

Nealkoholická steatóza jaterní: Má smysl se jí zabývat?

MUDr. Dagmar Jackuliaková, prof. MUDr. Helena Vaverková, CSc., prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

III. interní klinika FN Olomouc

Nealkoholická steatóza jaterní v širším pojetí (NAFLD) je celosvětově nejrozšířenější příčinou chronické elevace jaterních enzymů při absenci alkoholového abúzu (resp. při denním příjmu alkoholu, který nepřesahuje 20 g čistého alkoholu). Pro stanovení diagnózy je nutno vyloučit jakékoliv jiné onemocnění jater. Jedná se o komplexní pojem zahrnující v sobě několik klinických podjednotek – prostou steatózu jaterní, nealkoholickou steatohepatitidu, jaterní fibrózu, jaterní cirhózu – ta může progredovat do jaterního selhání. Jindy se na jejím podkladě rozvine hepatocelulární karcinom. NAFLD je často spojena s inzulinovou rezistencí a se znaky metabolického syndromu. Přítomnost NAFLD odráží koexistenci řady kardiovaskulárních rizikových faktorů a sama tak signalizuje zvýšené kardiovaskulární riziko. Rozvoji NAFLD lze zabránit komplexní preventivní a léčebnou péčí.

Klíčová slova: nealkoholická steatóza jaterní, inzulinová rezistence, kardiovaskulární riziko.

Non-alcoholic fatty liver disease: Why to consider it?

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is worldwide the most common cause of chronic elevation of liver enzymes diagnosed by anamnesis excluding abuse of alcohol (resp. when daily alcohol consumption do not exceed 20 g). It is necessary to exclude another cause of liver disease. NAFLD is a clinicopathological term that encompasses a disease spectrum ranging from simple hepatic steatosis to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis, which may progress to liver failure or to develop to hepatocellular carcinoma. NAFLD is often associated with insulin resistance and symptoms of metabolic syndrome. NAFLD reflects the coexistence of various cardiovascular risk factors and shows the higher cardiovascular risk. Complex intervention of risk factors can prevent from the development of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, cardiovascular risk.

Med. Pro Praxi 2009; 6(4): 187–190

V běžné praxi není jaterní steatóze přikládán velký význam, přesto však může mít v rámci svých důsledků značný dopad.

Nealkoholická steatóza jaterní v širším smyslu (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) je celosvětově nejrozšířenější nealkoholickou příčinou obvykle asymptomatické chronické elevace jaterních enzymů. Poprvé byla popsána Ludwigem v roce 1980 (1). Pro diagnózu je nutné vyloučit všechna ostatní známá onemocnění jater – virové hepatitidy a mikrobiální vlivy (endotoxemie, toxin *Bacillus cereus*, zánětlivá střevní onemocnění, divertikulóza tenkého střeva s přemnožením bakterií), vrozené a získané metabolické či autoimunitní choroby (Wilsonova choroba, hemochromatóza, autoimunitní onemocnění jater, galaktozemie, lipodystrofie (2), Weber-Christianova choroba, Wolmanova choroba, akutní jaterní steatóza v těhotenství), nutriční dispozice (proteinově-energetická malnutrice, hladovění, výhradně parenterální výživa, předávkování karbohydráty, velmi rychlá ztráta hmotnosti po náročnějších bariatrických výkonech (3–7), a v neposlední řadě též toxické poškození jater (glukokortikoidy, syntetické estrogeny, aspirin, blokátory kalciového kanálu, amiodaron, tamoxifen, tetracyklin, methotrexat, kyselina valproová, kokain, některá antivirotika –

zidovudin, didanosin, fosfor, petrochemikálie, organická rozpouštědla, toxiny hub) (8–10). NAFLD představuje patologický stav, který se významně podobá jaterním změnám vyvolaným požíváním alkoholu; v případě NAFLD se tyto změny nicméně objevují při absenci alkoholového abúzu. Vylučovacím kritériem je denní příjem alkoholu větší než 20 g čistého alkoholu denně (11).

NAFLD zahrnuje celé spektrum klinických jednotek. Patří sem prostá jaterní steatóza, která však může progredovat do nealkoholické steatohepatitidy (nonalcoholic steatohepatitis, NASH). NASH může vést až u 50 % jedinců k vzniku jaterní fibrózy. Ta se až u 15 % případů transformuje v jaterní cirhózu. U 3 % pacientů s jaterní cirhózou se rozvine jaterní selhání, jež bývá někdy pozorováno i po náročných bariatrických výkonech u pacientů s NASH. Malá část nemocných s cirhózou zmírá na hepatocelulární karcinom (12–14). Mezi nezávislé prediktory pro rozvoj fibrózy či dalších závažnějších stadií NAFLD patří věk nad 45 let, obezita s BMI nad 30 kg/m², diabetes mellitus 2. typu a poměr aspartataminotransferázy/alaninaaminotransferázy větší než 1 (15, 16).

Většina pacientů s prostou steatózou jaterní nemá žádné symptomy. Poměrně vzácně se vyskytuje pocit přeplněnosti či lehký abdominální

dyskomfort pod pravým obloukem žeberním. Někdy bývá nalézána hepatomegalie. V pozdějších stadiích se objevují typické příznaky, jak je známe u cirhózy jiné etiologie (9).

Na základě výsledků sonografie, computerové tomografie a histologických nálezů z jaterních biopsií se odhaduje, že prevalence NAFLD dosahuje 15 až 39 % (17–20). Podle údajů NHANES III (the National Health and Nutrition Examination Survey) je NAFLD častější u mužů, podle některých studií také u postmenopauzálních žen (12, 21–23). Rizikové faktory asociované s rozvojem NAFLD kromě pohlaví jsou: obezita s BMI > 30 kg/m² s viscerální distribucí tuku a dyslipidemie (14, 24) s hladinami sérových triglyceridů > 2,28 mmol/l (200 mg/dl) provázená nízkou koncentrací HDL cholesterolu. Více než 90 % pacientů s NAFLD vykazuje alespoň jeden znak metabolického syndromu. Pravděpodobnost NAFLD roste s počtem a závažností metabolických rizikových faktorů (25, 26). 30–100 % jedinců s NAFLD je obezných, až 75 % má diabetes mellitus 2. typu či poruchu glukozové tolerance (9, 27–29). Dyslipidemii lze zjistit u 50–92 % a hypertenzi až u 70 % případů (9, 14, 18, 26–28, 30–37). Dyslipidemie je u pacientů s NAFLD obvykle charakterizovaná hypertriglyceridemí a nízkými koncentracemi HDL-cholesterolu (28, 33, 36,

38–39). NAFLD je dnes považována za jaterní manifestaci metabolického syndromu (40).

Diagnóza NAFLD se opírá o vyloučení jiných příčin jaterního poškození (viz výše) včetně abúzu alkoholu. Zlatým standardem zůstává jaterní biopsie, která zároveň odhalí přítomnost zánětu a fibrózy. Ta se však vzhledem k možným rizikům provádí pouze u nejasných případů (41). Histologicky bývá přítomna zpravidla velkokapénková steatóza, balonová degenerace hepatocytů, Malloryho tělíska, smíšený buněčný zánětlivý infiltrát, pericelulární a portální fibróza, nekróza hepatocytů, jaderný glykogen (11, 42). NAFLD je definována jako akumulace tuku přesahující 5 až 10 % hmotnosti jater (11, 40, 43). Ze zobrazovacích metod lze k vyšetření v současné době použít computerovou tomografii, magnetickou rezonanci a sonografii. Tyto metody však obvykle prokážou přítomnost tuku, pokud dosahuje alespoň 30 %. Množství tuku lze neinvazivně kvantifikovat pomocí protonové magnetické rezonanční spektroskopie (44). Uvedené postupy však neuvažují zhodnotit přítomnost zánětu a stupeň fibrózy. K detekci fibrózy je možno využít elastografické zařízení, tzv. FibroScan (40). Dále lze posuzovat jaterní enzymy. Normální hodnoty jaterních enzymů však nevylučují přítomnost NAFLD (45). Zpravidla bývá přítomna mírná elevace aspartataminotransferázy a alaninaminotransferázy, nebo se alespoň jejich hodnoty blíží horní hranici normy (27, 46, 37, 47). Může být též zaznamenáno zvýšení gamaglutamyltransferázy (27, 48), to je ale popisováno častěji u alkoholického poškození jater a onemocnění žlučových cest (9).

Rozvoj NAFLD odráží snahu organismu udržet nízké sérové hladiny volných mastných kyselin. Jaterní steatóza nastává důsledkem porušené rovnováhy mezi množstvím tuku, které je k hepatocytům doručeno (ve formě volných mastných kyselin uvolněných lipolýzou z tukové tkáně (9) nebo hydrolyzou z triglyceridů chylomikronů transportujících dietní tuky) a které se přímo v játrech tvoří, a množstvím tuku, jež je v játrech odbouráváno beta-oxidací volných mastných kyselin či játry secernováno do oběhu ve formě triglyceridů vázaných ve VLDL částicích (49). Vysoká koncentrace volných mastných kyselin má toxické účinky spojené s produkcí prozánětlivých cytokinů včetně TNF alfa. Dochází k aktivaci příslušných molekulárních kaskád (50–53) s rozvojem mitochondriální dysfunkce, oxidačního stresu a peroxidace lipidů v hepatocytárních membránách. (18, 54–58). Patogeneze NAFLD ale dosud není dostatečně prozkoumána. Kromě hromadění tuku v hepatocytech se uplatňují i další faktory – především je to inzulinová rezistence se sníženou

aktivitou inzulinem stimulované tyrozinové kinázy (59). Svou úlohu hraje též leptin (60), indukující defosforylaci inzulinového receptorového substrátu 1 (IRS-1). Volné mastné kyseliny inhibují inzulinem stimulovaný periferní výchyt glukózy (61). TNF alfa způsobuje down-regulaci fosforylace IRS-a snižuje expresi inzulin-dependentního glukozového transportéru Glut4 (62). Na rozvoji NAFLD se dále podílí porucha beta-oxidace mastných kyselin a změna v regulaci PPAR-alfa (63), deficit cholinu, defekt v postprandiální sekreci apolipoproteinu B (64), deficit vitamínu B5, porušená regenerace při depleci jaterního ATP (65), a také nízká koncentrace adiponektinu (66, 67).

Existuje úzký vztah mezi NAFLD a inzulinovou rezistencí. Je známo, že inzulinová rezistence vede k vzniku NAFLD (31, 34, 35, 68). Některé studie (14, 59, 69) nicméně prokazují, že sama NAFLD indukuje rozvoj inzulinové rezistence na hepatální úrovni. Jak NAFLD, tak i inzulinová rezistence se rozvíjejí u jedince na podkladě stejné genetické dispozice. Významně se však uplatňují i faktory zevního prostředí. V podmínkách inzulinové rezistence je vystupňovaná syntéza triglyceridů de novo (70), jež se hromadí v hepatocytech. Současně je abnormálně zvýšena syntéza apolipoproteinu B v játrech provázena nadměrnou produkcí lipoproteinů bohatých na triglyceridy (triglycerides rich lipoproteins, TGRLP), zejména VLDL částic (64, 71). Zároveň není dostatečně suprimována aktivita hormon senzitivní lipázy (HSL), důsledkem čehož se významně zvyšuje lipolýza v periferní tukové tkáni. Množství uvolněných mastných kyselin se následně dostává do jater, kde jsou zabudovány do molekuly triglyceridů, a ty se poté stávají součástí VLDL částic. Důsledkem těchto změn je kromě rozvoje jaterní steatózy nadměrná produkce VLDL-částic do krevního oběhu, vedoucí k hypertriglyceridemii. Inzulinová rezistence navíc inhibuje aktivitu periferní lipoproteinové lipázy (LPL). LPL představuje enzym lokalizovaný na endotelu kapilár, který z cirkulujících TGRLP, zejména z VLDL-částic a chylomikrů, hydrolyzou uvolňuje mastné kyseliny, jež jsou následně využívány v buňkách. Inzulinová rezistence se tak podílí na snížené clearance VLDL-částic s prodloužením jejich plazmatického poločasu, a tím i na nárůstu sérových hladin triglyceridů (29, 72, 73). TGRLP jsou obohacovány o apolipoprotein CIII a apolipoprotein E. Apolipoprotein CIII přispívá rovněž k inhibici LPL. Inzulinová rezistence dále inhibuje oxidaci mastných kyselin (59, 70).

Akumulace tuku v játrech je spjata s aktivací kináz, což vede k poruše IRS1 a IRS2 s následným omezením syntézy glykogenu. Za normálních okolností inzulin suprimuje endogenní produkci

glukózy. Akumulace tuku v játrech naopak potencuje glukoneogenezu (59). Potvrzují to studie využívající metody euglykemického hyperinzulinemického clampu. U pacientů s NAFLD se vyskytuje normální či lehce zvýšená endogenní produkce glukózy nalačno i přes průvodnou hyperinzulinemii. K supresi glukozové produkce u nich nedochází ani při infuzní aplikaci inzulinu; zároveň je snížena utilizace glukózy (46, 74). Samuel et al. zaznamenali, že játra krys krmených 3 dny vysokotučnou stravou vyvinou jaterní inzulinovou rezistenci; k rozvoji periferní inzulinové rezistence však uvedený časový interval nestačí. (59). Tento fakt poukazuje na skutečnost, že játra postižená NAFLD jsou zodpovědná za inzulinovou rezistenci sama o sobě (14).

Je všeobecně známo, že inzulinová rezistence významně přispívá ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku (75). Rovněž NAFLD je spojena s nárůstem kardiovaskulárního rizika, a to dokonce i bez závislosti na inzulinové rezistenci; zároveň též může být asociována s významnějším poškozením jater. Bez ohledu na vyšší BMI zvyšuje přítomnost diabetu 2. typu riziko a stupeň závažnosti NAFLD (35). NAFLD má těsnou asociaci s markery endoteliální dysfunkce a oxidačního stresu (76). Bylo prokázáno, že jedinci s NAFLD mají větší tloušťku intimy-medie (IMT) i častější výskyt aterosklerotických plátů, zejména pak plátů vulnerabilních (77–79). Ateroskleróza koronárních tepen u nich bývá závažnější (80). Přítomnost NAFLD je dále asociována s vyšším rizikem vzniku ischemické choroby srdeční, a to i po adjustaci na tradiční kardiovaskulární rizikové faktory (81, 82). Přítomnost NAFLD signalizuje koexistenci více rizikových faktorů metabolického syndromu a aterosklerózy. Kromě uvedené zvýšené kardiovaskulární mortality vykazují jedinci s NAFLD vyšší riziko mortality celkové (40, 83) a mortality spojené s onemocněním jater.

Prevence NAFLD se soustředí na zamezení vzniku a progresu obezity a inzulinové rezistence. Zahrnuje pravidelnou přiměřenou pohybovou aktivitu aerobního charakteru a racionální přístup ke stravovacím zvyklostem. V tomto směru je potřeba celoživotně motivovat pacienty a zároveň se při jejich vyšetřování zaměřovat na detekci faktorů souvisejících s metabolickým syndromem. U jedinců s diabetem a obezitou je třeba alespoň jednou ročně vyšetřit jaterní soubor. Při zvýšení jaterních testů je nutno vyloučit alkoholový abúzus a další možné příčiny včetně hepatitidy a doplnit sonografické vyšetření jater.

V současné době neexistují obecná doporučení pro léčbu NAFLD. Výsledky dosavadních studií přinášejí jen parciální a často rozporuplné údaje.

Obecně jsou akceptovatelné terapeutické postupy respektující patofyziologii rozvoje NAFLD, a to sice snížení inzulinové rezistence s redukcí hmotnosti a s intervencí rizikových faktorů metabolického syndromu, a dále též využití hepatoprotektivního účinku antioxidantů. Tento přístup vychází z teorie „dvojitý úder“ (two-hit theory), podle které jsou to právě volné kyslíkové radikály a oxidační stres s peroxidací lipidů, jež se uplatňují v přechodu prosté jaterní steatózy v závažnější formy NAFLD. Ke korekci inzulinové rezistence jsou nezbytná režimová opatření s úpravou stravovacích návyků a se zvýšením fyzické aktivity pravidelným aerobním cvičením. Pozvolná racionální redukce hmotnosti snižuje procentuální objem tuku i fibrózy v játrech, vede též k poklesu zánětlivé infiltrace a k ústupu nekrotických změn. Zároveň dochází k poklesu transamináz. Podle Palmera 1 % úbytek tělesné hmotnosti snižuje hladinu alaninaminotransferázy o 8,1 % (68, 84, 85, 86). O regresi jaterní steatózy v důsledku užívání antiobezitik typu orlistat a sibutramin existuje dosud poměrně málo důkazů z nepříliš velkých studií, nicméně jejich data poukazují na snížení aktivity transamináz (87). Využit lze též bariatrické chirurgie, která je díky svým pozitivním metabolickým dopadům dnes často výstižně označovaná za chirurgii metabolickou (88). Je však nutno připomenout, že při náročných a rozsáhlých bariatrických výkonech bylo opakovaně popsáno určité procento jaterního selhání (3–7). V léčbě NAFLD se mohou uplatnit léky využívané v terapii dyslipidemií a diabetu: Vedle snížení koncentrací triglyceridů lze podáváním omega-3 nenasycených mastných kyselin dosáhnout poklesu jaterních transamináz, gama-glutamyltransferázy a zároveň i snížení stupně jaterní steatózy (89). Atorvastatin kromě známého příznivého vlivu na koncentraci cholesterolu vede k redukcí jaterní steatózy, rovněž provázené poklesem transamináz (90). Výsledky léčby fibráty nejsou přesvědčivé (36, 91). Metformin snižuje jaterní steatózu, zánětlivou infiltraci i podíl fibrózy (92). Thiazolidindiony, využívané rovněž v léčbě diabetu 2. typu, zvyšují citlivost (nejen) hepatocytů k inzulinu, snižují hodnoty transamináz, způsobují mírnou regresi steatózy, zánětu a nekrózy v játrech (93). Nežádoucím účinkem je však ukládání triglyceridů v periferní tukové tkáni. Ursodeoxycholová kyselina má protizánětlivé, imunomodulační, membrány stabilizující, cytoprotektivní a antiapoptotické vlastnosti. Existují studie, prokazující její vliv na snížení hodnot jaterních enzymů i na redukcí jaterní steatózy (91). Naproti tomu jiní autoři ve skupině s ursodeoxycholovou kyselinou popsali zlepšení, které statisticky odpovídalo kontrolní placebové větvi (94–95). Jistý význam

v léčbě NAFLD je připisován vitaminu E, který vedl jak k poklesu jaterních enzymů, tak i ke zlepšení histologického nálezu (96). V jiných studiích však snížení koncentrací sérových aminotransferáz nebylo provázeno odpovídajícím histologickým korelátem (97). Methylxantin pentoxifylin inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů, zejména TNF alfa. Příznivé výsledky s částečnou redukcí jaterní steatózy, fibrózy a zánětu byly však rovněž popsány pouze v malých studiích (98).

Shrnutí: NAFLD je poměrně časté, nicméně dosud podceňované onemocnění naší populace, často spojené s inzulinovou rezistencí. Svou přítomností signalizuje zvýšené kardiovaskulární riziko u postiženého jedince. Může rezultovat v závažné postižení jater. V současné době zůstává při léčbě NAFLD jediným racionálním přístupem komplexní intervence metabolického syndromu a všech kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Doporučení

V rámci prevence NAFLD je nutno celoživotně pacienty vést k zamezení vzniku obezity pravidelnou pohybovou aktivitou a racionálním přístupem ke stravovacím zvyklostem. Při vyšetřování pacientů je třeba se zaměřovat na detekci faktorů souvisejících s metabolickým syndromem. U jedinců s diabetem a obezitou je třeba alespoň jednou ročně vyšetřit jaterní soubor. Při zvýšení jaterních testů je nutno vyloučit alkoholový abúzus a další možné příčiny včetně hepatitidy a doplnit sonografické vyšetření jater.

Literatura

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434–438.
- Powell EE, Searle J, Mortimer R. Steatohepatitis associated with limb lipodystrophy. *Gastroenterology* 1989; 97: 1022–1024.
- Peters RL, Gay T, Reynolds TB. Post jejunoileal-bypass-hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1975; 63: 318–331.
- Cairns SR, Kark AE, Peters TJ. Raised hepatic free fatty acids in a patient with acute liver after gastric surgery for morbid obesity. *J Clin Pathol* 1986; 39: 647–649.
- Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 775–779.
- Caldwell SH, Hespdenheide EE. Subacute liver failure in obese women. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2065–2069.
- Cairns SR, Kark AE, Peters TJ. Raised hepatic free fatty acids in a patient with acute fatty liver after gastric surgery for morbid obesity. *J Clin Pathol* 1986; 39: 647–649.
- McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathology and treatment. *Brit J Diabetes Vasc Dis* 2006; 6: 251–260.
- Angulo P. Mechanisms of Disease. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–1231.
- Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(10): 3010–3014.

- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202–1219.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74–80.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844–1850.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30(6): 1356–1362.
- Fassio E, Álvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820–826.
- Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27: 142–149.
- Malnick SDH, Beergabel M, Knobler H. Non-alcoholic fatty liver: a common manifestation of a metabolic disorder. *QJM* 2003; 96: 699–709.
- Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, et al. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992; 27(4): 521–528.
- Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, et al. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 109–113.
- Di Bisceglie AM. Nonalcoholic liver disease: an emerging view of its significance and management, mdscape. <http://www.medscape.com/viewarticle/434535>.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 960–967.
- Browning J, Szczepaniak L, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387–1395.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopar S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126: 137–145.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
- Araya QAV, Valera MJM, Contreras BJ, et al. Glucose tolerance alterations and frequency of metabolic syndrome among patients with non alcoholic fatty liver disease. *Rev Med Chil* 2006; 134(9): 1092–1098.
- Voarava B, Stefan N, Lindsay RS, et al. High Alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1889–1895.
- Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, et al. Fatty liver – an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999; 92: 73–79.
- Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet. Med* 2005; 22: 1129–1133.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103–1109.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450–455.
- Marceau S, Biron S, Hould S, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513–1517.
- Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 129–134.

34. Jick SS, Stender M, Myers MW. Frequency of liver disease in type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care* 1999; 22: 2067–2071.
35. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1349–1355.
36. Adams LA, Lindor KD. Treatment of hyperlipidemia in nonalcoholic fatty liver disease: fat for thought. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 127–128.
37. Ciba I, Widhalm K. The association between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in 20 obese children and adolescents. *Acta paediatrica* 2007; 96: 109–112.
38. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000; 132(2): 12–17.
39. Brouwers MC, van Greevenbroek MM, Vermeulen VM, et al. Five-year follow-up of waist circumference, insulin and ALT levels in familial combined hyperlipidaemia. *Clin Sci* 2007; 113(9): 375–381.
40. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 2–12.
41. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3): 745–750.
42. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo ME, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 172–179.
43. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity. An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106–1110.
44. Thomsen C, Becker U, Winkler K, et al. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1994; 12: 487–495.
45. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver A novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2008; 28(1): 27–38.
46. Banerji MA, Buckley MC, Chaiken RL, et al. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black men with NIDDM. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(12): 846–850.
47. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007; 53(4): 686–692.
48. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes. *Diabetes care* 2005; 28(7): 1757–1762.
49. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753–4761.
50. Yin M, Wheeler MD, Kono H, et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999; 117: 942–952.
51. Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343–350.
52. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liv Dis* 2001; 21: 27–41.
53. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors p55 + p75 in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001; 34: 1158–1163.
54. Letteron P, Fromenty T, Terris B, et al. Acute and chronic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996; 24: 200–208.
55. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128–133.
56. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183–1192.
57. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, et al. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 57–69.
58. Leclercq IA, Farrell GC, Field J, et al. CYP2E1 and CYP4A as microsomal catalysts of lipid peroxides in murine non-alcoholic steatohepatitis. *J Clin Invest* 2000; 105: 1067–1075.
59. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem* 2004; 279: 32345–32353.
60. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185–1188.
61. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10.
62. Hotamisligil GS, Peraldi S, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665–668.
63. Fan C-Y, Pan J, Usuda N, Yeldandi AV, et al. Steatohepatitis, spontaneous peroxisome proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA oxidase: implications for peroxisome proliferator-activated receptor alpha natural ligand metabolism. *J Biol Chem* 1998; 273: 15639–15645.
64. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, et al. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2002; 35(4): 898–904.
65. Cortez-Pinto H, Chatham J, Chacko VP, et al. Alterations in liver ATP homeostasis in human nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *JAMA* 1999; 282: 1659–1664.
66. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, et al. Plasma Adiponectin in Nonalcoholic Fatty Liver Is Related to Hepatic Insulin Resistance and Hepatic Fat Content, Not to Liver Disease Severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3498–3504.
67. Pagano C, Soardo G, Esposito W, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(1): 113–118.
68. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(3): 603–608.
69. Schattenberg JM, Wang Y, Singh R, et al. Hepatocyte CYP2E1 overexpression and steatohepatitis lead to impaired hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280(11): 9887–9894.
70. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114: 147–115.
71. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, et al. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95(1): 158–166.
72. Howard BV. Insulin resistance and lipid metabolism. *Am J Cardiol* 1999; 84: 28J–32J.
73. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 494–500.
74. Comert B, Mas MR, Erdem H, et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 353–358.
75. Deprés JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952–957.
76. Musso G, Gambino R, Bo S, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 562–568.
77. Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72–78.
78. Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J* 2008; 72(4): 618–625.
79. Brea A, Mosquera D, Martín E, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1045–1050.
80. Alper AT, Hasdemir H, Şahin S, et al. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36: 376–81. http://www.tkd.org.tr/english.asp?pg=dergi/dergi_content&plng=eng&id=1708&dosya=166.
81. Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, et al. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 437–443.
82. Meisinger C, Döring A, Schneider A, et al. KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis*. 2006; 189(2): 297–302.
83. Adams LA, Lymp J, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–121.
84. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222–226.
85. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408–1413.
86. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647–1654.
87. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(5): 639–644.
88. Blackburn GL, Mun EC. Effect of weight loss surgeries. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 371–379.
89. Capanni M, Calella F, Biagini MR, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(8): 1143–1151.
90. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, et al. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(11): 1643–1647.
91. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464–1467.
92. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893–894.
93. Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519–525.
94. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713–718.
95. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39(3): 770–778.
96. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1667–1672.
97. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734–738.
98. Adams LA, Zein CO, Angulo P, et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12): 2365–2368.

MUDr. Dagmar Jackuliaková
 III. interní klinika FNOL
 I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
dajack@centrum.cz
