

Nealkoholová tuková choroba pečene z pohľadu diabetológa

Non-alcoholic fatty liver disease from the point of view of diabetologist

Vladimír Uličiansky
Via medica, s.r.o., Košice

Súhrn

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) je najčastejšie chronické ochorenie pečene v rozvinutých krajinách. Je charakterizovaná inzulínovou rezistenciou a akumuláciou triglyceridov v pečeni za neprítomnosti koexistujúcich príčin (excesívna konzumácia alkoholu, vírusová hepatitída, lieky alebo iné príčiny stukovatenia pečene). Rizikové faktory pre vývoj NAFLD zahŕňajú obezitu, diabetes mellitus 2. typu, dyslipoproteinémiu. Autor rozoberá klinický obraz, diagnostiku a liečbu NAFLD z pohľadu diabetológa.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – diagnostika – liečba – nealkoholová tuková choroba pečene

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in developed countries. It is characterized by insulin resistance and hepatic triglyceride accumulation in the absence of co-existing etiologies (excessive alcohol consumption, viral hepatitis, medications or other etiologies for hepatic steatosis). Risk factors for the development of NAFLD include obesity, diabetes mellitus type 2, dyslipoproteinemia. Author reviews the clinical picture, diagnosis and treatment of NAFLD from the point of view of diabetologist.

Key words: diabetes mellitus type 2 – diagnostic – treatment – non-alcoholic fatty liver disease

✉ MUDr. Vladimír Uličiansky | vladouli@centrum.sk

Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2020

Prijaté po recenzii | Accepted 17. 4. 2020

Úvod

Nealkoholová **tuková choroba pečene (NAFLD – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)** sa v súčasnosti považuje za najčastejšiu chronickú chorobu pečene vo vyspelých krajinách. NAFLD je charakterizovaná prítomnosťou steatózy pečene, t.j. excesívnym nahromadením tuku v tkanive pečene asociovaným s inzulínovou rezistenciou (IR).

V širšom zmysle NAFLD predstavuje klinicko-patologický syndróm, do ktorého sa radia klinické jednotky ako **steatóza, steatohepatitída (NASH – Non-Alcoholic SteatoHepatitis) a hepatálna fibróza**. NASH je charakterizovaná okrem kumulácie tukov v pečeni aj histologickým nálezom lobulárnej hepatitídy. NASH je považovaná za progresívnu formu NAFLD, ktorá často

progreduje do vývoja **cirhózy pečene** a zvyšuje **riziko hepatocelulárneho karcinómu** pečene [1–5].

Inzulínová rezistencia (IR) má v patogenéze NAFLD najvýznamnejšiu úlohu a je nezávislým prediktívnym faktorom vzniku steatózy a prediktívnym faktorom prechodu do NASH, resp. do hepatálnej fibrózy. Medzi ďalšie dôležité patogenetické faktory sa považujú oxidačný stres, proinflatórne cytokíny, zvýšené zásoby železa (tzv. iron overload), genetické faktory, ale aj baktériové endotoxíny. Patofyziologický mechanizmus vedúci k vzniku NAFLD a k nasledujúcej progresii do NASH je multifaktoriálny. Zúčastňujú sa na ňom genetické a epigenetické faktory, faktory vonkajšieho prostredia, vysoký kalorický príjem, nevhodné zloženie stravy a nízka fyzická aktivita. Základným mecha-

nizmom spájajúcim metabolický syndróm a NAFLD je nepomer medzi príjmom a výdajom energie vedúci k akumulácii tuku nielen v tukovom tkanive, ale aj v orgánoch, ktoré k tomu nie sú určené (pečeň, svaly, omentum, pankreas).

Choroba NAFLD/NASH je považovaná za **orgánovú/pečeňovú manifestáciu metabolického syndrómu (MS)** a pravdepodobne zohráva kľúčovú úlohu v patogenéze systémovej aterosklerózy. **NAFLD je asociovaná s abdominálnou obezitou, diabetes mellitus 2. typu (DM2T), dyslipoproteinémiou** (hypertriacylglycerolémia, nízke hladiny HDL-cholesterolu).

Prevalencia NAFLD u pacientov s DM2T je približne 40–70 %, prevalencia DM2T v teréne NASH je približne 30–45 % (podľa iných autorov 20–75 %). Riziko vzniku cukrovky a DM2T je úzko asociované so závažnosťou NAFLD, progresiou do NASH, vývojom fibrózy pečene, ako aj rizikom vzniku hepatocelulárneho karcinómu nezávisle od aktivity pečeňových enzýmov. Prevalencia NAFLD stúpa s vekom, ale vyskytuje sa aj u detí. NAFLD/NASH je častejšia u mužského pohlavia, ale vo vyššom veku sa tento rozdiel oproti ženám stráca. Je asociovaná s chronickými infekciami (infekcia HCV genotyp 3, HIV). Kardiovaskulárne ochorenia majú u chorých s NAFLD vyššiu prevalenciu ako u kontrolných skupín bez NAFLD.

NAFLD je asociovaná s rôznymi chorobnými stavmi, ktoré znázorňuje **schéma 1**.

Klinický obraz

NAFLD môže byť asymptomatická, prípadne sa prejavovať únavou, nevykonnosťou, brušným diskomfortom alebo ťažkosťami zo spektra metabolického syndrómu. Pri fyzikálnom vyšetrení má asi 75 % pacientov s NAFLD hepatomegáliu.

Diagnostika NAFLD je založená 3 kritériách:

- potvrdenie prítomnosti steatózy – neinvasívnymi alebo invazívnymi metódami

- vylúčenie alkoholovej choroby pečene
- vylúčenie inej etiológie ochorenia (vírusovej, autoimunitnej, metabolickej, hereditárnej, prípadne inej)

Diagnóza NAFLD je aj diagnózou per exclusionem:

Vyššie uvedený prístup si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu – praktický lekár, internista, hepatológ, gastroenterológ, infektológ a diabetológ.

Kritérium „nealkoholová“ je definované nižším príjmom alkoholu ako 20 g/24 h pre ženy a 30 g/24 h pre mužov.

Podозrenie na NAFLD môže byť pri zistení centrálnej obezity, DM2T, dyslipoproteinémie, metabolického syndrómu, zvýšených hepatálnych testoch a pri ultrasonografickom (USG) náleze steatózy pečene.

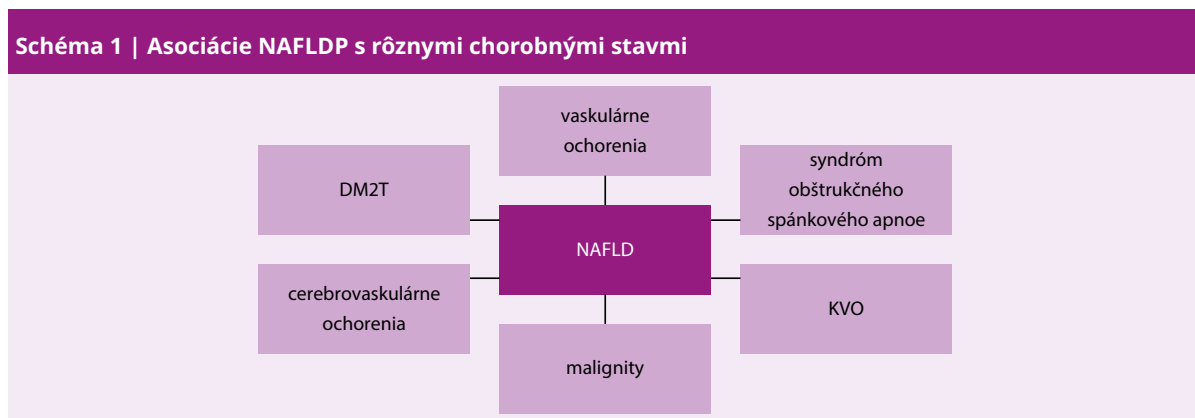
Diagnostické kritériá MS sa môžu v rôznych svetových populáciách líšiť.

Diagnostické kritériá metabolického syndrómu používané v SR podľa panelu expertov odborných spoločností:

- nadhmotnosť/obezita (BMI > 25 kg/m² alebo obvod pásu > 102 cm (muži) a > 88 cm (ženy))
- hypertriacylglycerolémia > 1,7 mmol/l
- znížené hladiny HDL-cholesterolu < 1,0 mmol/l (muži), < 1,3 mmol/l (ženy)
- zvýšené hodnoty TK > 130/85 mm Hg
- glykémia nalačno > 5,6 mmol/l (hraničná glykémia nalačno alebo DM2T)
- glykémia po 2-hodinovom orálnom glukózovom tolerančnom teste (oGTT) > 7,8 mmol/l (porucha glukózovej tolerancie alebo DM2T)

Niektoré odborné spoločnosti uprednostňujú obvod pásu ≥ 94 cm u mužov a ≥ 80 cm u žien.

V klinickej praxi je dôležitá **diferenciálna diagnostika zvýšených hodnôt hepatálnych testov (HT)**. Lekár sa môže stretnúť s pacientom s rôznym druhom ochorenia a v jeho rôznom štádiu.



KVO – kardiovaskulárne ochorenia

Základné rozhodovacie kritériá pri prístupe k pacientovi so zvýšenými hodnotami HT:

- naliehavosť (ľahké až závažné zvýšenie HT, funkčné parametre – protrombínový čas, albumín, amoniak)
- časovanie (jednorazový vzostup vs chronická elevácia)
- okolnosti (asymptomatický pacient, symptómy/komorbidity)

Podrobná **anamnéza a klinické vyšetrenie** môžu poskytnúť kľúčové údaje a usmerniť diagnostický a terapeutický postup.

Medzi **základné laboratórne vyšetrenia** patria: krvný obraz, bilirubín celkový, bilirubín konjugovaný, AST, ALT, pomer AST/ALT, GMT, ALP, albumín, koagulačné parametre, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly, HBsAg, antiHBsAg, antiHCV, antiHAV IgM, antiHAV IgG.

Z diabetologického hľadiska: glykémia nalačno, oGTT, glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}), C-peptid, inzulín, index HOMA IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), ktorý sa dá vypočítať z nameraných hodnôt inzulínu a glykémie pomocou kalkulačtorov dostupných na internete.

K doplnujúcim vyšetreniam je možné zaradiť železo, feritín, transferín, saturáciu železa, imunoglobulíny IgG, IgM, IgA.

Doméne hepatológa sú autoprotilátky (**ANA** – antinukleárne protilátky, **ASMA** – protilátky proti hladkým svalom, **LKM** – protilátky proti mikrozómu pečene a obličiek), alfa-1-antitrypsín, meď, ceruloplazmín, protilátky proti tkanivovej glutamináze, vyšetrenie *HFE*-génu.

Zo zobrazovacích metodík je hneď v úvode diagnostického algoritmu **USG**-vyšetrenie **abdomenu**. Nález steatózy pečene sa popisuje vtedy, pokiaľ parenchým pečene je hyperechogénnejší v porovnaní s parenchýmom pravej obličky. Pri nevýpovednom-náleze do úvahy prichádza **CT-vyšetrenie (Computed Tomography – výpočtová tomografia)**. Presnejšiu informáciu poskytuje vyšetrenie zobrazením magnetickou rezonanciou (Magnetic Resonance Imaging – MRI) a niektoré náročnejšie metodiky.

Kvantifikáciu steatózy/fibrózy umožňuje **tranzientná elastografia (Fibroscan)**. Ide o neinvazívnu nebolestivú metodiku, ktorá meria tuhosť tkaniva pečene (liver stiffness). Dá sa použiť v rámci monitorovania stavu pacienta ako aj na skrýning chronických chorôb pečene. Používa sa pri posudzovaní stupňa fibrózy pečene (podľa klasifikácie Metavir) pri chronickej hepatitíde B a C, chronických cholestatických chorobách, alkoholovej chorobe pečene, nealkoholovej tukovej chorobe pečene. S vysokou presnosťou potvrdí, resp. vylúči cirhózu pečene. Na niektorých pracoviskách je dostupná shear

wave elastografia (pSWE), dvojdimenzionálna shear wave elastografia (2D-SWE), MR-elastografia.

Diagnóza NASH je možná iba na základe biopsie. **Biopsiu pečene** je vhodné zvážiť pri diagnostickej neistote, riziku pokročilej fibrózy a v situáciách, v ktorých histologické potvrdenie NASH zmení liečebný postup (agresívna farmakoterapia, bariatrická chirurgia). Biopsia pečene predstavuje invazívne a nákladné vyšetrenie s potenciálnou chybou vzorky či variability interpretácie patológom. Vzhľadom na vysokú prevalenciu choroby nie je biopsia pečene zaraďovaná ako nevyhnutná diagnostická metóda pri NAFLD.

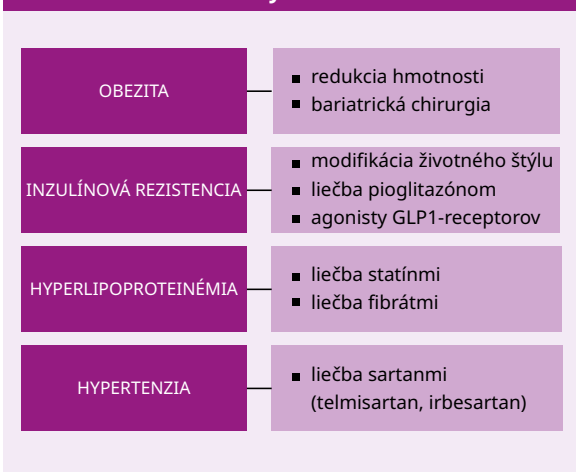
V súčasnosti sa objavujú **neinvazívne sérové markery**, ktoré by mohli biopsiu nahradiť. V rámci **skrýningu NAFLD** v rizikových skupinách alternatívnou USG v detekcii steatózy sú rôzne indexy či sérové markery, napr. **FLI – Fatty Liver Index**, ktorý sa vypočítava z týchto hodnôt: váha, výška, obvod pása pacienta, sérové hodnoty GMT a triacylglycerolov.

V prípade zistenia steatózy mala by byť vykonaná niektorá z metodík hodnotiacich fibrózu – tranzientná elastografia, prípadne **NAFLD Fibrosis Score**, najmä u obezých pacientov s DM2T. Výpočet tohto skóre je z údajov: vek, BMI, prítomnosť alebo neprítomnosť diabetu, resp. poruchy glukózovej tolerancie, počet trombocytov, albumín, pomer AST : ALT. Ďalšou možnosťou je použitie kalkulačtoru FIB4 (FIBrosis 4 calculator) [5–12].

Liečba

Liečba NAFLD spočíva z **liečby ochorenia pečene a pridružených metabolických komorbidít, ako sú obezita, hyperlipidémia, hypertenzia, IR a DM2T**. Vybrané modifikovateľné rizikové faktory NAFLD v kon-

Schéma 2 | Vybrané modifikovateľné rizikové faktory pre NAFLD v kontexte metabolického syndrómu a ich manažment



texte metabolického syndrómu a liečebné možnosti sú znázornené na [schéme 2](#).

Terapeutický prístup zahŕňa zmenu životného štýlu s redukciou hmotnosti, zvýšenie fyzickej aktivity a farmakoterapiu. Cieľom režimových a diétnych opatrení a farmakoterapie je ovplyvniť predovšetkým zápalové zmeny poškodzujúce hepatocyty a zabrániť vzniku a progresii pečenej fibrózy.

Komplexné režimové opatrenia:

- **obmedzenie celkového kalorického príjmu**
- **zmena zloženia stravy**
 - snaha o stredomorskú diétu, dostatok vlákniny, zeleniny a ovocia, minimalizovať príjem priemyslovo spracovaných potravín (tukov, cukrov)
 - obmedzenie príjmu cukrov – predovšetkým fruktózy (sladené nápoje, džúsy, sladkosti)
 - káva bez obmedzenia
 - alkohol minimalizovať (v pokročilých štádiách NAFLD celkovo vynechať)
- **cieľená a systematicky vykonávaná fyzická aktivita**
 - 200–300 minút týždenne aktívneho pohybu (3- až 5-krát do týždňa), priaznivý vplyv má aeróbny pohyb (plávanie, cyklistika), aj anaeróbny pohyb (posilňovanie)
 - obmedzenie sedavého spôsobu života – dostatok prestávok v sedení, pravidelný pohyb behom dňa
- **cieľom je redukcia telesnej hmotnosti o 7–10 %** – v každom prípade má zmysel akákoľvek redukcia hmotnosti (už 5% pokles telesnej hmotnosti je asociovaný so zlepšením hodnôt hepatálnej steatózy a ≥ 7% pokles sa premieta do zlepšenia histopatologických nálezov vrátane fibrózy)

Farmakoterapia

V klinických štúdiách bolo testovaných viacero liekov s cieľom ovplyvnenia steatózy a fibrózy pečene v rámci NAFLD. Štúdie však narážajú na viacero problémov, akými sú počty pacientov a predovšetkým overenie efektu liečby opakovanou biopsiou. Pri indikácii farmakoterapie je dôležité zvážiť prospešnosť a riziko liečby. Liečba by mala byť iniciovaná v skorom štádiu NASH pri zvýšenom riziku progresie pečenej fibrózy.

V liečbe boli sledované alebo prebiehajú štúdie s týmito liekmi: inzulínové senzitivizéry (pioglitazón, metformín), inovatívny inzulínový senzitivizér elafibranol (duálny agonista PPARalfa/delta-receptorov), liečba založená na inkretínovom účinku (receptorové agonisty GLP1 a inhibítory DPP4), antioxidanty, cytoprotektíva, látky znižujúce lipidy, hepatiká, vitamín E, kyselina ursodeoxycholová, agonisty farnesoid X receptora (kyselina obeticholová), PUFA, pentoxyfilín, orlistat, statíny, silymarín, vita-

mín D, znižovanie železa, inhibítory lipogenézy, imunomodulačné lieky, chemokíny a cenicrivirok, konjugáty mastných a žlčových kyselín (aramchol), modulátory črevného mikrobiómu a farmaká pôsobiace antifibroticky, simtuzumab (humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4 s dlhým biologickým polčasom), inhibítory galektínu.

Z diabetologického hľadiska sú zaujímavé výsledky štúdií s antidiabetikami.

Pri liečbe NASH **pioglitazón** v porovnaní s placebom viedol k zníženiu steatózy a zápalových zmien v pečenej biopsii (34 % vs 19 %) a ku zníženiu inzulinovej rezistencie, tento efekt bol dokázaný aj u diabetikov. Pioglitazón zlepšuje histologický nálež heparu u pacientov s aj bez DM2T a môže byť použitý v liečbe pri histologicky potvrdennej NASH.

Vplyv liečby **metformínom** na fibrózu heparu sledovali metaanalýzy štúdií, ktoré nepreukázali pozitívny efekt tejto liečby na fibrózu v histologických nálezoch, hoci došlo k zlepšeniu IR. Ani iné štúdie s metformínom nepreukázali zlepšenie histologického nálezu v pečeni, aj keď došlo k zníženiu sérových lipidov a glykémie. Metformín môže zlepšiť hodnoty transamináz a IR, nezlepšuje však významne histologický nálež.

U pacientov s DM2T a obezitou **exenatid** preukázal významné zlepšenie hodnôt transamináz, redukcii depozít tuku v pečeni a aj v epikarde. Na malej vzorke pacientov s NASH bolo popísané aj zlepšenie histologických nálezov v pečeni. Zlepšenie parametrov NASH dosiahlo 39 % pacientov liečených **liraglutidom** oproti 9 % pacientov v placebovej skupine, aj keď neboli pozorované žiadne významné odlišnosti v progresii fibrózy. Post-hoc analýza klinických štúdií s **dulaglutidom** preukázala významné zníženie hladín transamináz u pacientov s NAFLD/NASH súvisiace s redukcii intrahepatálneho tuku v porovnaní s placebom. Liečba pomocou **receptorových agonistov GLP1** vedie k zlepšeniu parametrov hepatálnej steatózy a k menšej progresii fibrózy.

V rámci klinických štúdií sú aj **inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP4i)** ako sitagliptín, linagliptín.

Prvé pozitívne výsledky ohľadom liečby NASH sú pri liečbe inhibítormi sodíko-glukózových transportérov (empagliflozín, dapagliflozín) v monoterapii, prípadne v kombinácii s DPP4i (empagliflozín + linagliptín).

Ďalšie sledované lieky

Vitamín E v dávke 800 UI/deň zlepšil histologické nálezy heparu u pacientov s NASH bez DM, a môže byť použitý u týchto pacientov. Neodporúča sa však v liečbe NASH u pacientov s DM.

Ursodeoxycholová kyselina (UDCA) zlepšuje biochemické parametre u pacientov s nealkoholovou ste-

atohepatídou (NASH), v širšom kontexte aj u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene (NAFLD), zvlášť vo vyšších dávkach. UDCA je účinná pri NASH, ak je podávaná v kombinácii s inými liekmi. V niektorých štúdiách zlepšovala biochemické parametre u pacientov s NAFLD a NASH a došlo k zlepšeniu histologického nálezu. V jednej multicentrickej randomizovanej štúdií však histologický benefit v porovnaní s placebo pri NASH nebol preukázaný.

Silymarín je tradičné hepatikum, pri ktorom viaceré štúdie potvrdili priaznivý hepatoprotektívny efekt pri rešpektovaní racionálnej dávky (700–2 100 mg/d).

Ostatné výskumy potvrdili významnú úlohu **vitamínu D** v patogenéze NAFLD/NASH. Odporúča sa diéta a zmena životného štýlu, prípadne substitúcia týmto vitamínom [10–22].

Bariatrická chirurgia

Redukcia hmotnosti po bariatrickom zákroku vedie k zlepšeniu parametrov NAFLD, včítane známok NASH a fibrózy.

Transplantácia pečene

Starostlivosť o pacientov s komplikáciami pečeneovej cirhózy, ktorá vzniká na základe NAFLD sa podstatne nelíši od starostlivosti o pacientov s cirhózou inej etiológie. Týka sa to aj transplantácie pečene a liečby hepatocelulárneho karcinómu.

Záver

Nealkoholová tuková choroba pečene predstavuje závažný a narastajúci medicínsky problém, ktorý si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu diabetológa, hepatológa, infektológa, gastroenterológa, internistu, praktického lekára a ďalších odborníkov, pričom je nevyhnutná aktívna spolupráca pacienta.

Literatúra

- Holomáň J, Szántová M, Zima M et al. Manažment nealkoholovej tukovej choroby pečene. *Via Pract* 2016; 13(5): 179–186.
- Lazúrová I, Fraenkel E, Drapecká I. Nealkoholová steatóza pečene (NAFLD) a inzulínová senzitivita. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(4): 229–232.
- Zima M. Nealkoholová tuková choroba pečene. *Via Pract* 2008; 5(4/5): 166–169.
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69(6): 2672–2682. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30251>.
- Rác M. Diabezita a nealkoholová tuková choroba pečene. In: Fábryová L, Holčecy P et al. Diabezita. *Diabetes a obezita neurologické dvojčky*. Facta Medica: Brno 2019: 246–259. ISBN 978-80-88056-09-6.
- Szántová M. Aktuálny diagnostický prístup k cirhóze a portálnej hypertenzii. Rizikové faktory cirhózy – dá a má sa u jedinca

cirhóza predpokladať a cielene hľadať? *Gastroenterol Prax* 2015; 14(1): 10–17.

7. Janíčko M, Veselíny E, Jarčuška P. Chronicky zvýšená aktivita pečeneových testov. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(2): 110–117.

8. Belovičová M, Mašterová V. Nealkoholová tuková choroba pečene – závažná komorbidita diabetizy. *Forum Diab* 2016; 5(1): 45–48.

9. Matthews DR. HOMA-IR calculator. Dostupné z WWW: <https://www.mdcalc.com/homa-ir-homeostatic-model-assessment-insulin-resistance>.

10. Akshintala D, Chugh R, Amer F et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Overlooked Complication of Type 2 Diabetes. Dostupné z WWW: <https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK544043>. Last Update: July 9, 2019.

11. Brůha R, Dvořák K, Fejfar T et al. Doporučený postup České hepatologické spoločnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu nealkoholové tukové choroby jater (NAFLD). Dostupné z WWW: <https://www.ces-hep.cz/file/601/naflid-dop-postup-chs.pdf>.

12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE 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(1): 328–357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>.

13. EASL-EAS-EASO Clinical Practice Guidelines: for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6):1388–1402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

14. Dostupné z WWW: <https://naflscore.com/>.

15. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F et al. [Review Team]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Review. *Clin Gastroenterol* 2014; 48(6): 467–473. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.000000000000116>.

16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679–690. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X>.

17. Shimizu M, Suzuki K, Kato K et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(2): 285–292. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13520>.

18. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.

19. Holomáň J, Borecký P, Lietava J. Účinnosť a bezpečnosť silymarínu u pacientov s chronickými chorobami pečene – multicentrická, prospektívna, otvorená klinická štúdia IMHOTEP. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(4): 346–355. Dostupné z WWW: <http://www.csgh.info/en/article/efficiency-and-safety-of-silymarin-in-patients-with-chronic-liver-diseases-multicenter-prospective-open-clinical-trial-imhotep-892>.

20. Leoni S, Tovoli F, Napoli L et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24(30): 3361–3373. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>.

21. Chopra S, Lai M, Lindor KD et al. [Review Team]. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. Dostupné z WWW: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adultsLast>. [24–06–2019].

22. Prídavková D, Sváková V, Galajda P et al. Moderné trendy v liečbe diabetes mellitus u pacientov s hepatopatiami. *Forum Diab* 2019; 8(2): 133–137.