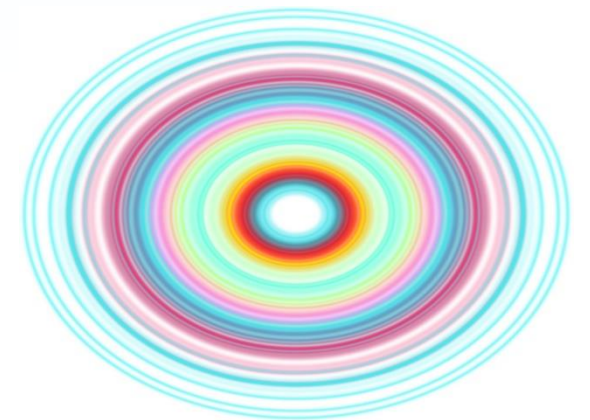
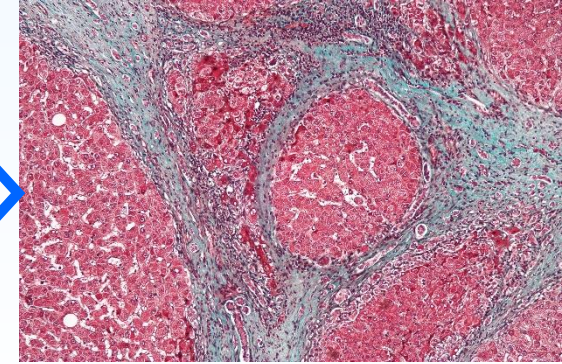
Λιπώδες ήπαρ



στεατοηπατίτιδα



κίρρωση



Διάγνωση

➤ Βιοψία ήπατος είναι το gold standard

➤ Υπερηχογράφημα ήπατος

- ✓ Μη επεμβατική
- ✓ Μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια (ανιχνεύει >30% διήθηση)
- ✓ Αδυνατεί να διακρίνει στεάτωση από στεατοηπατίτιδα

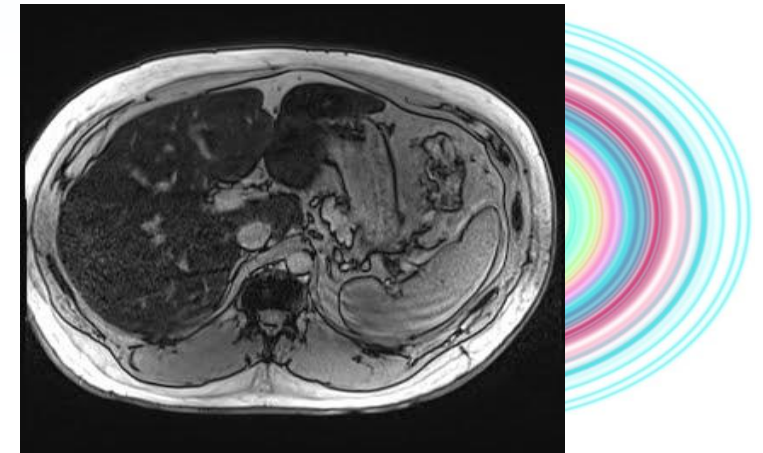


➤ Αξονική κοιλίας

- ✓ Πιο ευαίσθητη από υπερηχογράφημα

➤ Μαγνητική τομογραφία

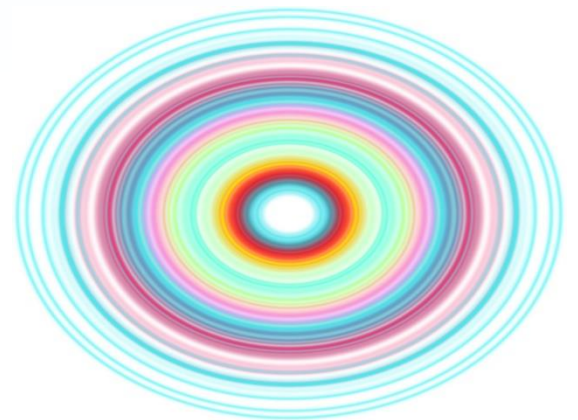
- ✓ Πολύ καλή απεικόνιση του ήπατος



Προσυμπτωματική διάγνωση (1)

Α. Περιοδικός έλεγχος τρανσαμινασών (AAP guidelines) σε:

- Παιδιά >10 χρονών με BMI>95% ή 85%-95% + άλλους παράγοντες κινδύνου → έλεγχος SGOT & SGPT 2 φορές το χρόνο
- Τιμές τρανσαμινασών > 50 στα κορίτσια ή > 44 στα αγόρια → συμβουλή από παιδίατρο ή παιδογαστρεντερολόγο



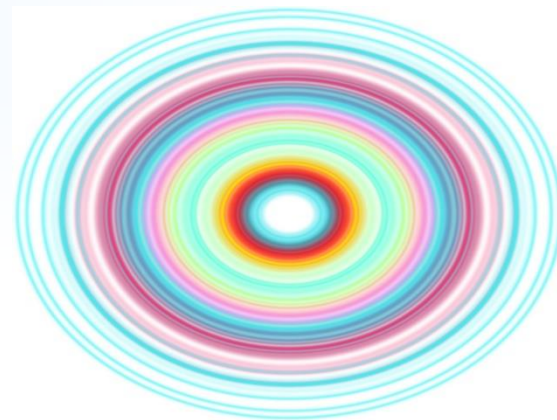
(Uppal 2016)

Προσυμπτωματική διάγνωση (2)

B. Υπερηχογράφημα ήπατος

- ✓ Δυσκολία διάκρισης μεταξύ απλού μα-ΛΗ και μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας (μα-ΣΗ)
- ✓ Στεάτωση + τρανσαμινασαιμία \neq στεατοηπατίτιδα
 - ✓ Σε >50% των παιδιών με τρανσαμινασαιμία και λιπώδη διήθηση στο U/S ήπατος δεν έχουν μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και θα πρέπει να αναζητηθεί άλλη αιτία για τις αυξημένες τρανσαμινάσες

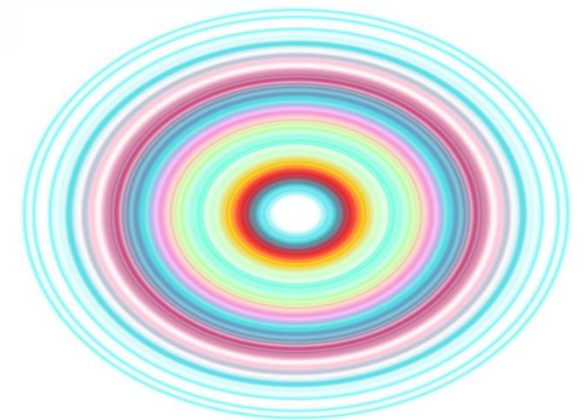
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ



Φαρμακευτική αντιμετώπιση ??

- **Προβιοτικά** ➡ βελτίωση στεάτωσης (*Vajro 2011, Alisi 2014*)
- **ω -3 LCPUFAs** ➡ πιθανώς βελτίωση στεάτωσης & φλεγμονής (*Nobili 2013, Janczy 2014 & 2015*)
- **Αντιοξειδωτικά (βιτ. E)** ➡ βελτίωση τρανσαμινασών και στο 60% της ηπατοκυτταρικής διόγκωσης (*Lavine 2011*)
- **Ουρσοδεοξυχολικό οξύ, αντιδιαβητικά** που καταστέλλουν την ινσουλίνη ➡ χωρίς αποτέλεσμα (*Lavine 2014*)
- **Πεντοξυφιλίνη** ➡ βελτίωση στους ενήλικες.
Όχι μελέτες στα παιδιά

(*Takahashi 2015*)



Αντιμετώπιση

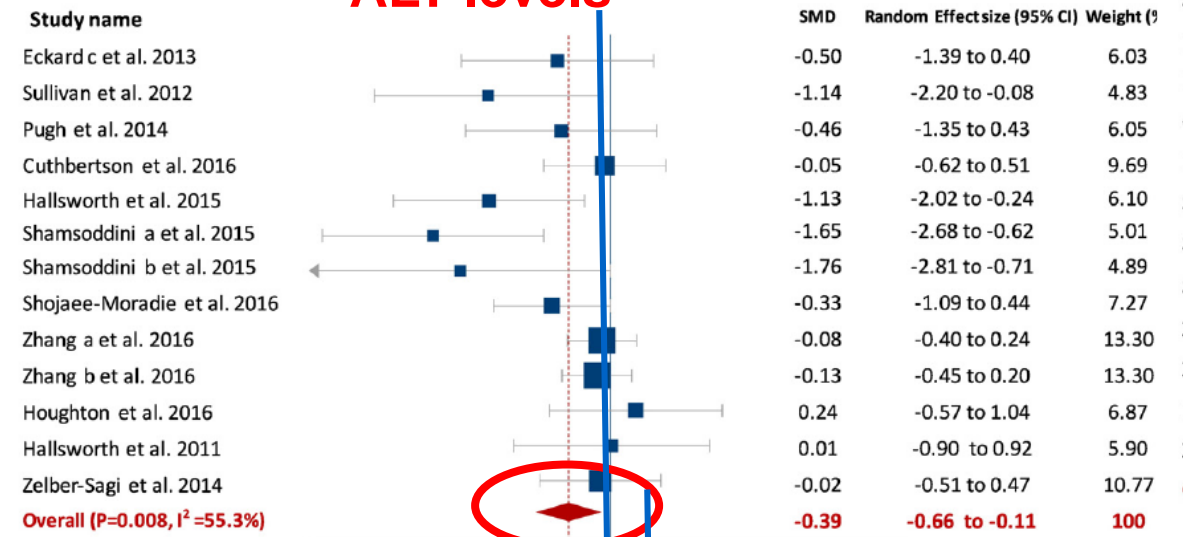
- Τροποποίηση διατροφής
 - Ρύθμιση διατροφής με υποθερμιδική δίαιτα (25-30 kcal/kg/H)
 - Αποφυγή ζάχαρης, φρουκτόζης, λιπαρών τροφίμων
- Μέτρια καθημερινή άσκηση 60' και έντονη άσκηση 20' τρεις φορές την εβδομάδα
- Απώλεια 5-10% του βάρους σώματος βελτιώνει τη στεάτωση και ίνωση



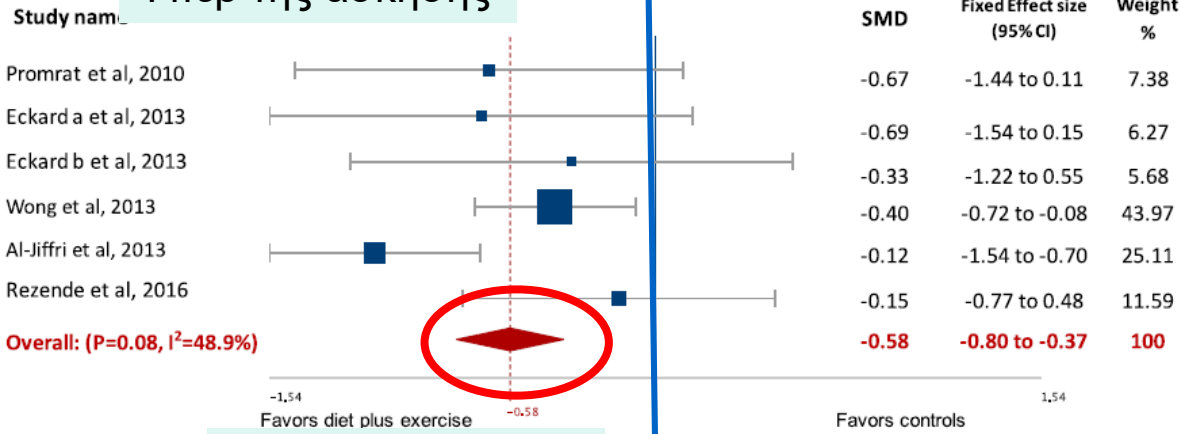
Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis

(Katsagoni et al. Metabolism 2017)

ALT levels



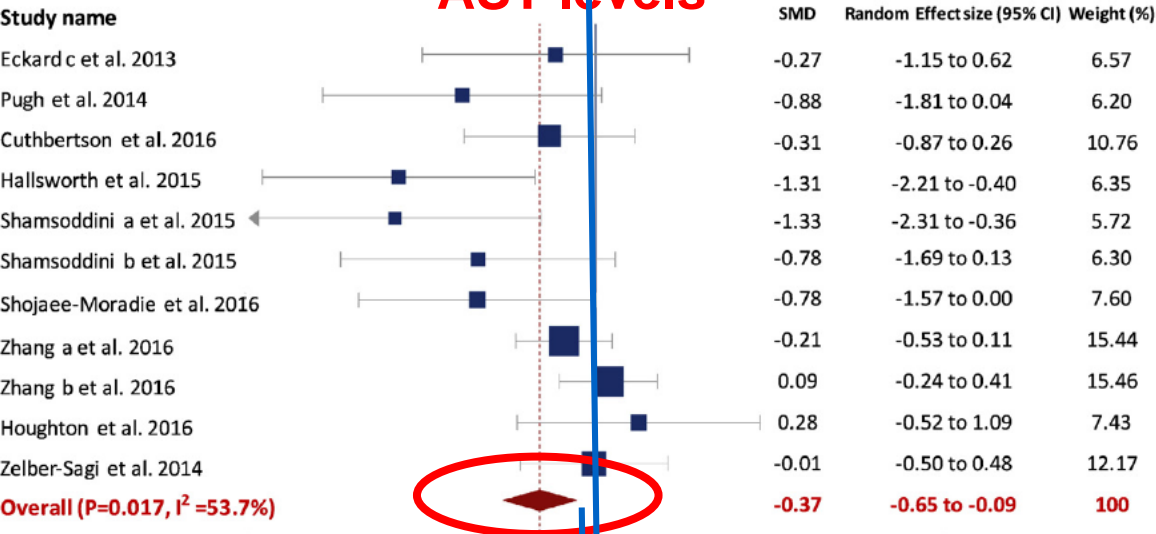
Υπέρ της άσκησης



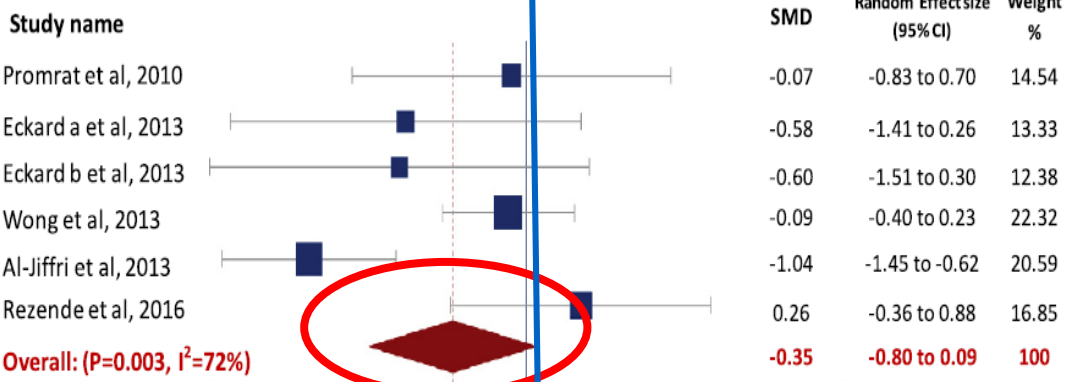
Υπέρ της άσκησης

a. Effect of diet (light) on ALT levels

AST levels



Υπέρ της άσκησης



Υπέρ της άσκησης

Favors controls

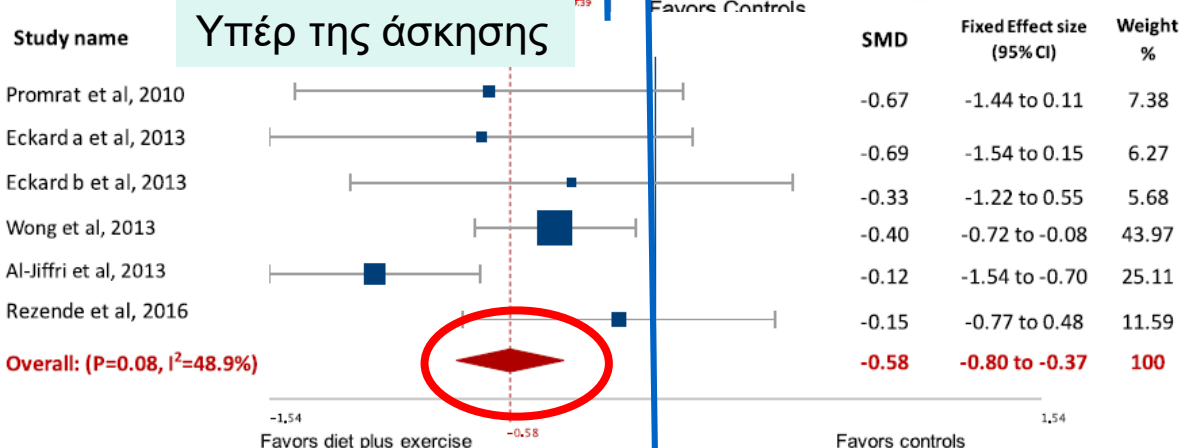
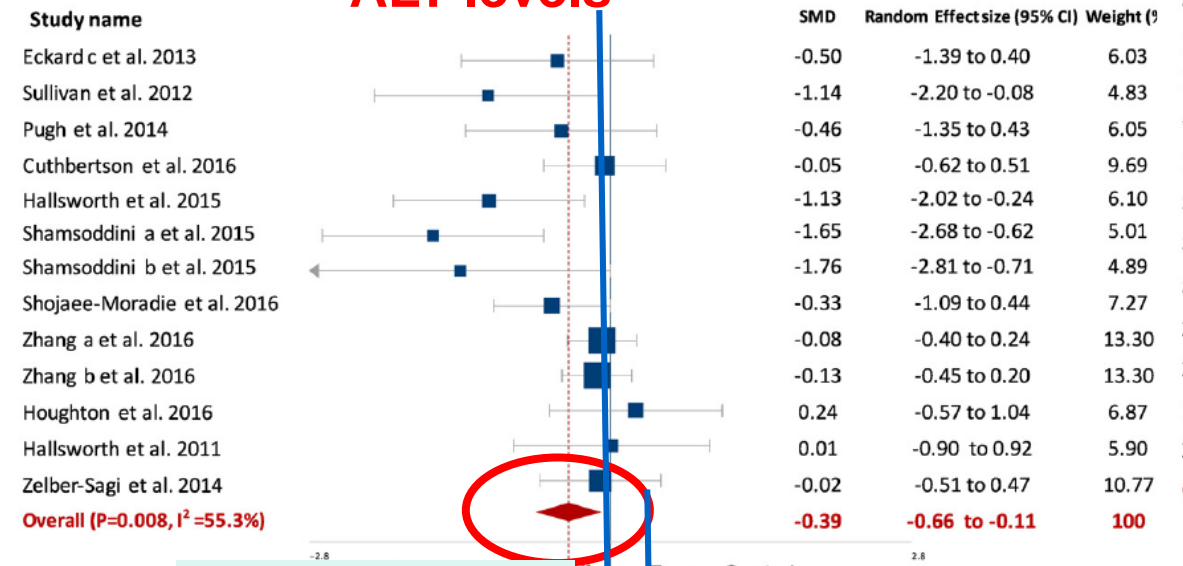
άσκηση

Άσκηση + διαίτα

Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis

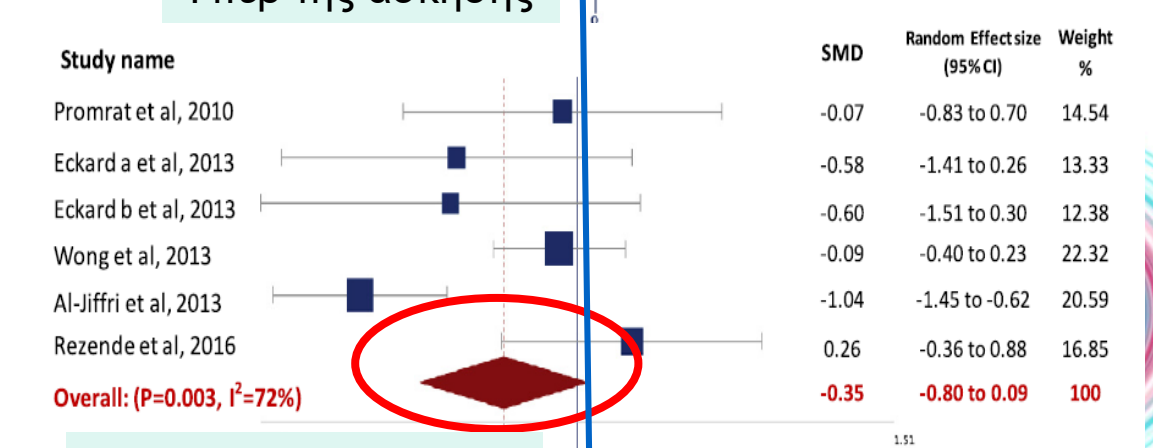
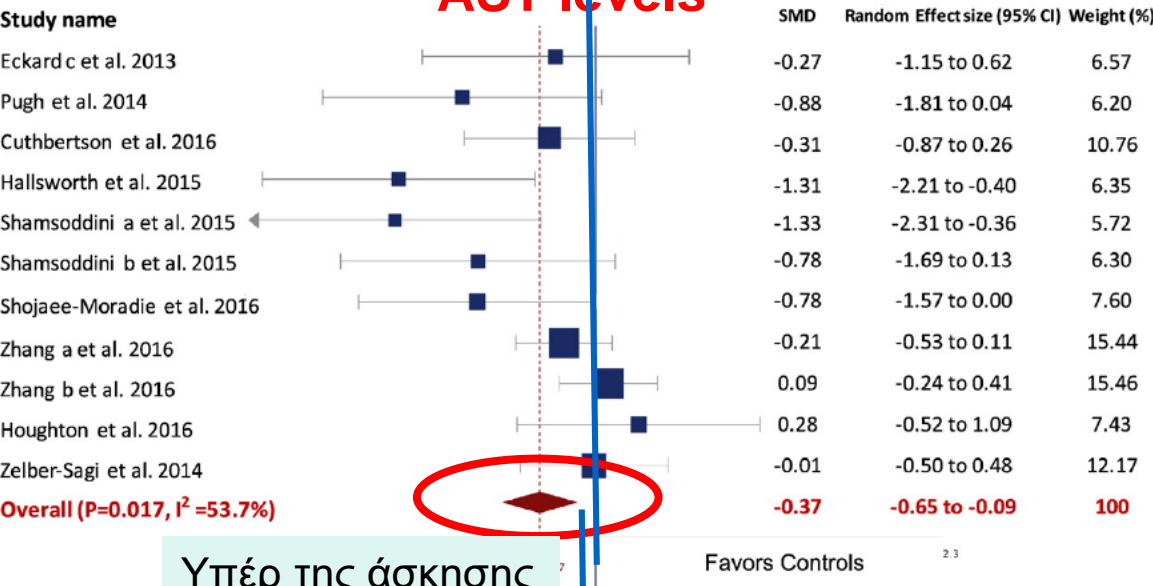
(Katsagoni et al. Metabolism 2017)

ALT levels



a. Effect of diet (light) on ALT levels

AST levels



Υπέρ της άσκησης

Άσκηση

Άσκηση + διαίτα

Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study

Dela Corte et al. Nutrition 2017

- 243 ασθενείς 10 -17 ετών, υπέρβαροι/παχύσαρκοι
- Συσχέτιση του score Μεσογειακής δίαιτας με ιστολογικά ευρήματα ήπατος

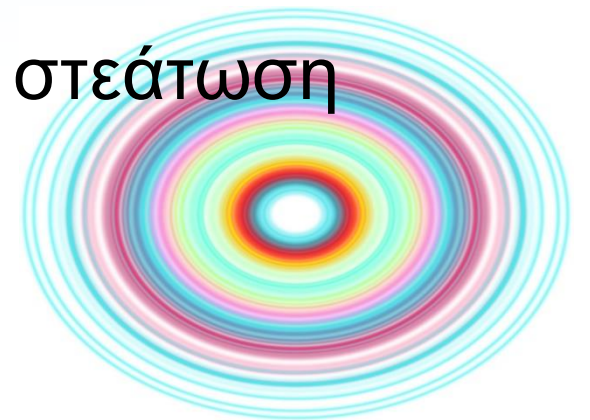
Συμπέρασμα

- Τα υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά/έφηβοι με χαμηλή προσήλωση στη Μεσογειακή δίαιτα έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό λιπώδη διήθηση του ήπατος, με σοβαρότερη ηπατική βλάβη και βαθμό ίνωσης



Επίδραση της διατροφής και άσκησης στις τρανσαμινάσες και ηπατική στεάτωση σε παχύσαρκα παιδιά

- Αρκετές μελέτες παρατήρησης και μελέτες παρέμβασης (τυχαιοποιημένες ή μη)
- Παχύσαρκα παιδιά και έφηβοι με αυξημένη ALT
- **Γενικό συμπέρασμα**
 - ✓ Η εφαρμογή ειδικής διατροφής σε συνδυασμό με μέτρια άσκηση για 1 χρόνο έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ALT μέχρι και τα φυσιολογικά επίπεδα
 - ✓ Ελάττωση του ποσοστού των παιδιών με ηπατική στεάτωση υπερηχογραφικά



(Koot 2006, Nobile 2006, Wang 2008, Pozzato 2010, Gronbek 2012, Campos 2012, DeVore 2012)

Η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος είναι ανάλογη με την απώλεια βάρους

Μελέτη σε 293 ενήλικες ασθενείς με ΜΑ-ΣΗ (τεκμηριωμένης με βιοψία ήπατος) που τέθηκαν σε πρόγραμμα ελάττωσης βάρους

Table 2. Improvement of Histologic Outcomes Across Different Categories of Weight Loss at the End of Treatment

Variables	Overall (n = 293)	<5% απώλεια βάρους	5-7% απώλεια βάρους	7-9% απώλεια βάρους	>10% απώλεια βάρους	P value
Απώλεια βάρους %	3.8 ± 2.7	1.78 ± 0.16	5.86 ± 0.09	8.16 ± 0.22	13.04 ± 6.6	—
Υποστροφή στεατοηπατίτιδας	72 (25)	<u>21 (10)</u>	9 (26)	16 (64)	<u>26 (90)</u>	<.01
Βελτίωση στεατοηπατίτιδας	138 (47)	<u>66 (32)</u>	21 (62)	22 (88)	<u>29 (100)</u>	<.001
Βελτίωση στεάτωσης	142 (48)	72 (35)	22 (65)	19 (76)	29 (100)	<.001

Συμπεράσματα

- Το μα-ΛΗ είναι η πιο συχνή μορφή χρόνιας ηπατικής νόσου στην παιδική ηλικία και πρέπει να αναζητείται σε παχύσαρκα παιδιά
- Στο 25% αποτελεί εξελικτική νόσο που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση
- Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και ηπατοκυτταρικό καρκίνο
- Μπορεί να γίνει **προσυμπτωματική διάγνωση**
- Μπορεί να **προληφθεί η δυσμενής εξέλιξη** με τροποποίηση του τρόπου ζωής (διατροφή, άσκηση, απώλεια βάρους)

Ευχαριστώ
για την προσοχή σας

