

# Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu Nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD)

## Autoři:

prof. MUDr. Radan Brůha, CSc

prim. MUDr. Karel Dvořák, PhD

MUDr. Tomáš Fejfar, PhD

MUDr. Václav Šmíd

MUDr. Pavel Trunečka, CSc

Nealkoholová tuková choroba jater (*non-alcoholic fatty liver disease* – **NAFLD**) zahrnuje spektrum patologických stavů od prosté jaterní steatózy přes nealkoholovou steatohepatitidu (**NASH**), různý stupeň fibrózy, až po jaterní cirhózu se všemi jejími komplikacemi včetně portální hypertenze a hepatocelulárního karcinomu (1). NAFLD se dnes považuje za jaterní manifestaci metabolického syndromu.

## Definice

NAFLD je definována přítomností jaterní steatózy (zjištěné zobrazovacími metodami nebo histologicky) a vyloučením jiných příčin sekundární akumulace tuku v játrech jako jsou nadměrná konzumace alkoholu, užívání určitých léků či vrozené metabolické choroby (2). U většiny pacientů souvisí NAFLD s výskytem metabolického syndromu (Tabulka 1) či jeho jednotlivých komponent (centrální obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2), dyslipidémie a arteriální hypertenze). NAFLD lze rozdělit podle histologického nálezu na prostou steatózu (tukové inkluze ve více než 5 % hepatocytů při histologickém vyšetření) a NASH (kromě steatózy jsou přítomny zánětlivé změny a známky poškození hepatocytů – balónová degenerace hepatocytů a dále může, ale nemusí, být přítomna zánětlivá infiltrace a jaterní fibróza). Ve fázi cirhózy může tuk z hepatocytů postupně mizet (tzv. „vyhaslý“ NASH) a diagnóza je pak postavena na anamnestických údajích a klinických souvislostech.

## **Epidemiologie**

NAFLD je dnes nejčastějším chronickým jaterním onemocněním ve vyspělých zemích s prevalencí mezi 17-46 % v dospělé populaci (3). Prevalence NAFLD v evropské populaci se pohybuje kolem 25 %. Předpokládaná incidence NAFLD v západních zemích je 28 na 1000 obyvatel/rok (4). Výskyt NAFLD těsně souvisí s výskytem obezity (především viscerálního typu) a DM2. U pacientů s těžkou obezitou se NAFLD vyskytuje ve více než 80 % (5), u pacientů s DM2 až v 75 % (6). Určit přesnou prevalenci NASH je obtížnější, neboť její přesná diagnóza je možná pouze histologicky. Předpokládaná prevalence NASH v evropské populaci je pravděpodobně mezi 1,5-6,5 % (7). Asi ¼ pacientů s NASH má v době diagnózy pokročilou fibrózu a 10-15 % má již cirhózu. Cirhóza dříve označovaná jako kryptogenní souvisí z větší části právě s NASH. Cirhóza na podkladě NASH je dnes druhou až třetí nejčastější indikací k transplantaci jater. Prevalence ani incidence NAFLD/NASH v České republice není známa; k dispozici jsou dosud jen data z jednoho pracoviště, kde u nemocných s DM2 byla přítomnost NAFLD popsána u 79 % pacientů a přítomnost ultrasonografických známek fibrózy či cirhózy u 13 % pacientů s DM2 (6).

## **Vývoj NAFLD a vztah k jiným chorobám**

Patofyziologický mechanismus vedoucí ke vzniku NAFLD a k následující progresi do NASH je multifaktoriální. Účastní se ho genetické a epigenetické faktory, faktory zevního prostředí, vysoký kalorický příjem, nevhodné složení stravy a nízká fyzická aktivita. Základním mechanismem spojujícím metabolický syndrom a NAFLD je nepoměr mezi příjmem a výdejem energie vedoucí k akumulaci tuku nejen v tukové tkáni, ale i v orgánech, které k tomu nejsou určeny (játra, svaly, omentum, pankreas). NAFLD lze považovat za multisystémové onemocnění, které se většinou nevyskytuje samostatně, ale provází další chorobné stavy. Přítomnost NAFLD je nezávislým rizikovým faktorem vzniku DM2 (8). U jedinců s již přítomným DM2 je NAFLD významným rizikovým faktorem pro hospitalizace i úmrtí z jaterních příčin (9) a pravděpodobně zvyšuje riziko vzniku mimojaterních nádorů – například neoplázií kolorekta 1,87-3,08x (10). NASH zvyšuje riziko mortality na jaterní choroby 10x (11), mortality na kardiovaskulární onemocnění 2,1x, celkové mortality 2,3x (12).

Dostupná data ukazují, že zlepšení jaterní steatózy u pacientů s NAFLD snižuje riziko vzniku DM2 (13). NAFLD je též spjato se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (14). Není však zřejmé, zda zlepšení jaterní steatózy sníží též následné riziko kardiovaskulárních onemocnění, i když některá data ukazují, že snížení kardiovaskulárního rizika při léčbě statiny

je výraznější u těch pacientů, kteří vstupně měli vyšší jaterní testy a tím pravděpodobně i NAFLD (15, 16).

Prostá jaterní steatóza představuje menší riziko budoucích jaterních komplikací (17). Riziko pro vznik fibrózy a vývoj do cirhózy je spjato především s přítomností NASH (11). Vývoj do fáze cirhózy většinou trvá více desetiletí. U pacientů s NASH dojde ke zhoršení fibrózy o 1 stupeň za 7 let, u pacientů s NAFLD bez známek NASH je interval změny fibrózy o 1 stupeň 14 let a delší. Mezi rizikové faktory pro vznik NASH a rychlou progresi fibrózy patří především věk > 50 let, obezita, inzulínová rezistence, DM2, arteriální hypertenze, zvýšená hladina feritinu a především genetické vlivy. Na základě celogenomových asociačních studií bylo detekováno několik kandidátních genů, jejichž určité varianty jsou spjaty s rizikem vzniku NAFLD, NASH, fibrózy a progresi do cirhózy (18), nebo mají naopak protektivní vliv (19). Z pohledu rizika vývoje NAFLD hraje největší roli gen *PNPLA3*, jehož varianta rs738409 C>G p.I148M je nejsilnějším genetickým faktorem spjatým s rizikem NAFLD (20). Dalšími geny, jejichž určité varianty se mohou podílet na vývoji NAFLD jsou: *TM6SF2* (rs58542926 C>T p.E167K), *MBOAT7* (rs641738 C>T) a *GCKR* (rs1260326 C>T p.446L) (21, 22). Z výsledků celogenomových asociačních studií také vyplývá, že geneticky podložené riziko vzniku a nepříznivého vývoje NAFLD není stejné pro celou populaci, ale je významně potencováno přítomností obezity (23). Interakce mezi genetickou dispozicí a přítomností dalších rizikových faktorů jako je obezita tak nejspíše hraje zásadní roli ve vývoji NAFLD.

### **Screening NAFLD v rizikových skupinách**

Společný dokument EASL (Evropská asociace pro studium jater), EASD (Evropská asociace pro studium diabetu) a EASO (Evropská asociace pro studium obezity) z r. 2016 (1) obsahuje doporučení provádět screening NAFLD u pacientů s metabolickými riziky, tj. s DM2 a/nebo obezitou (Obrázek 1). Tento postup se však dosud neopírá o data, která by prokazovala nákladovou efektivitu takového přístupu. Tuto skutečnost konstatuje nejnovější doporučený postup AASLD (Americká asociace pro studium jaterních chorob) (2).

Naopak platí, že všichni pacienti s NAFLD (i náhodně zjištěnou) **musí být vyšetřeni** z pohledu rizika diabetu, dyslipidémie, arteriální hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění.

V případě screeningu NAFLD v rizikových skupinách by mělo být provedeno ultrazvukové vyšetření jater. Vyšetření jaterních aminotransferáz není v detekci NAFLD postačující.

V případě nedostupnosti ultrazvukového vyšetření jsou alternativou v detekci steatózy různé indexy či sérové markery (např. Fatty liver index). V případě zjištění steatózy by pak měla být

provedena některá z metod hodnotících fibrózu (jaterní elastografie, NAFLD Fibrosis Score, ELF test aj.).

### **Diagnóza (K. Dvořák)**

Diagnóza NAFLD vyžaduje vyloučení jiných možných příčin jaterního postižení – především požívání nadměrného množství alkoholu (za nadměrné množství alkoholu se považuje více než 140 g/týden u žen a 210 g/týden u mužů), chronických virových hepatitid B a C, autoimunitního postižení, polékového poškození a metabolických chorob (Wilsonova choroba, hemochromatóza, porfyrie, deficit  $\alpha$ 1-antitrypsinu).

Nejvýznamnějším klinickým projevem NAFLD je únava, která může být výrazná (podobná únavě pacientů u primární biliární cholagitidy) a nemusí souviset s aktivitou onemocnění. Dalším běžným příznakem bývá tlak v pravém podžebří. Až u poloviny pacientů je NAFLD klinicky němá a diagnostikuje se na základně náhodně zjištěné elevace aminotransferáz nebo sonografického nálezu. U většiny pacientů je diagnostikována v 5. nebo 6. dekádě života, ale lze ji dnes nalézt i u mladých osob a u dětí. Při fyzikálním vyšetření má asi 75 % pacientů s NAFLD hepatomegalii, jinak ve fyzikálním nálezu většinou dominují příznaky komorbidit (obezita, hypertenze). Vždy je třeba posoudit základní antropometrii, tj. alespoň stanovit BMI a změřit obvod pasu.

V laboratorním vyšetření lze nalézt vyšší hodnoty aminotransferáz, ale je prokázáno, že až polovina pacientů ve všech stádiích NAFLD/NASH včetně pokročilé fibrózy a cirhózy může mít jaterní testy zcela normální či kolísající kolem normy. Pokud je elevace aminotransferáz přítomna, pak je ALT obvykle vyšší než AST a typická je též elevace GGT, která může být výrazná.

Diagnóza jednotlivých vývojových fází NAFLD je založená na výsledcích zobrazovacích vyšetření či různých indexech zahrnujících laboratorní a klinické parametry.

Nejběžnější diagnostickou metodou **steatózy jater** je ultrazukové vyšetření (24), přesnější kvantifikaci jaterní steatózy lze získat pomocí metody CAP (Controlled Attenuation Parameter) implementované do přístroje FibroScan®. Zlatým standardem v neinvazivním hodnocení steatózy je MR spektroskopie, která umožňuje přesnou kvantifikaci obsahu tuku v játrech. Přítomnost jaterní steatózy lze posoudit také výpočtem tzv. „Fatty liver index“, který zahrnuje váhu, výšku, obvod pasu pacienta a sérové hodnoty GGT a triglyceridů (TAG)

(<http://www.medicalalgorithms.com/fatty-liver-index-fli-of-bedogni-et-al-for-predicting-hepatic-steatosis>). Význam tohoto indexu může být především ve screeningu steatózy v rizikových skupinách pacientů.

Diagnóza NASH je naopak možná pouze na základě jaterní biopsie (Tabulka 2), i když se v poslední době objevují neinvazivní vyšetření (sérové markery), které by mohly biopsii nahradit. Pro histologické hodnocení NASH se používá histologické skóre NAS (NAFLD Activity Score) (25) založené na původním hodnocení histologického nálezu dle Kleinerova (26).

Stupeň fibrózy lze v dnešní době hodnotit pomocí neinvazivních vyšetření. Nejvíce zkušeností je s využitím metod založených na ultrazvukovém měření tuhosti jaterní tkáně (FibroScan<sup>®</sup>, pSWE, 2D-SWE). Lze též využít některé indexy hodnotící buď kombinaci nespecifických parametrů souvisejících s přítomností jaterní fibrózy či přímo parametry účastnící se procesu fibrotizace (27). Z veřejně dostupných vzorců jsou to např. NAFLD Fibrosis Score (<http://www.naflscore.com>) (28) nebo FIB-4 (<https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>). Ideální využití těchto vyšetření může být ve screeningu pokročilé fibrózy u osob s rizikovými metabolickými faktory. Z komerčně dostupných testů lze využít např. ELF skóre (29), Fibrotest<sup>®</sup> aj.

Jaterní biopsie by u pacientů s NAFLD měla být provedena za těchto situací:

- Pokud není diagnóza jistá a zvažuje se i jiné jaterní onemocnění (jako např. autoimunitní hepatitida nebo metabolické onemocnění jater).
- U pacientů, u kterých histologická diagnóza NASH změní léčebný postup (například agresivní léčba obezity/bariatrická chirurgie nebo farmakoterapie u pacientů s fibrózou diagnostikovanou neinvazivními postupy).
- Pokud je podezření na pokročilou fibrózu či počínající cirhózu a výsledky neinvazivních vyšetření jsou nejednoznačné.
- U pacientů, kteří nemají metabolický syndrom a diagnóza NAFLD se zvažuje.

## **Léčba (V. Šmíd, T. Fejfar)**

Léčba NAFLD zahrnuje: 1) identifikaci pacientů indikovaných k léčbě; 2) vlastní léčebná opatření realizovaná hepatologem.

Pacienti s prostou steatózou nevyžadují dle současných názorů (1, 2) žádnou léčbu cílenou na játra a měli by být důsledně léčeni z pohledu přidružených chorob patřících většinou k metabolickému syndromu: diabetu, hypertenze, dyslipidémie a především obezity.

Základním opatřením u takových pacientů je změna dietních návyků a změna životního stylu.

K léčbě cílené na játra by měli být dle doporučení EASL (1) i AASLD (2) indikováni pacienti s histologicky prokázaným NASH a současně přítomnou fibrózou 2. či vyššího stupně nebo s mírnou fibrózou a vysokým rizikem její progresu (vyšší věk, přítomnost diabetu, metabolického syndromu, zvýšená aktivita ALT, vysoká nekroinflatorní aktivita při histologickém vyšetření).

Dosud nejvýznamnější a nejúčinnější terapeutickou metodou NAFLD je **komplexní změna životního stylu**. Zahrnuje tři základní kroky: 1) dietní opatření, 2) zvýšenou fyzickou aktivitu a 3) celkovou změnu přístupu k životu (behaviorální změny).

Hlavní dietní opatření představuje změna složení stravy ve prospěch zavedení tzv. středomořské diety se všemi jejími aspekty – nízkým celkovým obsahem tuků, vysokým podílem polynenasycených mastných kyselin (především omega-3), dostatkem zeleniny, vlákniny atd. (30, 31). Současně tato dieta obsahuje minimální podíl průmyslově upravených látek, především tuků a cukrů (anglicky advanced glycation end products – AGE). AGE jsou spojovány s rozvojem diabetu i jiných metabolických (civilizačních) chorob (32). Stejně tak někteří autoři připisují význam prostředí, v němž je tato dieta konzumována (typicky společný delší oběd/večeře v klidném, nejlépe rodinném prostředí u jednoho stolu). Pozitivní vliv složení středomořské diety lze pozorovat i pokud pacient neakceptuje celkovou kalorickou restrikcii, která je pro tuto dietu typická. Velmi podstatný a často mylně podceňovaný význam mají cukry (glukóza, fruktóza, sacharóza atd.), nejčastěji přidávané do cukrovinek a slazených či ovocných nápojů. Existuje přímý vztah mezi konzumací těchto látek a rozvojem NAFLD (33, 34), kdy jejich negativní dopad bývá umocněn především při vysokém celkovém energetickém příjmu jedince. Význam má také časová distribuce stravy během dne včetně tzv. mlsání (příjmu vysoce kalorických pokrmů mimo hlavní jídla), které je jednoznačně asociováno s rozvojem NAFLD (35). Otázka konzumace kávy bývá často diskutována. Je nejspíše spojena s nižším rizikem vzniku metabolického syndromu, redukcí oxidačního stresu a dle některých studií také míry ztukovatění jater, nebo nižším rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) (36). Nicméně jasné doporučení ke konzumaci kávy lze dát pouze s jistou dávkou opatrnosti. Velmi diskutován je význam alkoholu ve vývoji NAFLD. Existují studie prokazující prospěšný vliv střídme konzumace alkoholu na vývoj NAFLD. Tato data se však týkají pouze velmi mírné

konzumace vína (< 10 g alkoholu/den), nikoli ostatních alkoholických nápojů (37), a konzumaci alkoholu bychom pacientům s NAFLD doporučovat neměli. V pokročilých fázích NAFLD je navíc konzumace alkoholu jednoznačně škodlivá (38). Otázku příjmu dalších mikronutrientů (včetně vitaminů, antioxidantů a dalších látek) lze zahrnout do doporučení dostatečného příjmu zeleniny a ovoce při adekvátním celkovém energetickém příjmu. Vliv vitamínu E je diskutován níže.

Asociace mezi vznikem NAFLD a nízkou fyzickou aktivitou je jednoznačně prokázána (39, 40). Cvičení ve smyslu plánované a systematicky prováděné fyzické aktivity je jedním ze základních bodů terapie NAFLD. Z výsledků četných studií vyplývá, že nezáleží na druhu pohybu (aerobní pohyb, posilování atd.), stejně jako není nejdůležitější samotná redukce tělesné hmotnosti (41). Již prostý nárůst fyzické aktivity bez poklesu BMI vede k redukci tuku v játrech o 20–30 %. Za dostatečnou míru fyzické aktivity bývá považováno cca 200–300 minut týdně. Již 3 a více hodin sezení během dne je asociováno s vyšší mortalitou (42) i bez ohledu na míru fyzické aktivity, a to ve vztahu k rozvoji metabolického syndromu, obezité a DM2. Za významný faktor je považována nejen celková doba sezení, ale také počet a frekvence přestávek. Jejich zvýšený počet pozitivně ovlivňuje metabolismus glukózy, TAG a dalších parametrů (43). Sedavý způsob života je navíc asociován se sklonem k příjmu nevhodné stravy a k mlsání (35).

Podaří-li se nastolit výše uvedené změny životního stylu, již během 6–12 měsíců vedou tato komplexní opatření k prokazatelnému zlepšení jaterních testů (ALT, AST, GGT), k redukci koncentrace TAG v játrech, ke zlepšení parametrů metabolismu cukrů (lačná glykémie, inzulinová senzitivita) (44, 45) a významnému zlepšení mikroskopických známek NAFLD/NASH (steatóza, zánět, balónová degenerace hepatocytů, fibróza) (46). Pozitivní efekt těchto opatření prokazují také studie zabývající se jejich příznivým vlivem na obezitu, kardiovaskulární rizika a mimojaterní malignity (47). Pokud dojde k přerušování cvičení, pozitivní dopady se ztrácejí. V klinických studiích se požadovaného snížení hmotnosti o 7 % podaří dosáhnout asi polovině jedinců, v běžné klinické praxi budou výsledky pravděpodobně horší.

Máme-li efekt snížení tělesné hmotnosti kvantifikovat, setkáváme se nejčastěji se dvěma „milníky“: 1) redukce o cca 5 % vede ke zlepšení jaterní steatózy, poklesu aminotransferáz a dalších biochemických parametrů (TAG, glykémie, glykovaný hemoglobin) (48); 2) redukce o více než 10 % přináší také zlepšení histologického nálezu včetně fibrózy (49, 50). Současná doporučení tak proto uvádějí jako cíl redukci tělesné hmotnosti o 7–10 % (1). Rizikové skupiny

pacientů s NAFLD – tedy jedinci s DM2 a obezitou (BMI > 35) by měli k dosažení nejlepšího možného výsledku redukovat svou hmotnost minimálně o 10 %. Jakým způsobem bude redukce hmotnosti dosaženo, není podstatné (včetně bariatrické chirurgie, farmakologické léčby obezity atd.). Bylo prokázáno, že redukce hmotnosti po bariatrickém zákroku vede ke zlepšení parametrů NAFLD včetně známek NASH i fibrózy (51). Efekt na zlepšení zánětlivých změn byl patrný i po 5 letech od výkonu, dlouhodobé zlepšení fibrózy však prokázáno nebylo (52).

Při snaze o zavedení režimových opatření u pacientů s NAFLD je zapotřebí počítat s faktem, že tito jedinci hůře přijímají a dodržují principy tzv. zdravého životního stylu a mají nižší motivaci si tyto principy osvojit. Nejúčinnější je péče v rámci multidisciplinárního týmu, kdy je pacient sledován lékařem, nutričním terapeutem, psychologem a instruktorem cvičení či fyzioterapeutem. Tento postup je však v klinické praxi prakticky obtížně dosažitelný, a jako nejdůležitější opatření se jeví pravidelný a relativně častý kontakt s ošetřujícím lékařem. Ten zvyšuje šanci na udržení nastolených dietních i pohybových změn. Výhodou je zkušenost lékaře s behaviorální terapií.

Velkým problémem (přesahující rámec doporučení) je pak výskyt NAFLD v dětském věku. Implementace výše uvedených doporučení by měla směřovat také do pediatrické populace, kde musí být zaštitěna příslušnými institucemi a směřována k prevenci.

Cílem **farmakoterapie**, stejně jako režimových a dietních opatření, je ovlivnit zejména zánětlivé změny poškozující hepatocyty a zabránit vzniku a progresi jaterní fibrózy.

V současné době neexistuje žádný preparát určený přímo pro léčbu NASH. Velmi důležitou součástí péče o nemocné s NASH je tedy správná terapie jednotlivých komponent metabolického syndromu.

U nemocných s arteriální hypertenzí, při zohlednění dalších indikací a kontraindikací, je vhodnou volbou léčba AT<sub>1</sub> antagonisty (telmisartan, irbesartan), pro které existují data prokazující pozitivní ovlivnění také dalších složek metabolického syndromu (53) i snížení rizika jaterní fibrózy (54, 55).

Léčba dyslipidemie se řídí platnými doporučeními (56). Použití statinů, jako léků první linie, je u této skupiny nemocných i při vyšší aktivitě aminotransferáz bezpečné (1, 2). V některých studiích byl navíc prokázán i jejich pozitivní efekt na snížení jaterních testů (15). V případě



významné elevace triacylglycerolů jsou možnou léčbou do kombinace fibráty, které jako PPAR $\alpha$  agonisté také zřejmě pozitivně ovlivňují i další složky metabolického syndromu.

O cílené farmakologické léčbě nealkoholové steatohepatidy bychom měli uvažovat u pacientů, kteří jsou ve vyšším riziku progresu jaterního onemocnění (DM2, metabolický syndrom, trvale zvýšená hodnota ALT, vysoká aktivita zánětu v histologii) nebo mají již významnou jaterní fibrózu ( $\geq$  F2) a současně mají histologicky ověřenou diagnózu NASH (1, 2). Na základě známých patofyziologických mechanismů může být cílem léčby zlepšení inzulinové senzitivity s úpravou narušené regulace tukového a glycidového metabolismu, přímé ovlivnění metabolismu hepatocytu, zánětlivých procesů i přímé působení na jaterní fibroprodukcii. V posledních letech proběhly a probíhají studie s řadou léčiv cílících na tyto patofyziologické mechanismy. Patří mezi ně zejména léky ze skupiny PPAR agonistů, inkretiny, FXR agonisté, antioxidanty, inhibitory lipogeneze, imunomodulační léky, modulátory střevního mikrobiomu a farmaka přímo ovlivňující jaterní fibrogenezi.

Podle současných dat pacienti s histologicky ověřenou diagnózou NASH (1,2) mohou mít prospěch z podávání dvou léků: PPAR $\gamma$  agonisty pioglitazonu nebo vitamínu E (RRR- $\alpha$ -tokoferol) (1, 2, 57, 58). Oba preparáty byly hodnoceny v několika randomizovaných studiích. Nejvýznamnější data pocházejí z multicentrické mezinárodní studie s více než 240 pacienty s názvem PIVENS (59), srovnávající vliv pioglitazonu (30 mg/den), vitamínu E (800 IU/den) a placebo na histologické i laboratorní změny u nemocných s NASH bez diabetu. Vitamin E vedl ve srovnání s placebem ke zlepšení histologických změn steatohepatidy (primární cíl studie, 43 % vs. 19 %). Pioglitazon ve srovnání s placebem vedl ke snížení steatózy i zánětlivých změn v jaterní biopsii (34 % vs. 19 %) a ke snížení inzulinové rezistence. Příznivý vliv pioglitazonu na jaterní histologii u pacientů s NASH byl prokázán i u diabetiků (60). Naproti tomu data o pozitivním efektu vitamínu E u nemocných s NASH a diabetem melitem v současné době chybí a proto podávání vitamínu E u této skupiny nemocných doporučit nelze (1, 2).

Oba léky mají i svá rizika a případná léčba pioglitazonem, vitamínem E nebo kombinací by měla být individuálně zvážena u pacientů, kteří jsou nejvíce ohroženi vznikem cirhózy. U nemocných léčených pioglitazonem lze jako negativní efekt očekávat mírný vzestup hmotnosti (1,2,26). U žen byl v souvislosti s dlouhodobou léčbou pioglitazonem pozorován i zvýšený výskyt osteoporózy (61). V případě léčby je proto doporučeno sledování kostního metabolismu. Naproti tomu někdy zmiňovaný vyšší výskyt karcinomu močového měchýře ve větších populačních studiích jednoznačně potvrzen nebyl (2, 62). Podávání pioglitazonu

v léčbě NASH je v současné době léčbou mimo indikační kritéria v SPC (off-label) se všemi administrativními důsledky.

U mužů léčených vysokými dávkami vitamínu E (400 IU) déle než 5 let je uváděno mírně zvýšené riziko vzniku karcinomu prostaty (HR 1.17, 99% (CI: 1.004-1.36) (63). Na míru rizika má vliv ale i genetická variabilita v metabolismu vitamínu E a selenu (64). U mužů nad 50 let je třeba tato data při zvažování dlouhodobé léčby zohlednit.

Obecně platí, že v případě zahájení léčby jedním i druhým preparátem nebo kombinací je nutné efekt léčby do 6 měsíců zhodnotit a neefektivní léčbu, která nevede ke snížení aktivity aminotransferáz s ohledem k možným nežádoucím účinkům případně včas ukončit. U žádného jiného běžně dostupného preparátu nebyl dosud dostatečně prokázán efekt na zlepšení histologických změn v játrech. Existují studie ukazující efekt již zmíněných statinů na snížení jaterních testů, efekt PUFA na snížení obsahu tuku v játrech či zlepšení jaterních testů. Výsledky podávání kyseliny ursodeoxycholové u pacientů s NASH jsou zatím nejednoznačné (1,2).

Ve fázi klinických hodnocení je řada zcela nových preparátů. Ve fázi III klinického zkoušení je nyní agonista FXR receptoru, kyselina obeticholová. Tento preparát v klinické studii fáze IIb (studie FLINT) při podávání po dobu 72 týdnů vedl k signifikantnímu snížení zánětlivých změn i jaterní fibrózy (65). Ve fázi III je i duální PPAR  $\alpha/\delta$  agonista elafibranor (GFT 505), který též v předchozích studiích prokázal efekt na snížení zánětu bez zhoršení jaterní fibrózy (66), stejně jako GLP-1 agonista liraglutid, ASK-1 inhibitor selonsertib a cenicriviroc ovlivňující zánětlivou kaskádu blokadou CCR2/CCR5 receptorů. Dalšími zkoušenými látkami jsou i nová molekula s antioxidačním působením metadoxine, dále LOXL-2 protilátky, mezi něž patří simtuzamab a v diabetologii známé a používané DPP-IV inhibitory, kam patří například sitagliptin.

Výsledky těchto studií budou známy v letech 2019-2021 a lze očekávat, že alespoň některé z nich se postupně zařadí do klinické praxe (67). V současné době nelze ale žádný z těchto preparátů pro farmakoterapii doporučit ani v off-label podání.

Při zvažování léčby je třeba vzít v úvahu i přirozený vývoj NASH. V průběhu 5letého sledování může dojít cca u 20 % pacientů k regresi fibrózy, zatímco téměř u 40 % pacientů dojde k progresi fibrotických změn. Nejdůležitějším faktorem, který je spjat s ústupem fibrotických změn, je redukce hmotnosti (či alespoň udržení původní hmotnosti) v průběhu sledování.

## **Cirhóza na podkladě NAFLD - specifika léčby, transplantace jater a HCC (P. Trunečka)**

Péče o pacienty s komplikacemi jaterní cirhózy vzniklé na základě NAFLD se podstatně neliší od péče o pacienty s cirhózou jiné etiologie. Odlišností může být vyšší věk pacientů s NAFLD cirhózou a téměř konstantní přítomnost diabetu, obezity a častější výskyt kardiovaskulárních onemocnění i selhání ledvin. Léčba těchto komorbidit vyžaduje mezioborovou spolupráci.

Jaterní cirhóza při NAFLD je spjata s rizikem HCC podobně jako cirhóza jiné etiologie. Samotná obezita zvyšuje riziko vzniku HCC přibližně 2x (68), podobně jako DM (69) a některé genetické faktory svázané s výskytem NAFLD. Nosičství polymorfismu genu *PNPLA3* (rs738409 c444C>G) zvyšuje násobně riziko vzniku HCC a to nezávisle na DM a obezitě (70). Zdá se, že HCC je častější i v necirhotických játrech pacientů s NAFLD než u jiných jaterních chorob (71). V kohortě 611 pacientů s HCC byly u 145 případů s NAFLD nalezeny nádory větší, častěji s infiltrativním růstem a byly diagnostikovány méně často na základě screeningu. U 50 % z nich se vyskytly v játrech bez jaterní cirhózy (72). Z recentní analýzy publikovaných studií činí incidence HCC u pacientů s NAFLD jaterní cirhózou 6,7 % a 15 % po 5 a 10 letech sledování, u pacientů bez cirhózy pak 2,7 % za 10 let, nebo 23 na 100000 patientských let (73).

Doporučení ke screeningu HCC u cirhotických pacientů s NAFLD se neliší od screeningu u cirhózy jiné etiologie, tj. provedení ultrazvukového vyšetření každých 6 měsíců. Lze si představit, že s ohledem k habitu většiny nemocných bude výtěžnost sonografického vyšetření nižší. K případnému doporučení screeningu HCC u pacientů s NAFLD bez přítomnosti cirhózy není v současnosti dostatek dat a nejspíše není indikován, a patrně též není realizovatelný s ohledem k rozsahu rizikové populace (74).

**Léčba HCC** u pacientů s NAFLD se řídí obvyklými pravidly, masivní steatóza jater může komplikovat jaterní resekci (75), časté komorbidity pak transplantaci jater (LTx) – viz níže.

Komplikace jaterní cirhózy vzniklé na podkladě NAFLD, včetně HCC, jsou v současnosti 2. až 3. nejčastější indikací k transplantaci jater a jejich podíl narůstá (76, 77). Zásady indikačního procesu se u nemocných s NAFLD příliš neliší od jaterní cirhózy jiné etiologie. Pacient je indikován k transplantaci jen tehdy, je-li jaterním onemocněním významně ohrožen a lze-li očekávat příznivý dlouhodobý efekt transplantační léčby. Za minimální benefit LTx se většinou považuje dosažení 50% pravděpodobnosti 5letého přežití po transplantaci.

Dlouhodobé výsledky u pacientů po transplantaci pro cirhózu na podkladě NAFLD jsou obdobné jako u ostatních jaterních chorob: 1, 3, a 5leté přežití příjemce dosahuje 84 %, 75 %, 70 %, resp. přežití štěpu dosahuje 81 %, 71 %, 63 %; i když za cenu vyššího využití zdrojů (78). Vlastní transplantační výkon komplikují především časté komorbidity běžné u morbidně obézních pacientů s metabolickým syndromem. Řada programů odmítala transplantaci jater u pacientů s BMI nad 40 (kg/m<sup>2</sup>), posouzení tíže obezity u nemocných s ascitem však může být obtížné. Přesná hranice pro odmítnutí pacienta z důvodu obezity stanovena není (79, 80). U pacientů na čekací listině i po transplantaci je nutno počítat s vyšším výskytem komplikací (ICHS, DM, hypertenze, renální insuficience), koronárním příhodám v peri- a potransplantačním období lze předejít revaskularizačním výkonem před zařazením na čekací listinu. Výskyt onemocnění ledvin je u těchto pacientů častý a NASH je v současnosti vedoucí indikací ke kombinované transplantaci jater a ledvin (81).

Vývoj steatózy v transplantovaném štěpu je běžný, postihuje až 50 % příjemců, NASH *de novo* se vyskytuje asi u 7-10% nemocných. Rekurence NASH po transplantaci pro cirhózu na podkladě NAFLD nebo kryptogenní cirhózu je častá, vyskytne se u nadpoloviční většiny případů do 5 let (82). Dietní a režimová opatření v prevenci a léčbě recidivy NASH jsou v této skupině pacientů málo účinná. V některých programech se proto provádí LTx v jedné době s některým z výkonů bariatrické chirurgie, nejčastěji rukávovou gastrektomií (sleeve gastrectomy) (83, 84). Tento postup v současnosti není v ČR dostupný, je však možno výkon provést po transplantaci.

Narůstající výskyt NAFLD má rovněž nepříznivý vliv na dárcovství orgánů. Steatotický jaterní štěp je po transplantaci spojen s vyšším výskytem komplikací po transplantaci, především primární afunkcí či opožděným rozvojem funkce. Použití dárcovského orgánu se steatózou je často odmítáno. Nárůst incidence NAFLD tak bude omezovat dostupnost transplantace a zhoršovat prognózu i pacientů s ostatními jaterními chorobami (85).

## **Závěr**

NAFLD je nejčastější chronickou jaterní chorobou na světě a je hlavní příčinou s játry spojené morbidity a mortality. Pacienti s NAFLD však umírají v první řadě na kardiovaskulární choroby a také nádorová onemocnění. Jaterní komplikace tvoří až třetí nejčastější příčinu úmrtí. Pro prognózu pacienta je klíčová přítomnost nealkoholové

steatohepatitidy. Po přítomnosti NAFLD by se mělo pátrat u všech pacientů s metabolickými rizikovými faktory. Naopak u všech pacientů s náhodně zjištěnou steatózou musí být proveden screening kardiovaskulárních onemocnění, poruch metabolismu glukózy, lipidového metabolismu a zhodnocení možné přítomnosti jaterní fibrózy některou z neinvazivních metod. Léčebné postupy závisí na stupni jaterního postižení a v každém případě mají zahrnovat režimová opatření.

**Tabulka 1. Diagnostická kritéria metabolického syndromu (nutná 3 kritéria z následujících 5)**

Diabetes mellitus 2. typu nebo glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l
Hypertriglyceridémie (sérové triacylglyceroly $\geq 1,7$ mmol/l nebo současná léčba pro hypertriglyceridémií)
Nízká hodnota HDL cholesterolu ( $< 1,0$ mmol/l u mužů, $< 1,3$ mmol/l u žen, nebo současná léčba pro nízký HDL cholesterol)
Zvětšený obvod pasu ( $\geq 94$ cm u mužů, $\geq 80$ cm u žen)
Hypertenze (systolický TK $\geq 130$ mm Hg a/nebo diastolický TK $\geq 85$ mm Hg nebo aktuální léčba hypertenze)

Existuje mnoho definic metabolického syndromu; současné klinické praxi se nejvíce blíží definice založená na konsensu mezinárodních společností z r. 2009 (86). Diagnóza metabolického syndromu je daná přítomností libovolných 3 z uvedených 5 podmínek.

**Tabulka 2. Histologické hodnocení NASH podle NASH CRN.**

Histologický nález	Hodnocení (body)
Steatóza	0-3
Zánětlivá infiltrace	0-3
Balónová degenerace hepatocytů	0-2

Maximální počet bodů je 8; diagnóza NASH vyžaduje  $\geq 4$  body a z toho nejméně 1 bod za balónovou degeneraci hepatocytů (26).

Obrázek 1. Screening NAFLD/NASH u pacientů s metabolickými rizikovými faktory.

## **NAFLD doporučení - souhrn**

NAFLD je nejčastějším chronickým jaterním onemocněním současnosti ve vyspělých zemích s prevalencí kolem 25 % v obecné populaci, v rizikových skupinách (diabetici 2. typu, obézní) kolem 75 %. NAFLD je považováno za jaterní manifestaci metabolického syndromu a zahrnuje celé spektrum postižení, od prosté jaterní steatózy, přes steatohepatitidu (NASH) až po pokročilou jaterní fibrózu resp. cirhózu, spojenou s rizikem rozvoje portální hypertenze a/nebo hepatocelulárního karcinomu.

NASH představuje riziko progresu jaterní fibrózy, která je nejpodstatnějším prognostickým faktorem. NAFLD představuje také zvýšené riziko kardiovaskulárních a onkologických onemocnění.

Stanovení diagnózy NAFLD vyžaduje vyloučení nadměrného pití alkoholu a ostatních chronických jaterních chorob. Nejběžnější zobrazovací metodou pro detekci steatózy jater je sonografie, stupeň jaterní fibrózy je možné hodnotit elastografickými metodami nebo výpočtem indexů (NAFLD Fibrosis Score, FIB-4). Diagnóza NASH je možná pouze histologicky (jaterní biopsie).

Pacienti s NAFLD musí být vyšetřeni také ohledně rizika diabetu, dyslipidémie, arteriální hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění (Tabulka A).

Terapie zahrnuje změnu životního stylu s redukcí hmotnosti a zvýšením fyzické aktivity (Tabulka B), odpovídající léčbu komorbidit (arteriální hypertenze, diabetes, dyslipidémie). U nemocných s histologicky prokázanou diagnózou NASH ve vysokém riziku progresu můžeme zvážit off-label podání pioglitazonu nebo u nediabetiků léčbu vitamínem E. Jiná prokazatelně účinná farmakoterapie NAFLD/NASH není zatím dostupná. Obézní pacienti mohou být také vhodnými kandidáty bariatrické chirurgie. Transplantace jater je u NAFLD pacientů indikována dle standardních kritérií.

*Schváleno výborem České hepatologické společnosti ČLS JEP dne 27.5.2019*

### Tabulka A. Screening kardiovaskulárních chorob a diabetu u pacientů s NAFLD

obvod pasu, BMI
krevní tlak
celkový cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy
glykémie na lačno a/nebo HbA1c

### Tabulka B. Terapie NAFLD – komplexní režimová opatření

<b>Omezení celkového kalorického příjmu</b>
<b>Změna charakteru/složení stravy</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- snaha o zavedení tzv. středomořské diety (obecně pestré a vyvážené stravy)</li><li>- dostatek vlákniny, zeleniny a ovoce</li><li>- minimalizovat příjem průmyslově zpracovaných potravin (tuků, cukrů)</li></ul>
<b>Omezení příjmu cukrů</b> – především fruktózy (slazené nápoje, džusy, sladkosti)
Káva – bez omezení; Alkohol – minimalizovat (v pokročilých fázích NAFLD zcela vynechat)
<b>Cílená a systematicky prováděná fyzická aktivita</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- 200–300 minut týdně aktivního pohybu (3–5x týdně)</li><li>- příznivý vliv aerobního (posilování) i anaerobního (plavání, cyklistika) pohybu</li></ul>
<b>Omezení sedavého způsobu života</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- dostatek přestávek v sezení, pravidelný pohyb během dne</li></ul>
<b>CÍL: REDUKCE TĚLĚSNÉ HMOTNOSTI O 7–10 %</b>
<b>V každém případě má smysl jakákoli (i minimální) redukce hmotnosti</b>



## Literatura:

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
3. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285.
4. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomain A, Webb M, Harrari G, Buch A, Nitzan Kaluski D, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol* 2012;56:1145-1151.
5. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:137-141.
6. Dvorak K, Hainer R, Petrtyl J, Zeman M, Vareka T, Zak A, Sroubkova R, et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
8. Sung KC, Jeong WS, Wild SH, Byrne CD. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:717-722.
9. Wild SH, Morling JR, McAllister DA, Kerssens J, Fischbacher C, Parkes J, Roderick PJ, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol* 2016;64:1358-1364.
10. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017;66:1138-1153.
11. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
12. Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, Bjornsson ES. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
13. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3637-3643.
14. Francque SM. The Role of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Cardiovascular Disease. *Eur Cardiol* 2014;9:10-15.
15. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelis ED, 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;376:1916-1922.
16. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun CC, Laskey R, Kastelein JJ, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013;168:3846-3852.
17. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clin Liver Dis* 2018;22:11-21.

18. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018;68:268-279.
19. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, Liu Y, et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med* 2018;378:1096-1106.
20. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008;40:1461-1465.
21. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, Kluwe J, et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res* 2017;58:247-255.
22. Hernaez R. Genetic factors associated with the presence and progression of nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:32-41.
23. Stender S, Kozlitina J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Hobbs HH, Cohen JC. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet* 2017;49:842-847.
24. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-1090.
25. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014;147:754-764.
26. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
27. Dvořák K. Noninvasive diagnostics in NAFLD. *Gastroenterologie a Hepatologie* 2015;69:110-115.
28. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
29. Litchinghagen R, Pietsch D, Bantel H, Manns MP, Brand K, Bahr MJ. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol* 2013;59:236-242.
30. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, O'Dea K, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138-143.
31. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr* 2015;34:86-88.
32. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010;110:911-916 e912.
33. Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, Pedersen SB, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:283-289.
34. Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, Saltzman E, et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* 2015;63:462-469.
35. Santaliestra-Pasias AM, Mouratidou T, Huybrechts I, Beghin L, Cuenca-Garcia M, Castillo MJ, Galfo M, et al. Increased sedentary behaviour is associated with unhealthy dietary patterns in European adolescents participating in the HELENA study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:300-308.
36. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2015;148:118-125; quiz e115.

37. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947-1954.
38. Fuster D, Samet JH. Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med* 2018;379:1251-1261.
39. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Ragogna F, Ntali G, Esposito A, Belloni E, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007;30:683-688.
40. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, Blendis L, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791-1798.
41. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, Takano Y, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2016;66:142-152.
42. Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2448-2455.
43. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, Owen N. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care* 2008;31:661-666.
44. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, Wagenknecht LE, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-2163.
45. Patel NS, Doycheva I, Peterson MR, Hooker J, Kisselva T, Schnabl B, Seki E, et al. Effect of weight loss on magnetic resonance imaging estimation of liver fat and volume in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:561-568 e561.
46. Eckard C, Cole R, Lockwood J, Torres DM, Williams CD, Shaw JC, Harrison SA. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6:249-259.
47. Byers T, Sedjo RL. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:R125-134.
48. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012;55:885-904.
49. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, Suriawinata AA, Putra J, Berk BS, Toor A. Total body weight loss of  $\geq 10\%$  is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015;60:1024-1030.
50. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.e365; quiz e314-365.
51. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-388; quiz e315-376.
52. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeyre M, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology* 2009;137:532-540.
53. Kintscher U, Bramlage P, Paar WD, Thoenes M, Unger T. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2007;6:12.
54. Alam S, Kabir J, Mustafa G, Gupta U, Hasan SK, Alam AK. Effect of telmisartan on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:69-76.

55. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, Unalp-Arida A, Sargent R, Hawkins C, Sourianarayanan A, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:979-985.
56. Janský P, Rosolová H, Vrablík M. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2017;59:e389-e415.
57. Sato K, Goshō M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, Nakade Y, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* 2015;31:923-930.
58. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:3924-3934.
59. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
60. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305-315.
61. Yau H, Rivera K, Lomonaco R, Cusi K. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2013;13:329-341.
62. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, Ehrlich SF, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *Jama* 2015;314:265-277.
63. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama* 2011;306:1549-1556.
64. Chan JM, Darke AK, Penney KL, Tangen CM, Goodman PJ, Lee GM, Sun T, et al. Selenium- or Vitamin E-Related Gene Variants, Interaction with Supplementation, and Risk of High-Grade Prostate Cancer in SELECT. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1050-1058.
65. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.
66. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, Romero-Gomez M, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-1159.e1145.
67. Connolly JJ, Ooka K, Lim JK. Future Pharmacotherapy for Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH): Review of Phase 2 and 3 Trials. *J Clin Transl Hepatol* 2018;6:264-275.
68. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, Bjorge T, Lindkvist B, Hallmans G, Edlinger M, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer* 2012;131:193-200.
69. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-468.
70. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Pigué AC, Burt AD, Dufour JF, Day CP, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:75-81.
71. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Semin Liver Dis* 2012;32:30-38.
72. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, Bellentani S. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827-838.

73. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orci LA, Toso C. Should Patients With NAFLD/NASH Be Surveyed for HCC? *Transplantation* 2019;103:39-44.
74. Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, Murphy C, et al. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1196-1205.
75. Weinmann A, Alt Y, Koch S, Nelles C, Duber C, Lang H, Otto G, et al. Treatment and survival of non-alcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:210.
76. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188-2195.
77. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686-690.
78. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, Whittaker M, Holt C, Rana A, Zarrinpar A, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg* 2012;256:624-633.
79. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002;35:105-109.
80. Spengler EK, O'Leary JG, Te HS, Rogal S, Pillai AA, Al-Osaimi A, Desai A, et al. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. *Transplantation* 2017;101:2288-2296.
81. Singal AK, Hasanin M, Kaif M, Wiesner R, Kuo YF. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Growing Indication for Simultaneous Liver Kidney Transplantation in the United States. *Transplantation* 2016;100:607-612.
82. Hejlova I, Honsova E, Sticova E, Lanska V, Hucl T, Spicak J, Jirsa M, et al. Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patient outcomes. *Liver Transpl* 2016;22:644-655.
83. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O'Grady J, Watt KD. Management of Recurrent and De Novo NAFLD/NASH After Liver Transplantation. *Transplantation* 2019;103:57-67.
84. Diwan TS, Rice TC, Heimbach JK, Schauer DP. Liver Transplantation and Bariatric Surgery: Timing and Outcomes. *Liver Transpl* 2018;24:1280-1287.
85. Pais R, Barritt ASt, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P, Poynard T, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016;65:1245-1257.
86. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.

**Obrázek 1.** Screening NAFLD dle doporučení evropských společností pro choroby jater, obezitu a diabetes (EASL+EASD+EASO, Diabetologia 2016, J Hepatol 2016)

