

Onemocnění jater u diabetiků

R. Brůha, K. Dvořák, J. Petrtýl

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.

Souhrn: Mezi diabetem a jaterním postižením existuje oboustranný vztah. Pacienti s diabetem trpí častěji jaterními chorobami a naopak pacienti s jaterním postižením mají zvýšené riziko vzniku diabetu. Diabetes je tak pravděpodobně nejčastější příčinou chronických jaterních chorob ve vyspělých zemích. Jaterní choroby související s diabetem zahrnují široké spektrum stavů od prosté steatózy spojené s mírnou elevací jaterních testů, přes nealkoholickou steatohepatitidu s různým stupněm fibrózy až k cirhóze, hepatocelulárnímu karcinomu či akutnímu jaternímu selhání. Nejčastějším patologickým stavem je nealkoholická jaterní steatóza, která se dnes považuje za součást či přímo jaterní manifestaci metabolického syndromu, spojenou s inzulinovou rezistencí a dalšími klinickými komponentami, jako je centrální obezita, dyslipidemie, arteriální hypertenze a právě diabetes mellitus 2. typu. Samotná steatóza je benigní onemocnění, nepříznivý vývoj jaterního onemocnění souvisí se zánětlivou reakcí (steatohepatitida) a následnou fibrózou. Specifická léčba nealkoholické steatohepatitidy neexistuje, základem je redukce hmotnosti, změna životního stylu a léčba doprovodných chorob, jako jsou diabetes a dyslipidemie. Dříve oblíbené „hepatoprotektivní“ látky nemají v léčbě steatohepatitidy velký význam.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – jaterní steatóza – NAFLD – NASH – cirhóza

Liver disorders in diabetic patients

Summary: There is a mutual relationship between diabetes and liver disorders. Diabetic patients suffer from liver disorders more frequently and, vice versa, patients with liver disorders are at a higher risk of developing diabetes. Diabetes is probably the most common cause of chronic liver disorders in developed countries. Liver disorders related to diabetes include a wide spectrum of conditions, from a simple steatosis related to a slight elevation of liver tests through non-alcoholic steatohepatitis with various degrees of fibrosis up to cirrhosis, hepatocellular carcinoma and acute liver failure. Non-alcoholic liver steatosis is the most common pathological condition that is, at present, considered to be a component of or to actually be the liver manifestation of metabolic syndrome, accompanied with an insulin resistance and other clinical components, such as central obesity, dyslipidemia, arterial hypertension and the already mentioned type 2 diabetes mellitus. The steatosis itself is a benign condition and the unfavourable development of the liver disorder is related to an inflammatory reaction (steatohepatitis) and subsequent fibrosis. There is no specific treatment for non-alcoholic steatohepatitis. The basic measures include weight reduction, lifestyle changes and treatment of the concurrent conditions, such as diabetes and dyslipidemia. Formerly popular „hepatoprotective“ substances do not play an important role in the treatment of steatohepatitis.

Key words: type 2 diabetes mellitus – liver steatosis – NAFLD – NASH – cirrhosis

Úvod

Diabetes je pravděpodobně nejčastější příčinou chronických jaterních chorob ve vyspělých zemích. Toto spojení také může vést i k riziku vývoje jaterní cirhózy, která se dříve označovala jako kryptogenní (t.j. není způsobena virovými hepatitidami, alkoholem či jinými jasně definovanými stavy). Kryptogenní jaterní cirhóza je 3. nejčastější indikací k jaterní transplantaci (po etylické cirhóze a cirhóze způsobené chronickou virovou hepatitidou C) a do budoucna se předpokládá, že bude indikací pravděpodobně dominovat. Platí i opačný vztah, prevalence diabetu u pacientů s jaterní cirhózou je 12–57 %.

Jaterní choroby související s diabetem představují široké spektrum stavů

od prosté steatózy spojené s mírnou elevací jaterních testů, přes steatohepatitidu s různým stupněm fibrózy až k cirhóze, hepatocelulárnímu karcinomu či akutnímu jaternímu selhání. Existuje též ne plně objasněná souvislost diabetu mellitu 2. typu s chronickou infekcí virem hepatitidy C.

Játra a metabolismus glukózy

Jednou ze základních funkcí jater je udržování energetické homeostázy v celém organismu. Játra regulují přísun živin v době jejich příjmu (jídlo), poté vstřebané živiny metabolizují, přeměňují je pro uložení do zásob nejen v samotných játrech, ale i v tukové tkáni a umožňují jejich využití jako energetických zdrojů pro jiné orgány. V době hladovění dosahují rovnováhy

nejen štěpením ze zásobních zdrojů, ale i syntézou živin de novo. V jaterní buňce je energetické rovnováhy dosahováno především integrací metabolických pochodů při přeměně cukrů a tuků. Tyto dvě součásti metabolismu tak od sebe nelze oddělit. Glukóza je jaterní buňkou získávána jednak přímo vychytáváním z portální krve, dále glykogenolýzou a konečně glukoneogenezí. Samotná glukóza pak může podléhat glykolýze.

Jaterní glykogen je hlavním zásobním zdrojem glukózy v organismu. Syntéza a štěpení glykogenu jsou regulovány kaskádou enzymů, které umožňují rychlé „přehození“ opačných procesů. Základním hormonem udržujícím homeostázu glukózy je inzulin. Porušení této rovnováhy může mít zásadní dů-

sledky nejen pro játra, ale pro celý organismus. Nejčastějším a asi nejdůležitějším patologickým stavem je inzulinová rezistence spojená s metabolickým syndromem, diabetem mellitem 2. typu, dyslipidemií, nadváhou (resp. množstvím viscerálního tuku) a jaterní steatózou (NAFLD – non alcoholic fatty liver disease). Je dobře znám mechanismus vzniku „periferní“ inzulinové rezistence (vzniká především ve svalové tkáni), na tomto mechanismu se však mohou podílet a modifikovat i samotná játra [1]. Při různých jaterních chorobách (včetně jaterní steatózy v rámci NAFLD) může být schopnost jaterní tkáně reagovat na vyšší hladinu inzulinu omezením produkce glukózy narušena. Tato „jaterní“ inzulinová rezistence vede ke zvýšení plazmatické koncentrace glukózy, a tím i ke stimulaci sekrece inzulinu. Typické pro tyto pacienty je zvýšení glykémie nalačno. Dalším „vedlejším“ efektem jaterní inzulinové rezistence je zvýšení produkce VLDL bohatých na triglyceridy v lačném stavu. To vede k hypertriglyceridemii a ke snížení koncentrace HDL-cholesterolu [2]. V poslední době se zvažuje teorie, že ke snížené schopnosti jater reagovat adekvátně na inzulin mohou přispívat prozánětlivé cytokiny produkované lokálně v játrech hvězdicovými buňkami již ve velmi časně fázi jaterního postižení [3]. Je tedy možné, že hyperinzulinemie může být spíše následkem než příčinou NAFLD.

Onemocnění jater u diabetiků

Existuje mnoho faktů, které ukazují, že diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) se podílí na vzniku chronických jaterních onemocnění včetně rizika vývoje hepatocelulárního karcinomu (HCC). Rozsáhlá kohortní studie srovnávala vývoj různých chorob v průběhu 10letého sledování ve skupině 173 000 pacientů s DM 2. typu a 650 000 kontrolních pacientů bez diabetu [4]. Žádný z pacientů neměl vstupně známky jaterního postižení. Během sledovaného období byla incidence chronické nealkoholové jaterní choroby a hepatoce-

lulárního karcinomu (HCC) 2krát větší u pacientů s DM 2. typu ve srovnání s kontrolami. Riziko vzniku NAFLD u pacientů s diabetem nebylo ovlivněno příjmem alkoholu, virovými hepatitidami ani demografickými faktory. Bohužel jsou této studii vytýkány mnohé nedostatky: téměř výlučně se týká mužů (probíhala v „Department of Veterans Affairs“), údaje o jaterním postižení byly získány z dokumentace a nebyly posuzovány na základě biochemického vyšetření a navíc nebyly hodnoceny další stavy, které mohou vést k NAFLD, jako jsou obezita a poruchy lipidového metabolismu. I přesto ukazuje na jasný vztah diabetu a jaterních chorob ve skupině s velkým počtem pacientů.

Jaterní choroby jsou 4. nejčastější příčinou mortality u pacientů s diabetem. V populační studii v severní Itálii bylo zjištěno, že jaterní cirhóza byla odpovědná za 4,4 % úmrtí pacientů s diabetem [5]. Při srovnání s běžnou populací tak bylo riziko úmrtí na jaterní cirhózu mezi diabetiky 2,5krát vyšší. U diabetiků léčených inzulinem se riziko dokonce zvyšuje téměř na 7násobek. Jen pro zajímavost, riziko úmrtí diabetiků z kardiovaskulárních příčin bylo v této studii jen 1,34krát vyšší než v kontrolní populaci.

NAFLD/NASH

Nealkoholové jaterní ztukovatění, pro které má angličtina daleko vhodnější název „non-alcoholic fatty liver disease“ (NAFLD), zahrnuje široké spektrum jaterních onemocnění od prosté steatózy, přes nealkoholovou steatohepatitidu (NASH) s typickým zánětlivým postižením jaterního parenchymu a ukládáním vaziva až k jaterní cirhóze se všemi jejími komplikacemi včetně hepatocelulárního karcinomu [6,7]. NAFLD se dnes považuje za součást či jaterní manifestaci metabolického syndromu [8], spojenou s inzulinovou rezistencí [9] a dalšími klinickými komponentami, jako jsou centrální obezita, DM 2. typu, dyslipidemie a arteriální hypertenze.

Histologicky je NAFLD/NASH charakterizován steatotickým postižením jater (většinou makrovezikulární steatózou) [10]. Rozlišení mezi prostou steatózou a steatohepatitidou u NAFLD je zcela zásadní: steatóza je benigní onemocnění, naproti tomu steatohepatitida (NASH) přechází až u 20 % nemocných do stadia jaterní cirhózy, a je tak asi nejčastější příčinou tzv. kryptogenní cirhózy [11]. Situací, která mění prostou steatózu do závažného onemocnění, je zánětlivá reakce vedoucí k ukládání vaziva (fibróza). Předpokládá se, že na rozvoji steatohepatitidy se podílí další faktor kromě samotných faktorů vedoucích ke steatóze („second hit“). To může být přítomnost chronické zánětlivé reakce v jaterní tkáni vznikající jako následek aktivace hvězdicových buněk, ale může to být i omezené množství alkoholu, zánětlivá reakce při syndromu bakteriálního přerůstání ve střevě a mnoho dalších stavů. Existují však i názory, že steatóza a steatohepatitida jsou od prvopočátku 2 odlišné stavy.

Jaterní fibróza je následkem téměř všech chronických jaterních chorob. Stupeň fibrotizace je důležitým prognostickým faktorem dalšího vývoje onemocnění a často rozhoduje o léčebné strategii [12]. Zlatým standardem v hodnocení jaterní fibrózy je stále jaterní biopsie. V poslední době se hledají neinvazivní vyšetření, která by přinesla podobnou informaci o jaterní fibróze jako biopsie. V této souvislosti byly hodnoceny sérové hodnoty mnoha látek, které se podílejí na procesu fibrotizace [13]. Dalšími neinvazivními vyšetřeními jsou zobrazovací metody, které měří nepřímo „tuhost“ jaterní tkáně. Jedná se buď o tzv. tranziентní elastografii – Fibroscan® [14] či metodu ARFI – Acoustic radiation force imaging [15]. Druhá jmenovaná metoda (ARFI) má určitou výhodu, neboť využívá standardní ultrazvukový přístroj. Přístroj pro tranziентní elastografii je naopak jednorúčelový a navíc může tuto metodu limitovat obezita. Všechny výše uvedené metody jsou po-

měrně spolehlivé v detekci těžké fibrózy nebo cirhózy, ale už nejsou tak přesné v hodnocení fibrózy lehkého stupně.

Epidemiologické studie ukázaly, že pacienti s NAFLD mají vyšší mortalitu než běžná populace [16]. Zvýšená mortalita se však týká pouze pacientů s NASH (ne pacientů s prostou steatózou) a je dána nejen samotnou cirhózou, ale především kardiovaskulárními chorobami a mimojaterními malignitami [17].

Klinicky se NAFLD může projevit únavou, malátností, břišním dyskomfortem a vzácně i známkami jaterní insuficience nebo portální hypertenze při cirhóze. Většinou je však klinicky němý a diagnostikuje se na základně náhodně zjištěné elevace transamináz [18]. Mezi pacienty s diabetem se abnormální hodnoty jaterních enzymů vyskytují dle různých studií u 2–24 % jedinců. Nejčastěji se jedná o mírné zvýšení ALT či GGT. Normální hodnoty jaterních enzymů však nevylučují přítomnost chronické jaterní choroby – z mnoha studií je známo, že i jinak asymptomatictí jedinci s mírnou elevací jaterních enzymů či zcela normálními hodnotami mají současně jaterní lézi (steatózu, případně se zánětlivou reakcí – stetaohepatitidu a fibrózu) [19].

Na základě histologického vyšetření nelze odlišit NAFLD jednoznačně od alkoholového jaterního postižení, diagnóza je většinou založena na vyloučení jiných příčin jaterní choroby. V laboratorním vyšetření se nachází nejčastěji elevace ALT a GGT. Je třeba zdůraznit, že elevace GGT není specifická jen pro poškození alkoholem, ale je právě typická pro NAFLD [20]. Toto zvýšení GGT může dosahovat i 10násobku normy. Pro alkoholové postižení je naopak typické zvýšení AST a poměr AST/ALT větší než 2 a výrazně kolísající hodnoty GGT. Podmínkou diagnózy NAFLD/NASH není absolutní abstinence, NAFLD lze připustit i u pacientů požívajících alkohol v množství, které samo o sobě nezpůsobí jaterní poškození. Údaje ze studie „Dionysos“ ukázaly, že riziko jaterního posti-

žení se zvyšuje nezávisle na pohlaví při denní spotřebě větší než 30 g čistého alkoholu [21]. To by měla být také hranice, kdy lze ještě připustit příznivý účinek alkoholu na kardiovaskulární onemocnění [22].

Léčba NAFLD

Nejdůležitějším léčebným opatřením je změna životního stylu vedoucí k redukci hmotnosti [23]. Snížení hmotnosti o 10 % v průběhu 6–12 měsíců vede u jedinců s NASH ke zlepšení inzulinové rezistence i ke zlepšení histologického nálezu v játrech [24].

Byla zkoumána řada inzulin-senzitivujících léků, jako jsou tiazolidindiony či metformin [25]. Při podávání těchto léků pacientům s NASH bez diabetu se však ukázalo, že žádný z těchto preparátů neovlivňuje přímo jaterní onemocnění a nelze je doporučovat nad rámec standardní léčby diabetu [26]. Určitých pozitivních výsledků bylo dosaženo při podávání vitaminu E [27] a pentoxifylinu [28], tyto závěry však čekají na zhodnocení v dlouhodobějších studiích. Žádný efekt v léčbě NASH naopak nebyl prokázán u silymarinu, urzodeoxycholové kyseliny, statinů. Shrnutím poznatků o medikamentózní léčbě NASH je konstatování, že nejúčinnějším postupem je nefarmakologické ovlivnění tělesné hmotnosti spolu se změnou životního stylu a léčbou přidružených chorob. Pro standardní a dlouhodobé podávání jakýchkoli léků není k dispozici dostatek údajů.

Jaterní cirhóza

Až u 96 % pacientů s cirhózou můžeme nalézt porušenou glukózovou toleranci a u 1/3 těchto pacientů pak plně vyjádřený diabetes [29]. Platí i opačný vztah, t.j. diabetes mellitus představuje zvýšené riziko vzniku jaterní cirhózy [30]. Klinické projevy a léčba jaterní cirhózy na základě NASH se neliší od postupů u jaterní cirhózy jiné etiologie. Pacienti s jaterní cirhózou na podkladě NAFLD mají však horší prognózu než pacienti s cirhózou jiné etiologie – pravděpodobně díky komorbiditám [31].

Hepatocelulární karcinom

Pacienti s DM 2. typu mají zhruba 4násobnou prevalenci HCC ve srovnání s kontrolní populací [4,32]. Není zcela jasné, zda vyšší prevalence HCC je specifická pro diabetes, či souvisí pouze s přítomností jaterní cirhózy způsobené vývojem NASH. Pravděpodobná patogeneze je dána osou: inzulinová rezistence – zvýšená lipolýza – zvýšená akumulace tuků v jaterních buňkách – oxidační stres – poškození buněk – fibróza a proliferace buněk.

Pokud se vyvine jaterní cirhóza, pak mají obézní pacienti podstatně vyšší riziko vzniku HCC. Při zhodnocení téměř 20 000 explantátů po jaterní transplantaci byl HCC nalezen u 3,4 % pacientů [33]. Obezita byla nezávislým rizikovým faktorem pro vznik HCC u pacientů s alkoholovou cirhózou (3,2krát větší riziko), ale především u pacientů s kryptogenní cirhózou (11,1krát větší riziko!). Překvapivě obezita nebyla rizikovým faktorem HCC u cirhózy způsobené HCV, HBV infekcí či jiné etiologie. Je tedy zřejmé, že obézní pacienti s jaterní cirhózou způsobenou NAFLD mají více než 10násobné riziko HCC ve srovnání s pacienty s normální hmotností.

Akutní jaterní selhání

Incidence akutního jaterního selhání je asi 1,6krát větší u diabetiků než v běžné populaci [34]. Může to být způsobeno větší incidencí polékové poškození jater [35], ale tento fakt může souviset i s přítomností samotného diabetu a NAFLD.

Hepatitida C

Chronická infekce virem hepatitidy C (HCV) může být provázena mimojaterními projevy, jako jsou kryoglobulinemie, porfyria cutanea tarda či glomerulonefritida. Další potenciální mimojaterní manifestací HCV infekce je DM 2. typu. Z epidemiologických studií je známo, že přítomnost HCV infekce je spjata s vyšším rizikem právě DM 2. typu. Toto riziko je asi 2násobné ve srovnání s kontrolní populací bez HCV infekce [36].

Tomu odpovídají i závěry některých experimentálních studií. Ve studii na transgenních myších bylo např. prokázáno, že core-HCV protein vede k negativní interakci se signální dráhou inzulínu v hepatocyty [37]. Dalším možným mechanismem je působení samotného viru hepatitidy C v pankreatu či působení zánětlivých cytokinů. Nelze však vyloučit, že celá situace je podstatně jednodušší a riziko vzniku diabetu souvisí s pokročilou jaterní lézí (cirhózou), která vede k narušení metabolismu glukózy nezávisle na přítomnosti HCV.

Zvýšení rizika vzniku diabetu u pacientů s chronickou HCV infekcí může mít významný klinický dopad. Je známo, že přítomný diabetes zhoršuje průběh chronické HCV infekce a je spojen se sníženou odezvou na standardní protivirovou léčbu [38].

Další popsanou souvislostí je výskyt diabetu 1. typu u pacientů, kteří absolvovali protivirovou léčbu. Pacienti s HCV infekcí léčení interferonem $\alpha 2$ mají větší incidenci tohoto typu diabetu ve srovnání s neléčenými pacienty [39]. Pravděpodobnou příčinou je indukce autoimunity při léčbě interferonem.

Závěr

Mezi diabetem a jaterním postižením existuje oboustranný vztah. Pacienti s diabetem trpí častěji jaterními chorobami a naopak pacienti s jaterním postižením mají zvýšené riziko vzniku diabetu při srovnání s kontrolní populací.

U všech pacientů s nově zjištěným chronickým jaterním onemocněním by mělo být cíleně pátráno po poruchách metabolismu glukózy a naopak u všech pacientů s diabetem by mělo být pátráno po jaterním postižení. U všech diabetiků s vyššími jaterními testy by měla být stanovena příčina jaterní léze. Nejčastějším etiologickým faktorem je NAFLD. Specifická léčba NAFLD neexistuje, základem je redukce hmotnosti, změna životního stylu a léčba doprovodných stavů, jako jsou diabetes a dyslipidemie. Široce (a zbytečně)

užívané hepatoprotektivní látky nemají v léčbě NAFLD velký význam.

Podpořeno IGA MZ ČR NT 11247/4.

Literatura

1. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023–3028.
2. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T et al. Mechanism of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem* 2003; 36: 421–429.
3. Czaja MJ. JNK regulation of hepatic manifestations of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 707–713.
4. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–468.
5. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 756–761.
6. Brodanová M. Diabetes mellitus a játra. *Vnitř Lék* 2001; 47: 238–244.
7. Brůha R. Nealkoholová steatóza a steatohepatitida – editorial. *Vnitř Lék* 2010; 56: 173–175.
8. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917–923.
9. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373–379.
10. Ludwig J, Viggiano RT, McGill DB et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438.
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–1231.
12. Ehrmann J, Hůlek P et al. *Hepatology*. Praha: Grada Publishing 2010.
13. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007; 46: 582–589.
14. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705–1713.
15. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis* 2011; 43: 491–497.
16. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–121.
17. Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 162–168.
18. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of

clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419.

19. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G et al. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 109–113.
20. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo E et al. Nonalcoholic steatohepatitis clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 172–179.
21. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41: 845–850.
22. Snow WM, Murray R, Ekuma O et al. Alcohol use and cardiovascular health outcomes: a comparison across age and gender in the Winnipeg Health and Drinking Survey Cohort. *Age Ageing* 2009; 38: 206–212.
23. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A et al. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008; 47: 746–754.
24. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103–107.
25. Musso G, Bambino R, Cassader M et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79–104.
26. Mahady SE, Webster AC, Walker S et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – a systematic review and meta analysis. *J Hepatol* 2011; 55: 1383–1390.
27. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–1685.
28. Li W, Zheng L, Sheng C et al. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 49.
29. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007; 120: 829–834.
30. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A et al. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30: 734–743.
31. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664–669.
32. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1360–1365.
33. Nair S, Mason A, Eason J et al. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002; 36: 150–155.
34. El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 1822–1828.
35. Chan KA, Truman A, Gurwitz JH et al. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypo-

glycemic agents. Arch Intern Med 2003; 163: 728–734.

36. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2008; 49: 831–844.

37. Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K et al. Involvement of the PA28gamma-dependent pathway in insulin resistance induced by he-

patitis C virus core protein. J Virol 2007; 81: 1727–1735.

38. Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Gastroenterology 2005; 128: 636–641.

39. Fabris P, Floreani A, Tositti G et al. Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepa-

titis C before and after interferon therapy. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 549–558.

doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.

<http://int4.lf1.cuni.cz>

e-mail: bruha@cesnet.cz

Doručeno do redakce: 6. 5. 2013

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvek:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Perušičová J.

Diabetes mellitus a doplňky stravy. Průvodce pro každodenní praxi.

Praha: Maxdorf 2013. Počet stran 120. ISBN 978-80-7345-337-4.