

Mimojaterní projevy NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease, nealkoholové postižení jater při steatóze). Jde o příčinnou souvislost?

prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.¹, MUDr. Květoslava Aiglová, Ph.D.¹, MUDr. et Mgr. Drahomíra Vrzalová¹, MUDr. Renáta Aiglová², MUDr. Michal Konečný, Ph.D.¹, doc. MUDr. Vlastimil Procházka, Ph.D.¹

¹II. interní klinika – gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc

²I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc

Článek přehledně pojednává o NAFLD a vztahu k mimojaterním onemocněním. Jde o širokou problematiku, která bude vyžadovat detailní došetření v dalších studiích, které by měly objasnit, zda jde o koincidenci nebo příčinnou souvislost. Silné důkazy pro takový vztah jsou u chorob kardiovaskulárních a T2DM. Hypoteticky se o takovém vztahu uvažuje u chorob ledvin, kolorektálního karcinomu, u některých endokrinopatií, u syndromu spánkové apnoe, u osteoporózy, event. u dalších nemocí.

Klíčová slova: NAFLD/ NASH, steatóza, steatohepatitida, mimojaterní projevy, NAFLD/NASH.

Extrahepatic complication of nonalcoholic fatty liver disease. Is it a causal association?

The aim of this article is to compare the relationship between NAFLD and extrahepatic diseases. This topic needs to be exactly examined in futural studies, which should clarify this relationship. Nevertheless, strongly association between NAFLD as a independent risk factor in causality of cardiovascular disease and T2DM was confirm. On the level of hypothesis is relationship between colorectal cancer, some kidney diseases, some endocrinopathies, osteoporosis end syndrom of sleeping apnoe.

Key words: NAFLD/NASH, steatosis, steatohepatitis, extrahepatic complication.

Úvod

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), typicky existující v sociálním prostředí s poruchou metabolismu, zahrnuje obezitu, zejména viscerální, inzulinovou rezistenci, poruchu tolerance cukrů a dyslipidemii. Onemocnění je charakterizované akumulací triacylglycerolů (TG) v hepatocytech u osob bez významné konzumace alkoholu, tj. ne větší než 20 g etanolu/den. Zahrnuje spektrum stavů od prosté steatózy přes nealkoholovou steatohepatitidu a fibrózu až po jaterní cirhózu, včetně komplikací, event. vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC). NASH (nealkoholová steatohepatitida – non-alcoholic steatohepatitis), představující asi 10–20% NAFLD, se od prosté steatózy liší přítomností lobulárního zánětu a perivenulární a portální

fibrózy a představuje pokročilou (aktivní) formu NAFLD (1). I když již Rokitansky v 19. století popsal souvislost mezi hromaděním tuku v játrech a rozvojem jaterní cirhózy, ještě do nedávné doby se neuvažovalo o možnosti jejího vzniku v důsledku NAFLD/NASH. Dnes patří NAFLD/NASH k nejčastějším chronickým jaterním afekcím s prevalencí více než 30% a tzv. kryptogenní cirhóza je často důsledkem neléčené nebo nedostatečně léčené NAFLD/NASH (2).

Podrobný popis NASH je přisuzován patologovi J. Ludwigovi, který v roce 1980 chorobu popsal jako nealkoholovou steatohepatitidu, histologicky se podobající alkoholové steatohepatitidě, u osob bez významné konzumace alkoholu (3). Předtím byla uváděna nealkoholová steatóza, resp. steatohepa-

titida v souvislosti s parenterální výživou a hlavně v důsledku střevních bypassů v léčbě obezity (4, 5). Režimová opatření a účinná léčba metabolického syndromu vzbudily zájem i o diagnostiku a léčbu NAFLD/NASH, onemocnění považovaného za jaterní projev metabolického syndromu, který jej může, ale také nemusí provázet (1, 6, 7).

Nabízí se otázka, zda NAFLD *per se* nezvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob. To, že pacienti s NAFLD umírají primárně z důvodu kardiovaskulárního onemocnění a že toto jaterní onemocnění je rovněž významně zodpovědné za nárůst úmrtní na kardiovaskulární onemocnění, je dnes mimo jakoukoliv debatu (8, 9, 10). Jestliže by však jaterní steatóza měla být považována za nezávislý faktor vzniku hypertenze, event. arteriosklerózy, pak je



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc., ehrmanj@fnol.cz
II. interní klinika – gastro-enterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Interní Med. 2017; 19(2): 72–77
Článek přijat redakcí: 10. 1. 2017
Článek přijat k publikaci: 17. 3. 2017

třeba to podepřít vznikem a progresí již časných stadií, tedy preaterosklerotických lézí. Stejně tak jsou zatím limitovaná i data dalších mimojaterních projevů NAFLD. Studovaná je zejména otázka, zda mimojaterní projevy jsou důsledkem hlavní příčiny NAFLD, tj. metabolického syndromu, nebo NAFLD je nezávislým rizikovým faktorem jejich vzniku. Z mimojaterních projevů NAFLD jsou v současné době hlavně studovány mimo již zmíněných chorob kardiovaskulárního systému diabetes mellitus 2. typu, onemocnění ledvin, kolorektální karcinom, některé endokrinopatie, zejména hypothyreóza, event. syndrom polycystických ovarií, syndrom spánkové apnoe, osteoporóza a další (11).

Článek pojednává o klíčových součástech spektra NAFLD, tj. o prosté steatóze, nealkoholové steatohepatitidě a o stavu vědomostí o mimojaterních projevech NAFLD.

Jaterní steatóza

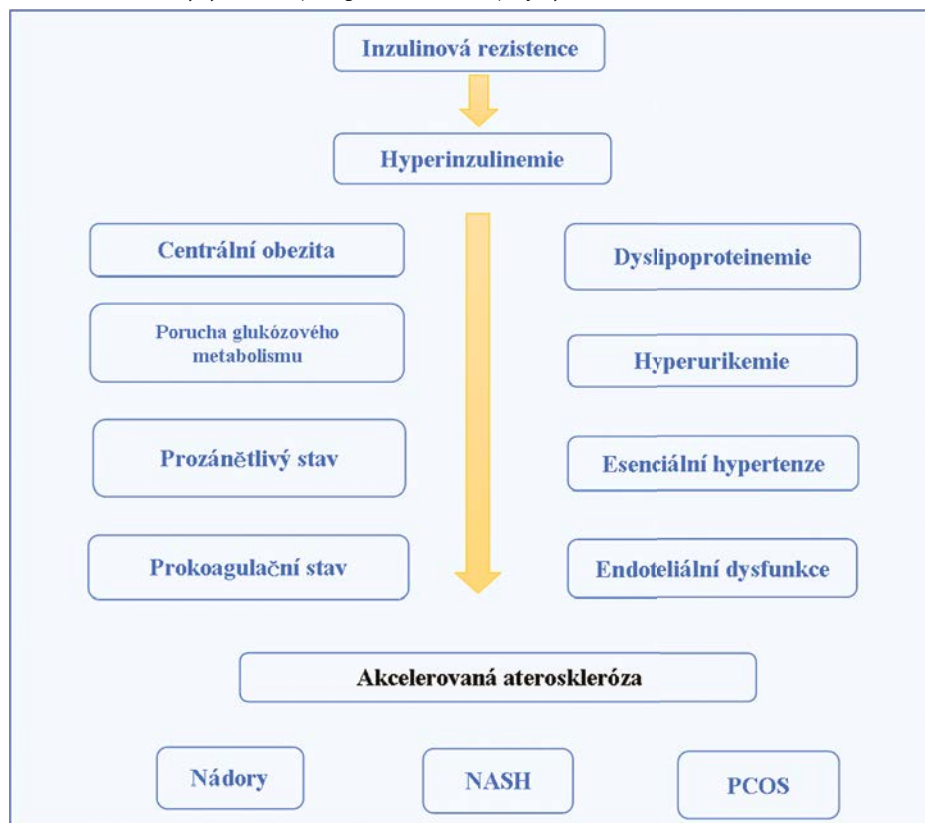
Ztučnění jater – steatosis hepatis („fatty liver“, „fatty liver change“) je histopatologická jednotka charakterizovaná hromaděním TG v cytoplasmě hepatocytů ve formě tukových kapének.

V klinické hepatologii bývá a také je jaterní steatóza uváděna hlavně v kapitolách o nutričním, metabolickém, event. toxickém jaterním poškození. Mělo se zato, že úpravou výživy, léčbou cukrovky, snížením nadváhy, léčbou dyslipidemie a abstinencí dojde během 6–8 týdnů k ústupu prosté jaterní steatózy, normalizují se aminotransferázy a ustoupí nebo se výrazně upraví obraz „světých“ jater při abdominální ultrasonografii (US). V mnoha případech je to pravda, takže prostá jaterní steatóza bývá i dnes považována za v podstatě benigní, reverzibilní poruchu. Proto také není doporučovaná žádná specifická farmakologická léčba s tím, že léčba základních chorob, které se vznikem steatózy souvisí, je dostatečným opatřením. Hovoříme-li o ústupu prosté steatózy v průběhu 6–8 týdnů, je třeba vědět, že laboratorní (ALT, AST), ale i zobrazovací metody většinou detekují steatózu, až když je obsah tuku v hepatocytech větší než 30%.

Jaterní steatohepatitida

Tato nozologická jednotka bývá nejčastěji uváděna v souvislosti s abúzem alkoholu (12). Od prosté steatózy se liší histologickým obrazem, klinickým a laboratorním nálezem a prognózou. I u NAFLD/NASH je na prvním místě nutné vyloučit abúzus alkoholu, který nemocní často popírají.

Tab. 1. Metabolický syndrom – patogeneze a klinické projevy



Alkoholová steatohepatitida – alkoholová hepatitida (ASH – alcoholic steatohepatitis)

Klíčovou roli při vzniku alkoholové hepatitidy hraje acetaldehyd, který je toxický pro jaterní buňky tím, že tvoří addukty s proteiny a DNA, podporuje lipoperoxidaci, snižuje koncentraci glutathionu a poškozuje mitochondrie. Vzniklý acetát není sice přímo hepatotoxický, ale podporuje tvorbu zánětlivých cytokinů. Důležitým aspektem akutní alkoholové steatohepatitidy je apoptóza, která je urychlována řadou mechanismů. Navíc konzumace alkoholu porušuje fyziologickou střevní mikroflóru a zvyšuje střevní propustnost pro bakteriální lipopolysacharidy, které v Kupfferových buňkách oživují signální dráhy produkující prozánětlivé cytokiny.

Pro alkoholový původ je typické:

- mnohonásobné zvýšení sérové aktivity aminotransferáz
- poměr AST/ALT se blíží 2
- mnohonásobně zvýšená sérová aktivita GGT při normální nebo jen mírně zvýšené aktivitě ALP
- střední objem erytrocytů (MCV) nad 100 fl
- bývá zvýšená sérová hladina IgA
- zvýšení CDT v krvi (karbohydrát deficientní transferin)

Prognóza těžké formy ASH je vážná. Základem léčby je absolutní abstinence.

Nealkoholová steatohepatitida – NASH (non-alcoholic steatohepatitis)

Ze spektra projevů NAFLD byla NASH popsána jako první. Dnes se ale v klinické praxi běžně uvádí společně s dalšími projevy nealkoholového jaterního ztučnění (prostá steatóza, fibróza, cirhóza event. HCC) pod názvem NAFLD/NASH.

Epidemiologie a jiné zejména klinické konsekvence

NAFLD/NASH se vyskytuje po celém světě a prevalence odpovídá převážně výskytu obezity a DM 2. typu. Prevalence se udává 15–39% podle metody, jakou byla NAFLD/NASH diagnostikována.

Ze zobrazovacích vyšetřovacích metod se pro diagnostiku jaterní steatózy, resp. jaterní fibrózy ukázala nejvhodnější proton-magnetic resonance spectroscopy (H-MRS), event. transient elastography-FibroScan (13).

Patogeneze NAFLD/NASH

Není zcela objasněna, nicméně pro vznik a vývoj NASH se dnes nabízí hypotéza dvojího kroku poškození (14). Při obezitě se zvyšuje syntéza volných mastných kyselin, ale současně se

snižuje jejich oxidace. U diabetiků 2. typu nebo u osob jen s inzulinovou rezistencí se zvyšuje lipolýza v tukové tkáni s nárůstem volných mastných kyselin. Pokud se překročí kapacita jater pro metabolizování nadměrného množství dodaných mastných kyselin, dojde k metabolické dysregulaci a k ukládání tuků v hepatocytech (první krok). Abnormální peroxidace v důsledku nadměrně uložených mastných kyselin v hepatocytech vede k jejich toxickému poškození, zánětu jater, fibróze jater a dalším konsekvencím (druhý krok).

NAFLD/NASH je nejčastěji sdružená s metabolickými syndromem. Může ale být i u jiných stavů, v patogenezi se uplatňují faktory genetické, faktory vnitřního prostředí a environmentální. Inzulinová rezistence je ale klíčovým faktorem vzniku a vývoje NAFLD/NASH u metabolického syndromu.

Stavy sdružené s NAFLD/NASH:

- metabolický syndrom: prevalence a tíže NAFLD je přímo úměrná tíži metabolického syndromu (15)
- nutriční abnormality: obezita, která není sdružená s metabolickým syndromem, totální parenterální výživa, rychlé zhubnutí
- metabolická onemocnění: DM bez metabolického syndromu, hypertriglyceridemie bez metabolického syndromu, abetalipoproteinemie
- léky: syntetické estrogeny, kortikosteroidy, amiodaron, methotrexat, nifedipin a další
- NAFLD/NASH po chirurgických výkonech event. účinkem některých toxinů: jejunioileální bypass, gastropexie, extenzivní zkrácení tenkého střeva, biliopankreatická diverze, dlouhodobá expozice některých toxinů (pracovní prostředí), Weber-Christianova nemoc, event. další

Histologická klasifikace NAFLD/NASH (16)

Nejčastěji je užívaná americká klasifikace Kleinerova. Zohledňuje jak stupeň zánětlivých změn (grading), tak i stupeň „hojivé“ fibrózy.

Grading:

- a) Prostá steatóza.
- b) Steatohepatitida – tj. steatóza s lobulárním zánětem. Přítomnost portálního zánětu je odrazem pokročilého stadia NAFLD/NASH.
- c) Navíc přítomnost regresivní (balonovité) změny hepatocytů. Jde o „otok“ hepatocytů – hydropickou degeneraci, morfologicky patrnou změnu jaterních buněk způsobenou akumulací tukových toxických komponent a defektem buněčného cytoskeletu.

- d) Navíc přítomnost Malloryho–Denkova hyalinu.

Staging:

- a) Fokální nebo difúzní fibróza v zóně III.
- b) Navíc fokální nebo difúzní fibróza portální.
- c) Přemostující fokální nebo difúzní fibróza.
- d) Cirhóza.

Klinický obraz a diagnostika

Anamnéza a objektivní vyšetření

Přestože incidence NAFLD narůstá, stále platí, že nejčastější příčinou jaterní steatózy je abúzus alkoholu. Je tedy především nutno vyloučit větší konzumaci alkoholu než 20 g/d. Pokud je NAFLD/NASH součástí metabolického syndromu, nemocní navštěvují lékaře kvůli léčbě hypertenze, dyslipidemie, diabetu, ev. obezity a jaternímu postižení není věnována pozornost již také proto, že ve stadiu steatózy, resp. steatohepatitidy jsou nemocní většinou bez příznaků. Zjevný klinický nálezn je až ve stadiu pokročilé fibrózy a cirhózy.

Jaterní biopsie

Jde o metodu invazivní a její postavení v diagnostice NAFLD/NASH je stále kontraverzní.

Neinvazivní diagnostické metody

NASH. Existuje řada neinvazivních klinických modelů, které s větší či menší senzitivitou a specificitou predikují přítomnost NASH, tedy ne prosté, ale již pokročilé formy steatózy (17). Příkladem jsou Nash/Test (18), NASH Diagnostics (19), NASH Model of NAFLD of Diagnostic Panel (20), Nice Model (21) a další. Komponenty těchto testů jsou věk, pohlaví, BMI, hodnoty TG, ALT, AST, bilirubinu, haptoglobinu, Apo A1, adiponectinu, resistinu ev. dalších v různých kombinacích. Nejcitlivějším sérovým biomarkerem NASH jsou fragmenty cytokeratinu-18, což jsou proteiny podílející se na stavbě skeletu epitelálních buněk. V průběhu apoptózy hepatocytů dochází účinkem kaspáz k uvolnění fragmentů cytokeratinu a lze je detekovat ve zvýšené hodnotě v krvi. Diagnosticky je lze užít samostatně nebo v kombinaci s jinými markery. Testy pak dosahují až 100% specificity a rovněž senzitivita přesahuje 90% (22).

Fibróza. Perzistující NASH může zvrátit fyziologickou rovnováhu jaterní fibrogenese/fibrolýzy a generovat proces jaterní fibrózy. Jaterní fibróza je stav reverzibilní eliminací stimulujících

faktorů, ke kterým NASH patří. Proto se neinvazivní diagnostika jaterní fibrózy stala horkým tématem hepatologie. Klinické modely predikce fibrózy specifické pro NAFLD jsou poměrně nové. Nejčastěji zohledňují věk, přítomnost DM 2. typu, BMI, a z laboratorních parametrů ALT, AST, GGT, ferritin, albumin ev. další.

Kromě uvedených klinicko-laboratorních modelů predikce jaterní fibrózy ji lze s různým stupněm senzitivity a specificity detekovat zobrazovacími metodami a měřením tuhosti jater.

Ultrasonografie. Senzitivita a specificita pro steatózu je mezi 80–94%, nerozliší prostou steatózu od steatohepatitidy. Detekce jaterní fibrózy je však obtížná.

Výpočetní tomografie (CT). Specificita a senzitivita je pro steatózu obdobná jako US, rovněž neodliší prostou steatózu od NASH, stejně obtížná je i detekce jaterní fibrózy.

Magnetická rezonance (MRI). Je nadřazená nad ostatní v diagnostice i minimální steatózy. Neodliší však také prostou steatózu od NASH.

MRS (magnetic resonance spectroscopy) detekuje TG v jaterní tkáni. Jeví se jako budoucí standard průkazu steatózy (23).

Další možností je MRE (magnetic resonance elastography), elastografie nebo fibroscan (přístroj obsahuje vibrátor v kombinaci se sonografem a podle míry chvění měří tuhost jaterní tkáně), Shear-Wave elastografie kombinuje US jater s měřením tuhosti.

Diferenciální diagnostika NAFLD/NASH

Na prvním místě třeba vyloučit

- alkoholový původ jaterního poškození
- chronickou hepatitidu C
- hereditární hemochromatózu
- Wilsonovu chorobu
- polékové jaterní poškození (většinou akutní onemocnění)

Základní principy léčby NAFLD/NASH

- Léčba nadváhy s cílem dosažení optimální hmotnosti, nejméně však snížení hmotnosti alespoň o 7–10% (23, 24).
- Léčba metabolického syndromu – hypertenze, dyslipidemie, DM 2.
- Ovlivnění inzulinové rezistence. Na prvním místě je metformin, který v dávce 2 g/d statisticky významně snižuje nebo normalizuje ALT a snižuje stupeň steatózy, zánětu

a fibrózy v jaterní biopsii. Thiazolidindiony (rosiglitazon, pioglitazon) rovněž zvyšují citlivost buněk tukové tkáně a hepatocytů na inzulin (25). V této studii bylo zavzáto 247 nemocných s NASH, ale bez diabetu, došlo k remisi po vitaminu E ve 43 %, po pioglitazonu ve 34 % a ve skupině s placebem v 19 %. Nicméně otázka zlepšení NASH po těchto léčbách u pacientů, kteří netrpí diabetem, je stále otevřená. Další skupinou užívanou u DM jsou inkretinová mimetika (liraglutid) s prokázaným účinkem na snížení hmotnosti a ovlivnění inzulinové senzitivity.

- Antioxidanty (vitamin E) podávané časově omezeně vedly ke snížení aminotransferáz a zlepšení steatózy, sporný byl efekt u fibrózy jaterní.
- Zažitá je léčba kyselinou ursodeoxycholovou u cholestatázy. Ursodeoxycholová kyselina zlepšuje biochemické parametry u pacientů s nealkoholickou steatohepatitidou (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), v širším kontextu i u pacientů s nealkoholickou steatózou jater (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), zvláště ve vyšších dávkách (7, 26). Některé studie neprokázaly vliv na histologii (fibrotické změny, steatóza) (27) a na základě dosud dostupných dat není dostatečná evidence pro rutinní použití UDCA při NASH.

Mimojaterní projevy NAFLD/NASH

To, že tato relativně nová nosologická jednotka, významně sdružená s metabolickým syndromem, je dnes celosvětově bez ohledu na pohlaví a věk nejčastější příčinou chronického jaterního onemocnění, je známé a všeobecně akceptované. Na úrovni vědeckých důkazů rovněž je, že hlavní příčinou úmrtí nemocných s NAFLD/NASH jsou choroby kardiovaskulární a malignity (28, 29). Nepřekvapuje tedy, že výzkumný záměr se obrací v poslední době na otázku, zda NAFLD/NASH nemůže být nezávislý, *per se* rizikový faktor mimojaterních onemocnění. Že obezita, hypertenze, dyslipidemie a DM2, tedy hlavní komponenty metabolického syndromu, jsou rizikovými faktory civilizačních chorob, je mimo jakoukoliv diskusi, ale na NAFLD/NASH se stále pohlíží jako na sice častou jaterní komplikaci metabolického syndromu, nicméně rizikovou jen z hlediska progresu jaterního poškození, tedy

Tab. 2. Hlavní příčiny steatózy

Makrovezikulární	Mikrovezikulární
alkohol	léky (antikonvulziva, analoga nukleotidů)
obezita	těhotenská steatóza
estrogeny	smíšená steatóza u alkoholového postižení
diabetes mellitus, zejména 2. typu	parenterální výživa
léky (kortikosteroidy, metotrexát, amiodaron)	Reyův syndrom
malnutrice (kwashiorkor)	
chronická hepatitida C	
NASH (nealkoholová steatohepatitida)	

vzniku jaterní cirhózy, resp. hepatocelulárního karcinomu.

Obecně NAFLD je proinflatorním stavem s nárůstem proinflatorních mediátorů, oxidativním stresem, s inzulinovou rezistencí a s uvolňováním lipotoxických metabolitů do systémové cirkulace. Dysfunkce cyklu tuková tkáň/játra vede k nadprodukci inzulinu, hyperglykémii, dyslipidémii, nárůstu karcinogenních růstových faktorů (IGF-1, VEGF), prokoagulačních faktorů a proinflatorních cytokinů (např. CRP, IL-6, TNF- α , osteopontin) (1). Důsledkem všech těchto i dalších stavů a jejich kombinací může dojít k mimojaterním projevům NAFLD.

V roce 2014 Armstrong a spol. publikovali metaanalýzu výsledků 46 studií (retrospektivních i prospektivních) provedených v letech 1999–2013 týkající se této problematiky (11). Nicméně doporučení pro klinickou praxi z nich vyplývající jsou zatím poměrně chudá, i když v závěru článku je návrh algoritmu včasného zachytu mimojaterních projevů NAFLD. Hlavním problémem studií, které měly ve valné většině charakter klinicko-epidemiologický, byla nejednotnost diagnostiky NAFLD. V některých studiích byla provedena biopsie, v jiných jen laboratorní (jaterní testy), v jiných USG event. jiná zobrazovací technika. Otázkou bylo, která z komponent NAFLD je nejrizikovější pro vznik mimojaterních komplikací. Zdá se, že je to NASH. Významnou limitací studií byla jejich krátkodobost a obecně nižší validita studií retrospektivních. Podstatným omezením studií pro důkaz kauzality mimojaterních projevů v důsledku NAFLD je, že jsou sledovány v době až jejich klinických projevů.

Z metaanalýzy studií provedené Armstrongem a spol. vyplývají pro klinickou praxi tyto závěry týkající se mimojaterních projevů NAFLD/NASH.

Kardiovaskulární onemocnění

Ischemická choroba srdeční a cévní mozkové příhody jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění.

Přestože rizikové faktory (abdominální obezita, arteriální hypertenze, DM 2, dyslipidemie) jsou dobře známé, incidence kardiovaskulárních onemocnění stále stoupá. Stejně rizikové faktory byly prokázány i u metabolického syndromu a NAFLD. Toto zjištění přináší otázku, zda NAFLD je symptomem či důsledkem metabolického syndromu. Velké množství studií se zabývalo právě touto otázkou, většina došla k závěru, že kardiovaskulární onemocnění, stejně jako NAFLD, jsou následkem či komplikací metabolického syndromu.

Lze konstatovat, že nemocní s NAFLD s sebou nesou nezávislý rizikový faktor pro vznik kardiovaskulárního onemocnění a že riziko mortality v důsledku kardiovaskulárního onemocnění je vyšší u těch z nich, kteří mají NASH ve srovnání s těmi, kteří mají jen prostou steatózu. Další výzkum je třeba zaměřit na prospektivní studie dlouhodobého sledování nemocných s NAFLD, na sjednocení metod detekce komponent NAFLD/NASH a na studie týkající se časných stadií kardiovaskulárních chorob/NAFLD (30, 31, 32).

Diabetes mellitus 2. typu

Ultrazvukem diagnostikovaná NAFLD je sdružená s 2–5krát vyšším rizikem vzniku DM po zohlednění životního stylu a přítomnosti jiných komponent metabolického syndromu.

Onemocnění ledvin

Choroby ledvin představují závažný celosvětový zdravotní problém hlavně s ohledem jejich vzniku u osob s hypertenzí a cukrovkou. To je také důvod předpokládaného 7% nárůstu jejich incidence. Vzhledem k asociaci NAFLD a metabolického syndromu patří i onemocnění ledvin k mimojaterním projevům NAFLD. Osoby s ultrazvukem diagnostikovanou NAFLD mají 1,5–2krát vyšší riziko onemocnění ledvin než zdravá populace. Do budoucna je také třeba zjistit, do jaké míry přítomnost NAFLD zhoršuje funkci již poškozených ledvin (33).

Kolorektální karcinom

Je třetím nejčastějším nádorem na světě s odhadem 1,2 milionů nových případů ročně. O jeho vztahu k metabolickému syndromu bylo publikováno množství prací, nicméně pro nedostatek dobře dokumentovaných, prospektivních a minimálně 10 roků trvajících studií nelze vztah mezi NASH coby samostatným nezávislým faktorem a kolorektálním karcinomem potvrdit (34, 35).

Endokrinopatie (zejména hypofunkce štítné žlázy, hypogonadismus, hypopituitarismus), syndrom polycystických ovarií, syndrom spánkové apnoe a osteoporóza

Výzkumná pozornost je věnována asociaci NAFLD s těmito stavy. Nicméně, výsledky jsou

limitovány retrospektivním charakterem většiny těchto klinicko-epidemiologických studií, jsou důležitým základem pro další výzkum (36, 37, 38).

Otevřená je rovněž otázka, do jaké míry NAFLD vzniklá z jiných příčin než v důsledku metabolického syndromu může být rizikovým faktorem pro mimojaterní projevy.

Závěry pro praxi

Chronické virové infekce (zejména HBV a HCV), nadměrná konzumace alkoholu a NAFLD jsou celosvětově tři hlavní příčiny chronických jaterních onemocnění s potenciální progresí do jaterní cirhózy, resp. HCC.

Stoupající incidence NAFLD, i když hlavně v souvislosti s nárůstem incidence metabolického syndromu, otevřela v posledním desetiletí otázku mimojaterních projevů NAFLD.

Intenzivně se studuje, zda některé mimojaterní projevy nejsou v důsledku NAFLD coby nezávislého faktoru, tedy v důsledku NAFLD *per se*.

Důkazy postavené na validních studiích tuto hypotézu potvrzují u chorob kardiovaskulárních a DM. U jiných stavů zatím jednoznačné důkazy nejsou.

Pro klinickou praxi to znamená nepohlížet na NADLD jen z hlediska rizika progresu jaterního poškození, ale také jako na nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárního onemocnění nebo vzniku DM. Z dalších mimojaterních projevů NAFLD jako nezávislého rizikového faktoru, se intenzivně studují zejména kolorektální karcinom, onemocnění ledvin, některé endokrinopatie, syndrom spánkové apnoe a osteoporóza.

LITERATURA

- Chalasani N, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 1592–1609.
- Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, et al. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 292–298.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DG, Ott BJ. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438.
- Catlin R. Lesion of the liver owing to ileal bypass. *JAMA* 1963; 236: 1693–1694 (Letter).
- Peters RL, et al. Post-jejuno-ileal bypass hepatitis disease. Its similarity to alcoholic liver disease. *Am J Pathol* 1975; 63: 318–331.
- Ludwig J, McGill D, Lindor KD. Review: Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 398–403.
- Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, et al. The nature history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74–80. Comment. Caldwell SH, J. *Hepatol* 2004; 40: 578–584.
- Huang RC, Beilin LJ, Ayonrinde O, et al. Impotence of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents. *Hepatology* 2013; 58: 1306–1314.
- Calori G, Lattuada F, Garanchi MP, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th years of follow-up. *Hepatology* 2011; 54: 145–151.
- Kim D, Choi SY, Park EH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012; 2: 605–613.
- Armstrong MJ, Adams LA, Syn WK. Extrahepatic complication of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174–1197.
- Černý E. Jaterní steatóza a steatohepatitida. *Čes Gastro Výž* 1984; 38: 317–321.
- Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of NAFLD and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012; 61: 409–415.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two „hits“? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845.
- Dixon JB, et al. Nonalcoholic fatty liver diastase: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91–100.
- Kleiner DE, Brunt EN, et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 1313–1321.
- Kwok R, Tse YK, Wong GLH, et al. Systematic review with meta-analysis: non invasive assesment of NAFLD-the role of TE and plasma cytokeatinin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 254–268.
- Poynard T, Ratziu V, Charlotte D, et al. Diagnostic value of biochemical markers (Nash Test) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patiens with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroent* 2006; 6: 34.
- Younossi ZM, Jarrar M, Nugent C, et al. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Obes Surg* 2008; 18: 1430–1437.
- Younossi ZM, Page S, Rafiq N, et al. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes Surg* 2011; 21: 431–439.
- Anty R, Iannelli A, Patouraux S, et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeatin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patiens. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1315–1322.
- Tamini TI, Elgouhari HM, Alkhouri N, et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol* 2011; 54: 1224–1229.
- Abrigo JM, Shen J, Wong VW-S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease. Spectral patterns observed from in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Hepatol* 2014; 60: 809–815.
- Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66: 142–152.
- Keating SE, Hackett DA, Parker HM, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol* 2015; 63: 174–182.
- French SW, et al. Non-alcoholic fatty hepatitis. An important clinical condition. *Can J gastroenterol* 1989; 3.
- Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010; 52: 1156–1161.
- Lauk K, Lorbier R, Schmidt SD, et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in population-based prospective longitudinal study. *J Hyperetens* 2010; 28: 1829–1835.
- Sanyal AJ, et al. NASH. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–1685.
- Paise R, Giral P, Khan JF, Rosenbaum D, Housset C, Poynard T, Ratziu V. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol* 2016; 65: 95–102.
- Siddiqui MS, Sterling RK, Luketic VA, et al. Association between high-normal levels of alanine aminotransferase and risk factors of atherogenesis. *Gastroenterology* 2013; 145: 1271–1279.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010; 53: 713–718.
- Targher G, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2166–2171.
- Wong VW-S, Wong GL-H, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60: 829–836.
- Hwang ST, Cho YK, Park JH, et al. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 562–567.
- Pagdala MR, et al. Prevalence of hypothyroidism in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 528–534.
- Brzowska MM, et al. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 243–247.
- Musso G, Cassader M, Olivetti C, et al. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and Severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 417–431.