

Nealkoholická steatohepatitida, možnosti diagnostiky keratinovými fragmenty a léčba

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.¹, MUDr. Veronika Příbramská²

¹Interní klinika Lékařské fakulty Ostravské Univerzity Ostrava a FN Ostrava

²Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno

Nealkoholická steatohepatitida je chorobou, která má stejný histologický nálezn jako hepatitida alkoholická (nálezn steatózy, lobulárního zánětu a fibrotických změn) u nemocných s příjmem alkoholu menším nežli 20 g etanolu za den. Vzhledem k možnosti přechodu do jaterní cirhózy, včetně vzniku hepatocelulárního karcinomu, se stává velkým zdravotním problémem a je intenzivně studována. V patofyziologii hraje důležitou roli inzulinová rezistence a tato choroba je součástí metabolického syndromu. Přesná neinvazivní diagnóza je v současné době nemožná a velmi nadějnou metodikou se jeví stanovování keratinových fragmentů. Změna životního stylu a redukce váhy je nyní jedinou efektivně doporučenou léčbou.

Klíčová slova: nealkoholová steatohepatitida (NASH), nealkoholové ztukovatění jater (NAFLD), kreatinové fragmenty, inzulinová rezistence, metabolický syndrom.

Nonalcoholic steatohepatitis, possibilities of diagnosis and treatment of keratin fragments

Fatty liver disease that develops in the absence of alcohol abuse is increasingly recognised as a major health burden. Non-alcoholic steatohepatitis is disease that histologically mimics alcoholic hepatitis. The diagnostic criteria continue to evolve and rely on the histologic findings of steatosis, hepatocellular injury including lobular inflammation and the pattern of fibrosis in patients with minimal intake of ethanol (< 20 g ethanol/day). Recently has been studied extensively as it is relatively frequent, and might lead to the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The pathophysiologic basis is thought to be insulin resistance and this disease is considered to be the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Exact non-invasive diagnosis is difficult and studies with keratin fragments seems to be promising. Weight loss is up to now the only effective treatment.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, keratin fragments, insulin-resistance, metabolic syndrome.

Med. praxi 2011; 8(7 a 8): 321–324

Nealkoholická steatohepatitida (nonalcoholic steatohepatitis – NASH) je termín užívaný k popisu klinické jednotky u nemocných bez abúzu alkoholu, u kterých je nicméně biotický nálezn stejný jako u nemocných s alkoholickou steatohepatitidou. Jaterní léze podobající se alkoholické steatohepatitidě u pacientů bez větší konzumace alkoholu byla poprvé popsána v roce 1980 Ludwigem (1). Definice nealkoholického ztukovatění jater (nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD) a NASH není přesně vymezená ani všeobecně přijatá, podle konference americké asociace pro studium jaterních chorob (AASLD) věnované NASH pořádané v Atlantě v USA roku 2002 je za NAFLD považována akumulace tuků v jaterních buňkách přesahující 5–10 % hmotnosti jater, a to u pacientů bez významné konzumace alkoholu (< 20 g etanolu/den). V případě NASH jsou již přítomny známky lobulárního zánětu a perivenulární a portální fibrózy. NAFLD tedy zahrnuje jak prostou steatózu jater, tak NASH (2). V současnosti je považována za nejčastější chronické a progresivní jaterní onemocnění se vztahem k jaterní cirhóze, jaternímu selhání i k hepatocelulárnímu karcinomu. V literatuře je

uváděna prevalence v severoamerické populaci až 7,3 %, v České republice známa není.

Vzhledem ke vztahu mezi NAFLD a rizikovými faktory aterosklerózy, jakými jsou diabetes mellitus 2. typu, obezita centrálního typu a hypertenze, je NAFLD často chápána jako jaterní komponenta metabolického syndromu (syndromu inzulinové rezistence) a tato těsná asociace ukazuje na podobné etiopatogenní faktory.

Vývoj choroby není k relativně nedávnému popisu této nozologické jednotky zcela jasný, doposud bylo poměrně málo nemocných dlouhodobě sledováno. NASH byla obecně pokládána za poměrně stabilní chorobu s lepší prognózou nežli alkoholická steatohepatitida. Dle populační studie v USA však měli nemocní s NAFLD mírně nižší přežití nežli předpokládané přežití obecné populace (standardized mortality ratio 1,34, 95 % CI 1,00–1,76) (3). Vyšší mortalita byla spojena s vyšším věkem, poruchou glukózové tolerance a jaterní cirhózou. Recentní švédská studie s podobnými výsledky (NAFLD, resp. NASH, standardized mortality ratio 1,69, resp. 1,86) byla publikována v loňském roce (4). Navíc může být NASH závažnou příčinou kryp-

togenní cirhózy, především u starších, obézních žen s diabetem mellitem 2. typu (5). Jde tedy o chorobu, která je vzhledem ke zvyšujícímu se výskytu v populaci poměrně závažná, zvláště s přihlédnutím ke zcela recentním studiím prokazujícím vyšší riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu u nemocných s NASH (6).

Etiopatogeneze

NAFLD je obvykle spojen s nepoměrem mezi energetickým příjmem a výdejem (tj. nadměrným příjmem potravy a nedostatkem fyzické aktivity), nicméně důležité jsou i genetické predispozice. NAFLD i NASH představují součást metabolického syndromu (syndromu inzulinové rezistence), který je dle WHO definován jako porucha metabolismu glukózy (tedy diabetes nebo hyperglykemie nalačno nebo patologický glukózový toleranční test nebo průkaz inzulinové rezistence clampovou studií) při současné přítomnosti alespoň dvou následujících faktorů: poměr obvodu pasu a boků u ženy > 0,85, u muže > 0,9; hladina sérových triglyceridů > 1,75 mmol/l nebo sérový HDL-cholesterol < 0,09 mmol/l u muže a < 1,0 mmol/l u ženy; krevní tlak > 140/90 mmHg; albuminu-

rie > 20 µg/min nebo poměr albumin/kreatinin > 30 mg/g (7). Nemocní s metabolickým syndromem mají asi dvakrát vyšší pravděpodobnost zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT) nevysvětlitelnou průkazem virové hepatitidy, hemochromatózy či zvýšenou konzumací alkoholu. U pacientů s metabolickým syndromem prokážeme při sonografickém vyšetření steatózu častěji než u zdravých osob a přibližně 40 % mužů a 26 % žen s metabolickým syndromem má sonograficky patrnou steatózu jater.

Metabolické studie na zvířatech i v humánní medicíně spojují viscerální typ obezity s jaterní steatózou. Vznik NASH však na počátku nemusí provázet viscerální obezita, ale jsou přítomny některé rysy inzulinové rezistence (zvýšená tvorba VLDL a vysoký obrát triacylglycerolů v játrech), se kterou je NASH úzce spojen (8, 9). Dochází k nedostatečné β-oxidaci volných mastných kyselin v jaterních mitochondriích, což přispívá k lipoperoxidaci, mitochondriální dysfunkci a zvýšené tvorbě cytokinů. Je zvýšen leptin, TNF-α a rezistin, ale snížen adiponektin (10).

Diagnostika

Diagnostika prosté steatózy je poměrně snadná, odlišení NASH od steatózy je však stále obtížné.

Klinický obraz je nevýrazný, většinou asymptomatický. Někdy bývají přítomny pocity plnosti, tlaky v pravém podžebří, slabost, nález hepatomegalie. V laboratorním nálezu známky metabolického syndromu (elevace sérových lipidů – zejména triacylglycerolů, vyšší glykemie nalačno), mnohdy elevace aminotransferáz (více zvýšena hodnota ALT, poměr aspartátaminotransferázy/AST: ALT je spíše < 1). Zobrazovací metody spolehlivě diagnostikují steatózu, odlišení od steatohepatitidy není sonograficky ani CT či MR jater možné. Lepší možností je vyšetření elasticity jaterní tzv. FibroScan, ale ani toto není mnohdy validní.

Zlatým standardem diagnostiky NASH a jejího odlišení od prosté steatózy je jaterní biopsie. Její indikace je však mnohdy obtížná; jde o invazivní zákrok s možnými komplikacemi, navíc u nemocných, kteří nemají doposud výrazné obtíže. Nevýhodou je i poměrně značná variabilita interpretací nálezu a cena.

Proto se stále hledají neinvazivní markery jaterní fibrózy. Optimální neinvazivní marker by měl být pro játra specifický, neměl by být ovlivňován poškozením jaterních či renálních funkcí a měl by měřit aktivitu ukládání či naopak degradace extracelulární matrix. Důležitá je pochopitelně i cena.

Doposud se v klinice užívají především tzv. nepřímé testy, které ukazují více poruchu jaterních funkcí a při přímém hodnocení fibrózy nejsou příliš přesné; přímé testy, které odrážejí přímo produkty extracelulární matrix, jsou podstatně komplikovanější a doposud méně klinicky využitelné. V této oblasti jsou využívány především více či méně komplikované kombinace různých ukazatelů. Mezi poměrně jednoduché patří APR Index (ALT ku trombocytům), další jsou kombinace řady laboratorních i klinických markerů (Fib-3, Hepascore, FibroMeter). Validním a v mnoha případech řazeným na roveň jaterní biopsie je FibroTest, který poměrně komplikovaným vzorcem hodnotí mimo bilirubinu, ALT a gamma-glutamyl transpeptidázy i alpha-2-macroglobulin, haptoglobin a apolipoprotein A1 (11).

Stále však chybí jednoduchý ukazatel. Do budoucna jsou nadějně pokroky v oblasti molekulární biologie, především možnost stanovování exprese proteinů a jejich interakcí. Z ukazatelů zvýšeného ukládání extracelulární matrix tak jsou kandidátními produkty, např. prokolagen IC, prokolagen III N, tenascin či tkáňový inhibitor metaloproteinázy TGF beta. Z ukazatelů zvýšeného odstraňování matrix potom prokolagen IV C, prokolagen IV N, kolagen IV či undulin (12).

Zajímavou novou možností, která se v oblasti neinvazivního stanovení fibrogenyzy v poslední době nabízí, je vyšetření keratinů a keratinových fragmentů. Keratin patří mezi nejhojnější proteiny v epitelální tkáni, v buňkách tvoří intermediární filamenta, která se podílejí na vzniku buněčné kostry. U lidí je známo více než 50 keratinových bílkovin, dělených do subtypů I a II. Z hepatologického hlediska je důležité, že v hepatocytech je výjimečně jednoduchá keratinová síť, která se sestává jen z keratinu K8/K18. Vzhledem k této své lokalizaci a buněčné specifičnosti jsou především K8/K18 slibnými sérologickými ukazateli jaterního poškození. V průběhu apoptózy jsou tyto keratiny štěpeny caspasami za vzniku neoepitopů cytokeratinu 18, nazývaným M30 antigen. Monoklonální protilátka M30 je schopna specificky tento antigen detekovat. Je velmi důležité, že tento antigen je specifický pro apoptózu a není detekovatelný ve vitálních či nekrotických buňkách (13).

V poslední době bylo publikováno několik prací s těmito protilátkami specificky rozeznávajícími apoptotické K8/K18 fragmenty (M30 a Asp237 protilátky). CK 18 fragmenty byly prokazatelné u nemocných s nealkoholickou steatohepatidou a fibrotickými změnami již v časně fázi choroby. V podobné skupině nemocných měly hladiny protilátek M30 vysokou senzitivitu

v rozlišení mezi počínající a pokročilou fibrózou, tj. mezi steatózou a NASH. V tuto chvíli se zdá, že stanovení těchto fragmentů je do budoucna jednou z nejnadějnějších možností v neinvazivním hodnocení jaterní fibrózy (14, 15, 16).

Diferenciální diagnostika

Je nutné vyloučit pravidelnou konzumaci alkoholu, tedy > 20 g/den (u mužů se někdy udává povolená hodnota vyšší – 30 g/den), pomocí může střední objem erytrocytů, gamaglutamyltransferáza, stanovení CDT (poměr bezsacharidového transferinu k celkovému transferinu, při hodnotách nad 1,3 jednoznačně svědčí pro nedávnou konzumaci alkoholu, do cca jednoho týdne), avšak při konzumaci do 40–60 gramů denně není ani tento parametr zcela spolehlivý. Přínosná může být i informace rodiny, a je nutné podotknout, že alkoholici často nepovažují za nebezpečný alkohol pivo.

Léčba

Základem léčby jsou dietní a režimová opatření – ovlivnění inzulinové rezistence redukcí váhy, zvýšením tělesné aktivity, resp. farmakoterapií obezity.

Zásadní je změna životního stylu. Pozvolná redukce váhy a zvýšení pohybové aktivity vede ke snížení obsahu tělesného tuku, zmenšení steatózy a snížení inzulinové rezistence. Redukce váhy vede k poklesu aktivity aminotransferáz, k úbytku obsahu tuku v jaterní tkáni a co je nejdůležitější, i ke zlepšení histologického nálezu (17). V tuto chvíli není žádná další léčba NASH srovnatelně účinná s redukcí váhy a úpravou životního stylu. Z klinické praxe je však známo, že dosáhnout těchto cílů je nesnadné, adherence k restriktivnímu způsobu života je omezená a dosud jedinou léčbou obezity s prokazatelným dlouhodobým efektem představuje bariatrická chirurgie či v poslední době preferované endoskopické zavedení žaludečních balónů (18). Nejsou vhodné diety s velmi významným omezením energetického příjmu, při jejich dodržování byla prokázána vyšší zánětlivá odpověď jater a nárůst fibrózy. Rozumné se zdá omezení energetického příjmu na 30–35 kcal/kg/den s cílem zredukovat váhu o 10 % v průběhu šesti měsíců. Přesné složení diety nebylo blíže zkoumáno, obecně je doporučováno snížení příjmu sacharidů a zvýšený podíl mono- a polynenasycených mastných kyselin. Velkým problémem dietních opatření je velmi nízká a časově omezená compliance nemocných.

Medikamentózní léčba obezity je zatím stále rozporuplná, vždy musíme myslet na její mož-

né nežádoucí účinky. Dle pilotní šestiměsíční studie s orlistatem došlo ke zlepšení steatózy i fibrózy jater, nicméně recentní studie pozitivní vliv medikamentózní léčby ve srovnání s prostou dietou neprokázaly (19). Sibutramin vedl k poklesu sérových transamináz. Problémem těchto studií je jednak malý počet zařazených nemocných a jednak chybí histologický průkaz stupně jaterního postižení.

Ani hypolipidemia nepřinesla významný obrát k léčebnému přístupu. Užívání statinů u nemocných se zvýšenými jaterními testy bývalo považováno za rizikové a bývá obava z poškození jater. Již před několika lety však byla publikována metaanalýza 13 studií s více než 49 000 pacienty, která prokázala, že pravastatin, lovastatin, a simvastatin v nízkých či středních dávkách nevedou k signifikantnímu riziku abnormalit v jaterních testech (20). V recentně publikované studii "Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation" (21) bylo prokázáno, že léčba statiny snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a i u nemocných s mírně zvýšenými jaterními testy tyto zlepšuje. U nemocných, kteří mají méně než trojnásobně zvýšenou hladinu sérových transamináz, je možno statiny (s pravidelným sledováním transamináz) bez obav podat a lze předpokládat jejich dobrý efekt. Proto u pacientů, u nichž je indikována léčba statinem, kteří mají vysokou koncentraci cholesterolu a triglyceridů a je zvýšená pravděpodobnost vzniku steatózy jater vzhledem k poruše metabolismu lipidů, by podávání statinů nemělo být přerušeno. Jejich efekt na vlastní jaterní poškození u této skupiny nemocných je však stále nejasný – atorvastatin vedl ke snížení konečných produktů glykace a mírnému poklesu transamináz, nicméně ke klinickému doporučení je stále daleko (22). Také fibráty by mohly mít teoreticky dobrý efekt, neboť jsou agonisty PPAR- α receptorů, které zvyšují expresi genů kódujících enzymy oxidace vanilmandlové kyseliny v mitochondriích, peroxizomech a mikrozomech. Ve zvířecím modelu nebyl bohužel příznivý efekt v histologickém nálezu potvrzen a i v klinice jejich podání neovlivnilo biochemickou ani histologickou aktivitu.

Vzhledem k tomu, že klíčovou roli v patogenezi hraje porucha inzulínové rezistence a centrální obezita, byla vkládána očekávání do látek zvyšujících citlivost tkání na inzulín. Zkoumán byl metformin, rosiglitazon a antioxidanty, např. vitamin E. Metformin zvyšuje senzitivitu na inzulín tím, že aktivuje pyruvátkinázu v mitochondriích a následně redukuje steatózu jater. Signifikantní zlepšení histologického nálezu však prokázá-

no nebylo a u pacientů bez diabetu se léčba metforminem nedoporučuje. Slibnou skupinou léků se zdají tiazolidindiony – agonisté PPAR- γ receptorů, které zlepšují senzitivitu na inzulín a mají protizánětlivé a antifibrotické účinky. Mimo původně užívaný rosiglitazon byl v poslední době v této indikaci užíván především pioglitazon (23), který v kombinaci s vitaminem E zlepšuje steatózu jater (ubývá balonovitých buněk a Malloryho tělísek) (24). Tyto preparáty však mají i řadu nežádoucích účinků, včetně potenciální hepatotoxicity. Proto i při této léčbě nutno sledovat aktivitu jaterních testů a event. léčbu včas ukončit. V posledních letech jsou navíc diskutovány také nežádoucí účinky tiazolidionů na kardiovaskulární systém a obecně se u nemocných bez diabetu nedoporučují. Recentní multicentrická studie bohužel neprokázala přímý pozitivní efekt pioglitazonu na ukazatele buněčného poškození (25).

U nemocných s metabolickým syndromem je důležitá léčba hypertenze, která by také mohla teoreticky snížit možnost vzniku NASH. ACEI dokáží ovlivněním inzulínové senzitivity omezit incidenci diabetu. Blokátory receptoru pro angiotenzin II zvyšují diferenciaci adipocytů, tak snižují ektopické ukládání tuku do svalové tkáně a zvyšují citlivost na inzulín. Angiotenzin má lokálně profibrotické účinky na hvězdčovitě buňky ve zvířecím modelu cirhózy.

Z tzv. hepatoprotektiv je naděje vkládána do kyseliny ursodeoxycholové, která by měla snížit aktivitu transamináz, zlepšit histologický obraz steatózy a snížit sérologické markery fibrogeny. V randomizované studii publikované roku 2004 však po dvou letech podávání nebyl příznivý efekt léčby na histologický obraz steatózy prokázán. Otázkou je však množství podávané kyseliny ursodeoxycholové, proto v současnosti probíhá řada dalších podobných studií snažících se nalézt právě optimální dávkovací schéma (26).

Zajímavou roli v léčbě NASH mohou hrát probiotika, neboť bakteriální přerůstání a s ním opět související vzestup prozánětlivých cytokinů jsou důležitým etiopatogenetickým mechanismem NASH (27), a právě toto mohou probiotika ovlivnit. Klinické studie v této oblasti zatím chybějí, ale v mnoha laboratorních studiích již byl příznivý vliv probiotik popsán. Především podávání probiotika VSL# 3 zlepšilo na zvířecím modelu myši s nealkoholickou jaterní steatózou histologický obraz stupně poškození jaterního parenchymu, snížila hladinu AST i ALP, rozvoj inzulínové rezistence a došlo k poklesu obsahu celkových mastných kyselin v játrech (22, 28,

29). V Cochrane Library Review však není v tuto chvíli doporučení k podání probiotik v této indikaci a jsou požadovány další klinické studie (30). V současné době probíhají dvě klinické studie s probiotiky v Hong Kongu a v Izraeli a lze doufat, že jejich výsledky budou povzbuzivé.

Závěr

Vzhledem k tomu, že nealkoholická steatohepatitida je považována za nejčastější příčinu náhodné elevace jaterních enzymů v Evropě i v USA, a je součástí metabolického syndromu, bude se pravděpodobně vyskytovat stále častěji. Ve vlastní léčbě je jednoznačně neúčinnější redukce váhy dosažená změnou životního stylu, která zlepšuje i histologický nálezu. Ostatní medikamentózní léčba je stále užívána spíše v klinických studiích a jednoznačné doporučení jakéhokoli preparátu není v současné době možné. Nicméně je stále nutné na tuto jednotku myslet, u obézních pacientů monitorovat pravidelně hladiny jaterních testů, dbát na primární prevenci v rozvoji metabolického syndromu, připomínat pacientům nutnost dodržovat pravidelnou životosprávu, omezovat příjem živočišných tuků, zvýšit příjem vlákniny, zeleniny a ovoce, a samozřejmě pohybovou aktivitu (vhodné je plavání, rychlejší chůze, jízda na kole). Dále je nutná časná diagnostika a léčba diabetu, stejně tak pravidelné kontroly krevního tlaku a lipidového souboru. Farmakologická léčba přidružených komplikací syndromu inzulínové rezistence musí být prováděna s ohledem na pokročilost případné přidružené jaterní poruchy.

*Práce podpořena grantem IGA
Ministerstva zdravotnictví č. NS/9868-4.*

Literatura

1. Ludwig TR, Viggiano DB, McGill, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434–438.
2. Brent A. Neuschwander T, Stephen H, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; 37(5): 1202–1219.
3. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; 129: 113–121.
4. Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology 2010; 51: 595–602–608.
5. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29: 664–669.
6. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010; 51: 1972–1979.
7. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999.

8. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844–1850.
9. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183–1192.
10. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(4): 672–690.
11. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, et al. Diagnostic and prognostic values of non-invasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 97–105.
12. Tajmer P. Fibróza jater. S. 35–46. In: Špičák J. *Novinky v gastroenterologii a hepatologii*. Grada 2008.
13. Ueno T, Toi M, Linder S. Detection of epithelial cell death in the body by cytokeratin 18 measurement. *Biomed Pharmacother* 2005; 59(Suppl 2): S359–S362.
14. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072–1078.
15. Yilmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, et al. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 837–844.
16. A Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, et al. A Novel Diagnostic Biomarker Panel for Obesity-related Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Obesity Surgery 2008; 11(18): 1430–1437.
17. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51(1): 121–129.
18. Machytka E. Současné možnosti endoskopické terapie obezity. *Int Med* 2007; 9(5): 237–239.
19. Goodman A. Orlistat provides no improvement over diet alone for steatohepatitis. *Hepatology* 2009; 49: 80–86.
20. de Denu S, Spinler SA, Kristin Miller K, Peterson AM. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004; 24(5): 584–591.
21. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: A post hoc analysis. *Lancet* 2010; DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X. <http://www.thelancet.com>.
22. Esposito E, Iacono A, Bianco G, Autore G, Cuzzocrea S, Vajro P, Berni Canani R, Calignano A, Mattace Raso G, Meli R. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr* 2009; 139(5): 905–911.
23. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297–2307.
24. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1107–1115.
25. Ratzliff V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100–110.
26. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17(12): 713–718.
27. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis *Diabetes Care* 2004; 27: 2057–2066.
28. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics Improve High Fat Diet-induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance by Increasing Hepatic NKT cells. *J Hepatol* 2008; 49(5): 821–830.
29. Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, Petrascu J, Kodys K, Mandrekar P, Szabo G. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice. *Hepatology* 2009; 49(3): 989–997.
30. Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005165.
31. Kimura Y, Hyogo H, Yamagishi S, et al. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *J Gastroenterol* 2010; 45(7): 750–757.

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2011

Článek přijat k publikaci: 27. 4. 2011

prof. MUDr. Jan Lata, CSc.
Interní klinika Lékařské fakulty Ostravské
Univerzity v Ostravě a FN Ostrava
Sylabova 19, 703 00 Ostrava
jan.lata@osu.cz

