proLékaře.cz | 25.11.2026

Nealkoholová tuková choroba pečene a metabolický syndróm

Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome

Marek Rác[1], Ľubomír Skladaný[2]

[1]Hepatologická ambulancia, Interná klinika FN Nitra, VŠ ZaSP sv. Alžbety, Bratislava
[2]Hepatologické, gastroenterologické a transplantačné oddelenie, II. interná klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

✉ **MUDr. Marek Rác** | racmarek@gmail.com | www.fnnitra.sk

Kľúčové slová
diabetes mellitus
inzulínová rezistencia
metabolický syndróm
nealkoholová steatohepatitída
nealkoholová tuková choroba pečene
obezita

Key words
diabetes mellitus
insulin resistence
metabolic syndrome
non-alcoholic steatohepatitis
non-alcoholic fatty liver disease
obesity

Abstrakt
Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) a metabolický syndróm sú stavy s rastúcou prevalenciou. Vzťah medzi nimi je komplexný a obojsmerný. Patofyziologický substrát v oboch prípadoch predstavuje inzulínová rezistencia. Diabezita dosahuje rozmery globálnej epidémie. Priamo prispieva k nárastu prevalencie systémových ochorení asociovaných s obezitou. Nealkoholová tuková choroba pečene sa stala najčastejším chronickým pečeňovým ochorením v rozvinutých krajinách a je považovaná za pečeňovú manifestáciu metabolického syndrómu. Rozsah a bremeno choroby stále rastie a dosahuje epidemické rozmery, postihuje 30 % dospelej populácie. V skupine pacientov s metabolickým syndrómom je prevalencia NAFLD významne vyššia v porovnaní s bežnou populáciou. NAFLD je charakterizovaná zvýšeným množstvom intrahepatálneho tuku. Vyskytuje sa v dvoch základných formách. Prvou je nealkoholová steatóza (NAFL) a druhou je progresívne sa správajúca nealkoholová steatohepatitída (NASH). NASH na rozdiel od NAFLD predstavuje podskupinu nielen so zvýšeným rizikom progresie fibrózy, cirhózy či vzniku HCC a je spájaná so zvýšením incidencie kardiovaskulárnych príhod. Obezita a diabetes mellitus 2. typu patria medzi rizikové faktory progresie NASH. Rastúca prevalencia NASH v blízkej budúcnosti privedie do štádia pokročilej choroby pečene obrovskú kohortu našich pacientov. Ak sa nepodarí zvrátiť nepriaznivý epidemiologický trend, tak v nasledujúcej dekáde bude najčastejším dôvodom transplantácie pečene práve NASH. Neustále rastúci trend možno pozorovať v náraste počtu prípadov hepatocelulárneho karcinómu v kauzálnej súvislosti s NASH [1]. Komplexná liečba komponentov metabolického syndrómu a perspektívne liečba založená na ovplyvnení kľúčových patogenetických mechanizmov by mohli zmeniť individuálnu budúcnosť chorých ale aj globálne bremeno vyplývajúce z NASH.

Abstract
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the metabolic syndrome are conditions with growing prevalence. The relationship between them is complex and bi-directional. The pathophysiological basis in both cases is insulin resistance. Diabesity is reaching the level of a global epidemic. It contributes to the rising prevalence of systemic diseases associated with obesity. Non-alcoholic fatty liver disease has become the most widespread chronic liver disease in developed countries and it is considered a hepatic manifestation of the metabolic syndrome. The spread and burden of the disease has been constantly growing and reaches epidemic levels, affecting 30% of the adult population. In a group of patients with the metabolic syndrome the prevalence of NAFLD is significantly higher compared with the general population. NAFLD is characterized by an increased amount of intrahepatic fat. It occurs in two basic forms. One is non-alcoholic steatosis (NAFL),

proLékaře.cz | 25.11.2026

Doručené do redakcie/
Received 28. 3. 2018
Prijaté po recenzii/
Accepted 2. 5. 2018

the other is progressively developing non-alcoholic steatohepatitis (NASH). As opposed to NAFLD, NASH represents a subgroup with increased risk for the progression of fibrosis, cirrhosis or onset of HCC and it is considered to be linked with an increased incidence of cardiovascular events. Obesity and type 2 diabetes mellitus are among the risk factors for the NASH progression. The growing prevalence of NASH in the near future will bring an enormous cohort of our patients to the stage of advanced liver disease. If the effort to reverse the undesirable epidemiological trend fails, NASH will become the most common indication for liver transplantation in the coming decade. The ever increasing trend of development can be observed in the rising incidence of hepatocellular carcinoma in causal relation to NASH [1]. The comprehensive treatment of the-metabolic syndrome components and, in future, a treatment aimed at affecting the key pathogenetic mechanisms might change the individual future of patients, as well as the global burden resulting from NASH.

Úvod

Celosvetová epidémia obezity podmieňuje vzostup prevalencie ochorení priamo súvisiacich s obezitou a metabolickým syndrómom. So vzostupom prevalencie obezity, diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a metabolického syndrómu rastie priamo úmerne aj prevalencia nealkoholovej tukovej choroby pečene (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) [2]. NAFLD predstavuje z globálneho pohľadu emergentný stav, nakoľko postihuje tretinu dospelej populácie [3]. V skupine pacientov s metabolickým syndrómom je prevalencia NAFLD významne vyššia v porovnaní s bežnou populáciou. Prevalencia u obéznych pacientov dosahuje až 70–92 %, u diabetikov sa pohybuje medzi 60–70 % [4].

NAFLD je charakterizovaná zvýšenou akumuláciou tukov v pečeni, prevažne triacylglycerolov. Histologicky býva ľahko rozpoznaná pre makrovezikálny typ steatózy. Klinický priebeh choroby dovoľuje principiálne delenie na dva fenotypy. Nealkoholová steatóza (non-alcoholic fatty liver – NAFL) je prevádzaná steatózou pečene, prakticky bez zápalového postihnutia a fibrózy. Druhý subtyp je nealkoholová steatohepatitída (non-alcoholic steatohepatitis – NASH). NASH je sprevádzaná steatózou, ku ktorej sa pridáva poškodenie hepatocytov, balónovanie, inflamácia a fibrogenéza. Fibróza pri NASH môže byť v závislosti od štádia minimálna až pokročilá, t. j. keď NASH procesom fibrogenézy prejde do štádia cirhózy a následne jej komplikácií [5]. DM2T, obezita a aterogénna dyslipidémia sú principiálne faktory asociované z NAFLD, ktorú dnes považujeme za pečeňovú expresiu metabolického syndrómu [6]. NAFLD predstavuje významnú príčinu pečeňovej cirhózy a jej komplikácií, vrátane zlyhávania pečene a hepatocelulárneho karcinómu. Mortalita pacientov s NAFLD je oproti bežnej populácii významne vyššia [7]. Tri hlavné príčiny úmrtnosti sú kardiovaskulárne ochorenia, malignity a pečeňová mortalita. Predpokladáme, že pečeňová mortalita je významne podhodnotená. Chýbajú prospektívne údaje vyjadrujúce neskoré hepatálne komplikácie NAFLD vrátane hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Jedným z dôvodov môže byť známa tendencia NAFLD/NASH vymiznúť z histologického obrazu v terminálnych štádiách cirhózy pečene [8].

Patogenéza nealkoholovej tukovej choroby pečene

Inzulínová rezistencia je podstatným patogenetickým faktorom, ktorý spája obezitu, DM2T, artériovú hypertenziu, dyslipidémiu, endoteliálnu dysfunkciu s metabolickou nealkoholovou tukovou chorobou pečene. Akumulácia tuku v parenchýme pečene je základným patologickým procesom pri vzniku NAFLD. Patogenéza sa zdá byť multifaktoriálna, pozostáva z externých environmentálnych faktorov, genetických a behaviorálnych faktorov. Hlavné faktory prispievajúce k rozvoju NAFLD sú hyperkalorická diéta (kaloricky denzná strava/calorie-dense food), inaktivita, genetické faktory a endotoxémia z mikrobioty tráviaceho traktu [9]. Prítomnosť faktorov nezdravého životného štýlu, inaktivita a vysoký kalorický príjem vedú k masívnemu zväčšeniu tukového tkaniva a inzulínovej rezistencii. Dochádza k zvýšeniu tukových zásob v pečeni. Významnú úlohu zohráva črevná mikroflóra. Obezita, inzulínová rezistencia a zápalové procesy v parenchýme pečene sú generované a perpetuované toxickými faktormi uvoľňovanými z gastrointestinálneho traktu. Nezastupiteľná je primárna úloha genetických faktorov. Polymorfizmy génov sú asociované s rizikom vzniku a progresie NASH do pokročilej pečeňovej choroby a jej komplikácií. Známe sú genetické polymorfizmy spájajúce sa so zvýšením rizikom vzniku HCC [10].

Prirodzený vývoj nealkoholovej tukovej choroby pečene

Nealkoholová tuková choroba pečene zahŕňa spektrum ochorení pečene, počínajúc jednoduchou steatózou s akumuláciou tukov v parenchýme pečene, cez poškodenie bunkových štruktúr s nekroinflamáciou (steatohepatitída = NASH), s rozvojom fibrózy, cirhózy, až po HCC. Toto spektrum chorôb reprezentuje všetky štádiá a prirodzený priebeh ochorenia. Jednoduchá steatóza predstavuje vo všeobecnosti pomerne stabilnú chorobu, s pomalou progresiou, naopak NASH reprezentuje agresívnejšiu formu choroby s tendenciou k rýchlejšej progresii (schéma 1). Progresia NAFL (nealkoholová steatóza) do NASH je dnes jedným z hlavných záujmov štúdia, nakoľko progresia NASH do cirhózy s následnou

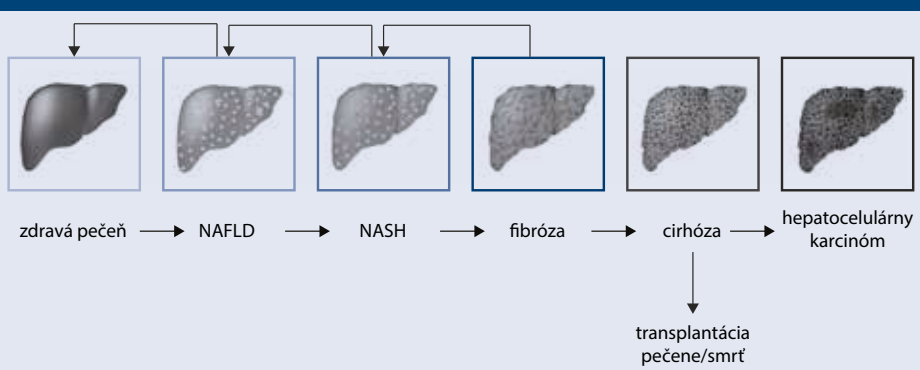
proLékaře.cz | 25.11.2026

malígnou transformáciou a vznikom HCC je pomerne dobre preskúmaným procesom. Väčšina pacientov bude mať v čase stanovenia diagnózy NAFLD „len" jednoduchú steatózu (NAFL). Avšak početná skupina pacientov s NASH bude progredovať do pokročilej pečeňovej choroby, cez fibrózu, cirhózu, nezriedka až do vzniku HCC [11]. NASH sa na rozdiel od NAFL spája s rýchlou progresiou choroby a dramatickým nárastom celkovej mortality. Nárast hepatálnej mortality je viac ako 10-násobný [12]. Práve vysoká prevalencia NASH v skupine obéznych diabetikov musí vzbudiť obavy týkajúce sa bremena ochorenia v blízkej budúcnosti. NASH predstavuje progresívnu formu choroby, ktorá pre progresiu do cirhózy a HCC predstavuje rizikovú entitu. Pri 44 % pacientov s NAFL dochádza k progresii do NASH, v 37 % prípadov dochádza k rozvoju fibrózy pečene a asi 22 % pacientov bude mať pokročilú fibrózu [14]. Obsah tuku v pečeni klesá s progresiou ochorenia. Preto pri pokročilých formách môže byť NASH poddiagnostikovaná. 50–75 % kryptogénnej cirhózy pečene pripadá na nediagnostikovanú a vyhorenú NASH [11]. Asi tretina pacientov s histologicky diagnostikovanou NASH má v čase diagnostiky pokročilú fibrózu až cirhózu. Asi 5 % pacientov s NASH bude mať komplikáciu terminálnej choroby pečene (end-stage liver disease – ESLD). Pacienti so známou diagnózou DM2T majú viac ako 2-násobné riziko vzniku komplikácií pečeňovej choroby (cirhóza, zlyhávanie pečene, varikózne krvácanie, transplantácia pečene, HCC) oproti pacientom bez diabetes mellitus [15]. Faktory zvyšujúce riziko progresie choroby sú vek nad 45 rokov, prítomnosť DM2T, obezita, artériová hypertenzia, hyperferitinémia [11].

Nealkoholová tuková choroba pečene a metabolický syndróm

Väzba medzi NAFLD a metabolickým syndrómom (MS) je obojsmerná. Obsah tuku v pečeni je pri pacientoch s metabolickým syndrómom významne zvýšený. Obrátene platí, že prítomnosť NAFLD je silným prediktorom metabolického syndrómu [16]. NAFLD sa považuje za pečeňovú manifestáciu metabolického syndrómu. Syndróm inzulínovej rezistencie (IR) ako podstata metabolického syndrómu vysvetľuje intoleranciu glukózy, vysoké triacylglyceroly a nízky HDL-cholesterol. Inzulínová rezistencia pri NAFLD predstavuje dôležitú spojitosť v komplexe vzťahov so zvýšeným rizikom systémových komplikácií za hranicou vzťahu s metabolickým syndrómom. Magnetickorezonančná spektroskopia (proton magnetic resonance spectroscopy) napomohla objasniť ektopickú akumuláciu lipidov za podmienok inzulínovej rezistencie v svaloch a pečeni. Hlavnou príčinou ektopickej depozície lipidov v pečeni je nadbytok prijatej energie oproti jej výdaju. To má za následok presmerovanie ukladania tuku do pečene, viscerálnych oblastí a do skeletálnych svalov. NAFLD je podporovaná a perpetuovaná tukovým tkanivom a inzulínovou rezistenciou (IR), je tak priamym vyjadrením a markerom IR. Hlavný efekt IR sa spája s kompenzatórnou hyperinzulinémiou, ktorá pôsobí na senzitívne tkanivá v závislosti na ich primárnej funkcii. Pečeň predstavuje kľúčové miesto účinku inzulínu. Pečeň je hlavným miestom endogénnej syntézy glukózy, hlavným riadiacim centrom a miestom metabolizmu lipidov, v neposlednom rade miestom degradácie inzulínu [17]. IR spojená so zníženou senzitivitou na inzulín spôsobuje deficit schopnosti inzulínu suprimovať glykolýzu a stimulovať elimináciu glukózy v periférii. K prekonaniu IR a na zachovanie normálnej metabolickej funkcie má slúžiť nadmerná produkcia inzulínu – kompenzačná hyperinzulinémia. Pečeň secernuje insulin-like growth factor 1 (IGF1). IGF1 je jedným z najpotentnejších aktivátorov bunkovej proliferácie cestou Akt (PKB protein kinase B). Taktiež predstavuje silný inhibítor apoptózy. Hyperinzulinémia vedie k patologickým dejom, ktoré sa priamo podieľajú na inhibícii apoptózy a zvýšení mitogenézy. Inzulínová rezistencia priamo akceleruje a perpetuuje hepatokarcinogenézu. Ukazuje sa, že liečba inzulínovej rezistencie a hyperinzulinémie môže zohrať kritickú úlohu v prevencii – chemoprofylaxii hepatokarcinogenézy v postihnutej populácii. Existujú dáta, ktoré potvrdzujú, že používanie inzulínových senzitizérov môže mať vplyv na redukciu rizika vzniku HCC. Metformín zlepšujúci inzulínovú senzitivitu má priamy antiproliferatívny efekt inhibičným pôsobením na onkogénne dráhy (mTOR) [18]. Liečba inzulínovým senzitizérom môže viesť

Schéma 1 | Prirodzený vývoj NAFLD



proLékaře.cz | 25.11.2026

k poklesu rizika vzniku a k zlepšeniu prognózy pacienta s HCC [19,20]. Riziko vzniku HCC môže byť znížené správnym používaním statínov. Zdá sa, že ich užívanie diabetikmi môže viesť nielen k redukcii rizika vzniku HCC, ale aj k spomaleniu progresie ochorenia a predĺženiu prežívania pacietov s HCC [21].

Nealkoholová tuková choroba pečene a obezita

Epidemiológia nealkoholovej tukovej choroby pečene zrkadlí epidemiologický vývoj obezity, diabetes mellitus a metabolického syndrómu. Epidemiologické údaje Organizácie pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD) hovoria o tom, že 35 % dospelej populácie má nadváhu a 20 % ľudí trpí obezitou. NAFLD je silne asociovaná s obezitou s vysokou prevalenciou prevyšujúcou 80 %. Viscerálna adipozita sa zdá byť jej hlavným determinantom. Obezita predstavuje chronický systémový zápalový proces, ktorý sa spája s rozvojom inzulínovej rezistencie. Adipocytokíny, medzi ktoré patria TNFα, rezistín, leptín, adiponektín, účinkujú na lokálnej (autokrínnej/parakrínnej) a systémovej (endokrínnej) úrovni. Vedú spoločne ku vzniku prozápalového prostredia. Následne zhoršením inzulínovej rezistencie vedú k inhibícii apoptózy, k zvýšeniu bunkovej proliferácie a angiogenézy. V tukovom tkanive dochádza k expresii molekúl s priamym efektom na metabolizmus nielen pečeňových buniek, napríklad faktora rastu cievneho endotelu (vascular endothelial growth factor – VEGF). Ten stimuluje expresiu prozápalových a proonkogénnych proteínov TNFα, IL6 a IL1. Porušený metabolizmus tukového tkaniva predstavuje kľúčový krok ku vzniku NASH. Zvýšené uvoľňovanie voľných mastných kyselín z tukového tkaniva za stavu porušenej inzulínovej senzitivity vedie k progresívnemu poškodeniu pečene. Lipotoxicita predstavuje významný faktor vzniku dysfunkcie hepatocytu. Dochádza k poškodeniu a apoptóze pečeňových buniek (lipoapoptóza). K apoptóze dochádza cez receptory smrti cestou mitochondriálno-lyzosómového poškodenia alebo cez poškodenie endoplazmatického retikula (ER-stress). Perpetuáciou reparačných a regeneračných dejov pri pokračujúcom zápalovom poškodení parenchýmu pečene dochádza k rozvoju pečeňovej fibrózy, cirhózy a nezriedka aj vzniku HCC [22].

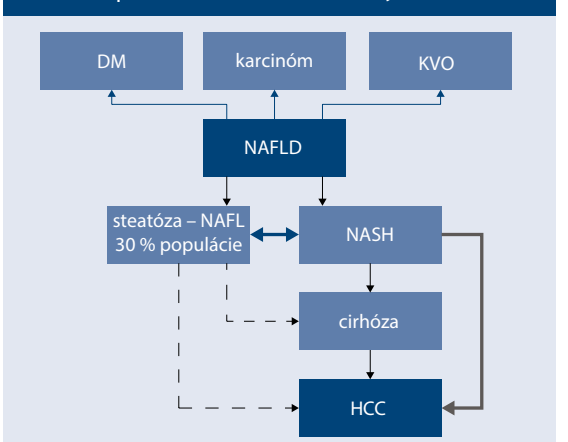
Nealkoholová tuková choroba pečene a diabetes mellitus

Prevalencia NAFLD je výrazne vyššia v populácii diabetikov. Obsah tuku v pečeni koreluje s počtom komponentov metabolického syndrómu [23]. Neprekvapuje zvýšená incidencia a prevalencia diabetu pri NAFLD [24,25]. Ak má pacient NASH, tak má 3-násobne vyššie riziko vzniku DM2T oproti pacientom s jednoduchou steatózou (NAFL). Schopnosť inzulínu inhibovať pečeňovú glukoneogenézu a produkciu glukózy býva pri NAFLD porušená. Dlhodobé zvýšenie glukoneogenézy vedie k narušenej sekrécii inzulínu B-bunkami pankreasu a neadekvátnej sekrécii glukagónu A-bunkami. To má za následok glukózovú toxicitu, vznik hyperglykémie nalačno aj postprandiálne. Množstvo tuku v pečeni je zrkadlom pečeňovej a periférnej inzulínovej rezistencie, je priamo úmerné glykozylovanému hemoglobínu 1c (HbA_{1c}) u pacientov s DM2T a NAFLD. Kvantita tuku v pečeni predstavuje prediktívny marker množstva inzulínu potrebného k dosiahnutiu glykemickej kontroly [26]. Prítomnosť NAFLD reprezentuje u diabetika zvýšené riziko mikrovaskulárnych komplikácií (diabetická retinopatia, diabetická nefropatia). Treba si však uvedomiť, že konverzne platí, že u pacienta s DM2T treba očakávať rýchlejšiu progresiu tukovej choroby pečene do NASH, pečeňovej cirhózy a zvýšenie rizika vzniku HCC [27]. Je preto na mieste otázka intenzívnej liečby a surveillance nielen z pohľadu retinopatie, chronickej obličkovej choroby (chronic kidney disease – CKD), ale aj z pohľadu rizika rozvoja pečeňových komplikácií a smrti (schéma 2).

Nealkoholová tuková choroba pečene a inaktivita

Populačné dôsledky inaktivity sú neakceptovateľne vysoké. Fyzická inaktivita je rozpoznaným a menovaným veľkým problémom verejného zdravotníctva v 21. storočí. Kľúčový význam fyzickej aktivity je podhodnotený a podceňovaný jednak jednotlivcami, taktiež v oblasti verejného zdravia a aj z pohľadu zdravotníckych pracovníkov. Logická definícia fyzickej inaktivity vyznieva ako nedostatok suficientnej fyzickej aktivity na udržanie zdravého životného štýlu slúžiaceho k prevencii predčasnej smrti. Pravidelná fyzická aktivita reprezentuje kľúčový element v prevencii a manažmente rôznych chorobných stavov a chorôb vrátane civilizačných. Obrátene platí, že inaktivita je primárnou príčinou obezity a asociovaných „metabolických" chorobných stavov. Jednímz priamych následkov sedavého spôsobu života a excesívneho príjmu kalórií je NAFLD. Inaktivita je aktuálne definovaná ako hlavný rizikový faktor globálnej mortality (WHO, 2010). Stupeň inaktivity a jej rozsah sa v celosvetovom

Schéma 2 | NAFLD a asociované stavy



DM – diabetes mellitus **KVO** – kardiovaskulárne ochorenie

proLékaře.cz | 25.11.2026

meradle neustále zväčšuje. To má za následok implikácie v zmysle nárastu prevalencie neprenosných chorôb a negatívnej zmeny všeobecného zdravotného stavu populácie [28]. Fyzická aktivita preukázateľne redukuje steatózu pečene pacientov s NAFLD. A to aj vtedy, ak nie je dostatočná na dosiahnutie poklesu telesnej hmotnosti či poklesu aktivity aminotransferáz [29,30]. Pri pravidelnom cvičení v dávke viac ako 4 hodiny týždenne, popri zlepšení steatózy, došlo pomerne v krátkom intervale u obéznych k zlepšeniu a poklesu tuhosti/elasticity pečene [31]. Aktuálne prebieha dotazníkový celoslovenský epidemiologický prieskum faktorov životného štýlu. Ide o anonymné údaje zozbierané od pacientov hepatologických ambulancií. Skríning preukázal inaktivitu vo vysokej proporcii populácie (68 % pacientov). Preto bude potrebná celonárodná stratégia, ktorá bude cielená na všetky vekové skupiny. Predovšetkým však atraktívnou a akceptovateľnou formou zacielenou na deti a mládež. Potrebné bude vymyslieť stratégiu a objaviť liečebné metódy apelujúce na vôľu tak sofistikovane, ako to robia faktory potencujúce inaktivitu (televízia, počítače, videohry, elektronické zariadenia, sociálne siete). Pochopenie bariér fyzickej aktivity a vytvorenie efektívnych stratégií na ich prekonanie môžu pomôcť fyzickej aktivite stať sa akceptovanou časťou zdravého životného štýlu [32].

Nealkoholová tuková choroba pečene a kardiovaskulárne ochorenia

Pacienti s NAFLD majú mnohé rizikové faktory asociované s kardiovaskulárnymi ochoreniami. NAFLD sa spája s inzulínovou rezistenciou, hypertenziou, aterogénnou dyslipidémiou, dysglykémiou, nadváhou či obezitou, všetko s dobre dokumentovanými rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení. Hlavnou príčinou úmrtia pacientov s NAFLD bývajú kardiovaskulárne ochorenia a príhody. NAFLD predstavuje významný nezávislý rizikový faktor vzniku a rozvoja aterosklerózy a kardiovaskulárnych ochorení [33]. Pri patologickej akumulácii tuku v pečeni dochádza k poruche pečeňovej homeostázy glukózy a lipidov. V dôsledku série patologických dejov dochádza k rozvoju pečeňovej inzulínovej rezistencie, zvýšeniu koncentrácie glukózy nalačno a vzniku aterogennej dyslipidémie. Vysoký BMI u pacientov s NAFLD znásobuje kardiovaskulárne riziko. Samotná pečeň postihnutá tukovou chorobou je producentom množstva prozápalových a proaterogénnych cytokínov, koagulačných faktorov a adhéznych molekúl, ktoré sú priamo zapojené v patogenéze aterosklerózy a dysfunkcii myokardu [34]. Na strane jednej, NAFLD možno priamo považovať za marker adipozity a inzulínovej rezistencie, na strane druhej kompenzatórna hyperinzulinémia a zvýšený prísun prekurzorov lipidov mení pečeň na fabriku produkujúcu tuky. Uzatvára sa tak patologický „začarovaný" kruh. Prvou dôležitou klinickou implikáciou je zvýšené riziko vzniku ateromatóznych plátov v cievach [35]. NAFLD diagnostiková sonograficky sa spája so zvýšením koronárneho kalciového skóre. (coronary calcium score) [36]. NAFLD sprevádzajú včasné morfologické zmeny ľavej komory srdca, diastolická dysfunkcia a porucha metabolizmu myokardu [37,38]. Existujú dôkazy podporujúce súvis NAFLD s aterosklerózou, nezávisle na tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktoroch a metabolickom syndróme [39]. Prevalencia koronárnej aterosklerotickej choroby, cerebrovaskulárnej a aj periférnej cievnej choroby sa pri NAFLD významne zvyšuje nezávisle na tradičných rizikových faktoroch [40].

Nealkoholová tuková choroba pečene a hepatocelulárny karcinóm

V posledných rokoch sa pozoroval významný vzostup incidencie HCC [41]. Bez ohľadu na etiologickú príčinu, cirhózu má zistenú asi 80 % pacientov s hepatocelulárnym karcinómom [42]. NAFLD sa ukazuje ako významný a početný etiologický faktor HCC [41]. Existujú dôkazy, že HCC môže pri NAFLD vzniknúť aj v teréne steatózy pri absencii cirhózy [43]. Až tretina diagnostikovaných HCC na etiologickom podklade NASH sa zisťuje v pečeni bez prítomnosti pečeňovej cirhózy. Metabolický syndróm predstavuje nezávislý rizikový faktor HCC. Mnohé procesy v patogenéze NASH (oxidatívny stres, peroxidácia lipidov, apoptóza, bunková smrť, regeneračné procesy, rastové faktory) sú prokarcinogénne. NAFLD je prozápalový stav, pri ktorom dochádza k charakteristickej zmene v zmysle zvýšenia aktivity prozápalových mediátorov, oxidatívneho stresu, za prítomnosti inzulínovej rezistencie, pri akcentácii prejavov lipotoxicity. Kľúčovú úlohu v tomto procese okrem pečene zohráva hormonálne aktívne tukové tkanivo. Hnacím motorom je inzulínová rezistencia a následná kaskáda zápalových dejov. Inzulínová rezistencia vedie k zvýšenému množstvu voľných mastných kyselín, ktoré sa spájajú so zvýšenou aktivitou početných prozápalovo pôsobiacich cytokínov, hlavne tumor necrosis factor alfa (TNFα), interleukínu 6 (IL6), leptínu, rezistínu. Tie vedú k perpetuácii zápalových procesov v pečeni. Dochádza k aktivácii onkogénneho transkripčného faktora STAT3. IL6 aTNFα sú považované za kľúčové faktory pri aktivácii proliferácie buniek cestou STAT3 fosforylácie. IL6 a TNFα predstavujú prienik na rovine chronickej zápalovej choroby pečene a na úrovni promócie tumorigenézy. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenej produkcii inzulínu podobného rastového faktora (insulin-like grow factor 1 – IGF1), peptidického hormónu, ktorý stimuluje rast v zmysle proliferácie buniek a vedie k inhibícii apoptotických procesov v pečeni. Inzulín aktivuje insulin receptor substrate 1 (IRS-1), ktorý je kľúčovým krokom v cytokínovej signálnej ceste a jeho aktivita býva pri HCC zvýšená. Komplexný stav inzulínovej rezistencie podporuje neinhibovaný rast buniek a dá sa považovať za kľúčový pri vzniku HCC. Rozvoj NASH sa spája priamo so zvýšením oxidatívneho stresu. Oxidatívny stres podporuje tumorigenézu akceleráciou steatózy, inflamačného procesu, bunkovej proliferácie. Má kľúčový podiel na vzniku mutácií. Niektoré produkty peroxidácie lipidov majú priamy vplyv na vznik mutácie p53 tumor supresor génu [44]. Chronický cyklus neustáleho poškodenia, bunkovej smrti, regenerácie cez komplex rôznych

proLékaře.cz | 25.11.2026

procesov v konečnom dôsledku vedie k smrti hepatocytov a kompenzatórnej proliferácii buniek. To má za následok vznik hepatocelulárneho karcinómu [45]. Metabolomické údaje poukazujú na Warburgov posun od mitochondriálnej respirácie smerom k cytozolovej glykolýze. Vplyvom inzulínovej rezistencie a hyperinzulinémie dochádza k aktivácii pyruvát kinázy M2, ktorá vedie ku glykolýze s následnou produkciou laktátu a alanínu cez pyruvát. Metabolická remodelácia sa prejaví v zmene metabolizmu a zvýšení B-oxidácie mastných kyselín. Uchovávanie triacylglycerolov v parenchýme steatotickej pečene predstavuje akumuláciu vysoko výhodného energetického substrátu potrebného pre živenie patologických procesov v pečeni. NAFLD predstavuje chorobu jednoznačne spájanú s aktívnym oxidatívnym stresom v pečeni. Metabolická remodelácia sprevádza všetky patologické zápalové deje v pečeni a pretrváva počas cirhózy až po karcinóm [46].

Liečba NAFLD

NAFLD sa spája s obezitou a DM2T. Kľúčovým patofyziologickým mechanizmom je inzulínová rezistencia [4]. Napriek tomu, že sa podarilo preniknúť hlboko do genetických a patofyziologických dejov spoločných pre metabolický syndróm, stále chýba prelomový objav alebo stratégia v zmysle účinnej prevencie. Definovaný fenotyp troch úderov: sedentárne správanie, nedostatočná fyzická aktivita a nevhodná strava naznačujú možnosti účinného ovplyvnenia režimovou liečbou.

Za prvý krok v liečbe NASH treba považovať redukciu telesnej hmotnosti. Farmakologická liečba môže napomôcť poklesu, avšak jej aditívny benefit za horizontom poklesu váhy je nejasný [47]. Zmena životného štýlu, zanechanie sedentárneho spôsobu života, dostatočná fyzická aktivita a diétne opatrenia tvoria základnú triádu liečebných opatrení. Z klinických skúšaní je zrejmé, že pokles hmotnosti o 7 % prináša histologicky preukázateľné zmeny v stupni závažnosti NASH. 10% pokles telesnej hmotnosti sa spája s takmer univerzálnym účinkom na NASH. Jednak dochádza k vymiznutiu NASH v histologickom obraze a pozorovalo sa zlepšenie štádia fibrózy minimálne o jeden stupeň [48]. Významný pokles hmotnosti sa spája nielen so zlepšením histológie pri NAFLD, ale preukázateľne redukuje riziko diabetu a kardiovaskulárnych ochorení.

Farmakologická liečba

Vzhľadom na vysokú prevalenciu a stúpajúcu incidenciu NAFLD je absencia dostupnej a schválenej farmakoterapie zarážajúca. Hlavným pilierom liečby NAFLD je strata hmotnosti. Je však ťažké pokles hmotnosti dosiahnuť a ešte ťažšie ho udržať. Z toho vyplýva ešte naliehavejšia potreba efektívnej farmakoterapie. Nové poznatky a pochopenie patogenézy NAFLD mali za následok vývoj nových tried liekov a opätovné použitie súčasne dostupných liekov. Dominantný prístup sa zameriava na akumuláciu pečeňového tuku a výsledný metabolický stres s kaskádou inflamačných procesov a fibrogenézou.

Farmakologickú liečbu cielime aktuálne na pacientov s pokročilou pečeňovou chorobou a na skupinu rizikovú z pohľadu rýchlej progresie NASH. Podobne ako je tomu pri ostatných chorobách pečene, pokročilú NASH charakterizuje a definuje pokročilá fibróza či cirhóza. Ako zadefinovať „riziko rýchlej progresie" je však diskutabilné a menej exaktné. Klinické štúdie na podklade bioptických nálezov a observačné klinické skúšania preukázali, že nekroinflamácia je najlepší prediktorom progresie fibrózy [14]. NASH na rozdiel od jednoduchej steatózy predstavuje faktor rýchlej progresie [49]. Preukázanie balónovania hepatocytov, zápalový infiltrát, prítomnosť hoci miernej fibrózy (perisinusoidálnej, portálnej fibrózy), hlavne za prítomnosti klinických a genetických faktorov progresie, charakterizuje pacientov vo vysokom riziku [50]. Najvýznamnejšie klinické rizikové faktory fibrózy sú práve obezita, diabetes mellitus, mužský rod, vek nad 50 rokov [14].

NASH, DM2T, ateroskleróza zdieľajú rovnaký biologický podklad. Typická je patologická akumulácia tuku, inflamácia a fibrogenéza v cieľových orgánoch. Preto väčšina úmrtí pacientov s NAFLD pripadá na kardiovaskulárne príhody v teréne systémového zápalového milieu [51]. Centrálnu úlohu zohráva obezita a metabolický syndróm s inzulínovou rezistenciou ako promótorom patologických dejov. Dnešné chápanie patofyziológie NASH vychádza z excesívnej akumulácie tukov a vzniku viscerálnej adipozity v teréne inzulínovej rezistencie. V jej dôsledku dochádza k odbrzdeniu lipolýzy a zvýšeniu prísunu voľných mastných kyselín do pečene [52]. Hyperglykémia a hyperinzulinémia vedú priamo v pečeni k poruche metabolizácie mastných kyselín, k inhibícii odbúravania lipidov B-oxidáciou. Chronický nadbytok mastných kyselín vyúsťuje do tvorby toxických derivátov, ktoré vytvárajú tlak na bunky pečene a dochádza k funkčnej poruche endoplazmatického retikula a mitochondrií. Početné tukové molekuly vedú k poškodeniu pečene cez mnohé metabolické cesty. Najdôležitejšie sa javia oxidačný stres, porucha mitochondrií, stres endoplazmatického retikula a apoptotické deje [53]. Patologické deje vedú k poškodeniu buniek pečene, následnej inflamácii, ktorej odpoveď býva „negatívne" modulovaná hormonálnou aktivitou tukového tkaniva. V horizonte chronického priebehu vedú uvedené deje k rozvoju fibrózy.

Tieto patofyziologické deje sa javia ako relevantné z pohľadu mechanizmu účinku potenciálnej farmakoterapie. Lieky s potenciálom ovplyvnenia NASH možno schematicky rozdeliť na dve široké skupiny. Prvú tvoria lieky ovplyvňujúce preexistujúce metabolické podmienky vedúce k perpetuácii NASH (skupina metabolických modulátorov). Druhú skupinu tvoria lieky zasahujúce patologické deje v pečeni (inflamácia, fibrogenéza). Niektoré molekuly v ideálnom prípade budú pozitívne zasahovať do oboch spomenutých skupín. Podľa mechanizmu účinku možno pomenovať päť skupín:

- prevencia nadmerného príjmu a ovplyvnenie utilizácie substrátov, lieky ovplyvňujúce hmotnosť (napr.

proLékaře.cz | 25.11.2026

PPAR, GLP1 augmentácia, blokáda kanabinoidných receptorov, TGR5, FXR)
- inzulínové senzitizéry
- antidiabetiká s antihyperglykemickými vlastnosťami
- protizápalovo pôsobiace „hepatiká" (CCR 2/5 inhibícia, anti-TNF, IL17)
- protifibrotizujúco pôsobiace „hepatiká" (LOXL2, CCR2/5 inhibícia, inhibícia galektinu)

S množstvom potenciálnych cieľov a rastúcim počtom nových molekúl sa črtá kombinovaná a individualizovaná účinná liečba ušitá na mieru pacienta (schéma 3).

Záver

NAFLD/NASH je najčastejšou chronickou pečeňovou chorobou. Predstavuje v západnom svete asi 60 % všetkých ochorení pečene. Epidémia NAFLD kopíruje nárast prevalencie diabezity. Spája sa so zvýšením morbidity a mortality nielen pečeňovej. Veľkú proporciu zastáva kardiovaskulárna a nádorová mortalita. NAFLD je charakterizovaná zvýšeným množstvom intrahepatálneho tuku. Zjednodušene sa vyskytuje v dvoch formách. Prvou je NAFL (nealkoholová steatóza) a druhou je progresívne sa správajúca NASH (nealkoholová steatohepatitída). NASH na rozdiel od NAFLD predstavuje podskupinu nielen so zvýšeným rizikom progresie fibrózy, cirhózy či vzniku HCC, ale aj zvýšenie incidencie kardiovaskulárnych príhod. Kľúčovú úlohu v liečbe zohráva modifikácia životného štýlu a diétne opatrenia. Aktuálne nie je dostupná žiadna špecifická liečba s indikáciou NAFLD/NASH. V klinickom skúšaní sa aktuálne nádejne javia viaceré molekuly, ktoré zasahujú do kľúčových patogenetických procesov v rámci prirodzeného vývoja choroby. Najväčšie nádeje sú vkladané do liečiv, ktoré budú mať protizápalový a protifibrotický efekt. Očakáva sa od nich ovplyvnenie nekroinflamačných dejov, regresia fibrózy a pokles pečeňovej mortality. Efekt na kardiometabolické riziko a kardiovaskulárnu mortalitu však odhadnúť nie je možné a túto paradigmu bude potrebné pri dostupnosti nových molekúl overiť.

Literatúra

1. Rác M, Koller T, Skladaný Ľ et al. Nealkoholová tuková choroba pečene a hepatocelulárny karcinóm: prehľad a analýza nitrianskeho súboru. Interná Med 2017; 17(4): 167–174.

2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012;55(6):2005–2023. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25762>.

3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 15(1): 11–20. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.

4. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10(6): 330–344. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.41>.

5. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med 2002; 346(16): 1221–1231. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra011775>.

6. Mazzotti A, Caletti MT, Sasdelli AS et al. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Lifestyle-Gut-Gene Interaction. Dig Dis 2016; 34(Suppl 1): S3-S10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000447275>.

7. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. Hepatology 2011;54(4):1208–1216. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24491>.

8. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Liver Transplantation. Liver Transpl 2006; 12(4): 523–534. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20738>.

9. Valenti L, Romeo S, Nobili V et al. Destined to develop NAFLD? The predictors of fatty liver from birth to adulthood. J Hepatol 2016;65(4): 668–670. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.010>.

10. Liu Y-L, Patman GL, Leathart JBS 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(1): 75–81. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.030>.

11. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010; 53(2): 372–384. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.008>.

12. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006; 44(4): 865–873. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21327>.

13. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. Hepatology 2004; 40(4): 820–826. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20410>.

14. McPherson S, Hardy T, Henderson E et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. J Hepatol 2015; 62(5): 1148–1155. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>.

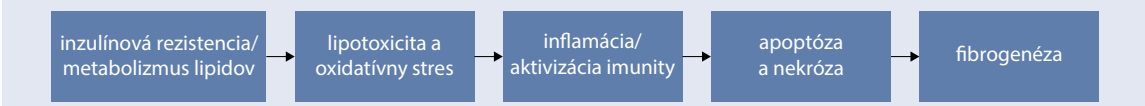
15. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P et al. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. CMAJ 2010; 182(11): E526-E531. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.092144>.

16. Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L et al. Systemic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When the Liver Is Not an Innocent Bystander. Semin Liver Dis 2015; 35(3): 236–249. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035–1562944>.

17. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. Hepatology 2005; 42(5): 987–1000. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20920>.

18. Aljada A, Mousa SA. Metformin and neoplasia: Implications and indications. Pharmacol Ther 2012; 133(1): 108–115. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.004>.

Schéma 3 | Perspektívne ciele liečby



proLékaře.cz | 25.11.2026

19. Zhang P, Li H, Tan X et al. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: A meta-analysis. Cancer Epidemiol 2013; 37(3): 207–218. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2012.12.009>.

20. Chen H-P, Shieh J-J, Chang CC et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. Gut 2013; 62(4): 606–615. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011–301708>.

21. Singh S, Singh PP, Singh AG et al. Statins Are Associated With a Reduced Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2013; 144(2): 323–332. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.005>.

22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. N Engl J Med 2003; 348(17): 1625–1638. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021423>.

23. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R et al. Liver Fat in the Metabolic Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(9): 3490–3497. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007–0482>.

24. Janičko M, Veselíny E, Orenčák R et al. Redefining the alanine aminotransferase upper limit of normal improves the prediction of metabolic syndrome risk. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27(4):405–411.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000000297>.

25. Balkau B, Lange C, Vol S et al. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. BMC Gastroenterol 2010; 10(1): 56. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471–230X-10–56>.

26. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. Diabetes 2000; 49(5): 749–758. Dostupné z WWW: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10905483>.

27. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22(5): 756–761. Dostupné z WWW: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332677.

28. Dumith SC, Hallal PC, Reis RS et al. Worldwide prevalence of physical inactivity and its association with human development index in 76 countries. Prev Med 2011; 53(1–2): 24–28. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.02.017>.

29. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B et al. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2012; 55(6): 1738–1745. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25548>.

30. Keating SE, Hackett DA, George J et al. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J. Hepatol 2012; 57(1): 157–166. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.023>.

31. Oh S, Shida T, Yamagishi K et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: A retrospective study. Hepatology 2015; 61(4): 1205–1215. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27544>.

32. Rác M, Skladaný Ľ, Szulc A et al. Inactivity and fatty liver disease. Journal of Education Health and Sport 2016; 6(13): 200–210. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.248873>.

33. Adams LA, Anstee QM. A fatty liver leads to a broken heart? J Hepatol 2016; 65(1): 14–16. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.012>.

34. Vanni E, Marengo A, Mezzabotta L et al. Systemic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: When the Liver Is Not an Innocent Bystander. Semin Liver Dis 2015; 35(3): 236–249. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035–1562944>.

35. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. J Hepatol 2008; 49(4): 600–607. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.06.012>.

36. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ et al. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Features of Metabolic Syndrome: Relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. Diabetes Care 2012; 35(11): 2359–2364. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12–0515>.

37. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T et al. Cardiac Abnormalities as a New Manifestation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging Assessment. J Clin Gastroenterol 2006; 40(10): 949–955. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcg.0000225668.53673.e6>.

38. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2013; 58(4): 757–762. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.015>.

39. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ et al. A systematic review: Burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; Should we care? Atherosclerosis 2013; 230(2): 258–267. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052>.

40. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2007; 30(5): 1212–1218. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc06–2247>.

41. Sanyal A, Poklepovic A, Moyneur E et al. Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective. Curr Med Res Opin 2010; 26(9): 2183–2191. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.506375>.

42. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 2009; 44(Suppl 19): S89-S95. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00535–008–2262-x>.

43. Rác M, Koller T, Jarčuška P et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Hepatocellular Carcinoma (HCC): Single Centre Experience. Inflamm Intest Dis 2017; 2: 55. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000478719>.

44. El–Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. Gastroenterology 2007; 132(7): 2557–2576. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061>.

45. He G, Yu G-Y, Temkin V et al. Hepatocyte IKKβ/NF-κB Inhibits Tumor Promotion and Progression by Preventing Oxidative Stress-Driven STAT3 Activation. Cancer Cell 2010; 17(3): 286–297. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.048>.

46. Beyoğlu D, Idle JR. The metabolomic window into hepatobiliary disease. J Hepatol 2013; 59(4): 842–858. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.030>.

47. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. Hepatology 2009; 49(1): 80–86. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22575>.

48. Hannah WN, Harrison SA. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Liver Dis 2016; 20(2): 339–350. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.008>.

49. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 2015; 61(5): 1547–1554. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>.

50. Bedossa P. [FLIP Pathology Consortium]. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2014; 60(2): 565–575. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27173>.

51. 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(1): 113–121. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>.

52. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. Hepatology 2010; 52(2): 774–788. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23719>.

53. Peverill W, Powell L, Skoien R. Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. Int J Mol Sci 2014; 15(5): 8591–8638. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms15058591>.