# Zsírmáj kezelése

dr. Szabó Dolóresz

Gyermekgasztroenterológia, hepatológia és táplálás aktuális kérdései továbbképző tanfolyam

Budapest, 2018. április 13-14.

# Miért fontos beszélni róla?

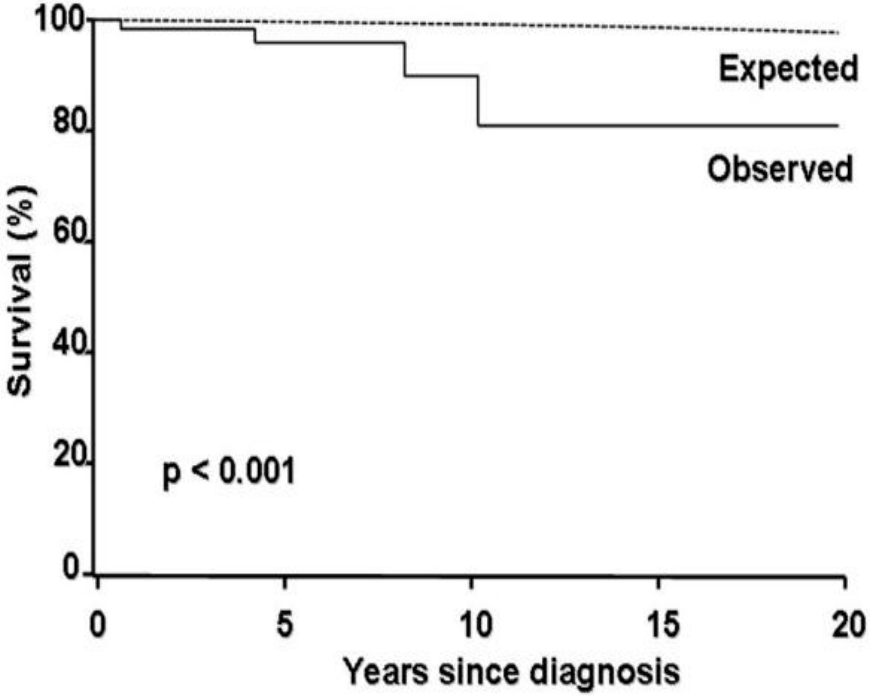
World Health Organization

- Az obezitás prevalenciája megtriplázódott 1975. óta
- 2016-WHO
  - >1,9 milliárd felnőtt túlsúlyos, több mint 650 millió obez
  - A felnőttek 39%-a túlsúlyos, 13 %-a obez
  - 41 millió 5 év alatti gyermek túlsúlyos vagy obez
  - 340 millió 5-19 év között gyermek túlsúlyos vagy obez
- A túlsúly és obezitás több ember halálát okozza, mint az alultápláltság

- Megelőzhető!

# Miért fontos beszélni róla?

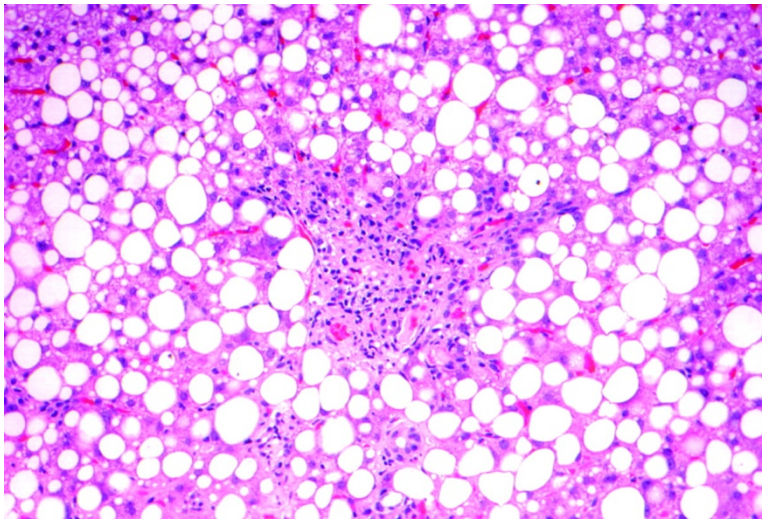
- A nyugati társadalomban 5-17 % a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) prevalenciája
- Obez gyermekek körében 36-44 % (50-80%) a NAFLD prevalenciája
- Hosszú távú eredmények
  - 66 gyermek, 20 év
  - Komorbiditás:
    - Metabolikus szindróma 19/66 (29%)
    - 55/66 (83%) legalább egy tényező (obezitás, hypertonia, dyslipidaemia, hyperglycaemia)
  - Standardizált mortalitás 13,6
  - 2/66 gyermek LTx




Duarte et al. How Inflammation Impinges on NAFLD: A Role for Kupffer Cells. BioMed Research Int 2015.
A. E. Feldstein et al. Obesity, Nutrition and Liver Disease in Children Clin Liver Dis 2014.

# NAFLD

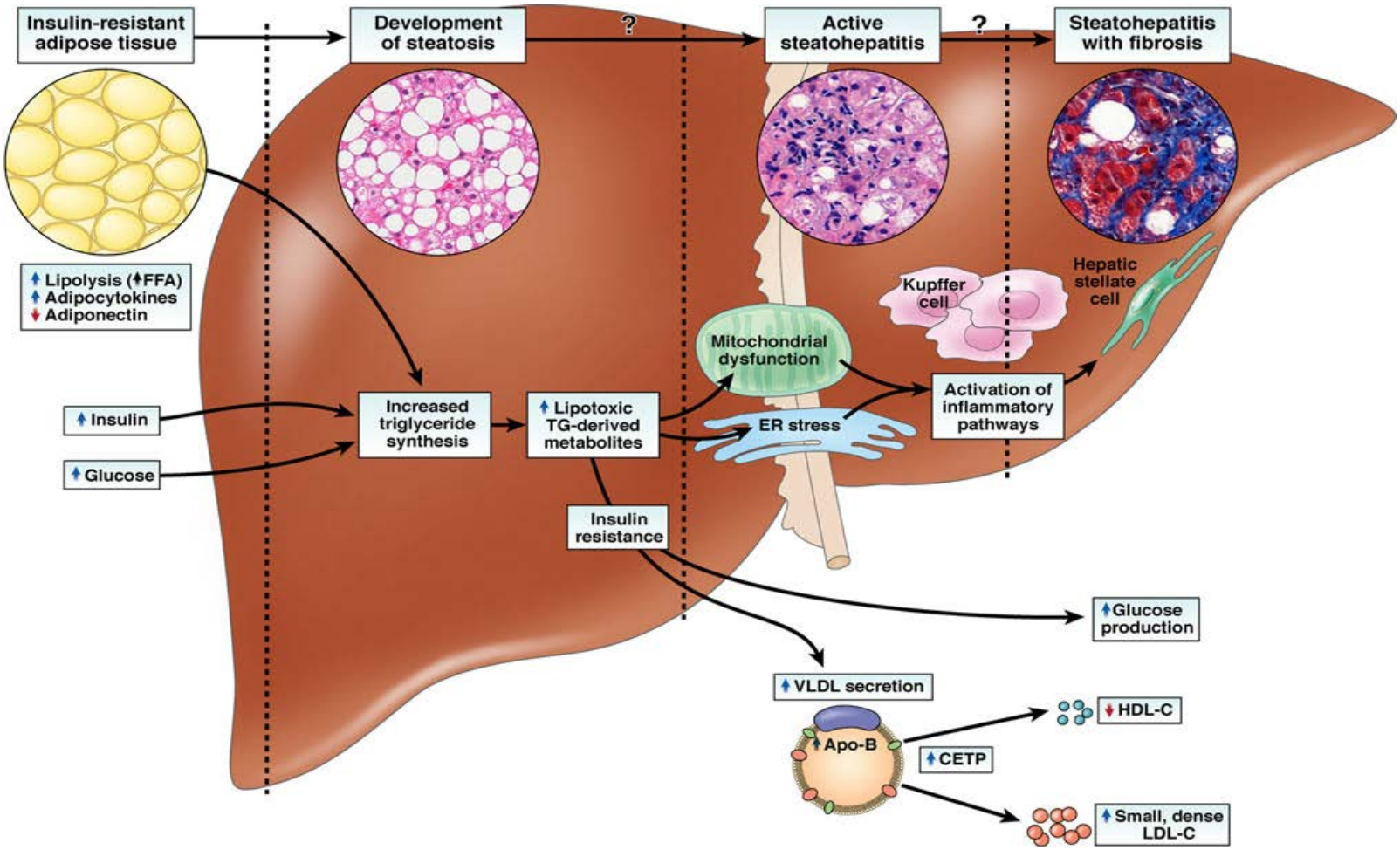
- A hepatocyták > 5 %-ának zsíros átalakulása
  - Macrovesiculák



- Nincs a hátterében
  - Excessiv alkohol fogyasztás
  - Vírusfertőzés
  - Autoimmun betegség
  - Gyógyszer indukálta májbetegség
  - Felszívódási zavar

| Szisztémás okok | Genetikai, metabolikus okok | Egyéb ritka, öröklött, genetikai okok | Gyógyszerek toxikus hat |
|---|---|---|---|
| • Akut szisztémás betegségek<br>• Akut éhezés<br>• Protein malnutrició<br>• Teljes parenterális táplálás<br>• Obezitás/ metabolikus szindróma<br>• Polycysztás ovarium szindróma<br>• Obstructiv alvási apnoe<br>• Rapid súlycsökkenés<br>• Anorexia nervosa<br>• Cahexia<br>• Gyulladásos bélbetegség<br>• Cöliákia<br>• Hepatitis C<br>• Nephrosis szindróma<br>• 1-es típusú diabetes mellitus és Mauriac szindróma<br>• Pajzsmirigy betegségek<br>• Hypotalamus-hypophysis betegségek<br>• Vak bélkacs szindróma | • Cisztás fibrosis és Shwachman szindróma<br>• Wilson-kór<br>• α-1-antitripszin hiány<br>• Galactosemia<br>• Fructosemia<br>• Koleszterin-észter tárolási betegség<br>• Glikogén tárolási betegség (I, IV)<br>• Mitokondriális betegség<br>• Madelung lipomatosis<br>• Lipodystrophiák<br>• Dorfman-Chanarin szindróma<br>• Abeta/hypobetalipoproteinemia<br>• α- és β oxidációs defektus<br>• Porhyria cutanea tarda<br>• Homocystinuria<br>• Familiáris hyperlipoproteinemia<br>• Tyrosinemia (1-es típus)<br>• Epesav-szintéziszavar<br>• Veleszületett glycosilatios defektus<br>• Turner szindróma<br>• Organikus acidosis<br>• Citrin deficiencia<br>• Hemochromatosis | • Alström szindróma<br>• Bardet-Biedl szindróma<br>• Cohen szindróma<br>• Cantu szindróma<br>• Weber-Christian betegség | • Etanol<br>• Extasy, cocai<br>• Nifedipine<br>• Diltiazem<br>• Ösztrogen<br>• Kortikosztero<br>• Amiodaron<br>• Perhexiline<br>• Coralgil<br>• Tamoxifen<br>• Metothrexate<br>• Prednisolone<br>• Valproát<br>• L-asparaginas<br>• Zidovudnie terápia<br>• Oldószer<br>• Rovarirtó |

Vajro et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. JPGN 2012;54: 700–713




Lomonaco et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Issues and Novel Treatment Approaches. Drugs (2013) 73:1–14

# Laboratóriumi kivizsgálás NAFLD gyanúja esetén

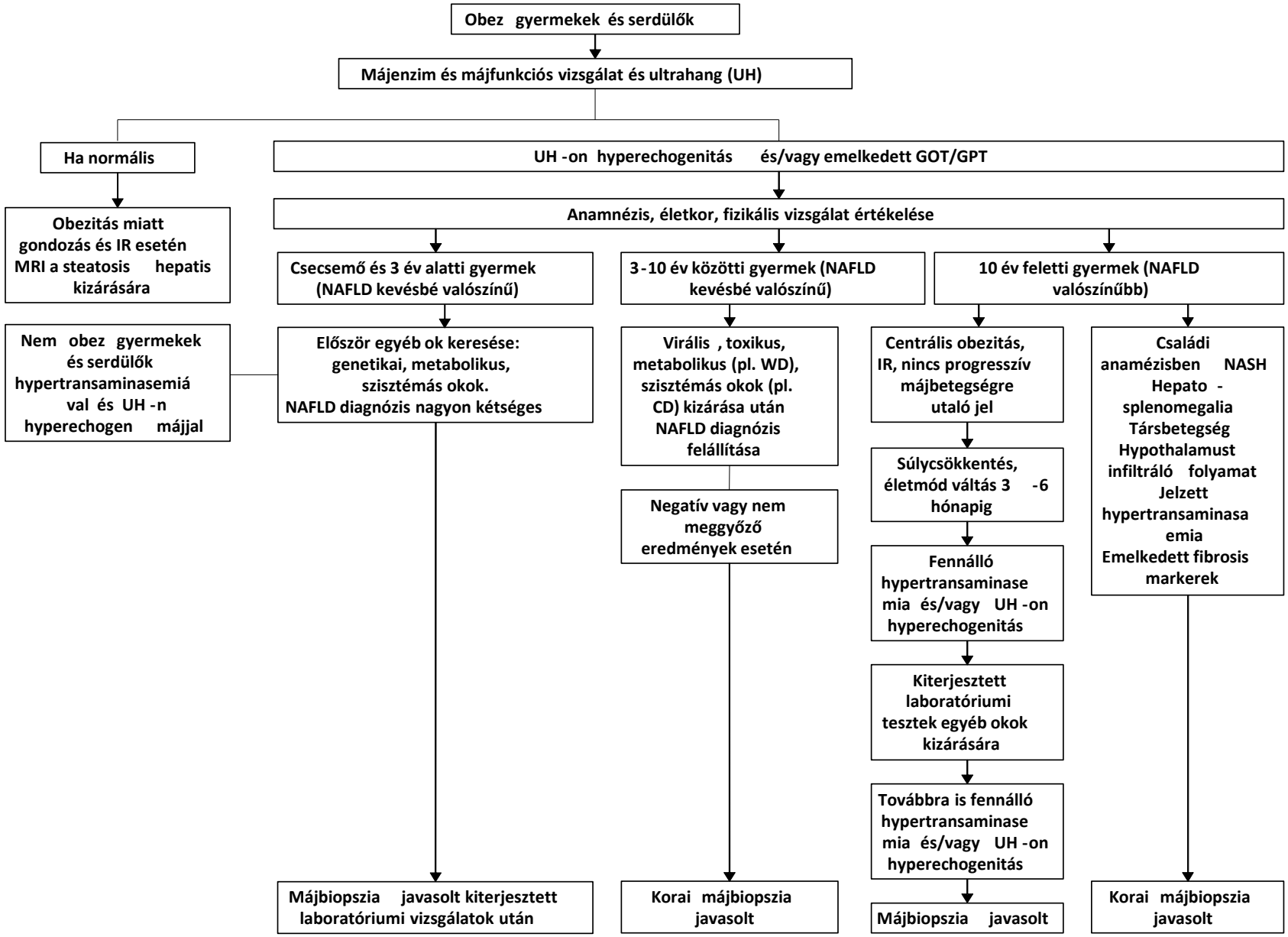
- Májfunkciós tesztek, májenzimek-, metabolikus paraméterek meghatározása
  - alapvizsgálatok: vérkép, GOT, GPT, GGT, standard májfunkciós tesztek (szérum albumin, alvadás, szérum direkt és indirekt bilirubin)
  - éhgyomri vércukor és inzulin, vesefunkció, elektrolitok, GPT/GOT arány
  - lipid profil: koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin; lipoproteinek
  - glukóz tolerancia teszt, glykozilált hemoglobin
  - HOMA IR, Inzulin szenzitivitási index
  - pajzsmirigy funkció (TSH, T4)

Vajro et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. JPGN 2012;54: 700–713

# Laboratóriumi kivizsgálás NAFLD gyanúja esetén II.

- Tesztek az egyéb steatosis hepatist okozó fő okok kizárására
  - szérum vas és ferritin
  - szérum réz, cöruloplazmin, 24 órás vizelet rézürítés
  - verejték NaCl teszt
  - szöveti transzglutamináz IgA és össz IgA
  - α-1-antitripszin, ha indikált fenotípus meghatározás
  - szérum laktát, szerves sav, piruvát, amino- és organikus savak
  - plazma szabad zsírsavak, acyl-karnitin profil
  - vizelet szteroid metabolitok
  - májspecifikus autoantitestek, szérum immunglobulin
  - egyéb specifikus tesztek, melyek az anamnézis alapján indokolt (pl.: vírus hepatitisek)

Vajro et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. JPGN 2012;54: 700–713




Vajro et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. JPGN 2012;54: 700–713

# 1. kérdés

**Az alábbiak közül mely esetben várakozhatunk a májbiopsia elvégzésével?**

1. Minden esetben haladéktalanul el kell végezni, ha emelkedett transzaminázértékeket észlelünk
2. Kisdedkorban jelentkező steatosis hepatis ultrahangképe és emelkedett transzaminázértékek esetén
3. Kezelhető májbetegség gyanúja esetén, de pontos diagnózis nélkül
4. Obez alkatú serdülő, akinél az elvégzett kiterjesztett laboratóriumi vizsgálatok (vírusszerológia, immunszerológia, szérum cöruloplazmin stb.) nem utalnak egyéb májbetegségre

# A kezelés célja

- A NAFLD regressziója: a steatosis, a gyulladás és/vagy fibrosis
- A NASH megelőzése
- Átfogó kezelés:
  - Dyslipidemia
  - Inzulin rezisztencia
  - Hypertonia
  - Centrális adipozitás kezelése/megelőzése

# Terápiás lehetőségek

- Primer prevenció → család, óvoda/iskola, védőnő
- Kialakult NAFLD
  - A kezelés és a társbetegségek felismerése kiemelten fontos

    ⟶ betegek gondozása multidiszciplináris feladat

I. Életmódváltás
II. Gyógyszeres kezelés
III. Bariátriai műtét (?)
IV. Transzplantáció ☹

# Életmódváltás

# Életmódváltás-táplálkozás

- Nyugati típusú táplálkozás (magas kalória-, zsír- és cukorbevitel)

  → vércukor- és inzulinszint gyors emelkedése

  → növeli a máj de novo lipogenezisét ⟶ steatosist, inzulinrezisztenciát, centrális obezitást okozhat

# Életmódváltás-táplálkozás

- A fruktóz bevitel visszaszorítása
  - a májban metabolizálódó fruktóz elsősorban a de-novo lipogenezisbe kapcsolódik a gylceralaldehyd-3-phospháton keresztül ⟶ fokozza a triglicerid szintézisét és a steatosis kialakulását
  - a bélflóra megváltozását is eredményezheti

- Testmozgás
  - Biopsziával igazolt NAFLD-s gyermekek
  - egy év alatt elért 20 %-os testsúlyvesztés a gyermekek 68%-ában csökkenés a GPT-ben és a steatosis mértékében
  - csökkent az inzulinrezisztencia is

O'Sullivan et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:624-31.

# D-vitamin szupplementáció

- A D-vitamin receptorok szabályozzák számos gén expresszióját (pl.: glukóz és lipid anyagcserében szerepet játszó gének)
- Alacsony D-vitamin plazmaszint korrelál a NASH és fibrosis kialakulásával
- Obezek körében gyakrabban tapasztalhatunk D-vitamin hiányt
- Csökkenti az éhezési vércukor értéket
- Hatékony?
  - 2017. december Meta-analízis:

    Nincs hatással a szénhidrát anyagcserére, lipidprofilra, transzaminázokra

Tabrizi et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 11S (2017) S975–S982

# E-vitamin szupplementáció

- Az E-vitamin csökkenti a hepatikus steatosist, a gyulladást és a hepatocyták ballonos degenerációját

- A TONIC study (173 gyermek) E vitamin+ életmódváltás
  - mérsékelt javulás a szövettani képben NASH-ban szenvedő gyermekekben
  - nem volt javulás a GPT-ben
  - kérdéses, hogy az E-vitamin növeli-e az összmortalitást, illetve növeli-e a daganatos és kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatát
- Egy 2006-os és 2008-as (V. Nobili) tanulmány
  - E+C-vitamin+ életmódváltás vs. Életmódváltás → GPT csökkenés, de nem volt különbség a két csoport között

Lavine 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;305:1659-68

# Omega-3 zsírsavak

- Anti-inflammatorikus, anti-arrhythmiás, hypolipidaemiás és vazodilatátor hatás
- Javítják a lipid profilt, csökkentik a szérum triglicerid szintet, az inzulinrezisztenciát, hepatikus steatosist és citokin szintézist
- Pontos helye a terápiában még nem tisztázott
  - az amerikai májbetegségekkel foglalkozó táraság (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) ajánlása szerint első vonalbeli kezelési lehetőség hypertrigliceridaemiában NAFLD-s felnőttekben
- 2016 decemberében megjelent meta-analízis
  - javulást eredményezhet a steatosis mértékében és a májenzim értékekben → potenciális táplálék-kiegészítő lehet NAFLD kezelésére

Chen LH et al. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland) 2016;23:31350-4.

# Inzulin érzékenyítő terápia

*Metformin*

- Csökkenti a hepatikus glukóz produkciót
- Serkenti a glukóz felvételét a szervezet sejtjei számára
- A NAFLD-ben szenvedő, nem diabeteses gyermekek kezelésével foglalkozó tanulmány (TONIC)
  - alkalmazása mellett nem volt szignifikáns változás a GPT szérumszintjében és a szövettani képben
- az AASLD nem javasolja a metformin alkalmazását nem diabeteses, NAFLD-ben szenvedő gyermekek számára

*Incretin mimetikumok, dipeptidyl-peptidase-4 gátlók*

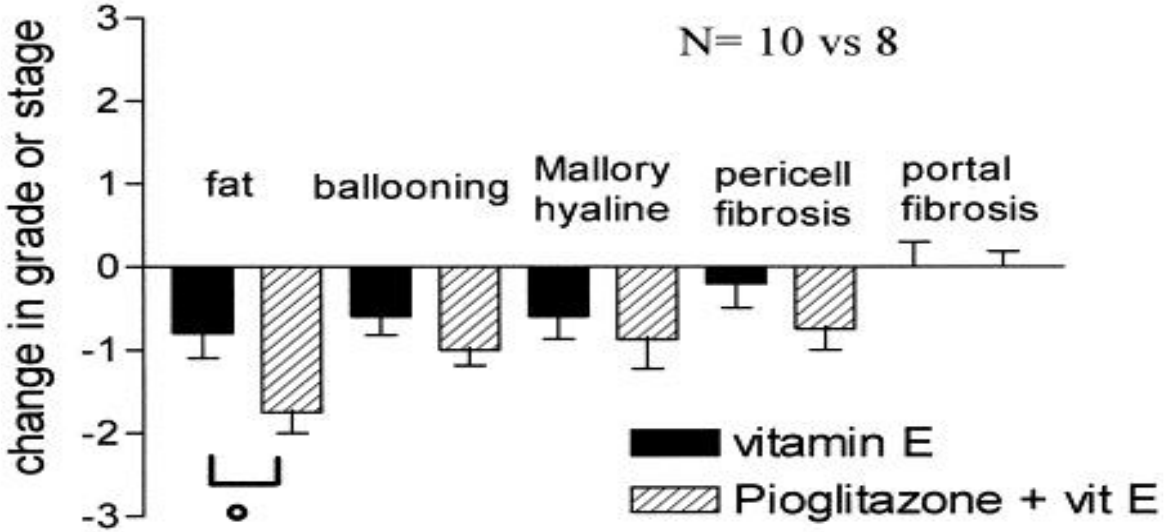
- kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre vizsgálatok gyermekkori alkalmazásról, így használatuk nem javasolt

Temple JL et al. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 947

# Inzulin érzékenyítő terápia

*Pioglitazon* (peroxisoma-proliferátor-aktivált receptor-γ agonista)

- Növeli az inzulin érzékenységet és csökkenti a máj zsírtartalmát
  - felnőttekben kedvező hatásokat mutatott, gyermekkori használata egyelőre nem javasolt a hosszú távú kezelés potenciális mellékhatásai miatt (pl. kardiotoxicitás)




Sanyal et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis
New Engl J Med. 2010

# Súlycsökkentő gyógyszerek

*Orlistat*

- Lipáz inhibitor
- Az egyetlen FDA által engedélyezett gyógyszer súlycsökkentésre adolescens korúak körében
- Kismértékű súlycsökkenést tapasztaltak ugyan, de a NAFLD hisztológiai képében nem javult
- Helye a gyermekkori NAFLD kezelésében vitatott

Temple JL et al. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 947

# Statinok

- Javítják a májműködés biokémiai mutatóit
- Javítják a kardiovaszkuláris kimenetelt felnőttekben
- De nem született még átfogó tanulmány a szövettani változásokról

- AASLD ajánlása szerint használható dyslipidemiás, NAFLD-ben szenvedő felnőttekben, de gyermekkori alkalmazására nincs ajánlás

Temple JL et al. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 947

# Ursodeoxicholsav

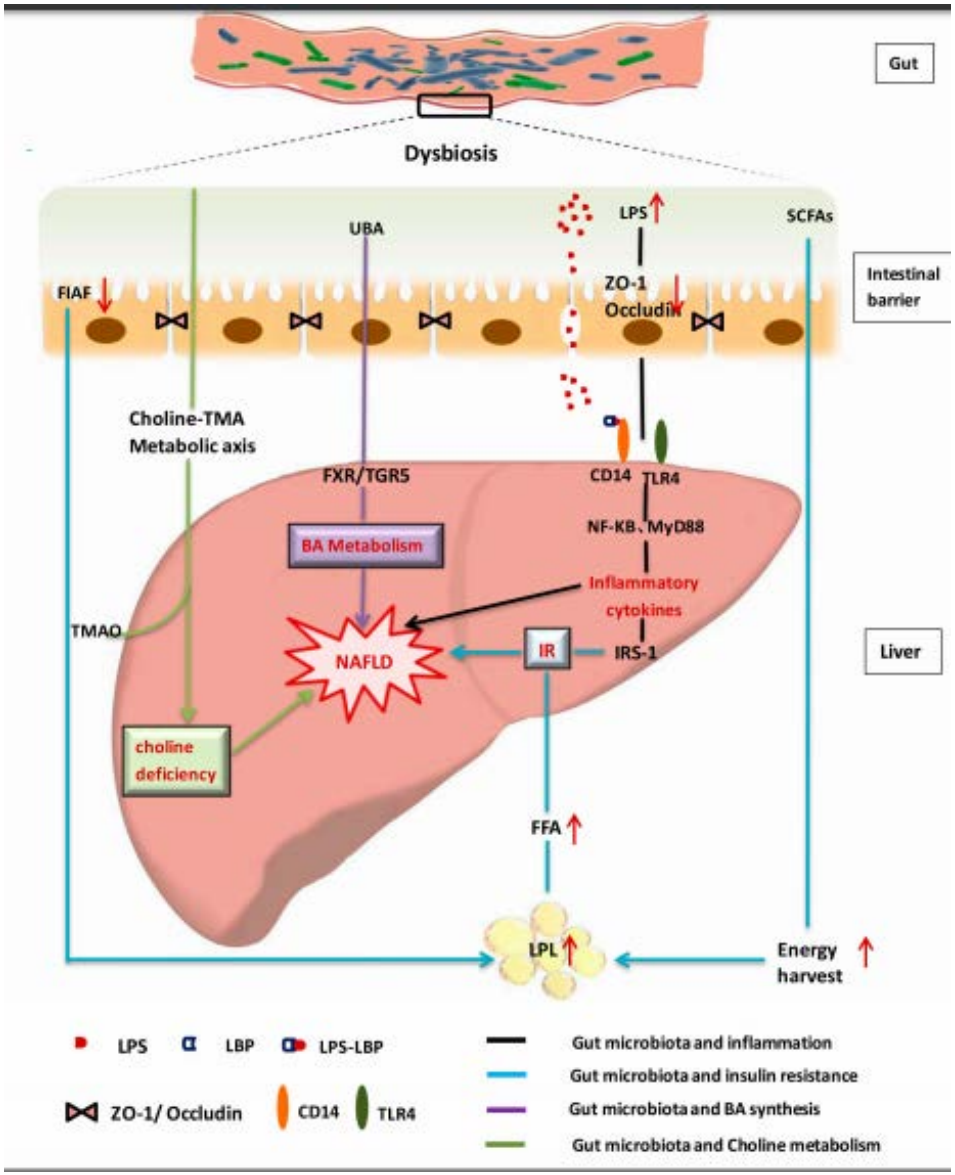
- Citoprotektív és antioxidáns
- Képes aktiválni az anti-apoptotikus útvonalakat
- Immunmodulátor és sejtmembrán stabilizátor

- Helye a terápiában nem meghatározott
- AASLD Guideline (2012.) nem ajánlja

Temple JL et al. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 947

# Pre- és Probiotikumok, Synbiotikumok

- A mikroflóra összetétele eltérő NASH-ban, mint a normál súlyú vagy NASH-ban nem szenvedő obez egyénekben
- Ígéretes




Ma et al. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. Nutrients 2017, 9, 1124

# Prebiotikumok

- Csökkentik a bélfal permeabilitását, endotoxaemiát, és a zsírakkumulációt
- Szerepe lehet az obezitás prevencióban, NAFLD kialakulásában
- Oligofructose (OFS) NASH terápiában
  - transzaminázok csökkentek
- Galacto-oligosaccharidok és fructo-oligosaccharidok (9:1)
  - ↑ Bifidobacteriumok csecsemőkben
- Inulin és oligofructose (50:50 keveréke)
  - ↑ Bifidobacterium és Faecalibacterium

Ma et al. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. Nutrients 2017, 9, 1124

# Probiotikumok

- Meta-analízis, 4 randomizált vizsgálat, 134 NAFLD/NASH beteg

| Ref. | Sample size | Randomization | Blinding | Diagnostic method | Intervention | Duration | Follow-up |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Aller et al[22] | 28 (14/14) | Table of numbers | Double-blind | Histological | Lactobacillus bulgaricus and Streptococcus thermophilus *vs* placebo | 3 mo | Yes |
| Vajro et al[23] | 20 (10/10) | Yes | Double-blind | Radiological | Lactobacillus GG *vs*placebo | 8 wk | Yes |
| Malaguarnera et al[24] | 66 (34/32) | Computer generated | Double-blind | Histological | Bifidobacterium longum + Fos *vs* placebo | 24 wk | Yes |
| Wong et al[25] | 20 (10/10) | Computer generated | Double-blind | Histological | Lepicol probiotic and prebiotic formula *vs*nothing | 6 mo | Yes |

- Szignifikánsan csökkent a GOT, GPT, össz. cholesterin, HDL-cholesterin, TNF-α és HOMA-IR
- Nem volt változás a BMI értékében

Yan Yan MA et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis
World J Gastroenterol. 2013 Oct 28; 19(40): 6911–6918.

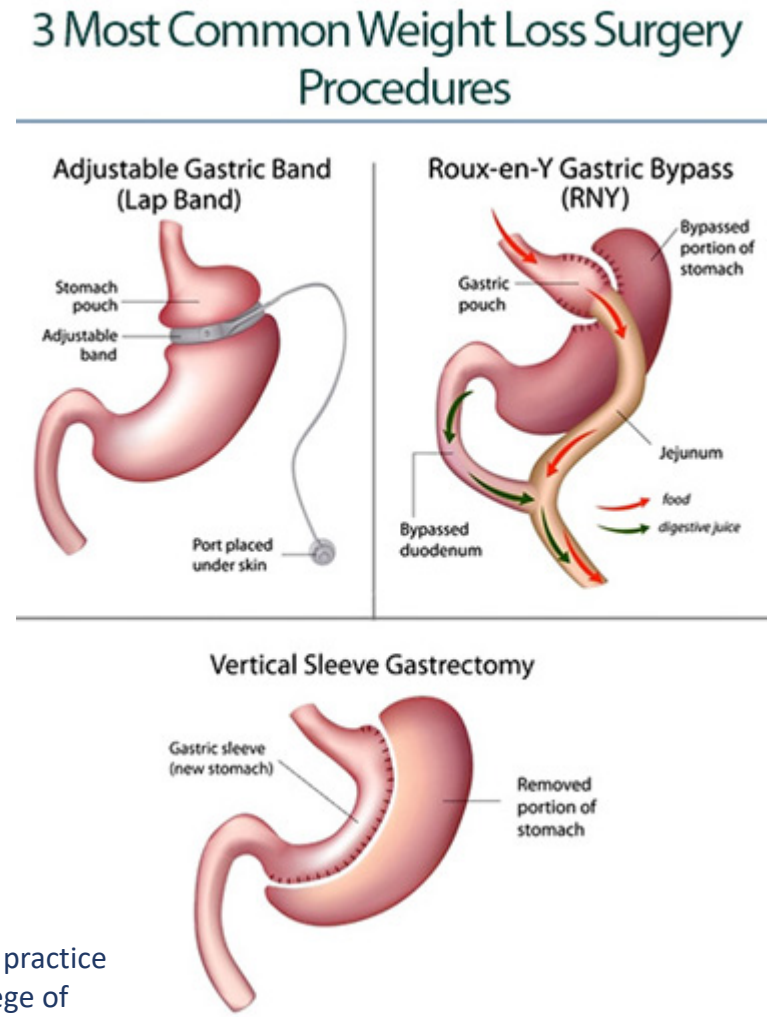
# Synbiotikumok

| | Interventions | Main Effects | Experimental Models |
|---|---|---|---|
| Synbiotic | *L. paracasei* B21060 + arabinogalactan + FOS | Lessening NAFLD progression, preserving gut barrier integrity and reducing the severity of liver injury and IR | HFD-induced NAFLD in rats |
| | Seven probiotics + OFS | Improving NAFLD and decreasing levels of ALT and AST | 52 patients with NAFLD |
| | *B. longum* + FOS | Reductions in TNF-a, serum AST levels, serum endotoxins, steatosis, and the NASH activity index | 66 patients with NASH |
| | Dietary fiber + *L. reuteri* | Improving NAFLD and reducing serum levels of most of the inflammatory mediators | 50 lean patients with NAFLD |
| | Seven probiotics + FOS | Protecting against NAFLD progression and improving steatosis | 80 NAFLD patients |

Ma et al. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. Nutrients 2017, 9, 1124

# Bariátriai műtétek

- Csökkentették a testsúlyt, steatosis és a gyulladás mértékét
- Javították a társbetegségeket
- A NASH kezelésében betöltött szerepe még vitatott
- Gyermekkori alkalmazásról még kevés a tapasztalat
- Egyes nézetek szerint súlyos, társbetegségekkel szövődött obezitásban szóba jöhet adolescens korban




Chalasani N et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55

Vos MB et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Feb;64(2):319-334

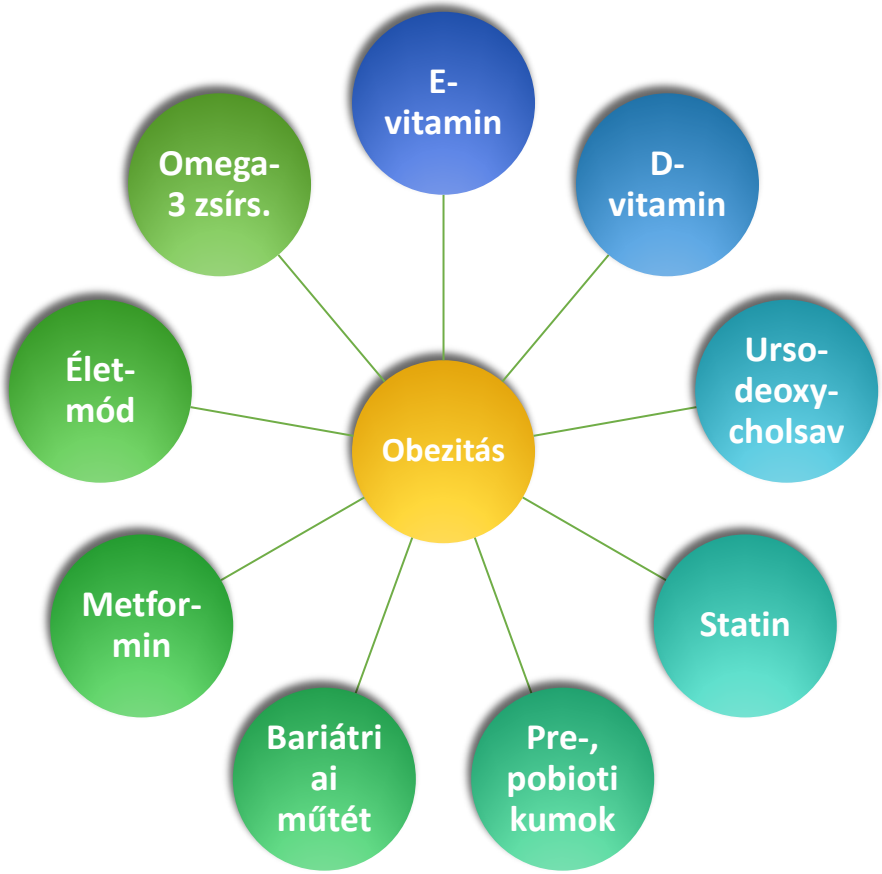
# 2. kérdés

**Az alábbi terápiás lehetőségek közül mely nem javasolt NAFLD kezelésére?**

1. Testmozgás
2. Metformin
3. Probiotikum
4. Omega-3 zsírsav hypertrigliceridaemiával társult NAFLD-ben

# Összegzés

- NAFLD növekvő egészségügyi probléma
- Primer prevenció hangsúlyos
- Életmódváltás, diéta elengedhetetlen és bizonyított hatékonyságú
- Omega-3 zsírsavak, pre- és probiotikumok jótékonyak lehetnek
- Társbetegségek szűrése/kezelése is fontos



**„Gyógyszered legyen ételed, s ételed legyen gyógyszered”** (*Hippokratészt*)