

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

Vztah mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu

Diplomová práce

**Bc. Klára Slunečková
Výživa a potraviny**

Ing. Zuzana Hroncová Ph.D.

© 2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci "Vztah mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 14.4.2022

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Zuzaně Hroncové, Ph.D. za cenné rady, za její čas a vstřícný přístup k vedení této práce.

Vztah mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu

Souhrn

Diplomová práce se zabývá nastíněním vztahů mezi diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a jaterní cirhózou. Snaží se vyhodnotit jejich sílu a zhodnotit rozdílnosti ve výskytu diabetes mellitus 2. typu mezi muži a ženami s jaterní cirhózou.

Cílem této práce bylo zjistit, zda-li existuje významná asociace mezi diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózou, a současně na základě poznatků z vědeckých studií vytvořit přehled společných rizikových faktorů pro diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózu.

Diplomová práce se skládá z části teoretické a praktické. Teoretická část se zabývá problematikou jaterní cirhózy, počínaje mechanismem vzniku jaterní cirhózy, vývojem, progresí, příčinami vzniku, diagnózou, potencionální regresí, léčbou a prognózou tohoto onemocnění. Nadále se práce věnuje metabolickému onemocnění diabetes mellitus 2. typu, především mechanismu jeho vzniku. Klíčovou část rešerše tvoří kapitola zabývající se výčtem rizik vzniku diabetes mellitus 2. typu u jedinců s jaterní cirhózou.

Praktickou část tvoří retrospektivní studie zaměřená na vyhodnocení míry asociace mezi jedinci s DM2T a jaterní cirhózou zároveň. Sledovaný vzorek představovala data pacientů diagnostikovaných s jaterní cirhózou nad 50 let získaných od dvou českých zdravotních pojišťoven od 1.1.2020 až 31.12.2020. Výsledné statistické hodnoty poukazují na významný vztah mezi DM2T a jaterní cirhózou, přičemž rozdílnost v prevalenci DM2T a jaterní cirhózou mezi muži a ženami nebyla prokázána.

Tato práce poukazuje na problematiku nedostatečně včasné a přesné diagnostiky jaterní cirhózy s ohledem na etiologii onemocnění a DM2T zároveň nejen v České republice, ale i na evropské úrovni. Je to dáno především tím, že počáteční fáze tohoto onemocnění je asymptomatická, a proto objasnění základní příčiny a stádia cirhózy je velmi náročné a finančně nákladné. Zároveň se zdá, že jaterní cirhóze je obecně věnováno méně pozornosti než jiným chronickým onemocněním (chronická obstrukční plicní nemoc, chronické onemocnění ledvin), což lze částečně přičíst stigmatizaci cirhózy a dojmu, že nemoc z velké části souvisí s konzumací alkoholu.

Klíčová slova: játra; diabetes mellitus 2. typu; inzulínová rezistence; rizikové faktory

Association between Liver Cirrhosis and Type 2 Diabetes Mellitus

Summary

This diploma thesis focuses on examining linkages between diabetes mellitus type 2 (“DM2T”), and cirrhosis of the liver. The document evaluates the impact measurement of the linkage between DM2T and cirrhosis of the liver, and at the same time looks at the differences of occurrence of DM2T among men and women suffering from cirrhosis of the liver. The aim of this thesis is to establish whether there is a significant link between DM2T and cirrhosis of the liver. At the same time, it is to create an overview of common risk factors for DM2T and cirrhosis based on findings from scientific studies.

The diploma thesis consists of two parts – theoretical and practical. The theoretical part focuses on cirrhosis of the liver, starting with its onset, its development and causes, diagnoses, potential regression, treatment and prognosis of the disease. Furthermore, the work focuses on metabolic DM2T, mainly the mechanics of its onset. The chapter listing risks associated with development of DM2T in individuals suffering from cirrhosis of the liver forms the key part of this research.

The practical part focusses on a retrospective study evaluating degree of association between individuals suffering from DM2T as well as cirrhosis of the liver. The sample examined is based on data of the patients over 50 years of age diagnosed with cirrhosis of the liver as provided by two Czech insurance companies for the period from 1.1.2020 to 21.12.2020. The resulting statistical values point towards a significant connection between DM2T and cirrhosis of the liver, however, the difference in prevalence of the DM2T and cirrhosis of the liver in men and women was not proven.

This thesis highlights the problems of inadequate timely and accurate diagnosis of cirrhosis of the liver in view of etiology of the disease and DM2T not only in the Czech Republic but also on the European level. This is mainly attributed to the fact that the initial phase of this disease is asymptomatic, and hence the determination of the primary cause and stage of cirrhosis is extremely difficult and costly financially. It is also observed that cirrhosis of the liver is less publicised in the public domain than other chronic diseases such as chronic lung disease, chronic kidney disease. This can be in part attributed to stigmatization of cirrhosis of the liver as a consequence of alcohol consumption.

Keywords: liver; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; risk factors

Obsah

1 Úvod	8
2 Vědecká hypotéza a cíle práce	9
3 Literární rešerše	10
3.1 Cirhóza jater	10
3.1.1 Mechanismus vzniku.....	10
3.1.2 Funkční morfologie jater a jejich patologický dopad na cirhózu jater	11
3.1.2.1 Jaterní sinusové endoteliální buňky (LSEC)	12
3.1.2.2 Itovy buňky (HSC).....	12
3.1.2.3 Browicz-Kuppferovy buňky (KCs).....	12
3.1.2.4 Hepatocyty.....	13
3.1.3 Vývoj onemocnění	14
3.1.4 Příčiny vzniku	16
3.1.4.1 Alkoholová jaterní steatóza	17
3.1.4.2 Nealkoholová tuková nemoc jater (NAFLD)	21
3.1.4.3 Virová hepatitida C	24
3.1.5 Diagnóza jaterní cirhózy	25
3.1.6 Regrese jaterní cirhózy	26
3.1.7 Léčba	27
3.1.8 Prognóza jaterní cirhózy	28
3.2 Diabetes mellitus	29
3.2.1 Diabetes mellitus	29
3.2.2 Diabetes mellitus 2. typu	29
3.2.3 Mechanismus vzniku.....	30
3.3 Vliv jaterní cirhózy na vznik diabetes mellitus 2. typu	31
3.3.1 Riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu ve spojitosti s jaterní cirhózou ...	32
3.3.2 Léčba pacientů s jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu	37
4 Metodika	39
5 Výsledky	40
5.1 Souvislost mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu	41
5.2 Prevalence a rozdíly mezi pohlavím	43
6 Diskuze	45
7 Závěr	49
8 Literatura	50

9	Seznam použitých zkratek a symbolů.....	71
10	Samostatné přílohy	73
10.1	Obrázky.....	73
10.2	Grafy.....	73
10.3	Tabulky	73

1 Úvod

Jaterní cirhóza je 11. nejčastější příčinou úmrtí, třetí hlavní příčinou úmrtí u lidí ve věku 45–64 let a spolu s rakovinou jater představuje 3,5 % všech úmrtí na celém světě (Asrani et al. 2019). V roce 2017 byla zodpovědná za 560 DALYs (Disability-Adjusted Life Years tj. výpočtů let života poškozených a ztracených v důsledku nemocí a jejich následků a předčasných úmrtí) na 100 000 obyvatel světa (GBD 2017). Ve stále větší míře se ukazuje, že jaterní cirhóza není jedinou chorobnou entitou, ale entitou, kterou lze podřadit do odlišných klinických prognostických stadií s roční mortalitou v rozmezí od 1 % do 57 % v závislosti na stadiu (D'Amico et al. 2006). Mortalita závisí nejen na závažnosti onemocnění jater, ale také na přítomnosti komorbidit, přičemž se nejčastěji jedná o kardiovaskulární onemocnění, malignitu, diabetes a sarkopenii (Ripoll et al. 2007).

Navzdory tomu, že se jedná o celosvětový zdravotní problém, odhady incidence a prevalence cirhózy nejsou dostatečně dostupné, jelikož k diagnostice jsou nutné nákladově efektivní zásahy (Asrani et al. 2019). Populační studie jsou omezeny především výběrovým zkresením, absencí standardizovaných definic a rozmanitostí metod hodnocení včetně sebehlášení, laboratorních testů a neinvazivních biomarkerů (Asrani et al. 2019).

Celosvětově nejčastějšími příčinami jaterní cirhózy je alkoholické ztučnění jater, nealkoholová tuková nemoc jater a chronická virová hepatitida B a C (Crabb et al. 2020; Eslam et al. 2020). I přestože výskyt hepatitidy B a C doposud celosvětově dominuje, díky dostupným účinným opatřením pro prevenci a léčbu hepatitid a stoupající prevalencí metabolického syndromu a obezity se očekává, že podíl cirhózy způsobené NASH v roce 2030 převýší podíl cirhózy způsobené hepatitidou (Younossi et al. 2016; Diehl & Day 2017).

Vzhledem k dostupným prognózám o rapidním zvýšení incidence NASH, význam komorbidity diabetes mellitus 2. typu bude v příštích desetiletích více než aktuálním tématem. Již v současné době se udává, že až 80 % jedinců s jaterní cirhózou trpí glukózovou intolerancí a přibližně u 30 % z nich byl diagnostikován diabetes mellitus 2. typu (Compéan et al. 2012). V retrospektivních studiích bylo prokázáno, že diabetes mellitus 2. typu, resp. inzulinová rezistence, je považována za rizikový faktor progresu jaterní fibrózy, a to nejen u nealkoholické steatohepatitidy (NASH), ale i u dalších cirhóz jiné etiologie (Harrison 2006). Kromě specifického účinku na metabolismus glukosy může totiž inzulin ovlivňovat tvorbu cytokinů, hormonů a růstových faktorů, což ovlivňuje neparenchymální funkci jaterních buněk, fibrogenezi a progresi onemocnění jater (Paradis et al. 2001).

Spojitosť mezi vznikem diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózou lze vysvětlit především změnami glukózové homeostázy, která nastává v případě chronického onemocnění jater (Yang et al. 2014).

2 Vědecká hypotéza a cíle práce

Hlavní hypotézou je, že riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu je výrazně vyšší u nemocných s jaterní cirhózou.

Vedlejší hypotézou je, že mužské pohlaví je neovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózy.

Hlavním cílem diplomové práce je zjistit, zda-li existuje významná asociace mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu.

Cílem je na základě poznatků z vědeckých studií vytvořit přehled společných rizikových faktorů pro diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózu.

3 Literární rešerše

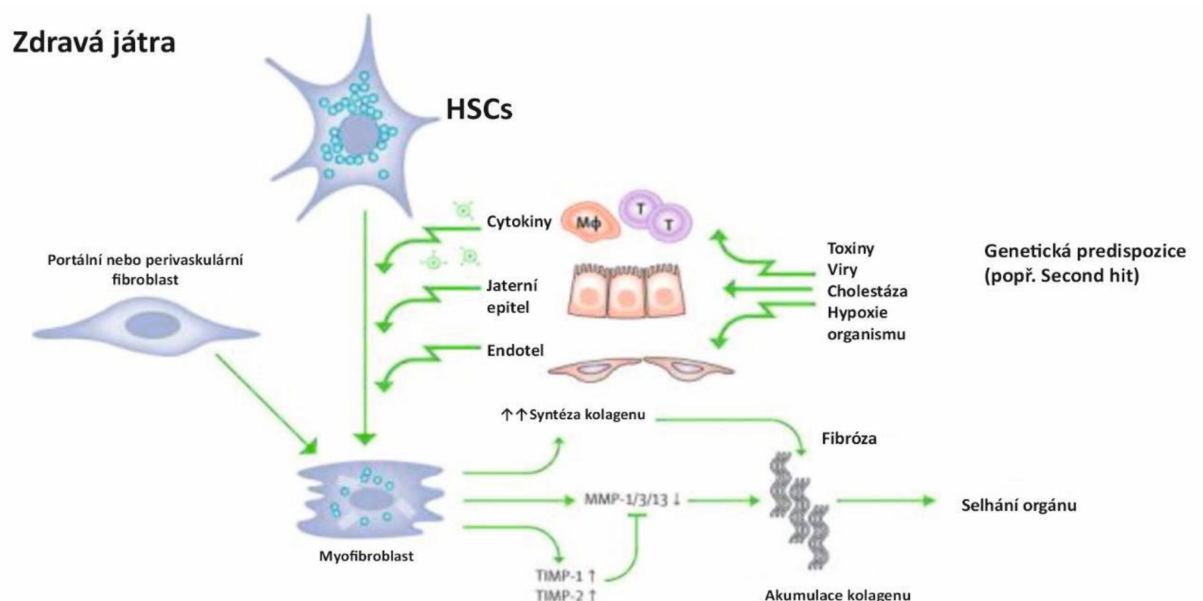
3.1 Cirhóza jater

Cirhóza je definována jako difúzní proces jater charakterizovaný chronickým zánětem jaterního parenchymu, nekrózou jaterních buněk, uzlovitou regenerací jejich zbytků a zmnožením vaziva. Výsledkem je přestavba lalůčkové a cévní architektury jater v cirhotické uzly, které jsou obklopeny fibrózními septy. Cirhóza je do jisté míry nevratnou fází různých chronických jaterních onemocnění nebo dlouhodobé expozice různým noxám. Přechod od chronických zánětlivých změn a fibrózy do stádia jaterní cirhózy je postupný a je obtížné jej přesně stanovit (Hůlek et al. 2018). Celkové oběhové abnormality u cirhózy (splachnická vazodilatace, vazokonstrikce a hypoperfúze ledvin, zadržování vody a soli, zvýšený srdeční výdej) jsou úzce spojeny s jaterními cévními změnami a následnou portální hypertenzí. Hlavními klinickými důsledky jaterní cirhózy je porucha funkce hepatocytů (jater), zvýšená intrahepatální rezistence (portální hypertenze) a rozvoj hepatocelulárního karcinomu (Jiao et al. 2009). Cirhóza vede k 1,2 milionu umrtí dospělých globálně a rakovina jater k 790 000 umrtí ročně (Asrani et al. 2019). Odhadovaný výskyt cirhózy v Evropě je 26,0 obyvatel/100 000 (Wong et al. 2019). I přestože vakcinační programy proti infekci hepatitidy B a programy léčby virových hepatitid omezily výskyt cirhózy především v zemích třetího světa, nadměrná konzumace alkoholu, zátěž obezity, metabolický syndrom značně ohrožuje tento trend (Younossi 2019). Zároveň jak naznačují epidemiologické studie, k rozvoji cirhózy často přispívá více etiologických faktorů.

3.1.1 Mechanismus vzniku

Jaterní fibróza je výsledkem dvou obecných typů chronických poškození jater: hepatotoxického poškození a cholestatického poškození. Hepatotoxické poškození je způsobeno chronickým poškozením hepatocytů například infekcemi hepatitidy B (HBV) a/nebo hepatitidy C (HCV), alkoholem nebo metabolickým syndromem indukujícím nealkoholickou steatohepatitidu (NASH) (Bataller & Brenner 2005). Cholestatické poškození je způsobeno obstrukcí odtoku žluči, například u primární (a sekundární) biliární cholangitidy (PBC), primární sklerotizující cholangitidy (PSC) a biliární atrezie (Lo & Kim 2017). Pro rozvoj jakékoli jaterní choroby do stádia cirhózy je stav fibrózy, která je charakterizována narušením homeostázy mezi fibrogenezí a fibrolýzou v organismu. Rozvoj jaterní fibrózy s sebou nese významné změny v množství i kvalitě jaterních extracelulárních matrixových (ECM) proteinů. Po stimulaci jednotlivými agens v místě zánětu dochází k transformaci hvězdicových buněk na myofibroblasty, produkující extracelulární matrix (Bataller & Brenner 2005). V případě, že organismus přestane být stimulován agens, následuje proces fibrolýzy – odstranění nadměrné extracelulární hmoty po hojivém procesu. Fyziologicky jsou tyto dva procesy v rovnováze. V případě přetrvání stimulujících faktorů, dojde k porušení této rovnováhy a proces fibrogenese začne v organismu dominovat nad fibrolýzou (Horák & Ehrman 2004). Myofibroblasty (MF) pocházejí z aktivovaných jaterních hvězdných buněk (HSC) nebo perivaskulárních fibroblastů, přičemž se vyskytují jen v poraněných játrech (Schuppan & Afdhal 2008). Jaterní MF jsou

vysoce proliferativní a kontraktilní buňky a aktivně přispívají k procesu fibrogenese nadměrnou depozicí složek ECM (v pokročilých stádiích játra obsahují přibližně 6x více ECM, než je obvyklé) a její změněnou remodelací, jakož i syntézou a uvolňováním (parakrinu/autokrinu) několika kritických růstových faktorů schopných udržet a udržovat nejen fibrogenezi, ale také chronickou zánětlivou reakci a angiogenezi. Aktivace a proliferace jaterních myofibroblastů je tedy klíčovým mechanismem rozvoje jaterní fibrózy potažmo cirhózy (viz obrázek č. 1) (Franoff & Wells 2010). Mezi hlavní mediátory angiogeneze patří transformující se růstový faktor beta 1 (TGF- β 1), destičkový růstový faktor (PDGF), tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), interleukiny (IL) a fibroblast růstový faktor (FGF) (Hung et al. 2019).



Obrázek č. 1 – Mechanismus vzniku jaterní fibrózy (Schuppan & Afdhal 2008)

3.1.2 Funkční morfologie jater a jejich patologický dopad na cirhózu jater

I přestože jsou játra především orgánem metabolismu a detoxikace, kdy portální žíla zajišťuje 80 % průtoku krve do jater a jaterní tepna zbylých 20 %, jsou také místem aktivní imunitní reakce (Jarnagin et al. 2012). Různorodé toxické látky, jako jsou bakteriální složky a antigeny potravin, se vstřebávají ze střeva a nejprve se přenášejí do jater portální žílou. Játrové sinusoidy, napojené přímo na portální cirkulaci, slouží jako první bariéra proti těmto škodlivým podnětům. Obsahují různé typy buněk, včetně sinusových endoteliálních buněk, Kupfferovy buňky (jaterní makrofágy) a jaterní stelátové buňky (HSC) (Krenkel & Tacke 2017). Kupfferovy buňky a sinusové endoteliální buňky, které čelí sinusoidnímu lumenu a jsou v přímém kontaktu s portálním oběhem, slouží jako první obranná linie proti imunitním a zánětlivým výzvám (Klein et al. 2007), jelikož produkují zánětlivé chemokiny a cytokiny, a tím přitahují zánětlivé buňky ze systémového oběhu a lymfatických orgánů (Beljaars et al. 2014). Játra jsou tvořena ze 2/3 parenchymovými buňkami (tj. hepatocyty) a neparenchymovými buňkami. Stěny jaterních sinusoid jsou lemovány třemi různými neparenchymovými buňkami: jaterními sinusovými endoteliálními buňkami (LSEC), Kupfferovými buňkami (KC) a jaterními stelátovými buňkami

(HSC). Farmakokinetické parenchymální i neparenchymální buňky se podílejí na iniciaci a progresi jaterní fibrózy a cirhózy (Garcia-Sancho et al. 2014)

3.1.2.1 Jaterní sinusové endoteliální buňky (LSEC)

LSEC tvoří výstelku nejmenších krevních cév v játrech, nazývaných také jaterní sinusoidy. Strukturální charakteristikou LSEC je přítomnost otevřených pórů nebo-li fenestrae o průměru 150-175 nm. Fungují jako dynamický filtr usnadňující výměnu tekutin, rozpuštěných látek a částic mezi sinusoidální krví a tekutinou v *Disseho* prostoru (Yokomori et al. 2021). Jaterní sinusové endoteliální buňky mají vysokou endocytotickou kapacitu a významně se podílejí na vychytávání makromolekul a malých částic z oběhu (Braet & Wisse 2002). Mohou také fungovat jako buňky prezentující antigen a vylučovat určité cytokiny a eikosanoidy (Kmieć 2001). Defenestrace známá také jako kapilarizace LSEC vede ke zhoršené výměně substrátu a je považována za hlavní faktory přispívající k jaterní dysfunkci při jaterní cirhóze (Connolly et al. 2010).

3.1.2.2 Itovy buňky (HSC)

Itovy HSC buňky nebo-li hvězdicovité buňky sídlí v subendotelovém prostoru. Jsou hlavními skladovacími buňkami vitamínu A (Elsharkawy et al. 2005). Uchovávají velké množství retinolu a retinyl-palmitátu v kapénkách lipidů v jejich buněčné cytoplazmě. Zároveň jsou zodpovědné za regulaci průtoku krve a tvorbu extracelulárního matrixu (ECM) v zánětlivých stavech. Při poškození hepatocytů hvězdicovité buňky ztrácejí tukové kapénky, proliferují a migrují do perivenózního prostoru, mění svůj fenotyp na myofibroblasty a produkují kolagen, což nevyhnutelně vede k rozvoji jaterní fibrózy (He et al. 2012). Jsou strategicky umístěny k intimní interakci s hepatocyty, endoteliálními buňkami a nervovými zakončeními prostřednictvím svých četných procesů sahajících napříč *Disseho* prostoru (Bonacchi et al. 2003).

3.1.2.3 Browicz-Kupfferovy buňky (KCs)

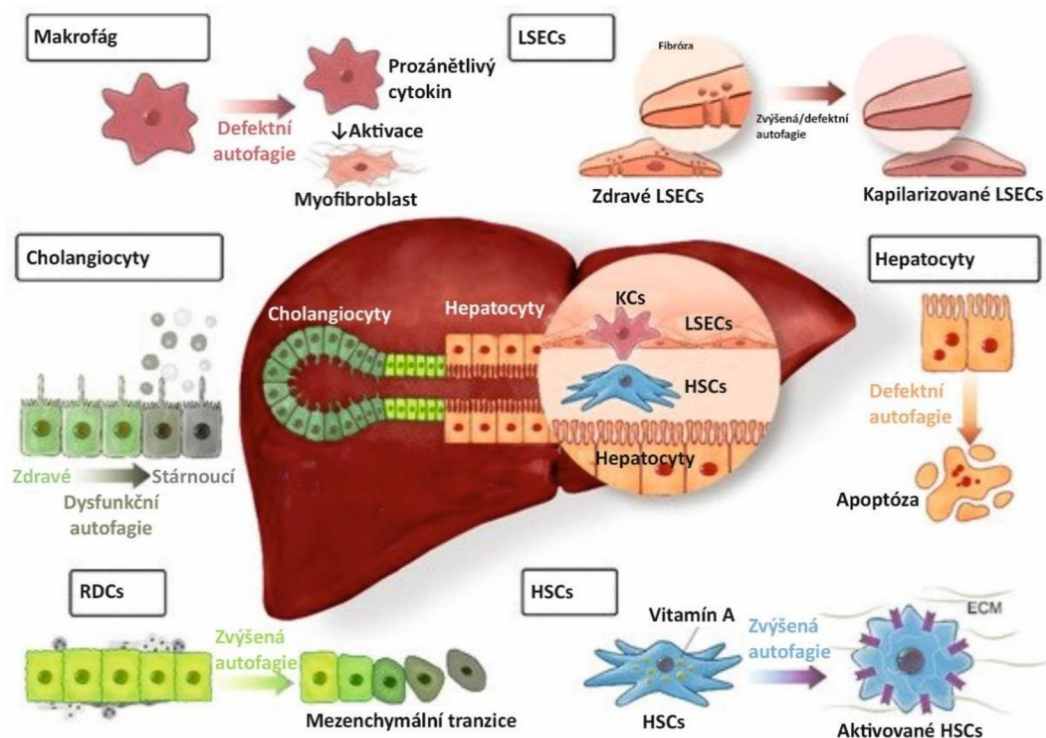
KCs, také známé jako Browicz-Kupfferovy buňky či tkáňové makrofágy, jsou specializované makrofágy umístěné v obložení stěn sinusoidy jater, které tvoří součást retikuloneoteliálního systému (RES) (Kmieć 2001). Browicz-Kupfferovy buňky mohou být aktivovány mnoha škodlivými faktory, jako je virová infekce, alkohol, dieta s vysokým obsahem tuku. Následně fagocytují látky s potencionálně škodlivým účinkem, imunokomplexy a staré erythrocyty. Odpovědí na zánětlivé stavy je produkce signálních molekul, které slouží k intercelulární komunikaci (interleukiny, tumor nekrotizující faktor a eikosanoidy), které při zvýšeném množství vykazují cytotoxickou aktivitu (Canbay et al. 2003).

3.1.2.4 Hepatocyty

Hepatocyty představují 60 % jaterních buněk a přibližně 80 % celkové hmotnosti jaterních buněk. Většina syntetických a metabolických schopností jater pochází z činnosti hepatocytů (Allen 2000). Krev proudící do jaterní žíly v prostoru *Disse* prochází obě exponované povrchové oblasti hepatocytárních destiček a toxiny a živiny v krvi jsou extrahovány hepatocyty. Hlavní funkcí hepatocytů je podílet se na metabolismu lipidů, sacharidů a proteinů. Produkují také sérové proteiny, jako je albumin a koagulační faktory (Gao et al. 2008). Kromě toho hepatocyty produkují a vylučují žluč, tudíž i detoxikují a vylučují cholesterol, steroidní hormony a xenobiotika (Chiang 2009). Četná xenobiotika jsou metabolizována smíšenými funkcemi monooxidáz, které se v nich nacházejí (Russell 2009). Struktura a funkce hepatocytů v játrovém laloku se velmi liší v závislosti na blízkosti periportálních nebo perivenózních oblastí. Periportální typ hepatocytů je často menší, ale má větší mitochondrie a větší Golgiho aparát ve srovnání s perivenózním typem. Naproti tomu perivenózní hepatocyty mají větší endoplazmatické retikulum. Funkčně jsou periportální hepatocyty více zapojeny do glukoneogeneze, zatímco perivenózní jsou zapojeny do glykolýzy (Butura 2008).

Hepatocyty jsou primární parenchymální buňky jater a hrají komplikovanou roli při fibróze a cirhóze. Hepatocyty jsou cílem většiny hepatotoxických látek, včetně virů hepatitidy, alkoholových metabolitů a žlučových kyselin (Bataller & Brenner 2005). Chronická onemocnění jater buď podporují apoptózu, nebo spouštějí kompenzační regeneraci hepatocytů (Schattenberg et al. 2012). Poškozené hepatocyty uvolňují reaktivní druhy kyslíku (ROS) a fibrogenní mediátory, vyvolávají aktivaci HSC a stimulují fibrogenní působení myofibroblastů (Bataller & Brenner 2005). Apoptóza hepatocytů je častým jevem při poškození jater a přispívá k zánětu tkání, fibrogenезi a rozvoji cirhózy. Steatohepatitida posiluje apoptózu hepatocytů zprostředkovanou Fas receptorem (Ribeiro et al. 2004). V posledním fibrotickém stadiu nebo cirhóze se hypoxické hepatocyty stávají převažujícím zdrojem TGF- β 1, což dále zhoršuje jaterní fibrogenезi. V poslední době bylo prokázáno, že zkrácení hepatocytárního telomeru a senescence může vést k fibrotickému zjizvení ve stádiu cirhózy, což představuje nové vysvětlení patofyziologie cirhózy (Martin et al. 2013).

U chronických onemocnění jater koreluje rozšíření fibrotických jizev s přítomností ductulární reakce (DR). DR se týká rozšíření reaktivních ductulární buněk (RDC), které se nacházejí v Heringových kanálich, což je hraniční čára mezi hepatocyty a cholangiocyty. Buněčný původ RDC je komplikovaný, různé linie důkazů naznačují, že kromě toho, že jsou potomky jaterních progenitorových buněk, mohou být RDC také odvozeny z proliferace cholangiocytů nebo z ductulární metaplasie periportálních hepatocytů. Autofagie (viz obrázek č. 2), složitá regulační cesta při fibróze jater, uplatňuje své profibrogenní účinky u HSC a RDC. Naopak, autofagie udržuje buněčnou homeostázu v hepatocytech, cholangiocytech, makrofázích a LSEC, čímž působí proti fibrogenезi v játrech (Hung et al. 2020).



Obrázek č. 2 – Mechanismus autofagie u jaterní fibrózy (Hung et al. 2020)

3.1.3 Vývoj onemocnění

Jeden z hodnocených ukazatelů stádia jaterní cirhózy (viz tabulka č. 1) je tlakový gradient z jaterní žíly (HVPG), který ředstavuje rozdíl mezi tlakem v zaklíněné jaterní žíle (wedged hepatic venous pressure – WHVP) a tlakem ve volné jaterní žíle (free hepatic venous pressure – FHVP) (Albilllos & Garcia-Tsao 2011). Z klinického hlediska je nejvýznamnější tento gradient, jelikož k jeho nárůstu dochází v důsledku nejčastějších a klinicky nejvýznamnějších onemocnění jaterního parenchymu (Hůlek 2018). Optimální hodnoty HVPG se pohybují od 2 do 6 mm Hg. Portální hypertenze je definována jako HVPG >6 mm Hg, který se stává klinicky významným s nástupem komplikací při HVPG >10 mm Hg. Pokud je HVPG vyšší než 12 mm Hg, zvyšuje se riziko ruptury varixů a existuje také riziko vzniku ascitu. Kombinací klinických a hemodynamických parametrů lze pacienty s cirhózou rozdělit do čtyř kategorií: kompenzované stádium bez (stádium 1) a s (stádium 2) varixy, odpovídajících HVPG >6 mm Hg a >10 mm Hg, a dekompenzované s (stádium 3) a bez (stádium 4) kontroly komplikací: krvácení z varixů, ascites a encefalopatie (Garcia-Tsao 2010).

Tabulka č. 1 – Stadia jaterní cirhózy (Hůlek et al. 2018)

Stádia jaterní cirhózy				
Fibróza	F4	F4	F4	F4
HVPG	>6 mmHg	>10 mmHg	>12 mmHg	>16 mmHg
Klinické stadium + Jednoroční mortalita	Stadium 1 (1 %)	Stadium 2 (3 %)	Stadium 3 (10-30 %)	Stadium 4 (60-100 %)
Komplikace	-	Jícnové varixy bez krvácení	Krvácení z varixů, ascites, encefalopatie	Krvácení z varixů, ascites, encefalopatie, bakteriální infekce, hepatorenální syndrom

Spektrum onemocnění cirhózy sahá od kompenzovaného subklinického stádia až po těžkou dekompenzaci a selhání jater (De Franchis 2005). Přirozená anamnéza cirhózy je charakterizována asymptomatickým stadiem – kompenzovanou cirhózou a následovanou progresivní fází vyznačující se odbouráváním komplikací portální hypertenzí a/nebo dysfunkcí jater – dekompenzovanou cirhózou. Kompenzovaná jaterní cirhóza může být diagnostikována při klinickém vyšetření či rutinních krevních testech, avšak 20–30 % cirhóz probíhá dlouhodobě asymptomaticky. K podezření na kompenzovanou cirhózu může vést subfebrilie, váhový úbytek, nechutenství, únava, malátnost, tlaky v pravém podžebří, pocity plnosti žaludku, dyspepsie, břišní dyskomfort. Malnutricie je velmi častým onemocněním, které postihuje 20–95 % pacientů s cirhózou a má své logické opodstatnění (EASL 2019). Mechanismus podvýživy (malnutricie) je komplexní proces ovlivněný několika faktory. Aktivace cytokinů, která způsobuje zvýšené hladiny TNF-alfa, interleukinu-1 a interleukinu-6, je částečně zodpovědná za sníženou chuť k jídlu, která je u cirhózy mimořádně častá. Aktivace cytokinů ovlivňuje podvýživu několika způsoby: hladiny cytokinů jsou nepřímo závislé na příjmu živin, cytokiny mají potenciál snižovat chuť k jídlu a zvýšené hladiny mohou přispívat k hypermetabolismu (Plauth & Schutz 2002). Existuje také několik etiologií, které přispívají ke zhoršenému příjmu jídla ústy u pacientů s cirhózou. Pacienti s cirhózou mají často chronické onemocnění a snížený čich nebo dysgeusii, přičemž tyto poruchy mohou být způsobeny nebo zhoršeny nedostatkem stopových živin, jako je zinek a hořčík (Theocharidou et al. 2017).

Dekompenzovaná jaterní cirhóza je stav, kdy se některá z komplikací jaterní insuficience či portální hypertenze klinicky manifestuje (Hůlek 2018). Nejčastěji se jedná o krvácení

z varixů, ascites, gastropatie či jaterní encefalopatie (Runyon 2009). Progrese do dekompenzovaného onemocnění může být zároveň urychlena dalšími komplikacemi jako je spontánní bakteriální peritonitida, akutní poškození ledvin (hepatorenální syndrom), opětovné krvácení, hepatopulmonální syndrom a systémové infekce, včetně sepse (Bruno et al. 2009), přičemž rozvoj hepatocelulárního karcinomu (HCC) se může objevit v každém stadiu onemocnění (Jairath et al. 2014). Významnou patogenní příhodou v rozvoji dekompenzované cirhózy je porucha oběhové funkce související s portální hypertenzí. Dysfunkce arteriálního oběhu spočívá ve snížení systémové vaskulární rezistence v důsledku primární vazodilatace splachnické arteriální cirkulace. Tato vasodilatace je s největší pravděpodobností způsobena zvýšenou produkcí/aktivitou vazodilatačních faktorů, zejména oxidu dusnatého, endogenních kanabinoidů a/nebo oxidu uhelnatého, pravděpodobně souvisejících s bakteriální translokací zprostředkovanou portální hypertenzí, jakož i dysfunkčních kontraktálních cest (Møller & Bendsten 2018). U dekompenzované cirhózy musí být arteriální tlak udržován zvýšenou aktivitou systémových vazokonstrikčních faktorů, jmenovitě renin-aldosteronu a sympatického nervového systému, a neosmotickou sekrecí antidiuretického hormonu. V tomto stadiu může být srdeční výdej zhoršen také z důvodu poruchy srdeční funkce související s cirhotickou kardiomyopati (Rockey et al. 2015).

Malnutricie u pacientů s dekompenzovanou cirhózou představuje značně vážnější riziko. Nevolnost a zvracení mohou být přítomny v důsledku ascitu, střevního edému, gastrointestinální dysmotility, bakteriálního přemnožení v tenkém střevě, nebo nestravitelných léků, jako je laktulóza, které také zvyšují střevní plynatost. Jaterní encefalopatie, může přispět k nechutenství, omezenému přístupu k jídlu, potížím s polykáním a žvýkáním a nedostatku vůle k jídlu. Velký objem ascitu může způsobit časnou sytost kvůli vnější kompresi gastrointestinálního traktu. Gastrointestinální krvácení z varixů, žaludeční antrální vaskulární ektázie nebo portální hypertenzní gastropatie může vyžadovat delší nebo časté období nalačno, pokud pacient aktivně krvácí (Levitt & Levitt 2017).

3.1.4 Příčiny vzniku

Příčiny cirhózy (viz tabulka č. 2) lze obvykle identifikovat podle anamnézy pacienta v kombinaci se sérologickým a histologickým vyšetřením. Alkoholické onemocnění jater a hepatitida C a NAFLD jsou nejčastějšími příčinami v rozvinutých zemích, zatímco hepatitida B je převažující příčinou ve většině částí Asie a subsaharské Afriky (Farrell & Larter 2006). Epidemiologické studie odhalily řadu faktorů, které přispívají k riziku rozvoje cirhózy. Zvýšená konzumace alkoholu, věk nad 50 let a mužské pohlaví jsou příklady, které zvyšují riziko cirhózy u chronické hepatitidy C a vyšší věk, obezita, inzulinová rezistence nebo diabetes 2. typu, hypertenze a hyperlipidemie (všechny rysy metabolického syndromu) u nealkoholické steatohepatitidy (Clark 2006).

Tabulka č. 2 – Hlavní příčiny vzniku jaterní cirhózy (Ivanova 2016)

Etiologie

Virová hepatitida

- Hepatitida B
- Hepatitida C
- Hepatitida B/D

Alkoholová jaterní steatóza

Nealkoholová tuková nemoc jater/ NASH

Autoimunitní hepatitida

Metabolické onemocnění

- Hereditární hemochromatóza
- Wilsonova nemoc

Léky a toxiny

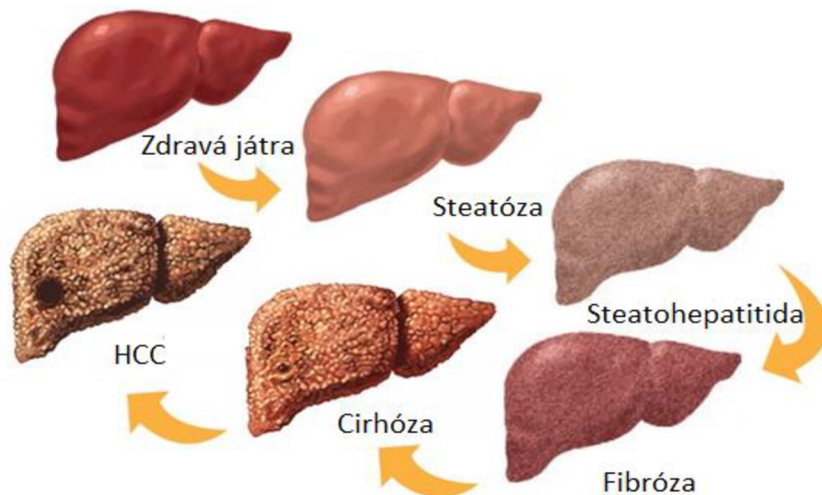
Primární biliární cirhóza

Sekundární biliární cirhóza

Primární sklerozující cholangitida

3.1.4.1 Alkoholová jaterní steatóza

Alkoholická jaterní steatóza je nejčastější patologický nález na játrech, související s abúzem alkoholu, který nacházíme až u 90 % osob, které jej ve větší míře konzumují. Ve Spojených státech a v Evropě je porucha užívání alkoholu pátou hlavní příčinou úmrtí. Celosvětově usmrtí užívání alkoholu ročně přes 3 miliony lidí, což představuje 5,9 % všech úmrtí (WHO 2018). Alkoholová jaterní steatóza je charakterizována nadměrným hromaděním triacylglycerolů v cytoplasmě hepatocytů ve formě tukových kapének (Hůlek et al. 2018). Za normálních podmínek játra obsahují 5 % tuku, přičemž za patologických stavů může toto číslo vzrůst až na 50 % (O'Shea et al. 2010). Přibližně 35 % pacientů s jaterní steatózou progreduje do steatohepatitidy (charakterizované zánětem a infiltrací polymorfonukleárních buněk, hepatocytárním poškozením a tvorbou Malloryho-Denkových tělísek), u 35–40 % pacientů se rozvine fibróza a přibližně u 10 % pacientů onemocnění progreduje do cirhózy (viz obrázek č. 3). Alkohol se celosvětově podílí z 30 až 50 % na úmrtích souvisejících s cirhózou (Moon et al. 2020; Stein et al. 2016).



Obrázek č. 3 – Spektrum alkoholického onemocnění jater (Osna et al. 2017)

Nadměrný nebo chronický příjem alkoholu způsobuje závažné zdravotní problémy, které postihují mozek, srdce, játra, slinivku břišní, trávicí trakt a imunitní systém. Alkohol a jeho toxické metabolity mohou nadměrnou tvorbou molekul nazývaných volné radikály poškodit klíčové jaterní buňky (především hepatocyty a parenchymální buňky) (Tsochatzis et al. 2014). Zvláště důležité je působení volných radikálů obsahujících kyslík, známých jako reaktivní formy kyslíku (ROS). ROS mohou modifikovat funkci základních signálních drah v buňkách, včetně těch, které regulují metabolismus lipidů nebo glukosy, dále mohou přímo modulovat proteiny a DNA. Nadměrné hladiny ROS v buňce a/nebo nedostatek molekul, které mohou eliminovat ROS (tj. antioxidanty) vedou ke stavu oxidačního stresu (Nagy et al. 2016). Kromě přímého účinku na játra může alkohol zvýšit „propustnost“ střevní buněčné stěny, což umožňuje snadnější průchod škodlivé složky endotoxinu (Roy et al. 2015). Tělo na toto zvýšení hladin endotoxinů reaguje zahájením koordinované imunitní odpovědi, která se vyznačuje aktivací Kupfferových buněk sídlících v játrech. Po aktivaci vylučují Kupfferovy buňky celou řadu cytokinů, včetně tumor nekrotizujícího faktoru- α a několika typů interleukinů (Massey & Arteel 2012).

Typicky v histologickém obraze pro alkoholový původ dominuje makrovesikulární či smíšená steatóza (Drábek et al. 2012). Stupeň steatózy je dán procentem poškozených hepatocytů. Pokud je poškozeno méně než 25 % hepatocytů, jedná se o lehkou steatózu, která je ve většině případů asymptomatická. Při postižení více než 75 % hepatocytů se jedná o těžkou steatózu, kterou doprovází dyspeptické obtíže, hubnutí, tlakové bolesti v pravém podžebří či zvýšená plynatost. Prostá jaterní steatóza je ve většině případů benigním a reverzibilním postižením. Pouhá abstinence vede během 4–8 týdnů k úplnému ústupu steatózy.

Podvýživa je nejčastější komplikací vyskytující se u alkoholové steatózy, která nepříznivě ovlivňuje klinické následky tohoto onemocnění. Je přítomna u 20 až 90 % pacientů

s onemocněním jater (Dasarathy 2012). Úbytek hmotnosti u onemocnění alkoholického původu je způsoben třemi faktory v kombinaci: anorexií se sníženým příjmem energie a potravy bohaté na bílkoviny, střevní maldigescí tuků a bílkovin a katabolickým stavem, který podporuje glukoneogenezi z endogenních kosterních a viscerálních proteinů (viz tabulka č. 3).

Tabulka č. 3 – Příčiny a projevy malnutricie při alkoholové jaterní steatóze (Halsted 2004)

Příčina	Fyziologický mechanismus	Důsledek
Anorexie	Cytokiny: tumor nekrotizující faktor	Úbytek hmotnost
	Leptin uvolňovaný z buněk	Deficit mikroživin např. thiamin,
	Vytěsnění bílkovin ze stravy	Multifaktoriální nutriční anémie
	Zvýšený příjem alkoholu	Korsakoffův syndrom
Střevní maldigeste a malabsorpce v tucích	↓ sekrece pankreatických enzymů	Pokles tělesného tuku a kosterních svalů
	↓ micelární tvorby	↓ množství vitamínů rozpustných v tucích
Zvýšení katabolismu kosterního svalstva a viscerálního proteinu	Uvolnění cytokynů	Bílkovinná kalorická podvýživa ↑ výdaje na klidovou energii s poklesem tělesné a buněčné hmotnosti
Selektivní zvýšené vylučování vitamínů	↑ metabolismus retinoidů a ↑ vylučování folátů a pyridoxinu močí	

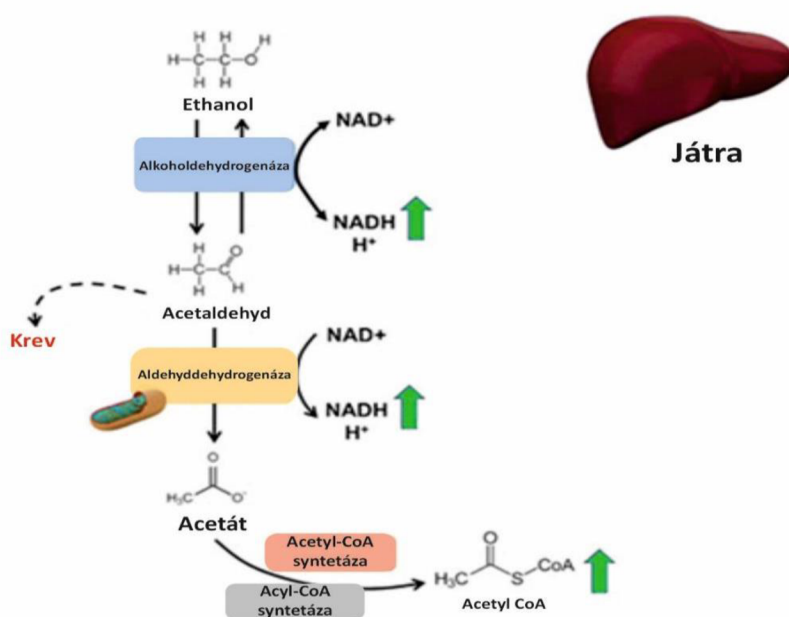
Šipka nahoru symbolizuje (↑) zvýšení

Šipka dolů symbolizuje (↓) snížení

Metabolismus ethanolu v játrech

Metabolismus alkoholu produkuje 7,1 kcal/g, a jako takový je preferovaným palivem v těle. Požitý ethanol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu přičemž rychlost vstřebávání je ovlivněna množstvím konzumovaného alkoholu, rychlostí jeho konzumace a prandiálním stavem (Wang et al. 2010). Alkohol konzumovaný s jídlem se obvykle vstřebává pomaleji než alkohol konzumovaný nalačno, což vede k méně prudkému zvýšení koncentrace alkoholu v krvi. Pouze přibližně 2 až 10 % absorbovaného alkoholu je vylučováno plícemi, potem a ledvinami, zbývajících 90 % je metabolizováno zejména oxidačními cestami v játrech a v mnohem menší míře neoxidačními cestami v extrahepatálních tkáních, jako je slinivka břišní (Norberg 2003). Kromě účinku ethanolu, acetaldehydu stimuluje fibrogenézi hrají v patogenezi alkoholové cirhózy důležitou roli endotoxiny bakteriální střevní mikroflóra (Horák & Ehrman 2014).

Oxidativní metabolismus v játrech je zprostředkován především cytosolovou alkoholdehydrogenázou (ADH) za vzniku acetaldehydu, vysoce reaktivní molekuly (Oota et al. 2007). Tato oxidace je doprovázena redukcí NAD⁺ (nikotinamid adenin dinukleotid) na NADH, čímž vzniká vysoce redukované cytosolové prostředí v hepatocytech. K oxidaci ethanolu na acetaldehyd v játrech přispívá také izoenzym cytochromu P450 přítomný převážně v endoplazmatickém retikulu, zejména po chronickém příjmu ethanolu (Edenberg 2007). Při chronickém požívání ethanolu je indukován a hraje důležitou roli při metabolizaci alkoholu na acetaldehyd při zvýšených koncentracích alkoholu. Navíc, v jiných tkáních, v nichž je aktivita ADH nízká, může dojít k oxidaci ethanolu závislé na enzymu 2E1 (Cederbaum 2012). Oxidací alkoholu prostřednictvím enzymu „2E1“ vznikají rovněž vysoce reaktivní druhy kyslíku (ROS), včetně hydroxyethylu, superoxidového aniontu a hydroxylových radikálů. Produkci ROS zhoršuje hypoxie a únik lipopolysacharidů ze střeva, které aktivují Kuppferovy buňky. Další enzym, kataláza, který se nachází v peroxisomech, je schopen oxidovat ethanol za přítomnosti systému vytvářejícího peroxid vodíku (H₂O₂). Alkoholová oxidace katalázou je považována za vedlejší cestu oxidace alkoholu (Zakhari 2006). Acetaldehyd (viz obrázek č. 4), produkovaný všemi oxidačními cestami, je rychle metabolizován na acetát, primárně mitochondriální aldehyddehydrogenázou, za vzniku acetátu a NADH (Kwo & Crabb 2002). Acetát vstupuje do krevního oběhu a nakonec se přednostně používá jako zdroj energie pro mozek, srdce a kosterní svaly. Mitochondriální NADH je oxidován elektronovým transportním řetězcem, což vede k dalšímu rozšíření výroby ROS. Kromě toho chronická konzumace alkoholu vyčerpává glutathion, který chrání před ROS, a tím činí hepatocyty citlivějšími na oxidační stres. Zvýšení NADH v cytosolu v důsledku metabolismu ethanolu ADH vede k extenzivnímu vytěsnění normálních jaterních metabolických substrátů. Snižuje oxidaci tuků a proteinů, a téměř zcela ruší metabolismus sacharidů (Fernandez-Checa JC 1991).



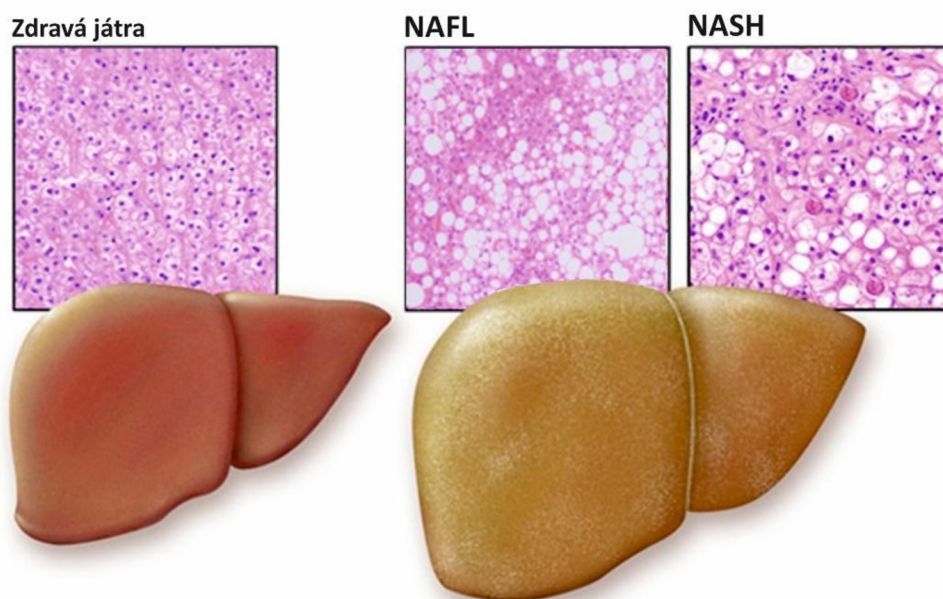
Obrázek č. 4 – Mechanismus metabolismu ethanolu v játrech (Pelley & Goljan 2011)

3.1.4.2 Nealkoholová tuková nemoc jater (NAFLD)

I přestože je užívání alkoholu nejčastější příčinou ztučnění jater, je nyní zřejmé, že ukládání tuku v játrech může nastat i bez jeho zvýšené konzumace. Nejčastější onemocnění nezpůsobené alkoholovou konzumací je nealkoholová tuková nemoc jater, která je charakterizována akumulací triacylglycerolů (TG) v hepatocytech u osob bez významné konzumace alkoholu, tj. ne větší než 20 g etanolu/den u žen a 30 g/etanolu u mužů. Individuální rozdíly v genetické vnímavosti nebo jiné rizikové faktory činí ale jakoukoli absolutní prahovou hodnotu alkoholu pro daného pacienta nespolehlivou (Rinella et al. 2014). Ačkoli toto onemocnění bylo dříve považováno za benigní, je třeba brát tento stav vážně, protože může vést k jaterní fibróze, cirhóze, potažmo hepatocelulárnímu karcinomu (HCC) a selhání jater (NCD-RisC 2016). Zároveň je NAFLD druhou nejčastější příčinou onemocnění jater u pacientů vyžadujících transplantaci jater na světě (Wong et al. 2015). NAFLD je zároveň nejčastějším onemocněním jater u dětí a dospívajících (Mangge et al. 2015).

NAFLD zahrnuje dva patologicky odlišné vztahy - nealkoholovou prostou steatózu (NAFL) a nealkoholovou steatohepatitidu (NASH) v závislosti na přítomnosti zánětu. Nealkoholová steatohepatitida, představující asi 10–20 % NAFLD, se od prosté steatózy striktně liší. Především se jedná o přítomnost lobulárního zánětu a perivenulární a portální fibrózy a cirhózy (Loomba & Sanyal 2013). Histologický nále z viz obrázek č. 5 poukazuje na tukové usazeniny u nealkoholové prosté steatózy, zatímco zánět a pokročilé zjizvení (cirhóza) je viditelné u nealkoholické steatohepatitidy.

Zatímco u některých jedinců dojde pouze ke zvýšení obsahu tuku v játrech (steatóza) bez histologického průkazu zánětu jater nebo významné fibrózy, u více než poloviny pacientů s jakýmkoli stupněm steatohepatitidy (NASH) se rozvine fibróza, cirhóza potažmo hepatocelulární karcinom (HCC) (Loomba et al. 2012). Mechanismus vedoucí ke vzniku NAFLD a k následující progresi do NASH je multifaktoriální. Učastní se ho genetické a epigenetické faktory, faktory zevního prostředí, vysoký kalorický příjem, nevhodné složení stravy a nízká fyzická aktivita. V případě vzniku inzulinové rezistence se tuková tkáň chová jako „endokrinní orgán“, který uvolňuje zvýšené množství volných mastných kyselin (VMK) a řadu cytokinů (Putignano & Gustot 2017).



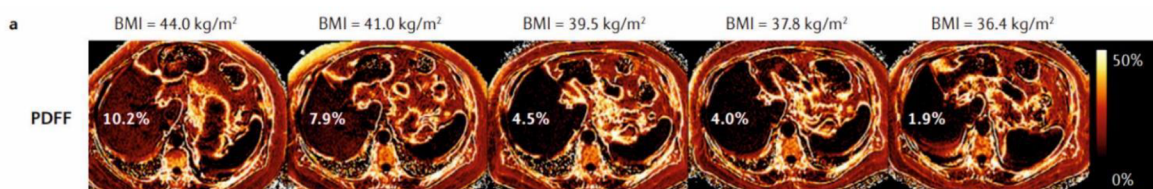
Obrázek č. 5 – Porovnání histologických nálezů – NAFL, NASH a zdravá játra (Mayo Clinics 2016)

Játra poškozená NAFLD vykazují značnou citlivost k oxidačnímu poškození a inzulínové rezistenci a proto je toho onemocnění spojováno s obezitou, metabolickým syndromem, se zvýšenými hladinami alaninaminotransferázy (ALT) v krvi a PNPLA3 polymorfismy (Younossi et al. 2019). Rostoucí epidemie NAFLD v západních společnostech podle odhadů postihne přibližně 20 až 30 % celkové populace a 45 až 75 % pacientů s diabetem 2. typu (Masarone et al. 2014; Lonardo et al. 2015). V posledních dvou desetiletích dochází k vysokému výskytu NAFLD souběžně s rychle postupující epidemií obezity a diabetes mellitus 2. typu (Younossi et al. 2019). Přestože přítomnost NAFLD je určována především vnějšími faktory, genetické faktory přispívají a zásadně určují, jak jednotlivci reagují na kalorický nadbytek či metabolické stresory (viz obrázek č. 6) (Al-Serri et al. 2012).



Obrázek č. 6 – Faktory asociované s vznikem a progresí NAFLD (Brunt et al. 2015)

Pro léčbu NAFLD byla zkoumána řada léků, které lze seskupit do léků na hubnutí, senzibilizátorů inzulínu, antioxidantů a cytoprotektivních či antifibrotických látek. Zároveň je klíčové se zaměřit na změnu životosprávy. Nezbytná je redukce hmotnosti především dietními opatřeními, které vedou k metabolickým změnám hepatocytů typických pro steatohepatitidu a ke zmírnění fibrózy (Hashida et al. 2017). Léčba nadváhy s cílem dosažení optimální hmotnosti, nejméně však snížení hmotnosti alespoň o 7–10 %, k zahájení regrese fibrózy je nutné <10 % původní hmotnosti (Lassailly et al. 2016). K podpoření redukce hmotnosti je vhodné přidat tělesné cvičení, které díky svalové práci vede k úbytku tuku v jaterní tkáni i k ústupu zánětlivých změn. Léčbuje vhodné doplnit příjmem antioxidantů (vitamin E), které snižují hladiny aminotransferáz a zlepšují jaterní steatózu, sporný efekt je ale prokázán u fibrózy jaterní. Vzhledem ke kardiovaskulárním rizikům u diabetiků se nedoporučuje suplementace vitamínu E u diabetiků s NAFLD (Sato et al. 2015).



Obrázek č. 7 – Progresivní redukce PDFF (proton-denzity fat fraction) u obézní ženy v průběhu hubnutí v závislosti na snižujícím se BMI, zobrazeno pomocí MRI (Brunt et al. 2015)

3.1.4.3 Virová hepatitida C

Infekce HCV je považována za jeden z hlavních rizikových faktorů v patogenezi jater. Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí, že celosvětově je chronicky nakaženo HCV více než 71 milionů lidí a ročně zemře na jaterní komplikace spojené s HCV přibližně 0,39 milionu (WHO 2017). Není překvapivé, že se tomuto onemocnění dostává velké pozornosti, jelikož je někdy považováno za příčinu více než 60 % všech jaterních nemocí. Onemocnění je vyvoláno RNA virem, patřícím do čeledi flavivirů. Virus je přenášen krví, přičemž mezi hlavní cesty šíření infekce patří nitrožilní užívání drog, profesionální expozice HCV, sexuální kontakt s HCV pozitivní osobou atd.

Akutní virová hepatitida C je diagnózou velice vzácnou, jelikož zde dominuje subkliniky průběh. Ve většině případů se akutní infekce vyskytuje bez příznaků a bez klinicky zjevného onemocnění (Hůlek et al. 2018). Prvotními rysy akutního onemocnění jsou nespecifické chřipkové příznaky. Nejsou přesnou diagnostikou HCV, protože jsou běžné u mnoha akutních virových infekcí. Specifičtější příznaky virové hepatitidy se mohou objevit u menšiny jedinců: žloutenka, tmavá moč, anorexie, averze ke kouření u kuřáků a nepříjemné pocity v oblasti břicha (Grebely et al. 2014).

Po šesti měsících přetrvávání HCV RNA v krvi je infekce definována jako chronická, přičemž přechod z akutní na chronickou hepatitidu C je obvykle subklinický (Horák & Ehrmann 2014). V průběhu 20–30 let zhruba 20 % pacientů progreduje do jaterní cirhózy a jejich následků jako je jaterní dekompenzace a hepatocelulární karcinom (Goossens & Hoshida 2015). Progrese nemusí být nutně lineárním procesem a může být urychlena řadou faktorů, včetně vyššího věku pacienta, mužského pohlaví, nadměrné konzumace alkoholu a současné infekce jinými viry, jako je virus hepatitidy B (HBV) a HIV, nebo jinými infekčními agens, jako je schistosomóza. Mnoho pacientů s chronickou infekcí HCV zůstává po léta asymptomatických a toto život ohrožující onemocnění se u nich projeví až poté, co se u nich rozvine pokročilé stádium cirhózy (Boyer et al. 2012).

Mezi hlavní symptomy chronické hepatitidy C patří tmavě žlutá moč, pocit únavy, horečka, šedá nebo jílově zbarvená stolice, bolesti kloubů, ztráta chuti k jídlu, nevolnost, bolest břicha, zvracení, nažloutlé bělmo a kůže, tzv. žloutenka. Chronické hepatitidy C v ČR jsou léčeny pomocí virostatik. Virostatika jsou účinná téměř u všech podskupin nemocných s chronickou infekcí HCV, a to i u nejpokročilejšího stádia – kompenzované jaterní cirhózy. Cílem léčby je setrvalá virologická odpověď nedetekovatelné sérové HCV RNA v určitém okamžiku

po skončení léčby. Zároveň k prevenci infekce HCV nejsou k dispozici žádné vakcíny, jelikož IgG nejsou účinné pro postexpoziční profylaxi (Baumert et al. 2014).

V případě, že onemocnění není diagnostikováno včas, má tendenci přejít do stádia fibrózy. Existuje několik kofaktorů, které urychlují tento průběh. Především se jedná o mužské pohlaví, vyšší věk, koinfekce HIV, koinfekce HBV, přítomnost diabetes mellitus 2. typu, inzulinové rezistence, obezity či abúzu alkoholu (Hejda 2015). Vzhledem k tomu, že infikovaná kohorta stárne, očekává se, že zátěž na zdravotnický systém způsobená onemocněním souvisejícím s HCV značně vzroste v České republice (Razavi et al. 2014).

3.1.5 Diagnóza jaterní cirhózy

Diagnóza etiologie cirhózy má klíčový význam pro účinnou léčbu. Biopsie jater (perkutánní nebo transjugulární) zůstává „zlatým“ standardem pro diagnostiku a stagnaci difuzního onemocnění jater, včetně cirhózy. Biopsie jater je invazivní procedura, spojená s malým rizikem závažných komplikací, jako je intraabdominální krvácení a biliární peritonitida. Ve stádiu dekompenzované cirhózy jsou klinický obraz, laboratorní výsledky a zobrazovací vyšetřovací metody (MRI, CT etc.) tak typické, že jaterní biopsie se neprovádí. Indikovaná je pouze při podezření na kompenzovanou cirhózu jater či při potvrzení finální hypotézy (Hůlek et al. 2018). Mezi klinické nálezy při diagnóze cirhózy patří astenie, břišní diskomfort, poruchy spánku, ikterus, ascites, perimaleolární otoky, krvácení do zažívacího ústrojí, hypotenze (viz tabulka č. 4) (Schuppan & Afdhal 2008). Mezi laboratorní nálezy patří trombocytopenie, anemie, leukopenie, hypoalbuminemie, hypergamaglobulinemie, hyperbilirubinemie atd. Pro sonografické nálezy je typický uzlovitý povrch jater, dilatace portální žíly (nad 13 mm), snížení rychlosti průtoku krve portální žilou (Hůlek et al. 2018).

Tabulka č. 4 – Histologická diagnóza cirhózy jater (Schuppan & Afdhal 2008)

Nálezy	Popis	Etiologie
Žloutenka	Žluté zbarvení kůže, rohovky a sliznic	Sérový bilirubin >2mg/dl
Pavoučí nevus	Na trupu a obličeji	Zvýšený estradiol, snížená degradace v játrech
Uzlovitá přestavba jater	Nepravidelný, tvrdý povrch na palpaci	Fibróza
Splenomegalie	Zvětšená na palpaci	Portální hypertenze, překrvení sleziny
Ascites	Tekutina v dutině břišní	Portální hypertenze
<i>Caput medusae</i>	Vystouplé žíly v oblasti <i>umbilicus</i>	Portální hypertenze
Palmární erytém	Erytém na dlaních	Zvýšený estradiol, snížená degradace v játrech
Terryho nehet	Nehty bez charakteristických lunul	Hypoalbuminémie
Dupuytrenova kontraktura	Fibróza a kontrakce palmární fascie	Zvýšený oxidační stres, zvýšená hladina hypoxantinu
<i>Foetor hepaticus</i>	Sladký, štiplavý zápach z úst	Těkavý dimethylsulfid, při selhání jater
Anorexie, únava, úbytek tělesné hmotnosti		
Diabetes mellitus 2. typu		

3.1.6 Regrese jaterní cirhózy

Jedním z nejdůležitějších konceptů klinické a experimentální cirhózy je její regrese. Dříve se předpokládalo, že cirhóza jater je stav zcela nevratný. Mnoho experimentálních nálezů a klinických studií však prokázalo, že regrese určité fáze cirhózy je v některých případech možná. V případě úspěšné léčby příčiny (hepatitida, alkoholová cirhóza) může dojít do jisté míry k ústupu cirhotických změn, ústupu portální hypertenze i regrese jícnových varixů. Předěl mezi vratnou fází a nevratnou fází cirhózy je pravděpodobně kapilarizace sinusoid, vytvoření širokých vazivových sept a neoangiogeneze spojená s tvorbou trombů a spojek ve vazivových septech (Hůlek 2018).

Mnoho klinických studií prokázalo, že jaterní fibróza může být reverzibilní u pacientů s infekcí HBV nebo HCV, obstrukcí žlučových cest nebo zneužíváním alkoholu a na experimentálních modelech s hlodavci (například při krmení alkoholem) s následným vysazením toxické látky (Kisseleva et al. 2012). Po odstranění etiologického zdroje chronického poškození je regrese spjatá s velmi rychlým snížením počtu aktivovaných myofibroblastů navozených apoptózou. Mezi přidružené děje patří snížená tvorba prozánětlivých nebo profibrogenních cytokinů, zvýšená kolagenolytická aktivita, snížená produkce ECM (Lu et al. 2016). Pro odstranění ECM je nutná remodelace tkáně stimulovaná proteázami, jejich inhibitory a růstovými faktory. Zásadní úlohu v degradaci ECM zastávají matrix-metaloproteázy (MMP), což jsou Zn- a Ca-dependentní endopeptidázy. Matrix-metaloproteázy jsou jako jediné schopné degradovat extracelulární matrix. Při regresi fibrózy zároveň musí dojít k utlumení aktivity tkáňových inhibitorů metaloproteáz (TIMP), které tlumí aktivitu MMP, působí proti apoptóze myofibroblastů, a brání tak degradaci vaziva (Hůlek 2018). Nábor a aktivace imunitních buněk včetně makrofágů, neutrofilů, přirozených zabíjáčkových buněk, T-buňek a B-buňek reguluje progresi a regresi fibrogenního vývoje v orgánech a tkáních prostřednictvím různých molekulárních mechanismů (Daoussis et al. 2016; Baeck et al. 2014).

3.1.7 Léčba

Vhodná léčba cirhózy se odvíjí od klinického stavu a stádia choroby u daného pacienta. V případě kompenzované cirhózy je potřeba se zaměřit na léčbu primárního onemocnění, které k cirhóze vedlo. U pacientů s virovými hepatitidami je to podávání antivirotik, u pacientů s alkoholovou cirhózou nezbytná abstinence, u pacientů s NAFLD je to redukce hmotnosti. Jelikož je fibróza reverzibilní stadium, eliminací příčiny, lze zpomalit, zastavit či úplně zvrátit proces fibrotizace (Manolakopoulos et al. 2009; EASL 2012; Lassailly et al. 2016)

Jakmile se onemocnění překlene do dekompenzované fáze, cirhóza se stává systémovým onemocněním s multiorgánovou dysfunkcí (Bernardi et al. 2015). Prvním přístupem v léčbě je potlačení etiologického faktoru (faktorů), který způsobil zánět jater a rozvoj cirhózy, druhým přístupem může být zaměření se na klíčové faktory patogeneze dekompenzace a progresu cirhózy (Trautwein et al. 2015). Léčba založená na podávání antibiotik pro zlepšení metabolické dysfunkce osy střeva-játra (tj. rifaximinu), zlepšení narušené systémové cirkulační funkce (dlouhodobé podávání albuminu), snížení zánětlivého stavu (statiny) a snížení portální hypertenze (β -blokátorů) prokázaly potenciální přínos pro snížení progresu cirhózy u pacientů s dekompenzovanou cirhózou. Je však zapotřebí dalšího klinického výzkumu s těmito strategiemi, aby se potvrdila jejich bezpečnost a potenciální přínos jako terapeutických přístupů s cílem předcházet progresi cirhózy u dekompenzovaných pacientů (EASL 2018).

V pokročilých případech cirhózy, kdy játra ztratí svou funkci, může být transplantace jedinou léčebnou možností. Transplantace jater spočívá v nahrazení jater pacienta zdravými játry od zemřelého dárce či částí jater od žijícího dárce. Indikace transplantace jater je determinována MELD systémem (Model-for-end-stage Liver Disease) (Carrion et al. 2010).

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou, kteří nejsou kandidáty na transplantaci jater, jsou obvykle starší pacienti nebo ti, u kterých přítomnost komorbidit kontraindikuje tento zákrok (Hůlek et al. 2018).

3.1.8 Prognóza jaterní cirhózy

Diagnóza kompenzované cirhózy je spojena s rizikem úmrtí, které je 4,7krát vyšší než riziko v běžné populaci, a dekompenzovaná cirhóza je spojena s rizikem, které je 9,7krát vyšší (Fleming et al. 2012). Průměrná délka života pacienta s kompenzovanou cirhózou je 10 až 13 let a průměrná délka života může být až 2 roky, pokud dojde k dekompenzaci.

Child-Pugh skóre a MELD skóre se běžně používají v každodenní klinické praxi k hodnocení závažnosti cirhózy a predikci prognózy. Klasifikace Child-Pugh (tabulka č. 5 & č. 6) rozlišuje cirhózu na dobře kompenzované (třída A), částečně kompenzované (třída B) a částečně dekompenzované (třída C) onemocnění na základě dvou klinických parametrů (ascites a encefalopatie) a tří biologických parametrů (celkový sérový bilirubin, albumin a protrombin vyjádřený jako mezinárodní normalizovaný poměr, INR).

Skóre MELD (model pro konečné stádium onemocnění jater) predikuje pravděpodobnost umrtí pacientů s pokročilou jaterní cirhózou do tří měsíců v závislosti na MELD skóre. MELD skóre je vypočítáno pomocí vzorce založeného pouze na objektivních biologických údajích (celkový sérový bilirubin, kreatinin a INR).

Tabulka č. 5 – Child-Paugh tabulka (Tsois & Marlar 2019)

Parametr	1 bod	2 body	3 body
Ascites	nepřítomen	mírný/kontrolovaný léčbou	refrakterní
Jaterní encefalopatie	nepřítomná	potlačená léčbou	refrakterní
Albumin (g/l)	>35	28-35	<28
INR	≤1,7	1,71-2,20	>2,20
Celkový bilirubin (μmol/l)	<34	34-50	>50

Tabulka č. 6 – Child-Paugh tabulka vyhodnocení (Tsois & Marlar 2019)

	Stupeň A	Stupeň B	Stupeň C
Součet bodů	5-6	7-9	10-15
	Kompenzované onemocnění, dobrá prognóza	Zvážit transplantaci jater	Roční mortalita 50 %

3.2 Diabetes mellitus

3.2.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je skupina metabolických onemocnění charakterizovaných chronickou hyperglykemií v důsledku poruch sekrece inzulínu, inzulínového účinku nebo obojího (American Diabetes Association 2014). Za tyto metabolické abnormality jsou zodpovědné nízké hladiny inzulínu k dosažení adekvátní odpovědi a/nebo inzulínové rezistence cílových tkání, převážně kosterních svalů, tukové tkáně a v menší míře jater, na úrovni inzulínových receptorů, signálního transdukčního systému a/nebo efektorových enzymů nebo genů. Závažnost příznaků je dána typem a délkou trvání diabetu (Galtier 2010). Někteří pacienti s diabetem jsou asymptomatictí, zejména ti s diabetem 2. typu v prvních letech onemocnění, jiní s výraznou hyperglykemií a zejména děti s absolutním nedostatkem inzulínu mohou trpět polyurií, polydipsií, polyfagií, úbytkem hmotnosti a špatným viděním (Samuel & Shulman 2012). Nekontrolovaný diabetes může vést k otupělosti, kómatu a pokud není léčen i ke smrti, v důsledku ketoacidózy nebo vzácně v důsledku nonketotického hyperosmolárního syndromu (Craig et al. 2009). Převážná většina diabetických pacientů spadá do jedné ze dvou největších kategorií: diabetes mellitus 1. typu, který je způsoben absolutním nebo téměř absolutním nedostatkem inzulínu, nebo diabetes mellitus 2. typu, který je charakterizován přítomností inzulínové rezistence s neadekvátním kompenzačním zvýšením sekrece inzulínu. Ženy, u kterých se během těhotenství objeví diabetes, jsou klasifikovány jako ženy s těhotenským diabetem. Zároveň existuje celá řada méně častých a rozmanitých typů diabetu, které jsou způsobeny infekcemi, léky, endokrinopatiemi, poškozením slinivky břišní a genetickými defekty.

Diabetes mellitus je velmi nákladné onemocnění a má hluboké důsledky z hlediska dlouhodobých mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací a s nimi spojených nákladů. Tyto komplikace snižují jak délku života, tak kvalitu života (Collins 2002).

3.2.2 Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes 2. typu má odlišnou patofyziologii a etiologii ve srovnání s diabetem 1. typu. Existence mnoha nových faktorů – například zvýšeného výskytu obezity u všech věkových skupin a fyzická neaktivita, špatná strava a urbanizace – předjímá, že počet pacientů s diagnostikovaným diabetem 2. typu stoupá (Ershow 2008) Celosvětová prevalence diabetes mellitus 2. typu (DM2T) u dospělých se zvýšila ze 150 milionů postižených osob v roce 2000 na >450 milionů v roce 2019 a předpokládá se, že do roku 2045 dále vzroste na 700 milionů (International Diabetes Federation 2019).

Vývoj DM2T je vysoce spojen s řadou modifikovatelných a nemodifikovatelných rizikových faktorů (Chen et al. 2015). Kromě dominujících genetických predispozicí se jedná především o obezitu (zvýšené BMI, zvýšený obvod pasu, snížený obvod boků) (Tamayo et al. 2014). Následně také omezená fyzická aktivita, sedavý způsob života, stravovací návyky včetně

vysokého kalorického příjmu a kouření cigaret přispívají k současné zvýšené prevalenci DM2T (Schellenberg et al. 2016). Na druhou stranu zvyšující se věk, mužské pohlaví a rodinná anamnéza DM jsou důležitými nemodifikovatelnými rizikovými faktory pro DM2T (Chen et al. 2015).

Diabetes 2. typu je charakterizován inzulinovou rezistencí a alespoň zpočátku relativním nedostatkem sekrece inzulinu (DeFronzo 2004). Inzulinová rezistence nastává většinou v důsledku obezity, sedavého způsobu života či genetické predispozice. Inzulinová rezistence předchází DM2T. několik desítek let. V průběhu času však dochází k postupnému selhání β -buněk Langharsenových ostrůvků slinivky břišní a poklesu sekrece inzulinu (Kahn et al. 2014). U menšiny diabetiků 2. typu je v době diagnózy přítomna závažná inzulinopenie a citlivost na inzulin je normální nebo téměř normální (Myiazaki 2002). Většina jedinců s diabetem 2. typu vykazuje viscerální obezitu, která je součástí struktury ukládání „ektopického tuku“ úzce související s přítomností inzulinové rezistence, navíc se u těchto osob často vyskytuje hypertenze, dyslipidemie (vysoká hladina triglyceridů a nízká hladina HDL cholesterolu; postprandiální hyperlipémie), vaskulární endoteliální dysfunkce (Cameron et al. 2001 & Zimmet et al. 1994). Toto shlukování abnormalit je označováno jako „syndrom inzulinové rezistence“ nebo „metabolický syndrom“. V důsledku těchto abnormalit je u pacientů s diabetem 2. typu zvýšené riziko rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASCVD) s makrovaskulárními komplikacemi (infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) (Grundy 2012).

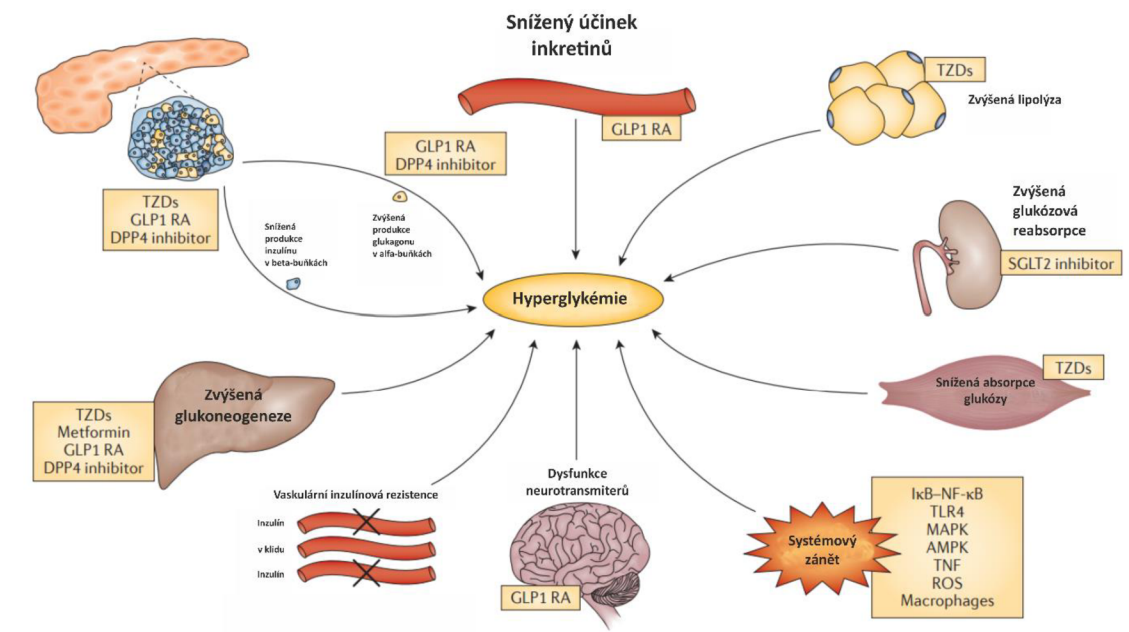
3.2.3 Mechanismus vzniku

V případě rozvoje onemocnění diabetes mellitus 2. typu dochází nevyhnutelně k počátečnímu asymptomatickému stavu – inzulinové rezistenci. Na regulaci sacharidového metabolismu se podílejí dva kontraregulační hormony inzulin a glukagon (Postic et al. 2008). Inzulin podporuje syntézu glykogenu v játrech, zabraňuje tvorbě glukosy, zvyšuje v periferních tkáních vychytávání glukosy kosterními svaly a snižuje lipolýzu adipocytů. Alternativně glukagon indukují tvorbu glukosy a zabraňuje syntéze glykogenu (Picardi et al. 2006).

Za normálních fyziologických podmínek je normoglykémie udržována v rovnováze mezi citlivostí na inzulin a jeho sekrecí. Pokud se citlivost na inzulin sníží, zvyšuje se sekrece inzulinu (stav hyperinzulinémie) za účelem udržení normoglykémie. Tento vztah mezi sekrecí inzulinu a senzitivitou na inzulin je vyjádřen hyperbolickou křivkou, a v důsledku toho je součin senzitivity na inzulinu a sekrece inzulinu konstantní, dokud je udržována normoglykémie (Bergman et al. 2002). Jakmile je vyčerpána pankreatická funkční rezerva a sekrece inzulinu není dostatečná, aby kompenzovala snížení citlivosti na inzulin, dojde k překlenutí do stavu hyperglykémie. Jelikož se již jedná o většinou symptomatický stav, v tuto fázi dojde k diagnostice DM2T u jedince. Způsobená hyperglykémie, vede k dysfunkci β -buněk a apoptóze, což nadále způsobuje selhání β -buněk. Mezi hlavní příčiny hyperglykémie se řadí zvýšená lipolýza, zvýšená glukózová reabsorpce v ledvinách, systémový zánět, zvýšená glukoneogeneze v játrech, snížené vstřebání dysfunkce neurotransmiterů, systémový zánět, vaskulární

inzulinová rezistence, snížená produkce inzulínu a zvýšená produkce glukagonu, snížený účinek inkretinů (obrázek č. 8) (Singh et al. 2021).

Vzhledem k přetrvávající inzulínové rezistenci se zátěž β -buňkami stále zvyšuje, přičemž dochází ke snížení β -buněčné hmoty, v důsledku toho se metabolismus glukosy u pacientů s DM2T postupně zhoršuje (Saisho et al. 2012)



Obrázek č. 8 – Příčiny vzniku hyperglykémie (DeFronzo et al. 2015)

3.3 Vliv jaterní cirhózy na vznik diabetes mellitus 2. typu

Játra hrají významnou roli v udržování glukózové homeostázy. Odhaduje se, že 30 % až 60 % veškeré glukosy absorbované v gastrointestinálním traktu prochází zpracováním v játrech s následným skladováním především ve formě glykogenu nebo přeměnou na aminokyseliny nebo mastné kyseliny (Baig et al. 2001). Během metabolismu sacharidů játra zastávají glukostatickou funkci. V případě nadbytku glukosy v krvi dochází v játrech k vyššímu vychytávání glukosy s paralelně probíhajícím stimulováním syntézy a uskladňováním glykogenu. Prvním metabolickým procesem sacharidů, který probíhá v játrech je glykogeneze. Jedná se o proces, při kterém se přebytečná glukosa (vstupující do krevního oběhu po jídle po trávení komplexních sacharidů) přeměňuje na glykogen, zásobní formu sacharidů v játrech (Murray et al. 2006). Tento proces je stimulován inzulínem, produkovaným β -Langharsenovými ostrůvky slinivky břišní. Během glykogenolýzy játra odbourávají glykogen k udržení adekvátní hladiny glukosy (glukosa-1-fosfát) v krvi. Tato reakce je regulovaná nadleveními hormony - katecholaminy a glukokortikoidy. Adenosin stimuluje jaterní glykogenolýzu sekrecí kortikosteronu z nadledvinek (Tadaishi et al. 2018).

Glukoneogeneze je naopak proces, při kterém játra syntetizují glukosu z aminokyselin a jiných nehexózových sacharidů za účelem vytvoření zásob glykogenu v těle. K tomuto procesu

dochází zejména při vyčerpání jaterních zásob glykogenu (například během hladovění) (Gerich et al. 2001). Hlavními substráty glukoneogeneze v lidském organismu jsou laktát, glycerol, alanin a glutamin. Dohromady představují 90 % glukoneogenních substrátů, jako substráty pro glukoneogenezi však mohou sloužit i jiné aminokyseliny a meziprodukty citrátového cyklu (Reginald & Garrett 2002).

3.3.1 Riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu ve spojitosti s jaterní cirhózou

Koexistence jaterní cirhózy a diabetes mellitus 2. typu je prokázána v souvislosti s vyšší mortalitou a komplikacemi jaterní cirhózy. Především se jedná o zvýšený výskyt gastrointestinálního krvácení, jaterní encefalopatie (HE), zvýšené riziko bakteriálních infekcí, hepatocelulárního karcinomu (HCC) a diuretický rezistentních refrakterních ascitů (Sigal et al. 2006). Cirhotičtí pacienti s infekcemi jsou náchylní k selhání jater a hepatorenálnímu syndromu (Cheruvattah & Balan 2007). Existuje proto souvislost mezi pacienty s cirhózou jater a narušením metabolické homeostázy glukosy v podobě inzulínové rezistence, glukózové intolerance, diabetes mellitus 2. typu nebo hepatogenní diabetes (Nieslsen et al. 2005 & Picardi et al. 2004). Zhoršená glukózová tolerance je pozorována u přibližně 80 % pacientů s cirhózou, zatímco u 30 %–60 % pacientů s pokročilou cirhózou se rozvine diabetes mellitus (García-Compean et al. 2012). To je mnohem více než v běžné populaci, kde je prevalence glukózové intolerance kolem 15 % a diabetu 8 % (Dunstan et al. 2002). Výskyt hepatogenního diabetes, který se u cirhotických jedinců rozvíjí v důsledku ztráty funkce jater, není dodnes klasifikován Americkou asociací diabetiků (ADA) a Světovou zdravotnickou organizací (WHO), navzdory skutečnosti, že je častou komplikací jaterní cirhózy (American Diabetes Association 2011). Na rozdíl od diabetes mellitus 2. typu je méně asociován s rodinnou anamnézou, hypertriglyceridemií, arteriální hypertenzí a mikroangiopatií (García-Compean et al. 2009). U nemocných s jaterní cirhózou a diabetem se většinou nevyskytují klasické rizikové faktory jako věk, BMI a rodinná zátěž, ty spíše dominují u etiologie onemocnění. Mezi rizikové faktory naopak patří obvykle hlavní příčiny jaterní cirhózy, které jsou asociovány s diabetes mellitus 2. typu. Jedná se o NASH, nadměrnou konzumaci alkoholu, hemochromatózu a obezitu.

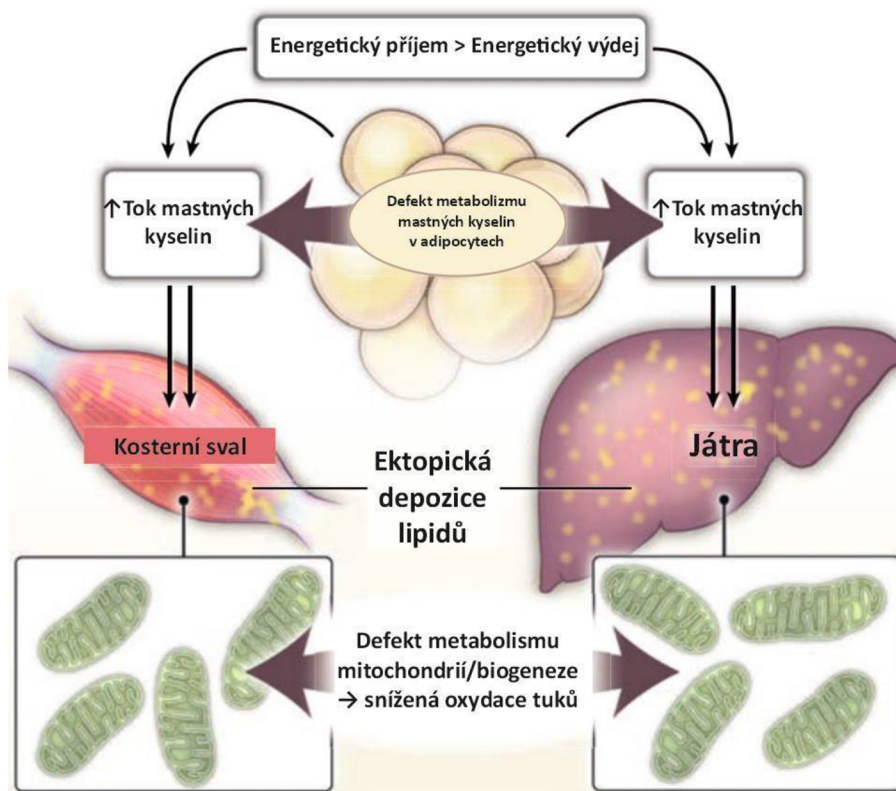
NASH koreluje s diabetes mellitus 2. typu kvůli sdíleným patofyziologickým vlastnostem, jako je akumulace tuku a inzulínová rezistence (Smith & Adams 2011). Diabetes podporuje progresi NAFL do NASH a zvyšuje riziko cirhózy a karcinomu jater. NASH se podílí na vývoji DM2T zvýšením produkce glukosy v játrech a zhoršením farmakokinetické inzulínové rezistence (Younossi et al. 2019). Onemocnění NASH je silně spojováno s abdominální obezitou, hypertriglyceridemií, přičemž 98 % pacientů s NASH vykazuje inzulínovou rezistenci. Nejčastější příčinou NASH je přítomnost metabolického syndromu, který je definován výskytem alespoň tří následujících klinických znaků: vysokými hladinami glukosy nalačno (hyperglykémie), zvýšenými hladinami triglyceridů (hypertriglyceridemie), nízkými hladinami lipoproteinu s vysokou hustotou (dyslipidemie) a vysokým krevním tlakem (hypertenze) (Yki-Jarvinen 2014). Všechny složky metabolického syndromu korelují se stupněm obsahu tuku v játrech, což vede k důležitému klinickému doporučení vyhodnocovat riziko NASH u všech nově

diagnostikovaných jedinců s metabolickým syndromem (EASL-EASD-EASO 2016). Čím více komponentů metabolického syndromu je přítomno, tím vyšší jsou šance k rozvoji NAFLD a případně pokročilé jaterní fibrózy (Jinjuvadia et al. 2017). Inzulinová rezistence vede v periferních tkáních k lipolýze, mobilizaci volných mastných kyselin a jejich nadměrnému vstupu do jater. Hyperinzulinémie vede k aktivaci SREBP (sterol regulatory element binding protein 1), který zvyšuje úroveň lipogeneze. Centrální inzulinová rezistence vede ke snížené produkci glykogenu v játrech, omezuje β -oxidaci, zvyšuje glukoneogenezi a vede ke snížené utilizaci volných mastných kyselin a stimulaci de novo triacylglycerolů.

Zvýšené sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo glutamyltransferázy (GGT), které se nacházejí u jedinců s NASH jsou nezávisle spojeny se zvýšeným výskytem DM2T (Goessling et al. 2008; Fraser et al. 2009). NAFLD je nejčastěji rozpoznáván u mužů a postmenopauzálních žen, které nepodstoupily hormonální substituční terapii. To naznačuje, že pohlavní hormony, zejména estrogen, hrají roli v patogenezi NAFLD. (Gutierrez-Grobe et al. 2010). Zásah do životního stylu dietou, cvičením a modifikací chování je prvním krokem při zvládnutí diabetes mellitus 2. typu (Association AD 2018), což platí i pro pacienty s NAFLD (Gerber et al. 2012). Ačkoli se všeobecně má za to, že udržitelného úbytku hmotnosti prostřednictvím úpravy životního stylu je často obtížné dosáhnout, bylo prokázáno, že multidisciplinární přístup k intervenci životního stylu u pacientů s diabetem 2. typu vyvolává úbytek hmotnosti, který je udržitelný a klinicky smysluplný (Ryan et al. 2013). Na druhé straně bylo prokázáno, že středomořský způsob stravování snižuje jaterní steatózu a IR nezávisle na úbytku hmotnosti u inzulin-rezistentních jedinců bez diabetes mellitus 2. typu, ale s biopsií prokázaným NAFLD (Nobili et al. 2011)

Dalším rizikovým faktorem pro rozvoj diabetes mellitus 2. typu i jaterní cirhózy je **obezita**. Jedná se o důležité metabolické onemocnění spojené především s rozvojem inzulinové rezistence, kardiovaskulárních onemocnění, onemocnění diabetes mellitus 2. typu, některých typů rakoviny (Pérez-Hernández et al. 2014). Obezita je charakterizována nadměrným hromaděním tuku v těle s následnými nepříznivými účinky na lidské zdraví (WHO 2017). Po mnoho let byla tuková tkáň považována pouze za pasivní zdroj energie, který měl také termoizolační funkci a poskytoval mechanickou ochranu vnitřním orgánům (Smitka & Maresova 2015). V dnešní době je tuková tkáň považována za endokrinní orgán s imunitní funkcí a podílí se na regulaci energetické homeostázy a příjmu potravy, výdeji energie a mnoha metabolických procesech v organismu (Coelho et al. 2012). Na základě novějších studií je dokázáno, že zánětlivá reakce v tukové tkáni je důležitým mechanismem vyvolání inzulinové rezistence (IR) (Rehman & Akash 2016). Konkrétně zvýšená akumulace viscerální/ektopické tukové tkáně, která se nachází v okolí vnitřních orgánů a tvoří asi 20 % celkového tělesného tuku, je spojena s inzulinovou rezistencí, vysokým krevním tlakem, vysokou hladinou triacylglycerolu a zvýšeným rizikem diabetu a kardiovaskulárních onemocnění (Després 2007). Jedná se především o tuk uložený v játrech a slinivce břišní. K jeho zvýšenému ukládání v játrech a kosterním svalstvu nejčastěji dochází v případě když příjem energie značně převyšuje výdej energie jedince, což vede ke skladování energie z tukové tkáně do jater a kosterního

svalstva (viz obrázek č. 9). Ektopická lipidová depozice v játrech a kosterním svalu může být také způsobena vadami při ukládání energie v důsledku vrozené nebo získané lipodystrofie (Petersen et al. 2002), vadami metabolismu adipocytů (např. vadami lipogeneze nebo lipolýzy a zánětem vedoucím ke zvýšené lipolýze), či v důsledku poškození mitochondriálního metabolismu (stárnutí) (Lee et al. 2010). K přibývání na váze přispívá také rezistence vůči účinkům inzulínu, leptinu, GLP1, amylinu a peptidu YY potlačujícím chuť k jídlu, stejně jako nízká hladina dopaminu v mozku a zvýšená hladina serotoninu v mozku, což zhoršuje inzulínovou rezistenci (DeFronzo et al. 2009).



Obrázek č. 9 – Mechanismy zvýšené ektopické depozice lipidů v játrech a kosterním svalstvu (Shulman 2014)

Ztučnělá játra, vedou k neschopnosti potlačit glukoneogenezi a zvyšují hromadění tukových metabolitů v kosterním svalstvu, což má za následek zhoršenou signalizaci inzulínu (Kim et al. 2014). Inzulínová rezistence není přítomna pouze ve svalech a játrech (Ferrannini 2010), což jsou dvě hlavní tkáně zodpovědné za většinu eliminace glukosy v organismu, ale také v tukových tělískách, ledvinách, gastrointestinálním traktu, vaskulatuře a mozku, tkáních a pankreatických β -buňkách (Samuel & Shulman 2012; Oliveira et al. 2014). Ve svalech přispívají k inzulínové rezistenci mnohočetné abnormality, včetně poruch v inzulínové signalizaci, transportu glukosy, fosforylace glukosy, syntézy glykogenu, komplexní aktivity pyruvát dehydrogenázy a mitochondriální oxidativní aktivity. V játrech vede inzulínová rezistence spolu s nedostatkem inzulínu k hyperglukagonémií, zvýšené citlivosti na glukagon a zvýšené glukoneogenezi, která je zodpovědná za zvýšenou bazální rychlost tvorby glukosy a

hyperglykémii nalačno (DeFronzo 2010). V důsledku inzulínové rezistence dochází k nadměrné produkci chemických mediátorů – adipokinů (cytokinů produkovaných adipocyty), jako je leptin a tumor nekrotizující faktor α (TNF- α), které způsobují mitochondriální oxidační stres (Anty & Lemoine 2011). Tyto chemické mediátory, odvozené od zánětu a nekrózy buněk, stejně jako adipokiny aktivují buňky jaterních stelátů a indukují je ke zvýšení produkce kolagenu, růstového faktoru pojivové tkáně a akumulace extracelulární matrice, což podporuje fibrózu jater (Bertolani & Marra 2008). Inkubace jaterních stelátových buněk s vysokou hladinou glukosy nebo inzulínu vede k nadměrné expresi klíčového profibrogenního genového růstového faktoru pojivové tkáně (CTGF) (Friedman 2008).

Nadměrná konzumace alkoholu, je důležitým faktorem životního stylu, který je spojen s rizikem vzniku diabetes mellitus 2. typu (Baliunas et al. 2009). Krátkodobé a dlouhodobé důsledky užívání alkoholu na fyzickou, psychickou a sociální pohodu byly důkladně prozkoumány a dobře zdokumentovány. Odhaduje se, že každý šestý člověk na světě konzumuje alkohol v množství, které pro něj představuje celoživotní riziko onemocnění či úrazu související s alkoholem (AIHW 2019). Přiměřený příjem alkoholu je spojován se zlepšenou citlivostí na inzulín (Goude et al. 2002), naopak nadměrná konzumace alkoholu je spojena s inzulínovou rezistencí a vyššími hladinami inzulínu v plazmě (Feng et al. 2008). Za nadměrnou konzumaci je považováno více než 20 gramů čistého ethanolu denně u žen a více než 30 gramů čistého alkoholu denně u mužů (EASL 2012).

Ve vztahu k diabetes mellitus chronická konzumace alkoholu zhoršuje sekreci inzulínu a snižuje citlivost na inzulín, což vede ke zhoršené glukózové toleranci (Kim & Kim 2017). Nebezpečná konzumace alkoholu zvyšuje cirkulující hladiny neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) prostřednictvím zvýšené lipolytické aktivity v tukové tkáni a také zvyšuje poměr nasycených a nenasycených mastných kyselin v séru (Rachankonda et al. 2014). Zvýšený přívod NEFA do jater přispívá k jaterní steatóze, jelikož NEFA jsou esterifikovány na triglyceridy uvnitř hepatocytů (Wei et al. 2013). Nasycené mastné kyseliny, které mají větší hepatotoxický účinek než nenasycené mastné kyseliny, vyvolávají hepatocytární apoptózu aktivací JUN N-terminální kinázy (Malhi et al. 2006). NEFA indukují jaterní inzulínovou rezistenci a transkripci Srebf1, což vede k podpoře jaterní de novo lipogeneze, což dále přispívá k jaterní steatóze (Ji et al. 2006).

Vychytávání NEFA hepatocyty stimuluje uvolňování různých zánětlivých mediátorů, které aktivují jaterní stelátové buňky (HSC), což vede k depozici kolagenu a fibróze. NEFA mají prozánětlivé účinky prostřednictvím stimulace dráhy NF – B131 a aktivace Kupfferových buněk, čímž podporují poškození jater způsobené alkoholem (Tang et al. 2013). Chronická konzumace alkoholu zvyšuje koncentraci chronických mediátorů leptinu a adiponektinu v séru na škodlivé úrovni (De Timary et al. 2012). Jiné adipokiny jsou také ovlivněny konzumací alkoholu nebo onemocněním jater souvisejícím s alkoholem, ačkoli je k dispozici jen málo údajů jiných než pro leptin a adiponektin. Visfatin je exprimován tukovou tkání a je schopen aktivovat inzulínové receptory a má také prozánětlivé imunomodulační účinky (Czarnecki et al. 2015). Nebezpečný příjem alkoholu zvyšuje cirkulující hladiny visfatinu, který přetrvává u

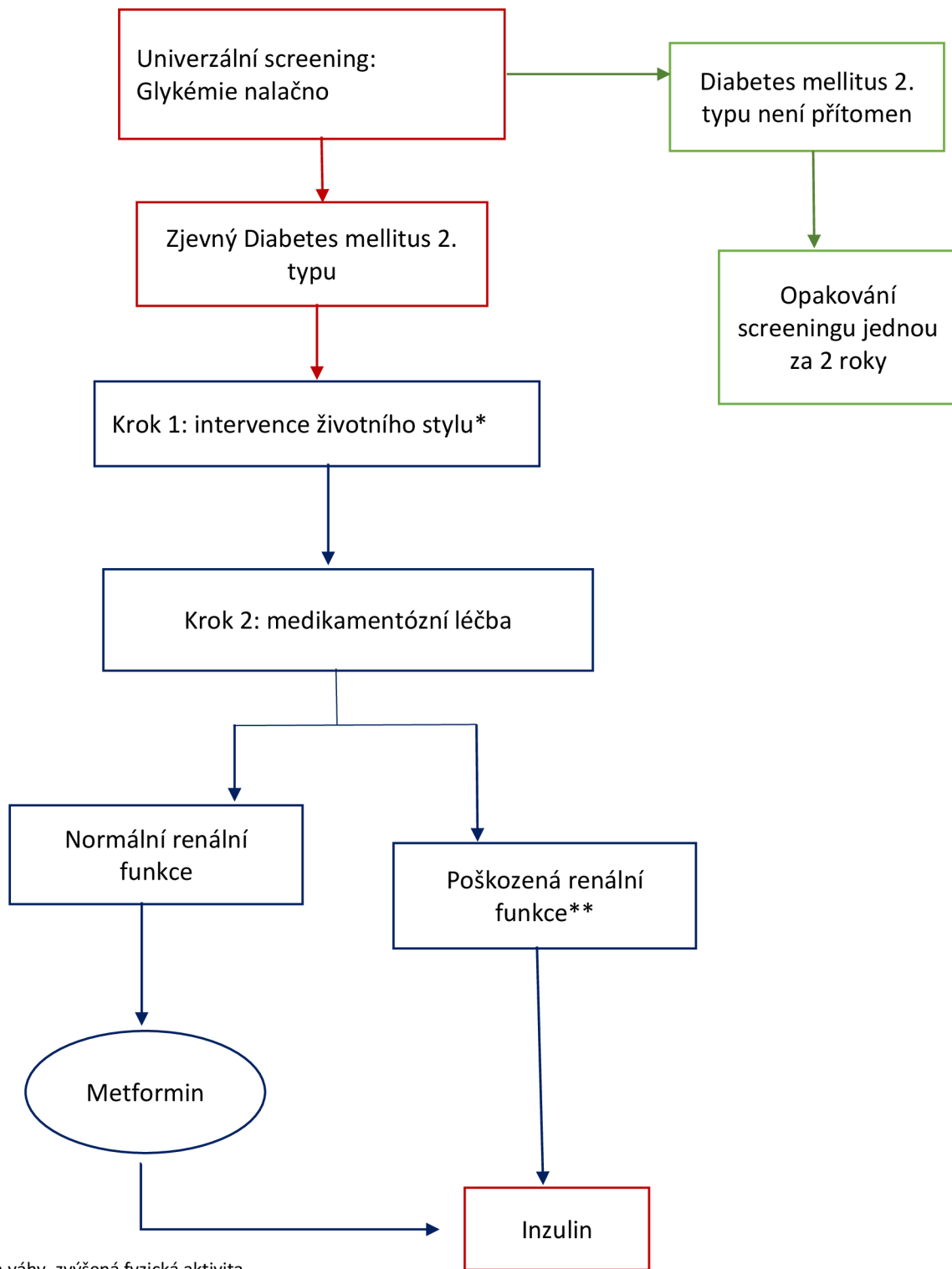
pacientů s alkoholickou cirhózou (Kalafatel et al. 2015). Studie na lidech ukázaly zároveň, že hladiny visfatinu v séru jsou zvýšeny i u jedinců s DM2T. Stejně tak zvýšené sérové koncentrace retinolu vázající protein 4 (RBP4) jsou spojovány jak s jaterní steatózou, tak s inzulinovou rezistencí a obezitou (Stefan et al. 2007)

Posledním rizikovým faktorem pro rozvoj diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózy je dědičná porucha **hereditární hemochromatóza** (HH). Je charakterizovaná nadměrnou absorpcí železa v důsledku nedostatku hepcidinu, peptidového hormonu řídícího absorpci železa ve dvanáctníku (Brissot et al. 2018) Hemochromatóza je nejčastěji identifikovanou genetickou poruchou v bělošské populaci (Bacon et al. 2011), přičemž nejčastější forma HH je způsobena mutacemi v genu HFE. Většina případů HH se objevuje u pacientů, kteří jsou homozygotní pro mutaci Cys282Tyr (Morrison 2003). Absorpce železa v potravě představuje pouze malé procento metabolizovaného železa, většina se uvolňuje z degenerujících erytrocytů, ukládá se v makrofázích a nakonec se recykluje pro produkci erytrocytů v kostní dřeni (Pietrangelo 2004). Makrofágy u pacientů s hemochromatózou uvolňují více železa než u zdravých jedinců, přičemž zvýšený vstup železa z gastrointestinálního traktu závisí především na zvýšeném uvolňování z enterocytů do plazmy, nikoli na zvýšeném vychytávání ze střevního lumenu (Pietrangelo 2010). V orgánech jako jsou játra, slinivka břišní, srdce a pohlavní žlázy, se obsah železa v parenchymálních buňkách postupně zvyšuje a nakonec překračuje skladovací kapacitu intracelulárního zásobního proteinu železa feritinu (Roetto et al. 2003). Železo se akumuluje přednostně v hepatocytech, což způsobuje tvorbu oxyradikálů a peroxidaci lipidové membrány (Ramm & Ruddell 2010), vedoucí k poškození organel a buněčné nekróze. Produkce cytokinů a růstových faktorů aktivuje jaterní stelátové buňky, které jsou zdrojem kolagenu. Prognóza HH souvisí především se stádiem jaterní fibrózy. Zvýšené hladiny feritinu v séru předznamenává hromadění železa ve tkáních a hodnoty nad 1000 ng/ml mohou indikovat základní jaterní fibrózu, i když jsou hladiny transamináz normální (Gehrke et al. 2003). Progrese fibrózy v průběhu času může vést k cirhóze, která je spojena s vysokým rizikem hepatocelulárního karcinomu (HCC), a v menší míře s komplikacemi spojenými s portální hypertenzí nebo selháním jater. Oproti játrům jsou srdeční a endokrinní systémy zvláště citlivé na rychlou zátěž železem, pravděpodobně proto, že jejich buňky mají více mitochondrií a méně antioxidantů než buňky jater. Rychlé hromadění železa v těchto buňkách způsobuje silný oxidační stres tím, že produkuje neustálý únik vysoce energetických elektronů z mitochondriálního respiračního řetězce (Philippe et al. 2007). Přetížení slinivky břišní železem může způsobit apoptózu a zhoršenou funkci buněk, což má za následek sníženou sekreci inzulinu a rozvoj diabetes mellitus. Ve slinivce břišní je koncentrace železa převážně v acinu exokrinní sekrece. Lze však pozorovat i infiltraci do Langerhansových ostrůvků s poškozením β -buněk produkujících inzulin. To je hlavním důvodem, proč může být DM2T pozorována u 50 %–85 % pacientů s dědičnou hemochromatózou v pokročilých stádiích (Hickman & McDonald 2007)

3.3.2 Léčba pacientů s jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu

Léčba pacientů s cirhózou jater a diabetes mellitus 2. typu závisí na stupni poškození jater (viz obrázek č. 10). V případě počátečního stavu pacientů s mírnou až středně těžkou hyperglykemií a kompenzovanou cirhózou jater může být léčba podpořena změnou životního stylu, jelikož v této fázi je inzulinová rezistence dominantním faktorem (Tolman et al. 2007). Především se jedná o zvýšení fyzické aktivity a změnu stravovacích návyků. Zvýšení fyzické aktivity v kompenzovaném stadiu cirhózy jater je pozitivně spojováno s prokázaným zlepšením periferní inzulinové rezistence. Léčba diabetes mellitus 2. typu u pacientů s onemocněním jater může být do jisté omezena zhoršeným nutričním stavem, jelikož více než 50 % pacientů s dekompenzovanou cirhózou jater trpí protein-kalorickou podvýživou (Tandon et al. 2012). Pacienti by měli dodržovat nízkoglykemickou dietu s nízkým obsahem kalorií, jejímž cílem je snížení tělesné hmotnosti (Lim a kol 2012). Alkoholu je třeba se vyvarovat nejen kvůli jeho toxickým účinkům na játra, ale také kvůli jeho vysokému kalorickému obsahu a možné interakci se sulfonyleureou.

U jedinců, u nichž se diabetes mellitus 2. typu projeví v pokročilých stádiích jaterní cirhózy, je nutné indikovat antidiabetika. Mezi nejčastěji podávané patří biguanidy, které snižují rezistenci na inzulin a vykazují příznivé účinky na metabolismus lipidů. Mezi nejznámější patří metformin, který není metabolizován v játrech a je téměř v nezměněné formě vylučován ledvinami. Metformin byl dlouho považován za kontraindikátor léčby pokročilé jaterní cirhózy kvůli potenciálnímu riziku vzniku laktátové acidózy (Tolman et al. 2007). Navzdory rozšířenému užívání přípravku se však laktátová acidóza rozvinula pouze u vzácných pacientů s cirhózou, což naznačuje, že u pacientů s cirhózou bez poruch funkcí ledvin je přípravek bezpečný (Renda et al. 2013). I přes potenciální zájem orálních antidiabetik je často nutné indikovat inzulinovou terapii, především u pacientů s pokročilou jaterní cirhózou. U pacientů s kompenzovanou cirhózou, u kterých převažuje inzulinová rezistence, může být potřeba inzulinu vysoká ve srovnání s pacienty s dekompenzovanou cirhózou v důsledku snížené jaterní clearance a jaterní glukoneogeneze (Elkrief et al. 2014). Transplantace jater rychle normalizuje glukózovou toleranci a citlivost na inzulin u hepatogenního diabetu. Tento účinek je způsoben zlepšením jaterní clearance a periferní eliminací glukosy v reakci na korekci chronické hyperinzulinémie. Normalizace glukózové tolerance po transplantaci jater může být limitována přetrvávajícím poškozením β -buněk slinivky břišní, nejčastěji v důsledku nadměrné konzumace alkoholu (Younossi et al. 2014)



* Kontrola váhy, zvýšená fyzická aktivita

**Glomerulární filtrace <50 ml/min

Obrázek č. 10 – Navržený algoritmus pro léčbu diabetes mellitus 2. typu u pacientů s cirhózou jater (Elkrief et al. 2016)

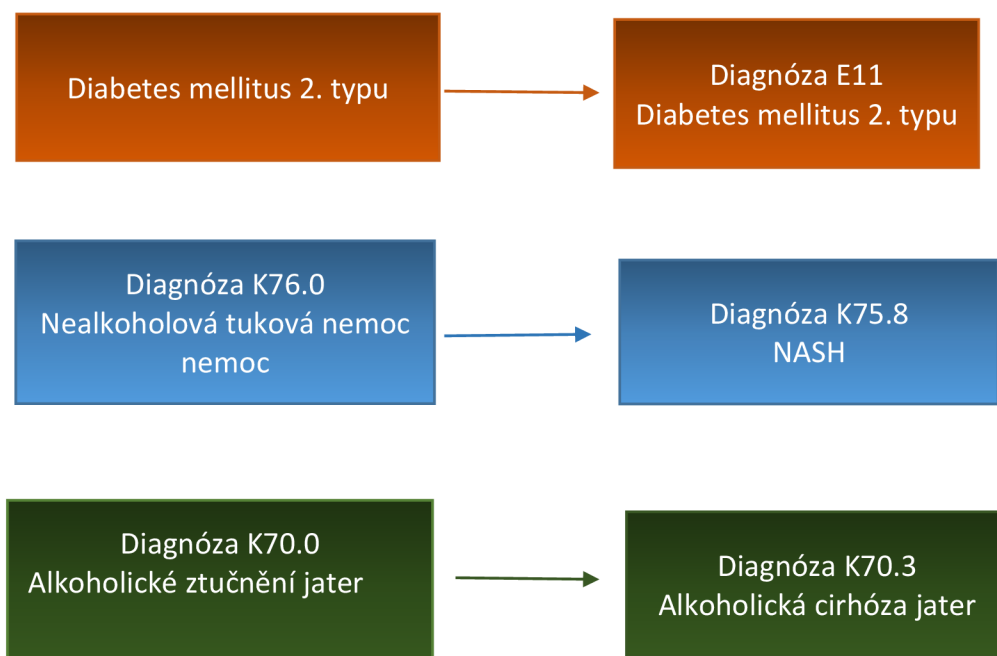
4 Metodika

Hlavním cílem této práce bylo zjistit, zda-li existuje významná asociace mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu. Vedlejším cílem bylo potvrdit či vyvrátit zda-li je mužské pohlaví neovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózy. Jelikož termín jaterní cirhóza není uveden v rámci mezinárodní klasifikace nemocí, pro statistické vyhodnocení diplomové práce byly vybrány dvě etiologicky odlišné jaterní cirhózy alkoholická cirhóza jater a nealkoholová steatohepatitida (NASH). Zároveň se jedná o dvě nejčastější příčiny transplantací jater v Evropě. I přestože onemocnění NASH zahrnuje i fibrotické stavy, v důsledku komplikované diagnostiky, je z 90 % diagnostikováno až poté, co progreduje do fáze cirhózy (potažmo hepatocelulárního karcinomu). Z výše uvedeného důvodu bylo onemocnění NASH považováno za cirhotický stav pro účely této diplomové práce.

Pro potvrzení či zamítnutí hypotéz byla získána data od dvou českých zdravotních pojišťoven podle zák. č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím.

Byla provedena retrospektivní studie (studie případů a kontrol) zaměřena na srovnání výskytu diabetes mellitus 2. typu u pacientů s diagnostikovaným onemocněním jaterní cirhózy a pacientů bez cirhózy jater na základě poskytnutých dat za rok 2020. Získaná anonymní data zahrnovala pojištěnce nad 50. let mužského i ženského pohlaví.

Pro účely diplomové práce byl získán počet pojištěnců s diabetes mellitus 2. typu, alkoholickým ztučněním jater, alkoholickou cirhózou jater, NAFLD a NASH (viz obrázek č. 11). Zároveň bylo požádáno o počet pojištěnců s diabetes mellitus 2. typu a zároveň vybranými onemocněními jater. Data byla standardizovaná dle pohlaví, přičemž byla statisticky vyhodnocena a graficky zpracována v programu Microsoft Excel 365 a SPSS Statistica.



Obrázek č. 11 – Diagnóza diabetes mellitus 2. typu, NAFLD, NASH, alkoholické ztučnění jater a alkoholická cirhóza jater

5 Výsledky

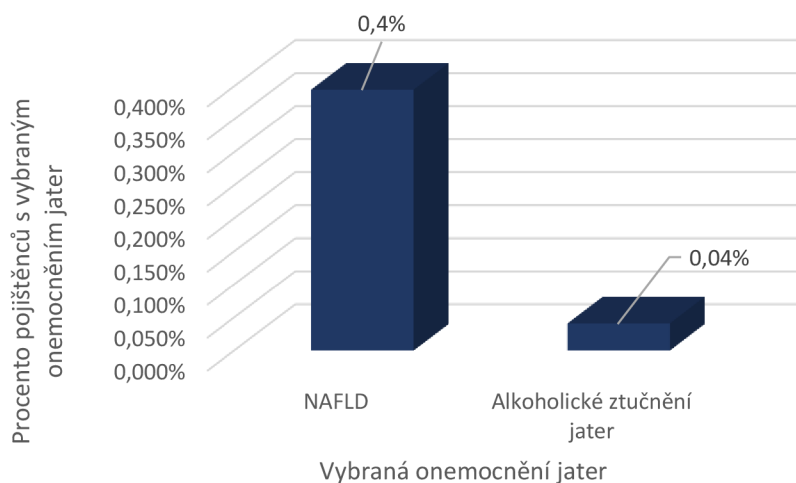
Pro akademické účely byla získána data od dvou českých zdravotních pojišťoven k datu 31.12.2020, přičemž pojištěnci museli být pojištěni nejméně od 1.1.2020. Celkový vzorek pojištěnců obnášel 398 970 jedinců nad 50 let, z toho 171 017 mužů a 227 953 žen. Pro sledování souvislostí mezi jaterní cirhózou a DM2T je nutné brát v úvahu, že cirhóza jater je posledním stádiem jaterního onemocnění (vyjma hepatocelulárního karcinomu), a proto je stěžejní se při prevenci těchto onemocnění především zaměřovat na eliminaci jejich příčin.

Nejvyšší čísla vybraných hlavních příčin cirhózy jater na 100 000 pojištěnců byla zaznamenána u NAFLD mužského pohlaví, naopak nejnižší u alkoholického ztučnění jater u ženského pohlaví (tabulka č. 7). Rozdílné procentuální zastoupení jednotlivých příčin cirhózy jater z celkového počtu pojištěnců je vyobrazeno na grafu č. 1.

Tabulka č. 7 – Prevalence DM2T, NAFLD, alkoholického ztučnění jater u vzorku pojištěnců na 100 000 jedinců mužského pohlaví, ženského pohlaví a obou pohlaví dohromady

Počet na 100 000 pojištěnců	obě pohlaví	muži	ženy
DM2T [E11]	16 074	18 188	14 488
NAFLD [K76.0]	395	426	372
Alkoholické ztučnění jater* [K70.0]	41	48	36

*Alkoholické ztučnění jater [K70.0] vč. alkoholické fibrózy a sklerózy jater [K70.2]

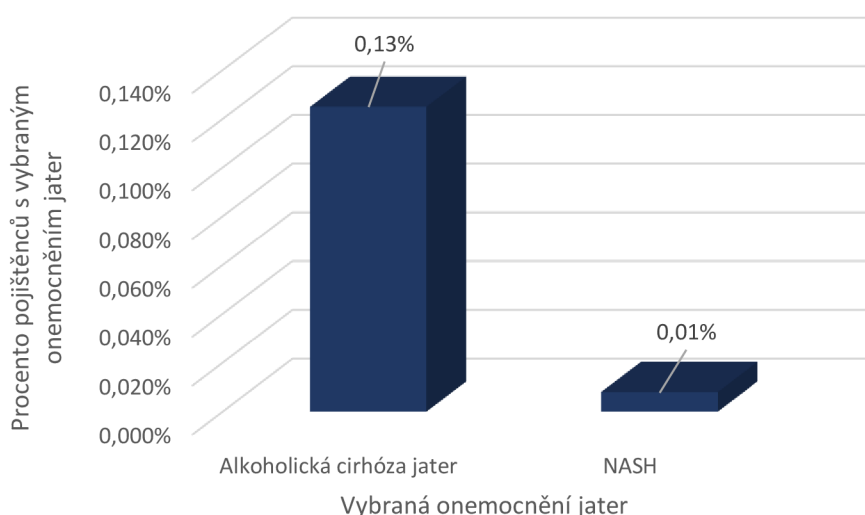


Graf č. 1 – Procentuální zastoupení NAFLD/alkoholického ztučnění jater z celkového počtu pojištěnců

Co se týče výskytu samotné jaterní cirhózy dle etiologie na 100 000 pojištěnců, nejvyšší čísla byla registrována u NASH mužů, naopak nejnižší čísla vykazovala alkoholická cirhóza jater u žen (tabulka č. 8). Rozdílné procentuální zastoupení jednotlivých jaterních cirhóz dle etiologie z celkového počtu pojištěnců je vyobrazeno na grafu č. 2.

Tabulka č. 8 – Prevalence alkoholické cirhózy jater/NASH u vzorku pojištěnců na 100 000 jedinců mužského pohlaví, ženského pohlaví a obou pohlaví dohromady

Počet na 100 000 pojištěnců	obě pohlaví	muži	ženy
Alkoholická cirhóza jater [K70.3]	125	170	91
NASH [K75.8]	8	11	6



Graf č. 2 – Procentuální zastoupení alkoholické cirhózy jater/NASH z celkového počtu pojištěnců

5.1 Souvislost mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu

Hlavním cílem praktické části bylo zjistit zda-li mezi cirhózou jater a diabetes mellitus 2. typu existuje významná statistická asociace a následně tak potvrdit či zamítnout naši hlavní hypotézu, že riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu je výrazně vyšší u nemocných s jaterní cirhózou. Prevalence alkoholické cirhózy jater/NASH a DM2T zároveň u vzorku pojištěnců na 100 000 mužů/žen je vyobrazena v tabulce č. 9. Asociace mezi alkoholickou cirhózou jater/NASH a DM2T byla determinována pomocí procentuálního výpočtu jedinců s alkoholickou cirhózou jater/NASH a DM2T zároveň z celkového počtu jedinců s vybraným onemocněním (viz tabulka č. 10).

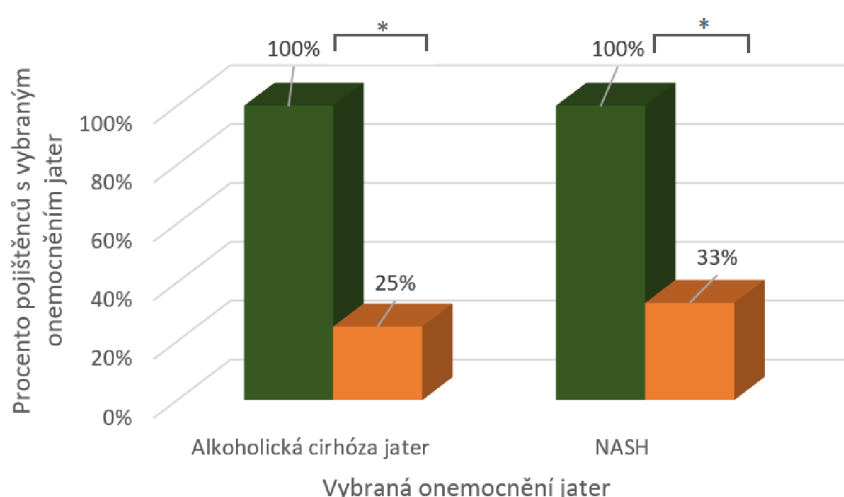
Tabulka č. 9 – Prevalence alkoholické cirhózy jater/NASH a DM2T zároveň u vzorku pojištěnců na 100 000 mužů/žen

Počet na 100 000 pojištěných mužů/žen	muži	ženy
Alkoholická cirhóza jater [K70.3] & DM2T	48	19
NASH [K75.8] & DM2T	4	1

Tabulka č. 10 – Procento pojištěnců s vybranou diagnózou a DM2T z celkového počtu jedinců, z celkového počtu mužů, žen s alkoholickou cirhózou jater či NASH

Diagnóza	obě pohlaví	muži	ženy
Alkoholická cirhóza jater [K70.3]	25 %	28 %	21 %
NASH [K75.8]	33 %	37 %	29 %

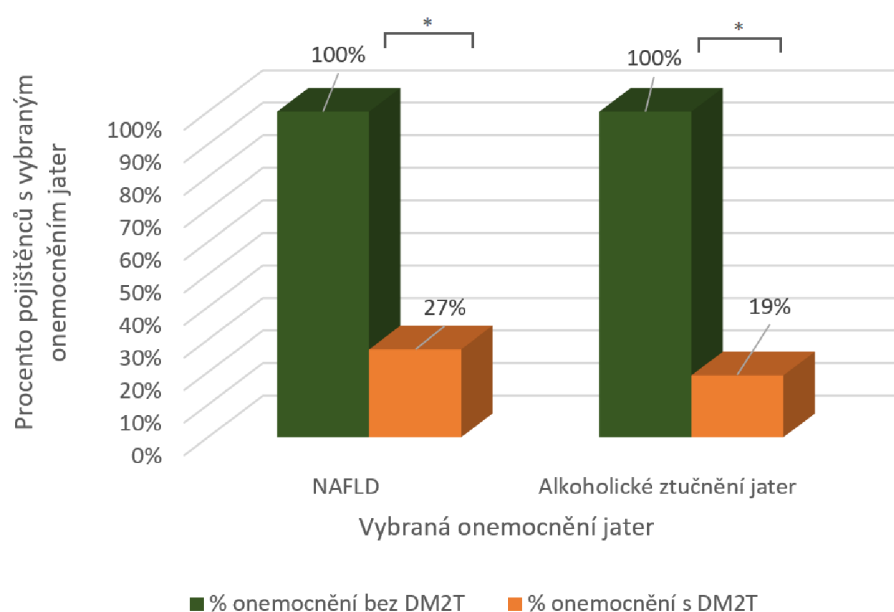
Pro určení vztahu mezi alkoholickou cirhózou jater/NASH a DM2T byl stanoven statisticky významný rozdíl u všech pojištěnců v našem souboru. Tato asociace byla vypočítána prostřednictvím procentuálního zastoupení DM2T vyskytujícího se u skupiny pojištěnců s alkoholickou cirhózou jater/NASH a porovnána s procentuálním zastoupením celkového počtu pojištěnců s alkoholickou cirhózou jater/NASH. Tato asociace byla znázorněna na grafu č. 3, který poukazuje na rozdíl výskytu jaterní cirhózy bez DM2T a s DM2T. Výskyt DM2T ve spojitosti s jaterní cirhózou viz graf č. 3 byl značně vyšší v rámci onemocnění NASH, pro kterou je přítomnost DM2T častou komorbiditou. DM2T byl zaznamenán u 25 % jednotlivců s alkoholickou cirhózou jater z celkového počtu jedinců s alkoholickou cirhózou jater, zatímco asociace DM2T a NASH byla konkrétně u 33 % jedinců z celkového počtu jedinců s NASH. Statistická významnost rozdílu mezi jedinci s onemocněním jater bez DM2T a jedinci s onemocněním jater a DM2T byla vyjádřena pomocí hodnoty $p = 0,035828$, díky které bylo možné potvrdit při hladině významnosti $\alpha=0,05$, že se jednalo o statisticky významný rozdíl.



Graf č. 3 – Porovnání prevalence DM2T u jedinců s vybraným onemocněním jater s jedinci bez DM2T

*statisticky významné na hladině $P<0,05$

Významná asociace mezi DM2T a jaterním onemocněním nemusí být zřejmá pouze u pokročilých jaterních onemocnění. Na základě získaných dat bylo provedeno srovnání výskytu alkoholického ztučnění jater a NAFLD s DM2T a bez DM2T. Z grafu č. 4 je zřejmé, že výskyt alkoholického ztučnění jater, které je zodpovědné za vznik alkoholické cirhózy jater je v 19 % spojován zároveň s výskytem DM2T. Poměrně vyšší asociace byla zaznamenána v případě jedinců s NAFLD, kde počet pojištěnců s DM2T dosahoval až 27 %. Tyto asociace byly vypočítány prostřednictvím procentuálního zastoupení DM2T vyskytujícího se u skupiny pojištěnců s vybraným onemocněním a porovnána s procentuálním zastoupením celkového počtu pojištěnců s NAFLD a alkoholickým ztučněním jater. Statistická významnost rozdílu mezi jedinci s onemocněním jater bez DM2T a jedinci s onemocněním jater a DM2T byla vyjádřena pomocí hodnoty $p = 0,033041$, díky které bylo možné potvrdit při hladině významnosti $\alpha=0,05$, že se jednalo o statisticky významný rozdíl.



Graf č. 4 – Porovnání prevalence DM2T u jedinců s vybraným onemocněním jater s jedinci bez DM2T

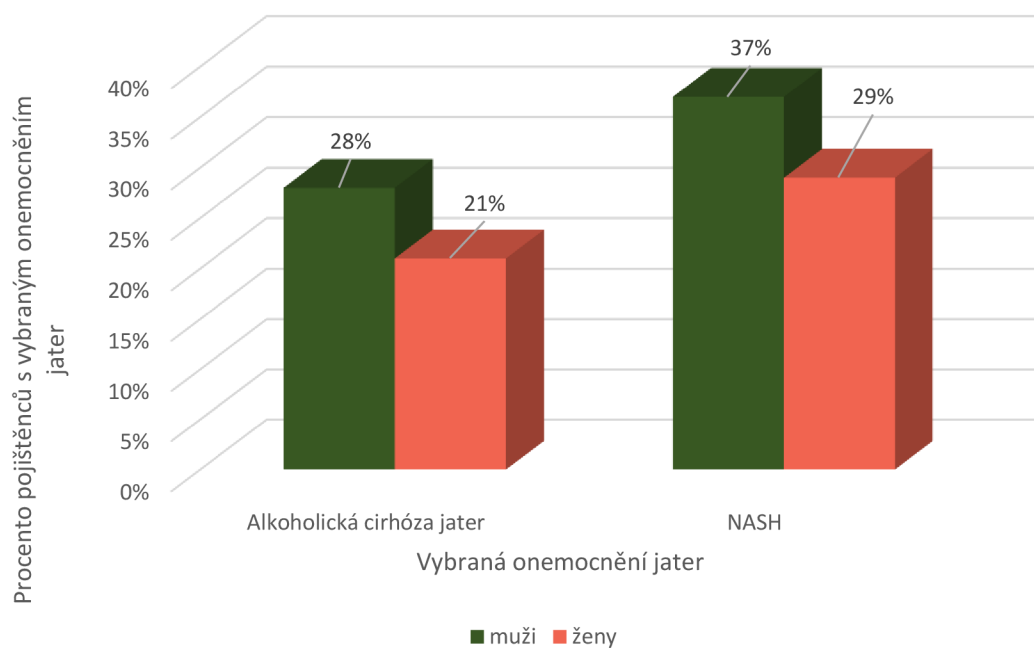
*statisticky významné na hladině $P<0,05$

5.2 Prevalence a rozdíly mezi pohlavím

V rámci praktické části diplomové práce bylo vedlejším cílem potvrdit či vyvrátit hypotézu, že mužské pohlaví je neovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózy. Prevalence samotného výskytu DM2T v rámci všech pojištěnců bez ohledu na pohlaví byla 16 %, přičemž výskyt DM2T u mužů představoval 18 % z celkového počtu mužů a 14 % z celkového počtu žen.

Následně byl zkoumán statisticky významný rozdíl ve výskytu mužů a žen s DM2T a alkoholickou cirhózou jater/NASH z celkového počtu mužů a žen s alkoholickou cirhózou jater/NASH. Procentuální zastoupení mužů s DM2T a alkoholickou cirhózou jater bylo o 3 % vyšší (viz graf č. 5) a NASH o 4 % vyšší než procentuální zastoupení pojištěnců s alkoholickou cirhózou jater či NASH a DM2T zároveň bez ohledu na pohlaví. Naopak procentuální

zastoupení žen s DM2T a akoholickou cirhózou jater či NASH zároveň bylo o 4 % nižší než procentuální zastoupení pojištěnců s akoholickou cirhózou jater/NASH a DM2T zároveň bez ohledu na pohlaví. Statisticky významný rozdíl vyjádřen pomocí hodnoty $p = 0,339021$ nebyl na základě hladiny významnosti $\alpha = 0,05$ prokázán.



Graf č. 5 – Porovnání prevalence mužů a žen s DM2T a vybraným onemocněním jater s muži a ženami bez DM2T

6 Diskuze

Diplomová práce se zabývá problematikou jaterní cirhózy a diabetes mellitus 2. typu. Hlavním cílem práce bylo zjistit, zda-li existuje významná asociace mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu. Vedlejším cílem bylo vytvořit přehled společných rizikových faktorů pro diabetes 2. typu a jaterní cirhózu.

Výsledky diplomové práce poukazují na značně nižší prevalenci jednotlivých onemocnění jater ve vzorku pojištěnců v porovnání s celosvětovou, ale i evropskou populací. Možným vysvětlením pro takto výrazné rozdíly je značně nedostatečná diagnostika jednotlivých onemocnění na národní i mezinárodní úrovni. Z toho důvodu se můžeme setkávat s absencí těchto dat či s pouze předpokládanými hodnotami.

Konkrétně zaznamenaná prevalence alkoholické cirhózy jater ve vzorku pojištěnců byla 0,13 %, avšak populační zátěž alkoholickou cirhózou je stále podceňována a není jasně stanovena (Askgaard et al. 2017). Na evropské úrovni jsou na základě databází WHO kvantifikována pouze umrtí ve spojitosti s nadměrnou konzumací alkoholu z celkového umrtí na onemocnění jater. V tomto ohledu je 41 % úmrtí připisováno alkoholu a 46 % neznámé etiologii, přičemž je velmi pravděpodobné, že významné procento osob klasifikovaných jako neznámé je ve skutečnosti způsobeno alkoholem (Sheron 2016). Navzdory rozdílným trendům na národní úrovni je Evropa s 9,8 litry (Pimpin et al. 2018) stále kontinentem s nejvyšší spotřebou alkoholu (Shield & Rehm 2016), přičemž průměrnou celosvětovou spotřebu převyšuje o 3,6 l (WHO 2014). Rozdílné trendy jsou způsobeny především zaváděním politických opatření vedoucích k poklesu spotřeby alkoholu v mnoha oblastech západní Evropy (Sheron 2016). Zavádění politických opatření má svá opodstatnění, jelikož denní konzumace alkoholu převyšující určité limity může vést ke zdravotním, sociálním či psychickým problémům (Zakhari & Li 2007). Ze zdravotního hlediska byla prokázána silná korelace mezi prevalencí alkoholické cirhózy jater a roční spotřebou alkoholu na jednoho obyvatele (Rehm et al. 2013). Relativní riziko vzniku cirhózy rychle stoupá v závislosti na množství a celkové době konzumace alkoholu, ve srovnání s maximální 20 gramovou denní konzumací po dobu 10–12 roků je 6× vyšší při požívání 40–60 g alkoholu denně a 14× vyšší při 60–80 g denně (Ehramann et al. 2018).

Posuzování alkoholu jako etiologie onemocnění jater závisí na řádné diagnóze a vyloučení dalších příčin onemocnění. Bohužel nejsou v dnešní době prováděny žádné definitivní laboratorní testy pro diagnózu onemocnění jater v souvislosti s užíváním alkoholu (Orntoft et al. 2014). Podrobná historie konzumace alkoholu je pro identifikaci alkoholického onemocnění více než nezbytná. Vzhledem k tomu, že pacienti často podhodnocují příjem alkoholu, mohou být dotazníky doplněny informacemi od příbuzných nebo objektivními opatřeními (např. fyzickými známkami chronického požívání alkoholu), testy naznačujícími nadměrné požívání alkoholu (tj. zvýšenou hladinou alkoholu v krvi, γ -glutamyltranspeptidázou nebo zvýšením ethylglukuronidu v moči) nebo biopsií jater vykazujícími známky poškození jater vyvolaného alkoholem (Singal et al. 2013).

Hlavní příčinou alkoholické cirhózy jater je alkoholické ztučnění jater, které bylo dříve považováno za relativně neškodný vedlejší účinek nadměrného užívání alkoholu. Odhaduje se, že alkoholické ztučnění jater postihuje až 60 %–90 % jedinců, kteří konzumují více než 60 g alkoholu denně (Crabb 1999). Procentuální prevalence alkoholického ztučnění jater v našem zkoumaném souboru byla 0,04 %, avšak přesná data o výskytu nejsou v ČR ani na evropské úrovni známa.

Pro určení prevalence v rámci populace se setkáváme jistým úskalím. Jak uvádí Torruellas et al. 2014 diagnóza může být klinicky náročná, jelikož neexistuje jediná laboratorní nebo zobrazovací studie, která by mohla diagnózu definitivně potvrdit. Kromě toho diagnostika nemusí být vždy přesná, jelikož histologicky nelze NAFLD odlišit od postižení při abúzu alkoholu, rozlišení musí být založeno na klinickém vyšetření a anamnéze (Torruellas et al. 2014). Zároveň ve většině případů alkoholické ztučnění jater je benigní a reverzibilní postižení, které při pouhé abstinenci vede během 6-8 týdnů k úplnému ústupu ztučnění a tudíž nemusí být vždy diagnostikováno (Ehrmann 2006).

Druhou sledovanou příčinou cirhózy jater bylo NAFLD. Rostoucí celosvětová epidemie obezity vedla k odhadu, že v roce 2016 mělo více než 1,9 miliardy dospělých (39 % dospělé populace) nadváhu a 650 milionů jedinců (13 % dospělé populace) bylo považováno za obézní (Afshin et al. 2017). S nárůstem tohoto trendu se pojí i komplikace mezi které se v poslední době čím dál tím více řadí i toto onemocnění. Metaanalýza zveřejněná v roce 2016 uváděla průměrnou 24% prevalenci NAFLD v Evropě, avšak v jednotlivých zemích se pohybovala od 5 % do 44 % (Younossi et al. 2016). Naše získaná hodnota 0,4 % naznačuje značně nižší výskyt NAFLD v souboru pojištěnců, což může být dáno několika faktory. Nejvíce limitujícím faktorem spojeným se statistickým výskytem NAFLD je fakt, že mírná forma tohoto onemocnění je asymptomatická, a proto je mnoho pacientů identifikováno pouze v pokročilých stádiích (Baranova & Younossi 2008). Zároveň absence rutinního screeningu u NAFLD způsobuje značně nedostatečnou diagnostiku tohoto onemocnění (Ratziu et al. 2010). Například největší studie s využitím záznamů pro 17,7 milionu dospělých osob ze čtyř velkých evropských databází primární zdravotní péče (Itálie, Nizozemsko, Španělsko a Spojené království) zjistila, že ve všech čtyřech zemích byla úroveň zaznamenané NAFLD v databázích primární zdravotní péče přibližně 1,85 % (Alexander et al. 2018) ve srovnání s předpokladanou 25% prevalencí z modelových studií (Younossi et al. 2016). Zároveň se Česká republika vyznačuje poměrně nízkou incidencí tohoto onemocnění v rámci Evropské unie (Lazarus et al. 2021). Důkazem toho může být fakt, že Česká republika je v rámci European NAFLD Preparedness Index and country rank řazena mezi evropské země s jedním z nejvyšších skóre připravenosti na řešení otázky NAFLD s ohledem poskytnutí účinné prevence a léčby (Lazarus et al. 2021). Pro zajištění udržitelného snížení zátěže NAFLD musí být včasná diagnóza a klinický management podpořen dalšími opatřeními, která se komplexně zabývají souběžně rizikovými faktory (obezitou, T2DM a kardiovaskulárním onemocněním) (Pimpin et al. 2018; Sanyal 2019). Finanční náklady jsou hlavním limitujícím faktorem pro správnou a finální diagnostiku NAFLD, jelikož při předpokládané 25% prevalenci v populaci, histologické vyšetření není prakticky možné (Nourredin et al. 2013). Zároveň léčba NAFLD spočívá především ve snížení tělesné hmotnosti, které může být dosaženo již po 6ti měsících, a tudíž mnoho jedinců může zvrátit stav NAFLD i bez předešlé diagnózy (Jensen et al. 2013).

Hlavním důsledkem neléčené NAFLD je progresivní fáze NASH. Jedná se o onemocnění, které je obvykle detekováno až poté, co progreduje do fáze cirhózy (potažmo hepatocelulárního karcinomu), a proto většina lidí žije s touto nemocí roky, aniž by si byli vědomi jaterního poškození (Rinella 2015). Určit přesnou prevalenci NASH je obtížnější, neboť její přesná diagnóza je možná pouze histologicky, i z toho důvodu byl počet jedinců v našem vzorku poměrně nízký. Biopsie jater je současným zlatým standardem v diagnostice a prognóze, nicméně se jedná o nákladný a invazivní zákrok s vysokou chybovostí odběru vzorků a rizikem komplikací včetně bolesti (Piazzolla & Mangia 2020). Spolehlivé neinvazivní metody detekce NASH zatím ale zůstávají omezené. Běžně zkoumané metody lze rozdělit do dvou širokých kategorií: sérových biomarkerů a prediktivních modelů. Sérová aminotransferáza,

kteřá se v klinické praxi často používá jako náhražka zánětu, má však pro NASH špatnou prediktivní hodnotu (Chalasaní et al. 2018; EASL-EASD-EASO 2016). Sérová alaninaminotransferáza (ALT) přesahující dvojnásobek horní hranice normy (>70 U/l) má pouze 50% senzitivitu a 61% specifitu (Verma et al. 2013). Předpokládaná prevalence NASH v evropské populaci je pravděpodobně mezi 1,5–6,5 % (Younossi et al. 2016), přičemž prevalence tohoto onemocnění v našem souboru představovala 0,01 %. S absencí rutinního screeningu NAFLD se sektáváme i u NASH v primární péči spolu s nedostatkem spolehlivých, dostupných a snadno použitelných neinvazivních testů k diagnostice NASH přispívají k tomu, že NASH je podstatně nedostatečně diagnostikováno a nedostatečně hlášeno (Ratzíu et al. 2010; Rinella & Sanyal 2016). Důkazem toho jsou mnohem nižší zaznamenané počty diagnostikovaných případů NASH v klinickém prostředí ve srovnání s mírou prevalence získanou ze studií na populační úrovni (Alexander et al. 2018).

Hlavním cílem diplomové práce bylo určit, zda-li existuje asociace mezi DM2T a jaterní cirhózou dle etiologie. Statisticky nejvýznamější souvislost DM2T byla zaznamenána u jedinců s NASH. Jak již výše bylo zmíněno, výskyt NASH je čím dál tím více spojován s rychle rostoucími epidemií obezity a diabetes mellitus 2. typu (Hassan et al. 2014; Estes et al. 2018), a proto nejvýznamější souvislost byla do jisté míry předpokládaná. Procentuální prevalence jedinců s NASH a DM2T v našem vzorku představovala 33 %, přičemž v porovnání s celosvětovou prevalencí (43 %) byl zaznamenán jistý rozdíl (Younossi et al. 2018). Vzhledem k tomu, že se jednalo o celosvětovou prevalenci, exprese NASH mohla být modifikována genetickými nebo environmentálními faktory (Parks et al. 2013). Mezi neovlivnitelné rizikové faktory patří mužské pohlaví, hispánská příslušnost a genetická predispozice. Z environmentálních faktorů to je především sedavý způsob života či neadekvátní skladba stravy. Na druhou stranu uvedená data by měla být téměř přesná, jelikož vyšetření z pohledu rizika diabetu, dyslipidémie, arteriální hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění je povinné u všech pacientů NASH (Chalasaní et al. 2018). Z důvodů závažnosti a spojitosti NASH a DM2T bylo zavedeno i povinné obdobné vyšetření u nově diagnostikovaných pacientů NAFLD. Naopak dokument EASL, EASD a EASO z r. 2016 obsahuje doporučení provádět screening NAFLD u pacientů s metabolickými riziky, tj. s DM2 a/nebo obezitou, avšak tento postup se však dosud neopírá o data, která by prokazovala ekonomickou efektivitu takového přístupu (Chalasaní et al. 2018). V celosvětovém měřítku má 22,5 % jedinců s NASH i DM2T, což je mnohem více než prevalence DM2T v běžné populaci 8,5 % (Younossi a kol., 2016). V našem souboru 27 % pacientů s NAFLD vykazovalo DM2T zároveň, což je o něco více než odhadované procento, přičemž limitující faktory jsou obdobné jako u onemocnění NASH.

Přestože ze statistického hlediska byla prokázána slabší asociace mezi alkoholickým jaterním onemocněním a DM2T v našem vzorku jedinců, nedávné studie prokázaly úzký vztah mezi alkoholickým ztučněním jater a IR a naznačily, že metabolický syndrom a diabetes 2. typu jsou spojeny s progresí alkoholického jaterního onemocnění (Longato et al. 2016; Kotronen et al. 2010). V našem souboru vykazovalo alkoholické ztučnění jater a DM2T zároveň 19 % jedinců, naopak 25 % jedinců s alkoholickou cirhózou jater se mělo i DM2T. Z této závislosti je zřejmé, že progresivnější fáze jaterního onemocnění způsobeného alkoholem je spjata s vyšší prevalencí DM2T. Na základě získaných dat, byla vyhodnocena statisticky významná asociace mezi výskytem DM2T a jaterní cirhózou dle etiologie.

Poslední část diplomové práce se zabývá potvrzením či vyvrácením hypotézy, že mužské pohlaví je neovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózy. Absence odborných studií zabývajících se touto problematikou může být způsobená omezeným počtem studií, která se věnují asociaci alkoholické cirhózy jater/NASH a DM2T bez

rozdílu pohlaví. Vycházíme tedy z předpokladu, že asociace DM2T a alkoholické cirhózy jater/NASH odráží predispozici určitého pohlaví pro vznik DM2T a alkoholické cirhózy jater/NASH. Náchylnost k alkoholem vyvolanému poškození jater je ovlivněna různými faktory včetně genetických determinantů (Stickel et al. 2011). Epidemiologické důkazy přesvědčivě naznačují, že nepříznivé důsledky konzumace alkoholu, včetně závažné cirhózy jater se mohou vyvinout rychleji a mohou vyžadovat nižší úroveň expozice alkoholu u ženského pohlaví než u mužského (Diehl et al. 2002). V případě alkoholické cirhózy jater po ekvivalentní dávce alkoholu mají ženy vyšší hladinu etanolu v krvi než muži (Nolen-Hoeksema 2004). Existuje pro to několik vysvětlení. Za prvé, ženy jsou obecně menší než muži, tudíž stejná dávka alkoholu vede k vyšším hladinám alkoholu v krvi u žen než u mužů. Za druhé, obsah vody v těle ženy je menší než u mužů na kilogram tělesné hmotnosti. Dávka ethanolu je tedy u žen distribuována v menším objemu vody než u mužů, což vede k poněkud vyšším koncentracím ethanolu v krvi u žen (Kono et al. 2000). Za třetí ženské tělo vykazuje nižší prah Kupfferových buněk k oxidačnímu poškození. V neposlední řadě metabolismus alkoholu při prvním průchodu žaludkem může vést k vyšší hladině alkoholu v krvi u žen než u mužů. V žaludku je alkohol metabolizován enzymem žaludečního ADH. Žaludek tak působí jako bariéra proti průniku alkoholu do těla, tím, že zadržuje a odbourává část alkoholu (Nanji et al. 2001). Žaludeční aktivita ADH je nižší u žen než u mužů (Frezza et al. 1990). Zdá se, že tento rozdíl v metabolismu alkoholu mezi pohlavími platí pro mladší dospělé, nikoli však pro starší dospělé. Aktivita ADH klesá s věkem, zejména u mužů, což vede k podobným koncentracím alkoholu v krvi u starších mužů a žen (Nolen-Hoeksema 2004). I přestože jsou ženy náchylnější k toxickým účinkům alkoholu při nižších dávkách alkoholu než muži, bylo zjištěno, že muži alkohol zneužívají nebo jsou na něm závislí častěji než ženy, a to v poměru 2:1 u osob starších 26 let. Tyto linie důkazů naznačují, že větší progresse jaterní fibrózy, která vede k cirhóze jater u mužů a postmenopauzálních žen, je do jisté míry způsobená jak nižší produkcí estrogenu, tak nižší odpovědí na působení estrogenu (Shimizu et al. 2007).

Pohlavně dimorfní rozdíly jsou silně viditelné i u vzniku NASH s obecně vyšší prevalencí tohoto onemocnění u mužů a značnou věkovou proměnlivostí u žen (Leonardo et al. 2019). V souvislosti s NASH a její asociací se vznikem DM2T, je nutné brát v potaz, že ženy mají obecně větší kapacitu pro ukládání podkožního tuku a v souvislosti s tím mají méně ektopického tuku než muži. Opodstatněním může být nižší lipolytická odpověď periferních adipocytů a účinků estrogenů u žen, které zlepšují citlivost na inzulin, čímž snižují lipolýzu a výslednou eliminaci tuku v játrech (Park et al. 2017). Naopak hladiny androgenů u žen jsou spojeny s viscerální akumulací tuku a vyšším metabolickým rizikem (Escobar-Morreale et al. 2014). Průměrná žena musí přibrat více než průměrný muž, aby dosáhla bodu, kdy se podkožní rezervoár naplní tukovou tkání a dojde k ukládání ektopického tuku a potažmo rozvoji hyperglykémie (Sattar 2013). Díky tomu mnoho žen i přes dosažení velmi vysokých hodnot BMI (od 50 do 60 kg/m²) zůstávají citlivé na inzulin, normoglykemické a normolipemické, avšak tento jev byl zaznamenán pouze u premenopauzálních žen (Stefan et al. 2008). Pozorovaný ochranný účinek se po menopauze vytrácí v důsledku zvýšeného rozložení tělesného tuku z gynoidních oblastí do útrobních (Park et al. 2011; Lovejoy et al. 2008). Lze tedy předpokládat, že muži a ženy po menopauze jsou ve srovnání s premenopauzálními ženami vystaveni většímu riziku metabolického syndromu (Link & Reue 2017). Výše zmíněné faktory nasvědčují, že procentuální rozdíl mezi pohlavím ve výskytu jaterní cirhózy a DM2T není prokazatelný. V našem souboru jedinců rozdíl mezi zastoupením alkoholické cirhózy jater/NASH a DM2T mezi muži a ženami také nebyl statisticky prokázán.

7 Závěr

- Celosvětový nárůst onemocnění jedinců s jaterní cirhózou zaznamenaný v posledním desetiletí už není nadále výhradně etiologicky spojován s nadměrnou konzumací alkoholu či virovými hepatitidami. Především v zemích západního světa nealkoholické tukové onemocnění jater (NAFLD) se v posledním desetiletí spolu s rychlou epidemiologií obezity a nezdravého životního stylu stalo významnou příčinou jaterní cirhózy a také vážnou hrozbou pro veřejné zdraví. Spojování jaterní cirhózy s abnormalitami metabolismu glukosy, především s DM2T, je i z tohoto důvodu více než aktuálním tématem.
- Prostřednictvím statistického vyhodnocení výsledků vzorku pojištěnců jsme zjistili významnou asociaci mezi jaterní cirhózou a diabetes mellitus 2. typu. Tím jsme potvrdili hypotézu o jejich předpokládaném vztahu a zároveň splnili hlavní cíl práce. Nadále jsme se zabývali vyhodnocením rozdílů mezi mužským a ženským pohlavím v souvislosti se vznikem DM2T a jaterní cirhózy. Naši hypotézu, že mužské pohlaví je neovlivnitelným rizikovým faktorem pro vznik diabetes mellitus 2. typu a jaterní cirhózy, jsme na základě statistického vyhodnocení zamítli.
- Cílem této práce bylo také vytvořit přehled společných rizikových faktorů pro diabetes 2. typu a jaterní cirhózu. Jelikož se u nemocných s jaterní cirhózou a diabetem 2. typu většinou nevyskytují klasické rizikové faktory jako věk, BMI a rodinná zátěž, mezi rizikové faktory se řadí především hlavní příčiny jaterní cirhózy, které jsou asociovány s diabetes mellitus 2. typu, konkrétně se jedná o nadměrnou konzumaci alkoholu, obezitu, hemochromatózu a nealkoholovou steatohepatitidu.
- V rámci této práce bylo zjištěno, že klíčovým faktorem ke snížení výskytu jaterní cirhózy a DM2T by měla být primárně prevence a včasná diagnostika hlavních příčin jaterní cirhózy, která je do jisté míry stále podceňována. Vzhledem k tomu, že vysoký podíl pacientů s histologickými rysy alkoholického ztučnění jater nevykazuje žádné klinické příznaky nebo laboratorní abnormality, mělo by být běžné, aby asymptomatictí pacienti konzumující kritická množství alkoholu podstupovali příslušná screeningová vyšetření. Screeningová vyšetření by neměla zahrnovat pouze jaterní funkční testy (LFT), ale také provedení testu ke zjištění jaterní fibrózy, jelikož pokročilá fibróza jater se může projevovat normálními hladinami LFT. Další prostor pro snížení výskytu jaterní cirhózy se nabízí v časně a přesné diagnostice NASH onemocnění. Komplikujícím faktorem i nadále zůstává skutečnost, že definitivní diagnóza NASH může být provedena pouze biopsií jater, tedy invazivním postupem podlehající variabilitě odběru vzorků, vysokým nákladům a případným bolestem a komplikacím, jelikož validované neinvazivní testy zatím pro diagnostiku NASH neexistují.
- Výsledná souvislost mezi vznikem DM2T u pacientů s jaterní cirhózou může být v diplomové práci ovlivněna faktem, že při vyhodnocování nebyla známa přesná posloupnost diagnóz u jednotlivých pacientů. Lze proto předpokládat, že určité množství jedinců mělo diagnostikováno DM2T před rozvojem jaterní cirhózy. Pro přesnější zmapování vztahu mezi vznikem DM2T u pacientů s jaterní cirhózou je do budoucna potřeba zohlednit výchozí diagnóza při výběru sledovaného souboru.

8 Literatura

Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. 2008. Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports* **8**:173–178. Springer.

Adam R, Karam V, Cailliez V et al. 2018. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)—50-year evolution of liver transplantation. *Transplant International* **31**:1293–317. Wiley Online Library.

Albilllos A, Garcia-Tsao G. 2011. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. *Disease Markers* **31**:121–128. Hindawi.

Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J et al. 2018. Real-world data reveal a diagnostic gap in nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine* **16**:130.

Allen SE. 2002. *The liver: Anatomy, Physiology, Disease and Treatment*. North Eastern University Press, USA.

Al-Serri A et al. 2012. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case–control and intra-familial allele association studies. *Journal of Hepatology* **56**:448–454. Elsevier.

American Diabetes Association. 2011. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **34**:S62–S69. American Diabetes Association.

American Diabetes Association. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **37**:S81–S90. American Diabetes Association.

Andrews NC. 2008. Forging a field: The golden age of iron biology. *Blood* **112**: 219–230. Blood.

Arvanti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. 2010. Infections in Patients with Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* **139**:1246–56. Elsevier.

Askgaard G , Leon DA , Kjaer MS et al. 2017. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: a nationwide prospective cohort study. *Hepatology* **65**:929–37.

Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. 2019. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology* **70**:151–171. Elsevier.

Asrani SK, Larson JJ, Yawn B, Therneau TM, Kim WR. 2013. Underestimation of liver-related mortality in the United States. *Gastroenterology* **145**: 375–82. Elsevier.

American Diabetes Association. 2018. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* **41**:S38–S50.

Australian Institute of Health and Welfare. 2019. Alcohol (AIHW): Canberra, Australia; Australian. Available from: <https://www.aihw.gov.au/reports-data/behaviours-risk-factors/alcohol/overview>.

Azuma K, Ouchi Y, Inoue S. 2014. Vitamin K Novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatrics & Gerontology International* **14**:1–7. Wiley Online Library.

Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. 2011. Diagnosis and management of hemochromatosis: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **54**:328–43. Wiley Online Library.

Baek C, Wei X, Bartneck M, Fech V, Heymann F, Gassler N, Hittatiya K, Eulberg D, Luedde T, Trautwein C et al. 2014. Pharmacological inhibition of the chemokine C-C motif chemokine ligand 2 (monocyte chemoattractant protein 1) accelerates liver fibrosis regression by suppressing Ly-6C(+) macrophage infiltration in mice. *Hepatology* **59**:1060–1072. Wiley Online Library.

Baig NA, Herrine SK, Rubin R. 2001. Liver disease and diabetes mellitus. *Clinic in Laboratory Medicine* **21**:193–207. National Library of Medicine.

Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. 2009. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **32**:2123–2132. Am Diabetes Assoc.

Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. 2017. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Advances in Therapy* **34**:1291–1326. Springer.

Baranova A, Younossi ZM. 2008. The future is around the corner: Noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **47**:374–375.

Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, et al. 2014. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. *Hepatology* **59**:839–47. Wiley Online Library.

Bataller R, Brenner DA. 2005. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation* **115**:209–218. National Library of Medicine.

Baumert TF, Fauvelle C, Chen DY, Lauer GM. 2014. A prophylactic hepatitis C virus vaccine: a distant peak still worth climbing. *Journal of Hepatology* **61**:S34–S44. Elsevier.

Beljaars L, Schippers M, Reker-Smit C, Martinez FO, Helming L, Poelstra K, et al. 2014. Hepatic Localization of Macrophage Phenotypes during Fibrogenesis and Resolution of Fibrosis in Mice and Humans. *Frontiers in Immunology* **5**:430.

- Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. 2015. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology* **63**:1272–1284. Elsevier.
- Bertolani C, Marra F. 2008. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology* **15**: 91–101. Elsevier.
- Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. 2015. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001–2013. *Gastroenterology* **149**:1471–82.e5.
- Bonacchi A, Petrai I, Defranco RM, et al. 2003. The chemokine CCL21 modulates lymphocyte recruitment and fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **125**:1060–76. Elsevier.
- Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, Zakim D. 2012. *Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease*. Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier.
- Braet F, Wisse E. 2002. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comparative Hepatology* 1:1. National Library of Medicine.
- Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. 2018. Haemochromatosis. *Nature reviews Disease Primers* **4**:18016. Nature Publishing Group.
- Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, Borzio M, Redaelli A, Chiesa A, Silini EM, Almasio PL, Maisonneuve P. 2009. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *The American Journal of Gastroenterology* **104**:1147–58. Wolters Kluwer.
- Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, Bugianesi E, Sirlin CB, Neuschwander-Tetri BA, Rinella ME. 2015. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Disease Primers* **1**:15080. Nature Publishing Group.
- Buskiewicz IA, Huber SA, Fairweather D. 2016. Sex hormone receptor expression in the immune system. In: Neigh GN, Mitzelfelt MM, eds. *Sex Differences in Physiology*. Boston, MA: Academic Press **45**:60.
- Butura A. 2008. *Drug and Alcohol Induced Hepatotoxicity*. Thesis Department of Physiology and Pharmacology Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
- Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. 2001. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* **44**:1973–88. Springer.
- Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF, Gores GJ 2003. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology* **38**:1188–1198. Wiley Online Library.

- Cara Torruellas, Samuel W French, and Valentina Medici Carrion JA, Navasa M, Forns X. 2010. Replantation in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *The Journal of Hepatology* **53**:962–970. Elsevier.
- Cederbaum A. 2012. Alcohol metabolism. *Clinical Liver Disease* **16**:667–685. Elsevier.
- Clark JM. 2006. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Journal of Clinical Gastroenterology* **40**:S5–10. Wolters Kluwer.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. 2012. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science* **9**:191–200.
- Collins FM. 2002. Current treatment approaches to type 2 diabetes mellitus successes and shortcomings. *American Journal of Managed Care* **8**:S460–S471.
- Crabb DW. 1999. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. *The Keio Journal of Medicine* **48**:184–188.
- Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. 2009. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* **12**:3–12. Wiley Online Library.
- Czarnecki, D. et al. 2015. Changes in concentration of visfatin during four weeks of inpatient treatment of alcohol dependent males. *Alcohol Drug Addict.* **28**:173–181. Elsevier.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. 2006. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* **44**:217–31.
- Daoussis D, Tsamandas A, Antonopoulos I, Filippopoulou A, Papachristou DJ, Papachristou NI, Andonopoulos AP, Liossis SN. 2016. B cell depletion therapy upregulates Dkk-1 skin expression in patients with systemic sclerosis: Association with enhanced resolution of skin fibrosis. *Arthritis Research & Therapy* **18**:118.
- Dasarathy S. 2012. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **3**:225–37. Wiley Online Library.
- De Franchis R. 2005. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* **43**:167–176. Elsevier.
- De Timary, P. et al. 2012. The loss of metabolic control on alcohol drinking in heavy drinking alcohol-dependent subjects. *PLOS ONE* **7**:e38683.
- DeFronzo RA et al. 2015. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* **1**:1–23. Macmillan Publishers Limited.

DeFronzo RA. 2004. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, *Medical Clinics of North America* **88**:787–835. Elsevier.

DeFronzo RA. 2009. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. **58**:773–795. American Diabetes Association.

DeFronzo RA. 2010. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *Diabetologia* **53**:1270–1287. SpringerLink.

Després JP. 2007. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Critical Pathways in Cardiology* **6**:51–9. Wolters Kluwer.

Deutsch M, Emmanuel T, Koskinas J. 2013. Autoimmune Hepatitis or Wilson's Disease, a Clinical Dilemma. *Hepatitis Monthly* **13**:e7872.

Diehl AM, Day C. 2017. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine* **377**:2063–72.

Diraison F, Yankah V, Letexier D, Dusserre E, Jones P, Beylot M. 2003. Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans **44**:846–53. Elsevier.

Drábek J, Pročke M, Štoviček J. *Vybrané kapitoly z hepatologie*. Praha: Karolinum, 2012. ISBN: 978-80-246-1971-2.

Dranoff JA, Wells RG. 2010. Portal fibroblasts: underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatology* **51**:1438–44. Wiley Online Library.

Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. 2002. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance the Australian diabetes. Obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* **25**:829–34. American Diabetes Association.

DW Crabb, GY Im, G Szabo, JL Mellinger, MR Lucey. 2020. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **71**:306–333.

EASL, EASD, EASO. 2016. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* **59**:1121–1240. Elsevier.

EASL. 2018. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* **69**:406-460. Elsevier

EASL. 2012. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology* **57**: 399–420.

- EASL. 2019. Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology* **70**:172–93. Elsevier.
- EASL-EASD-EASO. 2016. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* **64**:1388–1402. Elsevier.
- Edenberg HJ. 2007. The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Research & Health* **30**:5–13.
- Ehrmann jr J. 2006. Alkoholická jaterní cirhóza. In: Ehrmann jr. J, Schneiderka P, Ehrmann J. Alkohol a játra. Grada Publishing 69–87.
- Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N et al. 2014. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* **60**:823–31.
- Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. 2016. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver international* **36**:936–948. Wiley Online Library. Elsevier.
- Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. 2005. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. *Apoptosis* **10**:927–939. SpringerLink.
- Ershow AG. 2009. Environmental influences on development of type 2 diabetes and obesity: challenges in personalizing prevention and management. *Journal of Diabetes Science and Technology* **3**:727–734.
- Eslam M, AJ Sanyal, J George, et al. 2020. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* **158**:1999–2014.
- European Association for the Study of the Liver. 2012. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology* **57**:399–420.
- Farrell GC, Larter CZ. 2006. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* **43**:99–112. Wiley Online Library.
- Feng L et al. 2008. Long-term moderate ethanol consumption restores insulin sensitivity in high-fat-fed rats by increasing SLC2A4 (GLUT4) in the adipose tissue by AMP-activated protein kinase activation. *Journal of Endocrinology* **199**:95–104. Bioscientifica
- Feng L et al. 2010. Long-term ethanol exposure inhibits glucose transporter 4 expression via an AMPK-dependent pathway in adipocytes. *Acta Pharmacologica Sinica* **31**:329–340. Nature Publishing Group.
- Fernandez-Checa JC et al. 1991. Impaired uptake of glutathione by hepatic mitochondria from chronic ethanol-fed rats. Tracer kinetic studies in vitro and in vivo and susceptibility to oxidant stress. *The Journal of Clinical Investigation* **87**:397–405.

- Ferrannini E. 2010. The stunned β cell: a brief history. *Cell Metabolism* **11**:349–352.
- Fraser A et al. 2009. Alanine aminotransferase, γ -glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* **32**:741–750. American Diabetes Association.
- Frayn K, Evans R. 2019. *Human Metabolism: A Regulatory Perspective*, 4th edition. Wiley Blackwell.
- Friedman SL. 2008. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* **88**:125–72.
- Galtier F. 2010. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes & Metabolism* **36**:628–651. Elsevier.
- García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavalle-González FJ, Reyes-Cabello E, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE, Vázquez-Elizondo G, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. 2012. The Prevalence and Clinical Characteristics of Glucose Metabolism Disorders in Patients with Liver Cirrhosis. A Prospective Study. *Annals of Hepatology* **11**:240–248.
- García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. 2009. Hepatogenous diabetes: current views of an ancient problem. *Annals of Hepatology* **8**:13–20. Elsevier.
- García-León Mdel C, Montfort I, Tello Montes E, López Vancell R, Olivos García A, González Canto A, Nequiz-Avendaño M, Pérez-Tamayo R. 2006. Hepatocyte production of modulators of extracellular liver matrix in normal and cirrhotic rat liver. *Experimental and Molecular Pathology* **80**:97–108. Elsevier.
- García-Sancho J, Guixé-Muntet S, Hide D, Bosch J. 2014. Modulation of autophagy for the treatment of liver diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **23**:965–977.
- García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. 2010. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* **51**:1445–1449. Wiley Online Library.
- Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A et al. 2000. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes* **49**:1367–73. American Diabetes Association.
- Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R et al. 2007. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* **133**:496–506. Elsevier.
- GBD. 2017. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Gastroenterology & Hepatology* **3**:245–266.

- Gehrke SG, Kulaksiz H, Herrmann T, Riedel HD, Bents K et al. 2003. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to serum transferrin saturation and nontransferrin-bound iron. *Blood* **102**:371–76. Elsevier.
- Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birerdinc A, Stepanova M et al. 2012. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **36**:772–81. Wiley Online Library.
- Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. 2001. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* **24**:382–391. American Diabetes Association.
- Goessling W et al. 2008. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* **135**:1935–1944.e1. Elsevier.
- Goossens N, Hoshida Y. 2015. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clinical and Molecular Hepatology* **21**:105–14. Elsevier.
- Goude D, Fagerberg B, Hulthe J. 2002. Alcohol consumption, the metabolic syndrome and insulin resistance in 58-year-old clinically healthy men (AIR study). *Clinical Science* **102**:345–352.
- Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J et al. 2014. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* **59**:109–120. Wiley Online Library.
- Grundy SM. 2012. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *The Journal of the American College of Cardiology* **59**:635–43. Wiley Online Library.
- Gutierrez-Grobe Y et al. 2010. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Annals of Hepatology* **9**:402–409. Elsevier.
- Halsted CH. 2004. Nutrition and alcoholic liver disease. *Seminars in Liver Disease* **24**:289–304.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. 1992. "Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis," *Diabetes Care* **15**:815–819. American Diabetes Association.
- Harrison SA. 2006. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Journal of Clinical Gastroenterology* **40**:68–76.
- Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M et al. 2017. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology* **66**:142–152. Elsevier.
- Hassan K, Bhalla V, El Regal ME, HH AK. 2014. Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World Journal of Gastroenterology* **20**:12082–101.

He Y, Huang C, Zhang SP, Sun X, Long XR, Li J. 2012. The potential of microRNAs in liver fibrosis. *Cell Signal* **24**:2268–2272. Elsevier.

Hejda V. 2015. Jaterní cirhóza a HCV. Oddělení gastroenterologie a hepatologie I. interní kliniky LF UK a FN Plzeň. *Vnitřní Lékařství* **61**:4S13–4S23.

Hickman IJ, Macdonald GA. 2007. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *The American Journal of Medicine* **120**:829–834. Elsevier.

Horák J, Ehrmann J. 2014. *Hepatologie do kapsy*. Aeskulap. ISBN: 978-80-204-3299-5.

Hůlek P, Urbánek P. 2018. *Hepatologie*. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN: 978-80-271-0394-2.

Hung TM, Hsiao CCH, Lin CW, Lee CM. 2020. Complex Cell Type-Specific Roles of Autophagy in Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Pathogens* **9**:225.

Hung TM, Huang YJ, Lin YC, Chen YH, Wu YM, Lee PH. 2019. A critical role of autophagy in regulating the mesenchymal transition of ductular cells in liver cirrhosis. *Scientific Report* **9**:10673. Nature Publishing Group.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA et al. 2018. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **67**:328–357. Wiley Online Library.

Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. 2011. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology* **8**:228–36. Nature Publishing Group.

Cheruvattath R, Balan V. 2007. Infections in patients with end-stage liver disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* **41**:403–411. Wolters Kluwer.

Chiang JY. 2009. Bile acids: Regulation of synthesis. *Journal of Lipid Research* **50**:1955–66. Elsevier.
Innes HA, Hutchinson SJ, Barclay S, Cadzow E, Dillon JF, Fraser A, Goldberg DJ, Mills PR, McDonald SA,

International Diabetes Federation. 2019. *IDF Diabetes Atlas 9th*. 2019. Available from:
https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf.

Ivanova I. 2016. Liver cirrhosis: New concepts. *Scripta Scientifica* **48**.

Jairath V, Rehal S, Logan R et al. 2014. Acute variceal haemorrhage in the United Kingdom: patient characteristics, management and outcomes in a nationwide audit. *Digestive & Liver Disease* **46**:419–26. Elsevier.

- Jarnagin WR, Belghiti J, Blumgart LH. 2012. Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. Philadelphia, Elsevier Saunders.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of The American College of Cardiology* **63**:2985–3023. Elsevier.
- Ji C, Chan C, Kaplowitz N. 2006. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *Journal of Hepatology*. **45**:717–724. Elsevier.
- Jiao J, Friedman SL, Aloman C. 2009. Hepatic fibrosis. *Current Opinion in Gastroenterology* **25**:223–229. Wolters Kluwer.
- Jinjuvadia J, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. 2017. “The association between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic abnormalities in the United States population,”. *Journal of Clinical Gastroenterology* **51**:160–166. Wolters Kluwer.
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. 2014. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet* **383**:1068–1083.
- Kalafateli M et al. 2015. Adipokines levels are associated with the severity of liver disease in patients with alcoholic cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* **21**:3020–3029.
- Kim SJ, Kim DJ. 2017. Alcoholism and Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Mellitus* **36**:108–115.
- Klei TR, Meinderts SM, van den Berg TK, van Bruggen R. 2017. From the cradle to the grave: the role of macrophages in erythropoiesis and erythrophagocytosis, *Frontiers in Immunology* **8**:73.
- Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, John B, Wuensch SA, Topham DJ et al. 2007. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood* **110**:4077–85. Blood.
- Kmiec Z. 2001. Cooperation of liver cells in health and disease. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* **161**:1–151.
- Knolle PA, Gerken G. 2000. Local control of the immune response in the liver. *Immunological Reviews* **174**:21–34. Wiley Online Library.
- Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. 2006. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World Journal of Gastroenterology* **12**:7413–7420.

Kotronen A, Yki-Järvinen H, Männistö S, Saarikoski L, Korpi-Hyövälti E, Oksa H, Saltevo J, Saaristo T, Sundvall J, Tuomilehto J, Peltonen M. 2010. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease - two diseases of affluence associated with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the FIN-D2D survey. *BMC Public Health* **10**:237.

Krenkel O, Tacke F. 2017. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology* **17**:306–321. Nature Publishing Group.

Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. 2016. Perspectives on treatment for nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* **150**:1835–48. Elsevier.

Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. 2011. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *British Medical Journal* **343**:d6891.

Lee HY, Choi CS, Birkenfeld AL et al. 2010. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. *Cell Metabolism* **12**:668–74.

Levitt DG, Levitt MD. 2017. Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. **10**:147–68.

Lieber CS, DeCarli LM. 1991. Hepatotoxicity of ethanol. *J Hepatol*. **12**:394–401. Elsevier.

Lieber CS. 1984. Alcohol and the liver. *Hepatology* **4**:1243–1260. Wiley Online Library.

Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. 2011. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* **54**:2506–2514. SpringerLink.

Link JC, Reue K. 2017. Genetic basis for sex differences in obesity and lipid metabolism. *Annual Review of Nutrition* **37**:225–245.

Liu ZX, Govindarajan S, Kaplowitz N. 2004. Innate immune system plays a critical role in determining the progression and severity of acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology* **127**:1760–1774. Elsevier.

Lo RC, Kim H. 2017. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clinical and Molecular Hepatology* **23**:302–307.

Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH et al. 2015. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Digestive and Liver Disease* **47**:997–1006. Elsevier.

- Longato L, Ripp K, Setshedi M, Dostalek M, Akhlaghi F, Branda M, Wands JR, de la Monte SM. 2012. Insulin resistance, ceramide accumulation, and endoplasmic reticulum stress in human chronic alcohol-related liver disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2012**:479348. Hindawi.
- Loomba R, Abraham M, Unalp A et al. 2012. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* **56**:943–951. Wiley Online Library.
- Loomba R, Sanyal AJ. 2013. The Global NAFLD epidemic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **10**:686–90. Nature Publishing Group.
- Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, Svatek RS, Shariat SF, Tangen CM, Thompson IM, Klein EA. 2012. Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT. *The Journal of Urology* **187**:2005–2010. Wolters Kluwer Philadelphia, PA.
- Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. 2008. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *International Journal of Obesity* **32**:949–958. Nature Portfolio.
- Lunz JG, Tsuji H, Nozaki I, Murase N, Demetris AJ. 2005. An inhibitor of cyclin-dependent kinase, stress-induced p21Waf-1/ Cip-1, mediates hepatocyte mito-inhibition during the evolution of cirrhosis. *Hepatology* **41**:1262–1271. Wiley Online Library.
- Malhi H, Bronk SF, Werneburg NW, Gores GJ. 2006. Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis. *Journal of Biological Chemistry* **281**:12093–12101.
- Mangge H et al. 2015. Patatin-like phospholipase 3 (rs738409) gene polymorphism is associated with increased liver enzymes in obese adolescents and metabolic syndrome in all ages. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic* **42**:99–105. Wiley Online Library.
- Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009; 51: 468–74.
- Martin IV, Borkham-Kamphorst E, Zok S, van Roeyen CR, Eriksson U, Boor P, Hittatiya K, Fischer HP, Wasmuth HE, Weiskirchen R, Eitner F, Floege J, Ostendorf T. 2013. Platelet-derived growth factor (PDGF)-C neutralization reveals differential roles of PDGF receptors in liver and kidney fibrosis. *The American Journal of Pathology* **182**:107–117.
- Marvie P, Lisbonne M, L'helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, Bourd-Boittin K, Théret N, Gascan H, Piquet-Pellorce C, Samson M. 2010. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **14**:1726–1739. Wiley Online Library.
- Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. 2014. Non-alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Reviews on Recent Clinical Trials* **9**:126–33.

- Massey VL, Arteel GE. 2012. Acute alcohol-induced liver injury. *Frontiers in Physiology* **3**:193.
- Mayo Clinics. 2016. Nonalcoholic fatty liver disease. Mayo Foundation for Medical Education and Research.
- Mehta SR, Godsland IF, Thomas EL et al. 2012. Intrahepatic insulin exposure, intrahepatocellular lipid and regional body fat in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **97**:2151–2159. Endocrine Society.
- Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, Mandarino LJ, DeFronzo RA. 2002. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **87**:2784–2791. Endocrine Society.
- Møller S, Bendtsen F. 2018. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver International* **38**:570–80. Wiley Online Library.
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. 2020. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* **18**:2650–2666. Elsevier.
- Morris J, Stanley A, Hayes P. 2013. Quantifying the fraction of cirrhosis attributable to alcohol among chronic hepatitis C virus patients: implications for treatment cost-effectiveness. *Hepatology* **57**:451–460. Wiley Online Library.
- Morrison ED et al. 2003. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U. S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Annals of Internal Medicine* **138**:627–633.
- Murray KR, Granner KD, Rodwell VW. 2006. Harper's illustrated biochemistry (LANGE basic science). 27th edn. New York: McGraw-Hill, pp. 14e270.
- Nagy LE, Ding WX, Cresci G, Saikia P, Shah VH. 2016. Linking Pathogenic Mechanisms of Alcoholic Liver Disease With Clinical Phenotypes. *Gastroenterology* **150**:175–668.
- Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. 2004. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic* **20**:23–28. Wiley Online Library.
- Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, Chandramouli V, Schumann WC, Landau BR, Schmitz O, Vilstrup H. 2005. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **288**:G1135–G1143.
- Nobili C, Carter-Kent A, Feldstein E. 2011. "The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease". *BMC Medicine* **9**:70.

- Norberg A et al. 2003. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications. *Clinical Pharmacokinetics* **42**:1–31. SpringerLink.
- Noureddin M, Yates KP, Vaughn IA et al. 2013. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology* **58**:1644–1654. Wiley Online Library.
- O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. 2010. Alcoholic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology* **105**:14–32. Wolters Kluwer.
- Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. 2006. The Steap proteins are metalloreductases. *Blood* **108**:1388–1394.
- Oliveira JM., Rebuffat SA, Gasa R, Gomis R. 2014. Targeting type 2 diabetes: lessons from a knockout model of insulin receptor substrate 2. *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology* **92**:613–620. Canadian Science Publishing.
- Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA, Britton RS, Bacon BR. 2008. Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology* **48**:991–1001. Wiley Online Library.
- Oota H, Pakstis AJ, Bonne-Tamir B. 2004. The evolution and population genetics of the ALDH2 locus: Random genetic drift, selection, and low levels of recombination. *Annals of Human Genetics* **68**:93–109. Wiley Online Library.
- Orntoft NW , Sandahl TD , Jepsen P et al. 2014. Short-term and long-term causes of death in patients with alcoholic hepatitis in Denmark. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* **12**:1739–44 e1. Elsevier.
- Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. 2017. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Research* **38**:147–161.
- Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F et al. 2001. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **34**:738–744.
- Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. 1995. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacology and Therapeutics* **68**:385–424. Elsevier.
- Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK et al. 2006. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *Journal of Gastroenterology & Hepatology* **21**:138–143. Wiley Online Library.
- Parker RO, Crouch RK. 2010. Retinol dehydrogenases (RDHs) in the visual cycle. *Experimental Eye Research* **91**:788–792. Elsevier.
- Pelley JW, Goljan EF. 2011. *Rapid Review Biochemistry*, 3rd edition. Philadelphia: USA. Elsevier.

Pérez-Hernández A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. 2014. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Frontiers in Endocrinology* **5**:67.

Petersen KF, Oral EA, Dufour S et al. 2002. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *The Journal of Clinical Investigation* **109**:1345–50.

Philippe MA, Ruddell RG, Ramm GA. 2007. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. *World Journal of Gastroenterology* **13**:4746–54.

Piazzolla VA, Mangia A. 2020. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. Liver Unit, Department of Medical Sciences, IRCCS Fondazione, “Casa Sollievo della Sofferenza”, 71013 San Giovanni Rotondo.

Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S, Afeltra A. 2006. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews* **22**:274–283. Wiley Online Library.

Pietrangelo A. 2004. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *The New England Journal of Medicine* **350**:2383–2397.

Pietrangelo A. 2010. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* **139**:393–408. Elsevier.

Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L. 2018. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology* **69**:718–735. Elsevier.

Plauth M, Schutz ET. 2002. Cachexia in liver cirrhosis. *International Journal of Cardiology* **85**:83–7. Elsevier.

Popov Y. 2013. Mouse model of primary biliary cirrhosis with progressive fibrosis: are we there yet? *Hepatology* **57**:429–431. Wiley Online Library.

Postic C, Dentin R, Girard J. 2004. Role of the liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes & Metabolism* **30**:398–408. Elsevier.

Putignano A, Gustot T. 2017. New concepts in acute-on-chronic liver failure: implications for liver transplantation. *Liver transplantation* **23**:234–243. Wiley Online Library.

Rachakonda V et al. 2014. Serum metabolomic profiling in acute alcoholic hepatitis identifies multiple dysregulated pathways. *PLOS One* **9**:e113860.

Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. 2010. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of Hepatology* **53**:372-84.

- Ratziu V. 2013. Pharmacological agents for NASH. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **10**:676–85. Nature Publishing Group.
- Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F et al. 2014. The present and future disease burden of hepatitis C virus with today's treatment paradigm. *Journal of Viral Hepatitis* **21**:34–59. Wiley Online Library.
- Reginald H, Garrett CMG. 2002. *Principles of Biochemistry with a Human Focus*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole, Thomson Learning.
- Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. 2013. Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology* **59**:160–168. Elsevier.
- Rehman K, Akash MS. 2016. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *Journal of Biomedical Science* **23**:1–18.
- Renda F, Mura P, Finco G et al. 2013. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **17**:45–9.
- Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. 2004. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *The American Journal of Gastroenterology* **99**:1708–17.
- Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. 2006. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of Lipid Research* **47**:241–259. Elsevier.
- Rinella ME, Sanyal AJ. 2016. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **13**:196–205. Nature Publishing Group.
- Rinella ME et al. Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* **10**:219–227.
- Rinella ME. 2015. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Journal of the American Medicinal Association* **313**:2263–73. *Journal of the American Medicinal Association*.
- Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G et al. 2007. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis
- Rockey DC, Bell PD, Hill JA. 2015. Fibrosis – a common pathway to organ injury and failure. *The New England Journal of Medicine* **372**:1138–49. *The New England Journal of Medicine*.
- Roetto A, Papanikolaou G, Politou M et al. 2003. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genetics* **33**:21–22. Nature Publishing Group.

Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F, Djalalinia S, Cheraghi L, Behboudi Gandavani S, Azizi F. 2016. Menstrual cycle irregularity and metabolic disorders: a population-based prospective study. *PLOS One* **11**:e0168402. PLOS One.

Roy S, Benz F, Luedde T, Roderburg C. 2015. The role of miRNAs in the regulation of inflammatory processes during hepatofibrogenesis. *HepatoBiliary Surgery and Nutrition* **4**:24–33.

Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. 2009. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* **49**:2087–107. Wiley Online Library.

Russell DW. 2003. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annual Review of Biochemistry* **72**:137–174.

Russell DW. 2009. Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism. *J Lipid Res.* **50**:S120–5. Elsevier.

Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S et al. 2013. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* **59**:138–43. Elsevier.

Saisho Y, Tanaka K, Abe T, Shimada A, Kawai T, Itoh H. 2012. Effect of obesity on declining beta cell function after diagnosis of type 2 diabetes: a possible link suggested by cross-sectional analysis. *Endocrine Journal* **59**:187–195. J STAGE.

Samuel VT, Shulman GI. 2012. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* **148**:852–887.

Sanyal AJ. 2019. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology & Hepatology* **16**:377–386. Nature Publishing Group.

Sato K, Gosho M, Yamamoto T et al. 2015. “Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials”. *Nutrition* **31**:923–930.

Sattar N. 2013. Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **27**:501–27507. Elsevier.

Sheron N. 2016. Alcohol and liver disease in Europe -- simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *Journal of Hepatology* **64**:957–67. Elsevier.

Shield KDR, M.M., Rehm, J. 2016. Public health successes and missed opportunities Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region 1990–2014. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/319122/Public-health-successes-and-missed-opportunities-alcohol-mortality-19902014.pdf.

Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, Shono M, Huang HW, He JH, Yao DF. 2007. Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology* **13**:4295–4305.

Schattenberg JM, Nagel M, Kim YO, Kohl T, Wörns MA, Zimmermann T, Schad A, Longerich T, Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. 2013. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine* **159**:543–551.

Shulman GI. 2014. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *The New England Journal of Medicine* **371**:1131–41.

Schuppan D, Afdhal NH, Israel B. 2008. Liver Cirrhosis. *The Lancet* **371**:838–51. Elsevier.

Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N et al. 2006. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology* **101**:1490–1496. Wolters Kluwer.

Singal AK, Chaha KS, Rasheed K et al. 2013. Liver transplantation in alcoholic liver disease current status and controversies. *World Journal of Gastroenterology* **19**:5953–63.

Singh AK, Yadav D, Sharma N, Jin JO. 2021. Dipeptidyl Peptidase (DPP)-IV Inhibitors with Antioxidant Potential Isolated from Natural Sources: A Novel Approach for the Management of Diabetes. *Pharmaceuticals* **14**:586.

Smith BW, Adams LA. 2011. “Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment,” *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 7, no. 8, pp. 456–465.

Smitka K, Maresova D. 2015. Adipose tissue as an endocrine organ: An update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Prague Medical Report* **116**:87–111.

Solinas G, Boren J, Dulloo AG. 2015. De novo lipogenesis in metabolic homeostasis: More friend than foe? *Molecular Metabolism* **4**:367–377. Elsevier.

Sontag TJ, Parker RS. 2007. Influence of major structural features of tocopherols and tocotrienols on their omega-oxidation by tocopherol-omega-hydroxylase. *Journal of Lipid Research* **48**:1090–1098.

Stefan N et al. 2007. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care* **30**:1173–1178. American Diabetes Association.

Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. 2008. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *JAMA Internal Medicine* **168**:1609–1616.

Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, Op den Winkel M, Härtl J, Roggel F, Prüfer T, Göke B, Bilzer M. 2007. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *Journal of Hepatology* **47**:228–238. Elsevier.

Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J et al. 2016. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *Journal of Hepatology* **65**:998–1005. Elsevier.

Swanson JE, Ben RN, Burton GW, Parker RS. 1999. Urinary excretion of 2,7, 8-trimethyl-2-(beta-carboxyethyl)-6-hydroxychroman is a major route of elimination of gamma-tocopherol in humans. *Journal of Lipid Research* **40**:665–671. Elsevier.

Tadaishi M, Toriba Y, Shimizu M, Kobayashi-Hattori K. 2018. Adenosine stimulates hepatic glycogenolysis via adrenal glands-liver crosstalk in mice. *PLOS One* **13**:e0209647. PLOS One.

Tandon P, Ney M, Irwin I et al. 2012. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Journal of Liver Transplantation* **18**:1209–16. Wiley Online Library.

Tang T, Sui Y, Lian M, Li Z, Hua J. 2013. Pro-inflammatory activated Kupffer cells by lipids induce hepatic NKT cells deficiency through activation-induced cell death. *PLOS One* **8**:e81949. PLOS One.

Theocharidou E, Dhar A, Patch D. 2017. Gastrointestinal motility disorders and their clinical implications in cirrhosis. *Gastroenterology Research and Practice* **2017**:8270310.

Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. 2007. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* **30**:734–743. American Diabetes Association.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. 2014. Liver cirrhosis. *The Lancet* **383**:1749–61. The Lancet.

Tsoris A, Marlar CA. 2019. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls Publishing.

Tsuji Y, Ayaki H, Whitman SP, Morrow CS, Torti SV, Torti FM. 2000. Coordinate transcriptional and translational regulation of ferritin in response to oxidative stress. *Molecular and Cellular Biology* **20**:5818–5827.

Varela GM, Antwi DA, Dhir R et al. 2008. Inhibition of ADRP prevents diet-induced insulin resistance. *The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* **295**:G621–G628. American Journal of Physiology.

Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. 2013. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver International* **33**:1398–1405.

- Wang J, Chen G, Pantopoulos K. 2005. Inhibition of transferrin receptor 1 transcription by a cell density response element. *Biochemical Journal* **392**:383–388.
- Wang L, Lee I-M, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. 2010. Alcohol consumption, weight gain, and risk of becoming overweight in middle-aged and older women. *JAMA Internal Medicine* **170**:453–61. The Journal of the American Medical Association.
- Wei X et al. 2013. Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis at the adipose tissue-liver axis in mice: analysis of triacylglycerols using high-resolution mass spectrometry in combination with in vivo metabolite deuterium labeling. *PLOS One* **8**:e55382.
- WHO. 2018. Global status report on alcohol and health 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>.
- WHO. 2014. Global Status Report on noncommunicable diseases 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf.
- WHO Fact Sheet. 2017. Hepatitis C in the WHO European Region. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/283357/fact-sheet-en-hep-c-edited.pdf.
- WHO. 2015. Obesity and overweight. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Wong MCS, Huang JLW, George J et al. 2019. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **16**:57–73. Nature Publishing Group.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R et al. 2015. “Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States,”. *Gastroenterology* **148**:547–555, 2015. Elsevier.
- Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, Atkinson RD, Kanel GC, Gaarde WA, Deleve LD. 2012. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology* **142**:918–927.e6. Elsevier.
- Yang C-H, Chiu Y-C, Chen C-H, et al. 2014. Diabetes mellitus is associated with gastroesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Kaohsiung Journal of Medical Science* **30**:515–520.
- Yki-Jarvinen H. 2014. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **2**:901–910. Elsevier.
- Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Hibi T. 2012. Recent advances in liver sinusoidal endothelial ultrastructure and fine structure immunocytochemistry. *Micron* **43**:129–134. Elsevier.
- Younossi Z, Sanyal AJ. 2018. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* **67**:123–33. Wiley Online Library.

Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E et al. 2019. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. **69**:2672–82. Wiley Online Library.

Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N et al. 2019. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal Hepatology* **71**:793–801. Elsevier.

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. 2016. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease— meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Journal of Hepatology* **64**:73–84. Wiley Online Library.

Younossi ZM, Stepanova M, Saab S, Kalwaney S, Clement S, Henry L, Frost S et al. 2014. The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **40**:686–94. Wiley Online Library.

Younossi ZM. 2019. Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective. *Journal of Hepatology* **70**:531–544. Elsevier.

Zakhari S. 2006. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol research & health* **29**:245–254.

Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS, Persing DH. 2000. Prevalence of diabetes mellitus in patients with endstage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *Journal of Hepatology* **32**:209–217. Elsevier.

Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. 2007. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *Journal of Hepatology* **47**:711–717. Elsevier.

Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. 1994. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): The role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Medicine* **11**:299–303.

9 Seznam použitých zkratek a symbolů

ADA	americká asociace diabetiků
ADH	alkoholdehydrogenáza
ALDH2	aldehyddehydrogenáza
ALT	alaninaminotransferáza
ASCVD	aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění
BMI	body mass index
Cd	kadmium
CT	výpočetní tomografie
CTGF	růstový faktor pojivové tkáně
DM2	diabetes mellitus 2. typu
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DR	ductulární reakce
ECM	extracelulární matrix
FGF	fibroblast růstový faktor
FHVP	free hepatic venous pressure
GGT	glutamyltransferáza
GLP1	glukagon podobný peptid 1
H2O2	peroxid vodíku
HBV	virus hepatitidy B
HCC	hepatocelulární karcinom
HCV	virus hepatitidy C
HE	jaterní encefalopatie
HH	hereditární hemochromatóza
HIV	human Immunodeficiency virus
HSC	jaterní stelátová buňka
HVPG	tlakový gradient z jaterní žíly
IgG	imunoglobulin G
IL	interleukin
LFT	jaterní funkční testy
INR	international normalised ratio
IR	inzulinová rezistence
KC	kupfferovy buňky
LSEC	jaterní sinusové endoteliální buňky
MELD	Model-for-end-stage Liver Disease
MF	myofibroblast
MMP	matrix-metaloproteáza
MRI	magnetická rezonance
NAD	nikotinamidadeninukleotid
NAFLD	nealkoholová tuková nemoc jater
NASH	nealkoholová steatohepatitida

NEFA neesterifikovaná mastná kyselina
PBC primární biliární cholangitida
PDFF proton-denzity fat fraction
PDGF destičkový růstový faktor
PSC primární sklerotizující cholangitida
RBP4 retinol vázající protein 4
RDC reaktivní ductulární buňky
RES retikuloneoteliální systém
RNA ribonukleová kyselina
ROS reaktivní druhy kyslíku
SREBP 1 sterol regulatory element binding protein 1
SREBP sterol regulatory element binding protein
TG triacylglycerol
TGF- β 1 růstový faktor beta 1
TIMP tkáňový inhibitor metaloproteáz
TNF- α tumor nekrotizující faktor alfa
VMK volné mastné kyseliny
WHO Světová zdravotnická organizace
WHVP wedged hepatic venous pressure
Zn zinek

10 Samostatné přílohy

10.1 Obrázky

- Obrázek č. 1** Mechanismus vzniku jaterní fibrózy
Obrázek č. 2 Mechanismus autofagie u jaterní fibrózy
Obrázek č. 3 Spektrum alkoholického onemocnění jater
Obrázek č. 4 Mechanismus metabolismu ethanolu v játrech
Obrázek č. 5 Porovnání histologický nálezů – NAFL, NASH a zdravá játra
Obrázek č. 6 Faktory asociované s vznikem a progresí NAFLD
Obrázek č. 7 Progresivní redukce PDFF (proton-denzity fat fraction) u obézní ženy v průběhu hubnutí v závislosti na snižujícím se BMI, zobrazeno pomocí MRI
Obrázek č. 8 Příčiny vzniku hyperglykémie
Obrázek č. 9 Mechanismy zvýšené ektopické depozice lipidů v játrech a kosterním svalstvu
Obrázek č. 10 Navržený algoritmus pro léčbu diabetes mellitus 2. typu u pacientů s cirhózou jater
Obrázek č. 11 Diagnózy diabetes mellitus 2. typu, NAFLD, NASH, alkoholického ztučnění jater a alkoholické cirhóza jater

10.2 Grafy

- Graf č. 1** Procentuální zastoupení NAFLD/Alkoholického ztučnění jater z celkového počtu pojištěnců
Graf č. 2 Procentuální zastoupení alkoholické cirhózy jater/NASH z celkového počtu pojištěnců
Graf č. 3 Porovnání prevalence DM2T u jedinců s vybraným onemocněním jater s jedinci bez DM2T
Graf č. 4 Porovnání prevalence DM2T u jedinců s vybraným onemocněním jater s jedinci bez DM2T
Graf č. 5 Porovnání prevalence mužů a žen s DM2T a vybraným onemocněním jater s muži a ženami bez DM2T

10.3 Tabulky

- Tabulka č. 1** Stadia jaterní cirhózy
Tabulka č. 2 Hlavní příčiny vzniku jaterní cirhózy
Tabulka č. 3 Příčiny a projevy malnutrice při alkoholové jaterní steatóze
Tabulka č. 4 Histologická diagnóza cirhózy jater
Tabulka č. 5 Child-Paugh tabulka
Tabulka č. 6 Child-Paugh tabulka vyhodnocení
Tabulka č. 7 Prevalence DM2T, NAFLD, alkoholického ztučnění jater u vzorku pojištěnců na 100 000 jedinců mužského pohlaví, ženského pohlaví a obou pohlaví dohromady

Tabulka č. 8	Prevalence alkoholické cirhózy jater/NASH u vzorku pojištěnců na 100 000 jedinců mužského pohlaví, ženského pohlaví a obou pohlaví dohromady
Tabulka č. 9	Prevalence alkoholické cirhózy jater/NASH a DM2T zároveň u vzorku pojištěnců na 100 000 mužů/žen
Tabulka č. 10	Procento pojištěnců s vybranou diagnózou a DM2T z celkového počtu jedinců, z celkového počtu mužů, žen s alkoholickou cirhózou jater či NASH

