

**Mendelova univerzita v Brně**  
Zahradnická fakulta v Lednici  
Ústav Vinařství a vinohradnictví

---



## **Škodlivé účinky konzumace alkoholu na játra a jejich funkci**

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce:  
doc. Ing. Jiří Sochor, Ph.D.

Vypracovala:  
Kamila Šlorová

**Lednice 2015**



# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Zpracovatelka: **Kamila Šlorová**

Studijní program: Zahradnické inženýrství

Obor: Vinohradnictví a vinařství

Název tématu: **Škodlivé účinky konzumace alkoholu na játra a jejich funkci**

Rozsah práce: minimální rozsah 35 stran

Zásady pro vypracování:

1. Prostudujte odbornou literaturu zabývající se problematikou nadměrné konzumace alkoholu a jeho vlivem na játra.
2. Popište játra a jejich funkci. Popište nemoci související s konzumací alkoholu ve vztahu k játrům.
3. Rešeršním způsobem zpracujte studie zabývající se problematikou ovlivnění funkce jater ve vztahu ke konzumaci alkoholu.
4. Uveďte doporučení a léčbu ve vztahu k této problematice.



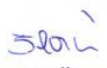
Seznam odborné literatury:

1. IRVINE, K. – FAGAN, K. – KUMAR, S. Assessment of alcohol histories obtained from patients with liver disease: Opportunities to improve early intervention. [online]. 2013. URL: <http://://WOS:000324106900130>.
2. BRAUN, F. – GUNTHER, R. – BECKER, T. Liver transplantation for patients with alcohol-induced cirrhosis. [online]. 2013. URL: <http://://WOS:000323348200084>.
3. MISHRA, A. – TRIMBLE, G. – ZHENG, L. Mortality associated with alcohol-related liver disease. [online]. 2013. URL: <http://://WOS:000323375800004>.
4. OHGUCHI, S. – MORIYA, A. – IWASAKI, Y. Risk Factors for Fatty Liver in Japanese Men With Light to Moderate Alcohol Consumption. [online]. 2013. URL: <http://://WOS:000322997205607>.


Datum zadání bakalářské práce: prosinec 2013

Termín odevzdání bakalářské práce: duben 2015

L. S.

  
**Kamila Šlorová**  
Autorka práce



  
**Ing. Jiří Sochor, Ph.D.**  
Vedoucí práce

  
**Ing. Mojmír Baroň, Ph.D.**  
Vedoucí ústavu

  
**doc. Ing. Robert Pokluda, Ph.D.**  
Děkan ZF MENDELU

## **Čestné prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem tuto práci: **Nepříznivé účinky konzumace alkoholu na játra a jejich funkci** vypracovala samostatně a veškeré použité prameny a informace jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Souhlasím, aby moje práce byla zveřejněna v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách ve znění pozdějších předpisů, a v souladu s platnou *Směrnicí o zveřejňování vysokoškolských závěrečných prací*.

Jsem si vědoma, že se na moji práci vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., autorský zákon, a že Mendelova univerzita v Brně má právo na uzavření licenční smlouvy a užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 Autorského zákona.

Dále se zavazuji, že před sepsáním licenční smlouvy o využití díla jinou osobou (subjektem) si vyžádám písemné stanovisko univerzity o tom, že předmětná licenční smlouva není v rozporu s oprávněnými zájmy univerzity, a zavazuji se uhradit případný příspěvek na úhradu nákladů spojených se vznikem díla, a to až do jejich skutečné výše.

V Lednici, dne:

.....

**Poděkování:**

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce doc. Ing. Jiřímu Sochorovi, Ph.D. za vstřícnost, trpělivost a pomoc při psaní bakalářské práce. Také bych ráda poděkovala rodině a kamarádce Magdaleně za jejich podporu.

***„Dobré víno je dobrý přítel, když s ním dovedeme zacházet.“***

*(William Shakespeare)*

## Obsah

1. Úvod.....	9
2. Cíl práce.....	10
3. Popis jater, jejich funkce a základních onemocnění... ..	11
3.1 Popis orgánu játra.....	11
3.2 Nejčastější jaterní nemoci.....	13
4. Alkohol.....	17
5. Klinické studie související s vlivem alkoholu na játra.....	19
5.1 Úmrtnost spojená s konzumací alkoholu.....	19
5.2 Nemoci spojené s konzumací alkoholu.....	23
5.3 Vliv konzumace alkoholu na organismus.....	26
6. Doporučení a léčba alkoholem poškozených jater.....	28
6.1 Transplantace.....	28
6.2 Abstinence.....	30
6.3 Nové možnosti léčby.....	32
7. Vyšetřovací metody.....	39
7.1 Jaterní biopsie.....	40
7.2 Laparoskopie.....	41
8. Závěr.....	42
9. Souhrn.....	44
Summary.....	45
10. Seznam použité literatury.....	46

## Seznam obrázků v textu:

<b>Obr. 1:</b> Zadní pohled na játra.....	12
<b>Obr. 2:</b> Porovnání zdravých jater a cirhózy.....	15
<b>Obr. 3:</b> Cirhóza jater.....	15



# 1. Úvod

V dnešní době plné náporu, napětí a povinností lidé zapomínají věnovat dostatečné množství svého drahocenného času odpočinku, jako odreagování od každodenního stresu pak sahají po sklence či lahvi alkoholu. Bohužel s rostoucími požadavky okolí na každého z nás roste také spotřeba alkoholu ve světě, a to velice nebezpečným tempem. Alkohol je dnes velmi dostupnou a oblíbenou drogou, užívanou v hojném množství dokonce i mladistvými. Hlavně díky nesmyslnému faktu, že kdo nepije, se ve společnosti nebaví, nemůžeme se divit tomu, že hranice průměrného věku osob závislých na alkoholu nemile klesá.

S rostoucí spotřebou alkoholu se zvyšuje také počet osob trpících na poškození jater jeho vlivem, což je obrovská zátěž pro zdravotnictví a hlavně pro lidstvo samotné. Alkohol je legální, lehce dostupnou drogou, zodpovědnou za celou řadu negativních jevů, jako je kriminalita, rozvodovost, sekundární chronická až smrtelná onemocnění, z nich nejčastější je jaterní cirhóza. Jde o chronický proces, při kterém dochází k nekróze a tvrdnutí jater, způsobených přeměnou vitální jaterní tkáně na tuhou, nepotřebnou a jizevnatou hmotu. Celý proces probíhá nepozorovaně, protože játra nebolí.

Lidská nerozvážnost mnohdy zachází až tak daleko, že je jedinou možnou záchranou před jistou smrtí pouze transplantace jater, a to i přes to, že by člověku k plnohodnotnému životu stačila pouhá pětina tohoto orgánu, jehož regenerační schopnost je fascinující - játra dokáží během týdnů až měsíců dorůst z pouhé čtvrtiny jaterní tkáně do původního stavu. Alkoholismus je pro společnost ekonomickou přítěží, hlavně od doby nákladné transplantace jater.

## **2. Cíl práce**

Cílem mé práce bylo zhodnotit problematiku spojenou s nadměrnou konzumací alkoholu a jeho vlivem na játra. Popsat čtenáři orgán játra a jeho vlastnosti, nemoci spojené s alkoholismem a možnosti léčby. Ve druhé části mé práce byly prostřednictvím klinických studií shrnuty poznatky a fakta o alkoholem způsobených nemocech, míře alkoholismu ve světě, abstinenci, transplantaci jater a léčebných metodách.

### 3. Popis jater, jejich funkce a základních onemocnění

#### 3.1 Popis orgánu játra

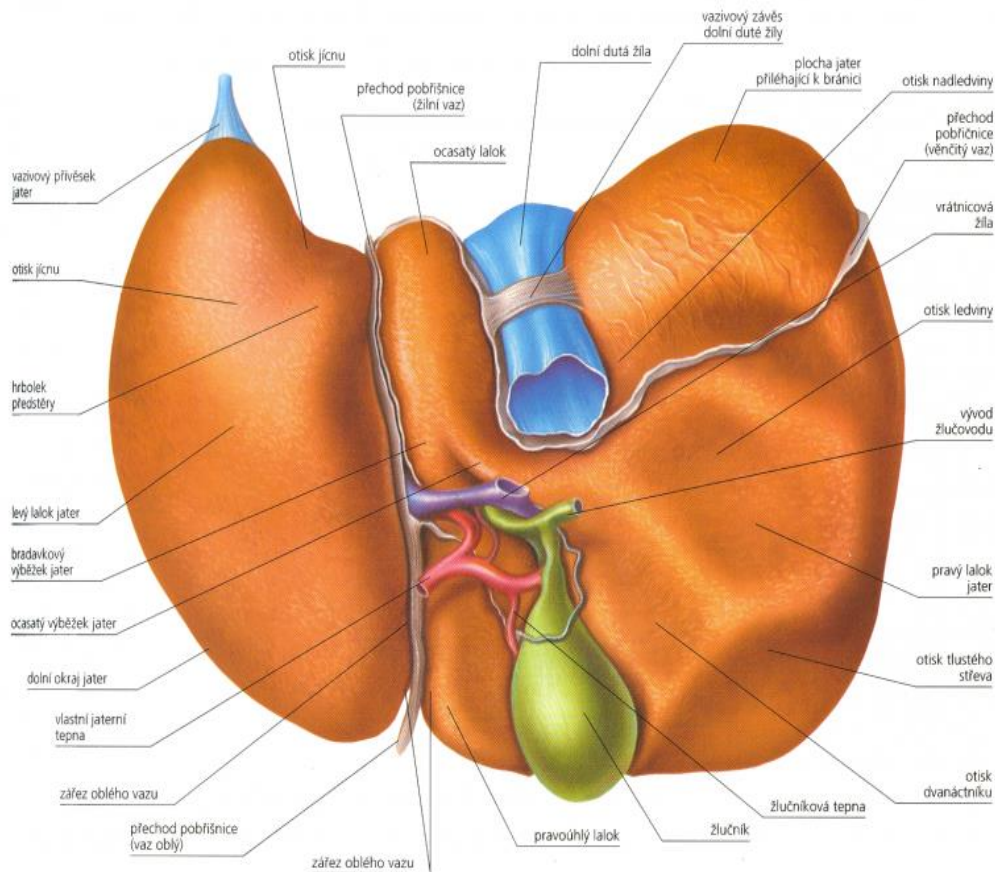
Játra (*hepar*) představují největší žlázu lidského organismu, probíhají v nich složité biochemické pochody spojené s výměnou všech tělesných látek a jsou zdrojem energie potřebné k zachování životních dějů. Váží kolem 1,5 kg a slouží také jako rezervoár krve – může být do nich odčerpáno až 20 %, a to buď krve funkční, nebo zásobní. Jsou uložena spolu se žlučníkem pod pravým žeberním obloukem, který je chrání před úrazem. Játra jsou nepárovým orgánem a dělí se na dva laloky, pravý a levý; pravý lalok (*lobus dexter*) je v dospělosti asi šestkrát objemnější než levý (*lobus sinister*). Jsou tvořeny množstvím maličkých jaterních lalůčků, které jsou tvořeny jaterními buňkami uspořádaných kolem centrální žíly. (STROBEL, 2012)

Do jater vstupují příčnou rýhou (*jaterním hilusem*) tepny s okysličenou krví, nervy a mohutná vrátnicová žíla, která vede krev ze střev - ta obsahuje natrávené živiny vstřebané stěnou střevní. V jaterní buňce se tyto živiny zpracují na látky nezbytné pro výživu a stavbu nových tělesných buněk a jsou dále vedeny jaterními žilami do dolní duté žíly, do srdce a celého oběhu. Jaterní tepny zásobují tento intenzivně pracující orgán kyslíkem.

Vlastní tkáň jater tvoří především jaterní buňky, které neustále tvoří žluč. Ta je nezbytná pro vstřebávání vitaminů D, E a štěpení tuků. Je tvořena žlučovými solemi a žlučovými barvivy, jež jsou produktem rozpadu červených krvinek, cholesterolu a lecitinu. Žluč se poté dostává do jemných žlučvodů, které se vzájemně spojují v silnější žlučové cesty tvořící společný žlučvod. Na ten navazuje jako přívěsek asi 10 cm dlouhý a asi 3 cm široký žlučník, do kterého se ukládá přebytečná žluč. Žlučvod dále přechází do dvanáctníku a je opatřen svěračem. (CHOPRA, 2006)

V játrech vznikají steroidní látky, tzv. žlučové kyseliny, které se žlučí dostávají do střeva, kde umožňují trávení tuků enzymem slinivky břišní lipázou. Žlučové kyseliny jsou ve vodě rozpustné látky, které vznikly jako konečné produkty metabolismu cholesterolu. Do žluči jsou vylučované konjugované

s glycinem nebo taurinem a emulgují tuky na malé částičky, které jsou poté lipázou rozloženy na absorbovatelnou formu – glycerol a mastné kyseliny. (HOFMANN, 1999)



**Obr. 1: Zadní pohled na játra (PECHOVÁ, 1996)**

Játra jsou nejdůležitějším orgánem metabolismu a řídí více než 500 chemických reakcí. Při trávení se bílkoviny, sacharidy i tuky jsou nejprve rozštěpeny na jednodušší složky, poté jsou vstřebány ve střevě a jsou vedeny vrátnicovou žilou do jater, kde jsou syntetizovány na nové bílkoviny, sacharidy a tuky. Jsou buď ukládány do zásob, anebo vylučovány do krevního oběhu k dalšímu použití. (CHOPRA, 2006)

### Hlavní procesy probíhající v játrech:

- Sacharidy jsou krví transportovány jako glukóza, poté jsou játry uložena jako glykogen. Při poklesu hladiny glukózy v krvi nebo při náhlém zvýšení energie játra naopak uvolňují glukózu do krve.
- Játra štěpí nadbytečné aminokyseliny tvořící bílkoviny a mění vzniklý amoniak na močovinu.
- Pokud přijímaná strava obsahuje nedostatek sacharidů k pokrytí energetické potřeby, tukové zásoby jsou játry štěpeny na ketony, které poté produkují teplo a energii.
- Přirozeně vytvořený cholesterol je důležitý pro tvorbu žluči a hormonů, jako je kortizol a progesteron.
- V játrech je uloženo takové množství minerálů (železo, měď) a vitamínů (A, B 12 a D), které odpovídá požadavkům těla na jeden rok.
- Játra rozkládají staré červené krvinky a používají některé z jejich složky pro tvorbu žlučových barviv. Tvoří také protrombin a heparin, což jsou bílkoviny ovlivňující srážlivost krve. (ABRAHAMS, 2014)

### 3.2 Nejčastější jaterní nemoci:

Navzdory tomu, že jsou játra po každém jídle zaplavována škodlivými látkami, jaterní buňky jsou neustále schopny detoxikačního a metabolického výkonu, aniž by byly poškozeny. Přesto však onemocnění jater a žlučníku nepatří mezi vzácná, a průběhem, který se snadno stává chronickým, stejně jako většinou dlouhodobým léčením, jsou jedním z nejzávažnějších lékařských a sociálních problémů. Hlavní příčinu jaterních chorob mají, na prvním místě, infekční choroby, podvýživa a také alkoholismus. (STROBEL, 2012)

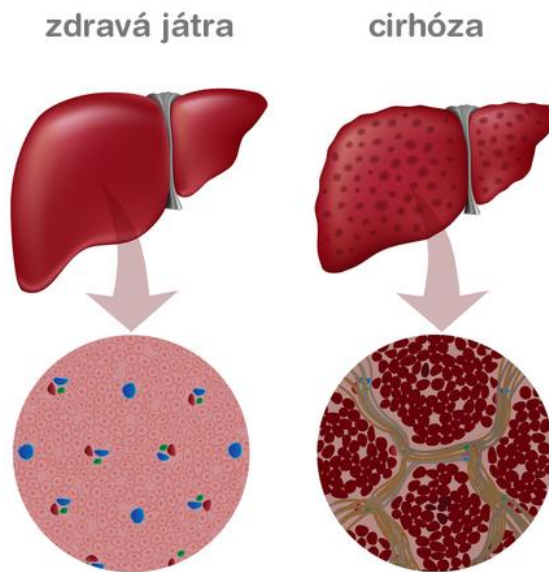
K nejčastějším infekčním chorobám patří **virová hepatitida** (*infekční žloutenka*). Základním rysem virových infekcí jater je fakt, že způsobují zánět jaterní tkáně - hepatitidu. Rozlišujeme hepatitidu A (HAV) a hepatitidu B (HBV). HAV vede k poškození jater jen zcela výjimečně,

přenášena je nejčastěji trávicím ústrojím – infikovanými potravinami a je také známá pod názvem „nemoc špinavých rukou“. HBV je přenášena injekcemi nebo pohlavním stykem. Možný je také přenos při porodu z matky na dítě. Není-li chronická hepatitida B včas rozpoznána a léčena, vede po 10–20 letech trvání k cirhóze jater. Virus B je virus sériové žloutenky s inkubační dobou 2-6 měsíců. Rozdíl mezi virem A a B je ten, že virus A je v krvi 2-3 týdny před příznaky žloutenky a zůstává v krvi pravděpodobně ještě asi týden po jejím začátku. Virus B je v krvi během inkubace i po ní a může v krvi přežívat i 5 let po zdánlivém vyléčení. (KÜNZEL, 1990)

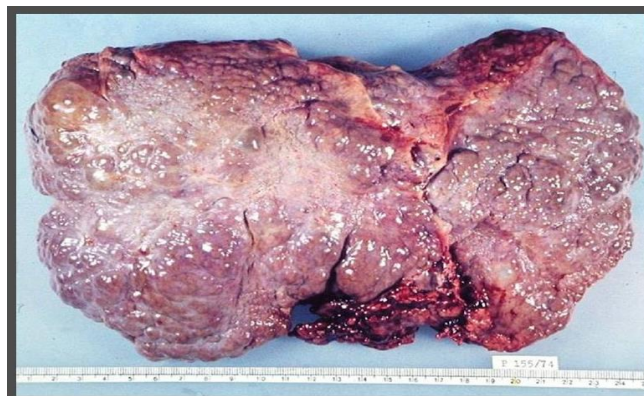
Chronická hepatitida C (HCV) má jen minimální příznaky, virus poškozují játra postupně a s postupujícím zánikem jaterních buněk se objevují stále výraznější příznaky cirhózy jater. HCV se přenáší krví, z matky na plod a také pohlavním stykem. Dnes je nejčastější příčinou infekce půjčováním jehel mezi narkomany. (NGUI *et al.*, 2015)

Autoimunitní hepatitida: Hlavní příčinou není virová infekce, ale porucha imunity. Imunitní buňky rozeznávají vlastní jaterní buňky jako cizí. Nemoc zasahuje nejčastěji ženy středního věku a mladé dívky. Jako příznaky se často vyskytují zvýšená únava a bolest v pravém podžebří. Diagnóza je postavena na současném výskytu zvýšení jaterních enzymů v krvi (ALT, AST), dále na přítomnosti tzv. autoprotilátek (nejčastěji proti buněčnému jádru, ANA) a na vysoké koncentraci gamaglobulinů, které produkují aktivované imunitní buňky - lymfocyty. (ŠPERL, 2010)

**Jaterní cirhóza** je výsledkem chronického poškození jater. Nejčastější příčinou je alkohol, již výše uvedené hepatitidy, hromadění žluči a krve v játrech, otravy, nepostačující, špatná výživa a jaterní nekrózy. Díky mechanickému hromadění krve a změně ve složení krevních bílkovin se u nemocného rozvíjí rozsáhlý ascies (břišní vodnatelnost). Porušená funkce jater je také příčinou snížené syntézy fibrinu nutného pro srážení krve. Dochází tedy proto velmi často ke krvácení do kůže. Zvyšuje se koncentrace žlučových barviv v krvi (žloutenka). Diagnóza cirhózy jater se stanoví buď prohlédnutím břišní dutiny (laparotomie), nebo biopsií s histologickým vyšetřením. (HALUZÍK, 2012).



**Obr. 2: Porovnání zdravých jater a cirhózy** (Kalins, 2014)



**Obr. 3: Cirhóza jater** (Soukup, 2015)

**Nealkoholová steatóza** (NAFLD) postihuje 10-24% celkové populace, až 75% obézních osob a asi 50% diabetiků. Jedná se o nahromadění vysokého množství tuku v játrech. Jde o nejběžnější jaterní chorobu v západních zemích, která není způsobena alkoholem. (ANGULO *et al.*, 2014)

Velmi závažné je **toxické poškození jater**, ke kterému dochází při předávkování léky, otravou houbami anebo chemikáliemi. Při vážných

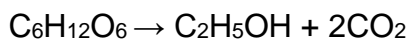
otravách je nutná transplantace jater. Speciální skupinu onemocnění tvoří **metabolické poruchy**. Nejznámější z nich je hemochromatóza, při které dochází ke zvýšenému vstřebávání železa do organismu a jeho následné ukládání, nejčastěji do jater, a dochází tak k poškození jejich funkcí. Mezi metabolické poruchy můžeme také zařadit porfyrie a Wilsonovu chorobu, která je zodpovědná za zvýšené ukládání mědi. K nezanedbatelným jaterním onemocněním patří nádorová onemocnění - adenomy a hemangiomy. Hepatocelulární karcinom, který vzniká v souvislosti s hepatitidou C a jaterní cirhózou bývá z primárních nádorů nejhojnější. Lidé chronicky zatěžující játra toxickými látkami (léky, alkohol, drogy) a lidé s nižší úrovní hygieny trpí jaterními nemocemi nejčastěji. (Filip, 2002)



## 4. Alkohol

Nadměrné pití je definováno jako spotřeba alkoholu, která se rovná nebo je vyšší než 80 g čistého alkoholu za den po dobu alespoň 10 let. (RODRIGUE *et al.*, 2013)

Chemická značka ethanolu (alkoholu) je C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Jde tedy o molekulu složenou z nevinných prvků, jako je uhlík, vodík a kyslík. Svůj název má z arabského slova al-ka-hal, což znamená zvláštní, jemnou látku. Jde o bezbarvou kapalinu s ostrou vůní, která je snadno zápalná a je proto řazena mezi hořlaviny 1. třídy. Látku je lidstvu známa od starověku, stejně tak jako problémy s jeho nadužíváním. Největší část produkce ethanolu se připravuje z jednoduchých sacharidů alkoholovým kvašením působením kvasinek, hlavně různých šlechtěných kmenů druhu *Saccharomyces cerevisiae*. Kvasinky obsahují enzymy, díky nimž mění rostlinné sacharidy na ethanol a oxid uhličitý za vzniku tepla a energie. (BIGELOW *et al.*, 2006)



Glukosa → Ethanol + Oxid uhličitý

Nejznámějším použitím ethanolu je výroba alkoholických nápojů, dále se využívá pro zlepšení výkonu spalovacích motorů přidáním do pohonných hmot. V lékařství je využíván jako rozpouštědlo (např. jódu), dále je využíván jako dezinfekce neporaněné kůže, při výrobě voňavek a čisticích prostředků (např. Okena). V chemickém průmyslu je využíván při výrobě dalších organických sloučenin, jako je například kyselina octová, ethylacetát aj. (BIGELOW *et al.*, 2006)

Nadměrné užívání alkoholu má obrovský dopad na organismus, na psychický i fyzický výkon a na sociální jednání. Sliznicí trávicí trubice je alkohol relativně dobře vstřebáván a je veden portálním oběhem až do jater. Játra dokáží v menších dávkách alkohol detoxikovat a dokonce jsou schopna jej využít i k získání energie, ale pouze v případě, že není alkohol vstřebáván

příliš často nebo ve vysokých koncentracích. Vliv alkoholu na játra se neliší od otravy jinými nebezpečnými jaterními jedy. Jako první odumírají jednotlivé jaterní buňky, tukově zdegenerují a jsou nahrazeny vazivem, čím se snižuje počet aktivních jaterních buněk. Játra jsou nejdříve schopna tyto výpadky kompenzovat. Pokud se ovšem alkohol dodává i nadále, pak je stále menší počet jaterních buněk vystaven rostoucímu množství jedu. Tím pádem je stále více buněk nahrazováno tuhým vazivem a dochází tak k těžkému chronickému poškození a tvrdnutí jater zvané jako cirhóza podmíněná alkoholem. (KUNDA 2014)

## 5. Klinické studie související s vlivem alkoholu na játra

### 5.1 Úmrtnost spojená s konzumací alkoholu

Vědci z ústavu veřejného zdravotnictví v Anglii (MACKENBACH *et al.*, 2015) zkoumali vývoj nerovnosti předčasných 3,2 milionu úmrtí. Studie byly prováděny ve 13 evropských zemích, jako například ve Švédsku, Dánsku, Belgii, Španělsku aj. Zjistili, že v posledních desetiletích 20. století se rapidně zvýšil rozdíl v úmrtnosti mezi horní a nižší socioekonomickou skupinou. Průzkum byl prováděn u mužů a žen ve věku 30-74 let. Předčasná úmrtnost se zvýšila u většiny populace na severu, západě a východě Evropy. Příčina úmrtnosti vzrostla hlavně kvůli kouření (rakovina plic), nadměrné konzumaci alkoholu (cirhóza jater) a v neposlední řadě kvůli kardiovaskulárním chorobám a rakovině.

Korejská univerzita zhodnotila úmrtnosti (MR) v Koreji v letech od 2000 až 2009. Analyzované údaje poskytlo centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (KCDC) a asociace veřejného zdraví Korea (KPHA). Spotřeba alkoholu související s jaterními nemocemi (ALD) v Koreji podstatně vzrostla, podle statistik asociace sdružující korejské výrobce alkoholu vypili Korejci v roce 2006 více než 3 miliardy litrů soju (destilát z rýže nebo ječmene), piva a dalších alkoholických nápojů. Úmrtnost vlivem jaterních onemocnění byla podstatně vyšší u mužů než u žen, a to hlavně u mužů starších 40 let. Nejrizikovější skupinou jsou tedy muži, dále studenti a nezaměstnaní. Porovnání celkového úmrtí bylo následující: cirhóza jater vzrostla z 16,3 % (rok 2000) na 78,1 % (rok 2009), fibróza jater a skleróza se významně snížily z celých 43,3 % (rok 2000) na 3,3 % (2009). Dle vysoké úmrtnosti v Koreji lze usoudit, že nemoci jater způsobené alkoholem jsou jedny z nejzávažnějších onemocnění. (BANG *et al.*, 2015)

Oddělení medicíny Univerzity Massachusetts šetřilo jaterní onemocnění způsobené alkoholem (ALD), které je řazeno mezi hlavní příčiny úmrtí obyvatelstva na celém světě po celá desetiletí. U ALD byla zjištěna zvýšená

úroveň bakteriálního endotoxinu v portálním oběhu, což může hrát významnou roli střevních toxinů u ALD. Konzumace alkoholu může narušit střevní epiteliální bariéru a mít za následek zvýšenou střevní propustnost, která je stále více vnímaná jako hlavní faktor u ALD. (SZABO, 2015)

Australští badatelé představili svůj výzkum ohledně základních příčin rakoviny jater a úmrtní na jaterní cirhózu. Díky lékařským statistikám přišli k závěru, že ty to dvě nemoci vedou ročně k 1 750 000 úmrtí. Virová hepatitida způsobila dvě třetiny těchto úmrtí, což je srovnatelné například s HIV, tuberkulózou nebo malárií. Hepatitida B a C jsou zodpovědné za 71 % úmrtí na rakovinu jater, hepatitida C způsobuje větší počet úmrtí v USA a západní Evropě, hepatitida B zase v Číně a Indii. Sám alkohol je zodpovědný za 25 % všech úmrtí způsobených rakovinou jater a cirhózou. Údaje vypovídají o tom, že řešení globální zátěže, zejména tedy chronické virové hepatitidy, by byl zásadní krok k řešení hlavní příčiny zbytečných úmrtí po celém světě. (COWIE *et al.*, 2013)

Ve studii zaměřené na účinky triterpenoidů u *Schisandra chinensis* (Klanoprašky čínské) na oxidační stres v alkoholem indukovaných játrech u krys bylo zjištěno, že alkohol hraje klíčovou roli ve vývoji jaterního onemocnění. Indukovaný oxidativní stres se vlivem alkoholu u krys nacházel v různých orgánech, včetně jater. Porucha jaterních funkcí a histologické změny vyplývají právě ze spotřeby alkoholu a jsou zlepšeny působením triterpenoidů. Vědci dospěli k závěru, že se zvýšila hladina exprese hemu oxygenázy-1 (HO-1) a zároveň byla inhibována indukce cytochromu P-450 v jaterních mikrosomech. Jejich zjištění značí, že triterpenoidy z *Schisandra chinensis* můžou chránit játra indukované alkoholem a zmírnit tak i oxidační stres. (LI *et al.*, 2015)

Skupina vědců, pod vedením doktora D. W. Lachenmeiera, (LACHENMEIER *et al.*, 2014) se zajímala o vliv neregistrovaného alkoholu na jaterní cirhózu a s ní spojenou úmrtností. Neregistrovaný alkohol zahrnuje všechn nezákonně distribuovaný alkohol. Do této skupiny patří jak domácí alkohol, tak alkohol potřebný pro výrobu např. kosmetiky. Nejvyšší zaznamenaná konzumace neregistrovaného alkoholu se vyskytuje ve východní Evropě a některé z jejích zemí mají více než proporcionální jaterní úmrtnost.

I když chemické kontroly většinou nejsou schopny prokázat, že nezaznamenaný alkohol obsahuje kontaminující látky nad toxikologickými prahy, pravidelně obsahují nelegálně vyrobené lihoviny vyšší podíl alkoholu (nad 45 % objemu). Vědci dospěli k závěru, že díky neexistujícím důkazům o nelegálně vyrobeném alkoholu, je s vysokou úmrtností obyvatelstva na jaterní cirhózu mohou spojovat pouze domněnky.

Oddělení gastroenterologie v Anglii shromáždilo fakta o stále rostoucí úmrtnosti s alkoholem spojenými nemocemi jater (ALD). Jednalo se o retrospektivní studie mezi lednem 2006 až 2011. V průběhu sledovaného období bylo ve fakultní nemocnici v jihovýchodní Anglii kvůli ALD celkem 294 hospitalizací, z toho 33 % pacientů bylo kvůli ALD hospitalizováno poprvé, zbylých 67 % nikoliv. 69 % z toho byli muži (201/294), 31 % (93/294) byly ženy. Průměrný věk žen a mužů byl okolo 50 let. Každý rok došlo k nárůstu počtu hospitalizací v souvislosti s ALD: v roce 2006 o 40 % (116/294), v roce 2007 o 45 % (133/294), v roce 2008 o 59 % (172/294), v roce 2009 o 59 % (171/294), v roce 2010 o 66 % (193/294) a v roce 2011 o 68 % (201/294). Celková nemocniční mortalita byla 33 % (96/294). Zvýšení počtu hospitalizací zejména s akutním chronickým selháním jater je spojeno s vysokou mortalitou a také s multiorgánovým selháním. Jde také o jistou zátěž pro zdravotní služby. Pro zmírnění úmrtnosti by mělo být prioritou povědomí o stále rostoucích závislostech na alkoholu a jejich důsledcích. (SHAH *et al.*, 2014)

Londýnská lektorka hepatologie Danielle Fullwood napsala článek, jehož cílem bylo prozkoumat etapy spojené s nemocemi jater podmíněných alkoholem, abstinencí a potřebnou péčí o pacienta se závislostí. Mezi tři hlavní příčiny jaterního onemocnění patří vedle virové hepatitidy a obezity také konzumace alkoholu. Pochopení metabolismu alkoholu je velmi důležité pro pochopení toho, proč dochází v důsledku příjmu alkoholu k onemocnění. Tělo nemůže alkohol ukládat, a proto je metabolizován. Ethanol se nejdříve oxiduje enzymem alkoholdehydrogenázou na acetaldehyd (ten je více než desetkrát toxičtější než ethanol a nese zodpovědnost za tzv. „kocovinu“). Acetaldehyd se vlivem enzymu aldehyddehydrogenázy mění na kyselinu

octovou, která se poté zapojuje do klasického buněčného metabolismu přes acetylkoenzym. Vzniká oxid uhličitý, voda a energie. (FULLWOOD, 2014)

Přes 13 000 praktických lékařů z 6 evropských zemí hodnotilo alkoholovou závislost, která způsobuje vysokou zdravotní zátěž pro Evropu. Studie byla provedena dle poznatků 13 003 praktických lékařů a jejich 9 098 lékařských posudků. Výsledek není nijak překvapující – pacienti se závislostí na alkoholu jsou většinou starší 40 let, často trpí hypertenzí a jaterními nemocemi a sociálně se nachází na okraji společnosti. (REHM *et al.*, 2015)

Nadměrné užívání alkoholu je ve Spojených státech zodpovědné za 800 000 úmrtí ročně. Avšak přesná příčina úmrtí v souvislosti s nadměrným užíváním alkoholu nebyla zcela prozkoumána. Pro posouzení dopadu alkoholického onemocnění jater na úmrtnost bylo použito 8 306 starších dat ze státních zdravotnických organizací, jež obsahovaly podrobný zdravotní stav, věk, rasu a pohlaví hodnocených osob. Všechny osoby byly zařazeny mezi pijáky právě proto, že požily více než 30 g alkoholu denně. Bylo zjištěno, že i přes zvyšování výskytu cévních rizikových faktorů, jako je kouření, inzulinová rezistence a hypertenze, se jako nejčastější příčina úmrtí pro osoby závislé na alkoholu jeví právě onemocnění jater vlivem alkoholu. (TRIMBLE *et al.*, 2013)

Doktor Kevin J. Fagan napsal studii o statistikách získaných od pacientů s onemocněním jater vlivem alkoholu (FAGAN *et al.*, 2013). Zmínil, že alkohol je důležitou morbidní příčinou poškození jater u pacientů léčených na jaterní nemoci. Usoudil tedy jako nezbytné provést hodnocení a dokumentaci konzumace alkoholu. Ke stanovení dokumentace konzumace alkoholu u 84 pacientů byl použit strukturovaný dotazník, díky němuž se dalších 27 pacientů přiznalo k užívání riskantního množství alkoholu. Pracoval tedy s fakty, že 90 % tázaných pacientů trpí alkoholovou závislostí. Tahle zjištění mají zásadní význam pro léčbu pacienta. Využití dotazníku praktickými a nemocničními lékaři by mohlo zlepšit detekci nebezpečného užívání alkoholu a umožnit dřívější zásah.

Obrovské riziko výskytu jaterní choroby nastává tehdy, je-li denně spotřebováno více než osm jednotek alkoholu po dobu deseti let u mužů, tři jednotky denně u žen. Ženy mají vyšší riziko poškození jater v souvislosti s alkoholem, než muži. Jednou z hypotéz je, že ženy mají nižší úroveň aktivity alkoholdehydrogenázy (ADH), alkohol je tím pádem mnohem pomaleji metabolizován na acetaldehyd. Také druh alkoholu může ovlivnit riziko – studie 30 000 dobrovolníků užívajících alkohol potvrdila to, že u těch, kteří pili víno, je méně pravděpodobné onemocnění než u těch, kteří pili pivo nebo lihoviny. Mnoho lidí po celém světě doporučené denní množství alkoholu překračuje, výsledkem je stále stoupající alkoholismus. Pokud játra nebyla vlivem alkoholu významně poškozena, je doporučována abstinence, díky níž se játra mohou zregenerovat a zajistit tak zlepšení jejich funkcí. (FULLWOOD, 2014)

Američtí vědci shrnuli z preklinických studií poznatky o patogenezi alkoholem indukovaných játrech. Nadměrná konzumace alkoholu představuje pro lidstvo značné zdravotní riziko. Celá řada morfologických a funkčních změn přispívá k jaternímu poškození vyvolaného nadměrným pitím. Mezi největší rizika patří poškození bílkovin a lipidů, narušení proteolýzy a autofagie, změny v metabolismu methioninu a odchylky v metabolické signalizaci, které způsobují nefunkční genovou expresi. Tyto změny nakonec vedou k některým závažným jaterním nemocem, včetně alkoholické hepatitidy a fibrózy. Alkoholismus navíc přispívá k imunitní dysfunkci a tím pádem se můžou lehce projevit virové infekce. (NEUMAN *et al.*, 2013)

## 5.2 Nemoci spojené s konzumací alkoholu

Ústav pro játra a zdraví trávicí soustavy (MEHTA *et al.*, 2015) zjistil, že systémový zánět je spojen se zvýšenou odolností intrahepatální rezistence s úmrtností související s akutním chronickým selháním jater. Akutní chronické selhání jater (ACLF) je charakterizováno prudkým zhoršením cirhózy jater, systémovým zánětem a multiorgánovým selháním. Zánět je také klíčem k patobiologii portální hypersenze. Hlavním cílem této studie bylo definovat vztah mezi systémovou a jaterní hemodynamikou u pacientů s ACLF.

Testováno bylo 60 pacientů s jaterní cirhózou po dobu 3 měsíců - 27 pacientů se stabilní cirhózou (SC), 14 pacientů s akutní dekompenzací bez ACLF (AD) a 19 pacientů s ACLF. Měřena byla plasma noradrenalinu, profil cytokinů, dusičnanů a hladina malondialdehydu. Tříměsíční úmrtnost byla následující: SC – 0 %, AD – 14 % a ACLF – 47,2 %. Střední arteriální tlak byl nejnižší ve skupině ACLF. Poruchy v systémové a jaterní hemodynamice u pacientů s ACLF jsou spojeny s dysregulovaným zánětem a multiorgánovým selháním. Tyto abnormality způsobují výše zmíněnou vysokou úmrtnost u pacientů s ACLF. (MEHTA *et al.*, 2015)

Skupina vědců z Německa (MUELLER *et al.*, 2014) zkoumala následky konzumace alkoholu. Alkoholické onemocnění jater (ALD) může být buď samostatně, nebo ve spojení například s obezitou nebo virovou hepatitidou, hlavní příčinou onemocnění jater. V Německu a Spojených státech je chronická konzumace alkoholu odpovědná za více než 50 % chronických jaterních nemocí. Léčba ALD způsobuje mimo jiné také obrovské náklady pro systém zdravotní péče. Čína zaznamenala v současné době nárůst o 40 % roční spotřeby alkoholu na obyvatele v závislosti na regionu, a proto také došlo k obrovskému nárůstu zdravotních problémů s tím spojených. Počet úmrtí v souvislosti s alkoholem lze kvůli nepřesným informacím o skutečné konzumaci alkoholu jen obtížně spočítat. Spotřeba 20 až 30 g ethanolu denně zvyšuje riziko vzniku jaterní cirhózy. Ve Spojených státech a Německu je tím pádem ohroženo 5 % z celkového počtu obyvatel, v Koreji dokonce 7%. Jaterní cirhóza představuje v Evropě více 170 000 úmrtí ročně. Včasná a přesná diagnostika ALD, hlavně fibrózy je velmi důležitá, neboť pacienti mohou mít příležitost řídit progresi onemocnění díky změně životního stylu, vyhýbání se alkoholu a jiným potencionálně škodlivým faktorům, jako je např. obezita.

Ústav biomedicínských, metabolických a neuronových věd v Itálii zkoumal zkrácení telomer (koncových částí chromozomů) jako genetický rizikový faktor u jaterní cirhózy. Cirhóza je hlavní komplikací chronického jaterního onemocnění vedoucího ke zhoršení jaterních funkcí a je také hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj rakoviny jater. Jedinou možnou léčbou u této fáze je jen transplantace jater. Patogeneze jaterní cirhózy není zatím



zcela objasněna. K faktorům běžně vedoucím k jaterním nemocem, jako je například virová hepatitida, patří hlavně konzumace alkoholu. V posledních letech několik studií potvrdilo, že zkrácení telomer může představovat geneticky rizikový faktor pro rozvoj cirhózy. Výzkum byl prováděn u jednovaječných dvojčat z různých etnických skupin. (CARULLI, 2015)

Výsledky několika studií na zvířatech ukazují, že podobně jako u lidí, jsou samice hlodavců náchylnější k jaterním nemocem způsobených alkoholem (ALD), než samci. Vědci z Oxfordské univerzity si kladli za cíl zjistit, zda jsou samice myší náchylnější k ALD a prozkoumat možné mechanismy s tím spojené. Samci a samice myší dostali buď dávku ethanolu (6 g/kg tělesné hmotnosti), nebo roztok izokalorické maltózy (1 ml = 1 kcal). Poté byla 12 hodin měřena plazmatická koncentrace alkoholu, markery jaterní steatózy, peroxidace lipidů a metabolismus železa. Výsledky prokázaly, že u obou pohlaví s dávkou ethanolu byly plazmatické koncentrace alkoholu výrazně zvýšeny. S tím byla spojena i akumulace tuků v játrech a zvýšení transamináz v plazmě. U samic byla akumulace tuků asi třikrát vyšší než u samců. Tato data tedy naznačují, že samice myší jsou náchylnější k akutní jaterní steatóze vyvolané alkoholem, než samci. (WAGNERBERGER *et al.*, 2013)

Ústav statistiky a kvantitativních metod zjistil, jaké riziko výskytu rakoviny představuje konzumace alkoholu. Mezi nejvíce rizikové faktory patří hlavně dutina ústní, hltan, jícen, játra, hrtan a další. Pomocí meta – analytického přístupu byl vyšetřen vliv alkoholu u 23 typů rakoviny. Z 572 studií a necelých 500 000 případů rakoviny bylo vyhodnoceno, že riziko rakoviny je několikanásobně vyšší u silných pijáku, než u abstinentů či příležitostných konzumentů – rakovina ústní dutiny a hltanu (5,13), rakovina jícnu (4,95), rakovina hrtanu (2,65), rakovina žaludku (1,21), rakovina žlučníku (2,64) a u rakoviny jater je riziko asi 2,07 krát větší u pijáku, než u abstinentů. Hromadí se také důkazy o tom, že konzumace alkoholu je spojena s některými dalšími druhy rakoviny, jako je například rakovina slinivka nebo prostaty. (BAGNARDI *et al.*, 2015)

Výzkumné centrum pro onemocnění jater Los Angeles, pod vedením profesora Ji Chenga (CHENG, 2014), napsalo článek ohledně patogeneze alkoholem postižených jater. Alkoholem indukované jaterní onemocnění stále více přispívá k rostoucí celosvětové úmrtnosti. Alkoholem indukované ergastoplazma (ER, část cytoplazmy buněk syntetizující bílkoviny), stres a narušení buněčného proteinu homeostázy bylo nedávno stanoveny jako důležité mechanismy přispívající k jaternímu onemocnění. Mezi zjištěné příčiny stresu ER patří acetaldehyd, oxidační stres, vliv jedovatých druhů tuků, inzulinová rezistence, narušení rovnováhy vápníku a nenormální epigenetické modifikace. Význam každé z příčin vyvolaných alkoholem závisí na dávkách, trvání a druhu alkoholu, na genetické dispozici, na faktorech životního prostředí. Nové důkazy naznačují, že dlouhodobá konzumace alkoholu a stres ER se mohou přímo podílet na jaterní karcinogenezi (HCC).

### *5.3 Vliv konzumace alkoholu na organismus*

Jedna z dalších studií hodnotila vliv akutní alkoholové intoxikace střešní stěny u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví. Jejím cílem bylo určit vliv konzumace alkoholu na enterocyty (cylindrické buňky tvořící většinu buněk sliznice střeva). Je známo, že vysoká konzumace alkoholu nejen, že způsobuje mnohá jaterní onemocnění, ale neustále rostoucí spotřeba alkoholu je také stále větším problémem moderní společnosti. Tahle klinická studie zkoumala 15 zdravých dobrovolníků, kteří pili jeden den pouze vodu a druhý den alkohol. Před požitím alkoholu byl odebrán jeden vzorek krve, po požití 5 vzorků za každou hodinu. Po 24 hodinách byl odebrán 1 poslední vzorek krve. Výsledky: Alkohol způsobil významné zvýšení střešního proteinu vázajícího mastné kyseliny (I – FABP), který byl použit jako identifikační znak pro poškození enterocytů a zvýšení jaterního proteinu vázajícího také mastné kyseliny (L – FABP), který byl použit jako identifikační znak pro poškození hepatocytů. Významně vyšší byl také lipopolysacharid, který byl použit jako měřítko translokace. Díky výzkumu je nyní známo, že konzumací alkoholu

jsou poškozovány enterocyty, ale nezdá se, že by byla tímto způsobena endotoxemie. (DE JONG *et al.*, 2015)

Role konzumace alkoholu u steatózy jater nevyvolané alkoholem je stále kontroverzní, ačkoli několik průřezových studií naznačuje příznivý účinek užívání alkoholu na obsah tuku v játrech. Japonští lékaři pozorovali v letech 2004 až 2006 celkem 5 297 osob (3 773 mužů a 1524 žen). Na počátku 31,2 % mužů a 15,4 % žen mělo tuk v játrech. 74,2 % mužů a 28,6 % žen uvedlo, že užívají alkohol v míře 0,1 g až 69,9 g týdně. Při poslední kontrole 13,4 % mužů a 7,8% žen mělo v játrech nově vyvinutý tuk a u 24,2 % mužů a 29,8 % žen bylo prokázáno snížení tuku v játrech. Mírná konzumace alkoholu má tedy pravděpodobně pozitivní účinek ohledně výskytu tuku v játrech. (MORIYA *et al.*, 2013)

Alkohol přímo stimuluje epigenetické změny ve hvězdicových jaterních buňkách (ty se nacházejí v Disseho prostoru mezi sinusoidy a hepatocyty). Alkohol je primární příčinou jaterních chorob a také důležitý faktor v ostatních jaterních onemocněních. Společným rysem progresivního jaterního onemocnění je fibróza, která vyplývá z nadměrného hromadění součástí extracelulárního matrixu (ECM) v játrech. Jaterní hvězdicové buňky (HSC) jsou citlivé na přímou stimulaci alkoholem. HSC procházející transdiferenciací byly inkubovány s ethanolem a byly měřeny epigenetické regulátory. Mechanismy zodpovědné za zaznamenané změny byly zkoumány pomocí čipů a bioinformatické analýzy. Ethanol vyvolal změněné exprese epigenetických regulačních orgánů, svědčících o potenciálu k modulaci struktury chromatinu během HSC transdiferenciace, což má za následek zvýšenou expresi proteinů ECM. (PAGE *et al.*, 2015)

Spotřeba alkoholu vykazuje různé účinky na různé typy imunitních buněk. NKT buňky mají velmi podstatnou roli v regulaci různých typů imunitních odpovědí. Díky pokusu prováděnému u myši bylo zjištěno, že alkohol zvyšuje procento NKT buněk v brzlíku a játrech, ve slezině a krvi nebyla zpozorována žádná změna. (ZHANG *et al.*, 2015)

## 6. Doporučení a léčba alkoholem poškozených jater

MUDr. Iva Hrubá a Doc. MUDr. Petr Hůlek, CSc. z lékařské fakulty v Hradci Králové napsali článek o poškození jater alkoholem. (HRUBÁ *et al.*, 2001) Uvádějí v něm, že mezi nejčastější příčiny jaterního poškození u nás patří právě poškození alkoholem, a to i přes to, že se mu lze lehce vyhnout. Jak je známo, existuje přímá souvislost mezi množstvím zkonsumovaného alkoholu a rozvojem jaterního onemocnění. Mechanismus vzniku poškození jater bohužel není přesně znám. Při léčbě alkoholem poškozených jater je nejdůležitější abstinence, ale také psychický stav pacienta. Nezbytné je sledování pacienta v poradně pro alkoholismus. Pro nutnost ověřovat přístup nemocného k abstinenci od alkoholu by měli být všichni pacienti pravidelně pozorováni hepatologem, v úzké spolupráci s praktickým lékařem.

### 6.1 Transplantace jater:

**Transplantace jater:** (LT), je poslední řešení v konečné fázi jaterního onemocnění. Mezi druhou nejčastější příčinou transplantace jater patří právě alkoholické onemocnění jater. Úmrtnost po transplantaci se díky zdokonalování medicíny stále snižuje – 72,3 % pacientů žije déle než 5 let po operaci, 62,3 % žije déle než 10 let. Mezi hlavní komplikace po jaterní transplantaci patří zejména: žlučové komplikace spojené s přítomností obstrukce žlučových cest, pooperační bakteriální, virové, plísňové nebo parazitární infekce, srdeční komplikace (srdeční selhání nebo arytmie), cévní komplikace včetně krvácení, arteriální nebo žilní trombóza aj. Mezi hlavní faktory ovlivňující přežití patří abstinence vůči alkoholu a tabáku. Konzumace alkoholu zvyšuje riziko pooperační morbidit až trojnásobně. Má za následky zhoršení hojení ran, infekci, krvácení a kardiopulmonální nedostatečnost. V důsledku toho většina transplantačních programů vyžaduje před transplantací abstinenci 6-12 měsíců a po transplantaci abstinenci úplnou. (PERNEY *et al.*, 2013)

Pacienti trpící alkoholickou cirhózou jater (ALC) jsou často odkázáni jen na jaterní transplantaci (LT). Faktem je, že mrtvých jaterních dárců (LDLT) je extrémní nedostatek, začaly se tedy odebírat části jater u živých dárců, tahle metoda bývá využívána nejčastěji u dětí. Mezi lety 1997 a 2011 podstoupilo v Japonsku 195 sledovaných pacientů jaterní transplantaci od zemřelého dárce. 26 pacientů po zákroku zemřelo a 23 % pacientů se po úsměšné transplantaci vrátilo zpět k pijáctví. Zbylý počet pacientů zahájil imunosupresivní léčbu, která brání odhojení transplantovaných jater a doprovází příjemce po zbytek života. (EGAWA *et al.*, 2014)

Neochota provádět transplantace jater u pacientů s alkoholismem je často založena na názoru, že jsou pacienti zodpovědní za své onemocnění a že budou v konzumaci alkoholu pravděpodobně i po transplantaci pokračovat. Proto je vyžadována minimálně šestiměsíční abstinence před transplantací, po transplantaci abstinence úplná. Lékaři v USA chtěli porovnat, zda má předoperační abstinence u pacientů s alkoholickou hepatitidou vliv na pooperační úmrtnost. Bylo vybráno celkem 26 pacientů s těžkou alkoholickou hepatitidou s vysokým rizikem úmrtí a podstoupili transplantaci jater v možné nejbližší době, protože hrozilo značné riziko, že by se v případě dodržení požadované abstinence samotné transplantace nedožili. Do dvou týdnů po transplantaci zemřeli dva pacienti vlivem infekce. V případě ostatních pacientů se jaterní testy a hladiny kreatinu vrátily do normálu během prvního měsíce po transplantaci. 3 pacienti opět propadli alkoholové závislosti. Tato studie jasně prokazuje, že brzká transplantace jater zlepšuje pravděpodobnost přežití u pacientů s těžkou alkoholickou hepatitidou. (IM *et al.*, 2013)

Alkoholické onemocnění jater (ALD) je druhým nejčastějším důvodem k transplantaci jater. Cílem této studie bylo zhodnotit míru alkoholové relapsu a dobu přežití po transplantaci u osob s ALD. Do této retrospektivní analýzy bylo v letech 2000 až 2007 zahrnuto celkem 108 pacientů, jímž byly transplantovány játra kvůli ALD. Riziko relapsu bylo definováno jako jakékoliv pití po transplantaci v množstvích vyšších než 2 jednotky denně u žen, 3 jednotky u mužů. Průměrná doba sledování byla 55 měsíců. Relaps byl

zpozorován u 29 % pacientů. 87 % pacientů žilo déle než rok po transplantaci, 74 % žilo déle než 5 let. Tyto záznamy byly získány z dotazníků a lékařských záznamů. (DERUYTTER *et al.*, 2013)

Italští vědci z klinického a experimentálního výzkumu o alkoholismu prováděli pod vedením profesora G. Addolorata průzkum (ADDOLORATO *et al.*, 2013), zda jsou obavy ohledně transplantace jater u pacientů se závislostí na alkoholu opodstatněné. Zda opravdu hrozí riziko, že své závislosti po transplantaci jater opět propadnou. Od roku 2002 jsou pacienti se závislostí na alkoholu, postižení onemocněním jater v konečné fázi, zařazeni do pořadníku na transplantaci jater v transplantačním centru. Vědci hodnotili jejich zpětný návrat k alkoholu po zdařilé transplantaci. Průzkum byl prováděn v letech 1995 až 2010 a celkem 92 pacientů se závislostí na alkoholu bylo rozděleno do dvou skupin. Skupina A byla tvořena 37 pacienty, jímž byla játra transplantována před rokem 2002 a skupina B – 55 pacientů, jímž byla játra transplantována po roce 2002. Rozdíl byl kromě doby transplantace v tom, že skupina B musela dodržet předtransplantační abstinenci 6 měsíců. Výsledky nebyly nijak překvapivé – skupina B, ve srovnání se skupinou A vykazovala významně nižší výskyt recidivy alkoholu (16,4 % vs 35,1 %) a také výrazně nižší úmrtnost (14,5 % vs 37,8 %). Závěrem lze tedy říct, že šestiměsíční předtransplantační abstinence má vysoký účinek.

## 6.2 Abstinence

Jako tzv. „*abstinenční pomůcka*“ pro alkoholiky slouží lék Antabus, jehož účinnou složkou je disulfiram. Antabus byl nejdříve využíván k léčbě střevních infekcí, pak se přišlo na jeho vysokou interakci s alkoholem, způsobující zvracení, bolest hlavy, závratě, pocit ztíženého dýchání nebo kolapsové stavy. To je způsobeno blokadou jaterních enzymů. Při velké reakci požitého alkoholu s Antabusem může dojít až ke smrti v důsledku zástavy dechu. (ELDER *et al.*, 1988)

Doktor R. K. Fuller s kolektivem (FULLER *et al.*, 1986) provedl studii, ve které zkoumal účinky Disulfiramu na léčbu alkoholismu u 605 náhodně vybraných mužů. 202 mužů užívalo 250 mg Disulfiramu denně, 204 mužů 1 mg Disulfiramu, 199 mužů neužívalo žádný. Po dobu jednoho roku proběhlo dvouměsíční hodnocení léčby, a to rozhovorem s příbuznými, samotným pacientem a také analýzou krve a moči. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi abstinujícími – změna sociální stability nebo doba do prvního požití alkoholu. Ve srovnání se skupinou užívající 1 mg Disulfiramu a se skupinou neužívající Disulfiram byl u skupiny s užíváním 250 mg Disulfiramu zaznamenán výrazný pokles požívání alkoholu. Doktor R. K. Fuller tedy dospěl k závěru, že Disulfiram může pomoci snížit frekvenci pití alkoholu po relapsu, ale nemá vliv na vrácení se zpátky k závislosti.

Francouzští vědci z oblasti psychiatrie si všimli, že pro léčbu rezistentní alkoholové závislosti je čím dál tím více užíván Baklofen (látka snižující svalové napětí). Mezi hlavní vedlejší účinky léku patří ospalost a nevolnost. I přes to zájem o tento lék v rámci lékařské komunity neustále roste. Baklofen snižuje touhu po alkoholu, avšak díky sedativním vlastnostem a riziku vzniku závislosti je léčba velmi neobvyklá. (ROLLAND *et al.*, 2013)

V roce 2005 se skupina anglických vědců zabývajících se o jaterní nemoci způsobené alkoholem (ALD) a transplantací jater rozhodla sepsat s pacienty po transplantaci jater smlouvu o jejich následné abstinenci. Jejich cílem bylo posoudit účinek abstinenční smlouvy a také vyhodnotit důsledky návratu k pití. Průzkum proběhl zpětně v letech 1996 – 2007 u pacientů bez smlouvy a po únoru 2007 už každý pacient smlouvu podepsal. V roce 2011 byl průzkum ukončen a výsledky byly takové, že 37 % pacientů bez smlouvy a 34 % pacientů se smlouvou se vrátilo zpět k pití a abstinenci nedodrželi. Smlouva tím pádem nemá téměř žádný význam. (MASSON *et al.*, 2014)

Liverpoolští vědci se zabývali otázkou, zda je výše zmíněný Baklofen (látka snižující svalové napětí, užívaná u některých nervových chorob provázených nadměrnou svalovou ztuhlostí) účinná pomůcka při dodržení abstinence u osob závislých na alkoholu a s onemocněním jater. Dle statistik

plyne, že 70 % pacientů se závislostí na alkoholu i přes veškerou snahu propadne zpět k závislosti do necelých 6 měsíců. Pacienti s abnormální jaterní funkcí a nadměrným pitím užívali 10 mg Baklofenu třikrát denně po dobu 6 měsíců. Z celkového počtu 149 zkoumaných pacientů 100 pacientů (67,1 %) nadále pokračuje v léčbě a to bez jakýchkoliv vedlejších účinků. Zbytek pacientů opět podlehl závislosti. Baklofen tedy prokázal vysokou účinnost při abstinenci podpoře u pacientů s těžkou závislostí na alkoholu. (OWENS *et al.*, 2014)

### 6.3 Nové možnosti léčby

Ústav farmakologie a toxikologie prováděl studii, jejíž cílem bylo prozkoumat možné ochranné účinky nicorandilu (lék k léčbě anginy pectoris) a pioglitazonu (lék k léčbě diabetu), výhody jejich kombinace a možný mechanismus podmiňující tyto účinky u NAFLD. Při pokusu byly krysy krmeny tukem (HFD) po dobu osmi týdnů a poté byl přidán buď pioglitazon (4 mg/kg) nebo nikorandil ve dvou úrovních dávky (3 nebo 15 mg/kg). Oba léky byly podány buď samostatně, nebo ve vzájemné kombinaci (léky podané ve vzájemných kombinacích byly úspěšnější než jednotlivé léky). Bylo zpozorováno významné zvýšení hladiny sériových jaterních enzymů, celkového cholesterolu, glukózy, inzulínu aj. Zvýšil se i počet jaterních triglyceridů. Léčba pioglitazonem nebo nikorandilem samostatně nebo v kombinaci úspěšně zmírnila škodlivé účinky HFD a zlepšila inzulínovou rezistenci u krys. (ELSHAZLY, 2015)

Endotoxemie je kauzálním faktorem v rozvoji alkoholického poškození jater. Tato studie je zaměřená na určení interakce etanolu s různými zdroji tuku. Samci krys byli krmeni tekutou stravou obsahující ethanol po dobu osmi týdnů. Tekuté diety byly obohaceny o 30 % kalorií z celkového počtu získaných z kukuřičného oleje (bohaté na polynenasycené mastné kyseliny). Pro testování účinků nasycených tuků byl kukuřičný olej v potravě nahrazen buď kakaovým máslem (CB, bohatým na nasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem), nebo triglyceridy se středním řetězcem (MCT, výhradně nasycené mastné



kyseliny se středně dlouhým řetězcem). Krmení ethanolem způsobilo zvýšenou jaterní akumulaci lipidů, infiltraci zánětlivých buněk a porušenou funkci jater. Jak krmení kukuřičným olejem, tak krmení kakaovým máslem zmírnilo ethanolem indukované poškození jater a oslabilo ethanolem indukované metabolické rozrušení. Oba přísady dále normalizovaly alkoholem indukovanou jaterní aktivaci mikrofágů, expresi cytokinů a neutrofilní infiltraci. Zvýšená hladina endotoxinu byla normalizována pouze díky přísadce MCT, CB neměl žádný vliv. Tato studie teda dokazuje, že ochrana nasycených tuků proti alkoholem vyvolanému jaternímu onemocnění jsou závislé na délce řetězce. (ZHONG *et al.*, 2013)

Ústav biochemie v Indii prováděl pokus ohledně ochranných účinků ovocného extraktu stromu *Emblicy officinalis* (EFE) na potkanech, kteří měli alkoholem indukované oxidační poškození jater. Zvířatům byla po dobu 60 dní orálně podávána dávka EFE (250 mg/kg denně) a dávka 20 % alkoholu (5 g/kg denně). Podávání alkoholu má za následek hlavně výrazné zvýšení peroxidace lipidů (oxidační degradace lipidů), zvýšení aktivity cytochromu P450, což je hemoproteinový enzym, snížení hladiny redukovaného glutathionu (GSH) a katalázy (CAT). Po podání EFE se vrátily všechny aktivity enzymů zpět do původního stavu, rychlost peroxidace lipidů byla opět snížena a všechny výchyly se vrátily zpět do původních hodnot. EFE tedy prokázal ochranné účinky proti alkoholu. Významnou roli mohou hrát polyfenolické sloučeniny, včetně flavonoidů a tanoidů přítomných v EFE. (REDDY *et al.*, 2014)

Čínští vědci zkoumali antioxidační potenciál „jujube“ medu, který je jedním z nejvíce konzumovaných medů v Číně. Cílem této studie bylo analyzovat individuální fenolové kyseliny, jejich celkový obsah a antioxidační účinky medu na vlivem alkoholu nemocná játra. Pokus byl prováděn na myších po dobu 12 týdnů. Výsledky ukázaly, že med působí silnou antioxidační aktivitou, je významný ohledně jaterních poruch spojených s chronickým alkoholismem. Ochranný účinek se připisuje jejich antioxidačním mechanismům a inhibici oxidační degradace lipidů. (CHENG *et al.*, 2014)

Zhuyeqing likér (ZYQL) je známý tradiční čínský alkohol, který působí proti únavě, má antioxidační a protinádorové účinky, chrání játra, reguluje

imunitu atd. Tato studie byla provedena čínskými vědci za účelem zjištění potenciálních ochranných účinků ZYQL na alkoholem vyvolaném poškození jater u myší. Studie si rovněž kladla za cíl prozkoumat základní mechanismy těchto zásadních účinků. 72 pokusných myši bylo náhodně rozděleno do 6 skupin – alkoholová skupina, kontrolní skupina, skupina pro vysokou dávku ZYQL (200 mg/kg), pro střední dávku (100 mg/kg) a skupina pro nízkou dávku (50 mg/kg). Mimo myši z kontrolní skupiny bylo všem skupinám po dobu 14 dnů perorálně podáván 50% alkohol, 12 mg/kg. Ve srovnání s kontrolní skupinou byly koeficienty jater alk. Skupiny výrazně zvýšeny. Sérové aktivity ALT, AST a TBIL (celkový bilirubin) byly využity jako biochemické markery pro akutní poškození jater. Hodnoty byly u alk. skupiny nejvyšší, ve skupině s dávkou 200 mg/kg ZYQL a u kontrolní skupiny byly hodnoty téměř srovnatelné. Celkově vzato, tato studie značí, že ZYQL má silnou hepatoprotektivní aktivitu u alkoholem vyvolaných jaterních poškození, obzvláště dávky 200 mg/kg. (GAO *et al.*, 2013)

Švýcarští vědci hodnotili molekulární mechanismus a léčbu virové hepatitidy související s jaterní fibrózou. Jaterní fibróza tvoří až 45 % z celkového počtu úmrtí v rozvinutých zemích, Chronická hepatitida B a C jsou hlavními příčinami progresu jaterní fibrózy a cirhózy po celém světě. S rostoucí linií důkazů vyplývá, že úspěšná antivirová terapie může potlačit rozvoj jaterní fibrózy, zejména v časných stádiích. Některé molekulární látky (např. Sorafenib) prokázaly pozitivní účinek proti rozvoji jaterní fibrózy. Cílená léčba pomocí těchto prostředků může být dalším významným krokem v oblasti medicíny. Klíčovým faktorem jsou myofibroblasty – buňky pojivové tkáně, které vykazují zvýšenou odolnost a hromadí se v místech poškození jater. Při průběhu fibrogenese Kupfferovy buňky vyrábějí různé mediátory, které aktivují hromadění myofibroblastů, což způsobuje hromadění přebytečného extracelulárního matrixu (ECM, mezibuněčná hmota). Fibróza vzniká jako důsledek výsledně nerovnováhy. Je porušena architektura jater, což má za následek růst jak fibrózy, tak cirhózy. (SU *et al.*, 2014)

Výtažky z rostliny *Angelica kieskei Koidzumi* (AKE) jsou účinné při zlepšování některých jaterních funkcí. Alkohol indukuje oxidační stres

a zánětlivé reakce, což může vést k cirhóze jater a jiným jaterním nemocem. Mnohá studie uvádějí, že extrakty z AKE mají antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. Tím pádem tato rostlina mohla mít zcela zásadní dopad při léčbě jaterních onemocněních. Po dobu 12 týdnů bylo pozorováno 82 pijáků alkoholu (u mužů více než 14 jednotek týdně, u žen více než 7 jednotek týdně). Jako kontrolní vzorek bylo použito placebo. AKE měla velmi pozitivní výsledky jen u těžkých pijáků (19 subjektů), jinak nebyly zpozorovány žádné významné rozdíly. Tyto výsledky naznačují, že AKE může zvýšit jaterní funkce u těžkých pijáků (více než 35 jednotek týdně). (NOH *et al.*, 2015)

Alkohol je závažná toxická látka, která způsobuje mnohé jaterní abnormality, jako je například steatóza, cirhóza a karcinom jater. *Crepidiastrum denticulatum* (CD) je dobře známá, v Koreji tradičně spotřebovávaná zelenina, o které bylo nedávno zjištěno, že má detoxikační a antioxidační vlastnosti. V této studii byl hodnocen hepatoprotektivní účinek extraktu CD u alkoholem poškozených jater. U krys, kterým byl dán extrakt, byl prokázán pokles účinnosti alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a c-glutamyltranspeptidázy, jejichž hodnoty bývají konzumací alkoholu zvýšené a byla normalizována činnost antioxidačních enzymů: superoxiddismutázy, katalázy, glutathion reduktázy a glutathion peroxidázy, jejichž hodnoty jsou konzumací alkoholu naopak sníženy. Výsledky byly potvrzeny histopatologií s hematoxylinem a eosinem a vypovídají o tom, že extrakt z CD má u krys ochranné účinky proti alkoholu, zvyšuje antioxidační kapacitu jater a má potenciál jako doplněk stravy u pacientů s jaterním onemocněním. (YOO *et al.*, 2014)

Kyselina betulinová (BA), pentacyklický triterpen, má široké spektrum bioaktivity. Hlavním cílem této práce bylo zhodnotit hepatoprotektivní aktivitu BA a potenciální mechanismus stojící za schopnostmi této kyseliny. Bylo hodnoceno, zda má BA schopnost zabránit jaternímu poškození vlivem alkoholu. Myši dostaly perorální dávky BA (0,25, 0,5, a 1,0 mg/kg) denně po dobu 14 dnů a poškození jater bylo vyvoláno perorální dávkou 50% alkoholu (10 ml/kg) vždy po poslední dávce BA. BA významně snížila hladinu celkového cholesterolu, alanin transaminázy, aspartátaminotransferázy a triacylglyceridů. Pozoruhodně zvýšené byly jaterní hladiny glutathionu, superoxid dismutázy,

glutathion peroxidázy a katalázy. Tato zjištění naznačují, že výsledkem hepatoprotektivních účinků BA může být zvýšená antioxidační kapacita jater a snížená peroxidace lipidů v játrech. (YI *et al.*, 2014)

Skupina vědců zabývající se toxikologií v Německu zjistila, že dioscin (steroidní saponin) má ochranný účinek proti poškození jater. Nicméně působení proti ethanolu způsobujícího poškození jater je stále neznámé. V pokusu byly použity ethanolom poškozené krysí modely jater a výsledky prokázaly, že dioscin významně snížil jaterní steatózu, snížil hladinu alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, celkového cholesterolu a triglyceridů, dále zvýšil hladinu lipoproteinů, superoxid dismutázy, glutathionu a glutathion peroxidázy. Dioscin významně inhiboval aktivaci ethanolom indukovaných cytochromů P450 2E1. Dioscin zabránil také mitochondriálním ultrastrukturálním změnám, apoptóze způsobené ethanolom aj. Závěrem lze říct, že dioscin by pro svou účinnost měl být v budoucnosti vytvořen jako nový lék pro léčbu ethanolom indukovaných jaterních onemocnění. (XU *et al.*, 2014)

Východní asijská společnost dietního života zkoumala účinky Aloe na jaterní funkce a metabolismus lipidů. Jeho účinky byly studovány na krysách, které orálně přijímaly aloe (0,25%, 0,5%, 1%) a 10% ethanol po dobu šesti týdnů. Tělesné hmotnosti krys byly u alkoholem napájených skupin nižší než u kontrolní skupiny. Příjem potravin a množství suché stolice za den byly naopak vyšší u alk. skupin, než u skupiny kontrolní. Aterogenní indexy (AI) byly nejvyšší u alk. skupin a klesaly v poměru s množstvím aloe. Hladina triglyceridů v séru, činnosti glutamát oxaloctan transaminázy (GOT), glutamát pyruvát transaminázy (GPT) a alkalické fosfatázy (ALP) byly výrazně vyšší u skupin s alkoholem. Hladina jaterního cholesterolu byla vyšší u kontrolních skupin obsahujících aloe. Složení mastných kyselin bylo takové, že v tukové tkáni triglyceridů bylo množství kyseliny linolové významně vyšší v pokusných skupinách s přidavkem aloe. Výtažek z aloe měl tedy některé příznivé účinky na poruchy metabolismu lipidů vyvolané alkoholem. (최혜경 *et al.*, 2014)

Cílem další studie bylo zjistit, zdá má fyzická aktivita vliv na výskyt tuku v játrech u lidí, kde je konzumace alkoholu středně těžká až těžká. V letech 2005 až 2007 se celkem 10 143 lidí starších 18 let zapsalo do základního

průzkumu a byli podle spotřeby alkoholu rozděleni na mírné pijáky (7803) a těžké pijáky (2434). Ztučnění jater bylo hodnoceno pomocí ultrazvuku. Při sledování mírných pijáku bylo zjištěno, že měřený tuk se v játrech začal tvořit okolo 4,4 roku mírného pití alkoholu. U těžkých pijáků se začal tvořit zhruba do 4,1 let. i když míra fyzické aktivity byla stejná. Závěrem lze tedy říct, že fyzická aktivita měla nezávislý ochranný účinek tuku v játrech a preventivní účinek se zvyšuje vyšší intenzitou fyzické aktivity. (TSUNODA *et al.*, 2014)

Vědci zabývající se výzkumem experimentální medicíny se zajímali o možnou ochrannou úlohu extraktu z hlízy rostliny *Alocasia indica* (EEAIT) ohledně hepatotoxicity a apoptózy u alkoholem poškozených jater. Pokus byl proveden na potkanech, kterým bylo denně po dobu 15 dnů podáváno intraperitoneálně 3 g ethanolu na kg tělesné hmotnosti. Bylo zjištěno výrazné zvýšení jaterních biomarkerů, jako jsou alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), gamaglutamyltransferázy (gama-GT) a také celkové hladiny bilirubinu, jehož snížení bylo závislé na dávce EEAIT. Dále EEAIT zlepšila antioxidační status a zachoval architekturu jaterní buňky. EEAIT může poskytnout určitý ochranný účinek proti chronickému poškození jater způsobenému alkoholem a to hlavně díky jeho antioxidačnímu účinku. (PAL *et al.*, 2014)

Vědci z oblasti toxikologie z Nového Zélandu varují před užíváním Paracetamolu (lék proti bolestem a zvýšené teplotě) u alkoholiků. Při dávce vyšší než 6 g Paracetamolu denně hrozí u těžkých pijáků výskyt života ohrožující jaterní nekrózy. Je prezentován případ 52 leté ženy s 12 letou závislostí na alkoholu. Po tuto dobu žena pila 2 láhve vína denně a trpěla na astma a deprese. Měsíc před přijetím k hospitalizaci byly její jaterní testy v souladu s výskytem jaterního onemocnění vyvolaného alkoholem. Při přijetí však byl její zdravotní stav výrazně zhoršen. Pacient ohlásil užívání Paracetamolu na bolesti krční páteře (4g denně) za předchozí měsíc, jako protilék byl podáván farmaceutický lék n-acetyl cysteine (NAC). Po vysazení léku se opět jaterní testy značně zlepšily. Starší případ z roku 1995 vypovídá o 67 případech hepatotoxicity u alkoholiků podáním Paracetamolu

s terapeutickým záměrem. Míra úmrtnosti tenkrát přesahovala 20 %. (MANCHANDA *et al.*, 2013)

Tato studie zkoumala hepatoprotektivní účinky nízkých dávek kurkuminu (přírodní barvivo), proti poškození jater vyvolané chronickým příjmem alkoholu a také proti vysokému obsahu tuku. Dále zkoumala účinky na metabolismus alkoholu, antioxidační aktivitu a metabolismus lipidů. Alkohol (25% objem/ 5 g/kg tělesné hmotnosti) byl orálně podáván jednou denně po dobu 6 týdnů myším, které byly krmeny vysokým obsahem tuku ve dvou různých dávkách kurkuminu (0,02% a 0,05%). Bylo zjištěno, že kurkumin výrazně snížil plazmatickou aspartátaminotransferázu, alaninaminotransferázu, laktátdehydrogenázu a aktivitu alkalické fosfatázy. Kurkumin výrazně zvrátil inhibici alkoholdehydrogázy, antioxidační aktivitu enzymů a podporu peroxidace lipidů. Potlačuje také syntázy mastných kyselin. Toto zjištění naznačuje, že nízká dávka kurkuminu může chránit před poškozením jater způsobeném chronickým příjmem alkoholu, antioxidační aktivitu a metabolismus lipidů. Kurkumin je tedy brán jako slibná přírodní látka, která by mohla mít vysoké účinky při léčbě jaterních onemocnění. (LEE *et al.*, 2013)

Kořen rostliny Kudzu pomáhá při léčbě alkoholové a nikotinové závislosti. Nizozemští vědci z oblasti imunologie báдали, zda má Puerarin (PR), který se vyskytuje v kořenu rostliny Kudzu, hepatoprotektivní roli proti chronickému alkoholem indukovanému jaternímu poškození u krys. Výsledky ukázaly, že sérové hladiny alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a alkalické fosfatázy byly významně sníženy po ošetření PR. Úroveň albuminu byla stejně jako intrahepatický obsah alkoholdehydrogenázy (ADH) a aldehyddehydrogenázy (ALDH) zvýšena. Tato zjištění ukazují, že PR má velmi pozitivní účinek na alkoholem vyvolané jaterní poškození u krys. (LI *et al.*, 2013)

## 7. Vyšetřovací metody

Stav jater je laboratorně vyšetřován prostřednictvím **jaterních testů**, které stanovují zejména 4 jaterní enzymy:

- AST – aspartátaminotransferáza (zvýšené hodnoty značí poškození jaterních buněk)
- ALT – alaninaminotransferáza (zvýšené hodnoty značí, stejně jako u AST, poškození jaterních buněk)
- GMT neboli GGT – gamaglutamyltransferáza (zvýšené hodnoty u poruch odtoku žluči)
- ALP – alkalická fosfatáza (zvýšené hodnoty u poruch odtoku žluči, onemocnění kostí)

Tyto enzymy jsou z jater v různé míře uvolňovány do krve a po jejím odběru se v laboratoři měří jejich koncentrace. Hodnoty AST, ALT a GMT mají být obecně nižší než 1  $\mu$ /kat. Testy jsou někdy doplněné o vyšetření bilirubinu (při podezření na žloutenku). (BARAL *et al.*, 2005)

Jaterní testy mají významné důsledky pro plánování léčby a určení diagnózy. V této studii (RADCKE *et al.*, 2015) bylo porovnáno celkem 37 studií poskytujících údaje o výskytu abnormálních jaterních testů v obecné populaci (publikovaných v letech 2000 až 2014). Obecné rozšíření mírně abnormálních jaterních testů byla vysoké – až 21,7 %. Výskyt závažného onemocnění jater, zjištěného díky vysoké hladině jaterních enzymů v krvi, byl relativně nízký (menší než 5 %). Velká část abnormálních jaterních testů zůstává nevysvětlená. Mezi hlavní rizikové faktory patří obezita a inzulínová rezistence. U osob s vysokými hodnotami jaterních testů byl původ onemocnění hlavně alkohol a virové infekce, dále také nealkoholické mastné onemocnění jater, což znamená hromadění tuku v játrech u lidí, kteří pijí málo nebo žádný alkohol. Přirozené výsledky jaterních testů bohužel ale nevylučují možné onemocnění jater.

## 7.1 Jaterní biopsie

Jaterní biopsie dnes patří k diagnostické rutině. Jde o odběr jaterní tkáně, která je poté odeslána do laboratoře a pod mikroskopem je histologicky vyšetřována. Dlouhá bioptická jehla je zavedena břišní stěnou. Jaterní biopsie je nezbytná pro diagnostikování jaterních chorob (jako je cirhóza), infekcí (hepatitida) a jaterních nádorů. JB se provádí v případě abnormálních výsledků krevních testů – úroveň AST a ALT ukazuje poškození jater a může pomoci potvrdit onemocnění jater. Díky JB lze zjistit zánět v játrech, míra zjizvení vlivem hepatitidy nebo jinými chorobami jater, příčina nevysvětlitelné a průběžné horečky a v neposlední řadě také funkce transplantovaných jater. (TORBENSON *et al.*, 2015)

Histologické hodnocení fibrózy jater je zásadní součástí hodnocení pacientů infikovaných virem hepatitidy C (HCV). Jaterní fibróza má využívat systém, ve kterém jsou stupně fibrózy značeny od FO (bez fibrózy) po F4 (cirhóza). Toto hodnocení je důležité, protože jaterní fibróza určuje, zda se má zavést nebo odložit protivirová léčba, která se obvykle navrhuje u pacientů, kteří mají stupeň fibrózy F2 a více. Oblíbenou metodou pro hodnocení fibrózy jater je jaterní biopsie, která však nemusí být nutně prováděna ve všech případech a je stále častěji nahrazována novými speciálními technologiemi, jako např. FIB-4, nebo speciálním ultrazvukem, tzv. elastografem, který je pro pacienta pro svou pohodlnost a bezbolestnost více přijatelný. Při vyšetření pomocí elastografu pacientovi nehrozí žádné možné komplikace v podobě krvácení či zánětu, jako tomu bylo právě u jaterní biopsie. FIB-4 je levný, jednoduchý test, který kombinuje standardní biochemické hodnoty (krevních destiček, ALT a AST) a věk. Tyto nové metody byly hodnoceny v Egyptě a výsledky prokázaly, že pro svou jednoduchost jsou nyní nové techniky využívány v 90 % vyšetření. (BONNARD *et al.*, 2015)

FibroTest představuje další pohodlnější způsob, jak diagnostikovat jaterní choroby. Má stejnou prognostickou hodnotu jako jaterní biopsie a je pro svou jednoduchost stále častěji využíván. FibroTest hodnotí výsledky



6 krevních testů a z naměřených hodnot poté určí, stejně jako FIB-4, stupeň fibrózy F0 až F4. (TRABUT *et al.*, 2013)

## 7.2 Laparoskopie

Laparoskopie hraje zásadní roli v diagnostice onemocnění jater. Jde o endoskopické vyšetření, díky kterému můžeme pozorovat tvar a povrch jater. Laparoskopicky je mj. také prováděn odběr části jater k transplantaci. V průběhu posledních několika let se stále více „mini-laparoskopy“ (ML) ukazují jako alternativní diagnostické metody. V následující studii byl srovnáván ML oproti konvenčním laparoskopům (CL). 92 pacientů s podezřením na jaterní onemocnění podstoupilo buď ML, nebo CL. Jediným rozdílem mezi ML a CL byl kromě velikosti jen podstatně kratší čas zákroku. ML = 25 minut, CL = 28 minut. Počet krvácivých komplikací se rovnal. (SCHNEIDER *et al.*, 2001)

Švýcarský profesor gastroenterologie Dr. Guido Gerken napsal článek o hodnotách laparoskopie a biopsie. (GERKEN, 2002) Biopsie jater a diagnostická laparoskopie jsou důležité postupy, jak získat jaterní histologii. I přes zlepšující se nepřímé metody pro zobrazování a měřené fibrózy, histologické a laparoskopické vyšetření jater zůstává nezbytné pro diagnostické posouzení různých jaterních onemocnění. Při chronické virové hepatitidě může jaterní biopsie posoudit rozsah zánětlivé aktivity a stupeň fibrózy. Laparoskopie také umožňuje makroskopické posouzení povrchu jater a představuje zlatý standard pro diagnostiku jaterní cirhózy, i když je funkce jater normální. Menší rizikový profil má laparoskopie, protože po biopsii hrozí možnosti krvácení po zákroku. Díky stále se rozvíjející technice v oblasti medicíny se dnes můžeme setkat i s tzv. „*mini-laparoskopy*“.

## 8. Závěr

Játra jsou životně nezbytným orgánem, který představuje centrální orgán látkové výměny v těle. Denní užívání nadměrného množství alkoholu po dobu několika let, představující asi 20 gramů alkoholu u žen (tj. asi 200 ml vína nebo 60 ml whisky) a asi 60 g alkoholu u mužů (tj. asi 1200 ml 12° piva), může vyvolat jejich poškození. Procentuální funkčnost jater je postupně snižována, tím může vznikat cirhóza jater (vazivová přestavba jater), v kritických hodnotách dochází až k jaternímu selhání s následným úmrtím. Alkohol je označován jako jedna z hlavních příčin zdravotního postižení v celosvětovém měřítku, v ČR je ročně zodpovědný za úmrtí asi 4 000 mužů a 2 000 žen, dále také za 40 % násilných zločinů a 39 % ze všech smrtelných dopravních nehod.

Při následné léčbě alkoholem poškozených jater je nejdůležitější abstinence a také psychický stav pacienta. Jako poslední řešení v konečné fázi jaterního onemocnění je transplantace jater, po které více než 60 % pacientů žije déle než 10 let, a to hlavně díky zdokonalování medicíny. Mezi hlavní komplikace po jaterní transplantaci patří zejména: žlučové komplikace spojené s přítomností obstrukce žlučových cest, pooperační bakteriální, virové, plísňové nebo parazitární infekce, srdeční komplikace (srdeční selhání nebo arytmie), cévní komplikace včetně krvácení, arteriální nebo žilní trombóza aj.)

Před jaterní transplantací je požadováno dodržení minimálně půlroční abstinence, po transplantaci abstinence úplná. Jako abstinenční pomůcka pro alkoholiky slouží lék Antabus, který má vysokou interakci s alkoholem (zvracení, bolest hlavy, závratě, kolapsové stavy aj.)

Diagnostika stavu pacienta má zásadní význam pro určení diagnózy a postupu léčby, dnešní lékařství nám umožňuje vyšetřovat stav jater například laboratorně pomocí jaterních testů, odběrem jaterní tkáně zvané jako jaterní biopsie a také tvar a povrch jater, který je šetřen laparoskopicky. Zvyšuje se také snaha vědců a lékařů najít co možná nejvíce nových možností léčby alkoholem poškozených jater. Například Ústav biochemie v Indii zjistil pozitivní účinky ovocného extraktu stromu *Emblicy officinalis* na alkoholem indukované oxidační poškození jater. Mimo jiné také výtažky z rostliny

*Angelica keiskei Koidzumi* prokázaly vysoké účinky při zlepšování některých jaterních funkcí.

Alkohol je všeobecně znám jako prostředek zábavy, společenských akcí a patří také k různým náboženským rituálům. Avšak pití alkoholu v malém množství (20 – 30 g alkoholu denně, tedy například dvě deci vína) může mít, jak je všeobecně známo, dokonce i pozitivní účinky na zdraví člověka. Nejvýznamnější kladné účinky má na nemoci srdce a cév, působí protizánětlivě, snižuje výskyt srdečních chorob, mozkových mrtvic nebo vysokého tlaku. Pokud však s alkoholem nešetříme, veškeré jeho zdravotní účinky se ztrácí a jsou převažovány účinky zdraví i život ohrožující.

## 9. Souhrn

Je známo, že nadměrná konzumace alkoholu má škodlivé účinky na játra a jejich funkci. Bohužel i přesto patří Česká Republika spolu s Ruskem, Francií a Estonskem mezi největší konzumenty alkoholu na světě. Abstinujících osob je v ČR pouhých 10 %, za to téměř 20 % Čechů konzumuje alkohol nebezpečným způsobem. Jediným možným řešením je mnohdy transplantace alkoholem poškozených jater, před kterou se doporučuje půlroční úplná abstinence, která však v mnoha případech není dodržena.

V první části bakalářské práce se nachází zpracované všeobecné informace o játrech, jejich funkcích a nejčastějších jaterních nemocech. V druhé části práce jsou rešeršním způsobem zpracované fakta, získané zejména ze zahraniční literatury, rozdělené do několika hlavních kapitol: játra a alkohol, léčba alkoholem poškozených jater a vyšetřovací metody.

**Klíčová slova:** játra, alkohol, jaterní choroby, transplantace jater, abstinence

## **Summary:**

It is a well-known fact that an excessive consumption of alcohol has negative impact upon liver and its function. Despite this the Czech Republic, along with Russia, France and Estonia, is rated among the biggest consumers of alcohol in the world. In the Czech Republic there are only 10 % of people who abstain from drinking alcohol, and nearly 20 % of people drink alcohol at a rate that is dangerous to their health. The only solution to this is usually liver transplantation, prior to which it is recommended to wholly abstain from drinking alcohol for half a year, however, with many patients this is often not observed.

The first part of the bachelor thesis deals with general information about liver, its functions, and the most frequent liver diseases. The second part of the thesis evaluates data researched in foreign literature and is divided into several main chapters: liver and alcohol, treatment of liver damaged by alcohol, and research methods.

**Key words:** liver, alcohol, liver diseases, liver transplantation, alcohol abstinence

## 10. Seznam použité literatury

ABRAHAMAS, P. P. 2014. Jak pracuje lidské tělo. 2014.

ADDOLORATO, G.; MIRIJELLO, A.; LEGGIO, L. et al. 2013. Liver Transplantation in Alcoholic Patients: Impact of an Alcohol Addiction Unit Within a Liver Transplant Center. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 2013, vol. 37, no. 9, p. 1601-1608. ISSN 0145-6008.

ANGULO, P.; KLEINER, D. E.; DAM-LARSEN, S. et al. 2014. The prognostic relevance of liver histology features in nonalcoholic fatty liver disease: the PRELHIN study. *Hepatology*, 2014, vol. 60, p. 226A-227A. ISSN 0270-9139.

BAGNARDI, V.; ROTA, M.; BOTTERI, E. et al. 2015. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *British journal of cancer*, 2015, vol. 112, no. 3, p. 580-593. ISSN 1532-1827.

BANG, H.-A.; KWON, Y.-H.; LEE, M.-J. et al. 2015. Trends in the epidemiological aspects and mortality of alcoholic liver disease in Korea in the decade between 2000 and 2009. *Journal of clinical medicine research*, 2015, vol. 7, no. 2, p. 91-96. ISSN 1918-3003.

BARAL, N.; POKHREL, S.; LAMSAL, M. et al. 2005. Utility of gamma-glutamyl transpeptidase and mean corpuscular volume in alcoholic liver disease. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2005, vol. 36, no. 4, p. 1007-1010. ISSN 0125-1562.

BIGELOW, B. C.; EDGAR, K. J. 2006. *UXL Encyclopedia of Drugs & Addictive Substances*. Thomson Gale, 2006. sv. 5. ISBN 9781414404493.

BONNARD, P.; ELSHARKAWY, A.; ZALATA, K. et al. 2015. Comparison of liver biopsy and noninvasive techniques for liver fibrosis assessment in patients infected with HCV-genotype 4 in Egypt. *Journal of viral hepatitis*, 2015, vol. 22, no. 3, p. 245-253. ISSN 1365-2893.

CARULLI, L. 2015. Telomere shortening as genetic risk factor of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology : WJG*, 2015, vol. 21, no. 2, p. 379-383. ISSN 2219-2840.

COWIE, B. C.; MACLACHLAN, J. H. 2013. The global burden of liver disease attributable to hepatitis B, hepatitis C, and alcohol: increasing mortality, differing causes. *Hepatology*, 2013, vol. 58, p. 218A-219A. ISSN 0270-9139.

DE JONG, W. J.; CLEVERINGA, A. M.; GREIJLDANUS, B. et al. 2015. The effect of acute alcohol intoxication on gut wall integrity in healthy male volunteers; a randomized controlled trial. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 2015, vol. 49, no. 1, p. 65-70. ISSN 1873-6823.

DERUYTTER, E.; VAN STEENKISTE, C.; TREPO, E. et al. 2013. Liver transplantation for alcoholic liver disease : a retrospective analysis of recidivism, survival and risk factors predisposing to alcohol relapse. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 2013, vol. 76, no. 3, p. 282-290. ISSN 0001-5644.

EGAWA, H.; NISHIMURA, K.; TERAMUKAI, S. et al. 2014. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transplantation*, 2014, vol. 20, no. 3, p. 298-310. ISSN 1527-6465.

ELDER, I. R.; VORIS, J. C.; SEBASTIAN, P. S. et al. 1988. DISULFIRAM COMPLIANCE AS A FUNCTION OF PATIENT MOTIVATION, PROGRAM PHILOSOPHY AND SIDE-EFFECTS. *Journal of Alcohol and Drug Education*, 1988, vol. 34, no. 1, p. 23-27. ISSN 0090-1482.

ELSHAZLY, S. M. 2015. Ameliorative effect of nicorandil on high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *European journal of pharmacology*, 2015, vol. 748, p. 123-132. ISSN 1879-0712.

FAGAN, K.; IRVINE, K.; KUMAR, S. et al. 2013. Assessment of alcohol histories obtained from patients with liver disease: Opportunities to improve early intervention. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013, vol. 28, p. 61-61. ISSN 0815-9319.

FILIP, K. 2002. Choroby jater. ISBN 80-85936-22-4

FULLER, R. K.; BRANCHEY, L.; BRIGHTWELL, D. R. et al. 1986. DISULFIRAM TREATMENT OF ALCOHOLISM. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 1986, vol. 256, no. 11, p. 1449-1455. ISSN 0098-7484.

FULLWOOD, D. 2014. Alcohol-related liver disease. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987)*, 2014, vol. 28, no. 46, p. 42-47. ISSN 0029-6570.

GAO, H. Y.; HUANG, J.; WANG, H. Y. et al. 2013. Protective effect of Zhuyeqing liquor, a Chinese traditional health liquor, on acute alcohol-induced liver injury in mice. *Journal of Inflammation-London*, 2013, vol. 10. ISSN 1476-9255.

GERKEN, G. 2002. Value of laparoscopy and biopsy. *Praxis*, 2002, vol. 91, no. 22, p. 991-993. ISSN 1661-8157.

HALUZÍK, I. R. 2012. Léčba diabetu u pacientů s onemocněním ledvin a jater. 2012.

HOFMANN, A. F. 1999. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Archives of Internal Medicine*, 1999, vol. 159, no. 22, p. 2647-2658. ISSN 0003-9926.

HRUBÁ, I.; HŮLEK, P. 2001. Poškození jater alkoholem a léky. *Postgraduální medicína : odborný časopis pro lékaře*, 2001, vol. 3, no. 8, p. 884-889.



CHENG, J. C. 2014. New Insights into the Pathogenesis of Alcohol-Induced ER Stress and Liver Diseases. *International journal of hepatology*, 2014, vol. 2014, p. 513787. ISSN 2090-3448.

CHENG, N.; DU, B.; WANG, Y. et al. 2014. Antioxidant properties of jujube honey and its protective effects against chronic alcohol-induced liver damage in mice. *Food & Function*, 2014, vol. 5, no. 5, p. 900-908. ISSN 2042-6496.

CHOPRA, M. S. 2006. Játra. 2006. ISBN: 80-7205-221-7

IM, G. Y.; VAIDYA, S.; SCHUBERT, E. S. et al. 2013. Utility of Alcohol Relapse Prediction Models in the Selection of Patients with Severe Alcoholic Hepatitis Considered for Early Liver Transplantation in the United States. *Hepatology*, 2013, vol. 58, p. 773A-774A. ISSN 0270-9139.

KUNDA, S. 2014. Klinická diagnostika alkoholizmu: Súčasnosť a perspektívy. 2014.

KÜNZEL, D. Lidský organismus ve zdraví a nemoci. 1990 ISBN: 08-001-90

LACHENMEIER, D. W.; MONAKHOVA, Y. B.; REHM, J. 2014. Influence of unrecorded alcohol consumption on liver cirrhosis mortality. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 23, p. 7217-7222. ISSN 1007-9327.

LEE, H. I.; MCGREGOR, R. A.; CHOI, M. S. et al. 2013. Low doses of curcumin protect alcohol-induced liver damage by modulation of the alcohol metabolic pathway, CYP2E1 and AMPK. *Life Sciences*, 2013, vol. 93, no. 18-19, p. 693-699. ISSN 0024-3205.

LI, B.; ZHU, L.; WU, T. et al. 2015. Effects of Triterpenoid From Schisandra chinensis on Oxidative Stress in Alcohol-Induced Liver Injury in Rats. *Cell biochemistry and biophysics*, 2015, vol. 71, no. 2, p. 803-811. ISSN 1559-0283.

LI, R.; LIANG, T.; HE, Q. L. et al. 2013. Puerarin, isolated from Kudzu root (Willd.), attenuates hepatocellular cytotoxicity and regulates the GSK-3 beta/NF-kappa B pathway for exerting the hepatoprotection against chronic alcohol-induced liver injury in rats. *International Immunopharmacology*, 2013, vol. 17, no. 1, p. 71-78. ISSN 1567-5769.

MACKENBACH, J. P.; KULHANOVA, I.; MENVIELLE, G. et al. 2015. Trends in inequalities in premature mortality: a study of 3.2 million deaths in 13 European countries. *Journal of epidemiology and community health*, 2015, vol. 69, no. 3, p. 207-217. ISSN 1470-2738.

MANCHANDA, A.; CAMERON, C.; ROBINSON, G. 2013. Beware of paracetamol use in alcohol abusers: a potential cause of acute liver injury. *The New Zealand medical journal*, 2013, vol. 126, no. 1383, p. 80-84. ISSN 1175-8716.

MASSON, S.; MARROW, B.; KENDRICK, S. et al. 2014. An 'alcohol contract' has no significant effect on return to drinking after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplant International*, 2014, vol. 27, no. 5, p. 475-481. ISSN 0934-0874.

MEHTA, G.; MOOKERJEE, R. P.; SHARMA, V. et al. 2015. Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 2015, vol. 35, no. 3, p. 724-734. ISSN 1478-3231.

MORIYA, A.; IWASAKI, Y.; OHGUCHI, S. et al. 2013. Frequent alcohol consumption is associated with the remission of fatty liver in Japanese men: a longitudinal study. *Hepatology*, 2013, vol. 58, p. 486A-486A. ISSN 0270-9139.

MUELLER, S.; SEITZ, H. K.; RAUSCH, V. 2014. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 40, p. 14626-14641. ISSN 1007-9327.

NEUMAN, M. G.; FRENCH, S. W.; CASEY, C. A. et al. 2013. Changes in the pathogenesis of alcohol-induced liver disease - Preclinical studies. *Experimental and Molecular Pathology*, 2013, vol. 95, no. 3, p. 376-384. ISSN 0014-4800.

NGUI, S.-L.; BRANT, L.; MARKOV, P. V. et al. 2015. Hepatitis C virus genotype 4 in England: Diversity and demographic associations. *Journal of medical virology*, 2015, vol. 87, no. 3, p. 417-423. ISSN 1096-9071.

NOH, H. M.; AHN, E. M.; YUN, J. M. et al. 2015. Angelica keiskei Koidzumi Extracts Improve Some Markers of Liver Function in Habitual Alcohol Drinkers: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Journal of Medicinal Food*, 2015, vol. 18, no. 2, p. 166-172. ISSN 1096-620X.

OWENS, L.; RICHARDSON, P.; PIRMOHAMED, M. et al. 2014. PTU-118 Baclofen As An Adjunct Pharmacotherapy For The Maintenance Of Abstinence In Alcohol Dependent Patients With Liver Disease. *Gut*, 2014, vol. 63 Suppl 1, p. A90-91. ISSN 1468-3288.

PAGE, A.; PAOLI, P. P.; HILL, S. J. et al. 2015. Alcohol directly stimulates epigenetic modifications in hepatic stellate cells. *Journal of hepatology*, 2015, vol. 62, no. 2, p. 388-397. ISSN 1600-0641.

PAL, S.; BHATTACHARJEE, A.; MUKHERJEE, S. et al. 2014. Effect of Alocasia indica Tuber Extract on Reducing Hepatotoxicity and Liver Apoptosis in Alcohol Intoxicated Rats. *Biomed Research International*, 2014. ISSN 2314-6133.

PECHOVÁ, M. 1996. *Atlas anatomie: Poznaj a chráň své tělo*. Nakladatelství Svojtka a Vašut, 1996. ISBN 9788071800927.

PERNEY, P.; SEGALAS, F.; NALPAS, B. et al. 2013. Impact of tobacco and alcohol consumption in patients registered on waiting list on early morbidity following liver transplantation. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2013, vol. 37, no. 5, p. 473-478. ISSN 2210-7401.

RADCKE, S.; DILLON, J. F.; MURRAY, A. L. 2015. A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2015, vol. 27, no. 1, p. 1-7. ISSN 0954-691X.

REDDY, V. D.; PADMAVATHI, P.; HYMAVATHI, R. et al. 2014. Alcohol-induced oxidative stress in rat liver microsomes: Protective effect of *Emblca officinalis*. *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology / ISP*, 2014, vol. 21, no. 2, p. 153-159. ISSN 0928-4680.

REHM, J.; ALLAMANI, A.; DELLA VEDOVA, R. et al. 2015. General Practitioners Recognizing Alcohol Dependence: A Large Cross-Sectional Study in 6 European Countries. *Annals of Family Medicine*, 2015, vol. 13, no. 1, p. 28-32. ISSN 1544-1709.

RODRIGUE, J.; HANTO, D.; CURRY, M. 2013. SUBSTANCE ABUSE TREATMENT AND ITS ASSOCIATION WITH RELAPSE TO ALCOHOL USE FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION. *Transplant International*, 2013, vol. 26, p. 64-64. ISSN 0934-0874.

ROLLAND, B.; BORDET, R.; DEHEUL, S. et al. 2013. Baclofen for Alcohol-Dependence Anticraving or Partial Substitution? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2013, vol. 33, no. 2, p. 280-281. ISSN 0271-0749.

SHAH, N.; WARNER, B.; POTTS, J. et al. 2014. PWE-127 Trends In Hospital Admissions With Alcohol Related Liver Disease In South-east England. *Gut*, 2014, vol. 63 Suppl 1, p. A180. ISSN 1468-3288.

SCHNEIDER, A. R.; RIEMANN, J. F.; ARNOLD, J. C. 2001. Value of minilaparoscopy in comparison with conventional laparoscopy in diagnosis of liver diseases--intermediate term results of a prospective, randomized study. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 2001, vol. 39, no. 1 Suppl, p. 15-18. ISSN 0044-2771.

STROBEL, P. 2012. Alles Gute für meine Leber. 2012.

SU, T. H.; KAO, J. H.; LIU, C. J. 2014. Molecular Mechanism and Treatment of Viral Hepatitis-Related Liver Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, vol. 15, no. 6, p. 10578-10604. ISSN 1422-0067.

SZABO, G. 2015. Gut-Liver Axis in Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*, 2015, vol. 148, no. 1, p. 30-36. ISSN 0016-5085.

ŠPERL, C. 2010. Játra a jejich nejčastější choroby. *Pacientské listy*, 2010.

TORBENSON, M.; SCHIRMACHER, P. 2015. Liver Cancer Biopsy - Back to the Future?! *Hepatology*, 2015, vol. 61, no. 2, p. 431-433. ISSN 0270-9139.

TRABUT, J.; UZZAN, M.; THEPOT, V. et al. 2013. RAPID IMPACT OF ALCOHOL WITHDRAWAL ON BIOMARKERS OF LIVER LESIONS (FIBROTEST (R)). *Alcohol and Alcoholism*, 2013, vol. 48, p. 37-37. ISSN 0735-0414.

TRIMBLE, G.; ZHENG, L.; MISHRA, A. et al. 2013. Mortality associated with alcohol-related liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2013, vol. 38, no. 6, p. 596-602. ISSN 0269-2813.

TSUNODA, K.; KAI, Y.; UCHIDA, K. et al. 2014. Physical activity and risk of fatty liver in people with different levels of alcohol consumption: a prospective cohort study. *Bmj Open*, 2014, vol. 4, no. 8. ISSN 2044-6055.

WAGNERBERGER, S.; FIEDERLEIN, L.; KANURI, G. et al. 2013. Sex-Specific Differences in the Development of Acute Alcohol-Induced Liver Steatosis in Mice. *Alcohol and Alcoholism*, 2013, vol. 48, no. 6, p. 648-656. ISSN 0735-0414.

XU, T. T.; ZHENG, L. L.; XU, L. N. et al. 2014. Protective effects of dioscin against alcohol-induced liver injury. *Archives of Toxicology*, 2014, vol. 88, no. 3, p. 739-753. ISSN 0340-5761.

YI, J. N.; XIA, W.; WU, J. P. et al. 2014. Betulinic acid prevents alcohol-induced liver damage by improving the antioxidant system in mice. *Journal of Veterinary Science*, 2014, vol. 15, no. 1, p. 141-148. ISSN 1229-845X.

YOO, J. H.; KANG, K.; YUN, J. H. et al. 2014. Crepidiastrum denticulatum Extract Protects the Liver Against Chronic Alcohol-Induced Damage and Fat Accumulation in Rats. *Journal of Medicinal Food*, 2014, vol. 17, no. 4, p. 432-438. ISSN 1096-620X.

ZHANG, H.; ZHANG, F.; ZHU, Z. et al. 2015. Chronic alcohol consumption enhances iNKT cell maturation and activation. *Toxicology and applied pharmacology*, 2015, vol. 282, no. 2, p. 139-150. ISSN 1096-0333.

ZHONG, W.; LI, Q.; XIE, G. X. et al. 2013. Dietary fat sources differentially modulate intestinal barrier and hepatic inflammation in alcohol-induced liver injury in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2013, vol. 305, no. 12, p. G919-G932. ISSN 0193-1857.

최혜경; 이준호. 2014. Effects of Aloe on Liver Function and Lipid Metabolism in Alcohol-Consuming Rats. *The East Asian Society of Dietary Life*, 2014, vol. 24, no. 3, p. 325-334. ISSN 1225-6781.