

Tjaša Kitanovski¹, Žan Garvas², Jernej Breclj³

Spremembe življenjskega sloga za zdravljenje nealkoholne maščobne bolezni jeter pri otrocih

Lifestyle Modifications to Improve Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nealkoholna maščobna jetrna bolezen otrok, otroci, debelost, nefarmakološko zdravljenje

Pediatrična nealkoholna maščobna jetrna bolezen zaradi epidemije otroške debelosti postaja vse pogostejša zdravstvena težava – pojavlja se pri do 36,1 % debelih otrok. Odrasli z nealkoholno maščobno jetrno boleznijo z začetkom v otroštvu imajo večje tveganje za zgodnje in hujše zaplete bolezni, zato je pomembno, da otroke z nealkoholno maščobno jetrno boleznijo zgodaj odkrijemo in zdravimo. Na nealkoholno maščobno jetrno bolezen pri otroku pomislimo, ko najdemo patološke izvide laboratorijskih preiskav ali ugotovimo jetrno zamaščenost na slikovni preiskavi ali jetrni biopsiji (zlati standard za postavitve diagnoze) v povezavi s prisotnimi dejavniki tveganja (npr. debelost). Najboljši način zdravljenja je še vedno sprememba življenjskega sloga, ki vključuje zdrav način prehrane, povečano telesno dejavnost in izboljšano kvaliteto spanca, s čimer skušamo doseči izgubo prekomerne telesne mase pri otroku, kar izboljša jetrno patologijo. Obravnava otroka mora biti večdisciplinarna, saj nealkoholna maščobna jetrna bolezen in debelost izvirata iz in vplivata na različne vidike otrokovega življenja. Ker so dolgoročno intervencije izgube telesne mase pri otroku uspešne v manj kot 10 %, je za doseganje najboljših dolgoročnih rezultatov smiselno v obravnavo vključiti tudi otrokovo družino, ki je glavni vzrok otrokovih (ne)zdravih navad.

ABSTRACT

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, children, obesity, lifestyle interventions

Pediatric non-alcoholic fatty liver disease has become a common health problem due to the rise in childhood obesity. It affects up to 36.1% of obese children. Early diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease is important, because studies have shown that adults with non-alcoholic fatty liver disease started in childhood are at risk for greater and earlier disease complications. Non-alcoholic fatty liver disease is suspected based

¹ Tjaša Kitanovski, dr. med., Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; tjasa.kitanovski@gmail.com

² Žan Garvas, dr. dent. med, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Jernej Breclj, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva cesta 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva cesta 20, 1000 Ljubljana

on elevated liver function tests, fatty liver seen on an abdominal ultrasound or a liver biopsy, which is the gold standard of diagnosis, in combination with risk factors, such as obesity. The main approach to treatment consists of changing unhealthy lifestyle habits; including eating a nutritious diet, daily moderate intensity exercise and improving sleep hygiene, which in turn leads to weight loss and improved liver histology. The approach to treatment should be multidisciplinary because both obesity and non-alcoholic fatty liver disease affect different areas of children's lives. Since families are the main source of a child's (un)healthy habits and weight loss interventions are maintainable in less than 10% of children, it is best to include the family in the treatment process because family based approaches seem to have the best results in maintaining long term weight loss.

UVOD

Nealkoholna maščobna jetrna bolezen (angl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) je kronična bolezen kopičenja maščevja v jetrih pri osebah brez znanega alkoholizma ali druge jetrne bolezni (1). Pri otrocih bolezen večkrat poimenujemo tudi maščobna jetrna bolezen, povezana s presnovno disfunkcijo (angl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*, MAFLD), ali pediatrična maščobna jetrna bolezen (angl. *pediatric fatty liver disease*, PeFLD), saj »nealkoholna« ni najustreznejši izraz za otroško bolezen (2, 3).

NAFLD zajema skupino kliničnih entitet, ki vključujejo različne patološke spremembe jeter, ki niso posledica pretirane rabe alkohola. Histološko ločimo več faz NAFLD. Začetna faza je jetrna steatoza, definirana kot > 5 % makrovezikularnega maščevja v jetrih, ko se v jetrnih celicah nabira presežek maščob (trigliceridov). Faza je lahko asimptomatska ali pa se kaže kot povečanje jeter. Naprednejša faza je nealkoholni steatohepatitis (angl. *non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), kjer poleg kopičenja maščob pride tudi do vnetja in poškodbe jetrnih celic. NASH vodi v jetrno fibrozo, ki je še reverzibilna stopnja bolezni, nezdravljena pa lahko napreduje v jetrno cirozo in jetrno odpoved. Jetrne celice se nadomeščajo z brazgotinastim tkivom, kar moti delovanje jeter in povzroča resne zaplete – jetrno odpoved in večje tveganje za nastanek jetrnoceličnega karcinoma (1).

Nastanek NAFLD povezujejo z debelostjo in nezdravim življenjskim slogom. Lahko bi ji rekli kar jetrna manifestacija presnovnega sindroma, saj se pogosto pojavlja skupaj s stanji, ki presnovni sindrom tudi opredeljujejo (inzulinska rezistenca, hipertenzija, debelost in dislipidemija, opredeljena kot povišane vrednosti celokupnega holesterola, holesterola v lipoproteinu nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) in trigliceridov ter znižane vrednosti holesterola v lipoproteinu visoke gostote (angl. *high-density lipoprotein*, HDL)) (1, 4, 5).

Incidenca NAFLD narašča hkrati z incidenco otroške debelosti, ki do danes ostaja ena izmed najtežje obvladljivih in najpogostejših bolezni v javnem zdravstvu celotnega sveta. Odrasli z NAFLD, ki se je začela že v otroštvu, imajo večje tveganje za zgodnje in težje zaplete, zato je pomembno, da otroke z NAFLD dovolj zgodaj odkrijemo in zdravimo (6).

Diagnozo NAFLD lahko dokončno postavimo le z jetrno biopsijo, ki omogoča natančno oceno infiltracije, vnetja, fibroze in poškodbe jetrnega tkiva ter loči med posameznimi entitetami bolezni. Ker je metoda invazivna, se uporablja redko; pogosteje se odločamo za neinvazivni UZ-pregled jeter za oceno jetrne zamaščenosti in/ali za MRI-elastografijo za oceno jetrne fibroze. Biopsijo opravimo le pri otrocih s povečanim tveganjem za razvoj NASH in/ali napredovalo fibrozo jeter (vrednost alanin ami-

notransferaze (ALT) > štirikratnik zgornje meje, splenomegalija, razmerje med aspartat transaminazo (AST) in ALT > 1), saj imajo večje tveganje za razvoj zapletov bolezni (7).

Pri postavitvi diagnoze so nam v pomoč tudi različni točkovniki; v uporabi sta predvsem točkovnik, povezan s fibrozo pri nealkoholni maščobni jetrni bolezni (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, NFS), in indeks fibroze 4 (Fibrosis-4 index, FIB-4), ki ocenjujeta verjetnost prisotnosti jetrne fibroze (8). Novejše raziskave se osredotočajo na iskanje biooznačevalcev za lažjo diagnozo NAFLD. Delčki citokeratina 18 (CK-18), fetuin-A in topni Fas ter topni Fas ligand kažejo obetavne rezultate pri ocenjevanju in napovedovanju poteka bolezni, vendar pa je pred njihovo rutinsko uporabo v klinični praksi treba izvesti še več raziskav (9).

V članku se osredotočamo na različne vidike spremembe življenjskega sloga, ki dokazano izboljšajo jetrno patologijo.

EPIDEMIOLOGIJA

Do izbruha pandemije koronavirusne bolezni 2019 je prevalenca debelosti pri otrocih v razvitih državah dosegla plato, med pandemijo in po njej pa poročajo o povečanju števila otrok s prekomerno telesno maso, ki je glavni dejavnik tveganja za razvoj NAFLD pri otrocih (10).

Po najnovejših raziskavah Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organisation, WHO) iz leta 2022 ima kar eden od treh evropskih otrok (29 % fantov in 27 % deklet) prekomerno telesno maso oz. debelost. Pri slovenskih otrocih je bila nazadnje izvedena raziskava prevalence debelosti leta 2016. Takrat so opisali, da je prevalenca prekomerne telesne mase pri šolanih otrocih 30,5 %, prevalenca debelosti pa 12,5 %. V skupini mladostnikov je imelo prekomerno telesno maso 25,4 % otrok, debelih pa je bilo 7,3 %. Rezultati so bili skladni s prevalenco debelosti v drugih

razvitih evropskih državah. V raziskavi prevalence NAFLD niso ugotavljali (11).

Natančno prevalenco NAFLD pri otrocih je težko določiti, saj še nimamo dobrega neinvazivnega označevalca za diagnostiko bolezni. Prevalenca se zato razlikuje med raziskavami, odvisna je predvsem od uporabljenih preiskovalnih metod (12). V svetu je prevalenca NAFLD pri otrocih z normalno telesno maso okoli 2,3 %, 12,5 % pri otrocih s prekomerno telesno maso in 36,1 % pri debelih otrocih. Pogostejše se pojavlja pri fantih kot pri dekletih (13).

DEJAVNIKI TVEGANJA

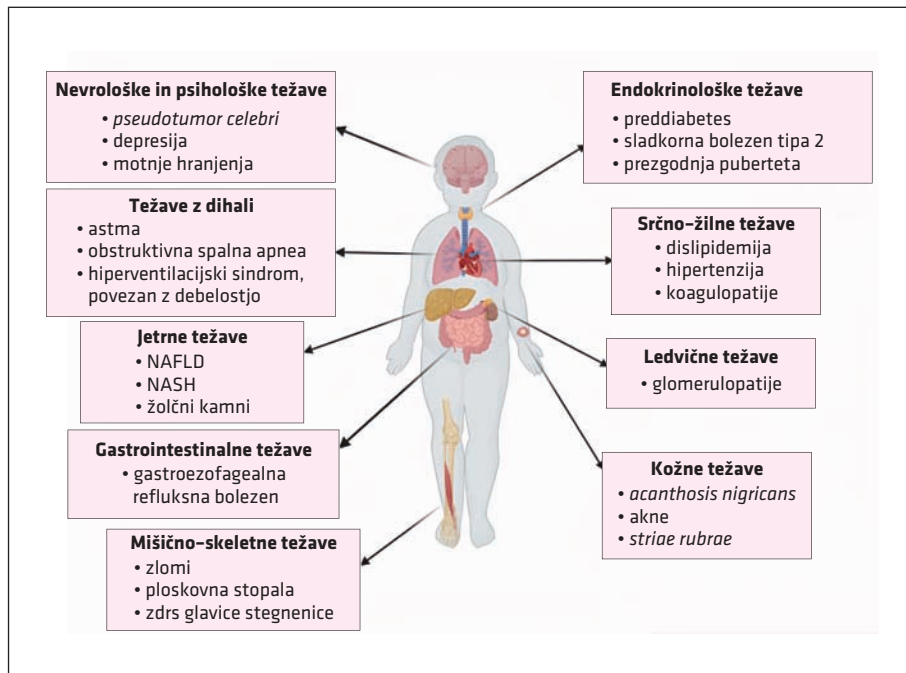
Glavna dejavnika tveganja za razvoj NAFLD pri otrocih sta prekomerna telesna masa (indeks telesne mase (ITM) med 85. in 95. percentilom za starost in spol) in debelost (ITM nad 95. percentilom za starost in spol) (1).

Debelost pri otroku nastane zaradi prepleta bioloških dejavnikov (genetska predispozicija, starost, spol) in dejavnikov okolja (način prehranjevanja, telesna nedejavnost oz. sedeč življenjski slog), ki v otroštvu vplivajo na posameznika (14).

Prekomerna količina maščevja pri otroku vpliva na več organskih sistemov in moti njihovo delovanje. Privede lahko do motenj v endokrinem in presnovnem delovanju (sladkorna bolezen tipa 2, sindrom policiističnih jajčnikov in dislipidemija), dihalnem sistemu (obstruktivna apneja v spanju), sistemu prebavil (NAFLD) ter drugih (slika 1).

Najboljši način obvladovanja bolezenskih stanj, povezanih z debelostjo, je preventiva debelosti same. Sprememba življenjskega sloga je dostopna in učinkovita rešitev ter se priporoča za zdravljenje in preventivo otroške debelosti (16–18).

Nastanek NAFLD pri debelih otrocih povzroča več dejavnikov. Ob povečanju telesnih zalog maščob pride do prekomernega kopičenja maščevja v jetrnem parenhimu, kar dodatno poveča dovzetnost jeter za nadaljnje poškodbe, ki vodijo v napredovanje bolezni v steatohepatitis in jetrno



Slika 1. Zapleti, povezani z otroško debelostjo (15). NAFLD – nealkoholna maščobna jetrna bolezen (angl. *non-alcoholic fatty liver disease*), NASH – nealkoholni steatohepatitis (angl. *non-alcoholic steatohepatitis*).

fibrozo. Na nastanek NAFLD vplivajo tudi genetski in epigenetski dejavniki, prehrana, sedeč življenjski slog in spremenjena črevesna mikrobiota (19–21).

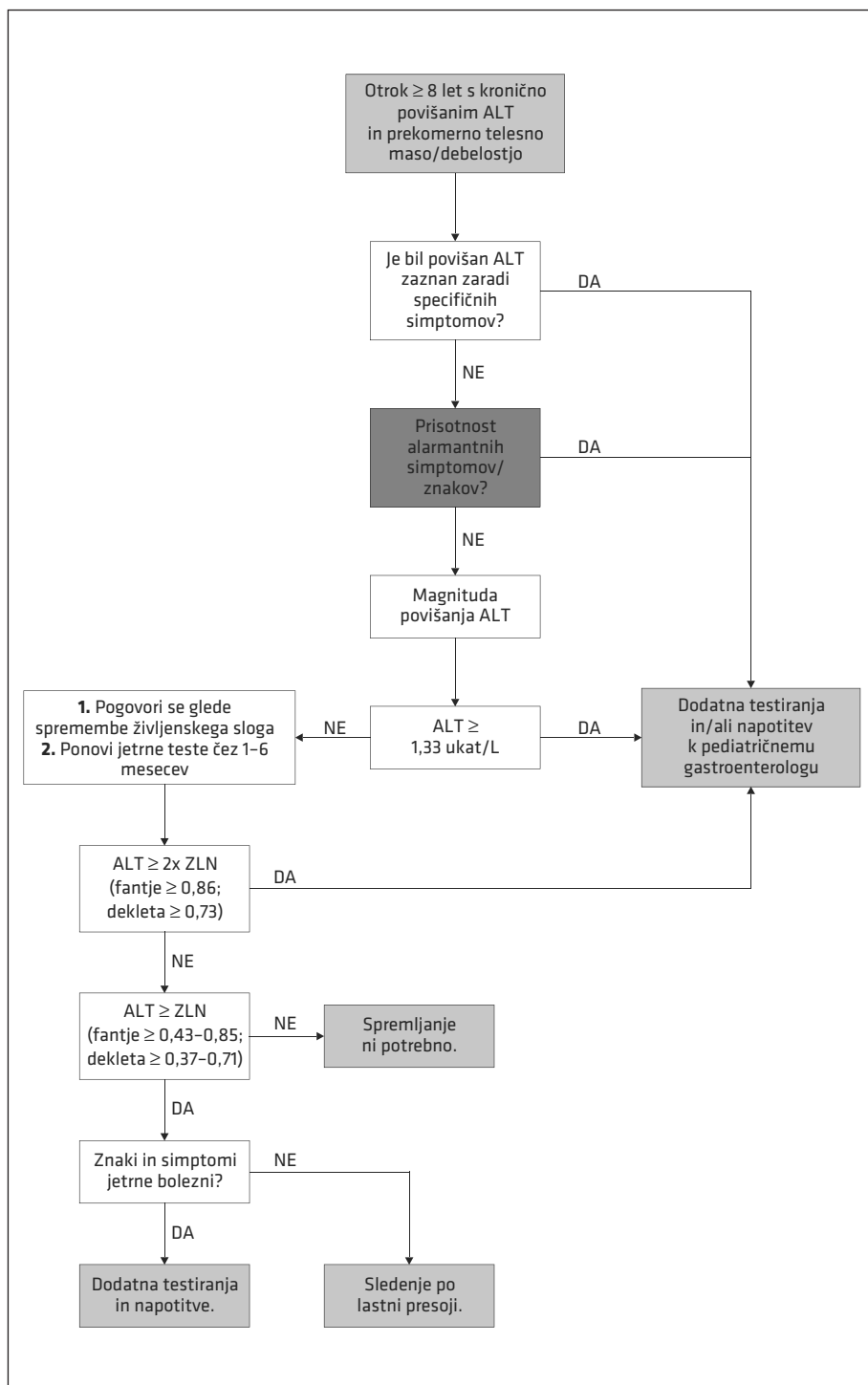
Novejše raziskave iščejo povezave med maternalnimi dejavniki (kot je npr. ITM matere med nosečnostjo in način prehrane matere) in nabiranjem maščevja v jetrih novorojenčka (22). Rojstvo pred rokom, zastoj rasti ploda v maternici, nizka ter visoka porodna masa so prav tako znani dejavniki tveganja za razvoj jetrne steatoze v otroštvu (23–25).

NAFLD se pojavlja tudi pri določenih posameznikih z normalno vrednostjo ITM, kjer ima pomembno vlogo predvsem genetika. Do sedaj so ugotovili, da polimorfizem gena *PNPLA3* (angl. *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*), ki povzroča nastanek inzulinske rezistence, lahko vodi v nastanek NAFLD pri otrocih z normalnim ITM (26).

DIAGNOSTIKA

NAFLD je diagnoza izključitve, saj še nimamo dovolj specifičnega testa za neposredno postavitev diagnoze. Na NAFLD pri otroku pomislimo, ko najdemo patološke izvide laboratorijskih preiskav (vsaj dvakrat povišane vrednosti ALT in povišane vrednosti γ -glutamil transferaze (γ -GT)), jetrno zamaščenost na slikovni preiskavi (UZ trebuha, MRI) ali jetrni biopsiji (zlati standard za postavitev diagnoze) (2). Postopek obravnave otroka s sumom na NAFLD je prikazan na sliki 2.

Pred postavitvijo diagnoze moramo izključiti še ostale vzroke jetrne zamaščenosti pri otroku, kot so stranski učinki določenih zdravil (dolgotrajno zdravljenje z aspirinom in določenimi antibiotiki, kronična raba antidepresivov in antiepileptikov), virusna in avtoimunska vnetja, prirojene motnje presnove (lizosomske bolezni, glikogenoze, Wilsonova bolezen, motnje oksidacije



Slika 2. Obravnava otroka s sumom na nealkoholno maščobno jetrno bolezen (28). ALT – alanin amino-transferaza, ZLN – zgornji limit normale.

maščobnih kislin (MK) itd.), pomanjkanje α -1 antitripsina in druga pogosta stanja, ki predstavljajo do 30 % vzrokov zamaščenosti jeter pri otroku (27).

Opozorilni simptomi napredovale jetrne bolezni so: kronična utrujenost, krvavitve iz prebavil, zlatenica, splenomegalija, čvrsta jetra pri palpaciji, povečanje levega jetrnega lobusa, nizke vrednosti trombocitov in levkocitov, povišane vrednosti direktnega bilirubina, povišano mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*, INR) in dolgotrajna anamneza (> 2 leti) povišanih jetrnih encimov. Med dodatna testiranja na jetrne bolezni spadajo: laboratorijske preiskave (celotna krvna slika, diferencialna krvna slika, AST, bilirubin (celokupen, konjugiran), alkalna fosfataza, γ -GT, INR, albumin, celokupne beljakovine, hemoglobin A1c), izključitve jetrne okvare, povzročene z okužbo (npr. hepatitis A imunoglobulin M, hepatitis B antigen, protitelesa na hepatitis C, druge kronične jetrne okužbe), izključitve endokrinih vzrokov (tiotropin, tiroksin), izključitve avtoimunskih vzrokov (celokupni imunoglobulini A, celokupni imunoglobulini G, protitelesa proti tkivni transglutaminazi, protijedrna protitelesa (angl. *anti-nuclear antibody*, ANA), protitelesa proti gladkim mišicam (angl. *anti-smooth muscle antibody*, ASMA), protitelesa proti mikrosomom jeter in ledvic (angl. *anti-liver-kidney microsomal antibody*, a-LKM), izključitve genskih vzrokov povišanja ALT (ceruloplazmin in/ali celodnevno merjenje bakra v urinu, lizosomska kislina lipaza, α -1 antitripsin), slikovne preiskave (UZ abdomna za izključitve anatomskih posebnosti in portalne hipertenzije, MRI ali MRI-spektroskopija za merjenje jetrnega maščevja), jetrna biopsija (histologija, merjenje bakra v jetrih, barvanje na mikrovezikularno maščevje, ocena jetrne fibroze).

Diagnostični kriteriji za NAFLD pri otrocih s steatozo jeter in izključenimi ostalimi jetrnimi boleznimi so (2):

- prekomerna telesna masa (ITM med 85. in 95. percentilom) ali debelost (ITM nad 95. percentilom) ali trebušna debelost (obseg trebuha nad 90. percentilom za spol in starost) ali
- glukoza v krvi, merjena na tešče, nad 5,6 mmol/l in/ali znana sladkorna bolezen tipa 2.

Kriteriji morajo upoštevati otroške mejne vrednosti glede na spol in starost otroka (angl. *cut-off values*).

Pri otrocih z normalno vrednostjo ITM je potrebna prisotnost vsaj dveh presnovnih dejavnikov tveganja (2):

- triacilgliceridi > 1,7 mmol/l ali HDL < 1,03 mmol/l,
- sistolični krvni tlak > 130 mmHg ali diastolični krvni tlak > 85 mmHg,
- visoko občutljiva C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP) > 2 mg/L ali homeostatska ocena inzulinske rezistence (angl. *homeostatic model assessment for insulin resistance*, MA-IR) $\geq$ 2,5).

Smernice Severnoameriškega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) za obravnavo otrok z NAFLD priporočajo presejanje otrok z dejavniki tveganja za razvoj NAFLD (debelost, inzulinska rezistenca, dislipidemija, preddiabetes in sladkorna bolezen tipa 2) z določanjem ravni ALT v serumu otrok; če so vrednosti ALT pri otroku nad 1,33 μ kat/l, bi ga bilo smiselno napotiti še na nadaljnje preiskave. Presejanje se priporoča predvsem zaradi velike svetovne razširjenosti NAFLD, njenega dolgotrajnega asimptomatskega obdobja in ključnega pomena zgodnjega odkrivanja, preden se bolezen razvije v nepopravljive stopnje in ogroža bolnikovo zdravje. Zaradi močnega genetskega dejavnika in deljenega življenjskega sloga priporočajo tudi testiranje družinskih članov obolelih otrok, še posebej če imajo

prisotne dejavnike tveganja za razvoj bolezni (2). Zgodnje odkrivanje je ključno za zmanjšanje dolgoročnih zdravstvenih zapletov posameznikov in pomembnega ekonomskega bremena bolezni; relativno enostavnega presejanja z določanjem vrednosti ALT v serumu in dostopnega zdravljenja s spremembo življenjskega sloga. Vendar pa so možnosti presejanja precej omejene, prav tako pa še nimamo nacionalnih smernic glede presejanja družinskih članov. Pomankljivo je tudi farmakološko zdravljenje bolezni in naše razumevanje naravnega poteka NAFLD in dolgotrajnega vpliva na zdravje posameznika. Smiselno bi bilo preventivno izmeriti raven ALT v serumu družinskih članov obolelih otrok, ki imajo večje tveganje za razvoj bolezni (zvišan ITM in/ali sladkorna bolezen tipa 2), da bi bolezen lahko zdravili, še preden bi pripeljala do zapletov (29).

NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE S SPREMEMBO ŽIVLJENJSKEGA SLOGA

Prehranske navade in raven telesne dejavnosti imajo pomembno vlogo pri ohranjanju zdravja otrok. V nedavni raziskavi so Mager in sodelavci opazovali, kakšen tip prehrane uživajo in koliko se čez dan gibajo otroci z NAFLD. Ugotovili so, da s prehrano v telo vnašajo velike količine sladkorja (do 24 % dnevnega vnosa ogljikovih hidratov) in nasičenih MK, redko pa uživajo vlaknine in nenasičene MK. 67 % dneva preživijo sede, večinoma za zaslonom (gledanje televizije, igranje računalniških igric ipd.) (28). Če primerjamo: otroci z normalnim ITM preživijo okoli 16 ur tedensko sede, debeli otroci pa kar 25 ur tedensko. Rezultati raziskave poudarjajo pomembnost vpliva življenjskega sloga na razvoj bolezni. Z ustrezno osveščenostjo in spremembami življenjskega sloga je mogoče izboljšati zdravje teh otrok ter zmanjšati tveganje za zaplete, povezane z NAFLD (30, 31).

Že sam vpliv spremembe življenjskega sloga je v določenih raziskavah privedel do izboljšanja jetrne patologije kljub odsotnosti spremembe v ITM. Ta podatek bi lahko bil pomemben zaradi otrok, ki imajo kljub normalni telesni masi prisotno jetrno steatozo, saj za njih izguba telesne mase ni priporočljiva (32).

Poleg spremembe življenjskega sloga so za zdravljenje NAFLD preiskovali že več različnih zdravil, operacij in prehranskih dodatkov, a se nobena izmed metod do sedaj še ni izkazala za varnejšo in učinkovitejšo in se trenutno ne priporočajo za rutinsko zdravljenje (4).

Največ obetavnih rezultatov za zdravljenje z biopsijo potrjene bolezni je imel vitamin E v odmerku 800 IU/dan, ki je v raziskavah pokazal pozitivne učinke na izboljšanje NASH, vendar priporočil o dolgoročni varnosti uporabe še nimamo. Pogosto je v raziskavah omenjeno tudi zdravljenje z metforminom, ki lahko izboljša inzulinsko rezistenco in UZ-videz jeter, a ga smernice NASPGHAN za zdravljenje trenutno še ne priporočajo. Preiskujejo tudi zaščitne učinke polinenasičenih MK (npr. Ω -3) ter probiotikov na razvoj bolezni. V posebnih primerih (izjemna debelost otroka s pridruženimi boleznimi) pa se priporoča bariatrična operacija za zmanjšanje telesne mase (8).

CILJI ZDRAVLJENJA

Za izboljšanje jetrne steatoze je ključno zmanjšanje količine telesnega maščevja, kar zmanjša tudi vsebnost maščevja v jetrih. Točnih podatkov, koliko maščevja je treba izgubiti, da se stanje popravi, še nimamo, so pa v raziskavah na odrasli populaciji ugotovili, da se pri izgubi vsaj 5 % telesne mase izboljša jetrna steatoza, pri izgubi vsaj 10 % telesne mase pa tudi večina parametrov steatohepatitisa, tudi jetrna fibroza (33). Večja izguba maščevja sovпада z boljšim histopatološkim izvidom jeter (1, 34).

Pri otrocih tovrstnih raziskav še ni bilo izvedenih, so pa preko izboljšanja posrednih označevalcev bolezni ugotovili, da izguba 20 % telesne mase izboljša serumske vrednosti ALT in UZ-videz jeter pri večini otrok z NAFLD (35). Telesno maso morajo otroci izgubljati počasi, s ciljem izgube do 0,5 kg tedensko, saj hitra izguba telesne mase jetrno simptomatiko pogosto celo poslabša (36).

Poleg izgube telesnega maščevja s spremembo življenjskega sloga je treba spremljati in po potrebi zdraviti pridružene bolezni in stanja pri otrocih z NAFLD (dislipidemija, inzulinska rezistenca, obstruktivna apneja v spanju idr.), kar pomembno izboljša kakovost njihovega življenja. Prav tako je pomembna tudi psihološka podpora, saj ima veliko otrok z debelostjo tudi psihološke težave, kot so depresija, anksioznost, nizka samopodoba idr. (13, 37).

Pristop k otroku z NAFLD mora biti večdisciplinaren, saj debelost in NAFLD vplivata na in izvirata iz različnih vidikov otrokovega življenja, ki jih je treba upoštevati za doseg najboljših dolgoročnih rezultatov (14). V obravnavo je smiselno vplesti celotno otrokovo družino, ki je glavni vzrok njegovih (ne)zdravih navad in močno vpliva na dolgoročni uspeh zdravstvenih intervencij (36, 38, 39).

V naslednjih odstavkih so opisane spremembe, ki jih je pri otrocih smiselno uvesti za doseg cilja izgube telesnega maščevja. To so sprememba načina prehrane, povečana telesna dejavnost in urejena higiena spanca.

PREHRANA

S spremembo načina prehrane najlažje dosežemo energijski primanjkljaj, potreben za izgubo telesnega maščevja. Ciljamo na to, da bi bil energijski vnos nižji od porabe energije, s čimer ustvarimo energijski primanjkljaj. Izogibati se moramo zelo omejujočih diet in izključevanju celih skupin hranil iz prehrane (npr. ogljikovih

hidratov), ker smo s tem na dolgi rok redko uspešni, vprašljiva pa je tudi varnost tovrstnih diet pri otrocih. Pomembno je v proces spremembe prehrane vključiti tudi dietetika (40).

Ogljikovi hidrati

WHO priporoča, da otroci večino kalorij zaužijejo iz sestavljenih ogljikovih hidratov, zmanjšajo pa naj vnos dodanega sladkorja v prehrani (primarno fruktoze in saharoze) na do 10 % dnevnih kalorij (ali celo 5 %) z omejitvijo vnosa sladke hrane in pijače ter povečanjem vnosa svežega sadja in zelenjave (41).

Vnos neprebavljivih ogljikovih hidratov (vlaknin) ima pozitivne učinke na zdravje, zato je pomembno, da ogljikovih hidratov iz prehrane v celoti ne izključijo (42).

Čeprav so že veliko ogljikovih hidratov povezovali z razvojem presnovnega sindroma in NAFLD, danes največ raziskav opisuje negativne učinke fruktoze na jetra. V zadnjih desetletjih se je primerljivo z epidemijo debelosti povečala količina k hrani dodanega sladkorja, večinoma v obliki saharoze in fruktozno-glukoznega sirupa (43, 44).

Bolniki z NAFLD v povprečju zaužijejo vsaj dvakrat več fruktoze (365 kalorij dnevno) kot zdrave osebe (do 170 kalorij dnevno), kjer je pomembno omeniti, da večina zaužite fruktoze ne izvira iz sadja ali zelenjave, temveč iz predelanih živil (45). Sadje in zelenjava poleg fruktoze vsebujeta tudi antioksidante, vlaknine in druge snovi, ki zmanjšajo negativne presnovne učinke fruktoze (45, 46).

Fruktoza se v telesu presnavlja drugače od glukoze. Kronično povečan vnos fruktoze sproži lipogenezo *de novo* v jetrih, okvari oksidacijo MK, pospešuje vnetno dogajanje v jetrih, spodbuja leptinsko rezistenco in negativno spreminja sestavo črevesne mikrobiote. Še posebej potentno deluje v kombinaciji z nasičenimi MK v prehrani. Z vsemi opisanimi mehanizmi

pospeši razvoj inzulinske rezistence in nastanka NAFLD (43, 47–53).

V prehrani otrok se dodatni sladkorji (fruktoza in saharoza) najpogosteje nahajajo v sladkih pijačah (sokovi, energijske, izotonične in gazirane pijače, vode z okusom in dodanim sladkorjem itd.). V raziskavi so ugotovili, da 68 % mladostnikov vsakodnevno uživa sladke pijače (54). Pri odraslih že zaužitje več kot ene (360 ml) sladke pijače dnevno poveča tveganje za razvoj presnovnega sindroma (30, 55).

Maščobe

WHO svetuje, da vnos maščob ne presega 30 % dnevnega vnosa kalorij. Od tega mora biti večina MK v prehrani nenasičenih iz virov, kot so ribe, oreški in rastlinska olja. Le do 10 % vnesenih MK naj bo nasičenih, manj kot 1 % pa trans-MK (56).

NAFLD povezujejo le z določenimi vrstami MK (nasičenimi in trans-MK), še posebej škodljive so zaužite v kombinaciji s fruktozo (57, 58). Vnos nasičenih MK, še posebej živalskega izvora, poveča nastajanje reaktivnih kisikovih spojin, vodi v inzulinsko rezistenco in poveča tveganje za razvoj presnovnega sindroma ter NAFLD (59, 60). Niso pa vse maščobe telesu škodljive; nenasičene, predvsem MK Ω -3, zmanjšujejo kopičenje maščob v jetrih in jetrno vnetje, zato se v prehrani priporočajo (1).

Dieta z manjšim vnosom maščob je v raziskavah manj učinkovita pri zmanjševanju jetrne steatoze kot dieta z manjšim vnosom ogljikovih hidratov (61, 62). Ker pa večina intervencij z omejenim vnosom maščob ali ogljikovih hidratov povzroči izgubo telesne mase, je težko razločiti, ali je za izboljšane jetrne simptome kriv zmanjšan vnos enega izmed makrohranil ali pa se je stanje izboljšalo zaradi splošne izgube telesnega maščevja (63).

Beljakovine

Beljakovine so najmanj raziskano makrohranilo pri otrocih z NAFLD. S fiziološke-

ga vidika so pomembne za obnovo hepatocitov. Znanstveniki tako za bolnike z NAFLD priporočajo dieto z zmernim vnosom beljakovin (25 % dnevnega kaloričnega vnosa) (42).

Posebne diete

Do danes še ni bilo dokazano, da bi bila določena vrsta diete boljša od druge, tako se načeloma otrokom za zdravljenje priporočajo le splošna načela zdrave prehrane (64).

Posebne diete se dolgoročno pogosto ne izkažejo za učinkovite. Težko se jih je držati dlje časa, še posebej če iz prehrane izključijo celo skupino hranil (npr. dieta brez maščob ali ogljikovih hidratov), vprašljiva pa je tudi varnost tovrstnih diet pri otrocih (46). Izmed različnih diet se je za najbolj zdravo in varno in izkazala sredozemska dieta, ki jo v zdravstvu na splošno priporočajo za ohranjanje zdrave telesne mase. Dieta ni omejujoča, temelji na uživanju sveže zelenjave in sadja, olivnega olja, oreškov in polnovrednih izdelkov iz žit, s čimer privede do povečanega vnosa nenasičenih MK, antioksidantov in vlaknin. Ugodno vpliva tudi na razmerje med vnosom MK Ω -3 in Ω -6, med tem pa ostaja vnos sladkorja, nasičenih MK in holesterola nizek. Lahko se priporoča za zdravljenje in preventivo nastanka NAFLD (65, 66).

Vplivov ketogene in veganske diete pri otrocih z NAFLD še niso preiskovali (65).

TELESNA DEJAVNOST

Trenutne smernice priporočajo povečano telesno dejavnost za zdravljenje pediatrične NAFLD (8).

Izguba telesne mase, povzročena s povečano telesno dejavnostjo (skupaj s spremembo načina prehrane), dokazano zmanjša odlaganje maščevja v jetrih pri debelih otrocih in mladostnikih z NAFLD (14). Redna telesna vadba tudi sovпада z nižjimi vrednostmi jetrnih označevalcev (AST, ALT, γ -GT), celokupnega holesterola, triacilgliceridov in holesterola LDL (15).

Telesna dejavnost ugodno vpliva na presnovo glukoze in lipidov v telesu, izboljša inzulinsko rezistenco in zmanjša prenos glukoze ter maščob v jetra. Ohranja mišično maso in varuje pred sarkopenijo, ki je pogosta pri otrocih z NAFLD, ki imajo normalen ITM. Izboljša tudi srčno-žilno zdravje, ki je glavni dejavnik tveganja za zaplete pri bolnikih z NAFLD (10).

Izmed vrst telovadbe je za zmanjšanje jetrnih sprememb aerobna vadba učinkovitejša od vadbe za moč, kot najboljša pa se je izkazala kombinacija obeh tipov vadbe (67, 68).

WHO priporoča za vse otroke po 60 minut vsakodnevne (ali vsaj trikrat tedenske) srednje- do visokointenzivne aerobne telesne vadbe v kombinaciji s treningi za mišično moč trikrat tedensko, saj je kombinirana vadba učinkovitejša pri zmanjšanju maščobnih zalog (69).

Vsakršno gibanje pa je pri bolezni koristno, saj je ključno, da zmanjšamo čas, ki ga otroci preživijo sede. Telesna dejavnost bi morala biti prilagojena posamezniku glede njegovih želja in sposobnosti, da bi otroci pri njej lažje dolgoročno vztrajali (70).

SPANJE

Pomanjkanje spanca lahko vodi v razvoj debelosti in NAFLD pri otrocih (71).

Potrebe po spancu se razlikujejo med posamezniki, odvisne so tudi od razvojnega stadija otroka. Splošna določila opisujejo, da mlajši otroci, stari 6–13 let, potrebujejo 9–10 ur spanca dnevno, starejši, stari 14–17 let, pa 8–10 ur (72).

Vloga spanja do danes še ni popolnoma raziskana, imamo pa več raziskav, ki opazujejo, kaj se dogaja z nenaspanimi ljudmi. Pogosto pride do upada v kognitivnih funkcijah, hormonskih motenj in oslabiljenega imunskega odziva. Negativno vpliva na srčno in presnovno zdravje posameznika ter je eden izmed povodov za nastanek otroške debelosti (73–76). Pospeši vnetno dogajanja v telesu in nastajanje fibroznih sprememb

v jetrih, ki vodijo tako v nastanek kot tudi hitrejšo napredovanje NAFLD (77, 78).

Pomanjkanje spanja vpliva na spremembe v sproščanju hormonov, odgovornih za uravnavanje teka. Tako se poveča želja po hrani, še posebej tisti, bogati s sladkorjem (79). Poleg večje želje po hrani imajo posamezniki tudi slabši kognitivni nadzor nad tekom – že ob samem pogledu, vonju ali misli na hrano se preko čustvenih dražljajev ustvari želja po hrani, zaradi česar posegajo po prigrizkih ob odsotnosti lakote. Tovrstno vedenje dolgoročno vodi v pridobivanje telesne mase in nastanek inzulinske rezistence (71, 80, 81).

Pomanjkanje spanja negativno vpliva tudi na telesno dejavnost preko dneva, ki bi sicer lahko kljubovala negativnim vplivom povečanega vnosa kalorij. Daljši čas budnosti omogoča zaužitje več obrokov kakor sicer, večja je želja po energiji, ki je tisti dan primanjkuje, najlažje pa se jo pridobi z vnosom hrane. Ob neprespanosti je tudi manjša želja po gibanju in intenzivni telovadbi, prav tako pa se zmanjša tudi nezavedna poraba energije (71, 82, 83).

Preventiva NAFLD pri otrocih tako stremi tudi k izboljšanju higiene spanca. To pomeni, da gre otrok v posteljo in se prebujata vsak dan ob isti uri in da spi dovolj dolgo, da zadosti svojim potrebam po spancu. Ob tem bi morali omejiti tudi čas, ki ga otroci preživijo za zaslonom (ob gledanju televizije, igranju računalniških igrin in brskanju po mobilnih telefonih). Za otroke, mlajše od dveh let, se uporaba zaslonov ne priporoča, za starejše od dveh let pa je uporaba omejena na dve uri dnevno, z zaključkom vsaj 30 min pred spanjem. Poleg izogibanju preživljanja časa za zaslonom 60 minut telesne dejavnosti dnevno spodbuja dobro higieno spanca in zmanjšuje tveganje za debelost (84, 85).

ZAKLJUČEK

Zaradi epidemije otroške debelosti se po vsem svetu povečuje tudi pojavnost NAFLD

v pediatrični populaciji, ki postaja vodilni vzrok za odpoved jeter pri otrocih v zahodnem svetu (1).

NAFLD nastane zaradi prepleta več dejavnikov; prehrana, (ne)aktivnost in higiena spanca pa so dejavniki tveganja, na katere se lahko vpliva in s tem dokazano najboljša jetrno patologijo (1).

Pri izbiri diete naj se otroci držijo načel splošne zdrave prehrane, smiselno je tudi, da so pri spremembah pod skrbnim nadzorom dietetika (1). Prvi korak k zdravemu načinu prehrane je zmanjšanje vnosa sladkorja, kar najlažje dosežejo z omejenim uživanjem sladkih pijač, ki predstavljajo velik vir sladkorja (fruktoze) v prehrani otrok (8).

Sedeč način življenja je pogost pri debelih otrocih z NAFLD, zato stremimo k zmanjšanju časa, preživetega za zaslone. Uporaba zaslonov naj se konča vsaj 30 minut pred odhodom v posteljo in se omeji na do dve uri dnevno, odvisno od starosti otroka (8, 72, 74).

Namesto da otroci čas preživijo za zaslone, se priporoča vsaj 60 minut zmernih do visokointenzivnih športnih aktivnosti dnevno. Najboljša vrsta telovadbe je tista, ki je otroku všeč in se hkrati prilagaja njegovim sposobnostim (8, 15).

Izguba telesne mase in njena ohranitev sta precej zahtevni, intervencije pa so dolgoročno uspešne pri manj kot 10 % bolnikov (86). Najboljše rezultate so do sedaj imele večdisciplinarni vedenjski obravnave, ki so v proces zdravljenja vključile tudi otrokovo družino (87). Družinsko okolje je za otroka izredno pomembno, saj ga lahko spodbuja ali odvrača od spremembe, ki jo želimo doseči (39).

Priporočljivo je sledenje otrokom z NAFLD vsaj enkrat na leto, saj se otroci tako bolj vestno držijo sprememb življenjskega sloga (8).

LITERATURA

1. Pixner T, Stummer N, Schneider AM, et al. The role of macronutrients in the pathogenesis, prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the paediatric population—A review. *Life*. 2022; 12 (6): 839. doi: 10.3390/life12060839
2. Breclj J, Orel R. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Medicina*. 2021; 57 (7): 719. doi: 10.3390/medicina57070719
3. Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, et al. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD – Pathophysiological insights and approach to management. *J Hepatol*. 2018; 68 (6): 1286–99. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.006
4. George ES, Reddy A, Nicoll AJ, et al. Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: The MEDINA randomised controlled trial. *Liver Int*. 2022; 42 (6): 1308–22. doi: 10.1111/liv.15264
5. Vittorio J, Lavine JE. Recent advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *F1000Res*. 2020; 9 (F1000): 377. doi: 10.12688/f1000research.24198.1
6. Alves JM, Chow T, Nguyen-Rodriguez S, et al. Associations between sleep and metabolic outcomes in preadolescent children. *J Endocr Soc*. 2022; 6 (11): bvac137. doi: 10.1210/jendso/bvac137
7. Šinkovec A, Živanović M, Thaler M, et al. Nealkoholni steatohepatitis pri otroku – praktični pristop s predstavitvijo primera. *Slov Pediatr*. 2021; 28 (3): 154–8. doi: 10.38031/slovpediatr-2021-3-05
8. 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 (2): 319–34. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482
9. Mosca A, Panera N, Crudele A, et al. Noninvasive diagnostic tools for pediatric NAFLD: Where are we now? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 14 (11): 1035–46. doi: 10.1080/17474124.2020.1801413
10. Calcaterra V, Magenes VC, Vandoni M, et al. Benefits of physical exercise as approach to prevention and reversal of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity. *Children*. 2022; 9 (8): 1174. doi: 10.3390/children9081174
11. World Health Organization. Regional office for Europe. [internet]. Copenhagen: WHO European Regional Obesity Report 2022. 2022 [citirano 2023 Sep 09]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>
12. Chan DFY, So HK, Hui SCN, et al. Dietitian-led lifestyle modification programme for obese Chinese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled study. *Int J Obes*. 2018; 42 (9): 1680–90. doi: 10.1038/s41366-018-0010-8
13. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Arch Dis Child*. 2021; 106 (1): 3–8. doi: 10.1136/archdischild-2019-318063
14. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, et al. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015; 4 (2): 187–92. doi: 10.4103/2249-4863.154628
15. Calcaterra V, Magenes VC, Vandoni M, et al. Benefits of physical exercise as approach to prevention and reversal of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity. *Children (Basel)*. 2022; 9 (8): 1174. doi: 10.3390/children9081174
16. Calcaterra V, Zuccotti G. Prevention and treatment of cardiometabolic diseases in children with overweight and obesity: The future of healthcare. *Children (Basel)*. 2022; 9 (2): 176. doi: 10.3390/children9020176
17. Calcaterra V, Larizza D, Codrons E, et al. Improved metabolic and cardiorespiratory fitness during a recreational training program in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26 (3–4): 271–6. doi: 10.1515/jpem-2012-0157
18. Calcaterra V, Regalbuto C, Porri D, et al. Inflammation in obesity-related complications in children: The protective effect of diet and its potential role as a therapeutic agent. *Biomolecules*. 2020; 10 (9): 1–18. doi: 10.3390/biom10091324
19. Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, et al. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: An input for novel therapies. *Dig Liver Dis*. 2013; 45 (7): 543–51. doi: 10.1016/j.dld.2012.11.010
20. Fianchi F, Liguori A, Gasbarrini A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as model of gut–liver axis interaction: From pathophysiology to potential target of treatment for personalized therapy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (12): 6485. doi: 10.3390/ijms22126485
21. Stanislowski MA, Lozupone CA, Wagner BD, et al. Gut microbiota in adolescents and the association with fatty liver: The EPOCH study. *Pediatr Res*. 2018; 84 (2): 219–27. doi: 10.1038/pr.2018.32

22. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M, et al. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr*. 2013; 162 (5): 930–6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.017
23. Newton KP, Feldman HS, Chambers CD, et al. Low and high birth weights are risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr*. 2017; 187: 141–6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.007
24. Amadou C, Nabi O, Serfaty L, et al. Association between birth weight, preterm birth, and nonalcoholic fatty liver disease in a community-based cohort. *Hepatology*. 2022; 76 (5): 1438–51. doi: 10.1002/hep.32540
25. Bugianesi E, Bizzarri C, Rosso C, et al. Low birthweight increases the likelihood of severe steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112 (8): 1277–86. doi: 10.1038/ajg.2017.140
26. Zou ZY, Wong VW, Fan JG. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese populations: Meta-analytic assessment of its prevalence, genetic, metabolic, and histological profiles. *J Dig Dis*. 2020; 21 (7): 372–84. doi: 10.1111/1751-2980.12871
27. Rudež E, Breclj J. Pathological liver tests and non-alcoholic fatty liver disease. *Slov Pediatr*. 2018; 25: 131–7.
28. Mager DR, Patterson C, So S, et al. Dietary and physical activity patterns in children with fatty liver. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64 (6): 628–35. doi: 10.1038/ejcn.2010.35
29. Draijer LG, Haggenburg S, Benninga MA, et al. Survey on screening for paediatric non-alcoholic fatty liver disease in clinical practice in Dutch hospitals. *Acta Paediatr*. 2020; 109 (11). doi: 10.1111/apa.15294
30. Nseir W. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (21): 2579. doi: 10.3748/wjg.v16.i21.2579
31. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 48 (6): 993–9. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.011
32. Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Child Obes*. 2013; 9 (3): 252–60. doi: 10.1089/chi.2013.0022
33. Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012; 55 (4): 885–904. doi: 10.1007/s00125-011-2446-4
34. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 367–78.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
35. Nobili V, Manco M, Devito R. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24 (11–12): 1553–61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x
36. Feldstein AE, Patton-Ku D, Boutelle KN. Obesity, nutrition, and liver disease in children. *Clin Liver Dis*. 2014; 18 (1): 219–31. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.003
37. Lister NB, Baur LA, Paxton SJ, et al. Contextualising eating disorder concerns for paediatric obesity treatment. *Curr Obes Rep*. 2021; 10 (3): 322–31. doi: 10.1007/s13679-021-00440-2
38. Chai LK, Farletti R, Fathi L, et al. A rapid review of the impact of family-based digital interventions for obesity prevention and treatment on obesity-related outcomes in primary school-aged children. *Nutrients*. 2022; 14 (22): 4837. doi: 10.3390/nu14224837
39. Pang MD, Yilmaz H, Astrup A, et al. The association of changes in body mass index and metabolic parameters between adults with overweight or obesity and their children in a family-based randomized trial (DiOGenes). *Pediatr Obes*. 2022; 17 (5): e12884. doi: 10.1111/ijpo.12884
40. Apperley LJ, Blackburn J, Erlandson-Parry K, et al. Childhood obesity: A review of current and future management options. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022; 96 (3): 288–301. doi: 10.1111/cen.14625
41. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children, Geneva, World Health Organization, 2015.
42. Bonsembiante L, Targher G, Maffei C. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: A role for nutrition? *Eur J Clin Nutr*. 2022; 76 (1): 28–39. doi: 10.1038/s41430-021-00928-z
43. Moutzaki M, Allard JP. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46 (6): 457–67. doi: 10.1097/MCG.0b013e31824cf51e
44. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7 (5): 251–64. doi: 10.1038/nrgastro.2010.41
45. Kanerva N, Sandboge S, Kaartinen NE, et al. Higher fructose intake is inversely associated with risk of non-alcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100 (4): 1133–8. doi: 10.3945/ajcn.114.086074
46. Vasdev S, Gill V, Parai S, et al. Dietary vitamin E and C supplementation prevents fructose induced hypertension in rats. *Mol Cell Biochem*. 2002; 241 (1/2): 107–14. doi: 10.1023/a:1020835229591

47. Shapiro A, Tümer N, Gao Y, et al. Prevention and reversal of diet-induced leptin resistance with a sugar-free diet despite high fat content. *Br J Nutr.* 2011; 106 (3): 390–7. doi: 10.1017/S000711451100033X
48. Shapiro A, Mu W, Roncal C, et al. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295 (5): R1370–5. doi: 10.1152/ajpregu.90674.2008
49. Mager DR, Iñiguez IR, Gilmour S, et al. The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 39 (1): 73–84. doi: 10.1152/ajpregu.90674.2008
50. Jin R, Welsh J, Le N-A, et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients.* 2014; 6 (8): 3187–201. doi: 10.3390/nu6083187
51. Lê K-A, Faeh D, Stettler R, et al. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84 (6): 1374–9. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1374
52. Lê K-A, Ith M, Kreis R, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (6): 1760–5. doi: 10.3945/ajcn.2008.27336
53. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018; 68 (5): 1063–75. doi:
54. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med.* 2004; 27 (3): 205–10. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
55. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation.* 2007; 116 (5): 480–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689935
56. World Health Organization. Draft guidelines on saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children. 2018.
57. O'Sullivan TA, Oddy WH, Bremner AP, et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58 (5): 624–31. doi: 10.1097/MPG.0000000000000267
58. Liccardo D, Alisi A, Porta G, et al. Is there any link between dietary pattern and development of nonalcoholic fatty liver disease in adolescence? An expert review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 7 (7): 601–4. doi: 10.1586/17474124.2013.827483
59. Kaitosaari T, Rönnemaa T, Viikari J, et al. Low-saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children. *Diabetes Care.* 2006; 29 (4): 781–5. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1523
60. Chakravarthy M, Waddell T, Banerjee R, et al. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: Current perspectives. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020; 49 (1): 63–94. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.003
61. Foster GD. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet. *Ann Intern Med.* 2010; 153 (3): 147. doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00005
62. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol.* 2012; 176 (7): S44–54. doi: 10.1093/aje/kws264
63. Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: Lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition.* 2012; 28 (7–8): 722–26. doi: 10.1016/j.nut.2011.11.017
64. Gibson PS, Lang S, Dhawan A, et al. Systematic review: Nutrition and physical activity in the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65 (2): 141–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001624
65. della Corte C, Mosca A, Vania A, et al. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition.* 2017; 39–40: 8–14. doi: 10.1016/j.nut.2017.02.008
66. Farajian P, Risvas G, Karasouli K, et al. Very high childhood obesity prevalence and low adherence rates to the Mediterranean diet in Greek children: The GRECO study. *Atherosclerosis.* 2011; 217 (2): 525–30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.003
67. van der Heijden G-J, Wang ZJ, Chu ZD, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity.* 2010; 18 (2): 384–90. doi: 10.1038/oby.2009.274

68. de Piano A, de Mello MT, Sanches P de L, et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24 (11): 1313–24. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835793ac
69. WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance, Geneva, World Health Organization; 2020.
70. Bonsembiante L, Targher G, Maffei C. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: A role for nutrition? *Eur J Clin Nutr*. 2022; 76 (1): 28–39. doi: 10.1038/s41430-021-00928-z
71. Sluggett L, Wagner SL, Harris RL. Sleep duration and obesity in children and adolescents. *Can J Diabetes*. 2019; 43 (2): 146–52. doi: 10.1016/j.jcjd.2018.06.006
72. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National sleep foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015; 1 (1): 40–43. doi: 10.1016/j.sleh.2014.12.010
73. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2005; 25 (1): 117–29. doi: 10.1055/s-0029-1237117
74. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: A review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24 (5): 731–43. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.001
75. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, et al. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2007; 11 (3): 163–78. doi: 10.1016/j.smrv.2007.01.002
76. Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: A meta-analysis. *Sleep*. 1996; 19 (4): 318–26. doi: 10.1093/sleep/19.4.318
77. Simpson N, Dinges DF. Sleep and inflammation: Partners in sickness and in health. *Nutr Rev Immunol*. 2007; 65 (12): 244–52. doi: 10.1038/s41577-019-0190-z
78. Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Immun Inflamm Dis*. 2021; 9 (1): 59–73. doi: 10.1002/iid3.391
79. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004; 141 (11): 846–50. doi: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008
80. Yang J, Zhang K, Xi Z, et al. Short sleep duration and the risk of nonalcoholic fatty liver disease/metabolic associated fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2022; 27 (5): 1985–96. doi: 10.1007/s11325-022-02767-z
81. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, et al. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol*. 2022; 252 (2): 125–41. doi: 10.1530/JOE-21-0155
82. Reiter R, Tan D, SanchezBarcelo E, et al. Circadian mechanisms in the regulation of melatonin synthesis: Disruption with light at night and the pathophysiological consequences. *J Exp Integr Med*. 2011; 1 (1): 13–22. doi: 10.5455/JEIM.101210.IR.001
83. Tan D-X, Manchester LC, Fuentes-Broto L, et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: Relation to human obesity. *Obes Rev*. 2011; 12 (3): 167–88. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x
84. Mazur A, Zachurzok A, Baran J, et al. Childhood obesity: Position statement of Polish Society of Pediatrics, Polish Society for Pediatric Obesity, Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes, the College of Family Physicians in Poland and Polish Association for Study on Obesity. *Nutrients*. 2022; 14 (18): 3806. doi: 10.3390/nu14183806
85. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, et al. Obesity in children and adolescents: Epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10 (5): 351–65. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X
86. Nobili V, Socha P. Pediatric Nonalcoholic fatty liver disease: Current thinking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66 (2): 188–92. doi: 10.1097/MPG.0000000000001823
87. Panera N, Barbaro B, Della Corte C, et al. A review of the pathogenic and therapeutic role of nutrition in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res*. 2018; 58: 1–16. doi: 10.1016/j.nutres.2018.05.002