

## ObezitaEDUC 2016

Projekt Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

predsedníčka Obezitologickej sekcie SDS



## Manažment nealkoholovej tukovej choroby pečene

Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.<sup>2</sup>, doc. MUDr. Martin Zima, PhD.<sup>3</sup>, PharmDr. Ľubica Slobodová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakológie, klinickej a experimentálnej farmakológie LF SZU, Bratislava

<sup>2</sup>III. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica akad. L. Déreza, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika vnútorného lekárstva II., NsP Nové Zámky, Nové Zámky

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD, angl. non-alcoholic fatty liver disease) je v súčasnosti celosvetovo považovaná za najčastejšiu chronickú chorobu pečene. Posledné metaanalýzy potvrdili 25 % celosvetovú prevalenciu NAFLD. Nealkoholová steatohepatitída (NASH, angl. non-alcoholic steatohepatitis) je považovaná za progresívnu formu NAFLD, ktorá často progreduje do vývoja cirhózy pečene a zvyšuje riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu pečene (HCC, angl. hepatocellular carcinoma). Choroba NAFLD/NASH je považovaná za orgánovú/pečeňovú manifestáciu metabolického syndrómu a pravdepodobne zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze systémovej aterosklerózy. Problematika NAFLD/NASH je v súčasnosti vzhľadom na narastajúcu incidenciu, prevalenciu a závažnosť jej medicínsko-ekonomických dôsledkov zaraďovaná medzi zdravotnícke priority sveta.

**Kľúčové slová:** nealkoholová tuková choroba pečene, nealkoholová steatohepatitída, hepatocelulárny karcinóm, metabolický syndróm, cirhóza pečene

### The management of non-alcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease in the world. The latest meta-analyses have confirmed a 25 percent worldwide prevalence. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is an aggressive form of NAFLD, often progressing to liver cirrhosis and increasing the risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC). NAFLD/NASH is viewed as the presentation of liver manifestations of the metabolic syndrome, potentially playing a key role in the pathogenesis of systemic atherosclerosis. Because of the steeply rising prevalence and incidence of NAFLD/NASH, with subsequent complex medical sequel and its economic burden on healthcare, this disease has become a priority to be reckoned with on the world healthcare forum.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma, metabolic syndrome, liver cirrhosis

Via pract., 2016, 13(5): 179–186

### Úvod

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD, angl. non-alcoholic fatty liver disease) je v súčasnosti celosvetovo považovaná za najčastejšiu chronickú chorobu pečene. Posledné metaanalýzy potvrdili 25 % celosvetovú prevalenciu NAFLD, čo znamená, že každý štvrtý človek môže trpieť chorobou NAFLD. Nealkoholová steatohepatitída (NASH, angl. non-alcoholic steatohepatitis) je považovaná za progresívnu formu NAFLD, ktorá často progreduje do vývoja

cirhózy pečene a zvyšuje riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu pečene (HCC, angl. hepatocellular carcinoma). Choroba NAFLD/NASH je považovaná za orgánovú/pečeňovú manifestáciu metabolického syndrómu a pravdepodobne zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze systémovej aterosklerózy. Problematika NAFLD/NASH je v súčasnosti vzhľadom na narastajúcu incidenciu, prevalenciu a závažnosť jej medicínsko-ekonomických dôsledkov zaraďovaná medzi zdravotnícke priority sveta (1). Z týchto

stručne uvedených dôvodov je nevyhnutné iniciovať a realizovať celonárodné preventívne programy za účelom zvládnutia tejto naliehavej medicínskej výzvy. Klinické odporúčania predstavujú minimálny štandard pre manažment tohto závažného ochorenia a sú základným predpokladom pre jeho optimálne zvládnutie.

### Definícia

NAFLD je charakterizovaná prítomnosťou steatózy pečene, t. j. excesívnym nahroma-

dením tuku v tkanive pečene, asociovaným s inzulínovou rezistenciou (IR). Definícia vyžaduje potvrdenie prítomnosti steatózy vo viac ako 5 % hepatocytov, neinvazívne a/alebo histomorfologicky, za súčasného vylúčenia inej etiológie, najčastejšie alkoholovej. Epidemiologické štúdie ukázali, že alkoholová choroba pečene (ALD, angl. alcoholic liver disease) vzniká pri dennom konzume alkoholu viac ako 20 g u žien a 30 g u mužov (2, 3). Preto je jednou z podmienok diagnostiky vylúčenie nadmerného konzumu alkoholu. NAFLD je asociovaná s obezitou, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidémiou a artériovou hypertenziou. Je považovaná za orgánový/pečeňový prejav metabolického syndrómu. Histologicky je charakterizovaná prítomnosťou makrovezikulárnej steatózy hepatocytov, v prípade NASH aj prítomnosťou poškodenia hepatocytov (ballooning) a znakov zápalovej aktivity (podrobnejšie v kapitole Diagnostika). NAFLD je považovaná za benígnu, neprogresívnu formu choroby, zatiaľ čo NASH predstavuje progresívnu formu s rozvojom fibrogenézy, s vysokým rizikom vzniku cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu pečene (tabuľka 1).

## Epidemiológia

NAFLD je najčastejšou chorobou pečene v hospodársky rozvinutých krajinách. Prevalencia sa pohybuje v rozmedzí 14 – 46 % v závislosti od diagnostických postupov, etnickej príslušnosti, veku, pohlavia (4). Prevalenciu NAFLD ani v súčasnosti presne nepoznáme, pretože jednotlivé klinické štúdie používali rôzne kritériá na hodnotenie metabolizmu glukózy, tukov, krvného tlaku, obezity. Nateraz chýbajú spoľahlivé neinvazívne diagnostické metódy na potvrdenie, respektíve vylúčenie NAFLD. Dostatočné informácie neposkytujú ani skriningové analýzy aktivity aminotransferáz, pretože fyziologické hodnoty prítomnosť NAFLD nevyklúčujú. To isté platí aj o skriningovom vyšetrení pečene ultrasonografickým vyšetrením. Prevalencia NAFLD v jednotlivých zemepisných regiónoch je v tabuľke 2 (5).

**Abdominálna obezita** je asociovaná s NAFLD. Jej prevalencia sa pohybuje v závislosti od telesnej hmotnosti v rozmedzí 30 až 98 %. NAFLD však môže byť prítomná až u 7 % jedincov, ktorí nemajú obezitu (4).

**Diabetes mellitus 2. typu** má tesnú asociáciu so závažnosťou NAFLD a s progresiou do NASH s pokročilou fibrózou a následným rozvojom HCC. Prevalencia choroby sa pohybuje v rozmedzí 10 – 75 % (6).

**Dyslipoproteinémia** (hypertriacylglycerolemia, nízke hodnoty HDL cholesterolu, vy-

**Tabuľka 1.** Klasifikácia NAFLD a konkurenčné choroby. (Zdroj: EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>)

Choroba	Subklasifikácia	Konkurenčné choroby
NAFLD*	NAFL	AFLD (alcoholic fatty liver disease)
	Steatóza pečene	Polieková tuková choroba pečene
	Steatóza + lobulárny zápal	Steatóza pečene pri CHC G3 Iné
NASH	Včasná NASH: fibróza F0 – F1	Hemochromatóza Autoimunitná hepatitída Celiakia Wilsonova choroba
	Fibrotická NASH: signifikantná ( $\geq$ F2), respektíve pokročilá ( $\geq$ F3, paralelná) fibróza	A/hypo-betalipoproteinémia Hypopituitarizmus, hypotyroidizmus Hladovanie, parenterálna výživa Vrodené poruchy metabolizmu (Wolmanova choroba)
	Cirhotická NASH ( $\geq$ F4)	

**Tabuľka 2.** Prevalencia NAFLD v jednotlivých regiónoch sveta

Oblasť	Populácia	Prevalencia NAFLD %
USA	Deti	13 – 14
	Všeobecná populácia	27 – 34
	Morbídna obezita	75 – 92
	Biela rasa	33
	Hispanci	45
	Afroameričania	24
Európa	Deti	2,8 – 10
	Všeobecná populácia	20 – 30
<b>Celosvetová populácia</b>	Populácia obéznych	40 – 80
<b>Blízky východ</b>	Všeobecná populácia	20 – 30
<b>Ďaleký východ</b>	Všeobecná populácia	15

*World Gastroenterology Organisation*

soké hodnoty LDL cholesterolu). Prevalencia dyslipoproteinémie sa pohybuje v rozmedzí 20 – 92 % (1).

**Vek.** Prevalencia NAFLD stúpa s vekom, pretože pacienti vo vyššom veku majú viac rizikových faktorov MS. Vo všeobecnosti sa usudzuje, že progresia NAFLD do steatohepatitídy, respektíve fibrózy vyplýva skôr z pridružených ochorení a dĺžky ich trvania ako z veku samotného (7).

**Pohlavie.** Prevalencia NAFLD je u mužského pohlavia častejšia (31 %) ako u pohlavia ženského (16 %). Tieto rozdiely sa stierajú vo vyššom veku, po menopauze u žien sa vyrovnávajú (7).

**Rasa a etnická príslušnosť.** V USA predstavujú predilekčnú skupinu Hispanci s prevalenciou 45 %, následne biela rasa 33 %, Afroameričania 24 %. V protiklade k týmto údajom sa prevalencia NAFLD u amerických Indiánov pohybuje v rozmedzí 0,4 – 2 % (8).

**Chronické infekcie** a iné chorobné stavy asociované so steatózou pečene. NAFLD je dobre dokumentovaná u 50 % pacientov s in-

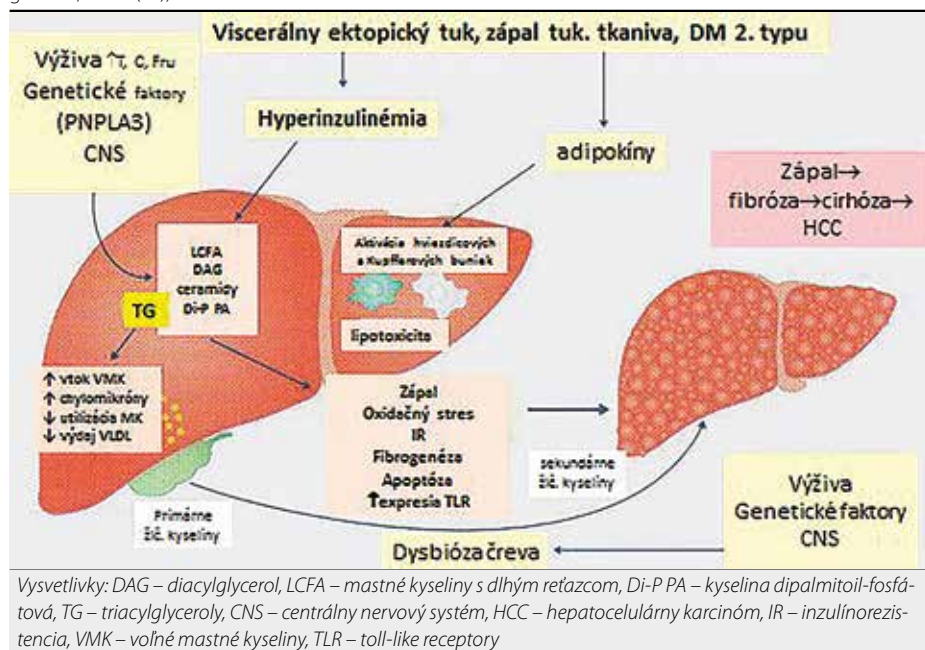
fekciou HCV genotyp 3. Podobne je jej vysoká prevalencia u HIV pozitívnych osôb. Súčasná konzumácia alkoholických nápojov významne podporuje progresiu NAFLD do NASH (7).

**Detská populácia.** Prevalencia sa pohybuje v závislosti od veku dieťaťa v rozmedzí 3 – 10 %, u obéznych detí však dosahuje hodnoty 40 – 70 % (9).

**Kardiovaskulárne ochorenia** majú u osôb s NAFLD vyššiu prevalenciu ako u kontrolných skupín bez príznakov NAFLD. Vyplýva to zo skutočnosti, že v priebehu starnutia jedinca sa postupne manifestujú rôzne prejavy MS, ktoré nielen zhoršujú kvalitu jeho života, ale život aj skracujú.

**Hepatocelulárny karcinóm.** Rozsiahle epidemiologické štúdie potvrdili asociáciu diabetes mellitus 2. typu a obezity v kontexte významného rizikového faktora HCC. Kumulatívna incidencia NAFLD-HCC je 10-krát vyššia u diabetikov a obéznych osôb. Pacienti sú v čase zistenia diagnózy HCC starší ako osoby non-NAFLD-HCC.

**Obrázok 1.** Mechanizmy zúčastnené pri vzniku NAFLD a NASH. (Upravené podľa Byrne C. D., Targher G., 2015 (12))



Majú častejšie extrahepatálne (kardiovaskulárne) komorbidity a nízku prevalenciu cirhózy (asi dve tretiny prípadov) (4).

V súčasnosti je NAFLD považovaná za najčastejšiu chorobu pečene – jej prevalencia exponenciálne narastá.

### Etiopatogenéza

Kľúčové etiopatogenetické faktory NAFLD sú vysokokalorická diéta, nadbytok saturovaných tukov, rafinované cukry, sladené nápoje, vysoký príjem fruktózy, sedavý spôsob života, nízky podiel fyzickej aktivity a tzv. západný typ diéty. Nadmerný príjem fruktózy zvyšuje riziko vzniku a progresie NASH. Fruktóza sa v organizme premení na 40-násobok kalórií uložených do tukových zásob oproti glukóze. Na rozdiel od glukózy pri fruktóze chýba spätná väzba s CNS cez grelin a leptín, čo vedie k prejedaniu sa. Glyceraldehyd-3fosfát vznikajúci pri metabolizme fruktózy sa podieľa na zvýšení syntézy voľných masťných kyselín (VMK) a zvýšení hladiny triacylglycerolov (TG) (10, 11). Fruktóza sprostredkuje cez mitochondriálnu dysfunkciu angiotenzín-II a voľné kyslíkové radikály (VKR), zväčšenie a zvýšenie počtu adipocytov s produkciou prozápalových cytokínov (obrázok 1). Veľké adipocyty secerujú prozápalové adipokíny (leptín, MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-1, PAI-1) na rozdiel od malých adipocytov, ktoré zabezpečujú hepatálnu i periférnu homeostázu glukózy (syntéza, vychytávanie a ukladanie lipidov) prostredníctvom protizápalových adipokínov (adiponektín, IL-10).

Hepatálne poškodenie prebieha pri inzultácii rôznymi faktormi rovnakou cestou v smere: zápal

→ fibróza → cirhóza. Kľúčovým iniciačným dejom je aktivácia hviezdicovej bunky s následnou seceráciou prozápalových cytokínov. Tukové tkanivo s produkciou prozápalových cytokínov je primárnym spúšťačom vzniku NAFLD (obrázok 1). Hlavnými mechanizmami steatogenézy sú oxidačný stres, oxidované LDL, zvýšená expresia „toll-like receptorov“ (TLR) a apoptóza hepatocytov. Obezitou indukovaná dysregulácia funkcie bieleho tukového tkaniva vedie k porušeniu rovnováhy leptín/adiponektín v prospech leptínu a prozápalových adipokínov (rezistín, IL-6, TNF- $\alpha$ , PAI-1, angiotenzín II), ktoré spúšťajú sterilný zápal, udržiavajú inzulinorezistenciu (IR) a zvyšujú akumuláciu cholesterolu v makrofágoch, agregabilitu trombocytov a angiogénu (12). Ďalej navodzujú chronický oxidačný stres v pečeni, indukujú zápalovú odpoveď a následnú fibrogenézu. Koncentrácia leptínu u obéznych je priamoúmerná miere obezity. Pri kontinuálnej sekerácii leptínu z hypertrofovaných adipocytov dochádza k rozvoju leptínovej rezistencie. Táto redukuje pocit sýtosti, ovplyvňuje ďalšie endokrinné orgány (štítnu žľazu, hypotalamus, reprodukčné orgány) a inhibuje sekeráciu inzulínu z pankreasu (13). Adiponektín je naopak protektívnym adipokínom, ktorý zabraňuje uvedeným nepriaznivým pochodom. Akumulácia tuku v pečeni je dôsledkom dysbalancie štyroch dejov: zvýšeného vychytávania TG z cirkulácie, zvýšenej denovolipogenézy, zníženej oxidácie MK a zníženej sekerácie TG (14).

Na subcelulárnej úrovni je kolískou vzniku oxidačného stresu endoplazmatické retikulum (ER), ktoré indukuje mitochondriálnu dysfunk-

ciu, s následnou periférnou IR. Dôsledkom je redukcia proteosyntézy, uvoľnenie ionizovaného vápnika a aktivácia prozápalového signálneho prenosu s tvorbou odlišného spektra bielkovín. Viac ako 200 odlišných bielkovín sa tvorí u chudých a obéznych. Lipotoxicitu spúšťajú voľné masťné kyseliny (VMK), acyl-koenzým A a acetyl-koenzým A (11). VMK ďalej aktiváciou TLR indukujú apoptózu. Mitochondriálna dysfunkcia sa prejaví znížením betaoxidácie masťných kyselín (MK), zníženou exkréciou TG z pečene formou VLDL, ktoré sa hromadia v mitochondriách. Spolu s VKR poškadzujú ich štruktúru. V dôsledku zvýšeného prívodu MK do pečene a zvýšenej syntézy MK pri zníženej betaoxidácii MK a zníženej exkrécii TG dochádza k poškodeniu mitochondrií nahromadenými lipidmi (lipotoxicita mitochondrií). Vznikajú štruktúrne a následne funkčné zmeny mitochondrií a zároveň klesá ich počet, redukuje sa pool mitochondriálnej DNA, redukuje sa objem mitochondrií, množstvo denzných granúl, krist i plocha mitochondrií a klesá ich výkonnosť. Tukom preplnené mitochondrie nedokážu efektívne zabezpečiť požiadavky organizmu na ATP. Konečným dôsledkom je dysregulácia intramyocelulárneho tukového metabolizmu s poklesom produkcie ATP a nadprodukciou VKR, ktoré vedú k ďalšiemu poškodeniu hepatocytov (13).

CNS sa na celom procese zúčastňuje reguláciou sekerácie cholesterolu, VLDL, HDL cholesterolu i TG cez ovplyvnenie pocitu hladu, respektíve sýtosti. Pri hladovaní neurónov (nedostatku lipoproteínovej lipázy v CNS) sa zvyšuje expresia neuropeptidov zodpovedných za hyperfágiu. Centrálny melanokortínový systém reguluje hyperfágiu prostredníctvom MC3 a MC4 receptorov. Expresia MC3 a MC4 receptorov prostredníctvom vysokého HDL cholesterolu bráni hyperfágii a naopak, deficit MC3 a MC4 receptorov, spojený so syndrómom nízkeho HDL, je sprevádzaný hyperfágiou (15).

Črevná sliznica sa spoluzúčastňuje na vzniku NASH prostredníctvom „toll-like receptorov“ (TLR), ktoré ovplyvňujú jej permeabilitu. Pri poruche funkcie TLR dochádza k zmene bunkovo-bakteriálnych interakcií s IR a zvyšuje sa chuť do jedla s následnou hyperfágiou (16).

Z genetických faktorov sú pri vzniku NAFLD/NASH najdôležitejšie asociácia s PNPLA3 a TM6SF2, ktoré zvyšujú obsah tuku v pečeni a tým aj riziko vzniku NASH (17, 18). Genetická predispozícia je prítomná u 1/3 postihnutých, zvyšné 2/3 predstavujú faktory prostredia.

## Diagnostika a klasifikácia

Diagnostika NAFLD je založená na troch kritériách: a) potvrdenie prítomnosti steatózy – neinvazívnymi a/alebo invazívnymi metódami, b) vylúčenie alkoholovej choroby pečene, c) vylúčenie inej etiológie ochorenia (vírusová, autoimunitná, metabolická, hereditárna...). Kritérium „nealkoholová“ je definované nižším príjmom alkoholu ako 20 g/24 h pre ženy a 30 g/24 h pre mužov. NASH je definovaný prítomnosťou histomorfologických zmien v pečňovom punktáte.

Zvýšená aktivita aminotransferáz (ALT, AST) reflektuje aktivitu ochorenia. Predstavuje užitočné skriningové vyšetrenie, avšak nekoreluje so závažnosťou ochorenia. Časť pacientov s NAFLD/NASH nemá zvýšené aktivity ALT, AST (19, 20). U pacientov s NAFLD sa odporúča komplexné vyšetrenie na prítomnosť metabolického syndrómu. V prípade potvrdenia prítomnosti fibrózy pečene je potrebná ďalšia klasifikácia a kompletizácia hepatologického statusu.

Biopsia pečene predstavuje invazívne a nákladné vyšetrenie s potenciálnou chybou vzorky či variability interpretácie patológom. Vzhľadom na vysokú prevalenciu choroby nie je biopsia pečene zaraďovaná ako nevyhnutná diagnostická metóda. Jej indikácia sa odporúča u pacientov so zvýšeným rizikom NASH a pre potrebu diferenciálnej diagnostiky, respektíve vylúčenia koexistujúcich iných etiológií možného chronického ochorenia pečene a pre prípadné zaradenie do terapeutických režimov.

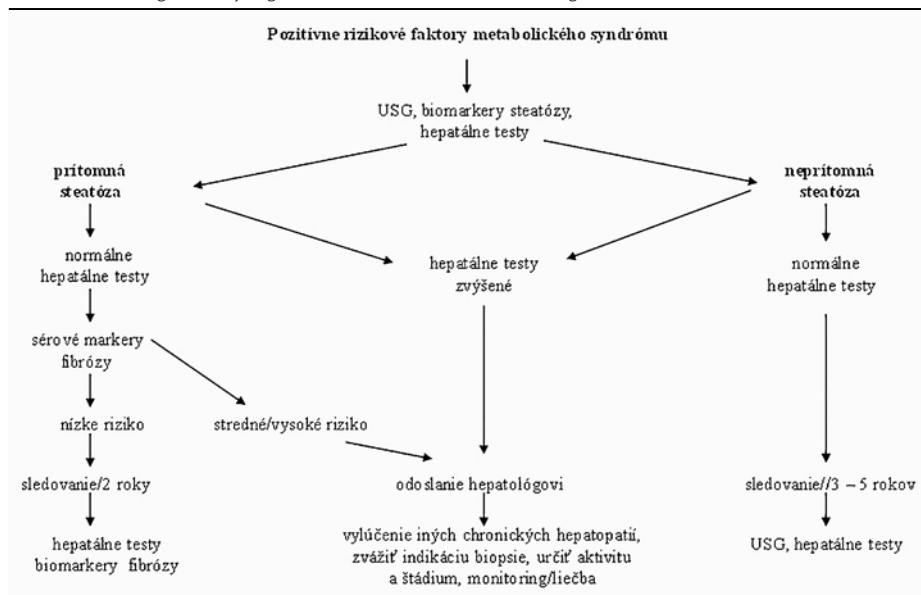
Histomorfologické kritériá pre diagnostiku NAFLD vyžadujú dôkaz: a) steatózy, b) steatózy s lobulárnou alebo portálnou zápalovou aktivitou bez „ballooning-u“, c) steatózu s „ballooning-om“ bez zápalovej aktivity. Diagnóza NASH vyžaduje potvrdenie prítomnosti steatózy, „ballooning-u“ a zápalovej aktivity.

Skóre aktivity NAFLD (NASH, NAFLD Activity Score) sa využíva na stanovenie závažnosti choroby. Napriek tomu, že NASH koreluje s aktivitou aminotransferáz a HOMA-IR, prisudzuje sa mu malá prognostická významnosť (21, 22). Skóre steatóza, aktivita a fibróza (SAF score) predstavuje alternatívu pre NASH (23). Na určenie štádia fibrózy pečene sa odporúča Kleinerova klasifikácia (24). Histologické skóre pre pediatrický NAFLD (PNHS, Paediatric NAFLD Histological Score) sa odporúča v pediatickej praxi (25).

### Neinvazívna diagnostika NAFLD/NASH

Neinvazívne diagnostické markery prispievajú k stanoveniu: 1. rizika prognózy NAFLD – využitie v primárnej línii všeobecného praktického

**Obrázok 2.** Diagnostický algoritmus stanovenia a monitoringu NAFLD



lého lekára, 2. postupov sekundárnej a terciárnej starostlivosti, napríklad pri identifikácii vysoko aktívneho NASH so zlou prognózou, 3. k monitorovaniu vývoja/progresie ochorenia, 4. k predikcii terapeutického manažmentu. Ich dostupnosť znižuje potrebu indikácie biopsie pečene.

Aktuálne odporúčania podľa EASL 2016 sú formulované nasledovne:

1. USG je preferované vyšetrenie prvej línie (A1),
2. sérové biomarkery/skóre sú akceptovateľnou alternatívou pre diagnostiku steatózy (B2), ak nie sú dostupné zobrazovacie metódy (napríklad pri epidemiologických štúdiách),
3. kvantitatívne stanovenie tuku v pečeni sa dokazuje iba H-MRS. Táto technika je odporúčaná pre klinické a experimentálne štúdie, je finančne náročná a neodporúča sa na bežné klinické účely (A1),
4. NASH by mala byť potvrdená biopsicky s dôkazom steatózy, „ballooning-u“ pečňových buniek a lobulárneho zápalu (A1),
5. biomarkery/skóre fibrózy pečene, ako aj tranzientná elastografia (TELP) sú akceptované neinvazívne postupy na identifikáciu prípadov s nízkym rizikom vývoja fibrózy/cirhózy (A2),
6. kombinácia biomarkerov/skóre a TELP podporuje diagnostickú presnosť a znižuje indikáciu na biopsiu pečene (B2),
7. monitorovanie progresie fibrózy pečene v klinickej praxi sa dosiahne kombináciou biomarkerov/skóre a TELP (C2),
8. identifikácia fibrózy/cirhózy sérovými biomarkermi/skóre a/alebo výsledok TELP by mal byť v indikovaných sporných prípadoch potvrdený biopsicky (B2),

9. u pacientov s vysokým rizikom/trendom progresie, pre monitorovanie by mala byť indikovaná biopsia pečene prinajmenšom v päťročných intervaloch (B2),

10. u detí môžu neinvazívne prediktory fibrózy (TELP, acoustic radiation force impulse – ARFI), zobrazenie a sérové biomarkery redukovať dôvody indikácie na biopsiu pečene (B2).

### Diagnostický algoritmus a monitoring

Podозrenie/náhodný nález steatózy pečene má indukovať zhodnotenie rodinnej a osobnej anamnézy s NAFLD asociovaných chorôb, vylúčenie sekundárnych príčin steatózy a zhodnotenie všetkých súčastí metabolického syndrómu (26). Prítomnosť obezity, DM 2. typu, nálezu zvýšených hodnôt hepatálnych testov iniciuje indikáciu neinvazívnych vyšetrovacích metód s cieľom zistiť/vylúčiť prítomnosť steatózy, NASH a fibrózy. Základné vyšetrenia: príjem alkoholu menej ako 20 g/24 h (ženy), 30 g/24 h (muži), rodinná a osobná anamnéza cukrovky, hypertenzie a kardiovaskulárnych chorôb, BMI, obvod pásu, zmeny hmotnosti, markery HCV/HBV, užívanie liekov, hepatálne testy (AST, ALT, GMT), glukóza nalačno, HbA1c, oGTT, HOMA-IR, KO, celkový a HDL cholesterol, triacylglyceridy, kyselina močová, ultrasonografia. Nadstavbové vyšetrenia: ferritín, saturácia transferínu, vyšetrenia na vylúčenie celiakie, ochorenia štítnej žľazy, polycystického ovariálneho syndrómu, Wilsonovej choroby, autoimunitnej hepatitídy, alfa1-antitrypsínového deficitu.

Nepriame markery fibrózy (NFS, FIB-4, ELF alebo fibrotest) by mali byť kalkulované pri každom NAFLD s cieľom vylúčiť vyšší stupeň

**Tabuľka 3.** Základy prístupu k životnému štýlu v liečbe NAFLD

<b>Energia</b>	500 – 1 000 kcal energetický deficit indukuje zníženie váhy 500 – 1 000 g/týždeň 7 – 10 % redukcia váhy Kombinácia fyzickej aktivity v súlade s princípmi liečby kognitívneho chovania
<b>Makrovýživa</b>	Nízke až mierne množstvo tuku a stredná až vysoká konzumácia uhľohydrátov Nízkouhľohydrátová ketogenická diéta alebo vysoko proteínová diéta
<b>Konzumácia fruktózy</b>	Vyvarovať sa nápojov a jedál s vysokým obsahom fruktózy
<b>Konzumácia alkoholu</b>	Striktne dodržiavať konzumáciu alkoholu pod rizikovou hranicou (20 g žena/30 g muž za 24 h)
<b>Konzumácia kofeínu</b>	Bez vzťahu k chorobám pečene
<b>Fyzická aktivita</b>	Týždenne 150 až 200 minút pohybu miernej intenzity (rýchla chôdza, stacionárny bicykel)

fibrózy pečene  $\geq$  F2. Ak sa významná fibróza (F2) nevytláči, pacient by mal byť odoslaný na hepatologickú konzultáciu a vyšetrenie TELP. Ak sa potvrdí významná fibróza, u pacienta by mala byť zvažovaná indikácia biopsie pečene (obrázok 2).

Pacienti s diabetes mellitus by mali byť konzultovaní diabetológom za účelom optimálneho manažmentu. Pacienti s obezitou musia byť zaradení do programov redukcie váhy a/alebo konzultovaní obezitológom. Všetci pacienti s potvrdenou diagnózou by mali byť vyšetrení z pohľadu kardiovaskulárneho rizika.

Optimálne prospektívne sledovanie pacientov s NAFLD nie je aktuálne definované. Monitoring by mal obsahovať sledovanie rutínnej biochémie, komorbidít a neinvazívne sledovanie progresie fibrózy. NAFLD pacienti bez zhoršujúcich sa rizikových faktorov by mali byť sledovaní v 2 – 3-ročných intervaloch. Pacienti s NASH a/alebo fibrózou pečene 1-krát ročne a pri dokázanej cirhóze pečene v polročných intervaloch. Biopsia pečene môže byť od prípadu k prípadu indikovaná opakovane po piatich rokoch.

### Priebeh, pridružené ochorenia a komplikácie NAFLD

NAFLD je považovaná za pomaly progredujúce chronické ochorenie pečene u dospelých i u detí. Fibróza až v 20 % prípadov progreduje rýchlo (27). Stupeň progresie sa udáva 1 stupeň za 14 rokov pri NAFLD, kým pri NASH to predstavuje 7 rokov a je dvakrát rýchlejší u pacientov s paralelnou hypertenznou chorobou. NASH je asociovaný so zvýšenou štandardizovanou mortalitou v porovnaní so všeobecnou populáciou (28). Choroby pečene sú považované za tretiu najčastejšiu príčinu úmrtí za kardiovaskulárnymi ochoreniami a rakovinou. NAFLD u detí je považovaný za významný problém z dôvodu závažných komplikácií spojených s chorobami pečene (29). Boli zistené prípady cirhózy pečene NASH etiológie už u 8-ročných detí (30).

**Obezita.** Index telesnej hmotnosti (BMI, angl. body mass index) a obvod pásu pozitívne korelujú s prítomnosťou NAFLD (31). Veľká časť pacientov s tzv. kryptogénnou cirhózou pečene vykazuje vysokú prevalenciu metabolických faktorov (32), čo svedčí o tom, že väčšina kryptogénnych cirhóz pečene je NAFLD-etiológie, respektíve výsledkom progresie NASH. Pacienti s BMI menej ako 25 – 30 kg/m<sup>2</sup>, ale s akumuláciou viscerálneho tuku môžu mať prítomnú NAFLD (33, 34).

**Diabetes mellitus.** Prevalencia NAFLD je vyššia u osôb s rizikom vzniku cukrovky 2. typu (DM 2. typu), definovaného ako: glykolyzovaný hemoglobín A1c (HbA1c) 5,7 - 6,4 %, respektíve 38,8 – 46,4 mmol/dl, glukóza nalačno 100 – 125 mg/dl, respektíve 5,55 – 6,94 mmol/l a/alebo porucha glukózovej tolerancie – glukóza 140 – 199 mg/dl, respektíve 7,77 – 11,04 mmol/l po 2 hodinách od užitia 75 g glukózy (oGTT). Riziko vzniku cukrovky a DM 2. typu je úzko asociované so závažnosťou NAFLD, progresiou do NASH, vývojom fibrózy pečene, ako aj rizikom vzniku HCC (4,61 EASL), nezávisle od aktivity pečenejých enzýmov (7). Skríning cukrovky u osôb s NAFLD je mandatórny, prostredníctvom stanovenia glykémie nalačno, HbA1c, ako aj oGTT (35). U pacientov s DM 2. typu by mala byť diagnostika NAFLD stanovená/vylúčená nezávisle od aktivity pečenejých enzýmov, nakoľko u týchto pacientov je progresia ochorenia významne vyššia.

**Kardiovaskulárne ochorenia.** Prevalencia a incidencia kardiovaskulárnych chorôb je u pacientov s NAFLD vyššia a súvisí s prítomnosťou komponentov metabolického syndrómu (36, 37). Kardiovaskulárne choroby sú častejšou príčinou úmrtí u pacientov s NAFLD ako samotná NAFLD. Je prijatý všeobecný konsenzus o aktívnom skríningu kardiovaskulárnych chorôb, nezávisle od prítomnosti rizikových faktorov. Veľkú pozornosť vyžaduje sledovanie adolescentných a pediatrických pacientov s NAFLD, ako aj metabolických rizikových faktorov (38).

**Hepatocelulárny karcinóm.** Rozsiahle epidemiologické štúdie potvrdili asociáciu medzi vý-

skytom HCC u pacientov s obezitou a DM 2. typu. Kumulatívna incidencia NAFLD asociovaného s HCC je 10-násobne vyššia u pacientov s obezitou a DM 2. typu (39). NAFLD je druhá najčastejšia príčina indikácie na transplantáciu pacientov s HCC (40). Napriek tomu, že NAFLD je rizikovým faktorom vzniku HCC, ktorý sa môže vyvinúť i v precirhotickom štádiu, nedá sa v súčasnosti odporučiť časovo definovaný prospektívny skríning HCC a jeho nákladová efektívnosť (cost-effectiveness).

**Chronická choroba obličiek.** Chronické choroby obličiek sa potvrdili u 20 – 50 % pacientov s NAFLD (79/EASL). Prítomnosť DM 1. typu toto riziko zvyšuje 1,5- až 2-násobne (41).

### Liečba

Cieľom liečby pacientov s diagnózou NAFLD/NASH je spomaliť, respektíve zastaviť progresiu ochorenia, prípadne vývoj fibrózy/cirhózy pečene a následných závažných komplikácií.

### Zmena životného štýlu a diéta

Epidemiologické prieskumy potvrdzujú koreláciu medzi výskytom NAFLD a nezdravým životným štýlom (42). Redukcia telesnej váhy  $\geq$  7 % viedla k regresii NASH v jednom zo štyroch prípadov (25 %). Za rozumnú intervenciu, respektíve prijateľnú zmenu životného štýlu môžeme považovať postupné zvyšovanie fyzickej aktivity a diétu (tabuľka 3). Doposiaľ neboli v žiadnej štúdii publikované výsledky, ktoré by jednoznačne dokazovali dlhodobý priaznivý efekt zmeny v životnom štýle na ďalší vývoj NAFLD.

### Odporúčania

Programy so štruktúrou, respektíve plánom, ktoré vedú k zmene v životnom štýle prostredníctvom diéty a fyzickej aktivity, sú odporúčané pre pacientov s NAFLD (4). Pacienti bez NASH alebo bez fibrózy pečene by mali byť oboznámení so zásadami zdravej výživy a fyzickej aktivity bez farmakoterapeutickej intervencie.

Pacienti s NAFLD a s nadváhou/obezitou by mali zredukovať svoju váhu o 7 – 10 %, čo môže zlepšiť hodnoty pečenejých enzýmov a výsledky prípadnej histológie pečene.

Diéta by mala byť zameraná nielen na redukciu príjmu energie, ale aj na eliminovanie takých druhov potravín v strave, ktoré podporujú vznik NAFLD (rafinované potraviny, potraviny a nápoje s vysokým obsahom fruktózy). Odporúča sa konzumácia potravín podľa stredozemskej diéty.

Efektívnu redukciu podkožného tuku sprostredkujú aeróbne cvičenia. Aeróbne aktivi-

ty nižšej až strednej intenzity priaznivo vplyvajú na fyzickú kondíciu, na zdatnosť srdcovo-cievneho systému, funkčnosť dýchacieho systému, na elimináciu negatívnych účinkov stresu a sú najlepším prostriedkom na spaľovanie prebytočného tuku. Takáto fyzická aktivita by mala byť individuálne zakomponovaná do životného štýlu pacienta.

### Farmakoterapia

Liečba by mala byť iniciovaná v skorom štádiu NASH pri zvýšenom riziku progresie pečenej fibrózy (vek > 50 rokov, DM, metabolický syndróm, zvýšené ALT alebo aktívna NASH s vysokou aktivitou, nekroinflammácie) (43, 44) a v prípade progresívnej NASH (*premostujúca fibróza a cirhóza pečene*).

### Senzitizéry inzulínu

**Metformín:** U pacientov s NASH nebola jednoznačne preukázaná histologická efektívnosť užívania metformínu. Účinnosť liečiva na pečenevé tuky je minimálna. Okrem retrospektívnych analýz chýbajú dôkazy dosvedčujúce priaznivý efekt, respektíve znížený výskyt/incidenciu HCC. V súčasnosti sa diskutuje a overuje terapeutický prínos (45).

**Tiazolidindióny (glitazóny):** Pioglitazón v porovnaní s placebom preukázal priaznivý efekt zlepšenia histologických parametrov, bez zmeny fibrózy pečene s regresiou štádia NASH, zníženými hodnotami ALT a parciálnou korekciou IR. Pioglitazón môže byť užitočný pre niektorých pacientov s NASH a DM 2. typu (46).

**Inkretínové mimetiká:** Predmarketingové štúdie naznačujú priaznivý efekt na pečenevé enzýmy (47).

### Antioxidanty, cytoprotektíva a látky znižujúce lipidy (hepatiká)

Denná dávka 800 mg *vitamínu E* mala pozitívny efekt na steatózu pečene, zápal a „ballooning“ a indukovala regresiu štádia v 36 % prípadov NASH (verus 21 % placebo). Znížené hodnoty ALT pozitívne korelovali so zlepšenými výsledkami histológie. Z dôvodu nepriaznivého profilu nežiaducich účinkov by sa mal vitamín E podávať iba tým pacientom s NASH, ktorí nemajú cirhózu pečene ani diabetes (48).

**Kyselina ursodeoxycholová (UDCA):** Mierne zlepšila biochemické, ale nie histologické parametre (49, 50).

Ďalšie liečivá – *kyselina obeticholová, PUFA, pentoxyfílín, orlistat* – buď nepreukázali efektívnosť, alebo bolo riziko spojené s ich užívaním vysoké. *Statíny* neboli adekvátne odskúšané

v klinických štúdiách, ale pre pacientov s NAFLD sú bezpečné a nezvyšujú riziko hepatotoxicity. Môžu prispieť k zníženiu hodnôt pečenej enzýmov.

**Silymarín:** Tradičné hepatikum, pri ktorom viaceré štúdie potvrdili priaznivý hepatoprotektívny efekt a koreláciu medzi výškou dávky a účinkom sledovaného liečiva (51, 52, 53). Klinické štúdie signalizujú pozitívny efekt na aktivitu i progresiu NASH pri rešpektovaní racionálnej dávky (700 – 2 100 mg/d) (54, 55, 56).

**Vitamín D:** Ostatné výskumy potvrdili jeho významnú úlohu v patogenéze NAFLD/NASH. Odporúča sa diéta a zmena životného štýlu, prípadne substitúcia vitamínom D (57).

### Znižovanie železa

Hromadenie železa v pečeni sa spája s IR. Pacienti s NAFLD majú často vysokú hladinu feritínu s variabilnou saturáciou transferínu bez ohľadu na genetickú predispozíciu. U takýchto pacientov sa odporúča kontinuálny program udržiavania predklinického deficitu železa (58).

### NAFLD v pediatrii

U detí vplyva diéta a fyzická aktivita nepochybne pozitívne na steatózu pečene a rozvoj NAFLD. Dlhodobá prognóza NASH v tejto populácii je nepriaznivá.

**Odporúčanie:** U pediatrických pacientov s NAFLD diéta a fyzická aktivita zlepšuje stav steatózy a zápalu pečene bez zlepšenia stavu fibrózy. Odporúčanie farmakologickej liečby pre túto populáciu pacientov s NAFLD aktuálne nejestvuje (59).

### Chirurgická intervencia (bariatria, bandáž žalúdka, metabolická)

Pacienti, ktorí nedosiahli priaznivé zmeny s diétou a fyzickou aktivitou, sa môžu rozhodnúť pre chirurgickú alternatívu. Tento zákrok je však spojený s chirurgickým rizikom. Bandáž žalúdka je efektívna u tých pacientov s NAFLD, ktorí majú poškodenú pečeň.

**Odporúčanie:** Bariatria redukuje váhu a zlepšuje stav diabetu, čím následne znižuje stupeň stuhovatenia pečene. Je možné, až pravdepodobné, že redukuje progresiu NASH (60).

### Transplantácia pečene

Cirhóza pečene spojená s NAFLD je stále častejšou indikáciou na transplantáciu pečene. V porovnaní s inými diagnózami je päťročné prežívania transplantovaných pacientov s NAFLD podobné.

**Odporúčanie:** Pre pacientov s NASH a „end-stage disease“ môže predstavovať transplantácia pečene opodstatnené riešenie. Riziko úmrtia následkom kardiovaskulárnych komplikácií je u týchto pacientov vyššie. Pacienti s NASH a so zlyhaním pečene a/alebo HCC môžu byť kandidátmi na transplantáciu pečene (61).

### Literatúra

- Holomáň J. Non-Alcoholic Steatohepatitis: A New Old Disease. In: Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Progress in Hepato-Pharmacology*. Bratislava. 2001;6:5–12.
- Bellentani S, Saccoccio G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut*. 1997;41:845–50.
- Bellentani S, Saccoccio G, Massutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132:112–7.
- EASL-EAS-EASO Clinical Practice Guidelines: for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hep*. 2016; <http://dx.doi.org/10.2016/j.jhep>. 2015.11.004.
- Available from: <<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash/nafl-d-nash-english>>.
- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28:155–161.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274–285.
- Lam B, Younossi Z. M.: Treatment options for non-alcoholic fatty liver disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010;3:121–137.
- Leite NC, Villea-Nogueira CA, Cardoso CRL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. From pathophysiological interplay to diagnosis and treatment. *WJG*. 2014;4:8377–8392.
- Szántová M. NAFLD a metabolický syndróm. *Interná med*. 2015;15(3):358–362.
- Khitan Z, Kim DH. Fructose: A Key Factor in the Development of Metabolic Syndrome and Hypertension [online]. *Jour. Of Nutrition and Metabolism*. 2013; Article ID 682673:12. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/682673>>.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: A Multisystem Disease. *Journal of Hepatology*. 2015;62:S47–S64.
- Szántová M. Nealkoholová tuková choroba pečene vo svetle aktuálnych odporúčaní *Interná med*. 2013;13(1):7–13.
- Canbay A, Sowa JP, Gerken G. *The role of the liver in metabolic syndrome*. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2015: 55.
- Perez-Tilve D, et al. Neural regulation of cholesterol metabolism. *Curr Op Lipidology*. 2011;22(4):247–326.
- Loria P, Londardo A, Ananla F. Liver and Diabetes. A vicious circle. Review article. *Hepatology research*. 2013;43:51–64.
- Marchesini G, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [online]. *Journal of Hepatology*. 2016. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>>.
- Kahali B, Halligan B, Speliotes EK. Insights from genome wide association analyses of nonalcoholic fatty liver disease. *Sem. Liv. Dis*. 2015;35(4):375–391.
- Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37:1286–92.
- Amarapurkar DN, Patel ND. Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values. *Trop Gastroenterol*. 2004;25:130–4.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Network NCR: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53:810–820.

22. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547–1554.
23. Bedossa PFLIP Pathology Consortium: Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60:565–575.
24. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313–1321.
25. Alkhouiri N, De Vito R, Alisi A, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2012;57:1312–1318.
26. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014;37:514–580.
27. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:643–654. e641–e649; quiz e639–e640.
28. Hafidaddottir S, Jonasson JG, Norland H, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:166.
29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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;55:2005–2023.
30. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42:641–49.
31. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42:44–52.
32. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004;40:578–584.
33. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5:1544–1560.
34. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:286–294.
35. Kameda T. Obesity and NASH in Japan. *Hepatol Res*. 2005;33:83–6.
36. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230:258–267.
37. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1341–1350.
38. Pacifico L, Chiesa C, Anania C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2014;20:9055–9071.
39. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2. Diabetes and a multi-disciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60:110–117.
40. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U. S. *Hepatology*. 2014;59:2188–2195.
41. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2010;53:1341–1348.
42. Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3377–3389.
43. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42:132–138.
44. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, et al. American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015;61:1392–1405.
45. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:853–860.
46. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675–1685.
47. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
48. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:134–143.
49. Holomáň J, Glasa J, et al. Effect of Therapy with Ursodeoxycholic Acid in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. A Pilot Study. *Non-Alcoholic Steatohepatitis. Progress in Hepato-Pharmacology, Bratislava*. 2001;6:51–61.
50. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52:472–479.
51. Rambaldi A, Jacobs BP, laquinto G, et al. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases – a systematic Cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2583–2591.
52. Saller R, Brignol R, Melzer J, et al. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed*. 2008;15(1):9–20. Doi. 10.1159/000113648.
53. Holomáň J, Borecký P, Lietava J. Účinnosť a bezpečnosť silymarínu u pacientov s chronickými chorobami pečene – multicentrická, prospektívna, otvorená klinická štúdia IMHOTEP. *Gastroent Hepatol*. 2014;68(4):346–355.
54. Chan WK, Nik NR, Mahadeva S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of silymarin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol Int*. 2016;10 (Suppl 1):S455.
55. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, et al. Silymarin in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2013 March 27;5(3):109–113.
56. Aller R, Izaola O, Gómez S, et al. Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19:3118–3124.
57. Nelson JE, Roth ChL, Wolson LA, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Increased Risk of Non-alcoholic Steatohepatitis in Adults with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(6):852–863.
58. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3002–3010.
59. Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. 2009;58:1538–1544.
60. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149:377–388.
61. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:e391.

**Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.**  
 Hepatologická ambulancia,  
 Poliklinika SZU  
 Ústav farmakológie, klinickej  
 a experimentálnej farmakológie LF SZU  
 Limbová 12, 833 03 Bratislava  
 jozef.holoman@szu.sk

