

Steatóza a steatohepatitida u diabetika

P. Hůlek¹, I. Dresslerová²

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

Souhrn: Steatóza jater a steatohepatitida nejčastěji provázejí metabolický syndrom, který je jedním z nejrozšířenějších onemocnění v tzv. vyspělých zemích a který úzce souvisí s výskytem kardiovaskulárních, ale i jiných onemocnění. Jeho hlavním znakem je abdominální typ obezity se zmnožením viscerálního tuku a s ním související inzulinová rezistence. K dalším hlavním rysům patří porucha glukózového metabolismu, hypertriglyceridemie a arteriální hypertenze. Prostá jaterní steatóza je ve většině případů benigním a reverzibilním postižením jater. Za určitých okolností se však k prosté steatóze může přidat zánětlivá složka a nemoc může přes obraz NASH (nealkoholové steatohepatitidy) a jaterní fibrózy vyústit až v jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom. V anglosaské literatuře se tyto jednotlivé stupně jaterní choroby (prostá jaterní steatóza, steatohepatitida, fibróza i cirhóza) nazývají souhrnně NAFLD (non alcoholic fatty liver disease). Prostá steatóza přináší svému nositeli dle posledních zpráv zvýšené riziko ICHS (ischemická choroba srdeční), z hepatologického pohledu ale, na rozdíl od NASH, neprogreduje do cirhózy. Etiopatogeneze NASH má shodné rysy s etiopatogenezí inzulinové rezistence a metabolického syndromu, stejně jako diabetes mellitus 2. typu. Ačkoli zlatým standardem diagnostiky zůstává jaterní biopsie, zdá se, že se rysují i nové diagnostické postupy, které by mohly neinvazivně odlišit prostou steatózu od NASH. V terapii se zkoušejí režimová opatření, léky, které snižují inzulinovou rezistenci, a uplatňují se tak současně v terapii diabetu 2. typu, ale testuje se i řada dalších léků a chirurgických postupů. Kromě ovlivnění inzulinové rezistence je možné cílit terapii na oxidační stres. Zatím však chybí dostatek randomizovaných, dvojité slepých placebem kontrolovaných studií, v nichž by byl výsledek léčby ověřen i histologicky, a to zvláště u diabetiků. U nediabetiků je nejlepší studií práce Sanyalova sledující vývoj NASH pomocí histologie po placebo, pioglitazonu a vitaminu E u dostatečného počtu nemocných. Neobjasněných zůstává stále řada problémů jak v etiopatogenezi NAFLD a NASH, tak v jejich diagnostice a léčbě.

Klíčová slova: NASH – NAFLD – léčba NASH – léčba NAFLD

Steatosis and steatohepatitis in diabetic patient

Summary: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasingly recognized condition of excess fat deposition within the liver. NAFLD includes a spectrum of liver pathology ranging from bland hepatic steatosis to steatohepatitis and cirrhosis. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is an inflammatory and fibrosing condition of the liver thought to be an intermediate stage of NAFLD that may progress to end-stage liver disease, liver-related death and hepatocellular carcinoma. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a common liver disease that is characterized histologically by hepatic steatosis, lobular inflammation, and hepatocellular ballooning, it can progress to cirrhosis in up to 15% of patients. There is currently no therapy that is of proven benefit for nonalcoholic steatohepatitis. The disease is closely associated with insulin resistance and features of the metabolic syndrome such as obesity (increased waist circumference), hypertriglyceridemia, and type 2 diabetes. The pathologic criteria are now well established and the diagnosis can only be made once the absence or limited use of alcohol is confirmed. In addition to insulin resistance, oxidative stress has been implicated as a key factor contributing to hepatic injury in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Thus, both insulin resistance and oxidative stress are attractive targets for therapy in patients with this disease. Several pilot studies have provided evidence that insulin sensitizers such as thiazolidinediones and antioxidants such as vitamin E improve clinical and histologic features of nonalcoholic steatohepatitis. The medical evidence of a benefit, however, is limited, because these studies had small samples and were performed at single centers. Moreover, a recent multicenter trial showed a reduction in hepatic steatosis but no improvement in markers of cell injury after a year of rosiglitazone therapy. The value of these remains uncertain. Until now the best trial was done by Sanyal, who studied 240 patients divided into 3 groups (pioglitazone versus vitamin E versus placebo) – multicenter, randomized, double-blind clinical trial in non-diabetics.

Key words: NASH – NAFLD – therapy of NASH – therapy of NAFLD

Úvod

V poslední době přibývá nových poznatků o jaterní steatóze, která přechází u části nemocných do stadia nealkoholové steatohepatitidy, popřípadě progreduje až v jaterní cirhózu a hepatocelulární karcinom. V anglosaské literatuře se toto postižení jater nazývá souhrnně NAFLD (non alcoholic fatty liver disease). Termín by se

dal do češtiny přeložit nejspíše jako nealkoholová jaterní choroba – „metabolická játra“. Tato nemoc úzce souvisí s metabolickým syndromem, i když se může objevit i za jiných okolností, např. po bariatrické operaci (jejunoileální bypassu) či při déle trvající totální parenterální výživě.

Centrální obezita je jednou z hlavních složek metabolického syndromu.

K dalším hlavním znakům onemocnění patří porucha glukózového metabolismu (diabetes mellitus 2. typu, vyšší glykemie nalačno nebo porušená glukózová tolerance), dyslipidemie (typicky s nízkým HDL-cholesterolem a vysokými triglyceridy) a arteriální hypertenze. Dalšími symptomy metabolického syndromu jsou prozánětlivý a prokoagulační stav. Za jaterní pro-



jev metabolického syndromu je považována právě jaterní steatóza.

Dobře známá je souvislost metabolického syndromu s kardiovaskulárními chorobami, některými nádory či depresí. Prostá jaterní steatóza je hepatology dosud považována za benigní onemocnění, může progredovat do výše uvedených vyšších stupňů, které mohou člověka ohrozit na životě. Poslední výzkum dává do přímé souvislosti výskyt prosté jaterní steatózy a zvýšeného rizika kardiovaskulárních onemocnění.

Jaterní steatóza se stala ve vyspělých zemích nejčastějším chronickým jaterním onemocněním (30%), jímž se lékaři musí denně zabývat.

Charakteristika jaterního postižení

Jaterní steatóza je heterogenní skupinou jaterního postižení. Histologicky je charakterizována makrovezikulární steatózou více než 5 % jaterní tkáně. Někteří nemocní mají steatózou postižených až 80 % hepatocytů. U některých nemocných se v důsledku přidružené zánětlivé reakce vyvíjí z prosté steatózy nealkoholová steatohepatitida (NASH). Její histologický obraz (balónová degenerace a Malloryho hyalin) je totožný s obrazem alkoholové steatohepatitidy, ale u nemocného chybí anamnéza abúzu alkoholu. V terénu steatohepatitidy vzniká fibróza. Finálním stadiem je pak jaterní cirhóza, která je známou prekancerózou hepatocelulárního karcinomu (HCC).

K laboratorním a klinickým známkám patří hlavně mírná elevace transamináz (ALT, AST), popřípadě alkalické fosfatázy (AF) a gamaglutamyltransferázy (GGT), hepatomegalie a žádné nebo neurčité obtíže nemocného jako např. únava nebo neurčitá bolestivost pod pravým žeberním obloukem.

Etiopatogeneze

Naše chápání vývoje a vzniku NAFLD /NASH se pořád vyvíjí. Stále platí teorie 2 stupňů (two hits). Prvním stup-

něm je inzulinová rezistence, která vede k vyšší nabídce volných mastných kyselin (VMK) do jater, a tím k podpoře jaterní lipogeneze. Je zvýšená oxidace VMK a snížený výdej jaterních triglyceridů ve formě VLDL z jater. Druhým stupněm (zřejmě probíhajícím souběžně s prvním stupněm) je oxidační stres, který podporuje peroxidaci lipidů a produkci prozánětlivých cytokinů. Tento proces postupně směřuje k zánětu a fibróze (NASH). Proces vedoucí k rozvoji steatózy a steatohepatitidy je však multifaktoriální a dosud neobjasněný. Jistě je ovlivněn jak dědičností, tak životním stylem [1,2].

Oxidační stres, který je zřejmě vždy přítomen, vyvolává uvolnění lysozomálního katepsinu, mitochondriální dysfunkci, stres endoplazmatického retikula a buněčnou apoptózu.

Následkem těchto dějů je zánět a aktivace hvězdčovitých buněk s tvorbou vaziva v sinusoidách jater. Celkový výsledek závisí na reparační a obranné schopnosti jater, která je u různých lidí různá [3,4].

Diagnostika

Doposud, kromě jaterní biopsie, neexistují žádné spolehlivé postupy pro diagnostiku NASH. Proto jsou používány různé metody v různých kombinacích.

U morbidně obézních nemocných se používají skórovací systémy, které identifikují kandidáty na jaterní biopsii.

Zobrazovací metody

Přítomnost tuku v játrech lze určit několika zobrazovacími metodami. U nemocných s metabolickým syndromem a vyšší hodnotou ALT bylo prokázáno, že steatóza diagnostikovaná pomocí UZ a CT dobře koreluje s biotickými nálezy.

Ultrazvuk má dobrou negativní prediktivní hodnotu (92 %) pro jakýkoli stupeň steatózy. U nemocných, kteří mají steatózou postiženo více než 50 % hepatocytů, se specifická zlepšila na 96 %. UZ je tedy vhodný pro poznání prosté jaterní steatózy, ale nedokáže odlišit NASH.

Do praxe jsou zaváděny 2 nové modifikace magnetické rezonance, které umožňují neinvazivně diagnostikovat NASH. Jsou to D-MR (difúzní magnetická rezonance) a MRS (MR spektroskopie).

D-MR zobrazuje tkáň pomocí měření příslušného koeficientu difuze. Specifické D-MR změny (např. změny ve fosfomonoesterech) korelují se závažností fibrózy. Příslušné koeficienty difuze se snižují se stoupajícím stupněm steatózy, zánětu a fibrózy a jsou významně odlišné u pacientů s NASH v porovnání se zdravými dobrovolníky.

MRS zobrazuje metabolické procesy účastníci se buněčné regenerace, a tím může posoudit metabolickou aktivitu jater a tíži NASH. U nemocných s NASH je v porovnání s kontrolami vyšší poměr metabolitů k fosfátům. Konkrétně mají vyšší poměr fosfomonoenstery/fosfáty a nižší poměr ATP/fosfáty. To ukazuje na zvýšený membránový obrát a spotřebu ATP a svědčí pro zvýšené metabolické nároky. Situace se mění s rozvojem fibrózy, kdy mají nemocní postupně v játrech nižší metabolický obrát a menší spotřebu ATP. Zvýšený poměr ATP/fosfáty u nemocných s NASH může tudíž upozornit na snižující se metabolickou aktivitu jater a progresi fibrózy [5–7].

Využití biomarkerů a jiných neinvazivních diagnostických přístupů

Mezi několika studovanými biomarkery si zaslouží pozornost stanovení produktu štěpení apoptotické kaspázy 3 v séru, které přesně rozlišilo NASH od prosté jaterní steatózy. Aktivita kaspázy 3 jako ukazatele apoptózy hepatocytů je hlavní patologickou známkou NASH a koreluje se stupněm její závažnosti. Aktivita sérové kaspázy 3 je významně zvýšená u pacientů s NASH v porovnání s pacienty s prostou steatózou a zdravými kontrolami [8]. Každoročně se objevují nové biochemické testy, pomocí kterých lze buď v experimentu, či na malém počtu nemocných prokázat rozdíl mezi zdravými a ne-



mocnými s NASH. Žádný však zatím není schopen nahradit histologický nález [9,10].

Transientní elastografie

Přístroj pro transientní elastografii se nazývá Fibroscan (Echosens, Paříž). Je založen na principu vibrátoru umístěného v ose ultrazvukové sondy, který rozkmitá jaterní tkáň z mezižebního přístupu do vzdálenosti zhruba 6 cm. Dokáže určit tvrdost jaterní tkáně, tedy množství vaziva. Důkazů o využitelnosti Fibroscanu v diagnostice NASH přibývá [11,12]. Současně ale přibývá informací o nemožnosti použít Fibroscan u výrazně obézních jedinců [13,14].

Jaterní biopsie

Je zřejmé, že neinvazivní metody zatím nemohou jednoznačně rozlišit jaterní steatózu od NASH. Jaterní biopsie tak zůstává zlatým standardem pro rozpoznání stupně zánětu, resp. pokročilosti fibrózy („grading a staging“). Základní otázkou zůstává, komu jaterní biopsii provádět, kdy, a hlavně proč.

Hlavním úkolem jaterní biopsie je zachytit progredující formu NASH.

Terapie

V posledních letech proběhla řada studií, které zkoušejí různou léčbu od změny životního stylu a redukce hmotnosti přes inzulínové senzitivizéry (léky snižující inzulínovou rezistenci), hepatoprotektiva či antioxidanty až po chirurgické řešení obezity. Společné mají tyto práce to, že nejsou prospektivní, dvojité slepé, randomizované, placebem kontrolované, mají nízký počet pacientů a zdaleka ne všechny používají jaterní biopsii ke sledování výsledku léčby. Zatím neexistuje jednoznačný způsob, který by se dal spolehlivě využít v léčbě NAFLD/NASH [15,16].

Význam redukce hmotnosti a typu diety

Redukce hmotnosti je spojena s fyziologickými změnami, které vedou ke zvýšení inzulínové senzitivity, snížení známek zánětu a hladiny VMK. Před-

pokládá se, že již snížení hmotnosti o 5–10% má výše uvedený efekt.

Existují jednotlivé práce, které prokazují snížení sérových aminotransferáz, ale pouze jedna práce prokazuje na souboru 14 nemocných zlepšení histologického nálezu.

Dobré výsledky má i redukce hmotnosti pomocí bandáže žaludku či žaludeční bypass, na rozdíl od jejunoileálního bypassu, po němž se může naopak NASH manifestovat.

Farmakoterapie

Význam mají léky snižující inzulínovou rezistenci. **Metformin**, který zlepšuje citlivost buňky na inzulín, byl a stále je považován za velmi slibný. Jednoznačné výsledky experimentů na obézních myších se ale nedaří potvrdit v humánních studiích. Byl potvrzen pokles aminotransferáz, zlepšení UZ nálezu, zatím však není dostatek důkazů potvrzených histologicky. V některých studiích má redukce hmotnosti stejný efekt jako metformin.

Thiazolidindiony (PPAR- γ agonisté) snižují u nemocných s diabetem 2. typu inzulínovou rezistenci a zásoby tuku v játrech. Mechanismus účinku zahrnuje i snížení exprese genů, resp. cytokinů spojených se zánětem, jako je TNF- α , nebo zvýšení exprese adiponektinu, který snižuje inzulínovou rezistenci. Tato skupina léků je nejvíce studovanou a nejvíce nadějnou skupinou v terapii AFL/NASH. Byla provedena řada studií jak s rosiglitazonem (který byl v září roku 2010 stažen v Evropě z trhu), tak s pioglitazonem. Některé výsledky jsou velmi nadějně, včetně histologického průkazu. Existuje studie s pioglitazonem proti placebo, která prokázala významné zlepšení histologického nálezu. Nedostatkem studie je malý počet nemocných (78) a krátká doba sledování (48 týdnů). Podle jiných studií se zdá, že existují 2 skupiny nemocných („respondéři a nonrespondéři“), kteří se liší podle reakce na thiazolidindiony. Nežádoucími účinky jsou nárůst hmotnosti o 2–5 kg, podmíněný mimo jiné retencí tekutin, která je ne-

bezpečná pro nemocné se srdečním selháním. Na zvýšení hmotnosti se podílí i zmnožení tukové tkáně, nikoli však viscerální, která souvisí s inzulínovou rezistencí a atherogenezí [17–19].

Inkretinová analoga, která suplují fyziologický účinek GLP-1 (glukagon like peptid 1), kompenzují diabetes mellitus snížením sekrece glukagonu a zvýšením sekrece inzulínu po jídle. Snižují rychlost vyprazdňování žaludku a vedou k poklesu hmotnosti mimo jiné i tím, že v CNS navozují pocit sytosti. U nemocných s vyššími aminotransferázami vedou ke snížení jejich aktivity a snižují i GMT. Chybí však histologické průkazy dopadů na NASH.

Význam použití **statinů** v terapii NASH byl sledován v několika studiích. Jejich účinek na NASH je stále nejasný. Nemocní léčení statiny (což jsou často nemocní s metabolickým syndromem) musí mít pravidelně sledované aminotransferázy. Pozitivní vliv na prostou jaterní steatózu (jako první stupeň NAFLD) je prokazatelný [20–22].

Hepatoprotektiva a antioxidanty jsou další nadějí v terapii.

Nejvíce nových informací se objevuje v souvislosti s použitím kyseliny ursodeoxycholové. Přestože v jedné studii nevedlo jednorozhodné podávání nízké dávky kyseliny ursodeoxycholové (v dávce 15 mg/kg) k histologickému zlepšení, v jiné studii měla kombinace kyseliny ursodeoxycholové s vitamínem E prokazatelně příznivý dopad na NASH, který byl potvrzen histologicky. Stejně příznivě působilo podávání samotné kyseliny ursodeoxycholové, ale v dávce 28–35 mg/kg po dobu 2 let u 150 nemocných.

V květnu roku 2010 publikoval Sanyal v NEJM výsledky multicentrické randomizované prospektivní studie sledující účinek vitamínu E, pioglitazonu a placebo na projevy zánětu v jaterní tkáni při NASH. V každé skupině bylo zhruba 80 nemocných, kteří se podrobili jaterní biopsii, a to před terapií a za 2 roky od zahájení léčby. Do studie nebyli zařazeni diabetici. Studie prokázala příznivý účinek vitamínu E

na histologický obraz zánětu v jaterní tkáni. I pioglitazon však, na rozdíl od placebo, vedl k téměř stejným histologickým výsledkům. Oba léky snížily abnormální jaterní testy. Jedná se o dosud nejprůkaznější studii, provedenou ale u nediabetiků [23,24].

Probucol, N-acetylcystein a epimorphin mohou být u NASH účinnými terapeutickými prostředky. Pentoxifyllin snižuje produkci TNF- α stimulovanou lipopolysacharidy. To podporuje domněnku, že by mohl být nadějným lékem v terapii NASH. Podobně nadějný je i aktivátor lipoproteinové lipázy.

Závěr

Informace o NAFLD/NASH umožňují nahlédnutí do zajímavé problematiky. Nutno přiznat, že stále zůstává řada neobjasněných problémů jak v etiopatogenezi, tak v diagnostice a léčbě. Je jasné, že velmi častá jaterní steatóza ohrožuje své nositele kardiovaskulárními komplikacemi a je jen jedním z projevů metabolického syndromu. Jen malá část nemocných je postižena NASH, který ale vede k rozvoji fibrózy a cirhózy se všemi důsledky.

Musíme si zvyknout na skutečnost, že NAFLD představuje často se vyskytující onemocnění v hepatologických, ale i v diabetologických ordinacích, které se může nacházet v různém stupni vývoje, tedy od prosté steatózy přes NASH až po cirhózu. V budoucnosti bychom místo termínu nealkoholická nemoc jater měli používat termín nealkoholová nemoc.

Výzkum by měl v budoucnosti pokračovat v pátrání po neinvazivních biomarkerech steatózy, které by byly vhodné pro její detekci a pomocí kterých by se dala jednoduše oddělit jaterní steatóza od NASH. Je nutné pokračovat v získávání poznatků na molekulární a genetické úrovni, stejně jako je nutné pochopit vztah mezi obezitou a zánětem. Kromě velmi významné prevence je důležitým cílem vyvinout bezpečnou a efektivní strategii léčby.

Studie s NASH u diabetiků budou jistě publikovány později.

Podpořeno VZ MZO 000179906 a IGA MZČR NS 10363-3.

Literatura

1. Sundaram V, Northup G, Nadkarni M et al. Metabolic syndrome is a major risk factor for NAFLD among patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2006; 130: A-824.
2. Sobhonslidsuk A, Jongjirasiri S, Wisedopas N et al. Waist Circumference as a determinant of visceral fat in NASH. *Gastroenterology* 2006; 130: A-820.
3. Younossi Z, Baranova A, Ad N et al. Serum adiponectin and resistin in NAFLD and arteriosclerosis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-828.
4. Ibdah JA, Zhao Y, Chan TO et al. Development of NAFLD in mice heterozygous for mitochondrial trifunctional protein is associated with reduced activation of the PI3K/AKT signaling pathway. *Gastroenterology* 2006; 130: A762.
5. Treiber G, Weigt J, Kolfenbach S et al. The role of bacterial overgrowth in patients with NAFLD. *Gastroenterology* 2006; 130 (4 Suppl 2): A-823.
6. Jacqueminet S, Morra R, Munteanu M et al. Screening for advanced fibrosis using non-invasive biomarkers (Fibrotest-Fibrosure) in diabetic patients. *Gastroenterology* 2006; 130: A-822.
7. Suzuki A, Muto A, Okada T et al. Aminotransferase levels and ultrasonography evidence of fatty liver in patients with NAFLD change over time reflecting changes in body weight: A 3-year follow-up study. *Gastroenterology* 2006; 130: A-820.
8. Wieckowska A, Zein N, Yerian L et al. Detection of caspase activity in the blood of patients NAFLD as a novel biomarker of disease severity. *Gastroenterology* 2006; 130: A-749.
9. Shirin H, Aeed V, Sorin M et al. Utility of ¹³C-methacetin breath test in the evaluation of the extent of hepatic injury in an animal model. *Gastroenterology* 2006; 130: A-828.
10. Urita Y, Ishihara S, Arai K et al. [¹⁻¹³C]-acetate breath test reveals impaired acetate metabolism in patients with fatty liver diseases. *Gastroenterology* 2006; 130: A-594.
11. Fukuzawa Y, Ohashi T, Matsumati E et al. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-79.
12. Kelleher TB, MacFarlane C, de Ledinghen V et al. Risk factors and hepatic elastography (Fibroscan) in the prediction of hepatic fibrosis in NASH. *Gastroenterology* 2006; 130: A768.
13. Munteanu M, Ngo Y, De Torres M et al. Three-dimensional and metabolic va-

riability of Fibroscan (transient elastography) measures in healthy volunteers. *Gastroenterology* 2006; 130: A-768.

14. Larson S, Bowers S, Pulcini J et al. Histopathologic variability between the right and left lobe of the liver in obese patients undergoing bypass surgery. *Gastroenterology* 2006; 130: A-768.

15. Wintle ME, Nielsen L, Guan X et al. Exenatide reduced weight and decreased elevated hepatic alanine transaminase (ALT) in patients with type 2 diabetes: 82-week interim analysis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-822.

16. Inoue M, Tazuma S, Hyogo S et al. Pravastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor, attenuates hepatic oxidative stress to retard liver fibrogenesis of NAFLD in an in vivo study: An evidence for therapeutic potential of statin on NASH. *Gastroenterology* 2006; 130: A-828.

17. Merat S, Aduli M, Kazemi R et al. Changes in liver histology after one year of treatment with probucol in NASH. *Gastroenterology* 2006; 130: A-595.

18. Stefano JT, Oliveira C, Lima V et al. Protective effect of Yo Jyo Hen Shi Ko (YHK) in NASH in ob/ob mice: increased PPAR-alpha gene expression. *Gastroenterology* 2006; 130: A-827.

19. Dohmen T, Ohshima S, Orie Y et al. Cell protective function of epimorphin against oxidative stress caused by hydrogen peroxide. *Gastroenterology* 2006; 130: A-825.

20. Duma DG, Ozdemir F, Birben E et al. Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with NASH. *Gastroenterology* 2006; 130: A-828.

21. Yu J, Chu E, Chan H et al. Lipoprotein lipase activator NO-1886 ameliorates the severity of dietary steatohepatitis in mice. *Gastroenterology* 2006; 130: A-825.

22. Shields WW, Thomson KE, Grice GA. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in non-diabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 157-163.

23. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguilar R. Pioglitazone in the treatment of NASH: The role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 769-775.

24. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley K et al. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-1685.

prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.

www.lfhk.cuni.cz

e-mail: hulek@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 27. 2. 2011