

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Kristýna Bydžovská

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Nealkoholová tuková choroba jater
Bakalářská práce

2024

Kristýna Bydžovská

University of Pardubice
Faculty of chemical technology

Nonalcoholic fatty liver disease
Bachelor thesis

2024

Kristýna Bydžovská

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kristýna Bydžovská**
Osobní číslo: **C21155**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Nealkoholová tuková choroba jater**
Téma práce anglicky: **Nonalcoholic Fatty Liver Disease**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD). V úvodní části bakalářské práce stručně popište morfolologii a funkce jater. Zaměřte se zejména na metabolické funkce jater a metabolismus lipidů.
2. V hlavní části bakalářské práce se věnujte NAFLD. Popište jednotlivá stádia onemocnění, etiologii se zaměřením na metabolický syndrom, patogenezi, roli mitochondrií, diagnostiku, metody studia a možnosti léčby.
3. Pro zpracování textu bakalářské práce čerpejte z odborných článků publikovaných v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Staňková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Konzultant bakalářské práce: **doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Nealkoholová tuková choroba jater jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 26. 6. 2024

Kristýna Bydžovská

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych zde poděkovala především vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Pavle Staňkové, Ph.D. za vedení, vstřícnost, korekturu a čas, který mi věnovala při řešení dané problematiky. V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a přátelům za podporu během celého studia.

ANOTACE

Cílem bakalářské práce je komplexně analyzovat nealkoholovou tukovou chorobu jater, která představuje jaterní manifestaci metabolického syndromu a je v současné době nejčastějším chronickým onemocněním jater. Práce se zaměřuje na jednotlivá stádia onemocnění, etiologii, patogenezi, metody studia a možnosti léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

NAFLD, nealkoholová tuková choroba jater, nealkoholová steatohepatitida, NASH, metabolický syndrom, játra, obezita, dieta, lipotoxicita

TITLE

Nonalcoholic fatty liver disease

ANNOTATION

The aim of the bachelor thesis is to comprehensively analyze Nonalcoholic Fatty Liver Disease, which is the most common chronic liver disease, which represents the hepatic manifestation of metabolic syndrome and is currently the most common chronic liver disease. The thesis focuses on the different stages of the disease, etiology, pathogenesis, methods of study and treatment options.

KEYWORDS

NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, NASH, metabolic syndrome, liver, obesity, diet, lipotoxicity

OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ	11
SEZNAM ZKRATEK	12
ÚVOD	15
1 ANATOMIE A HISTOLOGIE JATER	16
1.1 Anatomie jater.....	16
1.2 Histologie jater.....	18
2 FYZIOLOGIE JATER – FUNKCE METABOLICKÉ A OSTATNÍ.....	19
2.1 Metabolismus sacharidů	19
2.1.1 Glykogenolýza	19
2.1.2 Glukoneogeneze.....	20
2.1.2 Glykolýza.....	20
2.2 Metabolismus lipidů	20
2.2.1 Lipogeneze.....	21
2.2.2 Beta-oxidace	22
2.3 Metabolismus proteinů	22
3 NEALKOHOLOVÉ TUKOVÉ ONEMOCNĚNÍ JATER	24
3.1 Úvod – definice, steatóza, steatohepatitida, fibróza, cirhóza, hepatocelulární karcinom	24
3.1.1 Steatóza jater.....	24
3.1.2 Nealkoholová steatohepatitida	26
3.1.3 Fibróza	26
3.1.4 Cirhóza.....	27
3.1.5 Hepatocelulární karcinom.....	28
3.2 Etiologie – obezita, NAFLD vs MASLD	31
3.3 Patogeneze – zdroj FA v játrech, lipotoxicita, inzulínová rezistence, role mitochondrií	32
3.3.1 Zdroj FA v játrech.....	32
3.3.2 Jaterní lipotoxicita.....	33
3.3.3 Inzulínová rezistence	34
3.3.4 Role mitochondrií	35

3.4 Metody studia – zvířecí modely.....	37
3.4.1 Vlastnosti ideálního zvířecího modelu u NAFLD	37
3.4.2 Genetické myší a potkaní modely.....	40
3.4.3. Nutriční modely u myší	41
3.4.4 Další zvířecí modely NAFLD.....	41
3.5 Léčba.....	42
3.5.1 Farmakologická léčba	42
3.5.2 Konzervativní léčba – úprava životního stylu a hubnutí	43
3.5.3 Kombinovaný přístup léčby.....	44
ZÁVĚR	45
POUŽITÁ LITERATURA	46

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1: Segmentace jater	17
Obrázek 2: Histopatologie lidské NAFLD	30
Obrázek 3: Fáze jaterní fibrózy u NASH.....	38
Obrázek 4: Histologické mikrofotografie u lidského NASH a NASH u myši	39

SEZNAM ZKRATEK

G6P	Glukóza-6-fosfát
G6Páza	Glukóza-6-fosfatáza
ER	Endoplazmatické retikulum
HDL	Lipoproteiny s vysokou hustotou
LDL	Lipoproteiny s nízkou hustotou
VLDL	Lipoproteiny s velmi nízkou hustotou
LPL	Lipoproteinová lipáza
MK	Mastné kyseliny
ATP	Adenosintrifosfát
NAFLD	Nealkoholové tukové onemocnění jater
NASH	Nealkoholová steatohepatitida
FFA	Volné mastné kyseliny
NF	Nukleární faktor
TNF	Tumor nekrotizující faktor
CLD	Chronické poškození jater
HCC	Hepatocelulární karcinom
HBV	Virus hepatitidy typu B
HBsAg	Povrchový antigen hepatitidy B
Anti-HBc	Protilátka proti hepatitidě B
FA	Mastná kyselina
FFA	Volná mastná kyselina
UPR	Unfolded Protein Response
PERK	Proteinkinase RNA-like ER kinase

ATF6	Aktivující transkripční faktor-6
IRE1	Inositol vyžadující enzym-1
ROS	Reaktivní forma kyslíku
TG	Triglycerol
FXR	Farnesoidní X receptor
LXR	Jaterní X receptor
CAR	Konstitutivní androstanový receptor
NAS	NAFLD Aktivitní skóre
HVPG	Gradient hepatického žilního tlaku
MTP	Mikrosomální triglycerinový transferový protein
CRP	C-reaktivní protein
NADH	Nikotinamindadenundinukleotid
FADH2	Flavinadenindinukleotid
OLETF	Otsuka Long-Evans Tokushima
AMP	Adenosinmonofosfát
PAI-1	Inhibitor aktivátoru plazminogenu-1 (plasminogen activator inhibitor-1)
GLUT-2	Glukózový transportér 2
MASLD	Steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí
SLD	steatotické jaterní onemocnění
MASH	steatotické jaterní onemocnění s metabolickou dysfunkcí
SREBP	Sterol regulatory element binding proteins
SRE	Sterol response element
SBP	Spontánní bakteriální peritonitida
HE	Jaterní encefalopatie

IGF-1	Inzulinu podobný růstový faktor 1
MTP	Mikrosomální triglyceridový transferový protein
FATP	Transportní protein mastných kyselin
FABP	Vazebný protein mastných kyselin
DAG	Diacylglycerol
OLETF	Potkan Otsuka Long-Evans Tokushima
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv USA
EMA	Evropská léková agentura
TR	Receptor hormonů štítné žlázy
PPAR γ	Receptor gama aktivovaný peroxisomovým proliferátorem
GLP-1	Glukagon-like peptid
mt-ROS	Mitochondriální forma reaktivního kyslíku
LMCD	Low-methionine, choline-deficient
WD	Západní dieta (western diet)
GI	Glykemický index

ÚVOD

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD) představuje stále častější zdravotní problém v moderní společnosti. Tato choroba, spojená s nahromaděním tuku v játrech, které není indukováno konzumací alkoholu je v současnosti nejčastějším chronickým onemocněním. Vzhledem k rostoucímu trendu obezity a metabolického syndromu se očekává, že se prevalence NAFLD bude nadále zvyšovat, což klade na zdravotnický systém a vědeckou komunitu značné výzvy. Tato bakalářská práce se zaměřuje na přehled aktuálního stavu poznání o NAFLD, jeho patofyziologii, etiologii a možnosti terapeutického zásahu. Cílem práce je poskytnout komplexní pohled na tento komplexní syndrom a diskutovat možnosti prevence a léčby v kontextu současných vědeckých poznatků. Práce je strukturována následovně: v kapitole první je představena anatomie a histologie jater. V druhé kapitole je popsána fyziologie jater, důležité pro pochopení patofyziologie NAFLD. Následuje kapitola věnovaná stanovení definic všech složek NAFLD, její etiologie a různých faktorů způsobujících a ovlivňujících NAFLD. Poslední část práce se zaměřuje na přehled aktuálních terapeutických strategií, včetně farmakoterapie, dietních změn a doporučení pro životní styl.

Tato práce je založena na analýze dostupných vědeckých studií, klinických pokusů a zdrojů, které poskytují ucelený obraz problematiky NAFLD. Cílem je přispět k lepšímu porozumění této choroby a podpořit další výzkum zaměřený na inovativní terapeutické přístupy.

1 ANATOMIE A HISTOLOGIE JATER

1.1 Anatomie jater

Játra se nacházejí v pravém podžebří a v nadbřišku, částečně zasahují do levého podžebří a jsou téměř zcela chráněna hrudním košem. Jsou největším vnitřním orgánem v lidském těle. Relativní hmotnost jater je ve fetálním období větší než u dospělého jedince (Cotoi a Quaglia 2016).

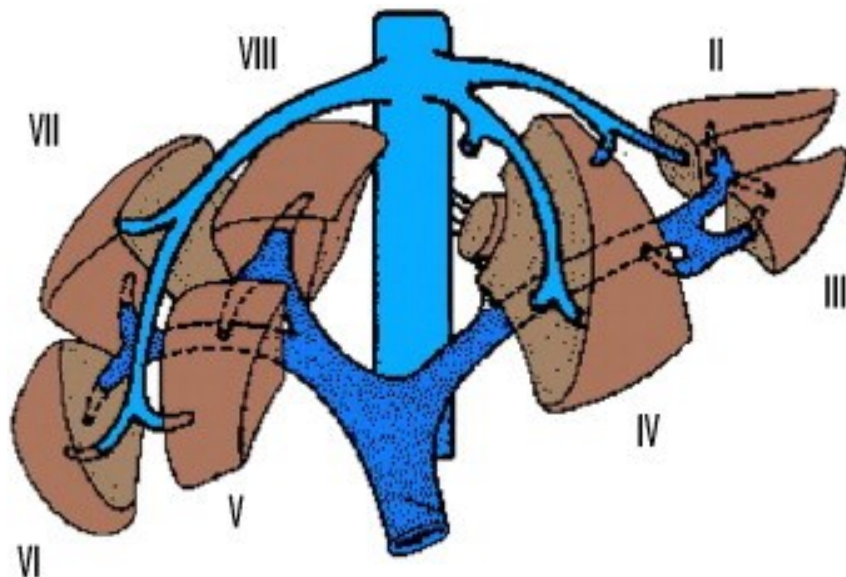
Tradičně jsou játra rozdělována na dva hlavní laloky, větší pravý (*lobus dexter*) a menší levý (*lobus sinister*). Na pravé straně se popisují ještě dva menší laloky, ocasatý lalok (*lobus caudatus*) a čtyřhranný lalok (*lobus quadratus*). Horní povrch jater je lokalizován subdiafragmaticky, tedy pod bránicí, která je od žeber s chrupavkami odděluje na laterální a posteriorní straně, dále jsou játra odděleny pomocí bránice od plic s pleurou a srdcem s perikardem na straně superiorní. Na anteriorní ploše jater jsou jeho horní a dolní plochy precizně vymezeny jasně definovanou anteriorní hranicí. Tato hraniční linie je identifikována pomocí dvou zářezů: pupkového a místa, kde se nachází fundus žlučníku. Větší část jater je pokryta serózním pouzdem, které se nazývá peritoneum a je spojena s vazivovým pouzdem (*capsula Glissoni*), s výjimkou místa na zadním povrchu, který je v přímém kontaktu s bránicí. Brána jaterní (*porta hepatis*) představuje vstupní místo pro jaterní tepnu (*arteria hepatica*), portální žílu (*vena portae*) a výstupní místo pro společný jaterní vývod. V této oblasti lze také nalézt nervy a lymfatické cévy (Cotoi a Quaglia 2016).

Játra mají povrchovou a hlubokou lymfatickou síť, kterou odtéká lymfa produkovaná v játrech. Hluboká síť je zodpovědná za větší lymfatickou drenáž směrem k postranním uzlinám přes jaterní žíly a směrem k hilu přes větve portální žíly. Povrchová síť se nachází uvnitř Glissonova pouzdra (Abdel-Misih a Bloomston 2010).

Několik vazů přispívá k udržení jater na svém místě a omezuje jejich laterální pohyby. Orgán je spojen s bránicí a s přední stěnou břicha pěti vazy, z nichž čtyři jsou pobřišnicové záhyby: srpovitý, koronární a dva boční trojúhelníkové vazy, pátým je oblý vaz jaterní. Jedná se o pozůstatek pupeční žíly (Cotoi a Quaglia 2016).

Segmentace jater odpovídá uspořádání jater do několika funkčních sekcí. Funkční anatomie rozděluje játra na pravou a levou část pomocí portální žíly. Nejčastěji používaným modelem segmentace jater je Couinaudův systém. Couinaud rozdělil játra do osmi funkčních jednotek. Každá tato jednotka je zásobena krví z tepny a portální žíly v poměru 30 a 70 %, kde je poté odváděna jaterní žílou. Segmentace jater je definována pomocí rovin, které vymezují jaterní

žily a bifurkace portální žíly. Segmentace jater slouží k popisu ložiskových nálezů na játrech. Jaterní žíly dělí játra na sektory, zatímco větve portální žíly ještě dělí tyto sektory na segmenty. Vertikální dělení sektorů tvoří jaterní žíly, zatímco horizontální dělení vychází z bifurkace portální žíly. Je důležité poznamenat, že levá jaterní žíla není spolehlivým ukazatelem oddělení segmentů II a III. Oddělovací rovina je složitá a postavena šikmo ve všech rovinách. V praxi je segment II umístěn posteriorně a nahoře, zatímco segment III je anteriorně a dolů. Střední jaterní žíla odděluje pravou část jater od levé, zatímco pravá jaterní žíla odděluje zadní a přední část pravého sektoru. Pro rozdělení různých segmentů na horní a dolní části se využívá rovina portální žíly. Tento přístup je vhodný pro segmenty pravých jater, ale ne pro segmenty II a III, jak bylo již zmíněno. Segment I se nachází před dutou žílou (*vena cava*). Segmenty II a III odpovídají levému laterálnímu sektoru. Segment IV odpovídá levému paramediálnímu sektoru, který je rozdělen na vyšší IVa a nižší IVb. Segmenty V a VIII odpovídají dolní a horní části pravého předního sektoru. Segment VI odpovídá dolní části a segment VII horní části pravého zadního sektoru (Favelier et al. 2015).



Obrázek 1: Segmentace jater (Favelier et al. 2015)

1.2 Histologie jater

Hlavním typem jaterních buněk jsou hepatocyty, které tvoří okolo 70 % hmotnosti dospělého orgánu. Spolu s biliárními epiteliálními buňkami (známé jako cholangyocyty) jsou odvozeny z embryonálního endodermu. Mezodermálního původu jsou stromální buňky, hvězdicové buňky, Kupfferovy buňky a cévy (Zorn 2008).

Parenchym jater převážně tvoří hepatocyty, které jsou přibližně do 5 měsíců po narození uspořádány do třírozměrného pórovitého vzoru, kdy tvoří trámce o tloušťce dvou buněk. Přibližně ve věku 5 let přejímají dospělý vzor silného trámce o velikosti jedné buňky. Pod světelným mikroskopem mají hepatocyty dobře definovaný polygonální tvar o průměru přibližně 25 μm . Buněčná membrána se dělí na tři části. Jádro je centrálně umístěné a většina hepatocytů je mononukleární, ačkoli se často vyskytují i binukleární hepatocyty. Cytoplazma vykazuje vysokou koncentraci eosinofilních složek a hromadí se zde glykogen. Periportální hepatocyty u dětí a adolescentů vykazují fyziologicky vakuolizovaná jádra. Žlučové kanálky se nacházejí mezi dvěma sousedními hepatocyty. Připojují se k interlobálnímu žlučovodu prostřednictvím Heringových kanálků. Jaterní sinusoidy jsou tvořeny fenestrovaným endotelem. Kupfferovy buňky se vyskytují na vnitřní sinusoidální ploše a jsou součástí retikuloendoteliálního systému. Prostor mezi endotelovými buňkami a hepatocyty je definován jako Disseův prostor, který obsahuje jaterní Itovy buňky, známé jako stelární buňky (Cotoi a Quaglia 2016).

Hepatocyty jsou parenchymatické buňky jater a mají mnoho funkcí. Jejich důležitou rolí je biotransformace jak endogenních, tak exogenních látek rozpustných v lipidech. Mezi další funkce hepatocytů, patří metabolismus živin, včetně skladování a syntézy glukózy, vstřebávání cholesterolu, syntéza proteinů, jako jsou srážecí faktory a albumin, bioaktivace léčiv a tvorba žluči. Hepatocyty mají kulaté jádro a velké množství mitochondrií, což naznačuje, že játra hrají významnou roli v energetickém metabolismu. Hepatocyty mají výrazné endoplazmatické retikulum (ER). Přítomnost hrubého endoplazmatického retikula obsahujícího ribozomy odráží hlavní funkci hepatocytů, což je syntéza proteinů. Spolu s hrubým endoplazmatickým retikulem existuje rozsáhlá síť hladkého endoplazmatického retikula, která zahrnuje velké množství enzymů biotransformace, další se nacházejí v cytosolu. Jak už bylo dříve uvedeno, hepatocyty jsou organizovány do destiček oddělených cévními kanály nebo sinusoidy. Tato struktura je důležitá pro směrování exkrece produktů biotransformace z hepatocytů do žluče a krve (Sevior et al. 2012).

2 FYZIOLOGIE JATER – FUNKCE METABOLICKÉ A OSTATNÍ

Játra jsou hlavním orgánem zodpovědným za udržování homeostázy živin v organismu. Zajišťuje stálý přísun oxidovatelných substrátů. Během příjmu potravy si játra vytvářejí zásoby energie ve formě glykogenů a triglyceridů, které se později během půstu uvolňují ve formě glukózy a ketolátek. Komplexní signalizace reguluje metabolické dráhy a zajišťuje adekvátní přísun živin, po jídle i během hladovění. Kromě toho hrají játra klíčovou roli v transformaci exogenních sloučenin, protože obsahují řadu biotransformačních enzymů zapojených do oxidace, redukce, hydrolýzy a konjugace. Játra jsou často vystavena toxickým vlivům, které mohou ovlivnit jejich funkce, proto mají játra velkou regenerační kapacitu. Po akutním poranění nebo parciální hepatektomii a během chronického poškození jater, zajišťují reparační a regenerační mechanismy jejich správné fungování. Pro správnou funkci jater je důležitá rovnováha makronutrientů a mikronutrientů zajišťujících výše uvedené procesy (Bravo et al. 2023).

2.1 Metabolismus sacharidů

Játra jsou jedinečná ve své schopnosti produkovat i konzumovat sacharidy, což jim umožňuje regulovat koncentraci glukózy v krvi v úzkém fyziologickém rozmezí, bez ohledu na stav výživy nebo cvičení. Produkce glukózy v játrech chrání před hypoglykemií, je nezbytná pro život, s výjimkou postprandiálního stavu je téměř nepřetržitě aktivní (Burgess 2015).

2.1.1 Glykogenolýza

Jaterní buňky ukládají glukózu ve formě glykogenů. Plně vytvořené glykogenové částice obsahují tisíce molekul glukózy. Syntéza glykogenů je důležitým mechanismem odstraňování glukózy z krve po příjmu potravy. Rozklad glykogenů neboli glykogenolýza, přeměňuje uložený glykogen na glukózu během hladovění. Tento proces je spuštěn odstraňováním glukózových zbytků jeden po druhém z vnějších, neredukujících konců glykogenové částice. Glykogenolýza je katalyzována aktivní formou glykogenfosforylázy (fosforyláza a). Tento enzym katalyzuje fosforylační štěpení α -1,4-glykosidických vazeb glukózového polymeru na glukózu-1-fosfát. Glukóza-1-fosfát je poté převedena na glukózu-6-fosfát (G6P) pomocí fosfoglukomutázy. G6P je následně hydrolyzován na volnou glukózu prostřednictvím komplexu glukóza-6-fosfatázy (G6Pázy) a následně je transportován do oběhu prostřednictvím glukózového transportéru GLUT2 (Glucose transporters 2) (Landau 2001).

Glykogenolytická kaskáda je aktivována v játrech při hladovění nízkou koncentrací inzulínu a stoupající koncentrací glukagonu. První z nich snižuje syntézu glykogenu a druhý indukuje glykogenolýzu. Nicméně přepnutí mezi těmito dvěma stavy nemusí být okamžité nebo úplné, takže syntéza a rozklad glykogenu mohou probíhat současně. Tento fenomén se nazývá „glykogenový cyklus“ a nejčastěji je pozorován v postprandiálním stavu nebo hyperglykemickém stavu. Glykogenolýza je nezbytná pro udržení transportu glukózy do mozku a centrálního nervového systému během počátečních fází hladovění, dokud se plně neaktivuje glukoneogeneze. Lidská játra obsahují přibližně 100 g glukózy ve formě glykogenu, který vyčerpají během 48 hodin nepřetržitého hladovění (Roach et al. 2012).

2.1.2 Glukoneogeneze

Glukoneogeneze je proces syntézy glukózy z prekurzorů obsahujících tři uhlíkové atomy, jako je například alanin, pyruvát, laktát a glycerol. Tento proces je v podstatě opakem glykolýzy. Za běžných okolností se přibližně 90 % glukoneogeneze odehrává v játrech, zatímco zbytek probíhá převážně v kůře ledvin a tenkém střevě. U lidí představuje glukoneogeneze 40–50 % endogenní produkce glukózy po nočním půstu, tento procentuální podíl se však může lišit v závislosti na metodě analýzy. Během pokračujícího hladovění zůstává produkce glukózy konstantní, neboť glukoneogeneze se zvyšuje s postupným vyčerpáváním glykogenu tak, aby byl kompenzován jeho úbytek. Po přibližně 48 hodinách hladovění se v těle lidí veškerá glukóza vytváří prostřednictvím glukoneogeneze. Toto je také doba, kdy dochází k navození ketózy, což je metabolická adaptace jater na syntézu ketogenních látek z lipidů, čímž dochází k šetření glukózy pro tkáň závislé na glukóze. Během delšího hladovění celková produkce glukózy klesá, protože nízká hladina inzulínu brání využití glukózy v inzulín senzitivních tkáních, glykogen v játrech je vyčerpán a tělo se adaptovalo na spalování ketonů a lipidů (Burgess 2015).

2.1.2 Glykolýza

Glukóza-6-fosfát, který není přímo využit pro syntézu glykogenu, podléhá metabolismu v glykolytické dráze. Přibližně polovina glukózy absorbované játry během duodenální absorpce glukózy prochází glykolýzou a je z ní syntetizován pyruvát. Vzniklý pyruvát může být následně využit pro různé procesy, včetně lipogeneze, syntézy aminokyselin, produkce laktátu, nebo může být přeměněn zpět na glukózu-6-fosfát pro nepřímou syntézu glykogenu (Jin et al. 2003).

2.2 Metabolismus lipidů

Lipidy obsažené v potravě jsou nejprve emulgovány žlučovými kyselinami, následně hydrolyzovány, absorbovány a vstřebány enterocyty, které je pak balí do chylomikronů. Ty jsou

dále obohaceny o estery cholesterolu, fosfolipidy, triglyceridy a povrchové bílkoviny. S apoproteinem ApoB-48 se uvolňují do lymfatických cév, ale teprve po získání dalších apoproteinů ApoC2 a ApoE z cirkulujících lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) dosahují chylomikrony zralosti. Po hydrolýze triglyceridů na mastné kyseliny (MK) v kapilárách tukové a svalové tkáně, kterou zprostředkovává lipoproteinová lipáza (LPL), se zbytky chylomikronů opět vracejí do krevního oběhu, kde jsou zachyceny játry. Zde jsou lipidy dále hydrolyzovány a využity k syntéze lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) (Hebbachi a Gibbons 2001).

VLDL jsou v játrech syntetizovány z lipidové složky a apoproteinu ApoB-100 s malým množstvím triglyceridů, fosfolipidů a esterů cholesterolu. Po uvolnění do krevního oběhu VLDL procházejí stejným procesem jako chylomikrony: získávají apoproteiny ApoC2 a ApoE z HDL a po aktivaci LPL uvolňují volné mastné kyseliny do svalové a tukové tkáně. Na konci tohoto procesu jsou VLDL transformovány na lipoproteiny střední hustoty a z krevního oběhu jsou odstraněny játry (zejména větší, bohaté na TAG), nebo se po dalším působení lipázy mohou stát lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL). Přijetí všech lipoproteinů je zprostředkováno pomocí receptorů LDL (Ponziani et al. 2015).

2.2.1 Lipogeneze

Část mastných kyselin je v játrech syntetizována z acetyl-CoA. Produktem této reakce je, 16 uhlíková kyselina palmitová, jež může být dále desaturována nebo prodloužena. Mastné kyseliny jsou využívány k syntéze fosfolipidů: mono-, di- a triglyceridů, které jsou relativně inertní, a také cholesterolu. Tento proces probíhá v játrech kvantitativně efektivněji než v tukové tkáni a je regulován různými jadernými receptory. Produkci cholesterolu regulují proteiny (sterol regulatory element binding proteins, SREBP), které se vážou na jaderný element (sterol response element, SRE) při nedostatku sterolů v buňkách, čímž aktivují transkripci genů pro syntézu cholesterolu (Lodhi et al. 2011).

SREBP-1c je hlavní izoforma exprimovaná v játrech a jeho funkce se překrývá s dalším proteinem této rodiny, SREBP-2; ovšem první aktivuje transkripci genů regulujících biosyntézu mastných kyselin, zatímco druhý se více podílí na modulaci metabolismu cholesterolu. Glukóza je dalším spouštěčem lipogeneze prostřednictvím glykolytické dráhy nebo aktivací proteinu vázajícího sacharid-responzivní element v jaterních buňkách. Vysoký obsah sacharidů ve stravě vede k transkripci různých genů lipogenních enzymů, zvýšení hladiny HDL a k hypertriglyceridémii (Xu et al. 2013).

Lipidy produkované játry se stávají součástí lipoproteinů, které slouží jako přenašeče tuků do dalších tkání, kde jsou využívány jako zdroj energie a stavební materiál. Triglyceridy mohou být rovněž ukládány v lipidových kapénkách, které představují hlavní formu akumulace tuku v játrech. Tyto lipidové kapénky nejsou pouze statickými zásobárnami tuků, ale spíše dynamickými buněčnými organelami. Vznikají mezi lamelami dvojvrstvy endoplazmatického retikula (ER), následně jsou vylučovány do cytosolu a při potřebě hydrolyzy triglyceridů vstupují do interakce s mitochondriemi. Tímto způsobem dochází k akumulaci nadbytku neutrálních lipidů a mastných kyselin do lipidových kapének, což umožňuje udržení nízké intracelulární koncentrace potenciálně škodlivých lipotoxických meziproductů (Ponziani et al. 2015).

2.2.2 Beta-oxidace

Mastné kyseliny získané z recyklovaných buněčných složek nebo z katabolismu cirkulujících lipoproteinů a triacylglycerolů uložených v tukové tkáni jsou transportovány do jater specifickými transportéry, známými jako proteiny pro přenos mastných kyselin (fatty acid transport proteins)(Postic a Girard 2008). Tyto kyseliny, které nejsou využity pro tvorbu lipoproteinů, jsou směřovány k procesu beta-oxidace. Prvním krokem této cesty je přeměna mastných kyselin na acyl-CoA cytosolickou acyl-CoA syntetázou; avšak acyl-CoA nemůže přímo vstoupit do mitochondrií, proto je jeho transport zajištěn karnitinovým transportním systémem. Tento mechanismus je klíčovým bodem regulace beta-oxidace v závislosti na nutričním stavu. V mitochondriích je acyl-CoA nakonec přeměněn na acetyl-CoA, který je následně využit v dalších metabolických drahách nebo se může podílet na tvorbě ketolátek (Nguyen et al. 2008).

2.3 Metabolismus proteinů

Játra syntetizují široké spektrum proteinů, včetně mnoha koagulačních faktorů, albuminu (představujícího až 40% syntézy jaterních proteinů), thyroxin vázícího globulinu, ApoB 100 a komplementu. Více než 80 % proteinů syntetizovaných játry je exportováno do systémové cirkulace. Tyto proteiny jsou klíčové pro udržování hemostázy, onkotického tlaku, transportu hormonů, lipidů a reakcí akutní fáze. Celková syntéza plazmatických proteinů jaterního původu se pohybuje mezi 30 a 60 g denně (Charlton 1996).

Játra jsou schopna syntetizovat všechny neesenciální aminokyseliny. Tento proces zahrnuje počáteční syntézu ketokyseliny. Aminoradikál se následně přeneseme několika stupni transaminace na ketokyselinu, kde nahradí ketokyslík. Syntéza neesenciálních aminokyselin je

nezbytná pro udržení různých homeostatických funkcí, například glukoneogeneze (Charlton 1996).

Převažující mechanismy deaminace aminokyselin zahrnují transaminaci a v mnohem menší míře oxidaci. Ketokyselinové produkty deaminace aminokyselin mohou být oxidovány za účelem zisku energie. Největším místem deaminace aminokyselin jsou játra, ačkoliv malé množství této reakce probíhá i v ledvinách. Interkonverze a degradace aminokyselin vedou k produkci amoniaku. Odstranění amoniaku probíhá především syntézou močoviny a následnou exkrecí ledvinami. Místem syntézy močoviny jsou hepatocyty (Charlton 1996).

3 NEALKOHOLOVÉ TUKOVÉ ONEMOCNĚNÍ JATER

3.1 Úvod – definice, steatóza, steatohepatitida, fibróza, cirhóza, hepatocelulární karcinom

3.1.1 Steatóza jater

Jaterní steatóza označuje hromadění tuku především triglyceridů v hepatocytech, které vzniká v důsledku rezistence na inzulin. Jsou známé dva hlavní stavy spojené s jaterní steatózou. Je to nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD) a alkoholová choroba jater (ALD) (Riazi et al. 2022).

V současné době proběhla komplexní změna nomenklatury jaterních onemocnění, avšak české názvy nebyly doposud zcela jednomyslně přijaty. Ve většině zdrojů se vyskytuje původní názvosloví a bude použito i v této práci. Nové názvosloví zmíním jen v tomto odstavci. Nové názvy kladou větší důraz na kardiometabolická rizika spojená s jaterní steatózou a metabolickým syndromem. Byl zvolen nový název steatotické jaterní onemocnění (SLD, steatotic liver disease), který zahrnuje různé etiologie steatózy. Dále se změnil název z původní nealkoholové tukové choroby NAFLD na nově vybraný steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí (MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). MASLD zahrnuje pacienty, kteří mají steatózu jater, jeden z pěti kardiometabolických rizikových faktorů a prakticky nepijí alkohol. Termín steatohepatitida je stále považován za důležitý patofyziologický koncept, a proto byl zachován. Nyní je preferovaný název steatohepatitida asociovaná s metabolickou dysfunkcí (MASH, metabolic-associated steatohepatitis) (Šmíd a Dvořák 2024).

V patogenezi jaterní steatózy jsou dále uváděny různé příčiny, jako jsou metabolické, nutriční, infekce virem hepatitidy typu C a léky indukované infekce (chemoterapie a steroidy) (Idilman et al. 2016).

NAFLD (nově MASLD) zahrnuje široké spektrum onemocnění od bezpříznakové jaterní steatózy, která je obecně benigní, přes nealkoholovou steatohepatitidu neboli non-alcoholic steatohepatitis (NASH, nově MASH), která může postupovat k cirhóze, až po selhání jater. Jednoduchá jaterní steatóza tedy představuje pouze jednu stránku spektra NAFLD. NAFLD je v současnosti nejběžnější chronické onemocnění jater v západním světě. Toto onemocnění lze klasifikovat jako primární nebo sekundární, v závislosti na základní patogenezi. Primární NAFLD se vyskytuje nejčastěji a souvisí s inzulinově rezistentními stavy, jako je obezita, diabetes typu 2 a dyslipidemie. Další stavy spojené s rezistencí na inzulin, jako je syndrom

polycystických vaječníků a hypopituitarismus, byly také popsány v souvislosti s NAFLD. Rozlišení od sekundárních typů je důležité, protože mají odlišnou léčbu a prognózu (Angulo 2010). Sekundární NAFLD je způsobeno vnějšími faktory, které nejsou primárně spojené s metabolickým syndromem nebo obezitou. Může být způsobena léky, toxickými látkami a genetickými poruchami. Základní mechanismus sekundárního NAFLD může být požití léků, které mohou přímo poškodit játra nebo měnit metabolismus lipidů (Shetty et al. 2021).

Primární NAFLD se projevuje zvýšeným hromaděním tuků v játrech, což může mít různé příčiny. Tento stav může být způsoben zvýšenou lipolýzou tukových buněk a/nebo zvýšeným příjmem tuků z potravy, což vede k vyšším hladinám volných mastných kyselin (FFA). Mitochondriální dysfunkce spojená s inzulinovou rezistencí, která obvykle předchází NAFLD, může také přispět k hromadění tuků zhoršením beta oxidace mastných kyselin. Dále k jaterní steatóze přispívá de novo lipogeneze v játrech a snížení clearance lipidů, což může tento stav ještě zhoršit (Koo 2013).

Jaterní steatóza vede ke zvýšené signalizaci nukleárního faktoru (NF- κ B) v játrech. Aktivace NF- κ B následně vyvolává produkci lokálních a systémových zánětlivých mediátorů, jako jsou tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor TNF- α), interleukiny IL-6 a IL-1 β , a také aktivaci Kupfferových buněk a makrofágů v játrech. Dále několik prozánětlivých adipocytokinů spouští aktivaci jaterních hvězdicových buněk, což vede ke zvýšené produkci kolagenní matrix a rozvoji jaterní fibrózy. Produkci matrix rovněž ovlivňuje apoptóza jaterních hvězdicových buněk, kterou může modifikovat aktivace kanabinoidních receptorů (Angulo 2010).

NAFLD je histologicky neodlišitelná od poškození jater v důsledku zneužívání alkoholu. Mezi znaky jaterní biopsie patří steatóza, smíšená infiltrace zánětlivými buňkami, ballooning hepatocytů, nekróza hepatocytů, glykogenová jádra, Malloryho hyalin a fibróza. Přítomnost steatózy samotné nebo v kombinaci s ostatními znaky tvoří široké spektrum NAFLD. Steatóza je přítomna převážně v makrovesikulární formě, i když některé hepatocyty mohou vykazovat příměs mikrovesikulární steatózy. Mírná tuková infiltrace je v acinární zóně 3, zatímco těžší tuková infiltrace je rozptýlenější. Zánětlivý infiltrát se obvykle skládá ze smíšených neutrofilů a lymfocytů a převažuje v zóně 3. Balónová degenerace hepatocytů je důsledkem hromadění intracelulární tekutiny a je charakterizována zduřením buněk, které je obvykle zaznamenáno v zóně 3 v blízkosti steatotických hepatocytů. Malloryho hyalin se vyskytuje přibližně u poloviny dospělých pacientů s NAFLD a obvykle se nachází v balónovitých hepatocytech v zóně 3, ale není jedinečný ani specifický pro NAFLD. Vzor fibrózy je jedním z charakteristických rysů

NAFLD. Kolagen se nejprve ukládá v pericelulárním prostoru kolem centrální žíly a v persinusoidální oblasti v zóně 3 (Angulo 2010).

3.1.2 Nealkoholová steatohepatitida

Nealkoholová steatohepatitida (NASH) je zánětlivý podtyp NAFLD. V rámci spektra NAFLD pouze NASH progreduje do cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. S rostoucí epidemií obezity se prevalence a dopad NAFLD nadále zvyšuje, takže NASH je potenciálně nejčastější příčinou pokročilého onemocnění jater v nadcházejících desetiletích. (Sheka et al. 2020). NASH je definována histologicky a diagnostikována na základě nálezů z jaterní biopsie, a to je steatóza spolu s poškozením hepatocytů a zánětem jater (Suzuki a Diehl 2017).

Primárním rozdílem NASH od jednoduché steatózy jater je lipotoxicita, která může být po hepatocyty letální. Smrt hepatocytů iniciuje NASH a histologické projevy NASH odrážejí snahu jater nahradit usmrčené hepatocyty. Umírající hepatocyty vysílají molekulární signály spojené s poškozením do sousedních buněk a následně dochází k aktivaci hojení. Tento proces aktivuje rezidentní stromální buňky. Tyto buňky poté aktivují buňky z kostní dřeně. Následně aktivované buňky pomáhají odstranit mrtvé zbytky a remodelovat jaterní mikroprostředí. Tím podporují růst a diferenciaci buněk, které nakonec nahradí odumřelé hepatocyty. Proces hojení zahrnuje zánět, remodelaci jaterních cév a matrix s následným růstem jaterních progenitorových buněk. NASH je výsledkem poškození hepatocytů a následné aktivace hojení. Intenzita reakce hojení odpovídá rozsahu letality hepatocytů (Suzuki a Diehl 2017).

3.1.3 Fibróza

Jaterní fibrózu lze vnímat jako dynamickou a pevně propojenou buněčnou reakci na chronické poškození jater neboli chronic liver disease (CLD), které je způsobené hromaděním tuku v játrech. Tento zánět stimuluje aktivaci jaterních hvězdicových buněk, které produkují kolagen a další komponenty extracelulární matrix. Tyto látky se hromadí a vedou k tvorbě jizevnaté tkáně v játrech (Wynn a Vannella 2016).

Fibróza spojená s NAFLD představuje klíčový faktor progresu tohoto onemocnění k závažnějším formám, jako je NASH, cirhóza a jaterní selhání (Pais a Maurel 2021). V kontextu CLD dochází k poškození hepatocytů, aktivaci Kupfferových buněk a sinusoidních endoteliálních buněk. Jaterní myofibroblasty jsou schopné integrovat parakrinní a autokrinní signály, jako jsou růstové faktory, zánětlivé a angiogenní signály, chemokiny, adipokiny a ROS z poraněných buněk. Tyto signály spouštějí všechny fenotypové reakce, které udržují fibrogenezi a progresi CLD. Progresivní jaterní fibrogeneze má hlavní profibrogenní

mechanismy, jako jsou chronická aktivace procesu hojení, oxidační stres, porucha chronické cholangiopatie (Forbes a Parola 2011).

3.1.4 Cirhóza

Cirhóza je progresivní onemocnění jater charakterizované fibrózou způsobenou chronickým poškozením jater. Tato fibróza zhoršuje jaterní funkci a způsobuje strukturální změny vedoucí k portální hypertenzi (García-Pagán et al. 2012). Většina pacientů s cirhózou je asymptomatická, dokud se nevyvine dekompenzovaná cirhóza. V této fázi se objevují komplikace spojené s portální hypertenzí, jako jsou ascites, spontánní bakteriální peritonitida (SBP), jaterní encefalopatie (HE), hepatorenální syndrom, portopulmonální hypertenze a krvácení z varixů. Střevní mikrobiální translokace u pacientů s cirhózou může rovněž způsobit SBP a HE. S rozvojem komplikací se významně snižuje míra přežití pacientů s cirhózou, což činí zvládnutí základního onemocnění a prevenci komplikací klíčovými cíli léčby. U pacientů s kompenzovanou cirhózou je cílem prevence krvácení z varixů a dalších komplikací vedoucích k dekompenzaci (Zipprich et al. 2012). Pacienti s dekompenzovanou cirhózou jsou často odesíláni k transplantaci jater, přičemž předtransplantační management se zaměřuje na odstranění příčiny cirhózy (např. nadměrná konzumace alkoholu, virová hepatitida) a prevenci opakování dekompenzačních komplikací (Poordad 2015).

Typický cirhotický uzal je obklopen širokými, silnými vazivovými přepážkami s rozptýleným chronickým zánětem a reakcí žlučvodů, která obklopuje uzlík regenerujících se hepatocytů. Centrální žíly často nejsou viditelné, protože jsou stlačeny a podléhají trombóze. Když jsou tyto vývodní cévy uzavřeny, vyvíjejí se malé kolaterální cévní kanály, které fungují jako zkratky kompenzující zvýšení portálního tlaku (Theise et al. 2018). Naopak, regrese fibrózy zahrnuje tři složky: fragmentaci a ústup jizvy, vaskulární remodelaci a regeneraci parenchymu. Zánět ustupuje, jak se rovnováha posouvá směrem k fibrolýze, a vazivové přepážky se postupně ztenčují a stávají se jemnějšími. Nakonec hepatocyty zatlačí nebo rozdělí vláknitá septa, což způsobí malé perforace a fragmentaci septa. Když játra zvrátí přemostňující fibrózu a cirhózu, jemné periportální fibrózní hroty zůstávají v portálních traktech (Yoon et al. 2016). Regrese cirhózy a fibrózy je možná, ale závisí na stupni pokročilosti onemocnění, účinnosti léčby a celkovém zdraví pacienta. Úspěšná antivirová léčba hepatitidy, absence od alkoholu, a změny životního stylu při NAFLD mohou vést ke zlepšení jaterní funkce a snížení fibrózy (Lee 2023).

U pokročilého jaterního onemocnění je zvýšená rezistence vůči sinusovému průtoku krve, což způsobuje portální hypertenzi, tedy zvýšený portální tlak. Zlatým standardem pro měření

portální hypertenze je gradient hepatického žilního tlaku (HVPG), přičemž gradient menší nebo rovný 5 je považován za normální (Bochnakova 2021). Pacienti s cirhózou se v klinických projevech značně liší, od kompenzované a asymptomatické až po dekompenzovanou cirhózu s ascitem, jícnovými varixy a jaterní encefalopatií. HVPG je přesný prognostický marker, který u pacientů s cirhózou pomáhá předpovědět riziko těchto komplikací. Klinické studie ukazují, že regrese cirhózy a fibrózy vede ke snížení komplikací spojených s HVPG a portální hypertenzí, a zlepšuje tak jaterní funkce a přežití. Komplexní hodnocení je založeno na klinických, hemodynamických HVPG a histopatologických charakteristikách (Sanyal et al. 2022). Existuje několik přístupů k reverzi fibrózy a cirhózy. Nejčastější metodou je kontrola nebo léčba primárního základního onemocnění, což má prokázané úspěchy u hepatotropních virů, jakou jsou hepatitida B a C, autoimunitní hepatitidy, dědičné hemochromatózy, Wilsonovy choroby a ztučnění jater. Antifibrotické léky se zaměřují na různé kroky v patogenezi fibrózy. Tato terapeutická léčiva cílí na interakce receptor-ligand, aby zabránila přeměně klidových jaterních hvězdicových buněk na aktivované jaterní hvězdicové buňky, inhibují fibrogenézi a podporují řešení fibrózy prostřednictvím apoptózy nebo zvýšené degradace matrice. Cirhóza je také hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj hepatocelulárního karcinomu (HCC) (Lee 2023).

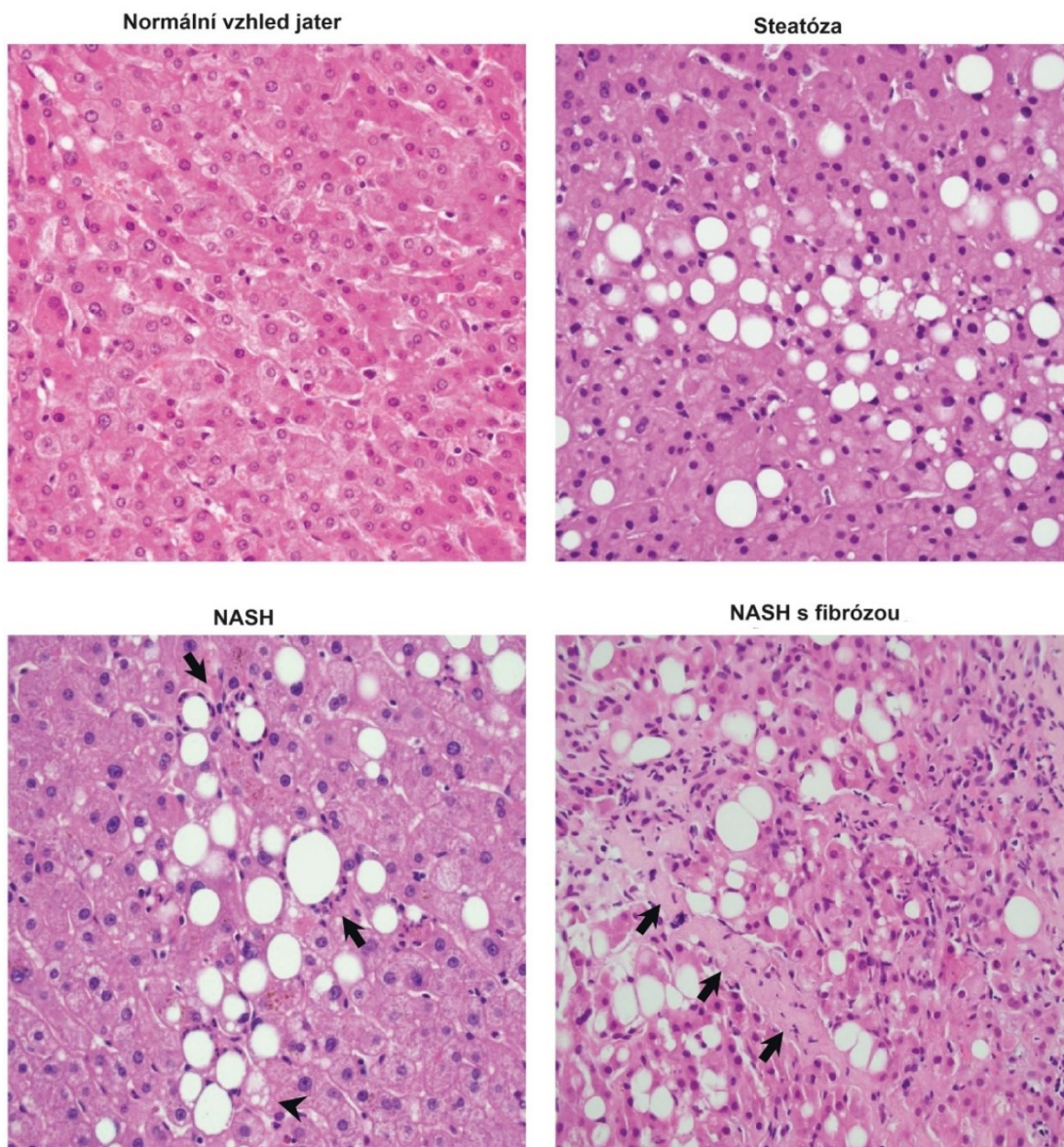
3.1.5 Hepatocelulární karcinom

Hepatocelulární karcinom (HCC) je nejčastější formou primární malignity jater a jednou z hlavních příčin úmrtí souvisejících s rakovinou (Michelotti et al. 2013). HCC je obecně považován za typickou rakovinu spojenou se zánětem. Často se vyskytuje u pacientů s jaterní cirhózou způsobenou chronickou infekcí virem hepatitidy B nebo C. Nedávné epidemiologické studie zjistily, že NAFLD se stává rostoucím rizikovým faktorem pro HCC. S rostoucí prevalencí obezity a poklesem počtu pacientů infikovaných virem hepatitidy C se podíl NAFLD na HCC zvyšuje. Odhaduje se, že až 22 % případů HCC v západních zemích je nyní připisováno NAFLD (Ma et al. 2018).

Chronická virová hepatitida může vést k cirhóze nebo až k HCC. Několik epidemiologických studií prokázalo významnou hepatokarcinogenitu u chronické infekce viru hepatitidy typu B (HBV). Na rozdíl od jiných příčin chronické hepatitidy je HBV unikátní tím, že HCC se může vyvinout i bez známek cirhózy (Crissien a Frenette 2014). Genotyp C je spojen s vyšším rizikem HCC než genotypy A, B a D. Aktivní infekce HBV s hladinami DNA $>10^5$ /ml zvyšuje riziko HCC 2,5–3krát během 8–10 let sledování. Povrchový antigen hepatitidy B (HBsAg) není jediným markerem rizika HCC; riziko zůstává i u pacientů s pozitivní protilátkou proti

hepatitidě B (anti-HBc), kteří jsou HBsAg-negativní. Antivirová léčba hepatitidy B může významně snížit riziko HCC. Potlačení viru může během 5 let snížit výskyt HCC z 13,7 % na 3,7 %, přičemž největší snížení nastává u pacientů s cirhózou (Balogh et al. 2016).

Konzumace alkoholu a kouření cigaret je významným rizikovým faktorem pro rozvoj HCC. Vztah mezi alkoholem a onemocněním jater koreluje s množstvím alkoholu zkonsumovaného během života, přičemž hlavním rizikem HCC je nadměrné pití alkoholu, nikoli společenské pití (Turati et al. 2014). Dalším rizikem pro rozvoj HCC jsou chronická onemocnění, jako je diabetes mellitus a obezita. Diabetes mellitus přímo ovlivňuje játra a je významně spojen s HCC. Hyperinzulinémie je spojována s trojnásobně zvýšeným rizikem tohoto karcinomu. Pleiotropní účinky inzulínu, regulující protizánětlivou kaskádu a další dráhy indukující buněčnou proliferaci, hrají roli v karcinogenezi. Růstový faktor podobný inzulínu a substrát inzulínového receptoru-1 (IGF-1) podporují buněčnou proliferaci a inhibují apoptózu. Obezita je spojena s mnoha hepatobiliárními onemocněními, včetně NAFLD, steatózy a kryptogenní cirhózy, které všechny mohou vést k rozvoji HCC (Balogh et al. 2016).



Obrázek 2: Histopatologie lidské NAFLD. Převzato a upraveno (Jahn et al. 2019)

Obrázek 2 znázorňuje histopatologii lidské NAFLD. Barvení vzorků lidských jater hematoxylinem a eosinem ukazují normální tkáň (levý horní panel), makrovezikulární jaterní steatózu (horní pravý panel), NASH (spodní levý panel) a NASH s jaterní fibrózou (dolní levý panel). Šipky v levém dolním panelu označují zánětlivou infiltraci, zatímco hlava šipky označuje ballooning hepatocytů. Šipky v pravém dolním panelu označují přítomnost jizevnaté tkáně spojené s jaterní fibrózou. Všechny vzorky jsou ve 400 násobném zvětšení (Jahn et al. 2019).

3.2 Etiologie – obezita, NAFLD vs MASLD

Obezita je hlavním problémem veřejného zdraví, který se šíří po celém světě. Etiologie obezity je komplexní a zahrnuje mnoho faktorů, které spolu vzájemně interagují. Obezita je výsledkem dlouhodobé nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie, což vede k nadměrnému hromadění tělesného tuku (Kadouh a Acosta 2017). Etiologie obezity je úzce spojena s rozvojem NAFLD. NAFLD je jednou z nejčastějších příčin chronického onemocnění jater a její prevalence se zvyšuje souběžně s narůstající prevalencí obezity. Obezita, zejména viscerální obezita, je často spojena s inzulínovou rezistencí, což je klíčový patogenetický mechanismus NAFLD. Dalšími faktory, které propojují obezitu s NAFLD jsou komplexní interakce mezi genetickými predispozicemi, nutričními faktory, chronickým zánětem, hormonální dysregulací, a změnami ve střevním mikrobiomu (Machado a Cortez-Pinto 2016).

NAFLD a MASLD (metabolic associated steatotic liver disease), tedy jaterní steatotické onemocnění spojené s metabolickou dysfunkcí, jsou dvě různé terminologie, které se týkají tukového onemocnění (Abdelhameed et al. 2024). Jak už bylo výše uvedeno NAFLD je definováno jako akumulace tuku v játrech, která není způsobena nadměrným příjmem alkoholu. Diagnóza je vylučující, což znamená, že musí být vyloučeny jiné příčiny jaterní steatózy, jako je nadměrná konzumace alkoholu, virové hepatitidy nebo užívání hepatotoxických léků (Teng et al. 2023). MASLD je definována na základě steatózy jater a jednoho nebo více z následujících metabolických faktorů, jako jsou nadváha, diabetes mellitus typu 2., kardiovaskulární rizika (arytmie, infarkt myokardu ad.) nebo důkazy celkové metabolické dysregulace. Metabolická dysregulace zahrnuje vysoký krevní tlak, zvýšené hladiny triglyceridů nebo snížené hladiny HDL cholesterolu. MASLD používá inkluzivní diagnostická kritéria založená na přítomnosti metabolických rizikových faktorů, a proto může zahrnovat širší spektrum pacientů s metabolickými poruchami. Změna terminologie na MASLD odráží modernější pochopení patogeneze a klade důraz na metabolické zdraví jako klíčový faktor v rozvoji tukového onemocnění jater (Ayada et al. 2022). Jak již bylo zmíněno výše, 2023 došlo ke změně terminologie a diagnostických kritérií, čemuž předcházela rozsáhlá diskuse (Šmíd a Dvořák 2024).

3.3 Patogeneze – zdroj FA v játrech, lipotoxicita, inzulínová rezistence, role mitochondrií

Patogeneze jaterní steatózy zahrnuje několik mechanismů, jako je vychytávání mastných kyselin, de novo lipogeneze, mitochondriální oxidace mastných kyselin a sekrece lipoproteinů. Jaterní steatóza je často považována za benigní stav; jakmile však dojde k zánětu, riziko progresu do fibrózy a cirhózy se zvyšuje. Úprava životního stylu a dietní intervence, které optimalizují funkci těchto drah, by mohly být přínosné v prevenci jaterní steatózy a pokročilejších forem NAFLD (Nassir et al. 2015).

3.3.1 Zdroj FA v játrech

Játra jsou klíčovým orgánem pro řízení metabolismu lipidů a homeostázy. Mastné kyseliny představují nejčastěji uloženou a cirkulující formu energie (Ma et al. 2018). Hepatocyty mohou přecházet mezi intenzivní syntézou mastných kyselin ve stavu sytosti a jejich rychlým rozkladem při hladovění. Mastné kyseliny, skladovatelné jako palivo, se syntetizují z přebytku sacharidů a aminokyselin během absorpční fáze. Neuvolňují se do krevní plazmy jako volné FFA, ale jsou zabudovány do komplexních lipidů, jako jsou triglyceridy, fosfoglycerolipidy nebo cholesterolestery v ER membráně. Mikrosomální triglyceridový transferový protein (MTP) zprostředkovává asociaci triglyceridů s ApoB100 v ER lumenu, což vede k vytvoření lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL), které buňku opouštějí exocytózou. Potravinou přijaté lipidy jsou absorbovány jako komplexní lipidy v chylomikronech, které se dostávají do systémového oběhu přes lymfatické cévy. Tyto chylomikrony dodávají triglyceridy nejen do tukové tkáně ke skladování a do svalů, ale také do jater, kde jsou dále zpracovány (Zámbó et al. 2013). Játra hrají důležitou roli v metabolismu lipidů, přeměňují triglyceridy na energeticky využitelné formy a syntetizují lipoproteiny, které pak transportují lipidy krví do různých tkání (Lent-Schochet a Jialal 2024).

Játra využívají FFA uvolněné z tukových tkání nebo je syntetizují de novo. Játra také spotřebovávají mastné kyseliny k výrobě ATP, což podporuje biologické procesy jako je syntéza cholesterolu a žluči. Metabolické dráhy lipidů jsou přísně kontrolovány enzymy, jejichž exprese je regulována transkripčními faktory, jako jsou farnesoid X receptor (FXR), jaterní X receptor (LXR) a konstitutivní androstanový receptor (CAR). Nadměrný příjem potravy, zejména tuků, narušuje rovnováhu metabolismu lipidů a vede k obezitě a NAFLD (Ma et al. 2018).

3.3.2 Jaterní lipotoxicita

Lipidové inkluze neboli lipidové kapénky slouží jako hlavní úložiště energie ve většině typů buněk. Výzkum biologie lipidových kapének však odhalil, že jejich role sahá i mimo skladování lipidů. Tyto kapénky organizují různé signální kaskády, čímž řídí buněčné funkce a ovlivňují vývoj nemocí (Najt a Mashek 2020).

Rozvoj NASH a progresivního onemocnění jater lze považovat za důsledek jaterní lipotoxicity. Chronická expozice netukových buněk a tkání zvýšeným koncentracím FA, triglyceridů nebo cholesterolu spouští toxické účinky. Dochází k rozvoji inzulínové rezistence, diabetu typu II a metabolického syndromu (Cani et al. 2007). Jaterní lipotoxicita je tedy důsledkem přebytku FA, který narušuje normální buněčnou signalizaci, způsobuje buněčnou dysfunkci a může vést až k buněčné smrti. Lipotoxicita nastává, když játra nejsou schopna oxidovat, ukládat a exportovat mastné kyseliny z důvodů nedostatečné či překročené kapacity tukové tkáně nebo zvýšenou jaterní de novo lipogenezi (Malhi a Gores 2008). Dalším faktorem může být rozpad hepatocelulárních TG uložených v lipidových inkluzích intracelulárními lipázami a autofagií lipidových kapének, což přispívá k zvýšené intracelulární zátěži FA. Změny v expresi transportních proteinů mastných kyselin (FATP) a vazebných proteinů (FABP) také kriticky ovlivňují tok a koncentraci FA v játrech, čímž podporují lipotoxicitu. K jaterní lipotoxicitě přispívají kromě přímé toxicity FA také zvýšená oxidace FA a tvorba reaktivních forem kyslíku (ROS), změny ve složení FA a fosfolipidů v buněčné membráně, změny obsahu cholesterolu a poruchy signalizace ceramidů (Trauner et al. 2010). Jiné lipidy než FA, také vyvolávají buněčné poškození, konkrétně diacylglyceroly (DAG) a ceramidy. Tyto toxické lipidové intermediáty mohou vést k poškození buněk a buněčné smrti, což je klíčový mechanismus lipotoxicity způsobené nadměrnou akumulací FA v játrech (Obaseki et al. 2024).

Oxidace FA v játrech může působit sporně. Na jedné straně je ochranná, protože odstraňuje toxické volné FA, na druhé straně nadměrná oxidace FA generuje ROS, což může přispívat k přechodu od steatózy k NASH. Mitochondriální i nemitochondriální cesty například CYP2E1 mohou být zdrojem toxických ROS v játrech (Trauner et al. 2010).

Kromě oxidačního stresu způsobeného FA je třeba zvážit jejich roli jako induktorů stresu ER při patogenezi a progresi NAFLD. Stres ER vzniká při narušení jeho homeostázy, které ovlivňuje sestavení proteinů v ER a způsobuje akumulaci nesprávně složených proteinů. To vyvolává fyziologickou odpověď zvanou Unfolded Protein Response (UPR), což je aktivace intracelulární signální kaskády vedoucí k vyšší transkripci ER-rezidentních chaperonů a snížení

celkové syntézy proteinů (Gentile a Pagliassotti 2008). Hlavními mediátory UPR jsou tři integrální proteiny ER: PERK (proteinkinase RNA-like ER kinase), ATF6 (aktivující transkripční faktor-6) a IRE1 (inositol vyžadující enzym-1). Za normálních podmínek jsou tyto proteiny vázány na hlavní chaperon ER BiP/GRP78. Při buněčném stresu (hypoxie, oxidativní stres, vystavení toxinům) se BiP/GRP78 od těchto proteinů disociuje, což vede k jejich aktivaci. UPR tedy slouží k obnově funkce ER a nedostatečná UPR je spojena s aktivací apoptotických drah a buněčnou smrtí (Trauner et al. 2010).

3.3.3 Inzulínová rezistence

Inzulínová rezistence předchází diabetes 2. typu a zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění i bez přítomnosti diabetu. Často se spojuje s obezitou, i když ji mohou mít i štíhlí jedinci, a její stupeň se u stejně obézních osob liší. Lipoatrofičtí pacienti také vykazují těžkou inzulínovou rezistenci bez podkožního tuku. Všichni jedinci rezistentní na inzulín, ať už štíhlí, obézní nebo lipoatrofičtí mají zvýšené množství tuku ve formě triglyceridů v játrech a kosterních svalech, což je těsně spojeno s inzulínovou rezistencí. I když akumulace tuku ve svalech je spojena s inzulínovou rezistencí, svaly na rozdíl od jater nevytvářejí nadměrné kardiovaskulární rizikové faktory. Ztukovatělá játra produkují nadměrně glukózu, VLDL, PAI-1, koagulační faktory a CRP, čímž zvyšují kardiovaskulární riziko (Yki-Järvinen 2005).

NAFLD je úzce spojen s inzulínovou rezistencí jater a tukové tkáně, stejně jako se sníženou celkovou citlivostí na inzulín. Studie ukázaly 45–50% snížení využití glukózy, což je měřítko celkové citlivosti na inzulín, a zhoršenou schopnost inzulínu potlačovat endogenní produkci glukózy, což svědčí o jaterní inzulínové rezistenci. Jedinci s NAFLD vykazují poruchu v potlačení lipolýzy v tukové tkáni, což odpovídá inzulínové rezistenci na úrovni adipocytů. Ve srovnání s kontrolními subjekty mají jedinci s NAFLD také sníženou inhibici oxidace mastných kyselin, což naznačuje snížené vychytávání a využití glukózy jako zdroje energie. Tato zjištění naznačují, že inzulínová rezistence může být základní příčinou NAFLD a že snížená citlivost na inzulín na úrovni adipocytů může přispívat k jaterní steatóze zvýšeným tokem FFA do jater (Utzschneider a Kahn 2006).

Není zcela jasný mechanismus při zvýšené viscerální adipozitě, která je spojená s inzulínovou rezistencí, ale cirkulující hormony vylučované z tukové tkáně ovlivňují inzulínovou senzitivitu (Petersen et al. 2005). Adiponektin pozitivně koreluje s citlivostí na inzulín a negativně s nitrobřišním tukem, dále stimuluje využití glukózy a oxidaci mastných kyselin v játrech aktivací proteinkinázy aktivované AMP. Nízké hladiny adiponektinu mohou přispívat

k patogenezi NAFLD snížením oxidace mastných kyselin v játrech. Dále jsou z tuku vylučované zánětlivé cytokiny IL-6 a TNF- α , které jsou zvýšené při obezitě a stavech inzulinové rezistence. Plazmatické hladiny těchto cytokinů negativně korelují s inzulinovou senzitivitou (Utzschneider a Kahn 2006).

3.3.4 Role mitochondrií

Mitochondrie jsou organely s dvojitou membránovou strukturou. Vnější membrána obklopuje organelu, zatímco vnitřní membrána obklopuje mitochondriální matrix. Struktura vnitřní membrány je vysoce komplexní a obsahuje komplexy elektronového transportního systému, ATP syntázy a transportní proteiny. Matrix je bohatá na enzymy, které se podílejí na oxidaci pyruvátu a mastných kyselin v cyklu TCA, resp. β -oxidaci. Lidská mitochondriální DNA (mtDNA) se nachází v matrix a obsahuje 13 strukturních genů, které kódují podjednotky nezbytné pro respirační komplexy I, III, IV a V mitochondriálního respiračního řetězce (MRC) (Nassir a Ibdah 2014). Mitochondrie hrají klíčovou roli v energetickém metabolismu buněk a v oxidativním metabolismu sacharidů, mastných kyselin a aminokyselin, čímž ovlivňují různé mechanismy spojené s NAFLD. Dysfunkce mitochondrií je významným faktorem v patogenezi NAFLD a je spojována s progresí tohoto onemocnění do závažnějších forem, jako je NASH a HCC (Legaki et al. 2022).

Dvojitá membránová struktura mitochondrií poskytuje prostor pro různé metabolické reakce. Klinické studie na pacientech s NAFLD a modely myši ukázaly, že abnormální aktivace nescifických iontových kanálů, známých jako póry mitochondriální permeability (MPTP), je spojena s oxidativním stresem a progresí NAFLD. Intracelulární akumulace volných mastných kyselin (FFAs) může přímo stimulovat MPTP, což vede k úniku mitochondriálního Ca^{2+} a aktivaci vnitřních membránových proteinů, jako je adeninnukleotid translocator nebo F1F0-ATPáza, které tvoří nové MPTP (Protasoni a Zeviani 2021).

Při NAFLD se zvyšuje mitochondriální produkce reaktivních forem kyslíku (mt-ROS), což je způsobeno neúplnou oxidací substrátů jako je sukcinát. Zvýšená produkce mt-ROS je ovlivněna dietou, životním stylem a genetickými faktory. Oxidační stres a inzulinová rezistence jsou uznávány jako hlavní charakteristiky NAFLD. Akumulace mutací v mitochondriální DNA (mtDNA) u NAFLD pacientů přímo reguluje mitochondriální oxidační reakce, včetně těch, které kódují proteiny elektronového transportního řetězce (Spahis et al. 2017).

Mitochondrie hrají roli v syntéze mastných kyselin. Citrát je prekurzor syntézy mastných kyselin, který je syntetizován v mitochondriální matrix, následně je exportován mimo

mitochondrie, kde dochází k syntéze mastných kyselin. Při nadměrném přílivu FFA je β -oxidace mastných kyselin v játrech nedostatečná, což vede k akumulaci lipotoxických meziproduktů. Proces mitochondriální β -oxidace generuje NADH a FADH₂, které přenášejí elektrony do elektronového transportního řetězce (ETC). Rychlost toku elektronů přes ETC je omezena obratem rychlosti ATP a rychlostí procesů využívajících elektrochemický protonový gradient. Zhoršený přenos elektronů ETC vede ke vzniku ROS. Mitochondriální ROS také pocházejí z reakcí katalyzovaných enzymy jako dlouhá acyl-CoA dehydrogenáza (LCAD), acyl-CoA dehydrogenáza s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD), glycerol 3-fosfát dehydrogenáza (GPDH), α -ketoglutarát dehydrogenáza (AKGDH) a pyruvátdehydrogenáza (PDH) (Di Ciaula et al. 2021).

Mitofagie je proces, který pomáhá odstranit poškozené mitochondrie a oxidativní toxické vedlejší produkty, čímž udržuje normální fyziologické aktivity mitochondrií v buňkách. V posledních letech bylo zjištěno, že dysfunkce mitofagie má významný vliv na rozvoj NAFLD (Zhao et al. 2023).

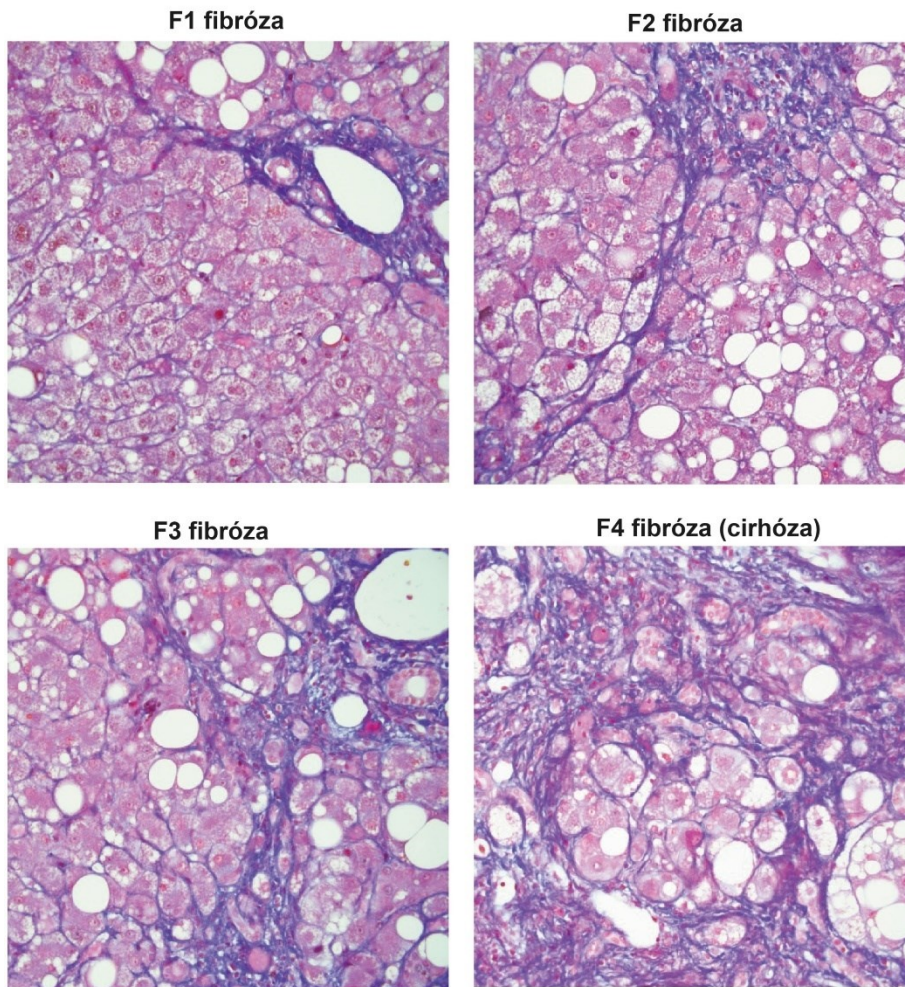
3.4 Metody studia – zvířecí modely

3.4.1 Vlastnosti ideálního zvířecího modelu u NAFLD

Ideální preklinický model by měl co nejdříve napodobovat patofyziologii lidského onemocnění. Pokud je model NAFLD použit k identifikaci a validaci potenciálních cílů pro léčbu, měl by ideálně vykazovat znaky onemocnění, které jsou klinicky nejrelevantnější, a to pokročilé stádium onemocnění. Přítomnost prosté jaterní steatózy NAFLD u lidí je nejčastěji asymptomatickým stavem, jaterní projevy NAFLD jsou primárně způsobeny zánětlivými změnami pozorovanými u NASH a zejména přítomností jaterní fibrózy (Angulo et al. 2015).

Z hlediska jaterního fenotypu by tedy klinicky relevantní myší model NAFLD měl vykazovat typické histopatologické rysy NASH, jako je steatóza, zánět a ballooning hepatocytů spolu s určitou mírou jaterní fibrózy. Tyto popsané rysy vyžadují histopatologické vyšetření jaterní tkáně zkušeným patologem, aby mohly být odstupňovány do různých bodovacích systémů. Bodovací systém zavedl Kleiner a kolektiv a je použitelný také pro myší játra v původní nebo mírně upravené verzi (Liang et al. 2014). Podle Kleinerova bodovacího systému se přítomnost steatózy, zánětu a ballooning hepatocytů hodnotí semikvantitativním způsobem. Aktivita onemocnění se nadále vypočítá, jako součet těchto jednotlivých bodů a vyjadřuje se jako skóre aktivity NAFLD (NAFLD Aktivita Score, NAS) v rozmezí 0-8. K prokázání existence NASH je nutný alespoň jeden bod pro každou kategorii. Dále je zde doplněk, a to histopatologické hodnocení jaterní fibrózy od F0 do F4, kde F0 znamená nepřítomnost fibrózy a F4 znamená jaterní cirhózu (Jahn et al. 2019).

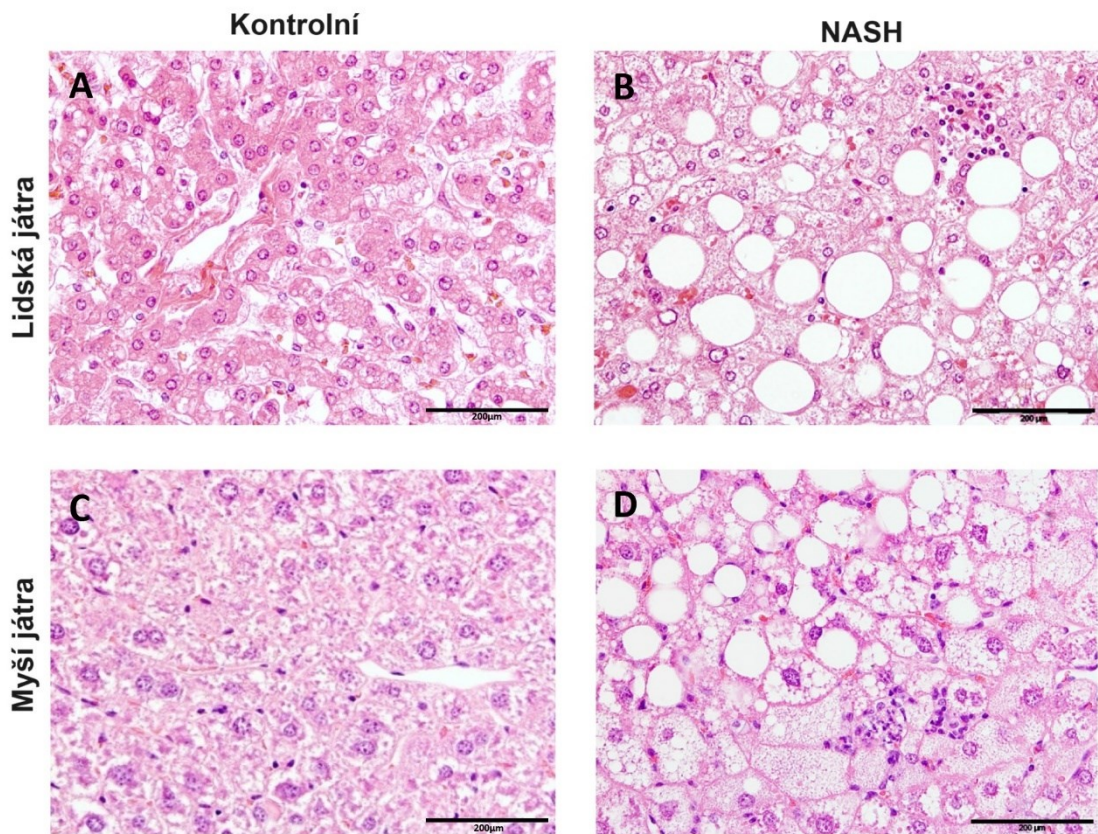
Na obrázku 3 je znázorněno fáze jaterní fibrózy u NASH.



Obrázek 3: Fáze jaterní fibrózy u NASH. Převzato a upraveno (Jahn et al. 2019)

Ladewigovo trichromové barvení vzorků lidských jater ukazující fibrózu F1 (periportální fibróza, horní levý panel), F2 fibrózu (periportální až perisinusoidální fobrózu, horní pravý panel), F3 fibrózu (přemostující fibrózu, dolní levý panel) a F4 fibrózu (cirhóza, pravý dolní panel). Všechny vzorky byly hodnoceny podle bodové stupnice dle Kleiner a jsou zobrazeny ve 400 násobném zvětšení (Jahn et al. 2019).

Pomocí histologického skórovacího systému Kleinerja byly vzorky tkáně z myších modelů NAFLD porovnány se vzorky jaterní biopsie získanými od pacientů s NAFLD, aby se zjistilo, zda byly v některém z experimentálních modelů NAFLD přítomny rozpoznané rysy lidské NAFLD. Byly pořízeny histologické mikrofotografie jater pro srovnání histologických znaků člověka a myši (Liang et al. 2014).



Obrázek 4: Histologické mikrofotografie u lidského NASH a NASH u myši. Převzato a upraveno (Liang et al. 2014)

Histologické řezy jater od zdravého lidského kontrolního subjektu (A) a pacienta s NASH (B). Histologické řezy jater od zdravé kontroly u myši (C) a NASH u myši E3L.CETP (D). Vzorky byly barveny hematoxylinem a eosinem a jsou zobrazeny ve 200 násobném zvětšení (Liang et al. 2014).

3.4.2 Genetické myši a potkaní modely

Genetické myši modely NASH zahrnují defekty v regulaci chuti k jídlu a metabolické defekty. Kromě myších a potkaních modelů existují i jiné zvířecí modely ke studiu patofyziologie NAFLD a její následné léčby. V první skupině mají myši defekt v hypothalamické regulaci příjmu potravy, což vede ke zvýšenému příjmu potravy a časně obezitě, podobně jako monozygotní dětská obezita u lidí. Příkladem jsou knockout myši receptoru melanokortinu 4 (*Mc4r -/-*) a *Alms1*-mutant (*foz/foz*). V těchto modelech dochází k hyperinzulinémii a diabetu v důsledku metabolické dysregulace, nikoli přímého účinku genetické manipulace. Při vyvážené stravě pro hlodavce se u těchto zvířat vyvine steatóza, zatímco podávání aterogenní stravy způsobuje NASH. Myši s metabolickými defekty, jako jsou (*ob/ob*) s deficitem leptinu (*Lep ob*) a (*db/db*) s deficitem leptinového receptoru (*Lepr db*), mají zhoršené reakce na leptin a rozvíjejí časnou obezitu, hyperglykémii, hyperinzulinémii a NAFLD, zejména když jsou krmeny vysokokalorickou dietou (Trak-Smayra et al. 2011). Poškození jater a zánětlivá infiltrace však zůstávají mírné. Další genetické modely NASH zahrnují myši s deficitem fosfatázy a homologu tenzinu a myši s knockoutem LDL-receptoru (*Ldlr -/-*). V těchto modelech se metabolická regulace liší od regulace lidské NASH, studie těchto modelů mohou poskytnout vhled do zánětlivých procesů a následků poškození jater (Haczeyni et al. 2018).

Potkan Otsuka Long-Evans Tokushima (OLETF) je často studovaným modelem obezity u zvířat, který je selektivně šlechtěn pro absenci receptoru cholecystokininu-1. Kvůli tomu vykazuje hyperfagii, což vede k postupnému rozvoji obezity, inzulínové rezistence, diabetu 2. typu a ztučnění jater (Rector a Thyfault 2011). Jaterní steatóza se u sedavých, hyperfagických OLETF potkanů objevuje 4 až 5 týdnů po odstavení a postupuje k výrazné mikro- a makrovaskulární steatóze, ballooningu hepatocytů, perivenulární fibróze a mírnému fenotypu NASH do 40. týdne věku. Tyto patologické změny jsou spojeny s jaterní mitochondriální dysfunkcí, která předchází rozvoji jaterní steatózy. Navíc jsou v tomto modelu změněny další klíčové cesty spojené s NAFLD, včetně zvýšené jaterní *de novo* lipogeneze a absorpce mastných kyselin a snížené exportu jaterních TAG (Rector et al. 2010). Unikátní vlastností OLETF potkanů oproti jiným modelům obézních hlodavců je vrozená schopnost udržovat denní úroveň fyzické aktivity prostřednictvím dobrovolných pojezdových kol. Když je krysám umožněno dobrovolně cvičit, jejich tělesná hmotnost se snižuje, zlepšuje se celková citlivost na inzulín a je zabráněno rozvoji diabetu 2. typu. Navíc každodenní cvičení úplně zabraňuje rozvoji jaterní steatózy v tomto modelu, i když zvířata zůstávají hyperfagická (Nassir et al. 2015).

3.4.3. Nutriční modely u myši

Mezi nejčastěji používané nutriční modely patří cholindeficitní dieta a dieta západního stylu (Western diet, WD). Cholin je esenciální živina, která hraje klíčovou roli v metabolismu lipidů, zejména v syntéze fosfatidylcholinu, který je nezbytný pro export triglyceridů z jater prostřednictvím lipoproteinů VLDL. Nedostatek cholinu vede k akumulaci triglyceridů v hepatocytech, což způsobuje steatózu jater. Studie provedené na myších krmených dietou s nedostatkem cholinu (low-methionine, choline-deficient, LMCD) ukazují významné změny v lipidovém profilu. Myši krmené LMCD dietou vykazují zvýšené hladiny ceramidů a triacylglycerolů v játrech. Dále dochází k poklesu fosfatidylcholinu a lysofosfatidylcholinu, zatímco hladiny cholesterolu zůstávají nezměněny. Cholin-deficitní dieta má významný vliv na rozvoj NASH a může vést k dalším komplikacím, jako je HCC. Studie ukazují, že LMCD dieta indukuje zánět a fibrotické změny v játrech, což napodobuje lidskou NASH. Zvýšené hladiny ceramidů a dalších lipidových mediátorů jsou spojeny s inzulínovou rezistencí, zánětem a apoptózou hepatocytů (Luukkonen et al. 2016). Cholindeficitní dieta je účinným modelem pro studium NAFLD a NASH. Poskytuje důležité informace o lipidovém metabolismu a jeho dysregulaci v kontextu těchto onemocnění. Tento model je nezbytný pro vývoj a testování nových terapeutických strategií zaměřených na lipidový metabolismus a jeho úlohu v patogenezi jaterních onemocnění (Haberl et al. 2020).

WD napodobuje typickou stravu v západních zemích, která je bohatá na tuky, sacharidy a cholesterol. Tato dieta je spojena s obezitou, inzulínovou rezistencí a metabolickým syndromem, což jsou hlavní rizikové faktory pro NAFLD. Myši krmené WD představují model pro NAFLD. Model WD napodobuje lidské podmínky vedoucí k NAFLD a umožňuje studium patogeneze této choroby a její progresi k NASH (Federico et al. 2021).

3.4.4 Další zvířecí modely NAFLD

Existují i další modelové organismy ke studiu patofyziologie NAFLD a možností léčby kromě myších modelů. U některých druhů, jako jsou králíci a prasata, se může při vhodné dietě obsahující zvýšené množství tuku, cholesterolu či cukru vyvinout jaterní fenotyp připomínající lidský NASH včetně jaterní fibrózy. Výhodou králíků a prasat je jejich delší prepubertální stadium, což může přesněji napodobovat fyziologickou situaci dětské NAFLD než u myši nebo krys. Specifická výhoda u prasečího modelu je obecná anatomie a některé aspekty metabolismu lipidů a cholesterolu jsou více podobné lidskému organismu ve srovnání s modely na hlodavcích. Hlavní nevýhodou těchto nemyších modelů jsou méně zavedené genetické přístupy a náročnější ustájení větších zvířat z hlediska nákladů a logistiky (Jahn et al. 2019).

3.5 Léčba

K léčbě NAFLD lze přistupovat různými metodami, jakou jsou metody konzervativní nebo za použití léčebných přípravků. Nejčastěji se však léčba NAFLD skládá z více léčebných postupů, které jsou individuálně modifikovány pro konkrétního pacienta (Nassir 2022).

3.5.1 Farmakologická léčba

Cílem farmakologické léčby je poskytnout pacientům klinický přínos. Schválení léků trvá roky. Dosud nebyl schválen žádný lék, který by přímo působil na léčbu NAFLD. Lék může být schválen na základě jeho účinku na histologii jater. Kritéria pro schvalování léků se liší mezi Evropou a USA. Konkrétně u NASH americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) uvedl, že pro podmíněné schválení musí být dosaženo zlepšení alespoň jednoho z histologických kritérií. Body pro schválení jsou celkové zlepšení NASH bez zhoršení fibrózy, další bod je zlepšení fibrózy o jedno nebo více stádií, bez zhoršení fibrózy. Na druhé straně Evropská léková agentura (EMA) požaduje, aby bylo prokázáno jak celkové zlepšení NASH, tak i zlepšení fibrózy. (Ciardullo et al. 2023a).

FDA podmíněně schválila jediný přípravek a to resmetirom, který s vysokou pravděpodobností přináší klinický přínos (Commissioner 2024). Resmetirom zlepšuje NASH zvýšením metabolismu jaterních tuků a snížením lipotoxicity (Kokkorakis et al. 2024). Existují dva různé podtypy receptorů hormonů štítné žlázy (TR) a to TR- α a TR- β . Tyto podtypy mají různou tkáňovou expresi. Zatímco TR- α jsou hlavní izoformy přítomné v srdci a v kostech, TR- β jsou vysoce exprimovány v játrech a zprostředkovávají většinu metabolických účinků hormonů štítné žlázy. Aktivace TR- β receptoru vede ke snížení *de novo* lipogeneze a hladiny cholesterolu, podporuje oxidaci FA, moduluje mitochondriální biogenezi a má přímé protizánětlivé a antifibrotické účinky (Ciardullo et al. 2023a). Resmetirom vykazuje 28násobnou selektivitu pro TR- β oproti TR- α , čímž se potenciálně vyhýbá nežádoucím systémovým účinkům spojeným s nadbytkem hormonů štítné žlázy v kostech a srdci, které jsou primárně zprostředkovány prostřednictvím TR- α (Kokkorakis et al. 2024).

Další léky byly původně vyvinuty pro diabetes mellitus 2. typu, které vykazovaly příznivé účinky na NAFLD. Pioglitazon je potenciální lék k léčbě NAFLD, ale dosud nebyl schválen. Pioglitazon aktivuje receptor gama aktivovaný peroxisomovým proliferátorem (PPAR γ). Tyto jaderné receptory hrají významnou roli v patofyziologii NAFLD. Pioglitazon působí na inzulínovou rezistenci, moduluje metabolismus lipidů a glukózy, dále snižuje zánět jater a gastrointestinálního traktu. Mezi vedlejší účinky pioglitazonu patří otoky, zvýšení tělesné

hmotnosti a mírná anémie. Vzácně dochází ke zvýšení hladin jaterních enzymů a jaterní dysfunkci. V současné době se hledají parciální agonisté PPAR γ , které nemají tak výrazné nežádoucí účinky. (Francque et al. 2021). Léčba pioglitazonem vede ke snížení poměru viscerálního tuku a podkožního tuku, mezi biochemickými změnami podporuje zvýšení plazmatických hladin adiponektinu. Tyto změny odrážejí mechanismus, který je základem snížení steatózy (Gastaldelli et al. 2021).

Agonisté Glukagon-like peptid 1 (GLP-1) receptoru představují třídu léků používaných k léčbě diabetes mellitus 2. typu a v některých případech i obezity (Collins a Costello 2024). Jejich mechanismy zahrnují stimulaci sekrece inzulínu, inhibici sekrece glukagonu, snížení chuti k jídlu a zpomalení gastrické motility. To vede k výraznému zlepšení kontroly glykémie, tělesné hmotnosti a krevního tlaku. Většina studií GLP1 receptory na hepatocytech neidentifikovala. Proto se předpokládá, že jejich účinky na jaterní tuk a zánět jsou zprostředkovány jejich příznivými metabolickými účinky a účinky souvisejícími se snížením hmotnosti (Ciardullo et al. 2023b).

3.5.2 Konzervativní léčba – úprava životního stylu a hubnutí

Úbytek hmotnosti je primární terapií pro většinu pacientů s NAFLD. Ztráta hmotnosti může zlepšit jaterní biochemické testy, jaterní biopsii, hladinu inzulínu v séru a kvalitu života u pacientů s NAFLD. Snížením váhy lze docílit pomocí zdravého životního stylu a použitím farmakologické léčby, jak už bylo zmíněno (Pouwels et al. 2022).

Pacienti s NAFLD, ať už s obezitou nebo s normální tělesnou hmotností, by měli být vzděláváni v oblasti zdravého životního stylu. Konzumace zdravé stravy znamená, snížení celkového kalorického příjmu a příjmu potravin s vysokým glykemickým indexem (GI), zvýšená konzumace mononasyčených a omega-3 FA, vlákniny a specifických zdrojů bílkovin, jako jsou ryby a drůbež. Studie naznačují, že středomořská strava, bohatá na snížený příjem sacharidů, zejména cukrů a rafinovaných sacharidů a omezující příjem mononasyčených a omega-3 FA, může zlepšit jaterní steatózu, a tím pozitivně přispět ke zvládnutí NAFLD (Anon. 2019).

Při léčbě NAFLD mohou být prospěšné i další složky stravy, jako jsou změny v příjmu vitamínu E a polyfenolů. Vitamin E je rozpustný v tucích a funguje jako antioxidant. Vitamin E by však neměl být považován za první možnost léčby. Léčba vitaminem E by měla být zahájena, pokud úpravy životního stylu nepřinášejí očekávané výsledky z důvodu nedodržování nebo neúčinností (Miller 2020). Další možnou léčbou mohou být polyfenoly. Polyfenoly jsou heterogenní třídou sloučenin rostlinného původu. Zahrnují několik ve vodě rozpustných

antioxidantů, které jsou známé svými příznivými účinky na zdraví. Tyto látky jsou navrhovány pro léčbu různých metabolických poruch. Přírodní polyfenoly jsou obsaženy v mnoha potravinách a rostlinách, jako je zelenina, ovoce, obiloviny, koření, houby, čaj, mikrořasy, léčivé rostliny a květiny. Zájem o polyfenoly jako nutraceutické doplňky u NAFLD roste, protože některé z těchto látek může mít příznivý vliv na funkci jater. Je možné zvážit polyfenoly jako nový potenciální přístup k léčbě NAFLD a jeho následků (Abenavoli et al. 2021).

3.5.3 Kombinovaný přístup léčby

NAFLD je komplexní onemocnění, ve kterém hrají významnou roli různé genetické faktory, faktory související se životním stylem, a dokonce i faktory související s životním prostředím. Je tedy vysoce pravděpodobné, že pacienti s tímto stavem mohou mít heterogenní patofyziologické změny. Protože se jedná o komplexní onemocnění, které vede ke změnám řady metabolických drah v různých orgánech je nepravděpodobné, že by ovlivnění jedné dráhy vedlo k výraznému zlepšení stavu. Kombinovaná terapie, popřípadě léky zasahující do několika metabolických drah mohou mít výraznější terapeutický efekt. Nicméně změna životního stylu působí přímo na příčinu vzniku NAFLD, a nejen na důsledky tohoto onemocnění (Ciardullo et al. 2023a). Navzdory teoretickým výhodám kombinované léčby NAFLD stále chybí mnoho informací. Ať už se léky používají samostatně nebo v kombinaci, účinnost léčby je zvýšena zavedením důsledných změn ve stravování a životním stylu, což se zdá být nezbytnou podmínkou úspěšné léčby (Nassir 2022).

ZÁVĚR

Nealkoholová tuková choroba jater (NAFLD) je komplexní metabolické onemocnění, které se stává stále závažnějším celosvětovým zdravotním problémem, zvláště v souvislosti s nárůstem obezity a metabolického syndromu. Tato bakalářská práce přinesla přehled hlavních aspektů NAFLD, včetně epidemiologie, patofyziologie, diagnostických postupů a terapeutických možností.

Prevalence NAFLD je vysoká a stále roste, což vyžaduje nejenom léčbu pacientů, ale také veřejné zdravotnické strategie zaměřené na prevenci a snižování rizikových faktorů, jako je obezita a špatný životní styl. Patofyziologické mechanismy NAFLD jsou komplexní a zahrnují inzulínovou rezistenci, lipotoxicitu, zánět a fibrózu. V terapeutické oblasti je klíčovým prvkem změna životního stylu, včetně úprav stravovacích návyků a zvýšení fyzické aktivity, což vyžaduje individuální přístup. Farmakoterapeutické přístupy jsou v současnosti ve fázi rozvoje a jejich účinnost je stále předmětem výzkumu.

Studium mechanismů NAFLD je nezbytné pro prevenci a léčbu tohoto komplexního syndromu. Budoucí výzkum by se měl tedy soustředit na objasnění patofyziologických mechanismů, vývoj nových diagnostických nástrojů a efektivních terapeutických strategií. Pouze tak lze dosáhnout snížení zdravotní zátěže spojené s NAFLD a zlepšení zdravotního stavu pacientů.

POUŽITÁ LITERATURA

1. ABDELHAMEED, F., et al. 2024. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD. *Current Obesity Reports* [online]. [vid. 2024-06-20]. ISSN 2162-4968. Dostupné z: doi:10.1007/s13679-024-00574-z.
2. ABDEL-MISIH, S.R. Z. a M. BLOOMSTON, 2010. Liver Anatomy. *Surgical Clinics of North America* [online]. **90**(4), Liver Surgery: From Basics to Robotics, 643–653. ISSN 0039-6109. Dostupné z: doi:10.1016/j.suc.2010.04.017.
3. ABENAVOLI, L., et al. 2021. Dietary Polyphenols and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* [online]. **13**(2) [vid. 2024-06-19]. Dostupné z: doi:10.3390/nu13020494.
4. ANGULO, P., 2010. Hepatic Steatosis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In: Nicholas J. TALLEY, Keith D. LINDOR a Hugo E. VARGAS, ed. *Practical Gastroenterology and Hepatology: Liver and Biliary Disease* [online]. 1. vyd. B.m.: Wiley, s. 224–234 [vid. 2024-04-26]. ISBN 978-1-4051-8275-1. Dostupné z: doi:10.1002/9781444325249.ch22.
5. ANGULO, P., et al. 2015. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [online]. **149**(2), 389-397.e10. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043.
6. Anon., 2019. A Mediterranean Diet Rich in Extra-Virgin Olive Oil Is Associated with a Reduced Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Older Individuals at High Cardiovascular Risk. *The Journal of Nutrition* [online]. **149**(11), 1920–1929. ISSN 0022-3166. Dostupné z: doi:10.1093/jn/nxz147.
7. AYADA, I., et al. 2022. Systematically comparing epidemiological and clinical features of MAFLD and NAFLD by meta-analysis: Focusing on the non-overlap groups. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* [online]. **42**(2), 277–287. ISSN 1478-3231. Dostupné z: doi:10.1111/liv.15139.
8. BALOGH, J., et al. 2016. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* [online]. **3**, 41–53. ISSN null. Dostupné z: doi:10.2147/JHC.S61146.
9. BOCHNAKOVA, T., 2021. Hepatic Venous Pressure Gradient. *Clinical Liver Disease* [online]. **17**(3), 144. ISSN 2046-2484. Dostupné z: doi:10.1002/cld.1031.
10. BRAVO, M., et al. 2023. Magnesium and Liver Metabolism Through the Lifespan. *Advances in Nutrition* [online]. **14**(4), 739–751. ISSN 2161-8313. Dostupné z: doi:10.1016/j.advnut.2023.05.009.
11. CANI, P. D., et al. 2007. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes* [online]. **56**(7), 1761–1772. ISSN 0012-1797. Dostupné z: doi:10.2337/db06-1491.

12. CIARDULLO, S., et al. 2023. Advancements in pharmacological treatment of NAFLD/MASLD: a focus on metabolic and liver-targeted interventions. *Gastroenterology Report* [online]. **12**, goae029. ISSN 2052-0034. Dostupné z: doi:10.1093/gastro/goae029.
13. CIARDULLO, S., M. VERGANI a G. PERSEGHIN, 2023b. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Screening, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **12**(17), 5597. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm12175597.
14. COLLINS, L. a R. A. COSTELLO, 2024. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. In: *StatPearls [Internet]* [online]. B.m.: StatPearls Publishing [vid. 2024-06-18]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>.
15. COMMISSIONER, Office of the, 2024. FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease. *FDA* [online]. B.m.: FDA [vid. 2024-06-18]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>.
16. COTOI, C. G., a A. QUAGLIA, 2016. Normal Liver Anatomy and Introduction to Liver Histology. In: S.GUANDALINI, A. DHAWAN a D. BRANSKI, ed. *Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* [online]. Cham: Springer International Publishing, s. 609–612 [vid. 2024-03-23]. ISBN 978-3-319-17168-5. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-17169-2_53.
17. CRISSIEN, A. M. a C. FRENETTE, 2014. Current Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology*. **10**(3), 153–161. ISSN 1554-7914.
18. DI CIAULA, A., et al. 2021. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Mitochondria as Players and Targets of Therapies? *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(10), 5375. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22105375.
19. FAVELIER, S., et al. 2015. Anatomy of liver arteries for interventional radiology. *Diagnostic and Interventional Imaging* [online]. **96**(6), Diagnostic imaging of the abdomen, 537–546. ISSN 2211-5684. Dostupné z: doi:10.1016/j.diii.2013.12.001.
20. FEDERICO, A., et al. 2021. The Role of Fructose in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Old Relationship and New Insights. *Nutrients* [online]. **13**(4), 1314. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu13041314.
21. FORBES, S. J. a M. PAROLA, 2011. Liver fibrogenic cells. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. **25**(2), Liver Fibrosis, 207–217. ISSN 1521-6918. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpg.2011.02.006.
22. FRANQUE, S., et al. 2021. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [online]. **18**(1), 24–39. ISSN 1759-5053. Dostupné z: doi:10.1038/s41575-020-00366-5.
23. GARCÍA-PAGÁN, J., J. GRACIA-SANCHO a J. BOSCH, 2012. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Journal of Hepatology*

[online]. **57**(2), 458–461. ISSN 0168-8278, 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2012.03.007.

24. GASTALDELLI, A., et al. 2021. PPAR- γ -induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. *Liver International* [online]. **41**(11), 2659–2670. ISSN 1478-3231. Dostupné z: doi:10.1111/liv.15005.
25. GENTILE, C. L. a M. J. PAGLIASSOTTI, 2008. The endoplasmic reticulum as a potential therapeutic target in nonalcoholic fatty liver disease. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)*. **9**(10), 1084–1088. ISSN 1472-4472.
26. HABERL, E. M., et al. 2020. Hepatic lipid profile in mice fed a choline-deficient, low-methionine diet resembles human non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease* [online]. **19**(1), 250. ISSN 1476-511X. Dostupné z: doi:10.1186/s12944-020-01425-1.
27. HACZEYNI, F., et al. 2018. Mouse models of non-alcoholic steatohepatitis: A reflection on recent literature. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. **33**(7), 1312–1320. ISSN 1440-1746. Dostupné z: doi:10.1111/jgh.14122.
28. HEBBACHI, A. M. a G. F. GIBBONS, 2001. Microsomal membrane-associated apoB is the direct precursor of secreted VLDL in primary cultures of rat hepatocytes. *Journal of Lipid Research*. **42**(10), 1609–1617. ISSN 0022-2275.
29. CHARLTON, M. R., 1996. Protein metabolism and liver disease. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* [online]. **10**(4), Protein metabolism, 617–635. ISSN 0950-351X. Dostupné z: doi:10.1016/S0950-351X(96)80771-3.
30. IDILMAN, I. S., I. OZDENIZ a M. KARCAALTINCABA, 2016. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [online]. **37**(6), Liver Imaging, 501–510. ISSN 0887-2171. Dostupné z: doi:10.1053/j.sult.2016.08.003.
31. JAHN, D., S. KIRCHER, H. M. HERMANNNS a A. GEIER, 2019. Animal models of NAFLD from a hepatologist's point of view. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. **1865**(5), Animal Models in Liver Disease, 943–953. ISSN 0925-4439. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbadis.2018.06.023.
32. JIN, E. S., et al. 2003. Increased hepatic fructose 2,6-bisphosphate after an oral glucose load does not affect gluconeogenesis. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **278**(31), 28427–28433. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M302134200.
33. KADOUH, H. C. a A. ACOSTA, 2017. Current paradigms in the etiology of obesity. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* [online]. **19**(1), Endoscopic Bariatric Procedures: Considerations and Expectations, 2–11. ISSN 1096-2883. Dostupné z: doi:10.1016/j.tgie.2016.12.001.
34. KOKKORAKIS, Michail, Chrysoula BOUTARI, Michael A. HILL, Vasilios KOTSIS, Rohit LOOMBA, Arun J. SANYAL a C. S. MANTZOROS, 2024. Resmetirom, the first approved drug for the management of metabolic dysfunction-

- associated steatohepatitis: Trials, opportunities, and challenges. *Metabolism - Clinical and Experimental* [online]. **154** [vid. 2024-06-18]. ISSN 0026-0495, 1532-8600. Dostupné z: doi:10.1016/j.metabol.2024.155835.
35. KOO, S., 2013. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clinical and molecular hepatology* [online]. **19**(3), 210–215. ISSN 2287-2728. Dostupné z: doi:10.3350/cmh.2013.19.3.210.
 36. LANDAU, B. R., 2001. Methods for measuring glycogen cycling. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* [online]. **281**(3), E413-419. ISSN 0193-1849. Dostupné z: doi:10.1152/ajpendo.2001.281.3.E413.
 37. LEE, M. J., 2023. A review of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Journal of pathology and translational medicine* [online]. **57**(4), 189–195. ISSN 2383-7845. Dostupné z: doi:10.4132/jptm.2023.05.24.
 38. LEGAKI, A., et al. 2022. Hepatocyte Mitochondrial Dynamics and Bioenergetics in Obesity-Related Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Current Obesity Reports* [online]. **11**(3), 126–143. ISSN 2162-4968. Dostupné z: doi:10.1007/s13679-022-00473-1
 39. LENT-SCHOCHET, D. a I. JIALAL, 2024. Biochemistry, Lipoprotein Metabolism. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [vid. 2024-06-19]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553193/>.
 40. LIANG, W., et al. 2014. Establishment of a General NAFLD Scoring System for Rodent Models and Comparison to Human Liver Pathology. *PLOS ONE* [online]. **9**(12), e115922. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0115922.
 41. LODHI, I. J., X. WEI a C. F. SEMENKOVICH, 2011. Lipoexpediency: de novo lipogenesis as a metabolic signal transmitter. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* [online]. **22**(1), 1–8. ISSN 1879-3061. Dostupné z: doi:10.1016/j.tem.2010.09.002.
 42. LUUKKONEN, Panu K., You ZHOU, Sanja SÄDEVIRTA, Marja LEIVONEN, Johanna AROLA, Matej OREŠIČ, Tuulia HYÖTYLÄINEN a Hannele YKI-JÄRVINEN, 2016. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* [online]. **64**(5), 1167–1175. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2016.01.002
 43. MA, C., Q. ZHANG a T. F. GRETEN, 2018. Nonalcoholic fatty liver disease promotes hepatocellular carcinoma through direct and indirect effects on hepatocytes. *The FEBS Journal* [online]. **285**(4), 752–762. ISSN 1742-4658. Dostupné z: doi:10.1111/febs.14209.
 44. MACHADO, M. V. a H. CORTEZ-PINTO, 2016. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **17**(4), 481. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms17040481.
 45. MALHI, H. a G. J. GORES, 2008. Molecular Mechanisms of Lipotoxicity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in Liver Disease* [online]. **28**, 360–369. ISSN 0272-8087. Dostupné z: doi:10.1055/s-0028-1091980.

46. MICHELOTTI, G. A., M. V. MACHADO a A. M. DIEHL, 2013. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* [online]. **10**(11), 656–665. ISSN 1759-5053. Dostupné z: doi:10.1038/nrgastro.2013.183.
47. MILLER, E. F., 2020. Nutrition Management Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Treatment and Prevention. *Clinical Liver Disease* [online]. **15**(4), 144–148. ISSN 2046-2484. Dostupné z: doi:10.1002/cld.918.
48. NAJT, C. P. a D. G. MASHEK, 2020. Chapter 9 - The lipid droplet as a signaling node. In: James M. NTAMBI, ed. *Lipid Signaling and Metabolism* [online]. B.m.: Academic Press, s. 157–172 [vid. 2024-06-07]. ISBN 978-0-12-819404-1. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-819404-1.00009-9.
49. NASSIR, F., 2022. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules* [online]. **12**(6), 824. ISSN 2218-273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom12060824.
50. NASSIR, F. a J. A. IBDAH, 2014. Role of Mitochondria in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **15**(5), 8713–8742. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms15058713.
51. NASSIR, F., R. S. RECTOR, Ghassan M. HAMMOUD a Jamal A. IBDAH, 2015. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterology & Hepatology*. **11**(3), 167–175. ISSN 1554-7914.
52. NGUYEN, P., et al. 2008. Liver lipid metabolism. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* [online]. **92**(3), 272–283. ISSN 1439-0396. Dostupné z: doi:10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x.
53. OBASEKI, E., et al. 2024. Lipid droplets and fatty acid-induced lipotoxicity: in a nutshell. *FEBS Letters* [online]. **598**(10), 1207–1214. ISSN 1873-3468. Dostupné z: doi:10.1002/1873-3468.14808
54. PAIS, R. a T. MAUREL, 2021. Natural History of NAFLD. *Journal of Clinical Medicine* [online]. **10**(6), 1161. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm10061161.
55. PETERSEN, K. F., et al. 2005. Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycemia by Moderate Weight Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* [online]. **54**(3), 603–608. ISSN 0012-1797. Dostupné z: doi:10.2337/diabetes.54.3.603.
56. PONZIANI, F. R., S. PECERE, A. GASBARRINI a V. OJETTI, 2015. Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* [online]. **9**(8), 1055–1067. ISSN 1747-4124, 1747-4132. Dostupné z: doi:10.1586/17474124.2015.1056156.
57. POORDAD, F. F., 2015. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Current Medical Research and Opinion* [online]. **31**(5), 925–937. ISSN 0300-7995. Dostupné z: doi:10.1185/03007995.2015.1021905.
58. POSTIC, C. a J. GIRARD, 2008. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *The*

Journal of Clinical Investigation [online]. **118**(3), 829–838. ISSN 0021-9738.
Dostupné z: doi:10.1172/JCI34275.

59. POUWELS, S., et al. 2022. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders* [online]. **22**(1), 63. ISSN 1472-6823. Dostupné z: doi:10.1186/s12902-022-00980-1.
60. PROTASONI, M. a M. ZEVIANI, 2021. Mitochondrial Structure and Bioenergetics in Normal and Disease Conditions. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(2), 586. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22020586.
61. RECTOR, R. S. a J. P. THYFAULT, 2011. Does physical inactivity cause nonalcoholic fatty liver disease? *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* [online]. **111**(6), 1828–1835. ISSN 1522-1601. Dostupné z: doi:10.1152/jappphysiol.00384.2011.
62. RECTOR, R. S., et al. 2010. Mitochondrial dysfunction precedes insulin resistance and hepatic steatosis and contributes to the natural history of non-alcoholic fatty liver disease in an obese rodent model. *Journal of Hepatology* [online]. **52**(5), 727–736. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2009.11.030.
63. RIAZI, K., et al. 2022. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* [online]. **7**(9), 851–861. ISSN 2468-1253. Dostupné z: doi:10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
64. ROACH, P. J., A. A. DEPAOLI-ROACH, T. D. HURLEY a V. S. TAGLIABRACCI, 2012. Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes. *The Biochemical journal* [online]. **441**(3), 763–787. ISSN 0264-6021. Dostupné z: doi:10.1042/BJ20111416.
65. SANYAL, A. J., et al. 2022. Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [online]. **75**(5), 1235. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1002/hep.32204.
66. SEVIOR, D. K., O. PELKONEN a J. T. AHOKAS, 2012. Hepatocytes: The powerhouse of biotransformation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [online]. **44**(2), 257–261. ISSN 1357-2725. Dostupné z: doi:10.1016/j.biocel.2011.11.011.
67. SHEKA, A. C., et al. 2020. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* [online]. **323**(12), 1175–1183. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2020.2298.
68. SHETTY, D., A. AMARAPURKAR a A. SHUKLA, 2021. Primary Versus Secondary NAFLD: Perspective on Advanced Fibrosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* [online]. **11**(5), 557–564. ISSN 0973-6883. Dostupné z: doi:10.1016/j.jceh.2020.12.009.
69. SPAHIS, S., et al. 2017. Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Antioxidants & Redox Signaling* [online]. **26**(10), 519–541. ISSN 1557-7716. Dostupné z: doi:10.1089/ars.2016.6776.

70. SUZUKI, A. a A. M. DIEHL, 2017. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Annual Review of Medicine* [online]. **68**(Volume 68, 2017), 85–98. ISSN 0066-4219, 1545-326X. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-med-051215-031109.
71. ŠMÍD, V. a K. DVOŘÁK, 2024. Jaterní manifestace metabolického syndromu se nyní jmenuje MASLD - aktuální pohled na nejčastější onemocnění jater současnosti. *Vnitřní lékařství* [online]. **70**(1), E8–E14. ISSN 0042773X, 18017592. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2024.013.
72. TENG, M. L., et al. 2023. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology* [online]. **29**(Suppl), S32–S42. ISSN 2287-285X. Dostupné z: doi:10.3350/cmh.2022.0365.
73. THEISE, N. D., J. JIA, Y. SUN, A. WEE a H. YOU, 2018. Progression and regression of fibrosis in viral hepatitis in the treatment era: the Beijing classification. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* [online]. **31**(8), 1191–1200. ISSN 1530-0285. Dostupné z: doi:10.1038/s41379-018-0048-0.
74. TRAK-SMAYRA, V., et al. 2011. Pathology of the liver in obese and diabetic ob/ob and db/db mice fed a standard or high-calorie diet. *International Journal of Experimental Pathology* [online]. **92**(6), 413. ISSN 1365-2613. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2613.2011.00793.x.
75. TRAUNER, M., M. ARRESE a M. WAGNER, 2010. Fatty liver and lipotoxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* [online]. **1801**(3), Lipotoxicity, 299–310. ISSN 1388-1981. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbalip.2009.10.007.
76. TURATI, F., et al. 2014. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology* [online]. **25**(8), 1526–1535. ISSN 0923-7534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdu020.
77. UTZSCHNEIDER, K. M. a S. E. KAHN, 2006. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **91**(12), 4753–4761. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jc.2006-0587.
78. WYNN, T. A. a K. M. VANNELLA, 2016. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity* [online]. **44**(3), 450–462. ISSN 1097-4180. Dostupné z: doi:10.1016/j.immuni.2016.02.015.
79. XU, X., J. SO, J. PARK a A. LEE, 2013. Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP. *Seminars in liver disease* [online]. **33**(4), 301–311. ISSN 0272-8087. Dostupné z: doi:10.1055/s-0033-1358523.
80. YKI-JÄRVINEN, H., 2005. Fat in the liver and insulin resistance. *Annals of Medicine* [online]. **37**(5), 347–356. ISSN 0785-3890. Dostupné z: doi:10.1080/07853890510037383.

81. YOON, Y. J., S. L. FRIEDMAN a Y. A. LEE, 2016. Antifibrotic Therapies: Where Are We Now? *Seminars in Liver Disease* [online]. **36**(1), 87–98. ISSN 1098-8971. Dostupné z: doi:10.1055/s-0036-1571295.
82. ZÁMBÓ, V., et al. 2013. Lipotoxicity in the liver. *World Journal of Hepatology* [online]. **5**(10), 550–557. ISSN 1948-5182. Dostupné z: doi:10.4254/wjh.v5.i10.550.
83. ZHAO, Y., et al. 2023. Mitochondrial Dysfunction in Metabolic Dysfunction Fatty Liver Disease (MAFLD). *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **24**(24), 17514. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms242417514.
84. ZIPPRICH, A., et al. 2012. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* [online]. **32**(9), 1407–1414. ISSN 1478-3223. Dostupné z: doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x.
85. ZORN, A. M., 2008. Liver development. In: *StemBook* [online]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute [vid. 2024-03-23]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27068/>.