

# Hepatogenní diabetes

## Vztah mezi diabetem a játry

Vztah mezi onemocněním jater a diabetem je oboustranný. Diabetes mellitus 2. typu se projevuje poruchou glukozového metabolismu hlavně hyperglykemií a inzulinorezistencí. 1. typ diabetu se vyznačuje absolutním nedostatkem inzulínu a může rovněž zahrnovat jaterní dysfunkci. Ve vyspělých zemích je pravděpodobně diabetes mellitus je nejčastější příčinou chronických hepatopatií. Tato kombinace může vést až k vývoji dříve nazývané kryptogenní cirhóze (nezpůsobené alkoholem, hepatitidami či jinými jasně danými příčinami)<sup>[1]</sup>. Pacienti trpící touto formou cirhózy jsou indikováni k jaterní transplantaci na třetím místě za pacienty, kteří mají jiný původ této nemoci - (alkohol a virové hepatitidy). Do budoucna se předpokládá růst této nemoci. Platí to také opačně, výskyt diabetu u cirhotických pacientů se zhruba pohybuje mezi 30 %. Některé zdroje uvádějí až 50 %. Více než 80 % pacientů s jaterní cirhózou trpí porušenou glukozovou tolerancí<sup>[2][3]</sup>. Diabetes mellitus 2. typu má vliv na počátek chronických jaterních onemocnění a má vliv na rozvoj hepatocelulárního karcinomu. 4. nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s diabetem jsou onemocnění jater. Úmrtí na jaterní cirhózu se vyskytuje u diabetu 2. typu 2.5x častěji než u zdravé populace a u diabetiků léčených inzulínem se riziko zvyšuje téměř sedminásobně<sup>[4]</sup>. NAFLD (ztukovatění jater s metabolickou dysfunkcí) se stala jednou z nejdůležitějších nevirových příčin hepatocelulárního karcinomu a potvrzuje se, že hepatocelulární karcinom se může vyvinout i u necirhotiků. Je třeba toto tvrzení ještě potvrdit v dalších studiích. NAFLD se nazývá jaterní obdobou metabolického syndromu a má souvislost inzulinovou rezistencí a dalšími komorbiditami DM2 typu dyslipidemií, arteriální hypertenzí, NAFLD vyskytuje se ve více formách od prostého ztukovatění až nealkoholickou steatohepatitidu NASH. V posledních letech došlo k posunu v etiologii HCC, spolu s nástupem antivirové eradikační léčby HCV infekce se výrazně zvýšil výskyt počet obézních a NAFLD se stalo jednou z nejdůležitějších nevirových příčin HCCa zjišťuje se, že HCC se může vyvinout i u necirhotiků<sup>[5]</sup>. K potvrzení tohoto nepříznivého následku je však zapotřebí dlouhodobých prospektivních studií<sup>[6]</sup>.

## Energetický metabolismus jater a jeho poruchy

Základní funkcí jater je udržování vyváženého energetického metabolismu v organismu. V játrech se odehrává regulace přísunu živin, po té se živiny přeměňují, ukládají je v játrech, ale i v tukové tkáni jako zdroje pro jiné orgány. V době hladovění berou živiny z tukové tkáně a uvolňují do krve ve formě mastných kyselin) nebo je vyrábějí takzvané de novo syntetizují. Energetická rovnováha v jaterní buňce probíhá v souladu s látkovou výměnou sacharidů a lipidů. Glukóza je získávána jednak štěpením jaterního glykogenu- (glykogenolýzou), získáváním glukózy přímo z portální krve a výrobě glukózy z necukerných substrátů například z laktátu či ketolátů. Jaterní glykogen je hlavním zásobním zdrojem glukózy v organismu. Přeměna glykogenu je regulována řadou enzymů a hlavním hormonem udržení stabilního prostředí je hormon inzulín, porušení této homeostázy může mít dopad nejen na játra, ale i na celý organismus. Stav spojený s výskytem diabetu 2. typu s metabolickým syndromem, dyslipidemií, steatózou jater, nadváhou či obezitou, resp. zvýšením množství útrobního tuku se nazývá inzulinová rezistence. Vzniká hlavně ve svalové tkáni, ale hrají zde úlohu i samotná játra. Zvyšuje se plazmatická koncentrace glukózy, protože jaterní tkáň přestává reagovat na vyšší hladinu inzulínu omezením tvorby glukózy. Vzniká tak hyperinzulinemie a hyperglykemie - (buňky přestávají reagovat na inzulín a glukóza se i při vyšším vylučování inzulínu nedostává do buněk). Hlavním projevem je vysoká hladina glykemie na lačno. U diabetu 2. typu se vykytuje nejdříve hyperinzulinemie nedostatek inzulínu až v pozdějších stádiích Inzulinorezistence způsobuje zvýšení produkce VLDL a snížení HDL a vede ke zvýšení hladiny triglyceridů v krvi<sup>[7]</sup>. Do oběhu se dostává lipoproteinová částice - apolipoproteinu (Apo) B 100 - ukazatele aterogenního rizika dyslipidemie<sup>[8]</sup>. Inzulinorezistence ovlivňuje katabolismus bílkovin a následně zvyšuje produkci amoniaku, což u jaterní cirhózy by mohlo podpořit vliv jaterní encefalopatie. Zatím nejsou důkazy o souvislosti HE (hepatogenní encefalopatie) se sérovou hladinou amoniaku. Amoniak prochází hematoencefalickou bariérou (BBB) a je metabolizován v astrocytech glutamin syntetázou na glutamin, způsobuje tak otok astrocytů a přispívá k tvorbě volných radikálů tak i k mozkové dysfunkci pozorované u HE<sup>[9]</sup>. Hladina amoniaku v séru a hladina glykemie hypo či hyper nemusí být v klinické praxi předpovědí HE, znamená to, že na vznik jaterní encefalopatie u pacientů s DM se podílejí i jiné okolnosti<sup>[10]</sup>.

## Hepatogenní diabetes

Porucha řízení glukózy způsobená změnou funkce jater při jaterní cirhóze je ještě neprozkoumanou záležitostí. Studie prokázaly, že diabetes může zkreslovat výsledky související s játry.

Tento druh diabetu se vyznačuje se inzulinorezistencí a chronickou hyperinzulinemií je spojen s dysfunkcí Beta buněk pankreatu a je ovlivněn aetiologií jaterního onemocnění. Nejsou pro něj charakteristické klasické rizikové faktory jako BMI rodinná zátěž jako u klasického diabetu. Hepatogenní diabetes se liší od normálního výsledky vyšetření., na rozdíl od klasického DM2 typu se u pacientů s hepatogenním diabetem nevyskytuje nalačno hyperglykemie. Výsledky glykovaného hemoglobinu bývají v normě, ale výsledky orálního glukozového testu - OGTT bývají pozitivní. OGTT bývá nejpřesnějším screeningovým testem pro hepatogenní diabetes i přesto, že v počátku onemocnění poruchy glukozového metabolismu (FPG) mohou zůstat normální či snížené hlavně u pacientů s pokročilou cirhózou. Pro hodnocení inzulinové rezistence by byl vhodný jako prognostický faktor glykovaný hemoglobin (HbA1c), který, ale ukazuje zkreslené hodnoty při střední až těžší formě anemie. Jelikož hlavním znakem tohoto diabetu je inzulinová rezistence, bylo by vhodné u všech pacientů s potvrzenou jaterní cirhózou podstoupit screeningu DM. Pacienti s DM a LC (liver cirrhosis) jsou vystaveni vyššímu riziku komplikací. DM ovlivňuje funkci cévního řečiště a přispívá k rozvoji arteriální hypertenze a zejména plicní hypertenze<sup>[11]</sup>. Jeho vliv

na žíly, jako součást diabetické vaskulopatie není zdaleka prokázán. Hyperglykémie a zejména nestabilní hladiny glukózy přispívají ke splachnické hyperémii a zvýšenému portálnímu tlaku, což zvyšuje riziko VH (virová hepatitis.)<sup>[12][13]</sup> Výzkumy naznačily, že IR může být prediktorem jícnových varixů se 75 % senzitivitou a 80 % specificitou<sup>[14]</sup>. Přes všechny nepříznivé faktory je důležité sledování tohoto vážného onemocnění a komorbidit s ním souvisejících v důsledku snížení mortality a počtu hospitalizací<sup>[15]</sup>.

## Terapie

Je obtížná vzhledem k vysoké inzulinorezistenci a hyperinzulinemii, vzhledem k vysoké míře rizika hypoglykemie je nutná flexibilní dávka inzulínu<sup>[16]</sup>. Zatím nebyl učiněn závěr, co se týká vlivu glykemie na klinické hodnocení pacienta<sup>[17]</sup>.

## Zdroje odkazy

### Související články

- Diabetes mellitus 2. typu
- Arteriální hypertenze
- Jaterní encefalopatie
- Inzulinorezistence
- Metabolismus
- Virová hepatitis
- Játra
- Specifické druhy diabetu
- Diabetes mellitus
- Diabetes mellitus 1. typu
- Glykogenolýza
- Glukogeneze.
- Diabetes mellitus, dyslipidemie
- Steatoza
- Metabolický syndrom
- Komplikace diabetu
- Jaterní onemocnění

### Použitá literatura

1. Brůha, Radan; Dvořák, Karel a Petrtyl, Jaromír. Onemocnění jater u diabetiků. *Vnitřní lékařství*. 2013, roč. 59, č. 7, s. 546–550.
2. Torbenson M., Chen Y.-Y., Brunt E., Cummings O.W., Gottfried M., Jakate S., Liu Y.-C., Yeh M.M., Ferrell L. Glycogenic Hepatopathy: An Underrecognized Hepatic Complication of Diabetes Mellitus (Nedostatečně rozpoznaná jaterní komplikace diabetes mellitus). *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30:508-513.
3. Hudacko R.M., Sciancalepore J.P., Fyfe B.S. Diabetic Microangiopathy in the Liver (Diabetická mikroangiopatie v játrech): An Autopsy Study of Incidence and Association with Other Diabetic Complications [Pitevní studie výskytu a souvislosti s dalšími diabetickými komplikacemi]. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009;132:494-499. doi: 10.1309/AJCPQBFF42ZZXXR (<http://doi:%2010.1309/AJCPQBFF42ZZXXR>)
4. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. Cause- specific mortality in type 2 diabetes. *The Verona Diabetes Study*. *Diabetes Care* 1999; roč., 22 s. 756
5. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modelování epidemie nealkoholického ztukovatění jater ukazuje exponenciální nárůst zátěže onemocnění: Estes et al. *Hepatology*. 2018;67:123-133. doi: 10.1002/hep.2946
6. Mokán, Marián a Galajda, Peter. Primárna a sekundárna inzulinová rezistencia. *Vnitřní Léařství*. 2019, roč. 65 č. 4, s. 265.
7. Vráblík, Michal. Blízká budoucnost léčby dyslipidemie u diabetiků 2. typu. *Vnitřní lékařství*. 2016, roč. 7-8, č. 62.s.652
8. Epehrinezhad A., Zarifkar A., Namvar G., Shahbazi A., Williams R. Astrocyte Swelling in Hepatic Encephalopathy [Zvětšení astrocytů při jaterní encefalopatii]: V.: Molecular Perspective of Cytotoxic Edema (Molekulární perspektiva cytotoxického edému). *Metab. Brain. Dis.* 2020;35:559-578
9. Jepsen P., Watson H., Andersen P.K., Vilstrup H. Diabetes as a Risk Factor for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis Patients [Diabetes jako rizikový faktor jaterní encefalopatie u pacientů s cirhózou]. *J. Hepatol.* 2015;63:1133-1138.
10. Hamed A.E., Elwan N., Naguib M., Elwakil R., Esmat G., El Kassas M., Abd-Elsalam S., Moussa S. Diabetes Association with Liver Diseases (Asociace diabetu s onemocněním jater): An Overview for Clinicians. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2019;19:274-280
11. Takahashi T., Yoshihisa A., Sugimoto K., Yokokawa T., Misaka T., Kaneshiro T., Oikawa M., Kobayashi A., Nakazato K., Ishida T., et al. Associations between Diabetes Mellitus and Pulmonary Hypertension in Chronic Respiratory Disease Patients. *PLoS ONE*. 2018; 13:e0205008
12. Labenz C., Nagel M., Kremer W.M., Hilscher M., Schilling C.A., Toenges G., Kuchen R., Schattenberg J.M., Galle P.R., Wörns M.-A. Asociace mezi diabetem a jaterní encefalopatií u pacientů s cirhózou. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020;52:527-536.
13. Pugliese D., Lee S.S., Koshy A., Cerini R., Ozier Y., Lebrec D. Systemic and Splanchnic Hemodynamic Effects of Intravenous Hypertonic Glucose in Patients with Cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:643-646 (<http://Pugliese%20D.,%20Lee%20S.S.,%20Koshy%20A.,%20Cerini%20R.,%20Ozier%20Y.,%20Lebrec%20D.%20Systemic%20and%20Splanchnic%20Hemodynamic%20Effects%20of%20Intravenous%20Hypertonic%20Glucose%20in%20Patients%20with%20Cirrhosis%20Hepatology%201988;8:643-646>)

%20with%20Cirrhosis.%20Hepatology.%201988;8:643-646)

15. Dhamija E., Paul S., Kedia S. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Associated with Hepatocellular Carcinoma: An Increasing Concern. Indian J. Med. Res. 2019;149:9
16. Orsi E., Grancini V., Menini S., Aghemo A., Pugliese G. Hepatogenní diabetes: Je čas oddělit ji od diabetu 2. typu? Liver Int. 2017;37:950-96
17. Kumar R. Hepatogenní diabetes: An Underestimated Problem of Liver Cirrhosis [Podceňovaný problém jaterní cirhózy]. Indian J. Endocrinol. Metab. 2018;22:552-559.