

Nárast, prejavy a dôsledky nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD) – súčasný pohľad

A. Hvizdáková, M. Vyskočil, R. Brnka, E. Kováčová, M. Boča

Súhrn

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) zahŕňa spektrum ochorení od benígnej steatózy po steatohepatitídu s možným rozvojom cirhózy. Stáva sa najčastejším pečeneovým ochorením so stále stúpajúcou prevalenciou. V patogenéze, diagnostike a liečbe je stále veľa neobjasneného. NAFLD v spojení s metabolickým syndrómom zvyšuje riziko rozvoja kardiovaskulárnych a malígnych ochorení.

Kľúčové slová

nealkoholová tuková choroba pečene – metabolický syndróm – kardiovaskulárne riziko

Summary

Prevalence, clinical features and incidents of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – actual look. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ranges from benign steatosis to steatohepatitis with risk of developing liver cirrhosis. It is the most common liver disease and its prevalence still increases. The knowledge of the pathogenesis, diagnosis and treatment options is still unclear. NAFLD in condition with metabolic syndrome increases risk of the cardiovascular and malignant diseases.

Keywords

non-alcoholic fatty liver disease – metabolic syndrome – cardiovascular risk

ÚVOD

Histologický nález tukovatených pečeneových buniek v spojení s nealkoholovým poškodením sa našiel už v roku 1980. Dnes sa nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) stáva najčastejším pečeneovým ochorením v dospeljej populácii a venuje sa jej veľká pozornosť.

Pojem NAFLD zahŕňa spektrum ochorení od jednoduchej benígnej steatózy po steatohepatitídu so zápalovými a fibrotickými zmenami, vyšším rizikom vývoja cirhózy a vzniku hepatocelulárneho karcinómu.

Okrem ohrozenia postihnutých jedincov rozvojom pečeneového ochorenia s následkom smrti existuje v prítomnosti NAFLD vo vyššom percente zvýšenie kardiovaskulárneho rizika.

Ochorenie sa často diagnostikuje len náhodne pri náleze zvýšených aktivít hepatálnych enzýmov. Vzhľadom na podobnosť laboratórnych testov, ultra-

sonografického obrazu a dokonca aj histologických znakov NAFLD a nealkoholového poškodenia pečene je ich vzájomné odlišenie možné najmä dôsledným anamnestickým vylúčením abúzy alkoholu.

EPIDEMIOLOGIA

V poslednom desaťročí prevalencia NAFLD stúpa. V populácii sa uvádza výskyt NAFLD podľa rôznych zdrojov 20 – 30 %, u obéznych až 60 %, čím sa stáva najčastejším pečeneovým ochorením. V USA sa dokonca vyskytuje 3-krát častejšie ako diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) a 5 – 10-krát častejšie ako chronická hepatitída C [1].

Výskyt nealkoholovej steatohepatitídy (NASH) je 2 – 3 % a dnes sa predpokladá, že je až v 80 % príčinou kryptogénnej cirhózy pečene. Riziko rozvoja cirhózy u pacientov s jednoduchou steatózou pečene je 1 – 2 % v priebehu 15 – 20 rokov, pri steatohepatíde je rizi-

ko vzniku cirhózy vyššie – 12 % a progresia rýchlejšia v priebehu 8 rokov. Ohrozenie vznikom hepatocelulárneho karcinómu je u mužov diabetikov s NAFLD dvojnásobné [2].

Prevalencia metabolického syndrómu (MS), ktorý je charakterizovaný prítomnosťou centrálnej obezity, poruchou glukózovej tolerancie alebo DM 2. typu, hyperlipoproteínémiou a artériovou hypertenziou, tiež neustále stúpa. U oboch, NAFLD aj MS, má v patogenéze centrálna postavenie inzulínová rezistencia, preto sa NAFLD považuje za pečeneovú manifestáciu MS. Potvrďuje to súčasný výskyt NAFLD u jednotlivých zložiek MS uvedených v tabuľke 1. [3]. So stúpajúcou prevalenciou MS sú preto pacienti ohrození progresívnou a potencionálne fatálnou pečeneovou chorobou.

NAFLD nie je chorobou iba dospelého veku, postihuje aj deti. Prevalencia sa udáva 2,6 %, pričom so stúpajúcim

počtom obéznych detí stúpa prevalencia NAFLD až na 53 % [4].

PATOGENÉZA

Patogenéza ochorenia je zložitá a do dnešnej doby ešte nie celkom objasnená. Všeobecne sa uplatňuje dvojstupňový model. V prvom stupni dochádza k akumulácii triacylglycerolov (TAG) v hepatocytoch. V druhom stupni je steatotická pečeň viac náchylná na pôsobenie faktorov vedúcich ku vzniku zápalu a rozvoju fibrózy.

Prvý stupeň poškodenia pečene

Hlavnú úlohu pri hromadení TAG v pečeni má inzulínová rezistencia, definovaná ako zvýšený index HOMA nad 1,4, zistená u 70 % pacientov s NAFLD [5]. Hyperinzulinémia vedie cez vzostup hormónsensitívnej lipázy k hydrolyze voľných mastných kyselín (VMK) z adipocytov viscerálneho tuku do portálneho riečiska, ktorým sa priamo dostávajú do pečene, kde sa esterifikujú na TAG.

Pôsobením hyperinzulinémie na transkripčné faktory uplatňujúce sa v pečenej lipogenéze (sterol regulatory element-binding protein-1c – SREBP-1c, carbohydrate response element binding protein – ChREBP, peroxisome proliferator activated receptor – PPAR-gama) vzniká endogénny zdroj TAG.

Potencujúcim faktorom ukladania TAG v pečeni je aj znížená tvorba apolipoproteínu B-100, ktorý je dôležitou súčasťou ich sekrécie z pečene do cirkulácie vo forme VLDL-lipoproteínov [1].

Druhý stupeň poškodenia pečene

V druhom stupni, ktorý vedie k zápalu a fibróze, sa uplatňujú viaceré faktory. Sú to hlavne oxidatívny stres s lipoperoxidáciou lipidov, cytokíny (TNF alfa) a ako tretí potencujúci faktor vedúci k pečenej poškodeniu sa v najnovšej literatúre uvádza stres endoplazmatického retikula. Niektoré štúdie poukazujú na dôležitú úlohu apoptózy v mechanizme smrti hepatocytov pri NASH.

Tab. 1. Výskyt NAFLD u súčastí MS (upravené podľa 3, 2007).

Súčasti metabolického syndrómu	Zastúpenie u pacientov s NAFLD
nadváha	> 80 %
obezita	> 30 %
diabetes mellitus 2. typu	20 %
hyperlipidémia	80 %
hypertenzia	30 – 70 %

Voľné kyslíkové radikály (VKR) tvoriace sa v dôsledku oxidatívneho stresu vznikajú priamo v hepatocyte. Ukazuje sa však, že aj ich tvorba vo viscerálnych adipocytoch sa uplatňuje na poškodení pečene. Hlavným miestom vzniku VKR sú mitochondrie. Zvýšený prísun VMK do pečene spôsobí hepatálnu inzulínovú rezistenciu, čím sa otvorí cesta oxidácie VMK v mitochondriách, avšak reakciami, ktorých výsledkom je aj tvorba VKR. Pri NAFLD známa mitochondriálna dysfunkcia vedie k patologickej oxidácii VMK v peroxizódoch a mikrozómoch, čím sa stávajú ďalším zdrojom VKR.

VKR cez poškodenie mitochondriálnej membrány lipoperoxidáciou a indukciou expresie Fas-ligandu na hepatocyte vedú k bunkovej apoptóze. Aldehydy vznikajúce v dôsledku oxidácie nenasýtených mastných kyselín tvoria kovalentné väzby s hepatálnymi proteínmi, a sú tak schopné iniciovať patologickú imunitnú odpoveď. Na zvyšovaní zápalovej odpovede sa VKR podieľajú tiež aktiváciou transkripčných faktorov prozápalových cytokínov a stimuláciou chemotaxie neutrofilov. Aktiváciou stelátových buniek sa tvorí väčšie množstvo extracelulárneho matrixu, Mallo-ryho hyalínu, s ktorým sa spája tvorba balónovej degenerácie hepatocytov, typického histologického znaku NASH.

Z **cytokínov** sa uplatňuje hlavne TNF-alfa. Tvorí ho hepatocyty pôsobením zvýšeného prísunu VMK, Kupfferove bunky pravdepodobne stimulované endotoxínom z črevných baktérií a viscerálne tukové tkanivo.

TNF-alfa je okrem úlohy mediátora zápalovej odpovede schopný indukovať aj apoptózu hepatocytov v podmien-

kach oxidatívneho stresu a potláčať tvorbu protizápalového adiponektínu, ktorého znížená hladina bola dokázaná u pacientov s NAFLD.

Okrem toho sa dokázala významná korelácia hladiny solubilného receptora TNF s histologickým stupňom pečenej fibrózy [1].

Presná úloha leptínu a rezistínu pochádzajúcich z viscerálneho tuku v patogeneze NAFLD je v procese skúmania.

Stres endoplazmatického retikula.

Endoplazmatické retikulum (ER) má dôležitú úlohu v tvorbe proteínov, preto v podmienkach stresu dochádza k tvorbe mutantných molekúl vedúcich k aktivácii rôznych transkripčných faktorov, čo má za následok syntézu lipidov v pečeni, apoptózu a inzulínovú rezistenciu. Stres ER sa zatiaľ dokázal u obéznych pacientov, čím by mohla byť prepojená obezita s inzulínovou rezistenciou a následným rozvojom diabetu. Úloha stresu ER v patogeneze NASH je teda zatiaľ dokázaná len nepriamo, potrebné sú ďalšie štúdie [2].

Malé percento výskytu NASH (2 – 3 %) odráža fakt, že len u malého množstva pacientov s NAFLD steatóza progreduje do steatohepatitídy. V progresii ochorenia sa asi uplatňuje viacero faktorov, skúma sa aj genetická predispozícia pri rozvoji NAFLD do ťažších foriem s veľkým množstvom kandidátskych génov [1], ktoré sú súhrnne zhrnuté v tabuľke 2. Tabuľka naznačuje značnú zložitú genetickú predispozíciu pri rozvoji NAFLD.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinický obraz je podobný ako u iných chronických pečenej ochorení nešpecifický, pri vyšetrení sa pacient môže

Tab. 2. Kandidátske gény spojené s NAFLD a jej progresiou [1].

Kategórie génov	Priklady
gény spojené s ukladaním tuku v pečeni	11 beta HSD-1, glukokortikoidový receptor, b2-adrenoreceptor, lipodystrofické gény
gény spojené s inzulínovou senzitivitou	adiponektín, HFE, gény pre inzulínový receptor, PPAR-gama, (PGC-1), resistín
gény zahrnuté v importe, uskladňovaní a exporte pečeneých lipidov	Apo E, SREBP-1c FABP, CETP, LDLR, LPL, LIPC, MTP, leptín, SCD-1
gény zahrnuté v pečenej oxidácii mastných kyselín	PPAR-alfa (PGC-1), Acyl-CoA oxidáza, CYP2E1, CYP4A, LCHAD, RARa
gény vplývajúce na tvorbu oxidantov	HFE, TNF-alfa
gény kódujúce proteíny zahrnuté v odpovedi na oxidačný stres	SOD2, UCP2, MAT1A
gény cytokínov a receptorov	IL-10, TNF-alfa TNFRs
gény kódujúce endotoxínové receptory	CD14, NOD2, TLR4
gény spojené s fibrózou pri NAFLD	CTGF, Leptin, Adiponectin, AGT, ACE, AII, A2R
všeobecné gény fibrózy	TGF-beta MMPs, TIMPs

sťažovať na neurčitý pocit tlaku pod pravým rebrovým oblúkom, nechutenstvo, nauzeu.

Keďže u 48 – 100 % pacientov prebieha NAFLD úplne asymptomaticky, chorý nemá dôvod na vyhľadanie lekára a o svojej diagnóze sa nemusí dozvedieť. Diagnostika je preto často náhodná pri náleze nevýrazne zvýšenej aktivity hepatálnych enzýmov alebo pri ultrasonografickom vyšetrení, ktoré je indikované z iného dôvodu, napríklad pri preventívnej prehliadke alebo v rámci predoperačného vyšetrenia.

Pri progresii steatohepatitídy do cirhózy môžu byť prítomné žltacka, ascites, krvácanie z ezofageálnych varixov, hepatálna encefalopatia. S rozvojom cirhózy sa charakteristické histologické zmeny steatohepatitídy strácajú, preto bola cirhóza, ktorá vznikla progresiou NAFLD klasifikovaná ako „kryptogénna“.

DIAGNOSTIKA

Zatiaľ neexistujú presné postupy na stanovenie diagnózy NAFLD. Pri náleze positivity enzýmov hepatálneho poškodenia sa musia vylúčiť infekčné, metabolické a genetické príčiny ochorenia pečene. Najväčším diagnostickým problémom je rozlíšenie alkoholového od nealkoholového poškodenia. Dôležitá je

dôkladná priama a nepriama anamnéza s pohovorom s rodinnými príslušníkmi pacienta, použitím rôznych dotazníkov, čo slúži na vylúčenie konzumácie alkoholu v množstve viac ako 20g denne u žien a 30g denne u mužov, čo je jeho bezpečná hranica. Tomu zodpovedá asi 1 veľké pivo 12 , 2 dcl vína alebo 0,02 – 0,03 cl tvrdého alkoholu. Dostupný laboratórny parameter na odlíšenie alkoholového od nealkoholového poškodenia pečene neexistuje.

Laboratórny obraz. Takmer 80 % pacientov má normálne hladiny pečeneých aminotransferáz [4]. Ich aktivita môže byť ľahko zvýšená, pričom sa ukazuje, že hladina ALT je lepším markerom ukladania tukov v pečeni ako AST. Pomer AST/ALT menej ako 1 u NAFLD sa pri prechode ochorenia do cirhózy môže obrátiť a stáva sa limitujúcim. Hodnoty aktivít pečeneých enzýmov nekorelujú so stupňom poškodenia pečene [6].

Zobrazovacie vyšetrenia. Najpoužívanejším zobrazovacím vyšetrením je ultrasonografické vyšetrenie so špecifitou asi 90 % a senzitivitou v rozmedzí 60 – 90 %. Zhoršenie zobrazovacích pomerov býva pri hrubšej vrstve podkožného tuku. Pre zobrazenie fokálneho stukovatenia má lepšie uplatnenie

CT vyšetrenie. Z novších zobrazovacích metód sa sľubne ukazuje magnetická rezonančná spektroskopia, umožňujúca merať obsah TAG v hepatocytoch. Žiada na zo zobrazovacích metód však nerozliší čistou steatózu od steatohepatitídy [2].

Zlatým štandardom v diagnostike NAFLD je **punkcia pečene**. Histologické vyšetrenie punktátu dokáže odlíšiť čistou steatózu od steatohepatitídy, určiť grading a staging a sledovať účinnosť liečby. Vzhľadom na invazivnosť vyšetrenia spájajúceho sa s malým, ale významným rizikom komplikácií, je však jeho indikácia pri stanovovaní diagnózy, najmä čistej steatózy pri NAFLD, stále diskutovanou otázkou. Preto sa stále hľadajú klinické znaky spájajúce sa s rizikom vzniku NASH, kde má biopsia pečene v diagnostike jednoznačné miesto [2] (tabuľka 3).

V snahe vyhnúť sa invazívnym vyšetreniam, ako je biopsia pečene pri diagnostike čistej steatózy, sa hľadajú nové spôsoby využívajúce najmä biochemické markery. Sľubným sa ukazuje **Steato-Test** hodnotiaci panel biomarkerov s dostatočnou prediktívnou hodnotou na stanovenie diagnózy steatózy pečene spôsobenej viacerými chronickými ochoreniami pečene, NAFLD, alkoholová tuková choroba pečene, hepatitída C a B. Test vyhodnocuje 12 komponentov (ALT, alfa2-makroglobulín, apolipoproteín A1, haptoglobín, celkový bilirubín, GMT, cholesterol, TAG, glukózu, vek, pohlavie, BMI) s následnou klasifikáciou steatózy do 4 stupňov podľa obsahu tuku v pečeneovom parenchýme, označených S0 – S4. Test má vysokú senzitivitu (90 %) aj špecifitu (90 %) [7].

Aj keď v súčasnosti má biopsia v diagnostike NASH popredné miesto, pokračuje snaha nájsť neinvasívne spôsoby monitoringu remodelácie extracelulárnej matrix (ECM) vedúcej k fibróze. Vyplýva to z predpokladu, že distribúcia fibrotických zmien v pečeni pri NASH je nerovnomerná, preto bioptická vzorka nemusí odrážať skutočný obraz poškodenia celej pečene a že existuje tiež

chyba vzorky pri interpretácii histologických nálezov. Viaceré molekuly zúčastňujúce sa na remodelácii ECM sa považujú za markery fibrózy (hyalurónová kyselina, propeptid kolagénu IV. typu, propeptid prokolagénu III., matrixová metaloproteináza – MMPs, tkanivový inhibítor metaloproteináza – TIMPs).

Európska skupina pre pečenoú fibrózu nedávno uviedla nový multikomponentný test založený na meraní viacerých potencionálnych markerov fibrózy. Skúsenosti s využitím tohto testu u pacientov s NAFLD sú ešte malé a budú potrebné ďalšie štúdie [1].

Jednou z možností neinvazívneho merania pečenoj fibrózy je tranzientná elastografia (FibroScan) využívajúca priame meranie elasticity pečene [1].

RIZIKÁ SPOJENÉ S NAFLD

Aj keď je NAFLD považované za benígne ochorenie s malým percentom progresie do ťažších foriem, pacienti s NAFLD nie sú ohrození len dôsledkami z poškodenia pečene. Tento fakt nie je v súčasnosti ešte bežne známy ani v odbornej verejnosti.

Doteraz najviac skúmaným je vzťah NAFLD s kardiovaskulárnym rizikom. Podieľa sa na tom prítomnosť endotelovej dysfunkcie a zvýšených hladín protromboticky pôsobiacich molekúl v prostredí subklinického zápalu.

Endotelovú dysfunkciu potvrdzuje väčšia hrúbka intimy a médié karotických artérií u 20 % pacientov s NAFLD. Spájajúci článok medzi ukladaním tuku v pečeni a stene karotických artérií tvorí viscerálny tuk [8]. Iný spôsob potvrdenia poruchy funkcie endotelu u pacientov s NAFLD je stanovovanie vazodilatačnej odpovede brachiálnej artérie na ischémiu, s využitím ultrasonografického merania jej priemeru [9].

Protromboticky a prozápalovo pôsobiace molekuly (hs-CRP, fibrinogén, von Willebrandov faktor-vWF, inhibítor plazminogénového aktivátora 1- PAI-1) s dokázanými zvýšenými hladinami pri súčasne prítomnej NAFLD sú jasným dôkazom zvýšenia rizika kardiovaskulárných ochorení aj u relatívne mladých

mužov, bez zatiaľ iného vážnejšieho ochorenia [10]. Japonskí autori dokázali, že samotná NAFLD je silným prediktorom kardiovaskulárných chorôb u zdanlivo zdravých ľudí. Predstavuje tiež spojenie medzi metabolickým syndrómom a kardiovaskulárnymi ochoreniami. Neinvazívnym a ľahko prístupným ultrasonografickým vyšetrením je preto možné určiť riziko vývoja ochorenia srdca a ciev [11].

Aj zníženie hladiny antiaterogénne pôsobiaceho adiponektínu u NAFLD vedie jednoznačne k rozvoju kardiovaskulárných ochorení, preto podávanie adiponektínu môže byť prísľubom liečby aterosklerózy a NAFLD [12].

Ďalším faktom, ktorý dostáva NAFLD do väčšej pozornosti, je riziko rozvoja diabetu, hypertenzie a dyslipidémie za 3 – 4 roky od stanovenia diagnózy NAFLD. Včasná diagnostika NAFLD a správne vedená liečba môžu zabrániť vzniku ďalších metabolických ochorení spojených s kardiovaskulárnym rizikom [6].

Okrem toho, podobne ako sa obezita spája s vyšším rizikom nádorových ochorení, aj pacienti s NAFLD sú ohrození častejším vznikom malignít [13].

Vírus hepatitídy C (HCV) – genotyp 3 prostredníctvom navodenia hypobetalipoproteinémie vedie ku vzniku steatózy pečene, ktorá koreluje s hladinou HCV-RNA a ustupuje po úspešnej antivírusovej terapii. Súčasná prítomnosť inzulínovej rezistencie a vírusu v pečeni vedie k rozvoju fibrózy v pečeni [14].

LIEČBA

Vzhľadom na vyššie uvedené vedie včas a správne začatá liečba NAFLD a MS k zníženiu život ohrozujúcich kardiovaskulárných ochorení i rizika progresie pečenoj poškodenia. Aj keď dnes neexistujú presné terapeutické postupy, je k dispozícii dosť terapeutických modalít založených hlavne na znížení inzulínovej rezistencie ako hlavného patogenetického činiteľa.

Nefarmakologická liečba

Do tejto skupiny patrí hlavne zmena životného štýlu zameraná na zníženie

Tab. 3. Indikačné znaky na realizovanie biopsie pečene (upravené podľa 2, 2006).

Klinické znaky predpokladajúce vyššie riziko NASH

- BMI > 30
- DM 2. typu
- vek > 45
- AST/ALT > 1

telesnej hmotnosti diétou a fyzickou aktivitou. Odporúča sa rezká chôdza v trvaní 30 minút 5-krát do týždňa [2]. Optimálny je pokles hmotnosti o 10 % za šesť mesiacov, prudší pokles hmotnosti vedie k progresii zápalových zmien v parenchýme pečene [15]. Podľa dnešných poznatkov priaznivý efekt na spomenuté stavy predstavuje nielen zníženie, ale aj udržanie dosiahnutého poklesu hmotnosti.

Farmakologická liečba

K farmakologickej liečbe pristupujeme po vyčerpaní alebo neefektívite nefarmakologického prístupu. Aj keď mnohé pilotné štúdie ukazovali sľubné výsledky, len málo liečiv malo potvrdenú účinnosť v randomizovaných štúdiách. S ohľadom na patogenézu ochorenia sú najviac používané lieky zlepšujúce inzulínovú rezistenciu, cytoprotektíva, anti-oxidanty.

Metformín znižuje glukoneogénu v pečeni, podporuje beta-oxidáciu TAG, redukuje hyperinzulinémiu, zlepšuje hepatálnu inzulínovú rezistenciu bez rizika vzniku hypoglykémie. Vo viacerých malých štúdiách potvrdilo jeho užívanie zníženie hladiny ALT a signifikantné zníženie obsahu tuku a zápalových zmien v pečeni.

Tiazolidindióny pôsobením cez PPAR-gama receptory výrazne zlepšujú inzulínovú senzitivitu a majú tiež protizápalové a antifibrotické účinky. Podobne ako u metformínu, aj tiazolidindióny (pioglitazón, rosiglitazón) sú skúšané len v pilotných štúdiách s výsledným znížením hladiny ALT a zlepšením steatózy, zápalu aj fibrózy v pečeni.

Kyselina ursodeoxycholová ako cytoprotektívum prešla skúšaním vo viacerých štúdiách, avšak výsledky jej protektívneho účinku nie sú jednoznačné.

Podobne pozitívna antioxidantného pôsobenia **vitamínu E** sa nepotvrdila.

Obava z podávania **statínov** pri elevácii hepatálnych enzýmov sa ukázala ako neopodstatnená. Statíny sa okrem znižovania hyperlipidémie podieľajú na zlepšovaní steatózy [16].

Malé pilotné štúdie potvrdili zníženie hladín aminotransferáz pri užívaní **probiotík**. Ich pozitívne pôsobenie sa vysvetľuje kompetitívnou inhibíciou patogénnej črevnej flóry, zlepšením funkcie epitelovej bariéry a priamym znížením prozápalových cytokínov (TNF-alfa) [17].

Transplantácia pečene

Transplantácia pečene v dôsledku progresie a zlyhania pečene je vhodnou liečebnou metódou, avšak k recidíve NAFLD dochádza u 60 – 100 % transplantovaných pacientov [4].

ZÁVER

NAFLD sa stáva ochorením, ktorého prevalencia neustále stúpa. Aj keď v štádiu steatózy je relatívne benígnym ochorením z hľadiska progresie do ťažšieho pečeneového poškodenia, predstavuje NAFLD súčasne riziko rozvoja kardiovaskulárnych, metabolických a malígnych ochorení – a to aj u mladých, zdanlivo zdravých ľudí. Necharakteristický klinický obraz limituje skorú diagnostiku. Napriek tomu, bežne dostupné sonografické vyšetrenie spolu

s dôkladnou anamnézou na vylúčenie zvýšenej konzumácie alkoholu predstavuje relatívne jednoduchý spôsob diagnostiky, pokiaľ sa na túto chorobu myslí. Včasnou liečbou sa dá zvrátiť ako rozvoj poškodenia pečene, tak aj celkové následky. Základom liečby je redukcia hmotnosti, ktorá tiež vedie k zlepšeniu obezity, arteriálnej hypertenzie, dyslipidémie, poruchy glycidového metabolizmu, čiže súčastí metabolického syndrómu.

Literatúra

1. Miele L, Forgiione A, Gasbarrini G et al. Noninvasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Translational Research* 2007; 149: 114 – 125.
2. Cortez-Pinto H, Carneiro de Moura M, Day ChP. Non-alcoholic steatohepatitis: From cell biology to clinical practice. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 197 – 208.
3. Grattagliano I, Portincasa P, Palmieri VO et al. Managing nonalcoholic fatty liver disease. Recommendations for family physicians. *Can Fam Physician* 2007; 53: 857–863.
4. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005; 172 (7): 899 – 905.
5. Lazúrová I, Fraenkel E, Dravecká I. Nealkoholová steatóza pečene (NAFLD) a inzulínová senzitivita. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61: 229 – 232.
6. Loria P, Lonardo A, Carulli L et al. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 31 – 36.
7. Poynard T, Ratzu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, Capron D, Abella A, Massard J, Ngo Y, Munteanu M, Mercadier A, Manns M, Albrecht J. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comparative Hepatology* 2005; 4: 10 – 26.
8. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari R, Zoppini G, Falezza G. Relation of Nonalcoholic Hepatic Steatosis to Early Carotid Atherosclerosis in

Healthy Men. *Diabetes Care* 2004; 27: 2498 – 2500.

9. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473 – 480.

10. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005; 22: 1354 – 1358.

11. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(10): 1579 – 1584.

12. Loria P, Lonardo A, Bellentani S et al.. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: An open question. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17: 684 – 698

13. Bugianesi E. Steatosis, the metabolic syndrome and cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 40 – 43.

14. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilecore E et al. Fibrosis in Genotype 3 Chronic Hepatitis C and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Role of Insulin Resistance and Hepatic Steatosis. *Hepatology* 2006; 44 (6): 1648 – 1655.

15. Adams A, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgraduate Medical Journal* 2006; 82: 315 – 322.

16. Ekstedt M, Franze LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 135 – 141.

17. Solga SF, Diehl AM. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *Journal of Hepatology* 2003; 38: 681 – 687.

MUDr. Andrea Hvizdákova

I. Interná klinika, FNŠP a LF UK
Bratislava