

Gyermekorvos

2016. XV. évfolyam 4. szám

TOVÁBBKÉPZÉS



• Aktualitások
a neonatológiából

Az érett, egészséges
újszülöttek ellátása

A táplálásterápia gyakorlati
megközelítése

A meningococcus
betegség felismerése

A prevenció szerepe a légúti
fertőzések kezelésében



LÁTOGASSON EL A GYERMEKORVOSTOVABBKEPZES.HU
OLDALUNKRA!

✓ HIPOALLERGÉN

A NEM ALKOHOLOS EREDETŰ ZSÍRMÁJ GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI ELHÍZÁSBAN

A NAFLD definíciója és spektruma

A nem alkoholos eredetű zsírmáj (non alcoholic fatty liver disease – NAFLD) a leggyakoribb gyermekkori májbetegség, ami a triglicerid májsejtekben történő felhalmozódása következtében alakul ki. A NAFLD magában foglalja a máj elzsírosodása következtében kialakuló egyszerű steatosist, a steatohepatitist, a fibrózist és a cirrhosist is (3). Ha a NAFLD kezelésére a korai stádiumában nem kerül sor, a kórfejlődés a nem alkoholos eredetű zsírmáj-hepatitishez (non alcoholic steatohepatitis – NASH) vezet. A hepatocelluláris sérüléssel, lobuláris gyulladással jellemzett NASH állapotát pedig a cirrhosis és májfibrózis követheti (4). A gyermek- és serdülőkori esetekben leginkább a NAFLD előfordulására, ritkábban a NASH kialakulására számíthatunk.

Gyakoriság

A gyermek- és serdülőkori NAFLD prevalenciája pontosan nem ismert, az a diagnosztikus módszerek függvénye is (5). A betegség a gyermek- és serdülőkori elhízás gyakoriságának növekedésével párhuzamosan egyre gyakrabban fordul elő (3). Egy tanulmányban a májbiopsziával igazolt esetek aránya normális testsúlyú gyermekek és serdülők körében 9%, elhízás fennállásakor viszont 38% volt (6). Európai gyermek-obezitológiai centrumokban a túlsúlyos és elhízott gyermekek között, az alanin-aminotranszferáz (ALT) >50 U/L kritérium alkalmazásával, a gyakoriság 11%-nak adódott (7). Egy metaanalízis 1-19 éves gyermekek-ifjak körében végzett 74 vizsgálat elemzése alapján

A GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI ELHÍZÁSBAN GYAKRAN ÉSZLELHETŐK A SZÉNHIDRÁT-ANYAGCSERE ELTÉRÉSEI: AZ EMELKEDETT ÉHOMI VÉRCUKORSZINT, A CSÖKKENT GLUKÓZTOLERANCIA, S KIFEJLŐDHET A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS IS. KIMUTATHATÓK A LIPOPROTEIN-ANYAGCSERE ZAVARAI: AZ ÖSSZKOLESZTERIN, AZ LDL-C ÉS A TRIGLICERID SZÉRUMSZINTJÉNEK EMELKEDÉSE, A HDL-C SZÉRUMSZINTJÉNEK CSÖKKENÉSE, TOVÁBBÁ AZ UTÓBBI KÉT LIPID-ELTÉRÉS EGYÜTTESEKÉNT AZ ATEROGÉN DYSLIPIDAEMIA. AZ ELHÍZOTT GYERMEKEK ÉS SERDÜLŐK EGY RÉSZÉBEN HIPERTÓNIA IS ÉSZLELHETŐ. ÍGY JELENTŐS ARÁNYBAN IGAZOLHATÓ KÖRÜKBEN A METABOLIKUS SZINDRÓMA FENNÁLLÁSA IS. AZ ELTÉRÉSEK KIALAKULÁSÁBAN AZ INZULINREZISZTENCIA ÉS A KÖVETKEZMÉNYES HYPERINSULINAEMIA JÁTSZIK MEGHATÁROZÓ SZEREPET. MINDEZEK MIATT A GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI ELHÍZÁS A FELNŐTTKORI ATEROSZKLEROTIKUS EREDETŰ KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK ÉS A 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS KOMPLEX VESZÉLYEZTETŐ TÉNYEZŐJÉNEK TEKINTHETŐ (1).

AZ UTÓBBI IDŐSZAKBAN BEBIZONYOSODOTT, HOGY A GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI ELHÍZÁSBAN EGYÉB RIZIKÓÁLLAPOTOK IS KIMUTATHATÓK, AMELYEK KIALAKULÁSÁBAN IS JELENTŐS LEHET AZ INZULINREZISZTENCIA ÉS A HYPERINSULINAEMIA SZEREPE (2). JELEN MUNKA CÉLJA A GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI ELHÍZÁSBAN ÉSZLELHETŐ NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ BETEGSÉGGEL (NAFLD) KAPCSOLATOS ISMERETEK ÖSSZEFOGLALÁSA GYAKORLÓ GYERMEKORVOSOK ÉS GYERMEK-ALAPELLÁTÁST IS VÉGZŐ HÁZIORVOSOK SZÁMÁRA.

a NAFLD gyakoriságát normális testsúly esetén 7,6%-nak, elhízás fennállásakor 34,2%-nak találta (8). A NAFLD prevalenciája a korrallal növekszik; a diagnózis megállapításának ideje leginkább a 11 és 13 éves kor közé esik. A fiúk esetében a betegség előfordulása gyakoribb, mint a lányokéban, a fiú-leány arány 2:1. A betegség gyakoriságában etnikai különbségek is kimutathatók: a prevalencia az amerikai hiszán populációban 45%-nak, a kaukázusi etnikai csoportban 33%-nak, az afroamerikaiak között 24%-nak adódott (9, 10).

Patogenezis és rizikótényezők

Gyermekkorban ugyanúgy, mint felnőttkorban összefüggés mutatható ki a centrális elhízás, az inzulinrezisztencia és a hepatikus zsírfelhalmozódás között (11, 12). Az inzulinérzékenység csökkenésével összefüggésben a zsírszövetben fokozódik a szabadzsírsav- (FFA) képződés, s ennek

ILYÉS ISTVÁN
DR.

DEBRECENI EGYETEM,
CSALÁDORVOSI ÉS FOG-
LALKOZÁS-EGÉSZSÉGÜGYI
TANSZÉK, DEBRECEN

következtében fokozott szabadzsírsav-kiáramlás éri a májat. Ez a hatás és a fokozódó hepatikus lipogenezis a triglicerid felhalmozódását, majd a steatosis kialakulását eredményezi. A májsejtekben a triglicerid mintegy 60%-a a zsírszövetből származik, 26%-a de novo hepatikus lipogenezis eredménye, 14%-a pedig táplálékeredetű (14). A steatosis az inzulinrezisztenciával való összefüggése alapján a metabolikus szindróma hepatikus manifesztációjának tekintik (13).

A NAFLD patogenezisében az inzulinrezisztencia és az FFA akkumuláció, mint elsődleges „ütések”, érzékennyé teszik a májat a további másodlagos „ütések” iránt; ezek az adipocytokinek, az oxidatív stresszorok és a proinflammatorikus faktorok károsító hatásai (11). A centrális zsírszövetben a fokozott zsírraktározás (lipotoxicitás) az adipocytokinek képződésének változásához vezet. A növekvő leptinszint fokozza a steatosis, a gyulladást és a fibrózist, míg az adiponectin és a rezisztin anti-inflammatorikus hatásúak. Az adipo-cytokinek regulálják a proinflammatorikus cytokinek (TNF- α , IL-6) elválasztását, amelyek lokálisan gyulladást indukálnak, s fokozzák az izom és a máj inzulinrezisztenciáját. A szabadzsírsavterhelés, sértve a máj enzimszisztémájának működését, aktív oxigéngyökök (ROS) képződéséhez vezet. A ROS hepatocelluláris sérülést indukálnak, és károsítják ezáltal a mitochondriális légzőlánc és a zsírsav-anyagcsere enzimeit. Ily módon a hepatikus zsír-akkumuláció, az inflammatorikus cytokinek, a fokozódó inzulinrezisztencia, az oxidatív stressz együtt vezetnek gyulladáshoz, nekrozishoz és fibrózishoz. Emellett a bélflóra változása és a bél permeabilitásának fokozódása miatt felszaporodó produktumok felgyorsítják a májban a gyulladást és a fibrózist. Mindez együtt jelenti a NAFLD patogenezisének ún. multiple-hit hipotézisét (14).

A NAFLD kialakulását a fentiek mellett még más tényezők is befolyásolják, amelyeket a gyermek- és serdülőkorú NAFLD rizikótényezőiként foglalnak össze (10). Elsőként említendő a NAFLD kifejlődésében fontos szerepet játszó genetikai

prediszpozíció. A zsírsav-anyagcsere és a mitochondriális metabolizmust szabályozó gének számos polimorfizmusa ismert, amelyek elősegítik a gyermekkori zsírmáj kialakulását. Ilyen genetikai variánsok a patatin like phospholipase containing domain 3 (PNLPLA3) gén rs738409 SNP-je, valamint a glucokinase regulatory protein (GCKR) gén rs1260326 polimorfizmusa, továbbá az insulin receptor substrate 1 (IRS-1) gén rs1801278, az uncoupling protein 3 (UCP3) gén rs1800849, a superoxide dismutase 2 (SOD2) gén rs4880 és az apoprotein C3 (APOC3) gén rs2854117 variánsa (9, 10, 11).

Ide sorolható a már említett nem és az etnikai hovatartozás is. Rizikótényező a pubertális inzulinrezisztencia, ami a serdülés során észlelhető, és annak befejeződésével megszűnik; valószínűleg a növekedési hormon elválasztás ezen életperiódusra jellemző fokozódásából adódik. A táplálkozási tényezők között kiemelendő, hogy az alacsony omega-3 (n-3) és a magas omega-6 (n-6) többszörösen telítetlen zsírsav bevitel elősegíti a NAFLD kialakulását. A táplálék fruktóztartalma is növeli a zsírmáj kifejlődésének esélyét, mert a foszforillációja nem a C6, hanem a C1 pozícióban történik, s az így keletkező gliceraldehyd-3-foszfát a de novo lipogenezis szubsztrátját képezi (9). Itt említendő, hogy az intrauterin retardált újszülöttek esetében a gyermekkori későbbi szakaszban a NAFLD gyakrabban alakul ki (11), s a jelenség a programming hipotézissel magyarázható.

Klinikai kép, diagnosztika

A NAFLD általában tünetmentesen alakul ki, nem specifikus tünetként hasi diszkomfort érzése előfordulhat. Leggyakrabban enyhén emelkedett aminosztransferáz enzimaktivitás vagy a fizikális vizsgálat során észlelt hepatomegalia veti fel a betegség gyanúját.

A szérumban alanin-aminotranszferáz (ALT) és aszpartat-aminotranszferáz (AST) aktivitása mérsékelten fokozott lehet. Az ALT aktivitás az inzulinrezisztencia fokozódásával párhuzamosan emelkedik, általában meghaladja az AST emelkedését, az ALT/AST arány >1 . Az arány megfordulása NAFLD-ban rossz prognózist jelent. Az

ALT és az AST aktivitás emelkedése elhízott gyermekekben 10-25%-ra tehető, az emelkedés az elhízás súlyosságával összefügg (5); a morbid obesitas fennállása esetén a NAFLD kialakulása nagyon valószínű. A szérumban GGT aktivitás fokozódása is előfordul, a fibrózis előrehaladására utal. A szérumban bilirubinszint általában normális, és nem észlelhető cholestasisra utaló biokémiai lelet sem.

Az ultrahangvizsgálat kimutathatja a NAFLD fennállását; a zsírmáj UH-vizsgálatának szenzitivitása és specificitása egyaránt 90% körüli. Hasi ultrahangvizsgálat során az elhízott gyermekek felében mutatható ki a máj elzsírosodása, autopsziás tanulmányban 38%-os gyakoriságot találtak (6). A máj ultrahangvizsgálata azonban a gyulladás vagy a fibrózis mértékét nem mutatja meg. Egyértelmű, szövettani diagnózist a májbiopszia biztosít (3), ennek elvégzése azonban gyermekkorban csak bizonytalan diagnózis vagy előrehaladott májbetegség gyanúja esetén indokolt. A computer tomográfia (CT) alkalmazása a nagy sugárterhelés miatt gyermekkorban nem ajánlott, a mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) nem költséghatékony, a máj stiffness vizsgálatának módszere, a fibroscan pedig gyermekekben még nem validált eljárás (4).

A betegség szűrővizsgálatára a májenzimek és a hasi UH-vizsgálatot együtt javasolják. Akkor végzendők, ha a BMI >95 percentil, vagy ha a BMI >85 percentil és más rizikótényező is észlelhető (3, 4). Normális eredmények esetén követés indokolt, kóros eredmények pedig a vírusfertőzések, a metabolikus vagy szisztémás betegségek laboratóriumi kizárását teszik szükségessé. A májbiopszia indikációit már említettük.

Gyermek- és serdülőkorban a NAFLD lefolyása általában enyhe, de fibrózis is bekövetkezhet, és az esetek 6%-ában cirrhosis is kialakulhat (10).

Kezelés

A gyermek- és serdülőkori NAFLD kezelésében az életmód-változtatás: a fizikai aktivitás fokozása és a táplálkozásterápia

alkalmazása játszik meghatározó szerepet. Számos tanulmány igazolta, hogy életmód-változtatás hatására bekövetkező fokozatos súlycsökkenés az inzulinérzékenység fokozását, az inflammációs folyamat és az oxidatív stressz csökkentését, ezáltal a hepatikus steatosis javulását eredményezi, a NAFLD eredményes kezelését jelenti. Fontos, hogy a testsúlycsökkenés fokozatos legyen, a kiindulási testsúly 5-10%-át tegye ki (15).

A gyógyszeres kezelésnek és az étrendkiegészítésének kérdése ellentmondásos. Bár számos, eltérő hatástani csoportba tartozó készítménnyel folytattak terápiás tanulmányokat, egy összefoglaló munka megállapította, hogy a gyermek- és serdülőkori NAFLD kezelésében egyértelműen elfogadott gyógyszeres intervenciók lehetőségével nem rendelkezünk (15). Leginkább az inzulinérzékenyítő készítmények közül a metformint alkalmazták (16), s az eredmények az inzulinérzékenység javulását mutatták, hosszú távú kedvező hatás azonban nem volt igazolható (17).

Több tanulmányban vizsgálták az antioxidáns hatással bíró E-vitamin alkalmazhatóságát is. Az E-vitamin csökkentette az ALT enzimaktivitást, rövid távon hatásosnak bizonyult, azonban hosszú távú eredményességét nem igazolták (18).

A metformin és az E-vitamin hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban tanulmányozták (17). A vizsgálatba összesen 175, 8-17 éves gyermek és serdülő bevonására került sor, akiknek biopsziával igazolt és emelkedett ALT aktivitással járó NAFLD-ük volt. A 96 hétig tartó kezelés végén az ALT aktivitás csökkentésében sem a metformin, sem az E-vitamin nem bizonyult hatásosabbnak a placebónál, ugyanakkor a NAFLD hisztopatológiai jeleiben mindkét csoportban javulást észleltek.

A hosszúláncú, többszörösen telítetlen omega-3 zsírsavak hatásosságát is vizsgálták a gyermek- és serdülőkori NAFLD kezelésében. A tanulmányokban az inzulinérzékenység javulását, antiinflammatorikus hatást, az ALT enzimaktivitás és a TG-szint csökkenését tudták kimutatni. A

készítmények hosszú távú hatásosságát azonban nem vizsgálták (15).

A bélflóra szerepét igazoló adatokat követően vizsgálták a prebiotikumok és a probiotikumok használhatóságát a NAFLD és a NASH kezelésében. A vizsgálatok igazolták, hogy a probiotikumok a NASH kialakulásában szerepet játszó tényezők hatásait (az inzulinrezisztenciát és az oxidatív stresszt) csökkenteni képesek. A prebiotikumok pedig egyes bélbaktériumok növekedését képesek fokozni, miáltal az inflammatorikus faktorok down-regulációját idézik elő. Még további vizsgálatok szükségesek, hogy mely prebiotikumok és probiotikumok kombinációival érhető el kedvező eredmények (15).

A polyphenolok növényi derivátumok, amelyeket anti-inflammatorikus és antioxidáns hatásuk miatt szintén alkalmaznak a NAFLD kezelésében (19). A resveratrol csökkenti a májenzimek és az inflammatorikus citokinek szintjét és mérsékli a hepatikus steatosist. A curcumin, a quercetin, az anthocyanin kedvező hatását is észlelték felnőttekben. A gyermek és serdülőkorban is vizsgálatokra lenne szükség a polyphenolok hatásosságának megítéléséhez (15).

A gyermek- és serdülőkori NAFLD kezelésében további kezelési irányokat is perspektivikusnak ítélnék (10). A pentoxifillin, egy foszfodiészteráz inhibitor, immunmodulátor hatású és a TNF- α hatást mérsékli; felnőttekben csökkentette az ALT-szintet és javította a hisztológiai képet (20). A farnesoid X-receptor (FXR), egy nukleáris epesav receptor, a baktériumflóra növekedésének kontrollálásában játszik szerepet; az FXR-agonisták alkalmazása előnyös lehet a NAFLD/NASH kezelésben. A toll-like receptorok (TLRs) érzékelni képesek a bélflóra komponenseit. Az intestinális bakteriális túlnövekedés és a fokozott bélpermeabilitás szerepet ját-

szik a NAFLD kialakulásában. A TLTs működésének befolyásolása a NAFLD/NASH kezelése céljából a gyógyszerfejlesztés potenciális célpontja lehet. Végül kutatások tárgya, hogy a glucagon-like peptid-1 (GLP-1) receptor agonisták (exenatid, liraglutid) vagy DPP-4 inhibitorok, amelyek napjaink antidiabetikus terápiájának részét képezik, felhasználhatók-e a NAFLD kezelésében is (10).

A megelőzés kérdései

A gyermek- és serdülőkori NAFLD kialakulásának megelőzése mindenekelőtt az elhízás megelőzésével érhető el. A gyermek- és serdülőkori elhízás primer prevenciója magába foglalja a kiegyensúlyozott táplálkozás folytatását a terhesség folyamán, majd a csecsemőtáplálás követelményeinek betartását, gyermek- és serdülőkorban pedig az egészséges életmód (egészséges táplálkozás és a kornak megfelelő fizikai aktivitás) folytatását. A szekunder prevenció az elhízáshoz vezető rizikótényezők felismerését, az elhízás korai stádiumban történő megállapítását és a szükséges intervenció időben történő bevezetését jelenti. A terciér prevenció pedig az elhízott gyermek és serdülő kezelése/gondozása révén a káros következmények kialakulásának megelőzését vagy progressziójának lassítását szolgálja (1). Az elhízott gyermekek és serdülők májenzim- és ultrahangvizsgálata NAFLD a felismerésére magának a NAFLD-nak a szekunder prevencióját, a fennállásakor folytatott életmód-kezelés és a gondozás pedig a terciér prevencióját jelenti.

Mindezen feladatok ellátása a gyermekek és serdülők alapellátását végző orvosok kompetenciáját képezi.

A munka a szerző egy továbbképző előadásának szerkesztett változata.

Irodalom

Az irodalom megtalálható a szerkesztőségben és a www.gyermekorvostovabbkepzes.hu oldalon.