

Moderné trendy v liečbe diabetes mellitus u pacientov s hepatopatiami

Modern trends in treatment of diabetes mellitus in patients with hepatopathy

Dana Prídavková, Veronika Sváková, Peter Galajda, Marián Mokáň

I. Interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

✉ MUDr. Dana Prídavková, PhD. | danapridavkova@gmail.com | www.jfmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 21. 3. 2019

Prijaté po recenzii 18. 4. 2019

Abstrakt

Spektrum pečeňových ochorení, ktoré sa môžu vyskytnúť v priebehu trvania diabetes mellitus prechádza od asymptomatických abnormalít hepatálnych enzýmov, cez nonalkoholovú chorobu heparu (nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD), nonalkoholovú steatohepatitídu (nonalcoholic steatohepatitis – NASH), od cirhózy heparu až po hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma – HCC), zahŕňa tiež alkoholové poškodenie, vírusové a autoimunitné hepatitídy, venostatické, či zriedkavé metabolické ochorenia. V posledných rokoch pribúdajú dôkazy o pozitívnom vplyve nových skupín antidiabetik na vývoj hepatálneho ochorenia.

Kľúčové slová: antidiabetická liečba – diabetes mellitus – hepatálne poškodenie

Abstract

The range of liver diseases that may occur during the duration of diabetes mellitus goes from asymptomatic hepatic enzyme abnormalities, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), hepatic cirrhosis to hepatocellular carcinoma (HCC), and also includes viral and autoimmune hepatitis, venostatic, or rare metabolic diseases. In recent years, there was new evidence of a positive impact of new antidiabetic treatment on the development of some liver diseases.

Key words: antidiabetic treatment – diabetes mellitus – liver damage

Úvod

Prevalencia diabetes mellitus (DM) u pacientov s chronickými hepatopatiami sa uvádza od 18–71% [1], iné zdroje uvádzajú 30–60% výskyt DM a 80% výskyt abnormálneho metabolizmu glukózy [2]. Manažment DM u pacienta s chronickým ochorením heparu (ChOH) vyžaduje zohľadnenie majoritnej úlohy pečene v metabolizme väčšiny antidiabetík ako aj pridružené stavy (poruchu syntézy albumínu, narušenú glukoneogénu, alterované renálne funkcie) a pod. ChOH sú charakterizované množstvom metabolických abnormalít, predovšetkým katabolických, zmenenou biologickou dostupnosťou liekov, ich priebeh je často sprevádzaný zvýšenou inzulínovou rezistenciou (IR) a zmenenou degradáciou inzulínu [3].

Tuková choroba pečene je najviac sa vyskytujúcim ChOH u pacientov s DM, prevalencia je približne 40–70% [4] a prevalencia DM v teréne nonalkoholovej steatohepatitídy (NonAlcoholic SteatoHepatitis – NASH) približne 30–45% [5]. Nonalkoholová choroba heparu (NonAlcoholic

Fatty Liver Disease – NAFLD) je charakterizovaná prítomnosťou excesívnej akumulácie tuku v pečeni s histologickou prítomnosťou steatózy vo viac ako 5 % hepatocytov [6]. Bežným nálezom sú elevované hepatálne enzýmy a obraz steatózy na ultrasonografickom vyšetrení. Zaujímavým faktom je, že v USA je NAFLD s vývojom do cirhózy druhou najčastejšou príčinou transplantácie heparu hneď po infekcii vírusom hepatitídy C (HCV) [7].

Vzťah medzi diabetom a NASH sa javí ako bidirektívny, pričom kľúčovú úlohu zohráva inzulínová rezistencia (IR), ktorá je hlavnou črtou diabetes mellitus 2. typu (DM2T). NAFLD sa preto označuje aj ako „diabetická hepatopatia“ [8], pacienti s NAFLD zase majú 2–5-násobne zvýšené riziko vývoja DM2T [9].

Vplyv antidiabetickej liečby na hepatopatie Metformín

Metformín (MET) je podľa európskych (European Association for the Study of Diabetes – EASD), aj amerických

(American Diabetes Association – ADA) odporúčani pre liečbu DM2T [10]. MET sa vstrebáva z tenkého čreva, nepodlieha hepatálnemu metabolizmu a je vylučovaný nezmenený tubulárnou sekréciou a glomerulárnou filtráciou močom. Obávanou, aj keď zriedka sa vyskytujúcou komplikáciou liečby MET je laktátová acidóza (LA). V prípade hepatopatie sa LA môže vyskytnúť u pacientov s cirhózou heparu a súčasne poškodenými renálnymi funkciami [11], či u neabstinujúcich pacientov s cirhózou. Vplyv liečby MET na fibrózu heparu sledovali metaanalýzy štúdií, ktoré nepreukázali pozitívny efekt tejto liečby na fibrózu v histologických nálezoch [11], hoci došlo k zlepšeniu IR [12]. Ani iné štúdie s MET nepreukázali zlepšenie histologického nálezu v pečeni, aj keď došlo k zníženiu sérových lipidov a glykémie [13,14], znamená však bolo zlepšenie nekroinflamačnej aktivity u pacientov na MET oproti pacientom s IR a NASH len na režimových opatreniach, no bez významných zmien medzi skupinami [15]. V štúdiu pacientov bez DM s NASH bolo užívanie MET spojené nielen so znížením obsahu tuku v pečeni, zlepšením nekroinflamácie, ale aj fibrózy [16]. K ovplyvneniu NAFLD/NASH však prispieva aj interakcia medzi MET a črevným mikrobiómom. MET zvyšuje produkciu butyrátu (mastnej kyseliny s krátkym reťazcom) zo stravy bohatej na vlákninu prostredníctvom črevných baktérií, butyrát aktivizuje AMP-aktivovanú proteínovú kinázu, dochádza k podporeniu lipolýzy, oxidácie mastných kyselín, syntézy glykogénu, znižuje sa redukovaná glykolyza a up-regulácia glukózového transportéra typ 4 (GLUT4) [11]. Recentne boli publikované dáta aj o hepatoprotektívnej aktivite MET pred chemickými a vírusovými vplyvmi [17], ako aj dôkazy o významnom znížení riziku vzniku HCC [4]. Pacienti s cirhózou heparu, ktorí po stanovení diagnózy cirhózy pokračovali v liečbe mali predĺžený medián prežívania oproti pacientom, ktorí liečbu prerušili (11,8 vs 5,3 roka) pri kategorizácii na základnú etiológiu bol však benefit len v skupine pacientov s NASH (12,1 vs 5,1 roka). Pokračovanie liečby MET u pacientov s DM a cirhózou bolo dokonca spojené s redukciami rizika smrti až o 57 % [18]. Pri ľahších hepatálnych ochoreniach môže byť MET použitý s opatrnosťou v maximálnej dennej dávke 1 500 mg, potrebné je sa mu vyhnúť, alebo redukovat dávky pri stredne závažnom hepatálnom ochorení a nepodávať ho pri závažnej hepatálnej insufícii [3].

Sulfonylurea

Sulfonylureové preparáty (SU) sú zatiaľ široko využívanou skupinou liekov v manažmente DM, sú asociované s vyšším rizikom závažnej hypoglykémie v porovnaní s MET a inou hypoglykemizujúcou liečbou, hlavne u pacientov s ochoreniami pečene a obličiek [11]. Hypoglykémia môže nastať vplyvom redukovanej inaktívácie SU v pečeni, ale aj hypoalbuminémiou, ktorá prispieva k zvýšeniu ich voľných plazmatických koncentrácií, pričom pri hepatálnej insufícii môže byť znížená aj glukoneogenetická kapacita [3]. U pacientov liečených SU bolo popísané 2-násobne zvýšené riziko významnej fibrózy heparu, aj keď sa nedá vylúčiť

spoluúčast vplyvu dlhšieho trvania diabetu a horšia glykemická kontrola. Podobne aj liečba inzulínom a SU bola pozitívne a nezávisle asociovaná s pokročilou fibrózou u pacientov s DM s NAFLD, existujú aj štúdie naznačujúce, že užívanie SU ale aj inzulínu by mohlo byť asociované so zvýšeným rizikom HCC [4]. Nateglinid bol testovaný u pacientov s DM2T a NASH, po 20 týždňoch liečby došlo k zlepšeniu hepatálnych funkcií a histologických nálezo. Nateglinid sa považuje za užitočný a bezpečný v liečbe NASH u pacientov s DM2T [3]. Na Slovensku však nie je dostupný. Dostupný je repaglinid, ktorý je rýchlo eliminovaný z krvného riečiska, s polčasom približne 1 hod a nie je asociovaný s hepatotoxicitou [5].

Inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (gliptíny)

Trieda inhibitorov dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP4-inhibitory) nepreukazuje inhibíciu alebo indukciu hepatálneho cytochrómu-mediovaného liekového metabolizmu. Hepatálny metabolizmus predstavuje minoritnú cestu pre sitagliptín a vildagliptín, väčšina lieku sa eliminuje nezmenená renálne, alebo prostredníctvom hydrolyzy v tkanivách. Podobný metabolizmus predstavuje linagliptín, 80 % podanej dávky sa eliminuje enterohepatálnym cyklom, naopak, saxagliptín je primárne metabolizovaný hepatálne prostredníctvom CYP3A4/5 a eliminuje sa renálnou aj hepatálnou cestou [3]. Efekt DPP4 na NASH bol sledovaný na myších modeloch – gemigliptín, alogliptín, teneligliptín, sitagliptín a linagliptín boli schopné zlepšiť hepatálnu steatózu, inflamáciu, hepatálnu lipogénu a IR. Sitagliptín u NASH neindukoval zmeny transamináz, LDL-C (low-density cholesterol) alebo HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance), ďalšie pozorovania nenašli významné zmeny pre fibrózne skóre [19,20]. Iná štúdia so sitagliptínom preukázala významné zlepšenie balónovej degenerácie, NASH-skóre aj transamináz, aj keď redukcia steatózy bola na hranici štatistickej významnosti [21]. Významné zníženie aminotransferáz bolo pozorované pri liečbe vildagliptínom [22], podobne ako pri liečbe sitagliptínom a synbiotikami v teréne NASH [23]. S výnimkou vildagliptínu, DPP4-inhibitory môžu byť použité pri hepatálnom poškodení s opatrnosťou, vildagliptín by nemal byť použitý, ak je pred liečbou AST alebo ALT > 3-násobok horného limitu normy, môžu byť použité v Child-Pugh triede A, v triede B s opatrnosťou a v triede C by sa nemali používať vôbec [3].

Agonisty GLP1-receptora (glucagonlike peptide 1/glukagónu podobný peptid 1)

Hepatálny metabolizmus nie je hlavnou metabolickou cestou pre elimináciu agonistov GLP1-receptora (GLP1RA). Exenatid sa primárne eliminuje obličkami, liraglutid a dulaglutid sú endogénne metabolizované na aminokyseliny proteínovo-katabolickými cestami [3]. V experimentoch zvieracích modelov s exenatidom bolo popísané zníženie obsahu tuku v pečeni, pravdepodobne mediované lipidovou oxidáciou [11]. U pacientov s DM2T a obezitou preukázal exenatid významné zlepšenie hodnôt transamináz,

redukciu depozít tuku v pečeni a aj v epikarde, na malej vzorke pacientov s NASH bolo popísané aj zlepšenie histologických nálezov v pečeni. Vplyv liraglutidu na histologické zmeny bol hodnotený v štúdií LEAN (Liraglutide Efficacy and Action in patients with Non-alcoholic steatohepatitis). Zlepšenie parametrov NASH dosiahlo 39 % pacientov liečených liraglutidom oproti 9 % pacientov v placebovej skupine, aj keď neboli pozorované žiadne signifikantné odlišnosti v progresii fibrózy. Liraglutid zlepšil steatózu a balónovú degeneráciu hepatocytu, pričom neboli zaznamenané signifikantné zmeny v lobulárnej inflamácii a v NAFLD Activity Score [24]. Systémová expozícia dulaglutidu sa pri hepatálnom poškodení znižuje až o 30 % u stredného C_{max} (maximálna koncentrácia lieku) a až o 33 % u AUC (area under curve, plocha pod krivkou) v porovnaní so zdravými kontrolnými skupinami [25]. Post-hoc analýza klinických štúdií s dulaglutidom – AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes) 1,5,8 a 9th preukázala signifikantné zníženie hladín transamináz u pacientov s NAFLD/NASH súvisiace s redukciami intrahepatálneho tuku v porovnaní s placebo [26].

GLP-1RA je možné používať s opatrnosťou bez zmeny dávkovania u pacientov s ChOH v triede Child-Pugh A a pre nedostatok dôkazov je potrebné vyhnúť sa tejto liečbe u pacientov v Child-Pugh triede B a C [3].

Tiazolidindióny

Tiazolidindióny (TZD) alebo peroxizómovým proliferátorom aktivované receptory gama sú inzulínové senzitivizéry účinkujúce vo svaloch, tukovom tkanive a pečeni. Väčšina orálne podanej dávky sa vylučuje do žlče buď v nezmenenej forme alebo sa vo forme metabolitov eliminuje stolicou. Hoci dostupné klinické dáta nepreukázali dôkazy TZD o hepatotoxicite alebo elevácii ALT, odporúča sa pravidelne kontrolovať hepatálne enzýmy a nezačínať liečbu u pacientov s klinickou prítomnosťou aktívneho ochorenia pečene alebo zvýšenými transaminázami (ALT viac ako 2,5-násobok horného limitu normy) [7]. Metaanalýzy sa zhodli na priaznivom efekte TZD na lobulárnu inflamáciu, zlepšenie stavu steatózy, aj keď vplyv na fibrózu a balónovú degeneráciu nie je jasný, podľa výsledkov v menších skupinách sa nedá vylúčiť [11]. Hepatálna bezpečnosť pioglitazónu bola dokázaná u viac ako 20 000 japonských pacientov [7]. Štúdia PIVENS (Pioglitazone vs Vitamin E vs placebo for the treatment of non-diabetic patients With Nonalcoholic Steatohepatitis) porovnávala nízke dávky pioglitazónu s vitamínom E a s placebo počas 2 rokov, a to u pacientov bez zjavného DM2T. Liečba pioglitazónom zlepšila všetky histologické črty okrem fibrózy, zlepšenie NASH bolo väčšie ako v placebo skupine, došlo k zlepšeniu ALT a parciálnej úprave IR [27]. Pioglitazón ako jediný zástupca tejto triedy môže byť použitý u pacientov s NAFLD [11]. Pioglitazón môže byť použitý u pacientov s chronickým hepatálnym ochorením s opatrnosťou, odporúča sa vysadenie pri zvýšení hepatálnych enzýmov nad 3-násobok normy. Môže byť použitý v štádiu Child-Pugh A [3].

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (gliflozín)

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2-inhibítory) redukujú reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule a zvyšujú vylučovanie glukózy do moča [28]. V niekoľkých pre-klinických štúdiách na zvieracích modeloch sa preukázalo, že ipragliflozín, remigliflozín, luseogliflozín, kanagliflozín, empagliflozín a tofogliflozín by mohli byť asociované so zlepšením hepatálnej steatózy, a v niektorých prípadoch aj hepatálnej fibrózy. Tofogliflozín by mohol redukovať aj riziko progresie do HCC. Zatiaľ však nie sú dostupné štúdie posudzujúce úlohu SGLT2-inhibítora na zlepšenie histologického nálezu pečene u pacientov s NAFLD/NASH [11]. Empagliflozín bol skúmaný ako samostatná liečba a v kombinácii s linagliptínom na myších modeloch s NASH, v oboch prípadoch sa preukázal antisteatitický a antiinflamačný efekt, zatiaľ čo antifibrotický efekt sa preukázal len v kombináčnej liečbe s linagliptínom [29]. V inej štúdií s empagliflozínom došlo k signifikantnej redukcii tuku v pečeni meranom MRI derivovanou protónovou denzitou tukovej frakcie (MRI-PDFF), tiež bolo potvrdené zlepšenie hladín ALT, ale nie GMT a AST [30]. SGLT2-inhibítory sú bezpečné v prípade triedy Child-Pugh A, hoci by mohli byť použité s opatrnosťou aj v Child-Pugh triede B, a nemali by sa používať v triede Child-Pugh C [3].

Inzulín

Inzulínová liečba je terapeutickou voľbou liečby DM asociovaného s pokročilými ochoreniami heparu a môže byť použitá u všetkých pacientov s cirhózou bez ohľadu na závažnosť pečeneového poškodenia. Potreba inzulínu môže byť znížená pre redukovanú kapacitu glukoneogenézy a znížený rozklad inzulínu, avšak môže byť aj zvýšená v rámci kompenzácie inzulínovej rezistencie [3]. Hoci IR je podstatným činiteľom vo vývoji NAFLD, vo väčšine prípadov sa nepotvrdilo, že inzulínová liečba NAFLD zlepšuje [7]. Hyperinzulinémia bežne pozorovaná u pacientov s DM2T, obezitou a NAFLD, reprezentuje aj biologické mechanizmy zvyrazňujúce asociáciu medzi DM2T a niekoľkými typmi solidných neoprocov, vrátane HCC. Metaanalýza niekoľkých observačných štúdií preukázala, že používanie inzulínu je spojené so zvýšeným rizikom vzniku HCC v porovnaní s neužívateľmi inzulínu (OR 2,61; 95% CI 1,46–4,65). Na druhej strane sa inzulín využíva u obéznych pacientov s nekontrolovanými glykémiami. Tieto dva faktory by mohli byť implikované do vzniku rakoviny, pričom v podporení onkogenézy by mohla byť viac škodlivá hyperglykémia [11]. Inzulín sa neodporúča ako ideálny liek pre liečbu DM2T a NAFLD a má byť rezervovaný pre pacientov s pokročilou cirhózou, ktorí nemôžu dostávať iné antidiabetické lieky, alebo pre pacientov s nedostatočnou glykemickou kontrolou na orálnych antidiabetikách [11].

Liečba DM a vybraných hepatopatií

V liečbe NAFLD/NASH sa odporúča modifikácia životného štýlu vrátane redukcie telesnej hmotnosti, lebo už 5% pokles telesnej hmotnosti je asociovaný so zlepšením

hodnôt hepatálnej steatózy a $\geq 7\%$ pokles sa premieta do zlepšenia histopatologických nálezov vrátane fibrózy. MET môže zlepšiť hodnoty transamináz a IR, nezlepšuje však signifikantne histologický nález, preto nie je odporúčaný v liečbe NASH u dospelých pacientov. Pioglitazón zlepšuje histologický nález heparu u pacientov s aj bez DM2T a môže byť použitý v liečbe pri histologicky potvrdenej NASH. Liečba pomocou GLP1RA vedie k zlepšeniu parametrov hepatálnej steatózy a menšej progresii fibrózy, je však predčasné túto triedu považovať za liečebnú modalitu u pacientov s NAFLD/NASH. Vitamín E v dávke 800 UI/deň zlepšil histologické nálezy heparu u pacientov s NASH bez DM, neodporúča sa však v liečbe NASH u pacientov s DM. Kyselina urzodeoxycholová, podobne ako omega-3 masťné kyseliny nie sú odporúčané pre liečbu NAFLD/NASH, aj keď omega 3-masťné kyseliny môžu byť použité v liečbe hyperTAG u pacientov s NAFLD. Pacienti s NAFLD/NASH nemajú vyššie riziko závažného poškodenia heparu pri liečbe statínmi. Statíny môžu byť použité v liečbe dyslipidémie u NAFLD/NASH a u NASH cirhózy, pri dekompenzovanej cirhóze sa však nemajú používať [31]. Pri liečbe HCV-infekcie a DM tzv. „triple“ terapia s metformínom, peginterferónom a ribavirínom zlepšila trvalú virologickú odpoveď (sustained virological response – SVR) ale nesignifikantne, okrem obéznych žien. Pri infekcii genotypom 4HCV sa preukázal aj pozitívny efekt na SVR pri liečbe pioglitazónom [5]. U pacientov s ChOH môže zlepšiť fibrózne skóre heparu podávanie antagonistov receptora pre angiotenzín II (AT1R). Štúdie naznačujú, že kombinácia pegylovaného interferónu a AT1R-blokátorov môže poskytnúť novú stratégiu pre antifibróznú liečbu u pacientov s HCV [5]. Pri liečbe diabetu vzniknutého po transplantácii (Post Transplant Diabetes Mellitus – PTDM alebo New Onset Diabetes After Transplantation – NODAT) je možné po redukcii dávky takrolimu a znížení dávky kortikoidov prejsť z liečby inzulínom na perorálne antidiabetiká. Liečebné benefity prináša aj zmena takrolimu za cyklosporín u pacientov s horšou glykemickou kontrolou u preexistujúceho aj novovzniknutého DM po transplantácii heparu [5].

Záver

Problematika koexistencie ChOH a DM je rozsiahla, preto je medziodborová spolupráca podstatnou súčasťou vedenia modernej antidiabetickej ale aj hepatoprotektívnej liečby.

Literatúra

1. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M et al. Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3(5): 99–107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v3.i5.99>>.
2. Blendea MC, Thompson MJ, Malkani S. Diabetes and chronic liver disease: Etiology and pitfalls in monitoring. *Clin Diabetes* 2010; 28(4): 139–144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.28.4.139>>.
3. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocr Metab* 2017; 21(2): 341–354. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/ijem.IJEM_512_16>.
4. Nascimbeni F, Aron-Wisniewsky J, Pais R et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with

non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol* 2016; 3(1): e000075. Dostupné z DOI: <<http://10.1136/bmjgast-2015-000075>>.

5. Hamed AE, Abas B, Shaltout I et al. Managing Diabetes and Liver Disease Association, Guidelines (Consensus) Development. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 3(3): 1073.
6. [European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) & European Association for the Study of Obesity (EASO)]. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59(6): 1121–1140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3902-y>>.
7. Iogna Prat L, Tsochatzis EA. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hormones* 2018; 17(2): 219–229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s42000-018-0021-9>>.
8. Sumida Y, Seko Y, Yoneda M. Japan study Group of NAFLD (JSG-NAFLD). Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2017; 47(4): 266–280. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12856>>.
9. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59(3): 1174–1197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26717>>.
10. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
11. Tacelli M, Celsa C, Magro B et al. Antidiabetic Drugs in NAFLD: The Accomplishment of Two Goals at Once? *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11(4): pii: E121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ph11040121>>.
12. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol* 2017; 16(4): 538–547. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0010.0284>>.
13. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbø HB et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853–860. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/00365520902845268>>.
14. Shields WW, Thompson KE, Grice GA et al. The Effect of Metformin and Standard Therapy versus Standard Therapy alone in Nondiabetic Patients with Insulin Resistance and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2(3): 157–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1756283X09105462>>.
15. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(5): 537–544.
16. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(5): 1082–1090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41583.x>>.
17. Iranshahy M, Rezaee R, Karimi G. Hepatoprotective activity of metformin: A new mission for an old drug? *Eur J Pharmacol* 2019; 850: 1–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.004>>.
18. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA et al. Continuation of Metformin Use After a Diagnosis of Cirrhosis Significantly Improves Survival of Patients With Diabetes. *Hepatology* 2014; 60(6): 2008–2016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.27199>>.
19. Cui J, Philo L, Nguyen P et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65(2): 369–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.021>>.
20. Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2017; 21(3): 141–150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i1.141>>.
21. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75(2): 240–244.

22. Hussain M, Majeed Babar MZ, Hussain MS et al. Vildagliptin ameliorates biochemical, metabolic and fatty changes associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Pak J Med Sci* 2016; 32(6): 1396–1401. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.12669/pjms.326.11133>>.
23. Sayari S, Neishaboori H, Jameshorani M. Combined effects of synbiotic and sitagliptin versus sitagliptin alone in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepat* 2018; 24(3): 331–338. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2018.0006>>.
24. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387(10019): 679–690. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)>.
25. Trulicity: EPAR - Product Information. European Medicines Agency. Dostupné z WWW: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trulicity#product-information-section>>
26. Cusi K, Sattar N, Garcia- Pérez LE et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med* 2018; 35(10): 1434–1439. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.13697>>.
27. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362(18): 1675–1685. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>>.
28. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther* 2014; 5(2): 355–366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-014-0089-4>>.
29. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T et al. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13098-016-0169-x>>.
30. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK et al. Effect of Empagliflozin on Liver fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1801–1808. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0165>>.
31. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Practice Guidance From American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67(1):328–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29367>>.