

Paweł Małecki¹, Anna Mania^{1,2}, Katarzyna Mazur-Melewska^{1,2},
Wojciech Służewski¹, Magdalena Figlerowicz¹

Otrzymano: 07.01.2019
Zaakceptowano: 12.02.2019
Opublikowano: 29.11.2019

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby u dzieci – patogeneza i możliwości diagnostyczno-terapeutyczne

Non-alcoholic fatty liver disease in children: pathogenesis and diagnostic and therapeutic possibilities

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

² Poradnia Hepatologiczna, Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Anna Mania, Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel.: +48 61 849 16 57, e-mail: amania@ump.edu.pl

Streszczenie

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby to najczęściej występująca przewlekła choroba wątroby u dzieci. Pod tym pojęciem kryje się szerokie spektrum zaburzeń dotyczących tkanki wątrobowej – od łagodnego stłuszczenia do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby; zmiany te ostatecznie mogą prowadzić do marskości wątroby i rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Częstość występowania opisywanej jednostki w populacji ogólnej szacuje się na około 25%, wśród populacji dziecięcej od 7,6% do aż 34,2% w grupie dzieci otyłych. Zgodnie z aktualną definicją niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby rozpoznajemy, potwierdzając stłuszczenie metodami histopatologicznymi lub obrazowymi i wykluczając wtórne przyczyny uszkodzenia wątroby, takie jak nadużywanie alkoholu, stosowanie leków hepatotoksycznych, schorzenia wrodzone czy zakaźne. Najczęściej chorobę rozpoznaje się w populacji dzieci z nadwagą i otyłych, często współistnieje z nią insulinooporność. Istnieją doniesienia o wpływie czynników genetycznych na jej rozwój. Objawy kliniczne są niespecyficzne, obejmują hepatomegalię, złe samopoczucie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej. W podstawowej diagnostyce uwzględnia się aktywność aminotransferaz oraz badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Dużą uwagę badaczy przykuwa diagnostyka nieinwazyjna – markery serologiczne, skale do oceny włóknienia. Wobec braku potwierdzenia skuteczności farmakoterapii modyfikacja stylu życia, aktywność fizyczna i zbilansowana dieta to najważniejsze sposoby profilaktyki i leczenia niealkoholowego stłuszczenia w populacji dziecięcej. Stosowanie witaminy E, kwasu ursodezoksycholowego czy metforminy nie znalazło potwierdzenia w badaniach naukowych. Ze względu na częstość występowania i ryzyko powikłań znajomość zagadnienia jest ważna zwłaszcza wśród lekarzy pierwszego kontaktu.

Słowa kluczowe: stłuszczenie wątroby, dzieci, diagnostyka nieinwazyjna

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic disease of the liver in children. This term encompasses a wide spectrum of disorders of liver tissue: from mild steatosis to non-alcoholic steatohepatitis; the abnormalities may eventually lead to liver cirrhosis and the development of hepatocellular carcinoma. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is estimated to be approximately 25% in the general population, while the rate for the paediatric population ranges from 7.6% to as many as 34.2% in obese children. In accordance with the current definition of non-alcoholic fatty liver disease, the condition is diagnosed after steatosis has been confirmed using histopathological or imaging methods and secondary causes of liver damage have been excluded, such as alcohol abuse, the use of hepatotoxic medicines and congenital or infectious diseases. The disease is most commonly diagnosed in the population of overweight and obese children; it often coexists with insulin resistance. There are reports of the impact of genetic factors on the development of the condition. Clinical signs and symptoms are non-specific: hepatomegaly, malaise and a sense of discomfort in the abdominal cavity. Basic diagnostic investigation includes aminotransferase test and abdominal ultrasound examination. Researchers pay much attention to non-invasive diagnostic methods such as serological markers and fibrosis scores. Due to the fact that no pharmacotherapy has a confirmed efficacy in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, the most important prevention and treatment methods in the paediatric population are lifestyle modification, physical activity and a balanced diet. The utility of vitamin E, ursodeoxycholic acid and metformin has not been confirmed by research. Due to the high prevalence of the condition and the risk of complications, familiarity with the problem is important particularly among general practitioners.

Keywords: fatty liver, children, non-invasive diagnostic methods

DEFINICJA I PATOGENEZA

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) to pojęcie obejmujące szeroki zakres procesów dotyczących patologii wątroby – od prostego stłuszczenia do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), występujących u osób nienadużywających alkoholu, u których wykluczono inne przyczyny uszkodzenia tego narządu, takie jak zakażenia wirusowe, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroby metaboliczne, wpływ leków hepatotoksycznych czy niedożywienie. Kontinuum zmian dotyczących tkanki wątrobowej może w rezultacie prowadzić do zaawansowanego włóknienia, marskości, a nawet rozwoju raka wątrobowokomórkowego^(1,2). Zgodnie z definicją histopatologiczną rozpoznanie stłuszczenia może zostać ustalone, gdy w przynajmniej 5% hepatocytów stwierdzono nagromadzenie lipidów⁽³⁾, jednak według aktualnych rekomendacji do rozpoznania NAFLD wystarczy udowodnienie obecności stłuszczenia w badaniu obrazowym⁽⁴⁾. W sytuacji, gdy stłuszczenie doprowadza do uszkodzenia komórek wątroby przejawiającego się apoptozą, zwyrodnieniem balonowatym, zapaleniem okołowrotnym i następowym rozwojem włóknienia, mówimy o niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby.

Nie są znane dokładne mechanizmy odpowiedzialne za progresję zmian u chorych z NAFLD, za kluczowe uważa się jednak wpływ lipotoksyczności oraz działanie czynników pochodzących z tkanki tłuszczowej i jelit. Za zwiększone odkładanie się tłuszczów odpowiadają zwiększona podaż wolnych kwasów tłuszczowych (WKT), ich obniżona oksydacja w wątrobie oraz nasilona liponeogeneza. W momencie przekroczenia zdolności hepatocytów do metabolizowania WKT dochodzi do wytworzenia wolnych rodników tlenowych, nasilenia stresu oksydacyjnego oraz aktywacji szlaków sygnałowych receptorów bramkujących (*toll-like receptor*, TLR); skutkami tego procesu są stan zapalny, uszkodzenie komórek i ich śmierć. Stres oksydacyjny jest odpowiedzialny za stymulację wytwarzania cytokin prozapalnych i aktywację komórek gwiaździstych wątroby (*hepatic stellate cell*, HSC), co prowadzi do zwiększenia produkcji macierzy zewnątrzkomórkowej i włóknienia wątroby. W rozwoju zapalenia i włóknienia biorą również udział endotoksyny pochodzenia jelitowego poprzez aktywację TLR hepatocytów i komórek Kupffera (*Kupffer cells*, KC)^(5,6).

Ze względu na swoją funkcję wątroba jest uważana za ważny narząd odpowiedzialny za odporność organizmu; jako swoisty filtr dla antygenów pochodzących z krwi i przewodu pokarmowego oraz toksyn bierze udział w ich eliminacji z ustroju. NAFLD, podobnie jak pozostałe choroby wątroby, jest najprawdopodobniej wynikiem interakcji pomiędzy komórkami układu odpornościowego. W skład wątrobowych komórek układu immunologicznego wchodzi wymienione wyżej KC oraz limfocyty, w tym komórki NK (*natural killer*) oraz NKT (*natural killer T-cell*). Wolne kwasy tłuszczowe

dostarczane z pokarmem przyłączają się do TLR umiejscowionych na powierzchni komórek, przez co dochodzi do aktywacji odpowiedzi immunologicznej. W podobny sposób mogą działać cytokiny uwalniane z tkanki tłuszczowej – czynnik martwicy nowotworu α (*tumour necrosis factor α* , TNF- α) aktywuje KC poprzez receptory na ich powierzchni. Komórki Kupffera z kolei, poprzez receptory NKG2D oraz interleukiny (IL-12, IL-18), mogą aktywować komórki NK, jednak dokładny mechanizm aktywacji KC w patogenizie NAFLD pozostaje niejasny⁽⁵⁾.

Wiele badań wskazuje na to, że komórki NKT modulują odpowiedź immunologiczną i mechanizmy stymulujące fibrynogenezę w przebiegu chorób wątroby; coraz więcej dowodów wskazuje na ich udział w patogenizie NAFLD. Wykazano obniżenie liczby tych komórek zarówno w biopsjach wątroby, jak i we krwi obwodowej pacjentów. Na podstawie dostępnych doniesień można przypuszczać, że istnieje negatywna korelacja pomiędzy populacją wątrobowej puli komórek NKT a nasileniem zmian histopatologicznych w wątrobie⁽⁷⁾. Niejasny pozostaje mechanizm, w jakim stłuszczenie wątroby wpływa na obniżenie liczby komórek NKT. Przypuszczalnie odbywa się to przez stymulację ich apoptozy. Aktywowane komórki NKT, poprzez zwiększoną ekspresję ligandu FAS, mogą stymulować apoptozę hepatocytów, co najprawdopodobniej ma znaczenie w patogenizie NASH.

Początkowo proces powstawania stłuszczenia wątroby i jego progresji do NASH tłumaczono teorią dwóch uderzeń; występująca zwłaszcza u osób otyłych insulinooporność i związany z nią wzrost stężenia insuliny prowadzą do zwiększenia odkładania się lipidów w tkance wątrobowej („pierwsze uderzenie”). Za „drugie uderzenie” uznano zmiany wywołane stresem oksydacyjnym, uszkadzającym przeładowane lipidami hepatocyty. Badania prowadzone nad genetycznymi aspektami rozwoju NAFLD składają obecnie do przyjęcia koncepcji „wielokrotnych uderzeń”. Do najważniejszych genów związanych z rozwojem NAFLD zalicza się *PNPLA3* (*patatin-like phospholipase-containing domain 3*). Polimorfizm pojedynczego nukleotydu występujący w tym genie, poprzez zmianę właściwości powstającego enzymu, prowadzi najprawdopodobniej do rozwoju stłuszczenia drobnokropelkowego. Polimorfizm genu *TM6SF2* (*transmembrane 6 superfamily member 2*), poprzez zmniejszenie wydzielania lipoprotein bardzo małej gęstości (*very low density lipoprotein*, VLDL), również doprowadza do zwiększonej wątrobowej akumulacji tłuszczów. Allel *GPR120* (*G-protein-coupled-receptor 120*), kodujący odpowiedni receptor, występujący m.in. na powierzchni KC, odpowiada za moment „drugiego uderzenia” według powyższej teorii, poprzez osłabienie funkcji przeciwapalnej receptora na powierzchni KC⁽⁸⁾.

EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Wobec rosnącego problemu nadwagi i otyłości na świecie NAFLD jest najczęstszą patologią wątroby zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci⁽⁸⁾. Ze względu na brak prostych,

Przyczyna uszkodzenia wątroby	Sugerowane dodatkowe badania laboratoryjne
Czynniki zakaźne	Przeciwciała anti-HCV HBsAg, anti-HBc Anti-VCA EBV IgM, IgG, anti-EBNA Anti-CMV IgM, IgG Anti-HSV-1, -2 IgM, IgG Przeciwciała przeciwko enterowirusom
Hemochromatoza	Stężenie żelaza i ferrytyny w surowicy, TIBC
Choroba Wilsona	Stężenie miedzi i ceruloplazminy w surowicy, ocena wydalania miedzi w dobowej zbiórce moczu
Celiakia	Autoprzeciwciała przeciwendomijalne i przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA oraz ocena całkowitego stężenia IgA
Niedobór α1-antytrypsyny	Stężenie α1-antytrypsyny w surowicy
Mukowiscydoza	Próba potowa
Inne choroby metaboliczne	Aminogram osocza, profil kwasów organicznych w moczu oraz acylokarnityn we krwi, stężenie wolnych kwasów tłuszczowych
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Stężenie γ-globulin w surowicy, miano przeciwciał ANA, SMA, anti-LKM1 i innych (np. LC-1 albo anti-SLA/LP)
<p>HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (<i>hepatitis C virus</i>); HBsAg – przeciwciała przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (<i>hepatitis B surface antigen</i>); anti-VCA EBV – przeciwciała przeciwko antygenowi kapsydowemu wirusa Epsteina–Barr (<i>viral capsid antigen</i>); anti-EBNA – przeciwciała przeciwko antygenowi jądrowemu wirusa Epsteina–Barr (<i>antibodies against Epstein–Barr nuclear antigen</i>); CMV – cytomegalowirus; HSV – wirus opryszczki pospolitej (<i>herpes simplex virus</i>); TIBC – wysycenie transferyny żelazem (<i>total iron binding capacity</i>); ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (<i>antinuclear antibodies</i>); SMA – przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim (<i>smooth muscle antibodies</i>); anti-LKM1 – przeciwciała przeciwko antygenowi mikrosomalnemu wątroby i nerek typu 1 (<i>anti-liver-kidney microsome antibodies</i>); LC-1 – przeciwciała przeciwko antygenowi cytoplazmatycznemu wątroby typu 1 (<i>liver cytosol antigen 1</i>); anti-SLA/LP – przeciwciała przeciwko rozpuszczalnemu antygenom komórek wątroby i trzustki (<i>anti-soluble liver antigen/liver pancreas antigen</i>).</p>	

Tab. 1. Proponowane badania dodatkowe w diagnostyce różnicowej NAFLD

tanich i nieinwazyjnych badań, umożliwiających pewne rozpoznanie choroby, trudno jest jednoznacznie ocenić częstość jej występowania. Zgodnie z przeglądem i metaanalizą dostępnych źródeł szacowana na podstawie badań obrazowych częstość występowania NAFLD na świecie wynosi 25,24%⁽⁴⁾; według autorów brytyjskich częstość występowania NAFLD w populacji w wieku od 1. do 19. roku życia wynosi 7,6%; w wyodrębnionej z populacji ogólnej grupy pacjentów otyłych częstość ta wyniosła 34,2%⁽⁹⁾.

Według danych autorów polskich na podstawie sekcji przeprowadzonych w latach 2000–2009 wśród dzieci zmarłych z powodu urazów tłuszczowanie wątroby stwierdzono w 4,2% przypadków, przy czym ponad połowa badanych dzieci (54,5%) była otyła⁽¹⁰⁾. Najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia NAFLD, zgodnie z opisanymi powyżej wynikami badań, są zatem nadwaga i otyłość, definiowane na podstawie wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI) odpowiednio powyżej 85. i 95. centyla według siatek centylowych dla wieku i płci. Ponadto uważa się, że dzieci pochodzące z rodzin, w których występuje problem otyłości, insulinooporności czy cukrzycy typu 2, cechują się większym ryzykiem zachorowania na NAFLD⁽¹¹⁾. Wśród populacji dziecięcej stwierdzono również częstsze występowanie opisywanego schorzenia wśród dzieci w wieku powyżej 10 lat niż u młodszych; prawdopodobnie ma to związek z mniejszą kontrolą rodziców nad dietą oraz zmianami hormonalnymi charakterystycznymi dla wieku pokwitania, takimi jak zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, i związanym z tym wzrostem insulinooporności. Około 25% pacjentów z NAFLD prezentuje wykładniki NASH, spośród tej grupy u około 10–20% można się spodziewać wystąpienia zwłóknienia lub marskości⁽¹²⁾.

OBJAWY KLINICZNE I BADANIA LABORATORYJNE

U większości dzieci z NAFLD/NASH nie występują specyficzne objawy. Często obserwuje się hepatomegalię, złe samopoczucie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej^(10,13). W przypadku występowania u pacjentów hiperinsulinizmu na skórze można stwierdzić rogowacenie ciemne. Zgodnie z obserwacjami dotyczącymi przyczyn powstawania NAFLD i czynników ryzyka zawsze należy dokonywać pomiarów antropometrycznych; wraz ze wzrostem obwodu pasa rośnie ryzyko wystąpienia wykładników tłuszczowania wątroby w badaniu ultrasonograficznym (USG)⁽¹⁴⁾.

Nie istnieją badania laboratoryjne pozwalające zdiagnozować NAFLD. Często obserwuje się zwiększoną aktywność aminotransferaz i gamma-glutamylotranspeptydazy oraz hipertriglicerydemię. Mimo niewielkiej czułości zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) powinna zwrócić uwagę badającego przy rozpoznawaniu tłuszczowania i skłonić do poszerzenia diagnostyki⁽¹⁴⁾. Górna granica normy ALT pozostaje kwestią sporną, prawdopodobnie granice odcięcia uznawane przez laboratoria są zawyżone⁽¹⁵⁾. Według konsensusu ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) dotyczącego diagnostyki NAFLD u dzieci i młodzieży w badaniach laboratoryjnych należy uwzględnić⁽¹³⁾:

- badania podstawowe: morfologię krwi obwodowej, aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, gamma-glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej, stężenia bilirubiny, glukozy, insuliny, mocznika, elektrolitów, badanie układu krzepnięcia;
- profil lipidowy: stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji HDL (lipoproteina wysokiej gęstości – *high-density lipo-*

Badany proces	Marker	Istniejące obserwacje
Zapalenie ^(19,20)	Adipokiny (adiponektyna, rezystyna, wisfatyna)	Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a wskaźnikiem HOMA-IR; stężenie adiponektyny było również niższe u pacjentów z histologicznie potwierdzonym NASH. Brak było zależności pomiędzy zaawansowaniem procesów zapalnych a stężeniem rezystyny; stwierdzono jedynie jej związek ze stężeniem TNF- α , zwłaszcza u pacjentów bez otyłości. W innym badaniu stężenie rezystyny było niższe w grupie NASH w porównaniu z grupą z prostym stłuszczeniem. Stężenie wisfatyny było wyższe w grupie z otyłością, ale niższe w grupie pacjentów z NASH w porównaniu z grupą z prostym stłuszczeniem (związek z IL-6)
	TNF- α	Stężenie tego czynnika było wyższe u pacjentów z NAFLD w porównaniu z grupami pacjentów nieotyłych i otyłych bez NAFLD
	IL-6, IL-8	Rola IL-6 nie jest do końca wyjaśniona; stwierdzono wyższe stężenia u pacjentów otyłych i pacjentów z prostym stłuszczeniem oraz niższe u pacjentów z NASH w porównaniu z grupą z prostym stłuszczeniem. Stężenie IL-8 było wyższe u pacjentów z NASH
Śmierć komórki (apoptoza) ⁽²¹⁾	Cytokeratyna 18	Podwyższenie wskaźnika jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia NASH (70-procentowa czułość i 83,7-procentowa specyficzność)
Stres oksydacyjny ⁽²²⁾	TBARS	Podwyższony poziom markera u pacjentów z NAFLD zarówno w grupie z rozpoznąną cukrzycą typu 2, jak i w grupie pacjentów bez cukrzycy
Włóknienie ⁽²³⁾	Panel ELF: kwas hialuronowy, N-końcowy propeptyd prokolagenu typu III, tkankowy inhibitor metaloproteinazy I	Duża czułość i swoistość testu w szacowaniu stopnia włóknienia u pacjentów z NAFLD

HOMA-IR – *homeostatic model assessment for insulin resistance*; **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworu (*tumour necrosis factor*); **IL** – interleukina; **TBARS** – utlenione lipoproteiny o małej gęstości (*thiobarbituric acid reactive substances*); **ELF** – European Liver Fibrosis.

Tab. 2. Użyteczność markerów surowiczych w ocenie procesów w patofizjologii NAFLD

protein), LDL (lipoproteina niskiej gęstości – *low-density lipoprotein*);

- test doustnego obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test*, OGTT), hemoglobinę glikowaną, współczynnik HOMA-IR;
- stężenia hormonów tarczycy.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Zgodnie z definicją niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby rozpoznanie może zostać ustalone po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby, takich jak zakażenia wirusami hepatotropowymi, choroba Wilsona, celiakia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, niedobór α 1-antytrypsyny czy hemochromatoza. Należy również wykluczyć nadużywanie alkoholu, stosowanie leków uszkadzających wątrobę, żywienia pozajelitowego czy niedożywienie. Sugerowane badania laboratoryjne w zależności od podejrzewanej etiologii zestawiono w tab. 1.

DIAGNOSTYKA HISTOPATOLOGICZNA I OBRAZOWA

Pomimo widocznego rozwoju technik nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej oraz badań nad markerami surowiczymi metodą referencyjną rozpoznania NAFLD nadal pozostaje biopsja wątroby. Badanie histopatologiczne pozwala ocenić cytoarchitektonikę mięszu wątroby oraz odróżnić proste stłuszczenie od NASH. Typowo w biopsji pacjenta z NASH obserwuje się stłuszczenie wielokropelkowe z przemieszczeniem jądra na obwód komórki,

zwyrodnienie balonowate (w populacji dziecięcej stwierdzone rzadziej niż u dorosłych), naciek zapalny oraz – rzadziej – włóknienie okołowrotne, ciała Mallory’ego czy megamitochondrię⁽¹⁶⁾.

Kwestią sporną pozostaje moment wykonania biopsji. Z praktycznego punktu widzenia racjonalne wydaje się początkowe wdrożenie postępowania dietetycznego oraz aktywności fizycznej i wobec braku poprawy w zakresie odchyłań w badaniach laboratoryjnych i obrazowych w ciągu kilku miesięcy wykonanie procedury pobrania bioptatu. Należy również wziąć pod uwagę ograniczenia tej metody, jej inwazyjność, możliwe powikłania (najczęściej ból, krwawienie, perforacja innych narządów) oraz doświadczenie patomorfologa oceniającego preparat⁽¹⁷⁾.

Najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym, traktowanym jako przesiewowe, jest badanie USG. Typowo obserwuje się jasne, hiperechogenne (w porównaniu z obrazem sąsiadującej nerki prawej i śledziony) obszary odpowiadające stłuszczeniu. Czułość metody w diagnostyce NAFLD u dorosłych ocenia się na 60–96%, a swoistość na 84–100%⁽¹⁸⁾. Oba parametry rosną, gdy stłuszczenie obejmuje >20% narządu. W odróżnieniu od USG tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny pozwalają – obok oceny jakościowej – na ilościową analizę objętej stłuszczeniem tkanki wątrobowej. W nieinwazyjnej diagnostyce wątroby, zwłaszcza u pacjentów o prawidłowej masie ciała, zastosowanie ma również fibroscan – pomiar włóknienia na podstawie elastografii, jednak w odniesieniu do dzieci nie ma jeszcze jednoznacznych badań potwierdzających skuteczność tej metody we wszystkich grupach wiekowych.

OCENA BIOMARKERÓW SUROWICZYCH W NAFLD

Wobec inwazyjności biopsji wątroby jako standardu rozpoznania NAFLD dużo uwagi poświęca się badaniom dotyczącym surowiczych markerów uszkodzenia hepatocytów, które mogłyby posłużyć do prowadzenia przesiewu populacyjnego oraz oceny przebiegu choroby u pacjentów ze stwierdzonym stłuszczeniem. Szczególnie istotna wydaje się możliwość rozróżnienia, na podstawie analizy biomarkerów, prostego stłuszczenia od NASH oraz oceny stopnia włóknienia. W tab. 2 markery pogrupowano ze względu na procesy, którym odpowiadają w patogenezie NAFLD.

Do oceny włóknienia, poza wymienionymi specyficznymi markerami, proponuje się stosowanie testów złożonych z kilku wskaźników laboratoryjnych. Jak pokazują badania, wskaźniki stosowane u pacjentów dorosłych czy chorych z zapaleniem wątroby typu C, takie jak NFS (*NAFLD fibrosis score*) czy FIB-4 (*Fibrosis-4 index*), nie są miarodajne w populacji dzieci z NAFLD. W pracy porównującej dostępne wskaźniki (2014 rok) jedynie APRI (*AST to platelet ratio*) wykazał dobrą wartość predykcyjną w wykrywaniu włóknienia ($p = 0,001$). W kolejnym kroku porównywalno skuteczność opisywanych wskaźników w różnicowaniu stopnia włóknienia; nie wykazano statystycznie istotnych różnic w wartościach APRI pomiędzy grupami z łagodnym i zaawansowanym włóknieniem⁽²⁴⁾.

Największe nadzieje pokłada się w stworzonym przez amerykańsko-włoski zespół wskaźniku PNFS (*paediatric NAFLD fibrosis score*). W obliczeniach bierze się pod uwagę aktywność aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotranspeptydazy oraz liczbę płytek krwi. Wartość pola powierzchni pod krzywą ROC (*area under receiver operating characteristic*, AUROC) dla opisywanego parametru wynosiła 0,74 (95-procentowy przedział ufności, 95% *confidence interval*, CI: 0,66–0,82) i była wyższa od wartości AUROC dla APRI, NFS i FIB-4, co czyni ten wskaźnik najbardziej użytecznym narzędziem spośród aktualnie dostępnych⁽²⁵⁾.

PROFILAKTYKA I LECZENIE

Modyfikacja stylu życia pozostaje priorytetem w postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Dostępne badania wskazują na korzystny wpływ wysiłku fizycznego i diety na obniżanie aktywności ALT oraz poprawę obrazu histopatologicznego u dzieci z NAFLD. W zaleceniach North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) podkreślono szkodliwy wpływ napojów słodzonych na masę ciała. Pacjenci powinni stosować dietę śródziemnomorską z ograniczeniem spożycia czerwonego mięsa i cukrów prostych, zawierającą duże ilości ryb i owoców morza, a także owoców i warzyw. Czas spędzany przed ekranem komputera czy telewizora powinien być skrócony (mniej niż 2 godziny dziennie) na rzecz umiarkowanej i intensywnej aktywności fizycznej⁽²⁶⁾.

W wielu badaniach oceniano skuteczność leków i suplementów diety w leczeniu NAFLD. Szczególne zainteresowanie wzbudziły witamina E i metformina; stwierdzono istotną statystycznie poprawę obrazu histologicznego i mniejsze ryzyko rozwoju NASH u pacjentów przyjmujących witaminę E w porównaniu z grupą otrzymującą placebo⁽²⁷⁾. Wobec niejednoznacznych danych odnośnie do ryzyka stosowania wysokich dawek witaminy E u dorosłych (zwiększona śmiertelność, wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych) ostatecznie nie jest ona rekomendowana. W powyższym badaniu nie stwierdzono także skuteczności metforminy w redukcji stłuszczenia i obniżeniu aktywności ALT. Do podobnych wniosków doszli naukowcy badający korzyści ze stosowania kwasu ursodezoksycholowego, kwasu dokozaheksaenowego czy probiotyków⁽²⁸⁾.

W szczególnych przypadkach – u nastolatków z BMI >35 kg/m² i chorobami współistniejącymi, takimi jak cukrzyca typu 2 czy obturacyjny bezdech senny – korzystne może być zastosowanie metod chirurgii bariatrycznej⁽²⁸⁾.

U wszystkich dzieci z rozpoznaniem NAFLD powinno się dokonywać regularnej oceny gospodarki lipidowej oraz monitorować ciśnienie tętnicze. Sugeruje się, że w momencie rozpoznania stłuszczeniowej choroby wątroby należy ocenić stężenie glukozy w surowicy lub stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}); badania te powinno się powtarzać przynajmniej raz w roku, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia stanu przedcukrzycowego i cukrzycy⁽²⁹⁾. Zwraca się także uwagę na działania i rozmowy prewencyjne, szczególnie istotne w gabinecie lekarza rodzinnego, dotyczące możliwego wpływu leków na funkcję wątroby, szkodliwości palenia tytoniu czy unikania zakażenia wirusami hepatotropowymi i oceny statusu serologicznego pacjenta.

PODSUMOWANIE

Znajomość zagadnień dotyczących niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby u dzieci, wobec częstego jej występowania, jest bardzo ważna w codziennej praktyce lekarza rodzinnego i pediatry. Wszystkie działania profilaktyczne i większość elementów diagnostyki wstępnej NAFLD są domeną podstawowej opieki zdrowotnej.

Rozpoznanie NAFLD opiera się na potwierdzeniu stłuszczenia (histopatologicznie lub w badaniu obrazowym) i wykluczeniu wtórnych przyczyn nadmiernego gromadzenia tłuszczu w hepatocytach. Objawy kliniczne są niespecyficzne, wobec tego obiecujące wydają się badania dotyczące nieinwazyjnej diagnostyki oraz kontroli stłuszczenia i włóknienia wątroby jako czynników decydujących o rokowaniu. Pomimo ogromnego postępu medycyny obecnie nie ma specyficznego leczenia NAFLD oprócz metod nefarmakologicznych – aktywności fizycznej i prawidłowego odżywiania.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB et al.: Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 1282–1293.
- Jou J, Choi SS, Diehl AM: Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 370–379.
- Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N et al.: Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011; 53: 1874–1882.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al.: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357.
- Alkhouiri N, Dixon LJ, Feldstein AE: Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 445–451.
- Baffy G: Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009; 51: 212–223.
- Kremer M, Thomas E, Milton RJ et al.: Kupffer cell and interleukin-12-dependent loss of natural killer T cells in hepatosteatosis. *Hepatology* 2010; 51: 130–141.
- Marzuillo P, Grandone A, Perrone L et al.: Understanding the pathophysiological mechanisms in the pediatric non-alcoholic fatty liver disease: the role of genetics. *World J Hepatol* 2015; 7: 1439–1443.
- Anderson EL, Howe LD, Jones HE et al.: The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0140908.
- Rorat M, Jurek T, Kuchar E et al.: Liver steatosis in Polish children assessed by medicolegal autopsies. *World J Pediatr* 2013; 9: 68–72.
- Willner IR, Waters B, Patil SR et al.: Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2957–2961.
- Brunt EM: Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 195–203.
- Vajro P, Lenta S, Socha P et al.: Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700–713.
- Lin YC, Chang PF, Yeh SJ et al.: Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. *Pediatr Neonatol* 2010; 51: 149–154.
- England K, Thorne C, Pembrey L et al.: Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European Paediatric HCV Network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 71–77.
- Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al.: Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641–649.
- Nalbantoglu IL, Brunt EM: Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9026–9037.
- Nobili V, Vizzutti F, Arena U et al.: Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 442–448.
- Jarrar MH, Baranova A, Collantes R et al.: Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 412–421.
- Fitzpatrick E, Dew TK, Quaglia A et al.: Analysis of adipokine concentrations in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes* 2012; 7: 471–479.
- Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C et al.: A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg* 2008; 18: 1430–1437.
- Narasimhan S, Gokulakrishnan K, Sampathkumar R et al.: Oxidative stress is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in subjects with and without type 2 diabetes. *Clin Biochem* 2010; 43: 815–821.
- Nobili V, Parkes J, Bottazzo G et al.: Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 160–167.
- Mansoor S, Yerian L, Kohli R et al.: The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1440–1447.
- Alkhouiri N, Mansoor S, Giammaria P et al.: The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e104558.
- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE et al.: NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 319–334.
- Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al.: Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network: 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.
- Nobili V, Vajro P, Dezsófi A et al.: Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 550–561.
- Newton KP, Hou J, Crimmins NA et al.: Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Pediatr* 2016; 170: e161971.