



Zdravotně  
sociální fakulta  
Faculty of Health  
and Social Sciences

Jihočeská univerzita  
v Českých Budějovicích  
University of South Bohemia  
in České Budějovice

**Vliv konzumace stravy obohacené o pokrutiny  
z ostropestřce mariánského na hodnoty celkového  
bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů**

## **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Studijní program: **LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA**

**Autor:** Diana Koubková

**Vedoucí práce:** Mgr. Pavla Moudrá

České Budějovice 2024

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem Vliv konzumace stravy obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského na hodnoty celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 24. 4. 2024

.....

### **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat vedoucí práce Mgr. Moudré za odborné vedení, pomoc, cenné rady a trpělivost. Dále bych chtěla poděkovat celému týmu, který se podílel na tomto výzkumu a že jsem mohla být jeho součástí. Velké poděkování patří také mým blízkým, kteří mě podporovali při studiu a psaní této práce.

Bakalářská práce vznikla za podpory projektu GAJU 086/2023/2 – Moudrá.

# Vliv konzumace stravy obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského na hodnoty celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů

## Abstrakt

Bakalářská práce na téma „Vliv konzumace stravy obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského na hodnoty celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů“ se zaměřuje na problematiku jaterních onemocnění a možnou protektivní léčbu, kdy například ostropestřec mariánský může pomoci ochránit játra před možným poškozením. V dnešní době je poškození jater stále častějším problémem, což může být způsobené i tím, že kvůli nevhodnému stravování a nezdravému životnímu stylu narůstá počet obézních lidí. Dalším rizikovým faktorem může být nadměrné užívání léků. Vlivy různých hepatoprotektivních látek byly již zkoumány vědci po celém světě. Vliv ostropestřce mariánského je tedy již poměrně prozkoumaný a jeho hepatoprotektivní vlastnosti jsou potvrzené. Cílem této práce bylo zjistit, zda tento pozitivní vliv na játra přetrvává i v případě, kdy jsou pokrutiny z nažek ostropestřce mariánského použity při pečení chleba. Ve výzkumné části bakalářské práce proto byla získána krev laboratorních myší, sérum z ní získané bylo podrobena následné biochemické analýze. Získaná data byla zpracována do tabulek, byly vypočteny průměrné koncentrace celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů a směrodatné odchylky. Statistické vyhodnocení proběhlo pomocí testu ANOVA a byla stanovena hladina významnosti ( $p$ ). Bylo zjištěno, že paracetamol významně nemění hladiny celkového bilirubinu a triacylglycerolů, zatímco u glukózy bylo zaznamenáno snížení s podáním paracetamolu. Při sledování změn v případě různé doby podávání krmných pelet vyšel celkový bilirubin téměř beze změn, stejně tak u hladin glukózy. Triacylglyceroly vyšly vyšší u myší s dobou podávání 90 dní oproti skupině, která byla krmena 14 dní.

Výsledky bakalářské práce mohou posloužit jako zdroj dat a mohou být využity k dalším výzkumným studiím.

## Klíčová slova

Játra; jaterní onemocnění; jaterní testy; celkový bilirubin; glukóza; triacylglyceroly; ostropestřec mariánský.



# **The impact of consuming a diet enriched with milk thistle seeds on the levels of total bilirubin, glucose, and triacylglycerols.**

## **Abstract**

The bachelor's thesis on "The impact of consuming a diet enriched with milk thistle seeds on the levels of total bilirubin, glucose and triacylglycerols" focuses on the issue of liver diseases and possible subsequent treatment, with Silymarin primarily serving as a preventive measure against liver ailments. Nowadays, liver damage is becoming an increasingly common problem, potentially attributed to inappropriate dietary habits and an unhealthy lifestyle leading to a rising number of obese individuals. Excessive medication intake can also pose a risk. The effects of various hepatoprotective agents have been studied by scientists worldwide. The influence of Silymarin is relatively well-researched, with its hepatoprotective properties confirmed. The aim of this study was to determine whether this positive effect on the liver persists even when Silymarin seed powder is used in baking bread. In the research section of the Bachelor's thesis, blood samples from laboratory mice were obtained, and the serum was subjected to subsequent biochemical analysis. The data collected was processed into tables, calculating the average concentrations of total bilirubin, glucose, and triacylglycerols, along with standard deviations. Statistical evaluation was performed using ANOVA testing, determining the level of significance ( $p$ ). It was found that paracetamol does not significantly alter the levels of total bilirubin and triacylglycerols, whereas a decrease in glucose levels was observed with paracetamol administration. When observing changes over the feeding period, total bilirubin remained largely unchanged, as did glucose levels. Triacylglycerol levels were higher in mice fed for 90 days compared to those fed for 14 days.

The results of the Bachelor's thesis can serve as a source of data and be utilized for further research studies.

## **Key words**

Liver; liver disease; liver tests; total bilirubin; glucose; triacylglycerols; milk thistle.

## Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Úvod do biochemie</b> .....	<b>10</b>
2.1	Typy biologického materiálu k vyšetření .....	10
2.1.1	Plná krev .....	10
2.1.2	Krevní plazma .....	10
2.1.3	Krevní sérum .....	11
2.1.4	Moč .....	11
2.1.5	Mozkomíšňní mok .....	11
2.1.6	Stolice .....	11
2.2	Klinická biochemie – vybrané parametry .....	12
<b>3</b>	<b>Játra</b> .....	<b>13</b>
3.1	Jaterní onemocnění .....	14
3.1.1	Nealkoholové ztučnění jater (NAFL) .....	15
3.1.2	Nealkoholová steatohepatitida (NASH) .....	16
3.1.3	Nealkoholová jaterní choroba (NAFLD) .....	17
3.1.4	Cirhóza jater .....	18
3.1.5	Hepatocelulární karcinom (HCC) .....	19
3.2	Biochemické testy jaterních funkcí .....	20
3.2.1	Alaninaminotransferáza (ALT) .....	21
3.2.1.1	Funkce alaninaminotransferázy .....	21
3.2.2	Aspartátaminotransferáza (AST) .....	22
3.2.2.1	Funkce aspartátaminotransferázy .....	23
3.2.3	Alkalická fosfatáza (ALP / AF) .....	24
3.2.3.1	Funkce alkalické fosfatázy .....	25
3.2.4	Gama-glutamyltransferáza (GGT / GMT) .....	26
3.2.4.1	Gama-glutamyllový cyklus .....	27

3.2.5	Celkový bilirubin .....	27
3.2.5.1	Vznik bilirubinu a jeho vylučování .....	28
3.2.6	Glukóza.....	29
3.2.6.1	Metabolismus glukózy .....	30
3.2.7	Triacylglyceroly (TAG).....	31
3.2.7.1	Vznik triacylglycerolu .....	33
<b>4</b>	<b>Ostropestřec mariánský .....</b>	<b>34</b>
4.1	Silymarin.....	34
<b>5</b>	<b>Cíl práce a hypotézy .....</b>	<b>36</b>
5.1	Cíl práce.....	36
5.2	Hypotézy .....	36
<b>6</b>	<b>Metodika.....</b>	<b>37</b>
6.1	Rozdělení myší .....	37
6.2	Odběr krve .....	39
6.3	Analyzátor Thermo Scientific Indiko .....	39
6.4	Měření celkového bilirubinu.....	39
6.5	Měření glukózy .....	39
6.6	Měření triacylglycerolů.....	40
<b>7</b>	<b>Výsledky práce.....</b>	<b>41</b>
7.1	Vyhodnocení markerů v závislosti na podávání krmiva.....	41
7.2	Vyhodnocení markerů v závislosti na podání hepatotoxické látky .....	43
7.3	Vyhodnocení vlivu délky trvání pokusu .....	44
7.4	Vyhodnocení vlivu stravy a podání hepatotoxické látky .....	45
<b>8</b>	<b>Diskuse.....</b>	<b>48</b>
<b>9</b>	<b>Závěr.....</b>	<b>50</b>
	<b>Seznam použitých zdrojů .....</b>	<b>52</b>
	<b>Seznam obrázků .....</b>	<b>68</b>

<b>Seznam tabulek .....</b>	<b>71</b>
<b>Seznam grafů.....</b>	<b>72</b>
<b>Seznam zkratek.....</b>	<b>73</b>

# 1 Úvod

Poškození jater je i vzhledem k narůstajícímu množství obézních lidí stále častějším problémem. Steatóza neboli nealkoholové ztučnění jater (NAFL) může progredovat do zánětu (nealkoholová steatohepatitida, NASH), který může vést k rozvoji cirhózy jater a následné rakovině. Ve stádiu NAFL však lze tento stav ještě účinně řešit podáváním hepatoprotektiv, např. silymarinu, účinné látky získávané z nažek ostropestřce mariánského. Využíván bývá ostropestřecový olej, pokrutiny vzniklé vylisováním oleje z nažek však zůstávají bez užitku, či jsou přidávány do výživy hospodářských zvířat. Tyto pokrutiny ale stále obsahují nezanedbatelné množství silymarinu. Bylo by tedy možné je využívat v potravinářství např. k obohacení pekařských výrobků. Pokud by tyto pekařské výrobky byly navíc bezpečné, mohlo by jít o účinnou pomoc celiakům, u nichž je výskyt poškození jater častější než u populace bez celiakie. Poškození jater lze hodnotit za použití mnoha různých markerů, např. ALT, AST, ALP, GGT, celkový bilirubin, glukóza, triacylglyceroly.

Téma „Vliv konzumace stravy obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského na hodnoty celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů“ bylo zpracováno na základě podpory projektu GAJU 086/2023/2 – Moudrá. Účelem výzkumu bylo zjistit, zda hepatoprotektivní vliv ostropestřce přetrvává i v případě, kdy jsou použity pokrutiny z jeho nažek a jsou vystaveny vysokým teplotám při pečení chleba.

Cílem rešerše je seznámení s klinickou biochemií a vyšetřovaným materiálem, který je zde využíván. Mimo to je popsána funkce jater, jsou přiblížena jaterní onemocnění a popsány biochemické testy sloužící jako ukazatele poškození jater. Přiblížen je i ostropestřec mariánský, účinné látky, které obsahuje, a jejich vliv na lidské zdraví. V rámci metodiky (samotného výzkumu) je představen postup prací, jejichž cílem je získání souboru dat a jeho následné zpracování.

## 2 Úvod do biochemie

Biochemie je vědní disciplína na pomezí chemie a biologie. Tento vědní obor se zabývá chemickým složením živých organismů a chemickými reakcemi v nich. Studuje také struktury a funkce stavebních jednotek organismů (proteiny, nukleové kyseliny, sacharidy, lipidy a jiné molekuly) (Racek, 2019; Štěpánková, 2020).

Pokud používáme biochemii pro studium a zkoumání chemického složení organismů a jejich chemických reakcí, které probíhají za nemoci, nazýváme ji jako patobiochemii (Racek, 2019).

Klinická biochemie je vědní obor, který využívá znalosti patobiochemie k diagnostice různých onemocnění, stanovení jejich prognózy a slouží ke kontrole léčby. Klinická biochemie není jen vědní a učební obor, ale jedná se i o obor lékařský. S dalšími laboratorními obory, jako hematologie, mikrobiologie, imunologie apod. a zobrazovacími metodami, jako rentgen, magnetická rezonance, ultrazvuk apod. tvoří společné vyšetřovací a léčebné složky. Tyto složky doplňují klinické obory a mají důležitou pozici v diagnostice nemocí. Většina klinických rozhodnutí je ovlivněna laboratorními výsledky (Racek, 2019).

### 2.1 Typy biologického materiálu k vyšetření

Biologický materiál je jakýkoliv materiál, který pochází ze živého organismu. Jedná se o buňky, tekutiny, tkáně, orgány.

#### 2.1.1 Plná krev

Krev obsahuje všechny krevní elementy, nijak se neupravuje. Přidáváme pouze antikoagulant a musíme dodržet poměr mezi množstvím krve a antikoagulantem. Krev musíme řádně promíchat. Jako antikoagulant používáme např. heparin,  $K_3EDTA$ ,  $Na_2EDTA$  (Racek, 2019).

#### 2.1.2 Krevní plazma

Krevní plazma je tekutina, která je základem krve. Představuje zhruba 55 % objemu krve. Obsahuje celou řadu sloučenin. Obsahuje komplexní směs vody, anorganických solí, organických sloučenin a více než 1 000 proteinů (Benjamin a McLaughlin, 2012;

Štefánek, 2023). Krevní plazma se podílí na udržení homeostázy, transportu sloučenin mezi tkáněmi, průběhu imunitních reakcí a na hemokoagulaci (Štefánek, 2023).

Pro získání krevní plazmy je nutné přidat k odebírané krvi protisrážlivý roztok (heparin, citrát sodný, Na<sub>2</sub>EDTA). Krevní plazmu získáme centrifugací a obsahuje koagulační faktory. Na rozdíl od séra můžeme vzorky ihned vložit do centrifugy a poté vyšetřovat, což má výhodu při urgentních případech (vitální indikace) (Plebani et al., 2019; Racek, 2019).

### **2.1.3 Krevní sérum**

Krevní sérum získáme ze srážlivé krve centrifugací. Sérum neobsahuje koagulační faktory na rozdíl od plazmy a po odstředění je prakticky bez buněčných složek (Plebani et al., 2019, Štefánek, 2023). Po odebrání krve je nutné promíchání krve ve zkumavce s gelem (zabraňuje uvolňování fibrinu), aby se srazil celý obsah odebrané zkumavky (Racek, 2019). Poté se doporučuje zkumavku nechat před centrifugací 15 – 20 minut stát ve stojánku.

### **2.1.4 Moč**

Moč je snadno získatelným biologickým materiálem. Vyšetření moči je základním vyšetřením, které může odhalit závažná onemocnění. Složení moči je ovlivněno řadou fyziologických, ale i patologických stavů organismu. Ledviny nám pomáhají zbavovat se škodlivých a nepotřebných látek v organismu, dále udržovat stabilní vnitřní prostředí organismu, a to pomocí vylučování (Racek, 2019).

### **2.1.5 Mozkomíšni mok**

Mozkomíšni mok (nazývaný též jako likvor) patří zejména k vyšetření neurologických problémů. Jedná se o bezbarvou čirou tekutinu. Odběr se provádí lumbální punkcí do zkumavek bez jakýchkoliv přísad (Racek, 2019). Vyšetření mozkomíšního moku musí proběhnout co nejrychleji z důvodu citlivosti materiálu. Buňky v odebraném vzorku se rychle rozpadají.

### **2.1.6 Stolice**

Stolice je podobným materiálem jako moč, je snadno získatelná, avšak zde se vyskytuje nejvíce preanalytických chyb, kterých se dopouští pacienti, kteří odběr provádí.

Jedná se o samotný odběr anebo uchování, které lékař či laboratoř nemá, jak zkontrolovat a kterými mohou být ovlivněny výsledky. Stoličky je velmi důležitá, představuje významný odpadní produkt, který nás informuje o stavu trávicího traktu (Štefánek, 2023).

## 2.2 Klinická biochemie – vybrané parametry

Pro přehled využití různých biologických materiálů byla vytvořena tabulka vybraných biochemických vyšetření.

Tabulka 1 – vybrané biochemické markery (vypracováno dle: Zima a Mrázová, 2016)

FUNKCE	MARKER	MATERIÁL
ACIDOBAZICKÁ ROVNOVÁHA	-	plná krev
BÍLKOVINY	albumin	plazma, sérum, moč, likvor
	celková bílkovina	plazma, sérum, moč, likvor
	prealbumin	plazma, sérum
FUNKCE LEDVIN	cystatin C	sérum
	kreatinin	plazma, sérum, moč
	kys. močová	plazma, sérum, moč
	močovina	plazma, sérum, moč
FUNKCE SRDCE	myoglobin	plazma, sérum
	NT-proBNP	plazma
	troponin I	plazma, sérum
GLUKÓZA	-	plná krev, plazma, sérum, moč, likvor
GLYKOVANÝ HEMOGLOBIN	-	plná krev
JATERNÍ TESTY	ALP	plazma, sérum
	ALT	plazma, sérum
	AST	plazma, sérum
	bilirubin	plazma, sérum
	GGT	plazma, sérum
	LD	plazma, sérum
KALPROTEKTIN	-	stoličky
METABOLISMUS ŽELEZA	feritin	plazma, sérum
	transferrin	sérum, likvor
	železo	plazma, sérum
MINERÁLY	draslík	plná krev, plazma, sérum, moč
	fosfor	plazma, sérum, moč
	hořčík	plazma, sérum, moč
	chloridy	plná krev, plazma, sérum, likvor
	sodík	plazma, sérum, moč, likvor
	vápník	plazma, sérum, moč
	ionizovaný vápník	plná krev
OKULTNÍ KRVÁCENÍ	-	stoličky
OSMOLALITA	-	sérum, moč
STAV CÉV	celkový cholesterol	plazma, sérum
	TAG	plazma sérum



### 3 Játra

Játra jsou důležitým orgánem v těle, protože jsou centrem mnoha fyziologických procesů. Mezi fyziologické procesy řadíme metabolismus makronutrientů, regulaci objemu krve, podporu imunitního systému, jsou také endokrinní kontrolou signálních cest růstu. Jako další zajišťují homeostázu lipidů a cholesterolu. Játra oxidují lipidy, ale také mohou ty přebytečné vázat do tukové tkáně a ukládat je. Játra dále odbourávají jedy, chemikálie (xenobiotika) a mnoho současných léčiv. Pro tyto fyziologické procesy je potřeba energie, kterou získáváme právě zpracováním a metabolismem makroživin. Další důležitou úlohou jater je ukládání glukózy ve formě glykogenu. Jsou hlavním zpracovatelem bílkovin a aminokyselin a tím jsou zodpovědné za vylučování bílkovin do krve. Zpracování aminokyselin je důležité pro získávání energie a likvidaci dusíkatých látek z rozkladu proteinů ve formě močoviny (Trefts et al., 2017). Játra jsou centrálním metabolickým orgánem, který reaguje na inzulín. Inzulín řídí metabolickou homeostázu celého těla. Během období půstu játra katabolizují mastné kyseliny a uložený glykogen, aby byly splněny metabolické požadavky těla. V postprandiálních stavech (stav po jídle) inzulín signalizuje játrům, aby ukládaly přebytečné živiny do triacylglycerolů, cholesterolu a glykogenu. Nealkoholové ztučnění jater, spektrum onemocnění zahrnující ztučnění jater, cirhózu a fibrózu jater je spojováno s abnormálním metabolismem lipidů zprostředkovaným inzulínem (Uehara et al., 2023). Játra a srdce jsou v úzkém vztahu, protože porucha srdce (selhání srdce) může vést k jaterní dysfunkci a naopak (Xanthopoulos et al., 2019). Jaterní buňky (hepatocyty) tvoří kriticky důležitou buněčnou vrstvu, která odděluje sinusovou krev od kanalikulární žluči. Mají jedinečně organizovanou polaritu s bazální membránou k jaterním sinusoidním endoteliálním buňkám, zatímco jeden nebo více apikálních polů může přispívat k několika žlučovým kanálkům společně s protilehlými hepatocyty (Gissen a Arias, 2015).

Játra přijímají krev z portální žíly a jaterní tepny. Přijímání krve ze dvou cév, chrání játra – pokud selže jeden zdroj, játra nadále fungují díky tomu, že jsou zásobována druhým. Celkový průtok krve játry se pohybuje 800 – 1200 ml/min. Hmotnost jater tvoří 2,5 % celkové tělesné hmotnosti, ale přijímají 25 % srdečního výdeje (Xanthopoulos et al., 2019).

Řadou přirozených biochemických reakcí v játrech vznikají reaktivní formy kyslíku (ROS, z anglického reactive oxygen species), většinou souvisí s procesy, které

jsou zapojeny do detoxikace. Pokud tělo vystavíme vysokým hladinám toxinů (např. alkohol, hepatotoxické léky) nebo intenzivní oxidaci mastných kyselin (tj. inzulínová rezistence), vede to ke zvýšené produkci ROS. Za vzniku nerovnováhy s přetrváním přítomnosti ROS, které nejsou neutralizovány endogenními antioxidanty (proteiny, které jsou schopny vázat přechodné prvky a měnit jejich oxidoredukční vlastnosti tak, aby přestaly katalyzovat radikálové reakce), vzniká stav, který nazýváme oxidační stres. Oxidační stres se podílí na patogenezi různých jaterních poruch včetně jaterní fibrózy (Gillesen a Schmidt, 2020).

### **3.1 Jaterní onemocnění**

Onemocnění jater jsou patologické změny, které jsou způsobeny řadou patogenních faktorů, jako jsou viry, alkohol, drogy apod., včetně akutního poškození jater, virové hepatitidy, alkoholového onemocnění jater, jaterní fibrózy, metabolického ztučnění jater a hepatocelulárního karcinomu (Karanjia et al., 2016; Wang et al., 2021; Xu et al., 2022). Játra jsou prvním orgánem, který je vystaven všem molekulám ze střev a zvýšenému zánětu způsobenému zvýšením nebo změnou expozice bakteriálním vedlejším produktům nebo metabolitům v důsledku střevního edému nebo změn střevní mikrobioty a jsou spojeny se srdečním selháním i onemocněním jater. Mikrobiota ovlivňuje tedy osu srdce-játra řadou mechanismů včetně metabolismu lipidů, glukózy, cholesterolu, žlučových kyselin a zánětu (Xanthopoulos et al., 2019). K zánětlivým onemocněním jater neodmyslitelně patří regulovaná buněčná smrt, která je klíčová pro řízení výsledků metabolického onemocnění jater. Různé typy buněčné smrti mohou koexistovat, když metabolické onemocnění progreduje do zánětu, fibrózy a následně cirhózy (Gautheron et al., 2020; Xu et al., 2022). Některá onemocnění mohou nadměrně stimulovat schopnost samoléčení jater a způsobit nadměrné hromadění buněčné matrice a kolagenu. Dekompenzace jaterní fibrózy vede k cirhóze, kdy se nahromadí fibrotická extracelulární matrix, která zhoršuje schopnost jater vyměňovat tekutiny (Neshat et al., 2021). Obecně víme, že spánek je komplexní, vysoce regulovaný proces nezbytný pro lidské zdraví. Proto poruchy spánku a bdění se častěji podílejí na patogenezi chronického onemocnění jater, hlavně na rozvoji progresi nealkoholového ztučnění jater a onemocnění souvisejících s alkoholem (Marjot et al., 2021).

Jaterní onemocnění postihují miliony lidí na celém světě. Ve většině vyspělých zemí výskyt virových hepatitid klesá v důsledku moderních pokroků v prevenci,

diagnostice a terapii onemocnění. Výrazné snížení v mnoha zemích přišlo po rozšíření programů systematické imunizace proti viru hepatitidy B. Naproti tomu se zlepšováním životní úrovně se zvyšuje prevalence metabolických onemocnění jater včetně nealkoholového ztučnění jater a onemocnění jater, které je spojeno s užíváním alkoholu, což vede k nárůstu množství případů fatálních onemocnění jater – jaterní selhání, cirhóza a rakovina (Karanjia et al., 2016; Pimpin et al. 2018; Xiao et al., 2019).

Po celém světě došlo k nárůstu prevalence nealkoholového ztučnění jater, paralelně s diabetem a metabolickým syndromem. Nealkoholové jaterní choroby, kontinuum jaterních abnormalit od nealkoholového ztučnění jater po nealkoholovou steatohepatitidu má různý průběh, ale mohou vést k cirhóze a rakovině jater (Karanjia et al., 2016; Friedman et al., 2018).

### **3.1.1 Nealkoholové ztučnění jater (NAFL)**

Nealkoholové ztučnění jater (NAFL, z anglického non-alcoholic fatty liver) je charakterizované steatózou jater bez zánětu, která může vést k pokročilé fibróze, cirhóze a hepatocelulárnímu karcinomu (Aguilera-Méndez, 2019; Paternostro a Trauner, 2022). Jaterní steatóza je celosvětově jedním z nejrozšířenějších chronických onemocnění jater, kdy postihuje přibližně jednu čtvrtinu celosvětové populace a předpokládá se, že do roku 2030 se stane hlavní indikací transplantace jater (Xu et al., 2022). Podskupina pacientů s tímto onemocněním může progredovat do nealkoholové steatohepatitidy, což je závažnější forma onemocnění jater, která je charakterizována poškozením hepatocytů, zánětem a fibrózou. Mezi časné metabolické rysy, které ovlivňují NAFL, patří nadvýživa, inzulinová rezistence a obezita (Karanjia et al., 2016; Aguilera-Méndez, 2019; Bence a Birnbaum, 2021). Steatóza může být také důsledkem sekundárních příčin, které zahrnují alkoholismus, HCV, těžký úbytek hmotnosti, celkovou parentální výživu (výživa podávána infuzí do žil) a léky (Karanjia et al., 2016). Jaterní steatóza je iniciována zvýšeným přítokem lipidů do jater nebo sníženou likvidací lipidů a je definována jako přítomnost velkých a malých tukových váčků, převážně triacylglycerolů hromadících se v hepatocytech. Hlavními zdroji mastných kyselin jsou volné mastné kyseliny (FFA, z anglického jazyka free fatty acids) v plazmě z lipolýzy tukové tkáně, zvýšená *de novo* lipogeneze, snížená oxidace mastných kyselin a také snížená sekrece lipoproteinu s velmi nízkou hustotou (VLDL, z anglického very low-density lipoprotein) (Karanjia et al., 2016; Aguilera- Méndez, 2019; Kumar et al., 2021).

Toto onemocnění je těžké diagnostikovat z důvodu asymptomatických příznaků, dokud se neobjevují komplikace (Aguilera-Méndez, 2019). Pro diagnostiku je široce využíván ultrazvuk, který také může detekovat vaskulární změny chronického onemocnění jater (Karanjia et al., 2016).

Přechod onemocnění od NAFL k NASH je heterogenní a představuje komplexní kolektivní integraci metabolických komorbidit, genetických variací, věku, etnického původu a stravy. Předpokládá se, že ke zhoršení onemocnění dochází následně nebo souběžně s nadměrnou hromadění tuku v játrech přispívá vícenásobná poškození, včetně lipotoxicity, zvýšeného oxidačního stresu, uvolňování zánětlivých cytokinů a narušení střevní bariéry (Bence a Birnbaum, 2021).

Mezi léčebné strategie pro pacienty s NAFL bez rozvoje fibrózy patří úprava životního stylu, včetně změny stravy, cvičení a hubnutí (Xu et al., 2022).

### **3.1.2 Nealkoholová steatohepatitida (NASH)**

Nealkoholová steatohepatitida (NASH, z anglického non-alcoholic steatohepatitis) je charakterizována jako nekrotizující zánět s rychlejší progresí fibrózy než nealkoholové ztučnění jater. Jedná se o zánětlivý podtyp nealkoholových jaterních chorob a je spojena s progresí onemocnění, rozvojem cirhózy a potřebou transplantace jater (Schuster et al., 2018; Powell et al., 2020; Sheka et al., 2020). Nedávno se prokázalo, že NASH je významná příčina hepatocelulárního karcinomu (Fujii et al., 2020). NASH je silně spojena s obezitou, dyslipidemií, diabetem 2. typu a metabolickým syndromem (Sheka et al., 2020). NASH se stala hlavní příčinou onemocněním jater napříč celým světem (Xu et al., 2022). Ústřední problém v této oblasti se týká identifikace faktorů, které spouštějí zánět, a tak podporují přechod z nealkoholového ztučnění jater na nealkoholovou steatohepatitidu. Spouštěče zánětu jater mohou mít svůj původ mimo játra (např. v tukové tkáni nebo střevu) i uvnitř orgánu (například lipotoxicita, vrozené imunitní reakce) (Schuster et al., 2018). Pacienti s progresivní variantou nealkoholové jaterní choroby a NASH mají významně vyšší riziko multisystémové morbidity a mortality. V současné době neexistují žádné schválené farmakologické terapie NASH (Konerman et al., 2018).

I přesto, že existuje řada neinvazivních testů a skórovacích systémů pro charakterizaci nealkoholové jaterní choroby a NASH, jaterní biopsie je jedinou

uznávanou metodou k diagnostice pro nealkoholovou steatohepatitidu (Hůlek a Dresslerová, 2015; Sheka et al., 2020).

Většina pacientů s NASH je asymptomatická bez klinicky relevantních výsledků po celá desetiletí, ale někteří mohou rychle progredovat (Friedman et al., 2018).

### **3.1.3 Nealkoholová jaterní choroba (NAFLD)**

Nealkoholová jaterní choroba (NAFLD, z anglického non-alcoholic fatty liver-disease) je problémem zdraví celé veřejnosti. NAFLD má prevalenci 25 % dospělé populace ve světě a je hlavní příčinou cirhózy, hepatocelulárního karcinomu, centrální obezity, dyslipidémie, hypertenze a hyperglykémie (Younossi et al., 2018; Targher et al., 2020; Powell et al., 2021; Bence a Birnbaum, 2021; Pouwels et al., 2022). NAFLD je charakterizováno nadměrnou akumulací tuku v játrech (steatóza), která je spojena s inzulinovou rezistencí a definována přítomností steatózy ve > 5 % hepatocytů dle histologického vyšetření (Hejlová, 2017). NAFLD patří mezi nejčastější chronické onemocnění jater v západním světě (Hůlek a Dresslerová, 2015; Bence a Birnbaum, 2021; Pouwels et al., 2022). NAFLD je společný jmenovatel pro široké spektrum onemocnění či poškození jater, od steatózy s mírným zánětem nebo bez něj (nealkoholové ztučnění jater, NAFL) až po nealkoholovou steatohepatitidu (NASH) (Hejlová, 2017; Powell et al., 2020; Pouwels et al., 2022). NASH je charakterizováno jako nekrotizující zánět s rychlejší progresí fibrózy než nealkoholové ztučnění jater. NAFLD má souvislost s metabolickým syndromem a diabetem 2. typu (Powell et al., 2020). Za metabolické faktory, které souvisejí s rozvojem NAFLD, považujeme obezitu u 51,3 % postižených pacientů, diabetes 2. typu u 22,5 %, dyslipidemii u 69,2 %, hypertenzi u 39,3 % a metabolický syndrom u 42,5 % (Hejlová, 2017). Také je známo, že bezlepková dieta je spojena se změněným příjmem makronutrientů a metabolickým syndromem. NAFLD je charakteristickým znakem jaterního metabolického syndromu, a proto více než jedna třetina pacientů s celiakií, kteří dodržovali bezlepkovou dietu, měla souběžně NAFLD. Právě toto zjištění představuje trojnásobné zvýšení rizika pro celiaky ve srovnání s běžnou populací (Tovoli et al., 2018). Inzulínová rezistence je společným rysem NAFLD, který přispívá k její patogenezi. Inzulínová rezistence je charakterizována sníženou likvidací glukózy v nehepatálních tkáních, včetně tkáně tukové a svalů (Friedman et al., 2018). I přesto, že většina pacientů se ztukováním jater je obézní, musíme poznamenat, že NAFLD může postihnout i štíhlé jedince, v tom případě

využíváme termín „štíhlá NAFLD“ nebo „neobézní NAFLD“. Štíhlá NAFLD byla původně popsána v asijských zemích, kde je míra obezity a průměrný index tělesné hmotnosti (BMI, z anglického body mass index) nižší, ale od té doby byla zdokumentována i v jiné populaci. Některé studie naznačují, že štíhlí pacienti s NAFLD jsou více ohroženi závažnějším a progresivním onemocněním jater a metabolickými abnormalitami ve srovnání s pacienty s vyšším BMI. Naproti tomu jiná studie nedávno prokázala nižší výskyt cirhózy a kardiovaskulárních onemocnění ve skupině štíhlých NAFLD (Bence a Birnbaum, 2021)

NAFLD může být způsobeno poškozením hepatocytů, zánětlivými procesy a fibrózou. Vše je vidět na jaterní biopsii a může se pohybovat od mírnějších forem, tj. steatóza, až po formy, které jsou pro lidský organismus závažnější, tj. NASH, pokročilá fibróza, cirhóza jater a jaterní selhání (Pouwels et al., 2022).

Stoupá množství důkazů, které ukazuje, že NAFLD je silně spojena se zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních příhod a dalších srdečních komplikací, jako je kardiomyopatie, kalcifikace srdečních chlopní a arytmie srdce (Targher et al., 2020).

Definující znak pro NAFLD jsou lipidové kapénky v hepatocytech, které tvoří lipoprotein s velmi nízkou hustotou (VLDL). Kapénky jsou tvořeny z toho důvodu, že triacylglyceroly nejsou exportovány do krve z jater. Tyto kapičky mohou přispívat k zásobě mastných kyselin v buňkách po jejich lipolýze (Friedman et al., 2018).

Na vysoké úrovni lze cestu onemocnění NAFLD popsat ve třech fenotypových stádiích: nealkoholové ztučnění jater, nealkoholová steatohepatitida s fibrózou nebo bez ní a nakonec cirhóza nebo hepatocelulární karcinom (Bence a Birnbaum, 2021).

#### **3.1.4 Cirhóza jater**

Cirhóza je difuzní proces jater, který je charakterizován chronickým zánětem parenchymu jater, nekrózou hepatocytů, uzlovitou regenerací jejich zbytků a množstvím vaziva. Výsledkem je přestavba buněk jater v cirhotické uzly. Onemocnění přechází z asymptomatické (kompenzované) fáze do fáze symptomatické (dekompenzované), což má za následek vysokou mortalitu (Brůha et al., 2018; Ginès et al., 2021). Cirhóza jater je konečnou a nevratnou fází chronických jaterních onemocnění, které vede k portální hypertenzi (Hejda, 2015; Brůha et al., 2018). Častou komplikací cirhózy jsou mimo portální hypertenze následné jícnové varixy, což vede k mortalitě pacientů postižených

tímto onemocněním (Zvárová et al., 2021). První fázi změny jaterního parenchymu označujeme jako fibrózu. Fibróza je reakce jaterního parenchymu na chronické poškození, které bylo způsobeno různými etiologickými faktory, vedoucí ke vzniku cirhózy. Prvotním impulzem ve vývoji chronické jaterní choroby je poškození epiteliálních buněk jater (hepatocytů). Označení fibróza používáme i pro jiné tkáně mimo játra (Brůha et al., 2018). Na iniciaci a progresi jaterní fibrózy a cirhózy se podílí mnoho typů buněk, cytokin a miRNA (microRNA – malé nekódující molekuly ribonukleové kyseliny) (Zhou et al. 2014). Cirhóza je spojena sama o sobě s výraznými změnami střevní mikroflóry a poškozením na různých úrovních obrany střevní bariéry, včetně epiteliálních, vaskulárních a imunitních bariér (Albillos et al., 2020).

V dnešní době je vyšetření při podezření na jaterní cirhózu neinvazivní. Vyšetření provádíme ze séra a elastografií, které postupně nahrazují jaterní biopsii (Hejda, 2015). Jaterní elastografie je neinvazivní metoda vyšetřující elasticitu jaterního parenchymu pomocí ultrazvuku. Využívá se po celém světě. Hraje zásadní roli při hodnocení závažnosti jaterní fibrózy. Elastografické metody jsou také schopny neinvazivně vyhodnotit přítomnost portální hypertenze a riziko související s komplikacemi jaterní fibrózy (Šenkeříková, 2017; Bednář a Dvořák, 2022). Počáteční vyšetření sérologie zahrnuje virové hepatitidy, feritin, kompletní krevní obraz, jaterní testy a protrombinový čas (Smith et al. 2019).

Jednou z nejčastějších příčin vzniku jaterní cirhózy je chronická hepatitida C (Hejda, 2015). Cirhóza jakékoliv etiologie zvyšuje riziko hepatocelulárního karcinomu, hlavně pokud je způsobena hepatitidou C a B (HCV, z anglického hepatitis C virus a HBV, z anglického hepatitis B virus). Z důvodu vyššího rizika se doporučuje provádět screening všech cirhotiků ultrazvukem jater každých 6 měsíců (Hartke et al., 2017).

Cirhóza jater je velmi rozšířená po celém světě a může být důsledkem různých příčin, např. obezita, nealkoholové ztučnění jater, nadměrná konzumace alkoholu, hepatitida B a C, autoimunitní onemocnění apod. (Ginès et al., 2021).

### **3.1.5 Hepatocelulární karcinom (HCC)**

Hepatocelulární karcinom (HCC, z anglického hepatocellular carcinoma) je primární jaterní malignita hepatocytů, se kterou se běžně setkáváme na pozadí

chronického onemocnění jater a cirhózy (Chidambaranathan-Reghupaty et al., 2021; Gilles et al., 2022; Vogel et al., 2022). Hepatocelulární karcinom je celosvětově přední rakovinou, jejíž výskyt se zvyšuje a úzce souvisí s pokročilým onemocněním jater. Cirhóza jater představuje největší rizikový faktor pro tuto malignitu. I přes pokrok lékařské péče a chirurgické terapie je hepatocelulární karcinom jednou z nejčastějších příčin úmrtí souvisejících s rakovinou po celém světě (Hartke et al., 2017; Forner et al., 2018; Vogel et al., 2022).

Pro diagnostiku není povinné histopatologické vyšetření tkáně. Ve většině případů lze diagnózu stanovit na základě zobrazovacích technik (Clark et al., 2015; Hartke et al., 2017; Gilles et al., 2022).

Přežití u pacientů s HCC je určeno anatomických stadiem, biologickým stupněm a závažností cirhózy (Gilles et al., 2022). Existuje několik terapeutických modalit pro HCC, které zahrnují chirurgické možnosti (resekce nebo transplantace jater), ablativní elektrochemické terapie (radiofrekvenční ablace – metoda lokální terapeutické destrukce tkáně využívajícího tepelného účinku), neablativní léčba, která zahrnuje katetrizační embolické terapie a nekatetrizační terapie (Clark et al., 2015; Hartke et al., 2017; Chidambaranathan-Reghupaty et al., 2021; Gilles et al., 2022; Vogel et al., 2022).

### **3.2 *Biochemické testy jaterních funkcí***

Hodnocení stavu pacientů s chronickým onemocněním jater je z velké části založeno na posouzení klinické anamnézy, fyzikálního vyšetření a měření nespecifických jaterních enzymů. Většina precirhotických chronických jaterních onemocnění je asymptomatická, klinické příznaky jsou nespecifické. Využíváme proto biochemii pro „testy jaterních funkcí“, mezi které řadíme alaninaminotransferázu (ALT), aspartátaminotransferázu (AST), alkalickou fosfatázu (ALP/AF), celkový bilirubin (bili/BILT) a gama-glutamyltransferázu (GGT/MT) a v rámci hematologických vyšetření počty jednotlivých krevních buněk a protrombinový čas (zastaralé Quickův test). Dalším základem pro diagnostiku je histologické vyšetření jaterní biopsie (Karanjia et al., 2016; Badmus et al., 2022). Prevalence abnormálních výsledků jaterních testů v běžné populaci se odhaduje na 10 – 20 %. Zvýšené hladiny transamináz jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtnosti související s játry (Smith et al., 2021; Badmus et al., 2022).



### **3.2.1 Alaninaminotransferáza (ALT)**

Alaninaminotransferáza je klíčovým enzymem, který odráží funkci jater ve fyziologickém i patofyziologickém stavu jedince. Ve srovnání s aspartátaminotransferázou a gama-glutamyltransferázou je alaninaminotransferáza nejtěsněji spojena s ukládáním tuku v játrech. ALT proto nejčastěji používáme jako marker pro diagnostiku pro NAFLD (Qiu et al., 2023).

Alaninaminotransferáza se převážně nachází v játrech a kosterních svalech, kde katalyzuje alanin na alfa-ketokyseliny. Mimo jiné nalezneme alaninaminotransferázu i v tukové tkáni. ALT usnadňuje glukoneogenezi, základní metabolický proces k produkci glukózy a energie. Pokud jsou jaterní buňky poškozeny, uvolňují ALT do krve (Saito et al., 2022). ALT existuje ve dvou formách s různou distribucí ve tkáních. ALT1 má relativně vysokou expresi v tlustém střevě, tukové tkáni a játrech. Exprese ALT2 je vysoká hlavně v mozku, tukové tkáni, játrech a kosterním svalstvu (Hatazawa et al., 2018).

Sérovou hladinu ALT běžně měříme ve spojitosti s jaterními testy, společně s AST, GGT, ALP, hladinou bilirubinu a triacylglycerolů. Vyšší hodnoty nacházíme u onemocnění jater a kosterního svalstva. Zvýšené hladiny jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Naproti tomu nízké hodnoty sérového ALT bývají spojené se stárnutím, křehkostí a sarkopenií (úbytek svalové hmoty) (Bekkelund, 2021; Saito et al., 2022). Znalost hladiny alaninaminotransferázy nám pomáhá rozpoznat rozdíl mezi akutním či chronickým poškozením jater, ovšem výsledek nesouvisí s tím, do jaké míry mohou být játra poškozena (Berman, 2023).

ALT katalyzuje přeměnu alaninu na alfa ketokyseliny (Saito et al., 2022).

Referenční meze jsou u mužů a žen lehce rozdílné. Fyziologické hodnoty jsou 0,10 – 0,78  $\mu\text{kat/l}$ . (Fyziologické hodnoty se mohou v různých laboratořích lišit) (Zima a Mrázová, 2016).

#### **3.2.1.1 Funkce alaninaminotransferázy**

ALT hraje důležitou roli v glukoneogenezi a metabolismu aminokyselin během hladovění. V kosterním svalstvu ALT přenáší  $\alpha$ -aminoskupinu z glutamátu na pyruvát

s cílem vzniku alaninu. Vzniklý alanin, který je uvolněný z kosterního svalstva, se poté využije jako substrát pro glukoneogenezi v játrech (Hatazawa et al., 2018).

Důležitou fyziologickou úlohou ALT je katalýza reverzibilní transaminací alaninu a  $\alpha$ -ketoglutarátu, kdy vzniká pyruvát a glutamát v cytoplasmě, endoplazmatickém retikulu a mitochondriální síti (nazýváme též jako „glukózo-alaninový cyklus“). Pyruvát je poté redukován na L-laktát pomocí laktátdehydrogenázy (LDH, z anglického lactate dehydrogenase) (Adeva-Andany et al., 2014; Hatazawa et al., 2018).

Alanin je charakterizován jako nepolární, neesenciální aminokyselina, jejíž potřeba je při metabolismu cukrů a kyselin. Zvyšuje také imunitu a dodává energii pro svalovou tkáň, mozek a nervový systém. Alanin je po glycinu nejjednodušší aminokyselina je jeden ze stavebních jednotek bílkovin (Caetano et al., 2023).

### **3.2.2 Aspartátaminotransferáza (AST)**

Aspartátaminotransferáza je orgánově nespecifický enzym, který nalezneme v mnoha tkáních těla, kde katalyzuje reverzibilní reakci transaminace (Otto-Ślusarczyk et al., 2016).

Existují dvě izoformy AST, 1. cytoplazmatická nebo také cytosolická (označujeme AST1 nebo cAST) a 2. mitochondriální (AST2 nebo mAST). Cytoplazmatický izoenzym je produkován buňkami z tkání, jako je mozek, buňkami myokardu a buňkami kosterního svalstva. Mitochondriální izoenzym je produkován hepatocyty. Většinou se vyskytují společně a metabolicky spolu interagují. Obě formy jsou homodimery obsahující vysoce konzervativní oblasti odpovědné za katalytické vlastnosti enzymu. Tyto dvě izoformy nelze v pravidelných jaterních testech rozlišit (Otto-Ślusarczyk et al., 2016; Li, 2020; Mandato a Vajro, 2021). Rozdíly v primární struktuře AST1 a AST2 určují rozdílné fyzikálně-chemické vlastnosti. Aktivita AST v játrech u dospělých je obou forem podobná (Otto-Ślusarczyk et al., 2016).

AST je považována za méně specifický marker poškození jater než ALT (Li, 2020). Občasný nález zvýšených hodnot sérových aminotransferáz u jedinců bez příznaků je stále běžnější. Vyšší počet zjištěných případů s vyššími hodnotami může být dán preventivní medicínou, kdy jsou častější zdravotní screeniny, kde měříme právě jaterní enzymy. Ve většině případů souvisí hypertransaminasémie s poškozením jaterních buněk, kdy hodnoty ALT jsou obecně vyšší než hodnoty AST. Pokud je hodnota AST

vyšší než ALT, musíme brát v úvahu jiné zdroje než játra, včetně buněk srdce, svalů, ledvin, mozku a endokrinních žláz (Mandato a Vajro, 2021).

ALT společně s AST hrají velmi významnou roli v biologických procesech a odrážejí spojení mezi metabolismem sacharidů a bílkovin. Tyto enzymy jsou za normálních podmínek u zdravých lidí uvolňovány do plazmy konstantní rychlostí v závislosti na regeneraci hepatocytů s DRR 1 (z latinského *De Ritis ratio*, poměr sérových aktivit ALT a AST) (Turan a Baris-Dirim, 2022). Poměr AST/ALT vyšší než 1 značí těžké poškození buněk, které bývá u pacientů s aktivní cirhózou a metastázemi do jater (Racek, 2019).

Referenční meze jsou u mužů a žen lehce rozdílné. Fyziologické hodnoty jsou 0,10 – 0,72  $\mu\text{kat/l}$  (Zima a Mrázová, 2016).

### **3.2.2.1 Funkce aspartátaminotransferázy**

AST se podílí na glukoneogenezi v játrech a ledvinách, glyceroneogenezi v tukové tkáni a syntéze neurotransmiterů v neurogliové dráze v mozku. Nedávno byla prokázána významná role AST v glutaminolýze – normální metabolické dráze v nádorových buňkách (Otto-Ślusarczyk et al., 2016).

Nejdůležitější fyziologickou úlohou AST je syntéza kyseliny L-aminosukcinové (L-Asp), která je nezbytná pro mnoho důležitých metabolických procesů. AST katabolizuje reverzibilní transaminací reakci, při které se oxalacetát a L-glutamát přeměňují na L-asparát a alfa-ketoglutarát. Substrátová specifita enzymu je omezena na 4 výše uvedené sloučeniny. Syntéza L-Asp může probíhat za účasti asparaginázy, kterou je AST. Produkuje většinu této aminokyseliny pro nitrobuněčné přeměny (Otto-Ślusarczyk et al., 2016).

L-Asp je charakterizována jako neesenciální aminokyselina, jejíž potřeba v těle zdravého jedince je plně pokryta endogenní syntézou. Nejznámější fyziologickou funkcí AST je dodávání L-Asp do močovinového cyklu. Tento cyklus probíhá v pericyklických hepatocytech a jeho cílem je vázat amoniak, který pochází z katabolismu aminokyselin a nukleotidů. AST má tedy úlohu v přeměnách vyžadující L-Asp, jako je cyklus močoviny, syntéza purinových a pyrimidinových nukleotidů v játrech, tvorba L-argininu (Otto-Ślusarczyk et al., 2016).

### 3.2.3 Alkalická fosfatáza (ALP/AF)

Alkalická fosfatáza je metaloenzym složený z řady izoenzymů. Každý izoenzym je zde glykoproteinem (Vimalraj, 2020). Alkalická fosfatáza má 4 izotypy: střevní ALP (IALP, z anglického intestinal alkaline phosphatase), tkáňová nespecifická ALP (TNSALP, z anglického tissue nonspecific alkaline phosphatase) a placentární ALP (PLAP, z anglického placental alkaline phosphatase) a alkalická fosfatáza ze zárodečných buněk (GCALP, z anglického germ cell alkaline phosphatase). Každý z nich vykazuje různé katalytické aktivity a mají odlišné funkce. Alkalické fosfatázy jsou hydrolytické enzymy, které uvolňují fosfátové skupiny z několika substrátů s maximální aktivitou při alkalickém prostředí (Singh a Lin, 2021; Gilboa et al., 2022; Riancho, 2022). Alkalické fosfatázy mají zásadní roli v různých funkcích, jako je například hydrolyza různých fyziologických sloučenin obsahujících fosfáty, přispívající k syntéze DNA, kalcifikaci kostí a zmírnění zánětu (Zaher et al., 2020). Aktivita cirkulující ALP se mění během různých fází života, protože je markerem aktivity osteoblastů. Zvyšuje se tedy během fází růstu v dětství a dospívání, kdy je mineralizace kostry vyšší (Cannalire et al., 2023).

Intestinální nebo také střevní alkalická fosfatáza je multifunkčním proteinem, u kterého bylo prokázáno, že primárně chrání střevo a podílí se na udržování homeostázy. IALP je produkována enterocyty v tenkém střevě a vylučována do lumen, krve a stolice. IALP má mnoho funkcí, mezi nejdůležitější patří detoxikace lipopolysacharidů, které mají zodpovědnost za propustnost střev. Dále defosforyluje prozánětlivé nukleotidy, reguluje sekreci bikarbonátu a udržuje duodenální pH, reguluje také střevní mikrobiální komunitu a antimikrobiální proteiny (lysozomy) a má i mnoho dalších funkcí (Singh a Lin, 2021).

Tkáňová nespecifická alkalická fosfatáza je nejrozšířenější formou ALP v organismu, proto zahrnuje většinu celkové alkalické fosfatázy měřené v séru. U dospělých zdravých jedinců má zhruba polovina původ v játrech a zbylá polovina v kostech. Pokud je tedy zvýšená hladina ALP, je to obvykle způsobeno TNSALP (Riancho, 2022). TNSALP je schopna hydrolyzovat nukleotidy jako ATP, ADP (adenosindifosfát) a AMP (adenosinmonofosfát) (Bartlett et al., 2022).

Placentární alkalická fosfatáza se nachází ve vysokých hladinách v placentě. Placentární ALP je tepelně stabilní enzym. V séru lze detekovat jen stopové množství (Sharma et al., 2014).

Alkalická fosfatáza ze zárodečných buněk je tepelně stabilní izozym, který se nachází v nízkých hladinách v zárodečných buňkách (embryonálních a některých neoplastických tkáních). Může být exprimována v placentě, ale jen v nízkých hladinách (Sharma et al., 2014).

Zvýšená aktivita ALP v oběhu je uznávána jako marker pro kosterní onemocnění nebo onemocnění týkající se jater a žlučových cest (Siller a Whyte, 2017; Riancho, 2022). Nízké hladiny ALP jsou méně časté a často zůstávají nerozpoznané, byly ale např. popsány u pacientů s celiakií a u endokrinologických stavů (např. hypotyreóza) (Riancho, 2022).

Referenční meze jsou u mužů a žen shodné. Fyziologické hodnoty celkové ALP jsou 0,66 – 2,20  $\mu\text{kat/l}$  (Zima a Mrázová, 2016).

### **3.2.3.1 Funkce alkalické fosfatázy**

Společnou funkcí ALP je katalýza hydrolýzy fosfomonoesterů, která způsobuje uvolnění molekul anorganického fosfátu. Enzym ovšem může mít také transfosforylační aktivitu, pokud je v přítomnosti vysokých koncentrací akceptorových molekul fosfátů. *In vitro* má TNSALP širokou substrátovou specifitu pro aktivní přeměny, ale jen několik z nich jsou přirozenými substráty. Mezi ně patří: anorganický pyrofosfát, fosfoethanolamin a pyridoxal-5'-fosfát (Millán a Whyte, 2016; Bartlett et al., 2022).

Anorganický pyrofosfát je inhibitorem mineralizace. Je hydrolyzován TNSALP, kdy vzniká anorganický fosfát. Anorganický fosfát je pro nás nezbytný pro mineralizaci kostní tkáně. Mineralizace kostí zahrnuje tvorbu krystalu hydroxyapatitu, který je nerozpustný v extracelulárním prostředí. Vzniká interakce iontů vápníku a anorganického fosfátu (Bartlett et al., 2022).

Pyridoxal-5'-fosfát je substrátem TNSALP v leukocytech a buněčné linii osteosarkomu, dále může být hydrolyzován pomocí TNSALP na fosfoethanolamin (Bartlett et al., 2022).

IALP mění svou hladinu podél střeva a je schopna detoxikovat bakteriální lipopolysacharidy defosforylací. Díky defosforylaci lipopolysacharidů se nenaváže na receptor, což zabraňuje spuštění zánětlivé kaskády. Dále se podílí na vstřebávání mastných kyselin a hraje důležitou roli právě při udržování mikrobiální homeostázy

a funkce střevní bariéry. IALP se podílí na regulaci pH střevního povrchu a na kontrole složení, funkce a anatomického umístění složek střevního mikrobiomu (Santos et al., 2022).

### **3.2.4 Gama-glutamyltransferáza (GGT / GMT)**

Gama-glutamyltransferáza je všudypřítomný enzym na povrchu buněk. Je to membránově vázaný glykoprotein stavěný ze dvou polypeptidových řetězců. Lidská gama-glutamyltransferáza je kódována 7 různými geny nebo pseudogeny, které jsou umístěny na chromozomu 22q11 (Ndrepepa et al., 2018; Corti et al., 2020). GGT hraje důležitou roli v metabolismu glutathionu (GSH; nejdůležitější antioxidant, obsahující aminokyseliny: glutamin, glycin a cystein) a gama-glutamylových sloučenin z různých zdrojů. Měření aktivity GGT cirkulující v krvi je používáno pro diagnostiku hepatobiliárních onemocnění (onemocnění jater a žlučových cest) a jako marker při konzumaci alkoholu (Ndrepepa et al., 2018; Corti et al., 2020; Neuman et al., 2020). Mimo jiné přitahuje GGT pozornost z důvodu využití při diagnostice v souvislosti s diabetem a metabolickým syndromem, rakovinou, aterosklerózou a kardiovaskulárními chorobami. Kromě toho se GGT podílí na metabolismu leukotrienů (účinné mediátory při některých zánětlivých a alergických reakcích, jsou uvolňovány např. bílými krvinkami), xenobiotik (látky tělu cizí: léčiva, jedy, chemikálie) a neurotransmiterů (molekuly, které jsou schopny přenášet mezi buňkami informace, nejčastěji svalová buňka s nervovou buňkou) (Ndrepepa et al., 2018).

Zvýšená hladina GGT je silněji spojována se závažností ztučnění jater než klasické markery zánětu, jako je ALT. Je také známo, že zvýšená hladina GGT je spojena s jaterní fibrózou a steatózou u pacientů s nealkoholickým ztučněním jater. Zvýšená aktivita cirkulujícího enzymu má souvislost se zvýšeným oxidačním stresem (Ndrepepa et al., 2018; Xing et al., 2022). Některé studie nedávno ukázaly, že GGT a HDL cholesterol (z anglického high density lipoprotein, lipoproteiny s vysokou hustotou) byly spojeny s výskytem NAFLD (Xing et al., 2022). Ve skutečnosti NAFLD a metabolický syndrom mají společné rysy včetně arteriální hypertenze, inzulínové rezistence, zvýšené hladiny triacylglycerolů, zhoršené glukózové tolerance a dalších (Ndrepepa et al., 2018; Neuman et al., 2020).

Referenční meze jsou u mužů a žen lehce rozdílné. Fyziologické hodnoty u mužů jsou 0,14 – 0,84  $\mu\text{kat/l}$ . Fyziologické hodnoty u žen jsou 0,14 – 0,68  $\mu\text{kat/l}$  (Zima a Mrázová, 2016).

#### **3.2.4.1 *Gama-glutamylový cyklus***

V  $\gamma$ -glutamylovém cyklu se uvolňuje z buňky glutathion a ektoenzym GGT přenáší  $\gamma$ -glutamylovou část GSH na aminokyselinu (cystin je nejlepší akceptor). Vzniká  $\gamma$ -glutamylaminokyselina a cysteinylglycin.  $\gamma$ -glutamylaminokyselina může být transportována zpět do buňky a jakmile je uvnitř,  $\gamma$ -glutamylaminokyselina je dále metabolizována za uvolnění aminokyseliny a 5-oxoprolinu, který je přeměněn na glutamát a použit pro syntézu GSH. Cysteinylglycin je štěpen dipeptidázou za vzniku cysteinu a glycinu. Cystein je snadno přijímán většinou buněk a, jakmile je přijat, většina cysteinu je přenesena do GSH, část je přenesena do proteinu a část je degradována na sulfát a taurin (Lu, 2013).

Glutathion je hlavní antioxidant, který udržuje homeostázu redoxních stavů v buňkách a hraje tak důležitou roli při udržování fyziologických funkcí všech buněk. Glutathion hojně nalezneme v játrech a ledvinách (Aovama, 2021).

#### **3.2.5 *Celkový bilirubin***

Bilirubin patří mezi tzv. žlučová barviva. Bilirubin je katabolický produkt vznikající při metabolismu hemu. V krevním oběhu koluje v nekonjugované nebo glukuronidové konjugované formě. Zvyšování hladiny bilirubinu v krvi je často příznakem onemocnění jater, z toho důvodu je jeho měření v séru nebo plazmě velmi důležité pro diagnostiku (Tai et al., 2021). Během studií molekulární biologie bylo dokázáno, že samostatný bilirubin působí jako silný antioxidant (Conti, 2021). Dříve byl bilirubin považován za potenciálně nebezpečný odpadní produkt, nyní se čím dál více ukazuje, že jeho molekula je důležitým modulátorem biologických funkcí v těle. Jeho funkce jsou všestranné, a to od buněčné signalizace, modulace metabolismu až po imunitní regulaci, která ovlivňuje biologické aktivity (Vítek a Tiribelli, 2021). Antioxidační účinky má ve fyziologických koncentracích, kdy vycytává reaktivní formy kyslíku, což vede ke snížení oxidačního stresu. Bilirubin pravděpodobně zlepšuje endotelální funkci, inhibuje progresi aterosklerózy a snižuje kardiovaskulární komplikace inaktivací oxidačního stresu (Maruhashi et al., 2019). Antioxidační účinky

mají vliv na fibrinogen, zabraňují jeho karboxylaci a agregaci. Přítomnost bilirubinu indukují tvorbu fibrinu se silnějšími vlákny (Gligorijević et al., 2019).

Zvýšené hladiny celkového bilirubinu v séru vyvolávají hyperbilirubinémii a ikterus, hlavně u novorozenců (Weirui et al., 2020). Při zvýšené koncentraci je krevní plazma žlutější spolu s kůží a i sliznicemi (Racek, 2019). Následkem vysokých hladin bilirubinu je neurotoxicita a oxidační stres (Conti, 2021). Hladiny bilirubinu mohou být zvýšené i v moči, a to u pacientů s jaterním onemocněním nebo onemocněním žlučových cest. Nízké hladiny konjugovaného a nekonjugovaného bilirubinu nalezneme u zdravých jedinců (Tai et al., 2021). Hypobilirubinémie je nejčastěji sledována u pacientů, kteří trpí metabolickou dysfunkcí. Metabolická dysfunkce může vést ke kardiovaskulárním komplikacím, případně může skončit mrtvicí (Creeden et al., 2021).

U zdravého člověka (nepočítáme novorozence do dvou týdnů života) jsou fyziologické hodnoty celkového bilirubinu  $< 25 \mu\text{mol/l}$ , konjugovaného  $< 7 \mu\text{mol/l}$  (Racek, 2019).

### **3.2.5.1 Vznik bilirubinu a jeho vylučování**

Asi 80 % bilirubinu pochází z degradace erythrocytárního hemoglobinu. Během erythropoézy jsou erythrocyty rozkládány ve slezině, játrech a kostní dřeni retikuloendoteliálními buňkami, které způsobují uvolňování globinu a hemu. Globin je degradován pomocí proteolytických enzymů na aminokyseliny, které jsou transportovány a reabsorbovány v těle včetně jater (Štičová a Jirsa, 2013; Hamoud et al., 2019). Hemový kruh se otevře hemoxygenázou, která uvolňuje železo (Fe), oxid uhelnatý (CO) a struktura kruhu se přemění na biliverdin. Následuje biliverdin reduktáza (BVR, z anglického biliverdin reductase), která redukuje biliverdin na bilirubin. BVR existuje ve 2 formách: biliverdin reduktáza A (BVRA, z anglického biliverdin reductase  $\alpha$ ) a biliverdin reduktáza B (BVRB, z anglického biliverdin reductase  $\beta$ ). BVRA je zásadní pro produkci bilirubinu u dospělých, kteří tvoří bilirubin IX $\alpha$ , zatímco IX $\beta$  je většinou přítomen ve fetálním stádiu vývoje. Bilirubin IX $\alpha$  je nerozpustný a váže se v krvi na albumin pro transport do jater ke konjugaci (Hamoud et al., 2019).

Bilirubin je eliminován z těla konjugací na kyselinu glukuronovou systémem uridindifosfát glukosyltransferázy (UDP-glukosyltransferáza) v játrech a ukládáním do stolice pro odstranění z těla (Hamoud et al., 2019).



Vylučování konjugovaného bilirubinu do žluči je zprostředkováno ATP-dependentním transportérem. Kromě transportu konjugovaného bilirubinu do žluči je významná část konjugovaného bilirubinu vylučována do sinusoidní krve a následně zpětně vychytávána hepatocyty pro konečnou biliární exkreci (vylučování žluči) (Štičková a Jirsa, 2013).

### **3.2.6 Glukóza**

Glukóza je sacharid, který naše tělo využívá jako zdroj energie. Zdrojem energie je hlavně pro mozkovou tkáň, ale nezbytná je pro většinu lidských buněk. Většinu glukózy přijmeme potravou, vstřebána je v trávicím traktu a krví je dále transportována do celého těla (Mula a Nowis, 2011). Kromě trávicího traktu hrají důležitou roli v homeostáze glukózy ledviny. Ledviny uvolňují glukózu do krevního oběhu, aby tělo neupadlo do stavu hypoglykémie. Jsou také zodpovědné za filtraci a následnou reabsorpci či vylučování glukózy. Vzhledem k tomu, že je glukóza hydrofilní, tak není schopna sama procházet lipidovou dvojrůstvou, proto probíhá transport díky nosným proteinům na plazmatické membráně. Nosné proteiny jsou na sodíku nezávislé (GLUT proteiny, z anglického Glucose Transporter) a na sodíku závislé (SGLT proteiny, z anglického Sodium Glucose Transporter) (Sedzikowska a Szablewski, 2021). Pasivní intracelulární transport je zprostředkován a usnadněn proteiny GLUT a proteiny SGLT se podílejí na aktivním transportu. Produkce GLUT a SGLT je závislá na tkáni a ovlivněna metabolismem sacharidů (Mula a Nowis, 2011).

Glukóza je v těle uložena ve formě glykogenu, který je přirozeně odbouratelný, netoxický (Besford et al., 2020). Hlavní zásobárnou glykogenu jsou játra. U jedinců se zdravými játry je syntéza a rozklad glykogenu v játrech přísně regulován. Při abnormálním metabolismu glykogenu jsou následkem patologické změny v játrech, a to jaterní glykogenóza nebo inkluze glykogenu. Tento stav nastává při genetickém onemocnění, nebo jde o získaný stav jako je diabetes mellitus a nealkoholové ztučnění jater nebo účinky léků (Soon a Torbenson, 2023). Mobilizace glykogenu má velkou roli ve zrání a imunitní aktivitě dendritických buněk, dále v proliferaci a metastatické činnosti rakovinných buněk. Glykogen hraje důležitou roli v homeostáze glukózy, přispívá k důležitým funkcím, které souvisejí s agresivitou nádorů a přežívání rakovinných buněk (Dauer a Lengyel, 2019).

Glykogen nalezneme uložený též ve svalech. Obnova zásob svalového glykogenu vyžaduje dostatečný příjem sacharidů z potravy a čas (Murray a Rosenbloom, 2018). Glykogen uložený ve svalech je hlavním substrátem během intenzivních aktivit a po vcelku krátké době může dojít k velkému snížení. Je to rychle využitelná energetická zásoba. (Vigh-Larsen et al., 2021). Během cvičení či namáhavějších aktivit je přísun ATP nezbytný pro procesy závislé na energii, které podporují svalovou kontrakci (Hargreaves a Spriet, 2018). Svalový glykogen je pro tělo důležitý pro správné fungování svalstva (Vigh-Larsen et al., 2021).

Dále je glykogen uložen v mozku, hlavně v astrocytech, ale i neurony mají aktivní metabolismus glykogenu. Glykogen je klíčový pro správné fungování mozku (Duran et al., 2019). Glykogen, který je v mozku přítomen, je v mnohem menších koncentracích než v játrech nebo svalech. Výzkumem bylo zjištěno, že mozkový glykogen má klíčovou roli pro schopnost učení a ve změnách hipokampální synapse (dlouhodobé paměti) závislých na aktivitě (Duran a Guinovart, 2015).

Neurony získávají glukózu z extracelulárního prostředí, aby mohly produkovat energii především v závislosti na transportéru glukózy 3 (Peng et al., 2021). Neurony mají aktivní metabolismus glykogenu, který napomáhá k toleranci k hypoxii. Nervové buňky mohou ovšem uchovávat jen nepatrné množství glykogenu, a to kvůli tomu, že progresivní akumulace molekuly vede ke ztrátě neuronů. Endogenní metabolismus neuronového glykogenu je podstatný při stresových situacích. Akumulace neuronového glykogenu přispívá k neurodegenerativním onemocněním (Duran a Guinovart 2015).

Glukóza je v procesu glykolýzy štěpena, vzniká energie, která se přeměňuje v játrech na glykogen, pokud je v přebytku, mění se na zásobní triacylglyceroly. Monosacharidy jako fruktóza a galaktóza jsou v játrech na metabolismus glukózy napojeny (Racek, 2019).

Glukóza by měla být v krevní plazmě udržována v rozmezí hladin 3,6 – 5,6 mmol/l nalačno. Pokud je pacient po jídle, které obsahovalo sacharidy, hladina by neměla přesáhnout 9 mmol/l (Racek, 2019).

### **3.2.6.1 *Metabolismus glukózy***

Metabolismus glukózy v játrech souvisí s glykosylační reakcí a je spojen s metabolismem mastných kyselin (Adeva-Andany et al., 2016).

Játra přijímají sacharidy přímo ze střeva pomocí portální žíly. Glukokináza fosforyluje glukózu na glukózo-6-fosfát uvnitř hepatocytu a tím zajišťuje přiměřený tok glukózy do buněk, která má být metabolizována. Glukokináza je přítomna ve tkáni pankreatických ostrůvků. Glukóza-6-fosfát může postupovat několika metabolickými cestami. Během postprandiálního období (období po jídle) se většina glukózo-6-fosfátu využívá k syntéze glykogenu prostřednictvím tvorby glukózo-1-fosfátu a UDP-glukózy (uridin-difosfoglukosa, aktivovaná forma alfa-D-glukózy). Menší množství UDP-glukózy se využívá pro vytvoření UDP-glukuronátu a UDP-galaktózy (donory monosacharidových jednotek využívané při glykosylaci). Druhou možnou cestou metabolismu glukóza-6-fosfátu je tvorba fruktóza-6-fosfátu, který může začít hexosaminovou dráhu k produkci UDP-N-acetylglukosaminu, nebo glykolytickou dráhu, kdy vzniká pyruvát a poté acetyl-CoA (acetyl-koenzym A). Acetyl-CoA může vstoupit do cyklu trikarboxylové kyseliny, kde je oxidován nebo může být exportován do cytosolu za cílem syntézy mastných kyselin, když je nadbytek glukózy v hepatocytech. Konečný glukóza-6-fosfát může produkovat NADPH (nikotinamidadenindinukleotidfosfát) a ribóza-5-fosfát prostřednictvím pentofosfátové dráhy (Adeva-Andany et al., 2016; Han et al., 2016).

Metabolismus glukózy dodává meziproducty pro glykosylaci, posttranslační modifikaci proteinů a lipidů, která modeluje jejich aktivitu, jako primární palivo pro tvorbu ATP. Kromě metabolizace sacharidu produkují játra glukózu, která je využita i jinými tkáněmi. Z rozkladu glykogenu nebo z *de novo* syntézy primárně laktát a alanin (glukoneogeneze) (Adeva-Andany et al., 2016; Han et al., 2016).

Glykolýza je rozhodující pro katabolismus glukózy ve většině buněk za účelem získání energie. Klíčové enzymy, které ovlivňují rychlost této dráhy, jsou: glukokináza, která přeměňuje glukózu na glukózo-6-fosfát a fosfofruktokináza-1, která přeměňuje fruktózo-6-fosfát na fruktózo-1,6-bisfosfát. Dále pyruvátkináza jaterního typu, která přeměňuje fosfoenolpyruvát na pyruvát (Han et al., 2016).

### 3.2.7 *Triacylglyceroly (TAG)*

Triacylglyceroly (TAG) jsou hlavním zdrojem energie, kterou máme v těle uloženu. Získáváme je ze stravy, kde jsou hlavní složkou rostlinných olejů, anebo si je do určité míry syntetizuje většina tkání (Du a Benning, 2016; Stone, 2022). Hlavním zdrojem energie jsou z důvodu vysoké energetické hustoty. Vzhledem k jejich hydrofobnosti je

omezená rozpustnost ve vodě, to klade specifické požadavky na mechanismy dodávání a vychytávání tkáněmi, které TAG využívají. Jsou důležité pro správně fungující myokard, díky krevnímu oběhu a intracelulárním TAG, které poskytují srdci mastné kyseliny. Kromě zdroje energie mají puřovací schopnost potencionálně toxických amfipatických derivátů mastných kyselin (obsahují hydrofilní i hydrofobní část) (Evans a Hauton, 2016). Mastné kyseliny v játrech jsou nekovalentně vázány na protein vázající mastné kyseliny 1 a jsou primárně metabolizovány mitochondriální  $\beta$ -oxidací nebo esterifikací za vzniku TAG. Likvidace mastných kyselin tvorbou TAG je obecně považována za adaptivní, ochrannou reakci na dodávku mastných kyselin, která překračuje schopnost je metabolizovat (Friedman et al., 2018).

Změny v metabolismu TAG mohou zapříčinit nadměrné hromadění, které vede k obezitě, kardiovaskulárním nemocem, inzulínové rezistenci a nealkoholovému ztučnění jater (Stone, 2022). U postmenopauzálních žen se substituční hormonální terapií bylo zjištěno, že estrogenová terapie příznivě ovlivňuje hladiny LDL- a HDL- cholesterolu, avšak může nepříznivě ovlivnit kardiovaskulární systém tím, že se zvyšuje hladiny triacylglycerolů (Heidemarie, 2005). Obsah TAG v játrech se zvyšuje během cvičení a může stoupat dále několik hodin poté, protože se ukázalo, že tento marker je základní složkou reakce na zátěž při metabolickém stresu. Hodnota jaterních TAG kolísá v reakci na metabolické změny, jako jsou primárně dodávány do jater z krve po lipolýze TAG, což je proces, který je regulován působením inzulínu. Zhoršená postreceptorová signalizace inzulínem (tzv. inzulínová rezistence) v tukové tkáni přispívá k NASH prostřednictvím nadměrnému dodávání mastných kyselin do jater. Dalším zdrojem mastných kyselin je jejich syntéza z glukózy a fruktózy lipogenezí (Friedman et al., 2018).

TAG se dostávají ze střevní sliznice do lymfy, s lymfou společně do venózní krve. S bílkovinnou složkou vytvářejí společně lipoproteinové částice (= chylomikrony), které poté způsobí chylózní vzhled plazmy nebo séra po jídle s vysokým obsahem tuků. Chylomikrony kolují krví a TAG jsou z nich poté štěpeny pomocí lipoproteinové lipázy, kterou najdeme na povrchu endotelových buněk. Zbytky chylomikronů poté v játrech zanikají (Racek, 2019).

Referenční meze jsou u dětí a dospělých odlišné. Fyziologické hodnoty u dospělých jsou 0,68 – 1,69 mmol/l (Zima a Mrázová, 2016).

### 3.2.7.1 *Vznik triacylglycerolu*

Při nadbytku živin jsou mastné kyseliny reesterifikovány na triacylglyceroly a ukládají se v lipidových kapénkách v adipocytech (tukové buňky). Buňky rozkládají neutrální lipidy, když je potřeba energie ve formě mastných kyselin nebo když je třeba syntetizovat membrány. Proces lipolýzy představuje hlavní formu ukládání energie u člověka i většiny organismů. Při zvýšené spotřebě energie se mastné kyseliny uvolňují ze zásob TAG ve fyziologickém procesu, který nazýváme intracelulární lipolýza. Hlavní roli zde hraje protein zvaný adipózní triglyceridová lipáza (ATGL, z anglického adipose triglyceride lipase, lipáza z tukové tkáně), který katalyzuje počáteční krok štěpení TAG na diacylglycerol a jednu volnou mastnou kyselinu. Následuje lipáza citlivá na hormony (HSL, z anglického hormone sensitive lipase, lipáza citlivá na hormony), která hydrolyzuje diacylglycerol na monoacylglycerol a jednu volnou mastnou kyselinu, a monoglyceridová lipáza (MGL, z anglického monoglyceride lipase), která váže monoacylglycerol a vytváří glycerol a jednu finální molekulu volné mastné kyseliny. Vzniklé mastné kyseliny lze využít jako substráty pro výrobu energie nebo mohou sloužit jako prekurzory membránových lipidů a signálních molekul (Meyers et al., 2017; Cerk et al., 2018).

Při porušené regulaci lipolýzy vzniká nadbytek mastných kyselin, což má lipotoxické a destruktivní účinky na organismus včetně inzulinové rezistence, diabetu 2. typu, ztučnění jater a zánětu (Cerk et al., 2018).

## 4 Ostropestřec mariánský

Ostropestřec mariánský (latinsky *Silybum marianum* L.) je jednoletá či dvouletá bylina v podobě bodláku s nepřehlédnutelnými fialovými květy. Původem je ze Středozeří, ale může se pěstovat i v Česku. Bývá popisováno jeho využití coby doplňku stravy přímo v podobě nažek, nebo z nich připraveného oleje, kapek nebo čaje (kolektiv autorů, 2019).

*Silybum marianum* se používá v lékařství, hlavně při léčbě jaterních onemocnění a onemocnění žlučových cest (Ni a Wang, 2016; Frassová a Rudá-Kučerová, 2017; Gillessen a Schmidt, 2020). Ostropestřec mariánský se používá v Evropě pro léčbu již od prvního století našeho letopočtu (Gillessen a Schmidt, 2020).

Hlavní účinnou složkou je komplex flavonolignanů, flavonoidů (taxifolin, kvercetin) a polyfenolických molekul, který je známý jako silymarin (Frassová a Rudá-Kučerová, 2017; Gillessen a Schmidt, 2020). Flavonolignany tvoří důležitou třídu rostlinných sekundárních metabolitů, které jsou tvořeny oxidativní vazbou flavonoidového a fenylypropanoidního zbytku (Sameh et al., 2017). V silymarinu se nachází 4 hlavní flavonolignanové izomery, kterými jsou silibinin, isosilibinin, silichristin a silidianin, kdy nejvíce zastoupeným a biologicky aktivním je silibinin (též nazývaný jako silybin). Silibinin má mimo antioxidačních vlastností též vlastnosti protizánětlivé a antifibrotické účinky (Gillessen a Schmidt, 2020). Pro tyto účinky se využívá k léčení různých onemocnění jater, zejména chronických jaterních onemocnění, cirhózy jater a hepatocelulárnímu karcinomu. Má přímý antivirový účinek, který je spojený s intravenózním podáním při infekci hepatitidy C. Silymarin má důležité účinky při léčbě nealkoholového ztučnění jater (Federico et al., 2017). Kromě kladných účinků na játra jsou studii prokázány terapeutické účinky proti Alzheimerově chorobě a Parkinsonově chorobě (Soleimani et al., 2019). Bylo zjištěno, že *in vitro* je silibinin silným lapačem ROS, jako jsou hydroxylové a preoxylové anionty a kyselina chlorná v různých modelových systémech, jako jsou mikrosomy (drobná bílkovinná zrnka v buněčné plazmě, zbytky endoplazmatického retikula) jater potkana (Gillessen a Schmidt, 2020).

### 4.1 Silymarin

Silymarin je obsažen v extraktu ze sušených nažek ostropestřce mariánského. Extrakt silymarinu je komplexní směs sloučenin, které jsou rostlinného původu. Surový

silymarinový extrakt je lipofilní, špatně rozpustný ve vodě, tudíž se v gastrointestinálním traktu po požití vstřebá asi pouze 20 – 50 % (Gillessen a Schmidt, 2020). Tento komplex sloučenin je znám jako antioxidant, mimoto má několik dalších biologických vlastností (Frassová a Rudá-Kučerová, 2017; Gillessen a Schmidt, 2020). Díky antioxidantním účinkům zachycuje silymarin volné radikály, inhibuje peroxidaci lipidů a snižuje buněčnou nekrózu (Ni a Wang, 2016; Federico et al., 2017; Gillessen a Schmidt, 2020). Studie naznačují, že také chrání před poškozením genomu, zvyšuje syntézu proteinů hepatocyty, snižuje aktivitu nádorových buněk a také dokáže zpomalovat metabolismus vápníku (Ni a Wang, 2016). Klinicky se využívá jako hepatoprotektivum (Frassová a Rudá-Kučerová, 2017). Předklinické údaje naznačují, že silymarin může snižovat oxidační stres a následnou cytotoxicitu, čímž chrání intaktní jaterní buňky nebo buňky, které ještě nebyly nevratně poškozeny. Silymarin také chrání před poškozením různými toxickými chemikáliemi, jako je chlorid uhličitý, například inhibicí produkce tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), interferonu-gama, interleukinu 2 a 4 (IL-2 a IL-4) jako důsledek blokování aktivace jaterního nukleárního faktoru kappa B (Gillessen a Schmidt, 2020).

Bylo zjištěno, že silymarin snižuje zvýšené hladiny glukózy v krvi a hemoglobinu A1c u pacientů s diabetem (Gillessen a Schmidt, 2020). Silymarin se zdá být též účinný při snižování hladin transamináz u jedinců s NAFLD (Kalopitas et al., 2021). Nyní se dostává do popředí díky účinkům při léčbě onkologických onemocnění. Užívání silymarinu může být prospěšné hlavně pro zvládnání nežádoucích účinků, které jsou důsledkem užívání protinádorových chemoterapeutik. Další prospěšnost užívání má souvislost s hepatotoxicitou a poškozením kůže a sliznic při radioterapii (Frassová a Rudá-Kučerová, 2017). Ve studii u pacientů s poruchou funkce jater, kterým byla transplantována ledvina, bylo zjištěno, že silymarin zjevně snižoval clearance imunosupresiva Sirolimu (Gillessen a Schmidt, 2020).

## **5 Cíl práce a hypotézy**

### **5.1 Cíl práce**

1. Změřit celkový bilirubin, glukózu a triacylglyceroly v krvi myší, kterým byly podávány různé typy stravy včetně stravy obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského a poté indukováno poškození jater.
2. Získaná data zpracovat pro zhodnocení účinků konzumace pokrutin z ostropestřce mariánského na uvedené parametry.

### **5.2 Hypotézy**

Hypotéza č. 1: Indukované poškození jater u myší má vliv na koncentrace celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů.

Hypotéza č. 2: Strava obohacená o pokrutiny z ostropestřce mariánského ovlivní koncentrace bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů u myší s následným indukovaným poškozením jater.

Hypotéza č. 3: Hladiny celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů se mění v souvislosti s dobou podávání krmné dávky obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského.



## 6 Metodika

Z krve pokusných myší budou vyšetřeny hladiny celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů. Získaná data budou statisticky zpracována pro porovnání vlivu konzumace stravy obohacené o pokrutiny z ostropestřce na hladiny celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů u myší, kterým bude navozeno poškození jater pomocí paracetamolu, a u myší, kterým nebude indukováno poškození jater.

Hodnoty výše zmíněných markerů budou změřeny v laboratoři Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity.

### 6.1 Rozdělení myší

K výzkumu budou použity inbrední kmeny myší – BALB/cOlaHsd. Měření bude prováděno u 6 – 8 týdnů starých myší s váhou 18 – 20 g. Do skupin budou rozděleny bez ohledu na pohlaví. Prostory pro chov a provádění experimentů budou poskytnuty v rámci spolupráce Katedry potravinářských biotechnologií a kvality zemědělských produktů Zemědělské a technologické fakulty s Parazitologickým ústavem, Biologické centrum AV ČR (Akademie věd České republiky).

Myší budou rozděleny do 24 skupin po 5. Jídlo i vodu budou mít všechny skupiny *ad libitum*. Budou krmeny 90, 30 a 14 dní, poté 16 hodin před usmrcením jim bude podáno 500 mg/kg paracetamolu perorální sondou (paracetamol bude rozpuštěn ve vodě).

Tabulka 2 – rozdělení myši do skupin (zdroj: vlastní)

SKUPINA	n	PODÁVÁNÍ PELET (DNY)	KRMNÉ PELETY	PARACETAMOL
1.	5	90	běžné pelety (Altromin)	ne
2.	5	90	bezlepkové pelety	ne
3.	5	90	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb + pokrutiny z ostropestřce mariánského	ne
4.	5	90	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb	ne
5.	5	90	běžné pelety	500 mg/kg
6.	5	90	bezlepkové pelety	500 mg/kg
7.	5	90	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb + pokrutiny z ostropestřce mariánského	500 mg/kg
8.	5	90	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb	500 mg/kg
9.	5	30	běžné pelety (Altromin)	ne
10.	5	30	bezlepkové pelety	ne
11.	5	30	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb + pokrutiny z ostropestřce mariánského	ne
12.	5	30	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb	ne
13.	5	30	běžné pelety	500 mg/kg
14.	5	30	bezlepkové pelety	500 mg/kg
15.	5	30	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb + pokrutiny z ostropestřce mariánského	500 mg/kg
16.	5	30	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb	500 mg/kg
17.	5	14	běžné pelety (Altromin)	ne
18.	5	14	bezlepkové pelety	ne
19.	5	14	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb + pokrutiny z ostropestřce mariánského	ne
20.	5	14	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb	ne
21.	5	14	běžné pelety	500 mg/kg
22.	5	14	bezlepkové pelety	500 mg/kg
23.	5	14	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb + pokrutiny z ostropestřce mariánského	500 mg/kg
24.	5	14	bezlepkové pelety + bezlepkový chléb	500 mg/kg

n = počet myši ve skupině

Kontrolní skupiny budou krmeny standardními peletami s obsahem lepku. U 2., 6., 10., 14., 18., 22. skupiny budou použity bezlepkové pelety bez jakéhokoli obohacení. Skupina 3., 7., 11., 15., 19., 23. dostane bezlepkové pelety s 20% přídatkem bezlepkového chleba, který bude obsahovat pokrutiny z nažek ostropestřce mariánského (přídavek ostropestřce, 10 % z bezlepkových mouk). 4., 8., 12., 16., 20. a 24. skupina bude krmena bezlepkovými peletami s 20% přídatkem bezlepkového chleba.

## **6.2 Odběr krve**

Poslední den pokusu bude myším podán paracetamol za pomoci perorální sondy v dávce 500 mg/kg a poté druhý den, po 16 hodinách, budou myši uspány izofuranem. Odebraná krev bude napipetována do eppendorfek bez antikoagulantu a po 60 minutách stočena. Centrifugace bude probíhat 10 minut při 3 000 otáčkách za minutu. Ze získaného séra budeme měřit celkový bilirubin, glukózu a triacylglyceroly.

## **6.3 Analyzátor Thermo Scientific Indiko**

Thermo Scientific Indiko je úplně automatizovaný analyzátor určený pro klinickou a specializovanou chemii. Je možné pomocí něj měřit hladiny enzymů, substrátů, specifických proteinů, terapeutických léčiv apod. Je možné provést mnoho testů z jednoho vzorku

K měření využívá principy kolorimetrie, turbidimetrie a také bichromatické reakce.

Přístroj má nepřetržitý přístup ke kyvetám, vzorkům a reagentům, aniž by přerušil zpracování testů. U reagentů umožňuje kontrolu množství s počtem měření, které z tohoto množství zvládne provést.

Pro přípravu sér k měření budeme provádět ředění s deionizovanou vodou v poměru 100  $\mu$ l myšního séra + 100  $\mu$ l deionizované vody, aby byl vždy zachován poměr 1 : 1.

## **6.4 Měření celkového bilirubinu**

Přímý bilirubin s diazotovaným 2,4-dichloroanilinem tvoří červeně zbarvenou azosloučeninu v kyselém roztoku. Stanovení celkového bilirubinu nám umožňuje určitá směs detergentů (Thermo Fisher Scientific Inc., 2023).

## **6.5 Měření glukózy**

Glukóza je fosforylována ATP v reakci katalyzované hexokinázou. Vzniká glukózo-6-fosfát a ten je oxidován na 6-fosfoglukonát pomocí glukóza-6-fosfát dehydrogenázy. V této reakci je ekvimolární množství nikotinaminadeninukleotid (NAD) redukováno na nikotinaminadeninukleotidfosfát (NADH). Důsledkem této reakce se zvýší absorbance při 340 nm (Thermo Fisher Scientific Inc., 2022).

## **6.6 Měření triacylglycerolů**

Triacylglyceroly jsou hydrolyzovány lipázou na glycerol a mastné kyseliny. Glycerol je poté fosforylován na glycerol-3-fosfát, který je následně oxidován na dihydroxyacetonfosfát a peroxid vodíku. Peroxid vodíku reaguje s 4-aminoantipyrinem a 4-chlorfenolem a vytváří poté chinoniminové barvivo. Absorbance vytvořeného zbarvení se měří při 510 nm (Thermo Fisher Scientific Inc., 2020).

## 7 Výsledky práce

Na začátku výzkumu bylo zařazeno 120 myší, ovšem měření nakonec z důvodu úhynu dvou myší proběhlo u 118 myší (BALB/cOlaHsd), kterým byly změřeny hodnoty celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů.

Výsledky byly statisticky zhodnoceny za pomoci *t*-testu a ANOVA ke zhodnocení biochemických markerů v závislosti na podávaných krmných peletách, na podání či nepodání hepatotoxické látky, nebo na době podávání krmné dávky (90, 30, 14 dní).

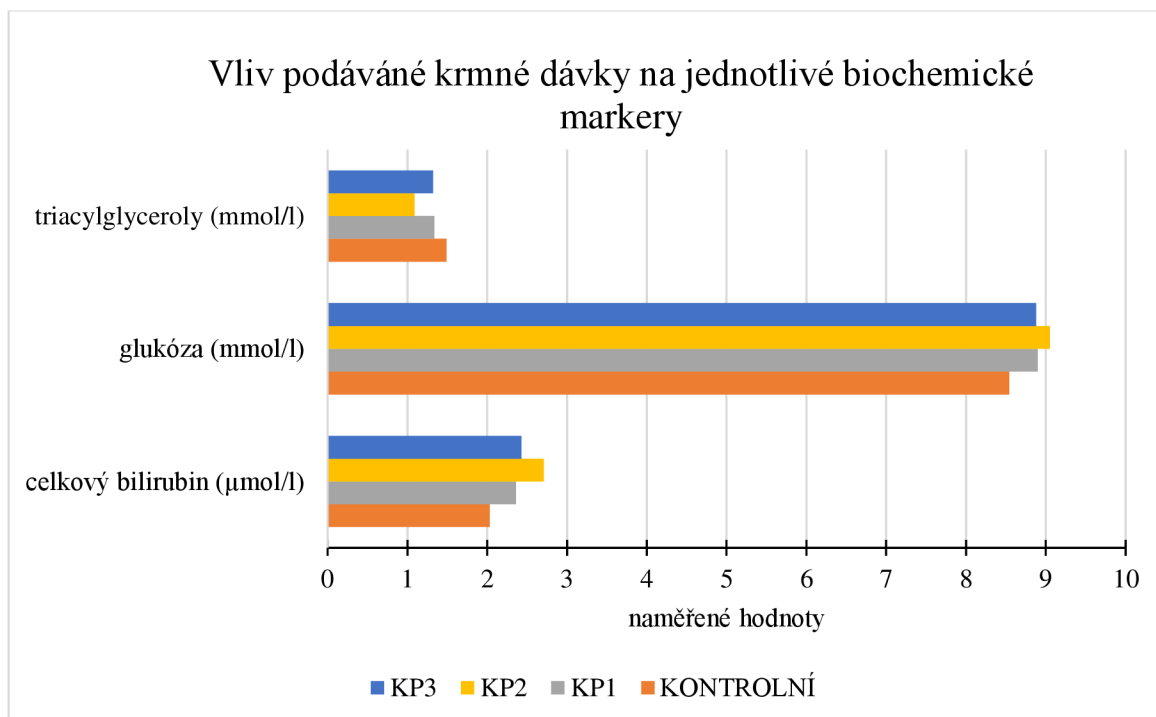
### 7.1 Vyhodnocení markerů v závislosti na podávání krmiva

Pro vyhodnocení vlivu krmných pelet na jednotlivé markery byla vytvořena v programu Excel tabulka (tab. č. 3), kde jsou uvedeny průměrné hodnoty markerů všech skupin bez ohledu na podávání paracetamolu. Byly vypočteny směrodatné odchylky a *p*-hodnota pro zhodnocení nulové hypotézy. Pro přehlednější zobrazení rozdílů v naměřených hodnotách markerů byl vytvořen graf (graf č. 1).

Tabulka 3 – vliv podávané krmné dávky na jednotlivé biochemické markery (zdroj: vlastní)

SKUPINY	n	celkový bilirubin (μmol/l)		glukóza (mmol/l)		triacylglyceroly (mmol/l)	
		$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$
KONTROLNÍ	30	2,03	0,33	8,54	1,12	1,49	0,54
KP1	30	2,36	0,63	8,90	1,37	1,34	0,41
KP2	29	2,71	0,88	9,05	1,69	1,09	0,24
KP3	29	2,43	0,48	8,88	1,84	1,32	0,34
<i>p</i>	-	0,0009		0,6420		0,0031	

n = počet ve skupině;  $\bar{x}$  = průměrné hodnoty;  $s_x$  = směrodatná odchylka; *p* = hladina významnosti; kontrolní skupina = standardní pelety s obsahem lepku; KP1 (2., 6., 10., 14., 18., 22.) skupina = bezlepkové pelety; KP2 (3., 7., 11., 15., 19., 23.) skupina = bezlepkové pelety s přídavkem bezlepkového chleba s pokrutinami ostropestřce mariánského; KP3 (4., 8., 12., 16., 20. a 24.) skupina = bezlepkové pelety s bezlepkovým chlebem



*Graf 1 – vliv podávané krmné dávky na jednotlivé biochemické markery (zdroj: vlastní)*

Z tabulky výše (tab. č. 3) je možné vyhodnotit hladiny celkového bilirubinu, glukózy a TAG.

Z tabulky č. 3 je patrné, že nejnižší hodnota celkového bilirubinu byla naměřena u skupin kontrolních (2,03 µmol/l) a nejvyšší u skupin, kterým byly podávány pelety obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského (2,71 µmol/l). Hodnota  $p$  (0,0009) potvrdila v případě hodnot celkového bilirubinu statisticky významné rozdíly.

Co se týká glukózy, nejnižší hodnota byla naměřena u skupin myší, kterým byly podávány běžné pelety obsahující lepek (8,54 mmol/l), nejvyšší hodnota pak u skupiny myší, které bylo podáváno krmivo obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského (9,05 mmol/l). Nicméně hodnoty glukózy nevykazují statisticky významné rozdíly ( $p = 0,6420$ ), lze tedy říci, že nebyl potvrzen vliv krmných pelet na hodnoty glukózy.

Oproti hodnotám glukózy v případě hodnot TAG byly zaznamenány statisticky významné rozdíly ( $p = 0,0031$ ). Nejnižší hodnota byla naměřena v případě skupin myší, kterým byla podávána strava obohacená o pokrutiny z ostropestřce mariánského (1,09 mmol/l), zatímco v ostatních skupinách byly naměřeny vyšší hodnoty (1,49; 1,34 a 1,32 mmol/l).

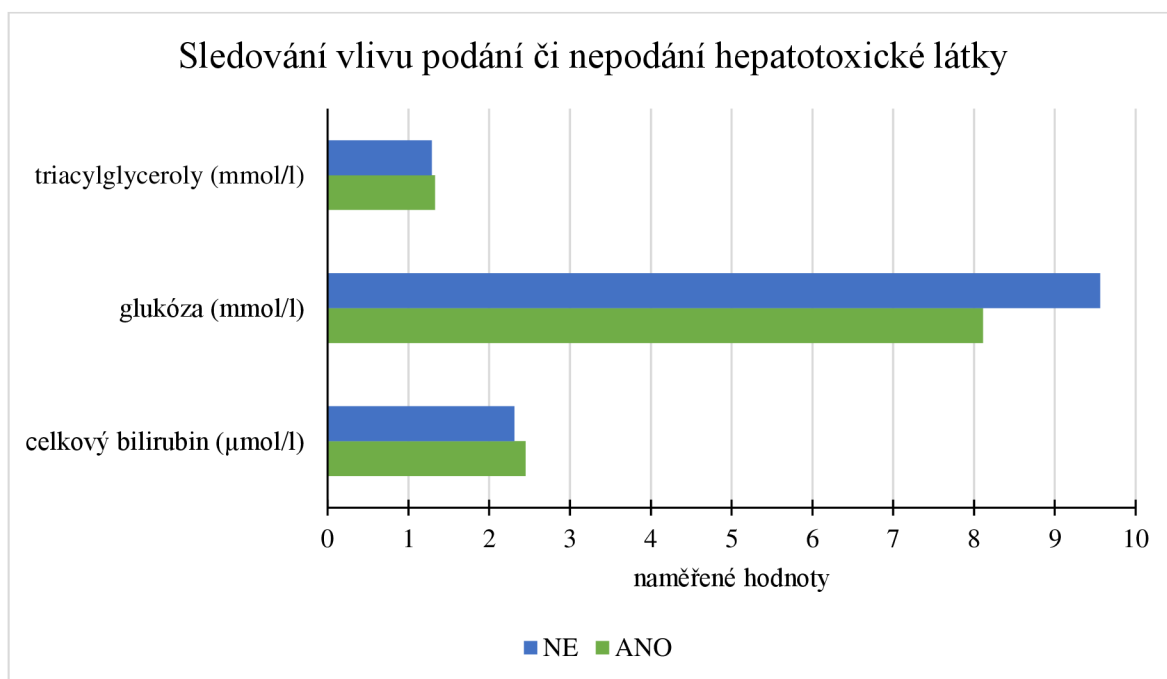
## 7.2 Vyhodnocení markerů v závislosti na podání hepatotoxické látky

Pro vyhodnocení, zda má podání hepatotoxické látky (použití paracetamolu v dávce 500 mg/kg) vliv na jednotlivé markery, byla vytvořena v programu Excel tabulka (tab. č. 4), kde jsou uvedeny průměrné hodnoty markerů podle toho, zda byl ve skupině použit paracetamol, či nikoli. Jsou zde započítány i kontrolní skupiny. Dále byly vypočteny směrodatné odchylky pro posouzení variability výsledků v jednotlivých skupinách. Pomocí  $p$ -hodnoty bylo posouzeno, zda platí nulová hypotéza. Pro přehlednější zobrazení rozdílů v naměřených hodnotách markerů byl vytvořen graf (graf č. 2).

Tabulka 4 – vyhodnocení vlivu podání či nepodání hepatotoxické látky (zdroj: vlastní)

PARACETAMOL	n	celkový bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )		glukóza (mmol/l)		triacylglyceroly (mmol/l)	
		$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$
ANO	59	2,45	0,69	8,11	1,33	1,33	0,38
NE	59	2,31	0,61	9,56	1,35	1,29	0,46
$p$	-	0,2318		< 0,0010		0,5769	

n = počet ve skupině;  $\bar{x}$  = průměrné hodnoty;  $s_x$  = směrodatná odchylka;  $p$  = hladina významnosti



Graf 2 – sledování vlivu podání či nepodání hepatotoxické látky (zdroj: vlastní)

Z tabulky výše (tab. č. 4) je patrné, že v případě myši, kterým byl podán paracetamol v dávce 500 mg/kg, je průměrná hodnota bilirubinu vyšší (2,45  $\mu\text{mol/l}$ ), než v případě myši, kterým paracetamol podán nebyl (2,31  $\mu\text{mol/l}$ ). Nicméně tyto hodnoty nejsou ze statistického hlediska rozdílné ( $p = 0,2318$ ).

Co se týká glukózy, byla nižší hodnota u skupin, kterým byl podán paracetamol (8,11 mmol/l), zatímco u skupin bez podání paracetamolu je průměrná hodnota 9,56 mmol/l. Ze statistického hlediska se jedná o významný rozdíl ( $p = < 0,001$ ). rozdíl v uvedených hodnotách je patrný i z grafu č. 2.

Při vyhodnocení TAG nebyl zjištěn významný statistický rozdíl ( $p = 0,5769$ ). Nižší hladina byla naměřena u skupin bez použití paracetamolu (1,29 mmol/l) a vyšší hladina byla naměřena u skupin, kterým byl podán paracetamol (1,33 mmol/l).

### 7.3 Vyhodnocení vlivu délky trvání pokusu

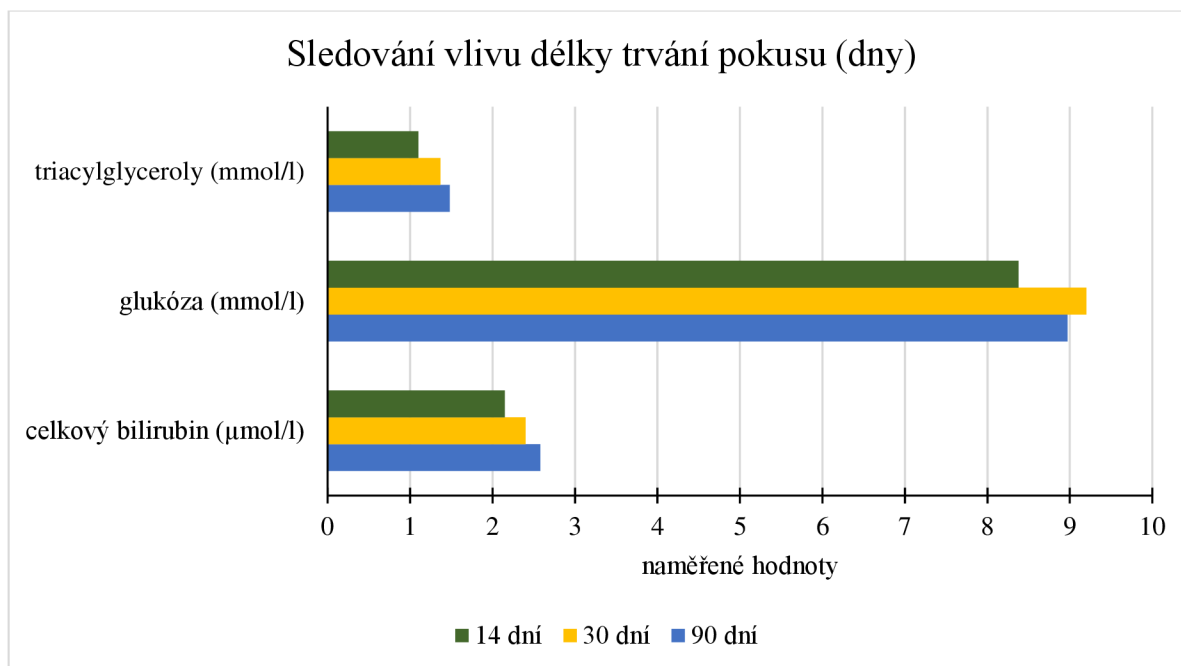
Pro vyhodnocení, zda má vliv doba trvání pokusu (tedy doba podávání krmných pelet laboratorním myším) na jednotlivé markery byla vytvořena tabulka v programu Excel (tab. č. 5), kde jsou uvedeny průměrné hodnoty markerů podle toho, jak dlouho byla podávána určená strava. V této tabulce jsou výsledky hodnoceny bez ohledu na to, jaká krmná dávka byly myším podávána. Je hodnocena čistě doba podávání. Pro zhodnocení variability výsledků byla vypočtena směrodatná odchylka a pro posouzení hladiny významnosti vypočtena hodnota  $p$ . Pro lepší názornost byl vytvořen i graf (graf č. 3).

Tabulka 5 – vyhodnocení vlivu délky trvání pokusu (zdroj: vlastní)

TRVÁNÍ POKUSU (DNY)	n	celkový bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )		glukóza (mmol/l)		triacylglyceroly (mmol/l)	
		$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$
90	40	2,58	0,84	8,97	1,59	1,48	0,52
30	38	2,40	0,45	9,20	1,62	1,37	0,30
14	40	2,15	0,53	8,38	1,23	1,10	0,31
$p$	-	0,0111		0,0480		0,0001	

n = počet ve skupině;  $\bar{x}$  = průměrné hodnoty;  $s_x$  = směrodatná odchylka;  $p$  = hladina významnosti





*Graf 3 – sledování vlivu délky trvání pokusu (zdroj: vlastní)*

Pro vyhodnocení byla vytvořena tabulka (tab. č. 5), z níž je patrná nejnižší hodnota celkového bilirubinu u skupin, kterým byly krmné pelety podávány 14 dní (2,15 μmol/l). Nejvyšší u skupin, kterým byla strava podávána 90 dní (2,58 μmol/l). Hodnota  $p$  (0,0111) potvrdila statisticky významný rozdíl v ohledu naměřených hodnotách.

U glukózy byly nejnižší hodnoty u skupin, kterým byly krmné pelety podávány 14 dní (8,38 mmol/l), a naopak nejvyšší hodnoty u skupin, kterým byly krmné pelety podávány 30 dní (9,20 mmol/l). Hodnota  $p$  (0,0480) i zde potvrdila statisticky významný rozdíl.

Také v případě hodnot TAG byly zaznamenány významné statistické rozdíly ( $p = 0,0001$ ). Nejnižší hladiny byly naměřeny u skupin, kterým byly krmné pelety podávány 14 dní (1,10 mmol/l), zatímco u skupin, kterým byly podávány krmné pelety 90 dní, byly hladiny nejvyšší (1,48 mmol/l).

#### **7.4 Vyhodnocení vlivu stravy a podání hepatotoxické látky**

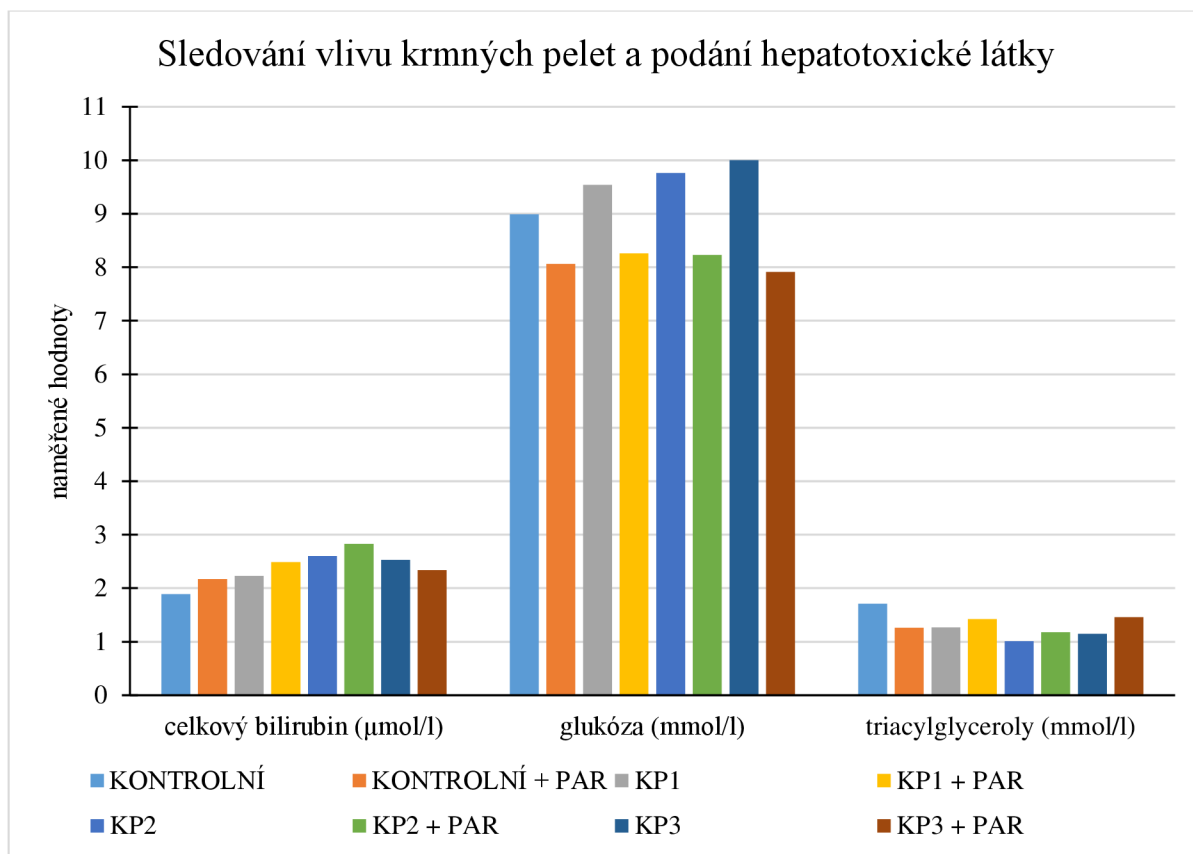
Pro vyhodnocení, zda má podávání různých krmných pelet a podání hepatotoxické látky laboratorním myším vliv na jednotlivé markery, byla vytvořena tabulka v programu Excel (tab. č. 6), kde jsou uvedeny průměrné hodnoty markerů podle toho, jaká byla podávána krmiva a zda byla podána hepatotoxická látka (paracetamol 500 mg/kg) bez

ohledu na dobu trvání pokusu (jak dlouho byly podávány krmné pelety). Pro zhodnocení variability výsledků byla vypočtena směrodatná odchylka a pro posouzení hladiny významnosti vypočtena hodnota  $p$ . Pro větší názornost byl vytvořen graf č. 4.

Tabulka 6 – sledování vlivu krmných pelet a podání hepatotoxické látky (zdroj: vlastní)

SKUPINY	n	celkový bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )		glukóza (mmol/l)		triacylglyceroly (mmol/l)	
		$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$
KONTROLNÍ	15	1,89	0,16	8,99	1,08	1,71	0,56
KONTROLNÍ + PAR	15	2,17	0,40	8,06	0,99	1,26	0,41
KP1	15	2,23	0,52	9,54	0,96	1,27	0,43
KP1 + PAR	15	2,49	0,72	8,26	1,44	1,42	0,38
KP2	14	2,60	0,73	9,76	1,52	1,01	0,17
KP2 + PAR	15	2,83	1,05	8,23	1,54	1,18	0,29
KP3	15	2,53	0,64	10,00	1,68	1,15	0,20
KP3 + PAR	14	2,34	0,29	7,91	1,40	1,46	0,38
$p$	-	0,0040		< 0,0010		0,0001	

$n$  = počet ve skupině;  $\bar{x}$  = průměrné hodnoty;  $s_x$  = směrodatná odchylka;  $p$  = hladina významnosti; kontrolní skupina = standardní pelety s obsahem lepku; kontrolní skupina + PAR = standardní pelety s obsahem lepku + 500 mg/kg paracetamolu; KP1 (2., 6., 10., 14., 18., 22.) skupina = bezlepkové pelety; KP1 + PAR (2., 6., 10., 14., 18., 22.) skupina = bezlepkové pelety + 500 mg/kg paracetamolu; KP2 (3., 7., 11., 15., 19., 23.) skupina = bezlepkové pelety s přidavkem bezlepkového chleba s pokrutinami ostropestřce mariánského; KP2 + PAR (3., 7., 11., 15., 19., 23.) skupina = bezlepkové pelety s přidavkem bezlepkového chleba s pokrutinami ostropestřce mariánského + 500 mg/kg paracetamolu; KP3 (4., 8., 12., 16., 20. a 24.) skupina = bezlepkové pelety s bezlepkovým chlebem; KP3 + PAR (4., 8., 12., 16., 20. a 24.) skupina = bezlepkové pelety s bezlepkovým chlebem + 500 mg/kg paracetamolu



*Graf 4 – sledování vlivu krmných pelet a podání paracetamolu (zdroj: vlastní)*

Z tabulky výše (tab. č. 6) je jasně viditelné, že nejvyšší hladina celkového bilirubinu byla u skupiny KP2 + PAR (2,83 μmol/l) a nejnižší hladina u kontrolní skupiny (1,89 μmol/l). Ze statistického hlediska hodnota  $p$  (0,0040) potvrdila významné rozdíly s ohledem na celkový bilirubin.

V případě glukózy je patrné, že nejnižší hladiny byly naměřeny u skupiny KP3 + PAR (7,91 mmol/l) a nejvyšší u skupin KP3. Z grafu (graf č. 4) je zřejmé, jak se hladiny glukózy snížily po podání paracetamolu. Hodnota  $p < 0,0010$  ukázala statisticky významné rozdíly.

Stejně jako v případě glukózy, i v případě TAG byly potvrzeny statisticky významné rozdíly ( $p = 0,0001$ ). Nejnižší hodnota byla naměřena u skupiny KP2 (1,01 mmol/l). Nejvyšší hladiny byly naměřeny u kontrolní skupiny (1,71 mmol/l). Z grafu (graf č. 4) je viditelný nárůst TAG po podání paracetamolu téměř ve všech skupinách.

## 8 Diskuse

Cílem bakalářské práce na téma „Vliv konzumace stravy obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského na hodnoty celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů“ bylo zjistit, zda má protektivní podávání stravy obohacené ostropestřcem mariánským vliv na hodnoty celkového bilirubinu, glukózy a TAG v případě, že je po určité době podávání takto obohacené stravy navozeno poškození jater hepatotoxickou látkou (paracetamolem 500 mg/kg). Statistické zhodnocení naměřených dat potvrdilo, že paracetamol ovlivňuje hladiny vybraných markerů, a i předešlá strava má vliv na výsledné hladiny (tab. č. 6). Hladina významnosti ( $p$ ) < 5 % byla dosažena u celkového bilirubinu, glukózy a i TAG.

Na podobné téma bylo po celém světě vypracováno již mnoho studií, zaměřovaly se na různé hepatoprotektivní látky v různých dávkách a s různou dobou podávání. Nicméně ohledně obohacení bezlepkového pečiva pokrutinami z ostropestřce nebyla nalezena žádná studie.

Mohammed et al. 2021 kombinoval ve svém výzkumu také silymarin (účinnou látku ostropestřce mariánského) a paracetamol. I v případě jeho výzkumu byly hodnoty glukózy nižší u skupin, kterým byl podáván silymarin a paracetamol, oproti skupinám kontrolním. V tomto výzkumu byl rovněž prokázán vliv na hodnoty TAG, které se v případě podávání silymarinu snížily.

Reza et al., 2020 ve své studii zmiňuje významné snížení glukózy po dávce rostlinného extraktu (*Aeginetia indica*), který má podobné účinky jako silymarin. Oproti tomu v našem výzkumu byly naměřeny nejnižší hodnoty glukózy u skupin, kterým silymarin podán nebyl.

Rosalez et al., 2023 uvádí, že skupina, které byla podána 4-acetylamino-fenylboronová kyselina (podobné účinky jako paracetamol) měla snížené hladiny glukózy oproti skupině kontrolní, což je ve shodě s našimi závěry – po podání paracetamolu byl zaznamenán pokles hladin glukózy ve všech skupinách bez ohledu na podávanou krmnou dávku. Ovšem v případě celkového bilirubinu uvádí Rosalez et al., 2023 snížení u všech skupin po podání hepatotoxické látky, zatímco v případě našeho výzkumu byl u tří ze čtyř skupin zaznamenán mírný nárůst hodnot celkového bilirubinu. K nepatrnému snížení došlo jen v případě skupiny, které byly podávány

bezlepkové pelety obohacené o bezlepkový chléb. Ve studii Rouibah et al., 2020 byl pozorován významný nárůst hladin celkového bilirubinu u skupin, kterým byl podáván paracetamol v různých formách oproti kontrolní skupině. U našich myší byl výsledek také vyšší, avšak bez nějakých významných nárůstů.

V našem výzkumu byl zaznamenán pokles TAG ve skupině, které byl podán paracetamol, oproti skupině kontrolní, což je ve shodě se zjištěním Baptista et al., 2020. V jeho výzkumu byla zaznamenán pokles TAG až o polovinu.

Co se týká celkového bilirubinu, Ullah et al., 2022 prokázal zvýšení hodnot po podání paracetamolu, podobně jako Sarkar et al., 2020, který zaznamenal zvýšení hodnot celkového bilirubinu u kontrolní skupiny s hepatotoxickým poškozením ve srovnání s kontrolní skupinou bez navození poškození jater. Po přidání silymarinu do stravy potkanů zaznamenal snížení hladiny bilirubinu, což jsme prokázali ve svém výzkumu i my. Podařilo se nám prokázat snížení hladin TAG po obohacení stravy ostropestřcem mariánským, obdobně jako zmiňuje i Sarkar et al., 2020. Ovšem Sarkar et al., 2020 také uvádí, že hladina TAG se zvýšila u hepatotoxické kontrolní skupiny ve srovnání s kontrolní skupinou, což je v rozporu s našimi závěry. V našem výzkumu jsou hladiny TAG nižší u kontrolní skupiny s podáním paracetamolu ve srovnání s kontrolní skupinou bez navození poškození jater. Jako další marker Sarkar et al., 2020 zveřejnil ve svém článku naměřené hladiny glukózy, kde uvádí výrazné zvýšení u kontrolních potkanů s poškozenými játry oproti normální kontrolní skupině. Po dávce silymarinu došlo ke snížení hladiny glukózy. To je ovšem v rozporu s našimi závěry, kdy námi naměřené hodnoty glukózy jsou po dávce silymarinu výrazně vyšší oproti kontrolní skupině, které jsme navodili poškození jater.

## 9 Závěr

V bakalářské práci na téma „Vliv konzumace stravy obohacené o pokrutiny z ostropestřce mariánského na hodnoty celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů“ byly stanoveny 2 cíle a 3 hypotézy.

Prvním cílem bylo změřit celkový bilirubin, glukózu a triacylglyceroly v krvi myší, kterým byly podávány různé typy stravy včetně stravy obohacené o pokrutiny ostropestřce mariánského a poté navozeno poškození jater.

Druhým cílem bylo získaná data zpracovat pro zhodnocení účinků konzumace pokrutin z ostropestřce mariánského na výše uvedené parametry.

První hypotézou bylo, že má poškození jater u myší vliv na koncentrace celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů. Po zhodnocení naměřených výsledků můžeme říci, že v případě celkového bilirubinu jsme nezjistili statisticky významné rozdíly. Námi zjištěná  $p$ -hodnota je 23,18 %. Ovšem u glukózy jsme zjistili snížení u skupin, kterým bylo navozeno poškození jater,  $p$ -hodnota je zde  $< 0,10$  % a tedy jde o výsledek statisticky významný. Po naměření hladin TAG jsme nezaznamenali výrazné rozdíly v hladinách. Co se týká hladiny významnosti, hodnota  $p$  zde byla 57,69 %.

Druhou hypotézou bylo, že obohacení stravy o pokrutiny z ostropestřce mariánského ovlivní hladiny celkového bilirubinu, glukózy a triacylglycerolů. Po statistickém vyhodnocení jsme zjistili, že na základě zjištěných hladin významnosti ( $p$ ) jsou statisticky významné všechny 3 výsledky. V případě celkového bilirubinu byl zaznamenán nárůst hladin u skupin, kterým jsme podali paracetamol až na skupiny, kterým byly podávány bezlepkové pelety s bezlepkovým chlebem. Nejnížší hladiny byly naměřeny u normální kontrolní skupiny. Dle hladiny významnosti ( $p$ ) 0,40 % jsme získali statisticky významný výsledek. U hodnocení glukózy jsme zaznamenali snížení hladin u všech skupin, kterým jsme navodili poškození jater. Dle hladiny významnosti ( $p$ ) se jedná o  $< 0,10$  %. Po zhodnocení průměrných hodnot TAG jsme zjistili, že je zde  $p$ -hodnota 0,01 %.

Třetí hypotézou bylo, že se vliv stravy obohacené o ostropestřec mariánský u myší na celkový bilirubin, glukózu a triacylglyceroly mění s dobou podávání. Co se týká doby pokusu, hodnoty celkového bilirubinu se lišily na hladině významnosti  $p$  1,11 %. Hladiny glukózy stejně jako u celkového bilirubinu potvrdily statisticky významný výsledek. Hladina významnosti ( $p$ ) je zde 4,80 %. U hladin triacylglycerolů byla hladina vyšší

u skupiny, které byly pelety podávány 90 dní, ale nelišila se významně od skupin 30denních. Hladina významnosti ( $p$ ) je zde 0,01 %. Všechny tyto hladiny významnosti ( $p$ ) jsou pro nás statisticky významné.

Všechny cíle a hypotézy této práce byly splněny a zhodnoceny. Ukázaly, jaký vliv může mít paracetamol na organismus a jak můžeme pomoci játrům s jejich obnovou a případně, jak předejít jejich poškození. Tato práce měla mimo jiné shrnout, jaké vlivy může mít paracetamol na jaterní ukazatele a zdůraznit, že nadměrnému užívání hepatotoxických látek by se mělo předcházet. Některé zahraniční studie měly opačné závěry než my, v případě některých došlo jen k částečné shodě. Mohlo by to být dáno i tím, že některé výsledky mohly být ovlivněny hemolýzou séra, které vzniklo během odběru a z toho důvodu mohlo být měření ovlivněno, mimo jiné, protože analyzátor využívá fotometrické metody ke stanovení koncentrací těchto parametrů.

Pro další podobný nebo stejný výzkum by bylo vhodné použít spíše potkany nebo krysy, a to z důvodu většího objemu krve. Také některé studie ukázaly, že i vliv pohlaví může mít vliv na naměřené hodnoty a v našem případě byli samci i samice dohromady.

## Seznam použitých zdrojů

1. ADEVA-ANDANY, M. et al., 2014. *Comprehensive review on lactate metabolism in human health* [online]. Mitochondrion [2023-12-4].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567724914000816?via=ihub>
2. ADEVA-ANDANY, M. et al., 2016. *Liver glucose metabolism in humans* [online]. Bioscience reports [2023-10-27].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293555/>
3. AGUILERA-MÉNDEZ, A., 2019. *Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease* [online]. Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social [2023-8-19]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889343/>
4. ALBILLOS, A. et al., 2020. *The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basic for therapy* [online]. Journal of hepatology [2023-8-8].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622696/>
5. AOYAMA, K., 2021. *Glutathione in the Brain* [online]. International Journal of Molecular Sciences [2023-12-4].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8125908/>
6. BADMUS, O. et al., 2022. *Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways* [online]. Clinical science (London, England) [2023-10-29].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9508552/>
7. BAPTISTA, A. B. et al., 2020. *Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Anacardium occidentale L. and Anacardium microcarpum D. Extracts on the Liver of IL-10 Knockout Mice* [online]. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM [2024-3-8].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744185/>
8. BARTLETT, C. et al., 2022. *A new perspective on the function of Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase: from bone mineralization to intra-cellular lipid accumulation* [online]. Molecular and Cellular Biochemistry [2023-12-4].  
Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-022-04429-w>



9. BEDNÁŘ, O. a DVOŘÁK, K., 2022. *Elastografie jater* [online]. Časopis lékařů českých [2023-7-16]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35728959/>
10. BEKKELUND, I. S., 2021. *Serum alanine aminotransferase activity and risk factors for cardiovascular disease in a Caucasian population: the Tromso study* [online]. BMC Cardiovascular Disorders [2023-9-25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7805181/>
11. BENCE, K. K. a BIRNBAUM, M. J., 2021. *Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease* [online]. Molecular Metabolism [2023-8-19]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877820302179?via%3Dihub>
12. BENJAMIN, R. J. a McLAUGHLIN, L. S., 2012. *Plasma components: properties, differences, and uses* [online]. Transfusion [2024-01-05]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2012.03622.x>
13. BERMAN, J., 2023. *ALT Blood Test* [online]. Medical Tests [2023-9-26]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/lab-tests/alt-blood-test/>
14. BRŮHA, R., HŮLEK, P., PETRTÝL, J., 2018. Jaterní cirhóza. In: HŮLEK, P., URBÁNEK, P. a kol. *Hepatologie 3. vydání*. Praha: Grada publishing, s. 463. ISBN 978-80-271-0394-2.
15. CAETANO, E. et al., 2023. *Investigating the Molecular Crystals of L-Alanine, DL-Alanine Hydrogen chloride: Experimental and DFT Analysis of Structural and Optoelectronic properties* [online]. Journal of Molecular Structure [2023-12-4]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286023023189>
16. CANNALIRE, G. et al., 2023. *Alkaline phosphatase in clinical practice in childhood: Focus on rickets* [online]. Frontiers in endocrinology [2023-10-6]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9931734/>

17. CERK, I., K. et al., 2018. *Adipose Triglyceride Lipase Regulation: An Overview* [online]. Current protein & peptide science [2023-10-29].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7613786/>
18. CLARK, T. et al., 2015. *Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment* [online]. Current Problems in Diagnostic Radiology [2023-8-19].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0363018815000596?via%3Dihub>
19. CORTI, A. et al., 2020. *The dark side of gamma-glutamyltransferase (GGT): Pathogenic effect of an 'antioxidant' enzyme* [online]. Free Radical Biology and Medicine [2023-10-8].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584920312429?via%3Dihub>
20. CREEDEN, J. F. et al., 2021. *Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels* [online]. American journal of physiology. Endocrinology and metabolism [2023-7-3].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284088/>
21. DAUER, P. a LENGYEL, E., 2019. *New Roles for Glycogen in Tumor Progression* [online]. Trends in cancer [2023-6-28].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311654/>
22. DU, Z. a BENNING, C., 2016. *Triacylglycerol Accumulation in Photosynthetic Cells in Plants and Algae* [online]. Sub-cellular biochemistry [2023-6-30].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27023236/>
23. DURAN, J. a GUINOVART, J. J., 2015. *Brain glycogen in health and disease* [online]. Molecular aspects of medicine [2023-6-28].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26344371/>
24. DURAN, J. et al., 2019. *Glycogen in Astrocytes and Neurons: Physiological and Pathological Aspects* [online]. Advances in neurobiology [2023-6-28].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31667813/>

25. EVANS, R. D. a HAUTON, D., 2016. *The role of triacylglycerol in cardiac energy provision* [online]. *Biochimica et biophysica acta* [2023-7-1].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26979759/>
26. FEDERICO, A. et al., 2017. *Sylimarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A marriage of Many Years* [online]. *Molecules* [2023-7-10].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125040/>
27. FORNER, A. et al., 2018. *Hepatocellular carcinoma* [online]. *Lancet* [2023-8-19]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307467/>
28. FRASSOVÁ, Z. a RUDÁ-KUČEROVÁ, J., 2017. *Ostropestřec mariánský (Silybum marianum) jako podpůrný fototerapeutický prostředek v onkologii* [online]. *Klinická onkologie* 6/2017 [2023-7-4].  
Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/klinicka-onkologie/2017-6-5/ostropestrec-mariansky-silybum-marianum-jako-podpurny-fytoterapeuticky-prostredek-v-onkologii-62389>
29. FRIEDMAN, S. L. et al., 2018. *Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies* [online]. *Nature medicine* [2023-8-10].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6553468/>
30. FUJII, H. et al., 2020. *The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease* [online]. *International journal of molecular sciences* [2023-8-17]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485838/>
31. GAUTHERON, J. et al., 2020. *Lytic cell death in metabolic liver disease* [online]. *Journal of hepatology* [2023-8-8].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298766/>
32. GILBOA, T. et al., 2022. *Single-molecule studies reveal method for tuning the heterogeneous activity of alkaline phosphatase* [online]. *Biomolecules* [2023-10-5]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9247479/>
33. GILLES, H. et al., 2022. *Hepatocellular Carcinoma* [online]. *Critical care nursing clinics of North America* [2023-8-19].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36049848/>

34. GILLESSEN, A. a SCHMIDT, H. H. J., 2020. *Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review*. [online]. Springer Open Choice [cit. 2023-7-4]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140758/>
35. GINES, P. et al., 2021. *Liver cirrhosis* [online]. Lancet [2023-7-29]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34543610/>
36. GISSEN, P. a ARIAS, I. M., 2015. *Structural and fuctional hepatocyte polarity and liver disease* [online]. Journal of hepatology [2023-8-16]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26116792/>
37. GLIGORIJEVIĆ, N. et al., 2019. *Characterisation and the effects of bilirubin binding to human fibrinogen* [online]. International journal of biological macromolecules [2023-7-3]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684573/>
38. GWYNETH, S. T. S. a TORBENSON, M., 2023. *The Liver and Glycogen: In Sickness and in Health* [online]. International journal of molecular sciences [2023-6-28]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37047105/>
39. HAMOUD, A. et al., 2018. *Bilirubin in the Liver to Gut Signaling Axis* [online]. Trends in endocrinology and metabolism: TEM [2023-10-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5831340/>
40. HAN, H. et al., 2016. *Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective* [online]. Experimental & molecular medicine [2023-10-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892876/>
41. HARGREAVES, M. a SPRIET, L. L., 2018. *Exercise Metabolism: Fuels for the Fire* [online]. Cold Spring Harbor perspectives in medicine [2023-6-29]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533314/>
42. HARTKE, J. et al., 2017. *The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma* [online]. Seminars in Diagnostic Pathology [2023-8-19]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0740257016301174?via%3Dihub>

43. HATAZAWA, Y. et al., 2018. *PGC-1 $\alpha$  regulates alanine metabolism in muscle cells* [online]. PloS One [2023-12-4].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5760032/>
44. HEIDEMARIE, P., 2005. *Primary and secondary prevention of cardiovascular events through hormone replacement therapy (HRT)* [online]. Wiener Medizinische Wochenschrift [2023-7-1].  
Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000422339100004>
45. HEJDA, V., 2015. *Cirhóza jater a HCV* [online]. Vnitřní lékařství [2023-7-10].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26667616/>
46. HEJLOVÁ, I., 2017. Nealkoholická tuková nemoc jater. In: ŠPIČÁK, J. a kol. *Novinky v gastroenterologii a hepatologii II*. Praha: Grada publishing, s. 213 - 214. ISBN 978-80-271-0318-8.
47. HENDERSON, G. C. a MEYER, J. M., 2021. *Transient elevation of triacylglycerol content in the liver: a fundamental component of the acute response to exercise* [online]. Journal of applied physiology [2023-7-1].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475457/>
48. CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY, S. et al., 2021. *Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification* [online]. Advances in cancer research [2023-8-19].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33579421/>
49. KALOPITAS, G. Et al., 2021. *Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis* [online]. Nutrition [2023-9-10].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900720303750?via%3Dihub>
50. KARANJIA, R. N. et al., 2016. *Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive assessment* [online]. World journal of gastroenterology [2023-8-19].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143756/>

51. KOLEKTIV AUTORŮ, 2019. *Ostropěstřec mariánský* [online]. Bylinkopedie [2023-7-29].  
Dostupné z: <https://www.google.cz/books/edition/Bylinkopedie/s60jEAAAQBAJ?hl=cs&gbpv=1&kptab=overview>
52. KONERMAN, M. A. et al., 2018. *Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging* [online]. Journal of hepatology [2023-8-16].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122694/>
53. KUMAR, S. et al., 2021. *Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis* [online]. Advanced Drug Delivery Reviews [2023-8-19].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X21002611?via%3Dihub>
54. LI, G., 2020. *Aspartate aminotransferase: A prognostic marker rather than a specific liver injury marker in COVID-19* [online]. The Journal of infection [2023-9-24].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276226/>
55. LU., S., 2014. *Glutathione synthesis* [online]. Biochimica et biophysica acta [2023-12-6].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549305/>
56. MANDAT, C. a VAJRO, P., 2021. *Isolated aspartate aminotransferase elevation: Is it liver disease or what else?* [online]. Acta Paediatrica [2023-9-24]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.16213>
57. MARJOT, T. et al., 2021. *Sleep and liver disease: a bidirectional relationship* [online]. The lancet. Gastroenterology & hepatology [2023-8-8].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273289/>
58. MARUHASHI, T. et al., 2019. *Bilirubin and Endothelial Function* [online]. Journal of atherosclerosis and thrombosis [2023-7-3].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31270300/>

59. MEYERS, A. et al., 2017. *Lipid Droplets: Formation to Breakdown* [online]. *Lipids* [2023-10-29].  
Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11745-017-4263-0>
60. MILLÁN, J. T. a WHYTE, M. P., 2016. *Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia* [online]. *Calcified tissue international* [2023-12-4].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824800/>
61. MOHAMMED, S. A. et al., 2021. *Roles of Suaeda vermiculata Aqueous-Ethanollic Extract, Its Subsequent Fractions, and the Isolated Compounds in Hepatoprotection against Paracetamol-Induced Toxicity as Compared to Silymarin* [online]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [2024-3-8].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8463249/#B14>
62. MULA, A., NOWIS, D., 2011. *The variety of the glucose transporters* [online]. *Postepy Biologii Komorki* [2023-6-28].  
Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000300751000002>
63. MURRAY, B. a ROSENBLOOM, C., 2018. *Fundamentals of glycogen metabolism for coaches and athletes* [online]. *Nutrition reviews* [2023-6-29].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444266/>
64. NDREPEPA, G. et al., 2018. *Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease* [online]. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* [2023-10-8].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898117304692?via%3Dihub>
65. NESHAT, S. Y., et al., 2021. *Liver Disease: Induction, Progression, Immunological Mechanisms, and Therapeutic Interventions* [online]. *International journal of molecular sciences* [2023-8-8].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202537/>

66. NEUMAN, M. et al., 2020. *Gamma glutamyl transferase- an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome* [online]. Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences [2023-10-27].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310756/>
67. NI, X. a WANG, H., 2016. *Silymarin attenuated hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)* [online]. Am J Transl [cit. 2023-7-4].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846950/>
68. OTTO-ŚLUSARCZYK, D. et al., 2016. *Aminotransferaza asparaginianowa- kluczowy enzym w metabolizmie ogólnoustrojowym człowieka* [online]. 1. Katedra i Zakład Biochemii [2023-9-24].  
Dostupné z: <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=142327&language=en>
69. PATERNOSTRO, R. a TRAUNER, M., 2022. *Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease* [online]. Journal of internal medicine [2023-8-17].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35796150/>
70. PENG, W. et al., 2021. *Glucose transporter 3 in neuronal glucose metabolism: Health and diseases* [online]. Metabolism-Clinical And Experimental [2023-6-28]. Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000724957000017>
71. PIMPIN, L. et al., 2018. *Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies* [online]. Journal of hepatology [2023-8-16].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777749/>
72. PLEBANI, M. et al., 2019. *Serum or plasma? An old question looking for new answers* [online]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [2024-01-05].  
Dostupné z: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2019-0719/html>



73. POUWELS, S. et al., 2022. *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss* [online]. BMC endocrine disorders [2023-7-10].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35287643/>
74. POWELL, E. E. et al., 2021. *Non-alcoholic fatty liver disease* [online]. The lancet [2023-7-10]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171949/>
75. QIU, J. et al., 2023. *The newly proposed alanine aminotransferase to high-density lipoprotein cholesterol ratio has shown effectiveness in identifying non-alcoholic fatty liver disease* [online]. Frontiers in endocrinology [2023-9-26].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10505795/>
76. QUINN, A. B. et al., 2020. *Glycogen as a Building Block for Advanced Biological Materials* [online]. Advanced materials [2023-6-28].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31617264/>
77. RACEK, J. 2019. *Klinická biochemie* [online]. Klinická biochemie [2023-6-22].  
Dostupné z: <https://www.vovcr.cz/odz/zdrav/189/page00.html>.
78. REZA, S. et al., 2020. *Antidiabetic and hepatoprotective potential of whole plant extract and isolated compounds of Aeginetia indica* [online]. Biomedicine & Pharmacotherapy [2024-3-8].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220311343?via%3Dihub>
79. RIANCHO, A. J., 2022. *Diagnostic Approach to Patients with Low Serum Alkaline Phosphatase* [online]. Calcified tissue international [2023-10-6].  
Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-022-01039-y>
80. ROSALEZ, M. N. et al., 2023. *A Boron-Containing Analogue of Acetaminophen Induces Analgesic Effect in Hot Plate Test and Limited Hepatotoxicity* [online]. Boron Chemistry: Fundamentals and Applications [2024-3-8].  
Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2304-6740/11/6/261>

81. ROUIBAH, I. et al., 2020. *Photocatalytic and biodegradation treatments of paracetamol: investigation of the in vivo toxicity* [online]. Environmental Science and Pollution Research [2024-3-8].  
Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-020-11615-0>
82. SAITO, Y. et al., 2022. *Low alanine aminotransferase levels are independently associated with mortality risk in patients with atrial fibrillation* [online]. Scientific reports [2023-9-25].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9288442/>
83. SAMEH, F. et al., 2017. *Chemotaxonomic and biosynthetic relationships between flavonolignans produced by Silybum marianum populations* [online]. Fitoterapia [2023-7-4].  
Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000404307800025>
84. SANTOS, G. et al., 2022. *Intestinal Alkaline Phosphatase: A Review of This Enzyme Role in the Intestinal Barrier Function* [online]. Microorganisms [2023-12-4]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9026380/>
85. SARKAR, J. et al., 2020. Evaluation of hepatoprotective action of *Solanum melongena* l. peel extract against paracetamol induced liver damage in albino rats. Kontakt 24(104). ISSN 2321-7359.
86. SEDZIKOWSKA, A., SZABLEWSKI, L., 2021. *Human Glucose Transporters in Renal Glucose Homeostasis* [online]. International Journal of Molecular Sciences [2023-6-28].  
Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000738102200001>
87. SHARMA, U. et al., 2014. *Alkaline Phosphatase: An Overview* [online]. Indian journal of clinical biochemistry: IJCB [2023-10-6].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062654/>
88. SHEKA, A. C. et al., 2020. *Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review* [online]. JAMA [2023-8-16]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207804/>

89. SCHUSTER, S. et al., 2018. *Triggering and resolution of inflammation in NASH* [online]. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology [2023-8-16].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29740166/>
90. SILLER, A. F. a WHYTE, M. P., 2017. *Alkaline phosphatase: Discovery and Naming of Our Favorite Enzyme* [online]. Journal of Bone and Mineral Research [2023-9-30].  
Dostupné z: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3225>
91. SINGH, B. S. a LIN, C. H., 2021. *Role of Intestinal Alkaline Phosphatase in Innate Immunity* [online]. Biomolecules [2023-10-5]. Dostupné z:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8698947/>
92. SMITH, A. et al., 2019. *Cirrhosis: Diagnosis and Management* [online]. American family physician [2023-7-29].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845776/>
93. SMITH, A. et al., 2021. *Liver Disease: Evaluation of Patients With Abnormal Liver Test Results* [online]. FP essentials [2023-9-18].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34855337/>
94. SOLEIMANI, V. et al., 2019. *Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: An updated review* [online]. Phytotherapy research : PTR [2023-7-10].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069872/>
95. CONTI, C. P., 2021. *Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule* [online]. Archivos argentinos de pediatria [2023-7-1]. Dostupné z:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33458986/>
96. STONE, S. J., 2022. *Mechanisms of intestinal triacylglycerol synthesis* [online]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids [2023-6-30].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388198122000415?via%3Dihub>

97. ŠTEFÁNEK, J., 2023. *Krevní plazma* [online]. Medicína, nemoci, studium na 1.LF UK [2024-01-01]. Dostupné z: [https://www.stefajir.cz/krevni-plazma#google\\_vignette](https://www.stefajir.cz/krevni-plazma#google_vignette)
98. ŠTEFÁNEK, J., 2023. *Vyšetření stolice* [online]. Medicína, nemoci, studium na 1.LF UK [2024-01-01]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/vysetreni-stolice>
99. ŠTĚPÁNKOVÁ, Š., 2020. *Obecná biochemie*. Pardubice: Univerzita Pardubice, s. 10. ISBN 978-80-7560-342-0.
100. ŠTICOVÁ, E. a JIRSA, M., 2013. *New insights in bilirubin metabolism and their cliniccal implications* [online]. World journal of gastroenterology [2023-10-30].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3801310/>
101. TAI, T.T. et al., 2021. *A Fluorescence-Based Quantitative Analysis for Total Bilirubin in Blood and Urine* [online]. Laboratory Medicine [2023-6-22].  
Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000745728100005>
102. TAN, W. et al., 2020. *Study of paper-based assaying systém for diagnosis of total serum nilirubin by colorimetric diazotization method* [online]. Sensors and actuators B-Chemical [2023-6-22].  
Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000503419300104>
103. TARGHER, G. et al., 2020. *NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications* [online]. Gut [2023-7-10].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321858/>
104. THERMO FISHER SCIENTIFIC INC., 2020. *Triglycerides* [online]. ThermoFisher Scientific [2024-3-5].  
Dostupné z: [https://eifu.thermofisher.com/TSF/CZ/all?keycode=981786&lot-range=981786\\_W033](https://eifu.thermofisher.com/TSF/CZ/all?keycode=981786&lot-range=981786_W033)

105. THERMO FISHER SCIENTIFIC INC., 2022. *Glucose (HK)* [online]. ThermoFisher Scientific [2024-3-5].  
Dostupné z: [https://eifu.thermofisher.com/TSF/CZ/all?keycode=981779&lot-range=981779\\_VB59](https://eifu.thermofisher.com/TSF/CZ/all?keycode=981779&lot-range=981779_VB59)
106. THERMO FISHER SCIENTIFIC INC., 2023. *Bilirubin Total (DCA)* [online]. ThermoFisher Scientific [2024-3-5].  
Dostupné z: [https://eifu.thermofisher.com/TSF/CZ/all?keycode=981952&lot-range=981952\\_W701](https://eifu.thermofisher.com/TSF/CZ/all?keycode=981952&lot-range=981952_W701)
107. TOVOLI, F. et al., 2018. *Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with coeliac disease on a gluten-free diet: beyond traditional metabolic factors* [online]. *Aliment Pharm Ther* [cit. 2023-8-20].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984415/>
108. TREFTS, E. et al., 2017. *The liver* [online]. *Current biology* [cit. 2023-6-1]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112863/>
109. TURAN, U. a BARIS-DIRIM, A., 2022. *Predicción de la proporción de aspartato aminotransferasa a alanina aminotransferasa (De Ritis) para detectar necrosis intestinal en pacientes con hernia inguinal incarcerada* [online]. Department of General Surgery [2023-9-29].  
Dostupné z: [https://cirugiaycirujanos.com/frame\\_esp.php?id=885](https://cirugiaycirujanos.com/frame_esp.php?id=885)
110. UEHARA, K et al., 2023. *Insulin Regulation of Hepatic Lipid Homeostasis* [online]. *Comprehensive Physiology* [2023-7-3].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37358513/>
111. ULLAH, H. et al., 2022. *Comprehensive in vivo and in silico approaches to explore the hepatoprotective activity of poncirin against paracetamol toxicity* [online]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* [2023-3-8].  
Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-021-02192-1>
112. VIGH-LARSEN, J. F. et al., 2021. *Muscle Glycogen Metabolism and High – Intensity Exercise Performance: A Narrative Review* [online]. *Sports medicine* [2023-6-29]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33900579/>

113. VIMALRAJ, S., 2020. *Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization* [online]. Gene [2023-9-30].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111920305242?via%3Dihub>
114. VÍTEK, L. a TIRIBELLI, C., 2021. *Bilirubin: The yellow hormone?* [online]. Journal of hepatology [2023-7-3].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34153399/>
115. VOGEL, A. et al., 2022. *Hepatocellular carcinoma* [online]. Lancet [2023-8-19]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36084663/>
116. WANG, C. et al., 2021. *Macrophage Polarization and Its Role in Liver Disease* [online]. Frontiers in immunology [2023-8-8].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970275/>
117. XANTHOPOULOS, A. et al., 2019. *Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions* [online]. JACC: Heart Failure [2023-8-8].  
Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177918307650?via%3Dihub>
118. XIAO, J. et al., 2019. *Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective* [online]. Journal of hepatology [2023-8-8].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30871980/>
119. XING, Y. et al., 2022. *Associations Between GGT/HDL and MAFLD: A Cross-Sectional Study* [online]. Diabetes, Metabolic syndrome and obesity: targets and therapy [2023-10-8].  
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8843704/>
120. XU, X. et al., 2022. *Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH)* [online]. Signal transduction and targeted therapy [2023-8-19].  
Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9376100/>

121. YOUNOSSI, Z. et al., 2017. *Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention* [online]. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology [2023-8-16].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930295/>
122. ZAHER, M. D. et al., 2020. *Recent advances with alkaline phosphatase isoenzymes and their inhibitors* [online]. Archiv der Pharmazie [2023-10-5].  
Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ardp.202000011>
123. ZHOU, W. et al., 2014. *Pathogenesis of liver cirrhosis* [online]. World journal of gastroenterology [2023-7-29].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966602/>
124. ZIMA, T. a MRÁZOVÁ, K., 2016. *Normální laboratorní hodnoty dospělých* [online]. VELKÝ LÉKAŘSKÝ SLOVNÍK [2024-01-07].  
Dostupné z: <https://lekarske.slovniky.cz/normalni-hodnoty>
125. ZVÁROVÁ, V. et al., 2021. *Jaterní cirhóza a těhotenství: kazuistika a přehled literatury* [online]. Vnitřní lékařství [2023-7-10].  
Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171949/>

## Seznam obrázků



Obrázek 1 – laboratorní myši (BALB/cOlaHsd) (zdroj: <https://www.inotivco.com/model/balb-colahsd>)

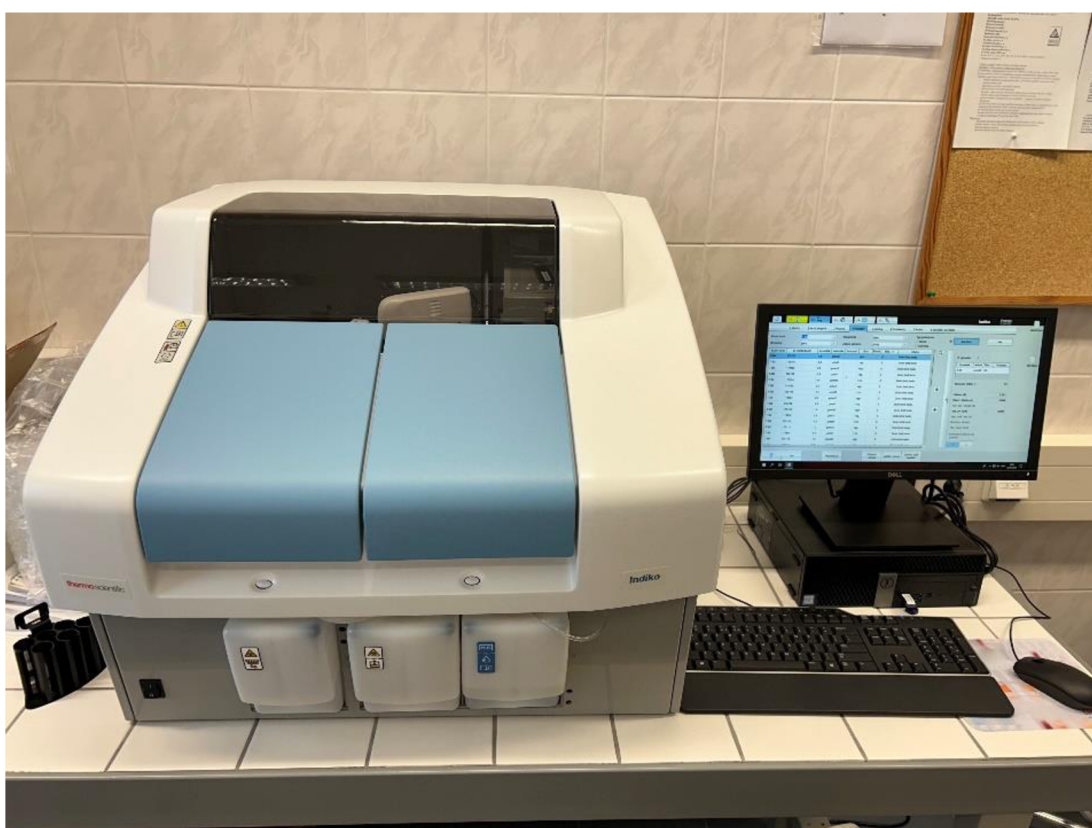


Obrázek 2 – příprava sér (zdroj: vlastní)





Obrázek 3 – reagentie (zdroj: vlastní)



Obrázek 4 – analyzátor Thermo Scientific Indiko (zdroj: vlastní)



*Obrázek 5 – otevřený analyzátor Thermo Scientific Indiko (zdroj: vlastní)*

## Seznam tabulek

Tabulka 1 – vybrané biochemické markery (vypracováno dle: Zima a Mrázová, 2016)	12
Tabulka 2 – rozdělení myši do skupin (zdroj: vlastní) .....	38
Tabulka 3 – vliv podávané krmné dávky na jednotlivé biochemické markery (zdroj: vlastní).....	41
Tabulka 4 – vyhodnocení vlivu podání či nepodání hepatotoxické látky (zdroj: vlastní) .....	43
Tabulka 5 – vyhodnocení vlivu délky trvání pokusu (zdroj: vlastní).....	44
Tabulka 6 – sledování vlivu krmných pelet a podání hepatotoxické látky (zdroj: vlastní) .....	46

## Seznam grafů

Graf 1 – vliv podávané krmné dávky na jednotlivé biochemické markery (zdroj: vlastní) .....	42
Graf 2 – sledování vlivu podání hepatotoxické látky (zdroj: vlastní).....	43
Graf 3 – sledování vlivu délky pokusu (zdroj: vlastní) .....	45
Graf 4 – sledování vlivu krmných pelet a podání paracetamolu (zdroj: vlastní).....	47

## Seznam zkratek

Acetyl-CoA	acetyl koenzym A
ADP	adenosindifosfát
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AMP	adenosinmonofosfát
AST	aspartátaminotransferáza
ATGL	adipose triglyceride lipase (lipáza z tukové tkáně)
ATP	adenosintrifosfát
AV ČR	Akademie věd České republiky
BMI	body mass index (index tělesné hmotnosti)
BVRA	biliverdion reductase $\alpha$ (biliverdin reduktáza A)
BVRB	biliverdion reductase $\beta$ (biliverdin reduktáza B)
CO	oxid uhelnatý
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DRR	<i>De Ritis ratio</i> (poměr sérových aktivit ALT a AST)
FFA	free fatty acids (volné mastné kyseliny)
GCALP	germ cell alkaline phosphatase (alkalická fosfatáza ze zárodečných buněk)
GGT	gama-glutamyltransferáza
GIT	gastrointestinální trakt
GLUT	glucose transporter (glukózové transportéry na sodíku nezávislé)
GSH	glutathion

HBV	hepatitis B virus (virus hepatitidy B)
HCC	hepatocelular carcinoma (hepatocelulární karcinom)
HCV	hepatitis C virus (virus hepatitidy C)
HDL	high-density lipoprotein (lipoproteiny s vysokou hustotou)
HSL	hormone sensitive lipase (lipáza citlivá na hormony)
IALP	intestinal alkaline phosphatase (intestinální alkalická fosfatáza)
IL-2	interleukin 2
IL-4	interleukin 4
ISE	iontově selektivní elektrody
L-Asp	kyselina L-asparagová
LDH	lactate dehydrogenase (laktát dehydrogenáza)
LDL	low-density lipoprotein (lipoproteiny s nízkou hustotou)
MGL	monoglyceride lipase (monoglyceridová lipáza)
miRNA	micro ribonucleic acid (mikro ribonukleová kyselina)
Na <sub>2</sub> EDTA	disodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové
NAD	nikotinamindinukleotid
NADH	nikotinaminadenindinukleotidfosfát
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NAFL	non-alcoholic fatty liver (nealkoholové ztučnění jater)
NAFLD	non-alcoholic fatty liver-disease (nealkoholová jaterní choroba)
NASH	non-alcoholic steatohepatitis (nealkoholová steatohepatitida)
PLALP	placental alkaline phosphatase (placentární alkalická fosfatáza)
ROS	reactive oxygen species (reaktivní formy kyslíku)

SGLT	sodium glucose transporter (glukózové transportéry na sodíku závislé)
TAG	triacylglyceroly
TNF $\alpha$	tumor necrosis factor $\alpha$ (faktor nekrotizující nádor)
TNSALP	tissue non-specific alkaline phosphatase (tkáňová nespecifická alkalická fosfatáza)
UDP	uridin-difosfát
UDP-glukóza	uridin-difosfát glukóza
VLDL	very low-density lipoprotein (lipoproteiny s velmi nízkou hustotou)