Ročník 20 2017 ISSN 1339-8415 / Číslo 1 – 2

ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP
63. metodický list racionálnej farmakoterapie

Nealkoholová tuková choroba pečene

Úvod

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD, angl. Non Alcoholic Fatty Liver Disease) je v súčasnosti považovaná za najčastejšiu chronickú chorobu pečene. Posledné epidemiologické štúdie potvrdili 25 % celosvetovú prevalenciu NAFLD. Nealkoholová steatohepatitída (NASH, angl. Nonalcoholic 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 k narastajúcej incidencii, prevalencii a závažnosti jej medicínsko-ekonomických dôsledkov zaraďovaná medzi zdravotnícke priority sveta (1).

Stupeň dôkazu a sila odporučenia (GRADE systém) je prehľadne uvedený v tab. 1 (2).

Tab. 1 Hodnotenie kvality/istoty dôkazov použitých EASL-EASD-EASO pre vypracovanie NAFLD CPG (GRADE system [8])

Hodnotenie dôkazov	Poznámky	Označenie
Vysoká kvalita/ istota	Pravdepodobnosť, že sa bude v tejto oblasti pokračovať vo výskume, je nízka, až nulová	A
Mierna kvalita/ istota	Je pravdepodobné, že budúci výskum bude mať dôležitý dopad na mieru istoty a môže zmeniť odhadovaný efekt	B
Nízka až veľmi nízka kvalita/ istota	Je veľmi pravdepodobné, že budúci výskum bude mať zásadný dopad na mieru istoty a môže zmeniť odhadovaný efekt. Akýkoľvek odhad efektu je neistý	C
Vyhodnotenie odporúčaní	**Poznámky**	**Označenie**
Silné odporúčanie - opodstatnené	Faktory vplývajúce na silu odporúčania zahŕňajú kvalitu dôkazov, pre pacienta predpokladané dôležité výstupy a cenu	1
Slabšie odporúčanie	Variabilné preferencie a hodnoty alebo vyššia neistota: viac-menej slabé odporúčanie je opodstatnené. Odporúčanie založené na nižšej istote: vysoká cena alebo spotreba zdrojov	2

Odborné odporúčania majú slúžiť pre klinickú prax, zvyšovanie vedeckého záujmu a vedomosti v problematike NAFLD u dospelých, ako aj upozorniť na špecifiká pediatrického pacienta. Zásadným cieľom je prispieť k zvýšeniu kvality zdravotnej starostlivosti o pacientov s týmto závažným a častým ochorením.

Definícia a klasifikácia

NAFLD je charakterizovaná prítomnosťou steatózy pečene, t.j. excesívnym nahromadením tuku v tkanive pečene, asociovaného s inzulínovou rezistenciou (IR). Definícia vyžaduje potvrdenie prítomnosti steatózy vo viac ako 5 % hepatocytov neinvazívne a/alebo histomorfologicky, a súčasného vylúčenia inej etiológie, najčastejšie alkoholovej. NAFL (angl. Non Alcoholic Fatty Liver) 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. Klasifikácia je prehľadne uvedená v tab. 2 (1, 3).

Tab. 2 Klasifikácia NAFLD a konkurenčné choroby

Choroba	Subklasifikácia	Konkurenčné choroby
NAFLD	NAFL	AFLD (Alcoholic Fatty Liver Disease)
	Steatóza pečene	Polieková tuková choroba pečene
	Steatóza + lobulárny zápal	Steatóza pečene u CHC G3 Iné
	NASH včasná NASH: fibróza F0-F1	Hemochromatóza Autoimunitná hepatitída Celiakia Wilsonova choroba
	Fibrotická NASH: signifikantná (≥ F2), resp. pokročilá (≥ F3, paralelná) fibróza	A/hypo-betalipoproteinémia Hypopituitarizmus, hypotyreoidizmus Hladovanie, parenterálna výživa Vrodené poruchy metabolizmu (Wolmanova ch.)
	Cirhotická NASH (≥ F4)	

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

Prevalencia a incidencia

NAFLD je najčastejšou chorobou pečene v hospodársky rozvinutých krajinách. Prevalencia sa pohybuje v roz-

medzí 14 - 46 % v závislosti na diagnostických postupoch, etnickej príslušnosti, veku, pohlaví (4). Prevalenciu NAFLD v jednotlivých zemepisných regiónoch zobrazuje tab. 3 (5).

Tab. 3 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
	hispánci	45
	afroameričania	24
Európa	deti	2,8 – 10
	všeobecná populácia	20 – 30
Celosvetová populácia	populácia obéznych	40 – 80
Blízky východ	všeobecná populácia	20 – 30
Ďaleký východ	všeobecná populácia	15

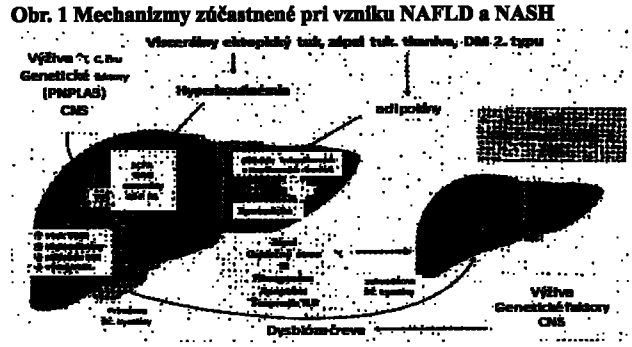
Abdominálna obezita je asociovaná s NAFLD. Jej prevalencia sa pohybuje v závislosti na telesnej hmotnosti v rozmedzí 30 až 98 %. NAFLD môže byť prítomná u 7 % neobéznych osôb (4). *Diabetes mellitus* (DM) *2. typu* má tesnú asociáciu so závažnosťou NAFLD, s progresiou do NASH, s pokročilou fibrózou a následným rozvojom HCC. Prevalencia sa pohybuje v rozmedzí 10 – 75 % (6). *Dyslipoproteinémia* (hypertriacylglycerolémia, nízke hodnoty HDL cholesterolu, vysoké hodnoty LDL cholesterolu). Prevalencia dyslipoproteinémie u pacientov s NAFLD 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 NAFL do steatohepatitídy, resp. 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 predilekčnú skupinu predstavujú Hispánci s prevalenciou 45 %, následne biela rasa 33 %, Afroameričania 24 %. V protiklade k týmto údajom prevalencia NAFLD u amerických Indiánov sa pohybuje v rozmedzí 0,4 – 2 % (8). Súčasná konzumácia alkoholových 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* u osôb s NAFLD majú vyššiu prevalenciu ako u kontrolných skupín bez NAFLD. *Hepatocelulárny karcinóm.* Rozsiahle epidemiologické štúdie potvrdili asociáciu DM 2. typu a obezity ako významného rizikového faktora HCC. Kumulatívna incidencia NAFLD-HCC je 10x vyššia u diabetikov a obéznych osôb. Pacienti v čase zistenia diagnózy HCC sú starší ako osoby non-NAFLD-HCC. Majú častejšie extrahepatálne (kardiovaskulárne) komorbidity a nižšiu prevalenciu cirhózy (asi dve tretiny prípadov). NAFLD je považovaný za rizikový faktor vzniku noncirhotického HCC (4).

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

Etiopatogenéza

Kľúčové etiopatogenetické faktory NAFLD sú vysoko kalorická diéta, nadbytok saturovaných tukov, rafinované cukry, sladené nápoje, vysoký príjem fruktózy, sedavý spôsob života, nízky podiel fyzickej aktivity a tzv. západný typ stravovania. Nadmerný príjem fruktózy zvyšuje riziko vzniku a progresie NASH. Fruktóza sa v organizme premení na 40násobok kalórií uložených do tukových zásob oproti glukóze (10, 11). Hepatálne poškodenie prebieha pri inzultácii rôznymi faktormi rovnakou cestou v smere: zápal → fibróza → cirhóza. Kľúčovým iniciačným dejom je aktivácia hviezdicovej bunky, s následnou secernáciou prozápalových cytokínov. Tukové tkanivo s produkciou prozápalových cytokínov je primárnym spúšťačom vzniku NAFLD (obr. 1).

Obr. 1 Mechanizmy zúčastnené pri vzniku NAFLD a NASH



Upravené podľa Byrne C.D., Targher G., 2015 [12].
DAG - diacylglycerol, LCFA - mastné kyseliny s dlhým reťazcom, Di-P PA kyselina dipalmitoil-fosfátová, TG - triacylglyceroly, CNS - centrálny nervový systém, HCC - hepatocelulárny karcinóm, IR - inzulínová rezistencia, VMK - voľné mastné kyseliny, TLR - toll-like receptory.

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-α, PAI-1, angiotenzín II), ktoré spúšťajú sterilný zápal, udržiavajú inzulínovú rezistenciu (IR) a zvyšujú akumuláciu cholesterolu v makrofágoch, agregabilitu trombocytov a angiogenézu (12). Ďalej navodzujú chronický oxidačný stres v pečeni, indukujú zápalovú odpoveď a následnú fibrogenézu (13). Adiponektín je naopak protektívnym adipokínom, ktorý zabraňuje uvedeným nepriaznivým pochodom. Akumulácia tuku v pečeni je dôsledkom disbalancie dejov: inzulínovej rezistencie, zvýšenej lipolýzy na periférii, zvýšeného vychytávania triacylglycerolov (TG) z cirkulácie, zvýšenej denovolipogenézy, zníženej oxidácie mastných kyselín (MK) a zníženej sekrécie TG (14).

Na subcelulárnej úrovni je kolískou vzniku oxidačného stresu endoplazmatické retikulum (ER), ktoré indukuje mitochondriálnu dysfunkciu, s následnou perifémou IR. Dôsledkom je redukcia proteosyntézy, uvoľnenie ionizovaného vápnika a aktivácia prozápalového signálneho prenosu s tvorbou odlišného spektra bielkovín. Lipotoxicitu spúšťajú voľné mastné kyseliny (VMK), acyl-koenzým **A a acetyl-koenzým** A (11). VMK ďalej aktiváciou TLR indukujú apoptózu. V dôsledku zvýšeného prívodu MK do pečene a zvýšenej syntézy MK pri zníženej beta oxidácii MK a zníženej exkrécii TG dochádza k poškodeniu mitochondrií nahromadenými lipidmi (lipotoxicita mitochondrií). Konečným dôsledkom je dysregulácia intramyocelulárneho tukového metabolizmu s poklesom produkcie ATP a nadprodukciou voľných kyslíkových radikálov (VKR), ktoré vedú k ďalšiemu poškodeniu hepatocytov (13). CNS sa na celom procese zúčastňuje reguláciou sekrécie cholesterolu, VLDL, HDL-cholesterolu i TG cez ovplyvnenie pocitu hladu, resp. sýtosti. 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

Diagnostika NAFLD je založená na štyroch kritériách: a) potvrdenie prítomnosti steatózy neinvazívnymi a/alebo invazívnymi metódami; b) vylúčenie alkoholovej choroby pečene; c) vylúčenie inej etiológie ochorenia (vírusová, autoimunitná, metabolická, hereditárna...); d) vylúčenie sekundárnej príčiny steatózy pečene (polieková, endokrinopatia, hereditárna porucha metabolizmu tukov, resekčné a bariatrické operácie ...).

Štandardom potvrdenia steatózy pečene je vyšetrenie magnetickou rezonanciou, avšak pre jej dostupnosť a cenu v bežnej klinickej praxi postačuje ultrasonografické vyšetrenie pečene. Ultrasonografia dokáže odhaliť steatózu viac ako 20 % hepatocytov a slúži aj ako cenné diferenciálno-diagnostické vyšetrenie. Kritérium „nealkoholová" je definované nižším príjmom alkoholu ako 20g/24 h pre ženy a 30 g/24 h pre mužov. NASH je definovaný prítomnosťou steatózy pečene a zároveň aj histomorfologických zmien v pečeňovom punktáte: balonizácie hepatocytov, zápalového infiltrátu a fibrózy pečene.

Zvýšená aktivita aminotransferáz (ALT, AST) môže reflektovať aktivitu ochorenia. Predstavuje užitočné skríningové vyšetrenie, avšak nekoreluje so štádiom fibrózy pečene. Časť pacientov s NAFLD/NASH nemá zvýšené aktivity ALT, AST (19, 20). U pacientov s chronicky zvýšeným ALT je však potrebné vylúčiť ostatné príčiny chronických chorôb pečene. U pacientov s náhodne zisteným NAFLD sa naopak odporúča komplexné vyšetrenie na prítomnosť metabolického syndrómu. V prípade podozrenia na prítomnosť 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 s podozrením na NASH pre potrebu diferenciálnej diagnostiky, resp. na vylúčenie koexistujúcich iných etiológii možného chronického ochorenia pečene, a pred prípadným zaradením do terapeutických režimov.

Histomorfologické kritériá pre diagnostiku NAFLD vyžadujú dôkaz: a) steatózy; b) steatózy s lobulárnou alebo portálnou zápalovou aktivitou bez balonizácie hepatocytov; c) steatózu s balonizáciou hepatocytov bez zápalovej aktivity. Diagnóza NASH vyžaduje potvrdenie prítomnosti steatózy, balonizácie hepatocytov a lobulárneho zápalového infiltrátu. Tieto nálezy sa bodujú do tzv. skóre aktivity NAFLD (NAS - NAFLD Activity Score), ktoré sa využíva pre stanovenie závažnosti choroby. Napriek tomu, že NAS 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 NAS (23). Pre určenie štádia fibrózy pečene sa odporúča Kleinerova klasifikácia (24). Fibróza pečene je významným prognostickým faktorom pri NAFLD aj NASH. Histologické skóre pre pediatrický NAFLD (PNHS, Paediatric NAFLD Histological Score) sa odporúča v pediatrickej praxi (25).

Neinvazívna diagnostika NAFLD/NASH

Neinvazívne diagnostické markery prispievajú k stanoveniu: 1. výskytu NAFLD - využitie v primárnej línii všeobecného praktického lekára; 2. postupov sekundárnej a terciárnej starostlivosti, napr. 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 najlepšie validované neinvazívne testy na stanovenie steatózy pečene sú: index stukovatenej pečene (FLI-Fatty Liver Index), Steato-Test a NAFLD skóre steatózy pečene (NAFLD liver fat score).Tieto testy boli externe validované. Ich variabilita predikuje metabolický, hepatálny a kardiovaskulárny dopad na mortalitu. Sú asociované s IR a predikujú prítomnosť, ale nie rozsah steatózy pečene.

Aktuálne odporúčania podľa European Association for the Study of the Liver (EASL) z r. 2016 sú formulované nasledovne: 1. USG je preferované vyšetrenie prvej línie na dôkaz tuku v pečeni (A1); 2. sérové biomarkery/skóre sú akceptovateľnou alternatívou pre diagnostiku steatózy (B2); ak nie sú dostupné zobrazovacie metódy (napr. pri epidemiologických štúdiách); 3. kvantitatívne stanovenie tuku v pečeni sa dokazuje iba pomocou H-MRS. Táto technika je doporučovaná pre klinické a experimentálne štúdie, je finančne náročná a neodporúča sa pre bežné klinické účely (A1); 4. NASH by mala byť potvrdená biopticky s dôkazom steatózy, balonizácie hepatocytov a lobulárneho zápalu (A1); 5. biomarkery/skóre fibrózy pečene, ako aj tranzientná elastografia (TELP), sú akceptované neinvazívne postupy pre identifikáciu prípadov s rizikom vývoja či prítomnosti fibrózy/cirhózy (A2); 6. monitorovanie progresie fibrózy pečene v klinickej praxi sa dosiahne kombináciou biomarkerov/skóre a TELP (C2); 7. identifikácia fibrózy/cirhózy sérovými biomarkermi/skóre a/alebo výsledok TELP by mal byť v indikovaných sporných prípadoch potvrdený biopticky (B2); 8. u pacientov s vysokým rizikom/trendom progresie by mala byť pre monitorovanie indikovaná biopsia pečene prinajmenšom v päťročných intervaloch (B2); 9. u detí môžu neinvazívne prediktory fibrózy: TELP, ARFI zobrazenie (Acoustic Radiation Force Impulse) a sérové biomarkery redukovať dôvody indikácie na biopsiu pečene (B2).

Diagnostický algoritmus a monitoring

Podozrenie/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 20g/24h (ženy), 30g/24h (muži), rodinná a osobná anamnéza DM 2. typu, hypertenzie a kardiovaskulárnych chorôb, BMI, obvod pása, zmeny hmotnosti, markery HCV/HBV, užívanie liekov, hepatálne testy (AST, ALT, GMT), glykémia nalačno, HbA1c, oGTT, HOMA-IR, KO, celkový a HDL cholesterol, triacylglyceridy, kyselina močová, ultrasonografia. Nadstavbové vyšetrenia: feritín, saturácia transferínu, vyšetrenia na vylúčenie celiakie, ochorenia štítnej žľazy, polycystického ovariálneho syndrómu, Wilsonovej choroby, autoimunitnej hepatitídy, alfa1-antitrypsínového deficitu.

S nepriamymi markermi fibrózy (NFS, FIB-4, ELF alebo fibrotest) by sa malo kalkulovať pri každom NAFLD, s cieľom vylúčiť vyšší stupeň fibrózy pečene ≥F2. Ak sa signifikantná fibróza (F2) nevylúči, pacient by mal byť odoslaný na hepatologickú konzultáciu a vyšetrenie TELP. Ak sa potvrdí signifikantná fibróza, u pacienta by mala byť zvážená indikácia biopsie pečene (obr. 2).

Prvým lekárom, ktorý sa stretáva s obéznym pacientom alebo s pacientom s normálnou hmotnosťou, ale so zvýšeným rizikom vzniku nadhmotnosti a obezity, je praktický lekár. Minimálne v rámci preventívnych prehliadok by mal mať každý pacient vypočítaný BMI, odmeraný obvod pása a určené riziko rozvoja kardiometabolických komplikácií obezity. Zvýšená pozornosť musí byť venovaná pacientom s pozitívnou rodinnou anamnézou obezity, pacientom s anamnézu obezity v detstve, pacientom s prejavmi metabolického syndrómu (dyslipidémia, DM, artériová hypertenzia), pacientom s nadhmotnosťou a pacientom s rizikovým obvodom pása (muži nad 102 cm, ženy nad 88 cm). Praktický lekár poskytne takémuto pacientovi základné in formácie o režimových opatreniach (diéta, pohybová aktivita) a behaviorálnu terapiu.. V systéme komplexnej diferencovanej starostlivosti o pacientov s rizikom rozvoja nadhmotnosti a obezity, ako aj u pacientov s nadhmotnosťou a obezitou, by mali svoju úlohu v diétnej, pohybovej a behaviorálnej terapii zohrávať aj redukčné kluby a poradne výživy regionálnych úradov zdravia. Na diétne a režimové opatrenia by mala nadväzovať farmakoterapia obezity (aktuálne je dostupná kombinácia naltrexón SR/ bupropión SR. U obéznych pacientov so zdravotnými komplikáciami praktický lekár úzko spolupracuje so špecialistom venujúcim sa riešeniu obéznych pacientov (diabetológ, endokrinológ, gastroenterológ, internista, geriater, pediatrický endokrinológ, resp. gastroenterológ) aj s následným možným chirurgickým – bariatrickým riešením. Do starostlivosti špecialistov by mal praktický lekár odosielať neúspešne liečených pacientov, pacientov s jo-jo efektom, vysokorizikových pacientov a pacientov s BMI > 40 kg/m². V obezitologických centrách by sa mala poskytovať dlhodobá liečba pomocou VLCD diéty a moderných antiobezitík, ako aj chirurgická (bariatrická/metabolická) liečba obezity (tab. 4, 5).

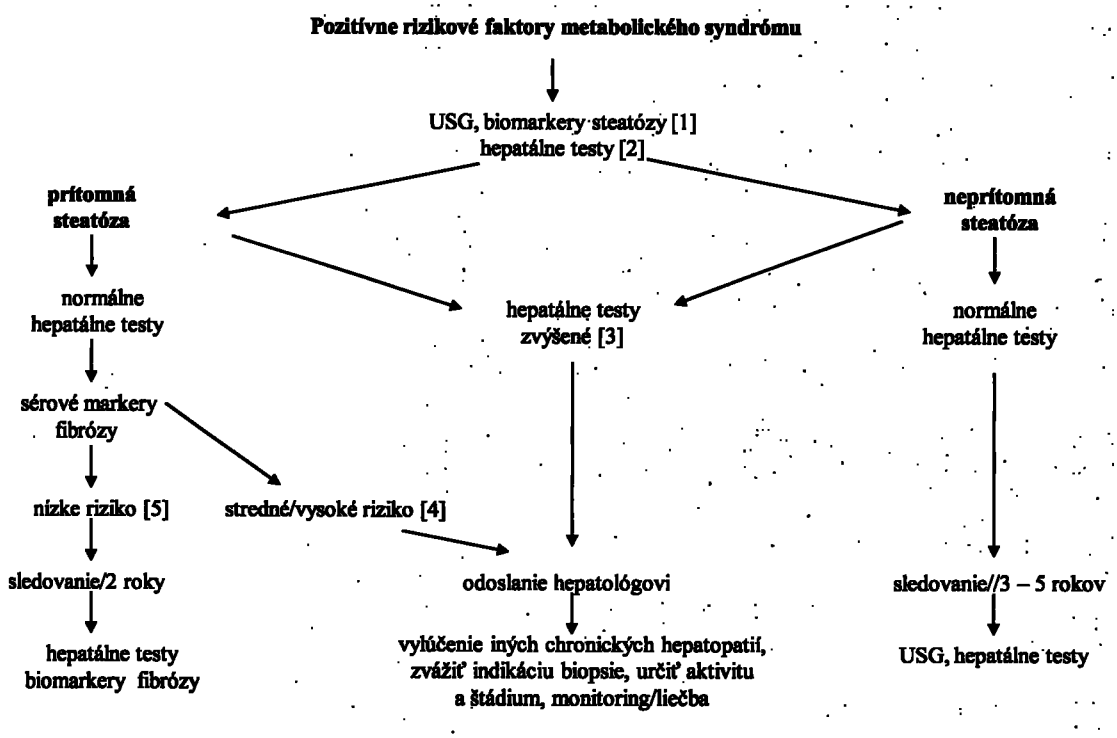
Tab. 4 Klasifikácia nadhmotnosti a obezity podľa BMI a vzťah ku riziku vzniku komplikácií

Klasifikácia	BMI (kg/m²)	Riziko komplikácií obezity
podhmotnosť	< 18,5	nízke, narastá riziko iných ochorení
normálna hmotnosť	18,5 – 24,9	priemerné
nadhmotnosť	25,0 – 29,9	mierne zvýšené
obezita I. stupňa	30,0 – 34,9	stredne zvýšené
obezita II. stupňa	35,0 – 39,9	veľmi zvýšené
obezita III. stupňa	≥ 40	vysoké

Tab. 5 Súčasné odporúčania pre liečbu obezity a reálny cieľ pre redukciu hmotnosti

Liečba	kategória BMI (kg/m²)				
	≥25 < 27,0	≥ 27 < 30	≥ 30 < 35	≥ 35 < 40	≥ 40
diétne a režimové opatrenia	áno + komorbidity	áno + komorbidity	áno	áno	áno
farmakoterapia		áno + komorbidity	áno	áno	áno
bariatrická (metabolická) chirurgia			áno + DM2T (individuálne)	áno + komorbidity	áno
reálny cieľ redukcie hmotnosti v % iniciálnej hmotnosti	5 – 10	5 – 10	5 – 15	> 20	> 20

Obr. 2 Algoritmus diagnostiky a monitoringu NAFLD



[1] biomarkery steatózy: FLI steatotesty, NAFLD tukové skóre
[2] hepatálne testy: ALT, AST, GGT
[3] zvýšené hodnoty ALT, AST, GGT
[4] sérové markéry fibrózy: NAFLD skóre fibrózy, FIB-4, komerčné testy (FibroTest, FibroMeter, ELF)
[5] nízke riziko: F_0, F_1; vysoké riziko: F_2, F_3, F_4

Optimálne prospektívne sledovanie pacientov NAFLD nie je aktuálne zadefinované. Monitoring by mal obsahovať sledovanie rutinnej biochémie, komorbidít a neinvazívne sledovanie progresie fibrózy. Pacienti s NAFLD bez zhoršujúcich sa rizikových faktorov by mali byť sledovaní v 2- až 3-ročných intervaloch. Pacienti s NASH a/alebo fibrózou pečene 1x 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

NAFL je považovaná za pomaly progredujúce chronické ochorenie pečene u dospelých i u detí. Fibróza progreduje rýchlo až v 20 % prípadov (27). Stupeň progresie sa udáva 1 stupeň za 14 rokov u NAFL, kým u NASH to predstavuje 7 rokov, a je dvakrát rýchlejší u pacientov so súčasnou hypertenznou chorobou. NASH je asociovaná so zvýšenou štandardizovanou mortalitou v porovnaní so všeobecnou populáciou (28). Choroby pečene sú považované za tretiu najčastejšiu príčinu úmrtí v poradí za kardiovaskulárnymi ochoreniami a rakovinou. NAFLD u detí je považovaná 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 - Body Mass Index) a obvod pásu pozitívne koreluje 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, resp. výsledkom progresie NASH. Pacienti s BMI menej ako 25 – 30 kg/m^2, ale s akumuláciou viscerálneho tuku, môžu mať prítomnú NAFLD (33, 34).

Diabetes mellitus. Prevalencia NAFLD je vyššia u osôb s vyšším rizikom vzniku DM 2. typu. Ide o osoby s hyperglykémiou nalačno (HGN): glykovaný hemoglobín (HbA1c) 5,7 – 6,4 %, glykémia nalačno 5,6 – 6,99 mmol/l a/alebo s poruchou glukózovej tolerancie (PGT) - glykémia 7,8 – 11,00 mmol/l po 2 h od užitia 75 g glukózy pri orálnom glukózovom tolerančnom teste (oGTT). DM môžeme diagnostikovať tromi spôsobmi: a) prítomnosť klasických príznakov DM a náhodná glykémia ≥ 11,1 mmol/l; b) glykémia nalačno ≥ 7,7 mmol/l; c) glykémia v 120. minúte oGTT ≥ 11,1mmol/l. Riziko vzniku DM 2. typu je úzko asociované so závažnosťou NAFLD, progresiou do NASH, vývojom fibrózy pečene ako aj rizikom vzniku HCC (4, 61), nezávisle na aktivite pečeňových enzýmov (7). V skríningu cukrovky u osôb s NAFLD je štandardné stanoviť glykémiu nalačno, HbA1c, ako aj oGTT (tab. 6) (35).

Tab. 6 Diagnostické kritériá pre hraničnú glykémiu nalačno (HGN), poruchu tolerancie glukózy (PGT) a diabetes mellitus (DM)

HGN glykémia nalačno medzi 5,6 – 6,99 mmol/l
PGT glykémia v druhej hodine po perorálnom podaní 75 g glukózy od ≥ 7,8 do <11,1 mmol/l
DM 2T glykémia nalačno ≥ 7,0 mmol/l alebo glykémia kedykoľvek v priebehu dňa ≥ 11,1 mmol/l so symptomatológiou DM (polyúria, polydipsia, strata hmotnosti) alebo HbA1c ≥ 6,5 %

U pacientov s DM 2. typu by mala byť diagnostika NAFLD stanovená/vylúčená nezávisle na aktivite pečeňových 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 samotný NAFLD. Je prijatý všeobecný konsenzus o aktívnom skríningu kardiovaskulárnych chorôb, nezávisle na prítomnosti rizikových faktorov. Veľkú pozornosť vyžaduje sledovanie adolescentných a pediatrických pacientov s NAFLD (38)..

Hepatocelulárny karcinóm. Rozsiahle epidemiologické štúdie potvrdili asociáciu medzi výskytom HCC u pacientov s obezitou a DM 2. typu Kumulatívna incidencia NAFLD asociovaného s HCC je 10násobne vyššia u pacientov s obezitou a DM 2. typu (39). NAFLD je druhá najčastejšia príčina indikácie pre transplantáciu pacientov s HCC (40). Napriek tomu, že NAFLD je rizikovým faktorom vzniku HCC, ktorý sa môže vyvinúť i v precirhotickom štádiu, v súčasnosti sa nedá 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. Prítomnosť DM 1. typu toto riziko zvyšuje jedenapol až dvojnásobne (41).

Liečba

Cieľom liečby pacientov s diagnózou NAFLD/NASH je spomaliť, resp. zastaviť progresiu ochorenia, príp. 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 ≥7 % viedla k regresii NASH o 25 % t.j. u jedného zo štyroch prípadov. Za rozumnú intervenciu, resp. prijateľnú zmenu životného štýlu môžeme považovať postupné zvyšovanie fyzickej aktivity a diétu (tab. 7).

Tab. 7 Základy prístupu k životnému štýlu v liečbe NAFLD

Energia	500-1000 kcal energetický deficit indukuje zníženie váhy 500-1000g/týždeň 7-10 % redukcia váhy Kombinácia režimových opatrení (diéta, fyzická aktivita) s behaviorálnou terapiou
Makroživiny	Znížiť konzumáciu nasýtených tukov a uhľohydrátov Nízkouhľohydrátová ketogenická diéta alebo vysoko proteínová diéta
Konzumácia fruktózy	Vyvarovať sa nápojov a jedál s vysokým obsahom fruktózy
Konzumácia alkoholu	Striktne dodržiavať konzumáciu alkoholu pod rizikovou hranicou (20g žena / 30g muž za 24h)
Fyzická aktivita	Týždenne 150 až 200 min. pohybu miernej intenzity (rýchla chôdza, stacionárny bicykel)

Odporúčania: Programy so štruktúrou, resp. 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 pečeňových 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 stredomorskej diéty. Efektívnu redukciu podkožného tuku sprostredkujú aeróbne cvičenia. Aeróbne aktivity nižšej až strednej intenzity priaznivo vplývajú 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 pečeňovej fibrózy (vek >50 rokov, DM, metabolický syndróm, zvýšené ALT alebo aktívna NASH s vysokou aktivitou, nekroinflamácie) (43, 44) a v prípade progresívnej NASH (premosťujúca fibróza a cirhóza pečene).

Senzitizéry inzulínu

Metformín: u pacientov s NASH nebola jednoznačne preukázaná histologická efektívnosť užívania metformínu. Účinnosť liečiva na pečeňové tuky je minimálna. Okrem retrospektívnych analýz chýbajú dôkazy dosvedčujúce priaznivý efekt, resp. 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, znížením 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 pečeňové enzýmy (47).

Antioxidanty, cytoprotektíva, hepatiká a látky znižujúce lipidy

Denná dávka 800 mg *vitamínu E* mala pozitívny efekt na steatózu pečene, zápal a balonizáciu hepatocytov, a indukovala regresiu štádia u 36 % prípadov NASH (vs. 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 - Ursodeoxycholic Acid): mierne zlepšila biochemické, ale nie histologické parametre (49, 50).

Ďalšie liečivá – *kyselina obeticholová, pentoxyfilín, orlistat* – sú aktuálne v rôznych štádiách klinického výskumu. *Statíny* neboli adekvátne odskúšané v klinických štúdiách, ale pre pacientov s NAFLD sú bezpečné a nezvyšujú riziko hepatotoxicity. Môžu prispieť k zníženiu hodnôt pečeňových enzýmov. S optimizmom sa očakávajú výsledky III. fázy klinických štúdií s kyselinou obeticholovou a agonistom PPAR – elafibranorom.

Silymarín: tradičné hepatikum, u ktorého 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 (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).

Deplécia 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).

Perspektívy vývoja farmakoterapie NAFLD

Napriek tomu, že NAFLD je choroba s vysokou prevalenciou a stúpajúcou incidenciou, v súčasnosti nie je dostupná štandardná účinná farmakoterapia. Výskum v ostatných rokoch priniesol nové poznatky o patogenéze tejto choroby, čo indukovalo zvýšený záujem o vývoj inovatívnych liečiv.

Klinický výskum sa rozvíja v štyroch smeroch so zameraním na: 1. ovplyvnenie kumulácie tuku v pečeni a z toho vyplývajúceho metabolického stresu. V rôznych fázach klinického výskumu sú: agonisti PPAR (*receptory* aktivované proliferátormi *peroxizómov*) *pioglitazón, elafibranor, saroglitazár,* liečivá ovplyvňujúce os žlčové kyseliny – farnesoid X receptor, napr. *kyselina obeticholová*, inhibítory de novo lipogenézy, napr. *aramchol*, NDI-010976, inkretínové mimetiká, napr. *liraglutide*, a analógy rastového faktora fibroblastov, napr. *FGF-21, FGF-19*. 2. oxidatívny stres, zápal a poškodenie pečene ako dôsledkov metabolického stresu. Sem sa zaraďujú antioxidanty vitamín E, *silymarín* a blokátory TNF-alfa, *emricasan, pentoxifylín* ako aj imunomodulátory *amlexanox, cenicriviroc*. 3. GIT a proti obezite, napr. *orlistat* alebo modulátory mikrobiómu, napr. IMM-124e, fekálne transplantácie mikróbov, *solitromycín*. 4. inhibíciu fibrogenézy, napr. *simtuzumab, GR-MD-02*.

Vzhľadom ku komplexnosti a zložitosti patogenézy NAFLD sa nepredpokladá vývoj a využitie monoterapie, ale skôr „na mieru šitá" farmakoterapia resp. racionálne indikácie liečiv pôsobiacich na rôznych úrovniach a štádiách choroby (59).

NAFLD v pediatrii

Diéta a fyzická aktivita sú základným predpokladom prevencie NAFLD. Dlhodobá prognóza NASH v tejto populácii je nepriaznivá.

Odporúčania: Pre klinickú prax v pediatrii (60) sú výzvou pre ich implementáciu v SR. Mali by byť konsenzované pediatrickou spoločnosťou. Prospektívne sledovanie a manažment rizikových osôb je nevyhnutnosťou a výzvou pre perspektívnu kontinuálnu spoluprácu zainteresovaných odborov v pediatrii a dospelej populácii.

Chirurgická intervencia (bariatrická/metabolická chirurgia)

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.

Odporúčania: bariatrická/metabolická chirurgia vedie k redukcii hmotnosti, rizikových faktorov, k remisii DM 2. typu, čím následne znižuje stupeň stukovatenia pečene. Je možné, až pravdepodobné, že redukuje progresiu NASH (61).

Transplantácia pečene

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

Odporúčania: Pre pacientov s NASH v konečnom štádiu (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 (62).

LITERATÚRA

1. Holomáň J.: Non-Alcoholic Steatohepatitis: A New Old Disease. In: Non-Alcoholic Steatohepatitis. Progress in Hepato-Pharmacology, Bratislava, Vol. 6, 2001, p. 5-12.
2. Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G.E. et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336: 924–926.
3. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al.: A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010; 53: 372–384.
4. 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.
5. http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafld-nash/nafld-nash-english.
6. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G.: Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010; 28: 155-161.
7. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M.: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ter. 2011; 34: 274-285.
8. Lam B., Younossi Z. M.: Treatment options for non-alcoholic fatty liver disease. Ther Adv Gastroenterol. 2010; 3: 121-137.
9. Leite N. C., Villea-Nogueria C. A., Cardoso C. R. L., Salles G. F.: Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. From pathophysiological interplay to diagnosis and treatment. WJG. 2014; 14: 8377/8392.
10. Szántová M.: NAFLD a metabolický syndróm. Interná med. 2015, 15 (3): 358-362.
11. Khitan Z., Kim D. H.: Fructose: A Key Factor in the Development of Metabolic Syndrome and Hypertension. Jour. of Nutrition and Metabolism. 2013, Article ID 682673, 12 s. http://dx.doi.org/10.1155/2013/682673.
12. Byrne C. D., Targher G.: NAFLD: A Multisystem Disease. Journal of Hepatology. 2015, 62:S47-S64.
13. Szántová M.: Nealkoholová tuková choroba pečene vo svetle aktuálnych odporúčaní Interná med. 2013, 13, 1: 7-13.
14. Canbay A., Sowa J.P., Gerken G.: The role of the liver in metabolic syndrome. Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, 2015, 55s.
15. Perez-Tilve D. et al.: Neural regulation of cholesterol metabolism. Curr Op Lipidology. 2011; 22, 4:247-326.
16. Loria P., Londardo A., Ananla F.: Liver and Diabetes. A vicious circle. Review article. Hepatology research. 2013; 43:51-64.
17. Marchesini G. et al.: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2016, http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
18. Kahali B., Halligan B., Speliotes E.K.: Insights from genome wide association analyses of nonalcoholic fatty liver disease. Sem. Liv. Dis.2015, 35, 4, 375-391.
19. Mofrad P., Contos M. J., Haque M. et al.: Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology. 2003; 37: 1286-92.
20. Amarapurkar D. N., Patel N. D.: Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values. Trop Gastroenterol. 2004; 25: 130-4.
21. Brunt E. M., Kleiner D. E., Wilson L.A., Belt P., Neuschwander-Tetri B.A., Network NCR: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatol 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 D. E., Brunt E. M., Van Natta M. et al.: Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005; 41:1313–1321.
25. Alkhouri 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: S14–S80.
27. Singh S., Allen A. M., Wang Z., Prokop L. J., Murad M. H., Loomba R.: 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. Haflidadottir S., Jonasson J.G., 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 J. E., Diehl A. M., Brunt E. M., Cusi K. 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 J. B., Behling C., Newbury R., Deutsch R. et al.: Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol 2005; 42: 641–49.
31. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G., Bellentani S.: Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology 2005; 42: 44–52.
32. Caldwell S.H., Crespo D.M.: 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., De Fronzo R.A., Bugianesi E., Gastaldelli A.: 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 J. C., Escalada J., Santos S., Millan D. 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. Komeda T.: Obesity and NASH in Japan. Hepatol Res. 2005; 33: 83-6.
36. Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J., Fialkow J., Cury R., Sposito A. 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 C. P., 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., De Merulis A., Osborn J.F., Romaggioli S. 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., Chattopadyhay D., Lochan R., Graham J., Das D. et al.: Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2. Diabetes and a multidisciplinary team. J Hepatol 2014; 60: 110–117.
40. Wong R.J., 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., Rodella S., Zoppini G., Lippi G. 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., Ratziu V., Oren R.: Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. World J Gastroenterol 2011; 17:3377–3389.
43. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P.: 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 A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., Dimick-Santo L.: 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 J. W., Konopski Z., Eggesbo H.B., von Volkmann H.L., Raschpichler G., Bjoro K. et al.: Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. Scand J Gastroenterol 2009; 44: 853–860.
46. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M. et al.: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010; 362:1675–1685.
47. Vilsboll T., Christensen M., Junker A.E., Knop F.K., Gluud L.L.: Effects of glucagonlike peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. BMJ 2012; 344: d7771.
48. Hoofnagle J.H., Van Natta M.B., Kleiner D.E., Clark J.M., Kowdley K.V., Loomba R. et al.: Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther2013; 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. In: Non-Alcoholic Steatohepatitis. Progress in Hepato-Pharmacology, Bratislava, Vol. 6, 2001, p. 51-61.
50. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G., Arnold J.C., Rossle M., Cordes H.J. 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 B.P., Iaquinto 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 sylimarin. 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 W. K., Nik N.R., Mahadeva S.: Silymarin for the treatment of Non-alcoholic steatohepatitis:interim analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JHepatol,suppl,2015;60: 269
55. Cacciapuoti F., Scognamiglio A., Palumbo R., Forte R., Cacciapuoti F.: Sylimarin 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 sylimarin 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 J. E., Roth Ch. L., Wolson L. A. at 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 A.L., Dongiovanni P., Rovida S., Rametta R., Fatta E. 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. Rotman Y., Sanyal A.J.: Current and upcomming phafmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. GUT 2017; 66: 180-190,
60. Vos M. B., Abrams S. H., Barlow S. E. 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 a Nutrition (NASPGHAN). JPGN 2017; 64: 319-334.
61. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeyre M., Verkindt H., Labreuche J. et al.: Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Gastroenterology 2015; 149: 377–388.
62. Wang X., Li J., Riaz D. R., 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.

Zoznam skratiek

ALT	– Alanine Transaminase - alanínaminotransferáza
ARFI	– Acoustic Radiation Force Impulse
AST	– Asparate Transaminase - aspartátaminotransferáza
ATP	– Alkaline Phosphatase – alkalická fosfatáza
BMI	– Body Mass Index - index telesnej hmotnosti
CNS	– centrálny nervový systém
DM	– Diabetes Mellitus
EASL	– European Association for the Study of the Liver - Európska asociácia pre štúdium pečene
ER	– Endoplasmatic Reticulum - endoplazmatické retikulum
FGF-19, 21	– analógy rastového faktora fibroblastov
FLI-Fatty Liver Index	– index tukovej pečene
GMT	– Gamma Glutamyltransferase - gammaglutamyltransferáza
HbA1c	– glykovaný hemoglobín
HCC	– Hepatocellular Carcinoma - hepatocelulárny karcinóm
HGN	– hyperglykémia nalačno
IL-6	– interleukín 6
IR	– inzulínová rezistencia
KO	– krvný obraz
MK	– mastné kyseliny
NAFL	– Non Alcoholic Fatty Liver – nealkoholová tuková pečeň
NAFLD	– Non Alcoholic Fatty Liver Disease – nealkoholová tuková choroba pečene
NAFLD liver fat score	– NAFLD skóre steatózy pečene
NAS	– NAFLD Activity Score - skóre aktivity NAFLD
NASH	– Non Alcoholic Steato Hepatitis - nealkoholová steatohepatitída
oGTT	– orálny glukózový tolerančný test
PGT	– porucha glukózovej tolerancie
PNHS	– Paediatric NAFLD Histological Score – histologické skóre pre pediatrický NAFLD
TELP	– tranzientná elastografia pečene
TG	– triacylglyceroly
TLR	– "toll-like" receptory
TNF-α	– Tumor Necrosis Factor α – faktor nádorovej nekrózy α
UDCA	– Ursodeoxycholic Acid - kyselina ursodeoxycholová
USG	– ultrasonografia
VKR	– voľné kyslíkové radikály
VLCD	– Very Low Calorie Diet – kaloricky veľmi chudobná diéta
VMK	– voľné mastné kyseliny

Pozn. redakcie: ŠDTP prezentuje aktuálny prehľad štandardných i perspektívnych diagnostických a terapeutických postupov. Vzhľadom na mimoriadny dynamizmus nových poznatkov v patogenéze NAFLD a z toho vyplývajúci intenzívny klinický výskum inovatívnych liečiv sa dá očakávať potreba aktualizácie ŠDTP v horizonte dvoch až troch rokov

Autori

prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.
doc. MUDr. Martin Zima, CSc.
MUDr. Tomáš Koller, PhD.
MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Oponenti

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.
doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, CSc.
MUDr. Marek Rác, PhD.

Štandardný diagnostický a terapeutický postup
Edícia: Odborné odporúčania pre klinickú prax
Metodické listy racionálnej farmakoterapie

Redakčná rada:
Jozef Holomáň – vedúci redaktor
Ján Bielik, Viliam Foltán, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Ľubomír Jurgoš, Milan Kriška, Peter Krištúfek, Ľubica Slobodová, Dominik Tomek,
Eva Čikelová – výkonná redaktorka
SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370 838, 02/59370 839, e-mail: *katedra.kf@szu.sk*

SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel.: 02/59370 838, 02/59370 839, e-mail: *katedra.kf@szu.sk*

Vydáva Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., IČO 31 390 421, Švabinského 4/a, 851 01 Bratislava, EV 4698/12, tel.: 02/5477 6683, www.herba.sk, obchodné