

DIABETES MELLITUS KEZELÉSE MÁJBETEGEKBEN

Dr. Földi Ildikó⁽¹⁾, Dr. Sztanek Ferenc⁽²⁾, Dr. Papp Mária⁽¹⁾

(1) Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Nem Önálló Tanszék, Debrecen

(2) Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Nem Önálló Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A máj központi szerepet játszik a glükózhomeosztázisban. A csökkent glükóztolerancia és a diabetes mellitus gyakran észlelhető krónikus májbeteggekben. Ugyanakkor a diabetes kialakulása sok esetben megelőzi a cirrhosis megjelenését, mivel az a metabolikus szindróma részeként szintén jelen lévő nem alkoholos zsírmáj talaján alakul ki. Ezen folyamatok közös kórélettani háttere miatt fokozott figyelmet kell fordítanunk a májbeteggek szénhidrát-háztartásának zavaraira, illetve megfelelő kezeléssel egyénre szabottan, a kockázathozon arány figyelembevételével törekednünk kell a lehető legjobb kezelés megválasztására. A nem alkoholos zsírmáj előfordulási gyakorisága folyamatosan nő, az USA lakosainak 46%-át, az európai népesség 20–30%-át érinti jelenleg. A májbetegségek és a diabetes mellitus együttes megjelenése így mindennapos problémává vált, amely speciális kihívások elé állítja a gasztroenterológus és a diabetológus szakorvosokat egyaránt. A közlemény a fő patomechanizmusok felvázolásán túl a diagnosztika speciális szempontjaira is felhívja a figyelmet, valamint a jelenleg forgalomban lévő antidiabetikumok májbetegségekben való alkalmazhatóságát foglalja össze.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, krónikus májbetegségek, májcirrhosis, orális antidiabetikum, inzulin

Földi I: TREATMENT OF DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH LIVER DISEASE

SUMMARY: Liver plays a pivotal role in glucose homeostasis. Reduced glucose tolerance and diabetes mellitus can often be detected together in patients with chronic liver diseases. At the same time, diabetes frequently develops before cirrhosis as a result of non-alcoholic fatty liver disease and the part of the metabolic syndrome. Due to the pathophysiological background of these processes, special attention must be paid to carbohydrate balance disorders of patients with chronic liver diseases. Moreover, the best, individually tailored treatment option must be chosen considering the risks and benefits. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is continuously increasing and currently affects 46% of the US and 20-30% of the European population. Thus concomitant presence of chronic liver diseases and diabetes mellitus became an everyday clinical scenario, challenging both gastroenterologists and diabetologists. In the present review authors are to outline the main pathomechanisms and also aim at describing the special diagnostic aspects, as well as the administration of the currently available antidiabetics in the chronic liver diseases.

Keywords: diabetes mellitus, chronic liver diseases, liver cirrhosis, antidiabetic drugs, insulin

Magy Belorv Arch 2020; 73: 68–77.

A májnak központi szerepe van a szénhidrát-homeosztázis fenntartásában, számos kulcsfontosságú folyamat, mint például a glikogenezis, glikogenolízis, glikolízis, glükoneogenezis révén.¹ A májsejtek akut vagy krónikus károsodása a szénhidrát-anyagcsere zavarát okozhatja, míg a szénhidrátháztartás endokrin eredetű zavarai májkárosodáshoz vezethetnek. A fejlett országokban a májcirrhosis okozta morbiditás és mortalitás

évről évre nő, világszerte a 14., Közép-Európában a 4. leggyakoribb halálok. Magyarországon a májcirrhosis miatti halálozás férfiakban 103/100 000 fő/év, nőkben 32/100 000 fő/év, amely az európai országok között az első helyen áll.² Bár a vírushepatitisek kezelése során elért eredmények ezt a statisztikát javíthatják, az alkoholfogyasztás mértékében nem észlelhető csökkenő tendencia, az elhízás előfordulása is nő, ezért a króni-

Rövidítések: CLD: krónikus májbetegség (chronic liver disease); HCC: hepatocellularis carcinoma; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj betegség (non-alcoholic fatty liver disease); NASH: nem alkoholos steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis); IGT: csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance); OGTT: orális glükóztolerancia teszt

kus májbetegségek, illetve májzsugor továbbra is jelentős népegészségügyi problémát jelentenek. Különös figyelmet kell fordítanunk a májcirrrosisos betegek szénhidrátanyagcsere-zavaraira, ugyanakkor a diabeteses betegekben a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és a steatohepatitis (NASH) nagy kockázata, a következményes cirrhosis és hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásának veszélye miatt a gondozás során a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények mellett a kialakuló májbetegségekre is fel kell hívni a figyelmet. NAFLD a fejlett országokban a lakosság kb. 25–30%-át érinti, 2-es típusú diabetes esetén a betegek 70–90%-ában alakul.³ A diabetes jelenléte a krónikus májbetegségek minden formájában fokozza a kórházi kezelés szükségességét és a halálozás kockázatát.⁴ A népesség egyre nagyobb részét érintő obesitas mind a NAFLD, mind a 2-es típusú diabetes mellitus kockázati tényezője. A 2-es típusú diabetes esetén a májfibrosis is gyakoribb, a májcirrrosis kialakulásának esélye közel 2,5-szeres.⁵ Cukorbetegségben, különösen nem megfelelő glykaemiás kontroll esetén fokozott a bakteriális fertőzések kialakulásának veszélye, ezen felül a májcirrrosis szerzett immundeficiens állapotnak tekinthető a cirrhosisasszociált immundiszfunkciós szindróma (CAIDS) révén, így társulásuk különösen hajlamosíthat bakteriális fertőzések (spontán bakteriális peritonitis, húgyúti fertőzés, pneumonia) kialakulására.⁶

Cukorbetegséghez társuló májbetegségek, vagy májbetegségekhez társuló cukorbetegség?

A máj központi szerepet tölt be a szénhidrát-anyagcserében, ezért a májbetegségek és a cukorbetegség társulása esetén az etiológiai csoportosítás meglehetősen heterogén. Bizonyos esetekben a májbetegség a cukorbetegség következményeként alakul ki, máskor a májbetegség szövődményeként jelentkezik (hepatogen diabetes), míg bizonyos ritkább kórállapotokban a kettő egyszerre jelenik meg (*1. táblázat*). A hepatogen diabetes kialakulásában szerepet játszó mechanizmusokat *Elkrief és munkatársai*⁷ nyomán az *1. ábrán* foglaltuk össze.

A diabetes mellitus klinikai megjelenése és diagnózisa májcirrrosisban

Májcirrrosisban a glükózanyagcsere eltérései a csökkent glükóztoleranciától (IGT) a manifeszt diabetesig tartó skálán bárhol elhelyezkedhetnek. Egyes becslések alapján a májcirrrosisos betegeknek csak 30%-a normális glükóztoleranciájú, 30–50%-nak van IGT-je és 30%-nak diabeteze van.⁷ Krónikus májbetegségben a diabetes gyakoriságát a különböző felmérések 18–71% közöttire becsülik.⁸ Az epidemiológiai adatokat a májbetegség etiológiája (pl. HCV-fertőzés, alkoholfogyasztás) és a májkárosodás súlyossága is befolyásolja.

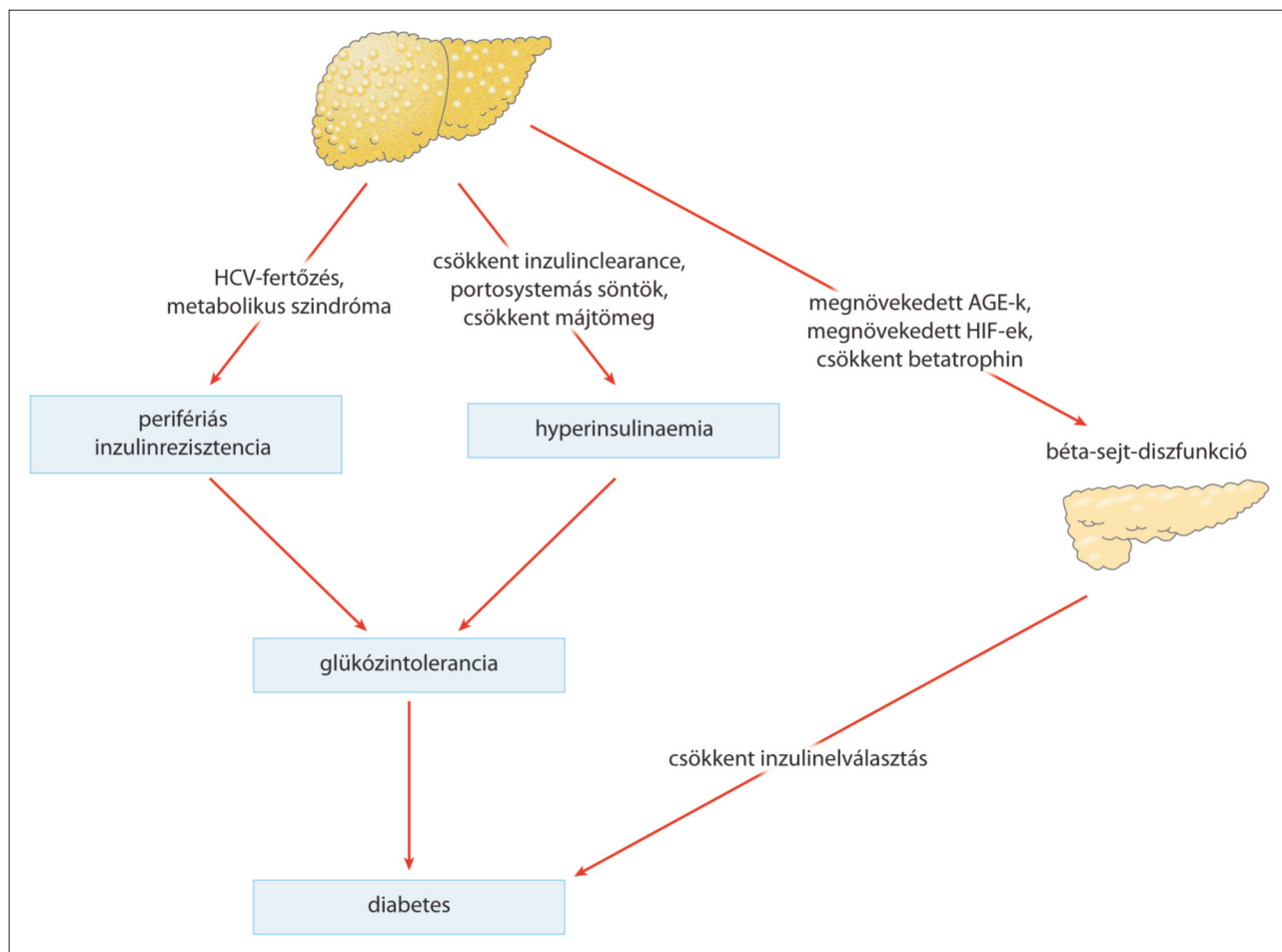
Egy másik közleményben a glükóztolerancia előfordulását a krónikus májbeteg 80%-ában, a diabetes megjelenését 50–60%-ában írták le.⁹ Májcirrrosis esetén a glükóztolerancia és a diabetes 96%-ban volt jelen. Ez sokkal gyakoribb, mint az átlagnépességben, ahol az IGT előfordulása 15%, a diabetes kb. 8%.¹⁰ A legtöbb becslés alapján a cryptogen májbetegségnek/cirrrosisnak a leggyakoribb oka, az USA-ban elvégzett májtranszplantációk második leggyakoribb etiológiai tényezője a NASH.

A diabetes diagnosztikája azonban cirrhosisos betegekben több szempont miatt sem egyszerű. Korai stádiumban az éhgyomri glükóz a manifeszt diabetesesek 23%-ában szabályos¹¹, miközben postprandialis glükózértékük 11 mmol/l feletti. Emiatt OGTT-t kell végezni a cukoranyagcsere-eltérések kimutatására.¹² A 2-es típusú diabetes és a hepatogen diabetes elkülönítése ugyanakkor gyakran nem lehetséges. Ennek ellenére a hepatogen diabetes és a 2-es típusú diabetes klinikai jellemzői eltérnek.

Egy tanulmányban 50 hepatogen diabeteses beteg közül 16%-nak volt pozitív a családi anamnézise diabetesre, 8%-uknak volt retinopathiája. 5 éves követés során nem volt szív-érrendszeri halálozás, viszont 52%-uk halt meg a cirrhosis szövődményei miatt.¹³ Ez inkább a hepatogen diabetesesekben a 2-es típusú diabetesesekhez képest észelt rövidebb diabetestartammal függhet össze, vagy azzal, hogy a mortalitás sokkal inkább a cirrhosis szövődményeitől függ.⁶

1. táblázat. A cukorbetegséghez társuló májbetegségek etiológiai csoportosítása

Májbetegség a cukorbetegség következtében jön létre	Cukorbetegség a májbetegség szövődményeként jelentkezik (hepatogen diabetes)	Májbetegség együttesen jelenik meg a cukorbetegséggel
Glikogéndepozíció	Hepatitis (HCV!)	Haemochromatosis
NAFLD és NASH	Cirrrosis (2–2,5-szeres kockázat)	Glikogéntárolási betegség
Fibrosis és cirrhosis	HCC	Autoimmun hepatitis
Biliaris betegségek, cholelithiasis, cholecystitis	Fulmináns májelégtelenség	Autoimmun biliaris betegségek
A DM kezelésének szövődményei (cholestaticus és necroinflammatoricus)	Májtranszplantációt követő (PLTDM)	



1. ábra. A diabetes mellitus kialakulásának patomechanizmusa májcirrhotikus betegekben

AGE: előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end products); HIF: hypoxia-indukált faktorok

Izolált hepatogen diabeteses betegekben a májtranszplantáció önmagában normalizálja a glükóztoleranciát és az inzulinérzékenységet, ami alátámasztja azt az elméletet, hogy a cukorbetegség a cirrhosisal függ össze. Mindamellát a korábban is diabeteses recipiensek kb. 30%-ánál a diabetes a májtranszplantáció után továbbra is jelen van. A transzplantáció előtti diabetes jelenléte azonban nemcsak a májbetegségtől, hanem egyéb tényezőktől is függ, mint pl. családi kórelőzmény, testtömegindex (BMI), életkor.¹⁴

Úgy tűnik, hogy a májbetegség oka fontos rizikófaktora a diabetes kialakulásának cirrhotikus betegekben. Gyakoribb HCV-infekcióhoz társultan és alkoholos májbetegségben, mint pl. biliaris cirrhosisban. HCV-fertőzött cirrhotikus betegekben sokkal gyakrabban észlelnek diabetest (24%), mint egyéb cirrhosis esetén (6%).¹⁵

A HbA1c és a fruktózamin mérése, a vércukor önmonitorozás (SMBG) és a folyamatos glükózmonitorozás (CGM) a hosszú távú glykaemiás kontroll biztosítása érdekében krónikus májbeteg diabetesesek számára is elérhetőek. Az SMBG (napi 4 vagy 6 pontos

mérés, kiegészítve éjszakai mérésekkel) megbízható, azonban költséghatékonysága és klinikai hasznossága nem inzulinnal kezelt betegek esetén kérdéses. CGM javasolt azokban a betegekben, akik inzulint kapnak és gyakori a hypoglykaemiájuk.¹⁶

A HbA1c a megelőző 2-3 hónap glykaemiás státuszát jelzi, és összefüggésben van a betegség szövődésével. A HbA1c azonban csak korlátozottan alkalmazható cirrhotikus betegekben a szénhidrátház tartás monitorozására, nem jelzi pontosan a glykaemiás státuszt, az esetleges gyakori hypoglykaemiák alacsonyabb HbA1c-átlagot eredményezhetnek, vérszékes komplikációk következtében kialakult krónikus anaemia esetén csökken a HbA1c szintje is. A hyperspleniához társuló rövidebb vörösvértest-élettartam jellemző cirrhosisban, ami alacsonyabb HbA1c-értékeket eredményez. Egy korábbi tanulmány igazolta, hogy a nem diabeteses cirrhotikus betegek 40%-ának a céltartomány alatti volt a HbA1c-je.¹⁷ Jellemzően a cukorbeteg csak kis részének volt emelkedett a HbA1c-je előrehaladott cirrhosis fennállása esetén. A cirrhotikus betegeknek hasonló volt a HbA1c-értékük a kontroll

(nem diabeteses) csoportéhoz, habár az éhgyomri glükóz magasabb volt a cirrhotikus betegekben.¹⁸

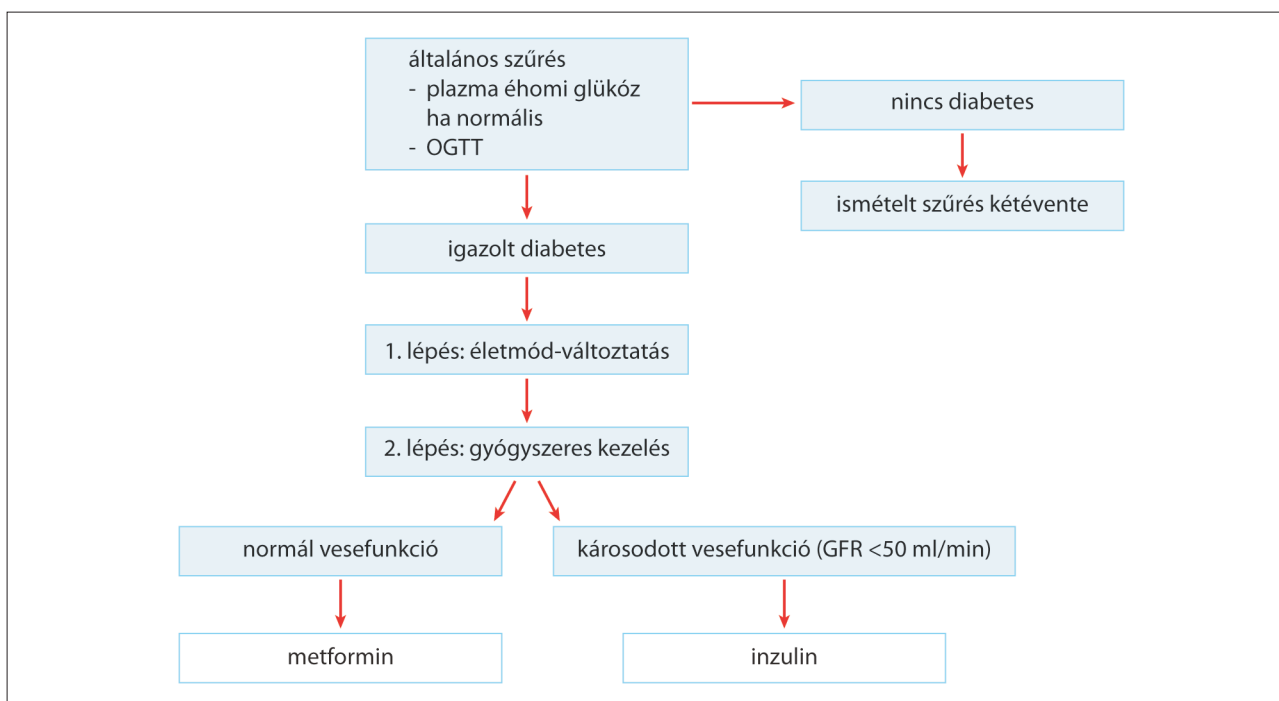
A fruktózaminmérés az elmúlt 2–4 hét glykaemiás státuszáról tájékoztat. A fruktózamin mérése hasznosabb eszköznek bizonyulhat a cirrhotikus betegek glykaemiás kontrolljának monitorozására.^{18, 19}

A diabetes mellitus kezelése májcirrhosisban

Krónikus májbetegségek és májcirrhosis esetén nem áll rendelkezésünkre részletes, konszenzuson alapuló szakmai irányelv a cukorbetegség kezelésére. Az Amerikai Diabetes Társaság és az Európai Diabetes Társaság (ADA-EASD) 2018-ban kiadott közös konszenzusa nem tartalmaz részletes terápiás útmutatást a különböző súlyosságú májkárosodás esetén.¹⁹ A Magyar Diabetes Társaság 2017-es egészségügyi szakmai irányelve úgy fogalmaz, hogy az egyes készítmények az alkalmazási előírat figyelembevételével adhatók májelégtelenségben.¹² 2016-ban jelent meg egy szakmai irányelv három európai szakmai társaság (EASL–EASD–EASO) összefogásával a NAFLD diagnosztikájáról és a terápiás lehetőségek összefoglalásáról.²⁰ 2017-ben egy indiai konszenzus az antidiabetikus kezelés választásához egy szakértői munkacsoport ajánlásait tartalmazza.²¹ 2018-ban egy olasz munkacsoport tekintette át és próbálta egységesíteni a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a világ különböző régióinak szakmai iránymutatásait.²²

Általánosságban elmondható, hogy 2-es típusú cu-

korbetegség esetén terápiás lehetőségként elsődlegesen az életmód változtatásával, a diétával és a fizikai aktivitással elért testsúlycsökkentés javasolt, az orális antidiabetikumokkal való kezelés érdemben nem különbözik a májbetegségben nem szenvedő diabeteses betegektől. A gyógyszerek alkalmazási előírásai az enyhe-közepes-súlyos májelégtelenség megfogalmazást használják, illetve legtöbbször transzaminázok (GOT, GPT) kétszeres-háromszoros emelkedésére utalnak, azonban a Child–Pugh-pontrendszert legtöbbször nem említik. Kérdéses az is, hogy ki kezelje a kompenzált májcirrhosisos cukorbetegeket? Egy amerikai felmérésben, 14 éves időszakban, három szinten vizsgálták, hogy a májbetegségben szenvedő cukorbetegeknek hogyan történik a gondozása. A megfigyelések alapján a betegek 39%-át az alapellátásban látták el, a nem specializált ellátókhoz (általános orvos vagy belgyógyász) vagy specialistaéhoz (gasztroenterológus, endokrinológus) csak a szövődményes vagy transzplantációs kivizsgálást igénylő esetek kerültek, bár az évek előrehaladtával egyre több beteg ellátásában vettek részt szakmaspecifikus orvosi teamek is.²³ Magyarországon hasonló felmérés nem készült, de valószínűleg hazánkban is a legtöbb beteg követése a családorvosi praxisokban történik. A cukorbetegség korai diagnózisa vagy akár a praediabetes stádiumának felismerése, és ezek alapján az időben megkezdett kezelés hatása a cirrhosis későbbi lefolyására egyelőre nem ismert, de feltehetőleg előnyös lehet. Irodalmi adatok utalnak arra, hogy a korán elkezdett metformin-



2. ábra. A diabetes mellitus kezelésének algoritmusja májcirrhosisos betegekben (Elkrief et al. 2016 nyomán)

OGGT: orális glükóztolerancia teszt

terápia csökkenti a HCC és a hepaticus encephalopathia kockázatát. Ez a megfigyelés is a 2-es típusú cukorbetegség szűrését és időben elkezdett kezelését támogatja cirrhotikus betegeknél.²⁴ A diabetes mellitus kezelésének májcirrhotikus betegekre vonatkozó algoritmusát a 2. ábra mutatja be.

Életmódbeli változtatások

Az életmódbeli változtatások alapja az egészséges étrend, a kalóriabevitel megszorítása és a fizikai aktivitás fokozása révén elért 7–10%-os testsúlycsökkenés, ezáltal a májenzimértékek és a szövettani eltérések is javulást mutathatnak. Az életmód változtatásának célja a perifériás inzulinérzékenység fokozása, a hyperglykaemia okozta fokozott oxidatív stressz és krónikus gyulladás mérséklése, ezáltal a májbetegség progressziójának lassítása. A jelentős fibrosissal járó cirrhotikus betegekben azonban ez már nem elegendő és sokszor nehezen kivitelezhető. A cirrhotikus betegek több mint 50%-a malnutritióban is szenved, ami a csökkentett kalóriatartalmú étrend ellenjavallata, továbbá az ascites és az oedema akadályozzák a fizikai aktivitást.

Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelési lehetőségek májbeteggekben az esetek legnagyobb részében hasonlóak a nem cirrhotikus diabeteses betegek kezelési lehetőségeivel. Csak súlyosan károsodott májműködésű betegekben változik meg a gyógyszerek metabolizmusa. Az alábbiakban hatástani csoportosítás szerint röviden bemutatjuk a rendelkezésünkre álló antidiabetikumok alkalmazási lehetőségeit májbetegségeknél.

Metformin

A legtöbb szakmai ajánlás az életmód-változtatás sikertelensége esetén elsődleges gyógyszeres terápiaként a metformint javasolja. Ugyanígy megfelelő lehet cirrhotikus betegekben is, az éhgyomri vércukorszintet hatékonyan csökkenti a máj glükózkibocsátásának gátlásával és mérsékeli az inzulinrezisztenciát is. A metformin biztonságosan alkalmazható enyhe májbetegségben, mivel a szervezetben nem metabolizálódik, változatlan formában a vesében választódik ki. Az adag megfelelő titrálása esetén legtöbbször jól tolerálható a metforminkezelés. Előrehaladott májbetegségben azonban a laktátacidózis fokozott veszélye miatt nem alkalmazható.²⁵ A súlyos laktátacidosis hátterében a cirrhotikus betegek esetén legtöbbször előrehaladott veseelégtelenség vagy akut vesekárosodás igazolódott. Ezért a legtöbb szakmai ajánlás a metformin óvatos alkalmazását hangsúlyozza közepesen súlyos májbetegség esetén, és a gyógyszer elkerülését javasolja súlyos májbetegségben. Fontos ezért a májcirrhotikus betegek azonosítása és a vesefunkció ellenőrzése a metformin indítása előtt.²⁵ A laktátacidózis szempontjából

leginkább veszélyeztetett kórállapotok, mint az alkoholizmus, a hypoxiát okozó tüdőbetegség vagy szívelégtelenség fennállásakor, a vesefunkció akut romlása esetén a metforminterápia azonnali felfüggesztése indokolt.

Számos randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztek májbiopsziával igazolt NAFLD betegekben a metforminkezelés hatásával kapcsolatban, ahol a metformin kedvező hatását igazolták a májsteatosisra és a gyulladáshoz vezető folyamatokra, a szérumban aminoszén-szulfát (ASAT) értéke (különösen a GPT) jelentősen csökkent, azonban a májfibrosis szövettani feldolgozással meghatározott mértéke változatlan maradt, valamint a NASH lefolyását sem befolyásolta a metforminterápia.^{26, 27} Több obszervációs vizsgálat felvetette, hogy a metformin alkalmazása csökkent daganatképződési és a daganatokkal összefüggő mortalitási kockázattal jár, beleértve a HCC-t is. Kimutatták, hogy a metformin folytatása frissen felismert cirrhotikus betegekben javította a túlélést.²⁸ Egy 82 beteg (cirrhosis és cukorbetegség is fennállt) adatait értékelő vizsgálatban a metformin adása mellett ritkábban alakult ki hepaticus encephalopathia (5% vs. 41%). A metformin védőhatását vetették fel a kémiai vagy virális hepatotoxinokkal szemben. Összegzésként elmondható, hogy a metformin a cukorbeteg betegek többségénél továbbra is az elsőként választandó kezelés májcirrhosisban is.

Thiazolidindionok

A thiazolidindionok inzulinszenzitizáló hatású szerek, peroxiszómaproliferációs faktor-gamma (PPAR-gamma-) agonisták, amelyek közvetlenül nem növelik az inzulin elválasztását, így gyakorlatilag nem okoznak hypoglykaemiát. Bár a thiazolidindionok mérsékelt fokú és előrehaladott májelégtelenségben kerülendőek, kezdődő cirrhosis esetén kedvező hatásúak lehetnek cukorbetegségben. A troglitazont és a rosiglitazont kivonták a piacról potenciális hepatotoxicus, valamint pangásos szívelégtelenséget és a kardiovaszkuláris halálozást fokozó hatásuk miatt. A pioglitazon a májban metabolizálódik, glükuronid- és szulfátkonjugáció révén az epével választódik ki. Négy randomizált, kontrollált tanulmány metaanalízise alapján azt találták, hogy NASH-ben a thiazolidindionok szignifikánsan javítják a steatosis és a májgyulladást, de a fibrosist nem befolyásolják. A cirrhotikus betegekben ebből a vizsgálatból kizárták.²⁹ Az ADA és az Indiai Diabetes Társaság javaslatai alapján aktív májbetegség, icterus esetén, ha a GPT a normáltartomány 2,5-szeresénél nagyobb, a pioglitazon használata kerülendő.²¹ A pioglitazon kardiovaszkuláris szempontból biztonságosnak bizonyult, azonban szívelégtelenség esetén nem adható, és Magyarországon már csak igen korlátozottan hozzáférhető, újonnan indított terápiaként már nem rendelhető.

Inzulinszekretagógok

Ebbe a csoportba a szulfanilureák (SU) és a glinidek tartoznak. A glinidek Magyarországon nem terjedtek el. A szulfanilureák a májban aktív és inaktív metabolitokká alakulnak a máj oxidatív enzimein keresztül (CYP P450). A SU-k erőteljesen kötődnek a plazmafehérjékhez, és főképp vesén keresztül ürülnek ki. Kevés vizsgálat van a szulfanilureák használatáról májbetegségekben. Az SU-k fokozzák az inzulin elválasztását, ezáltal hypoglykaemiát okozhatnak. A máj csökkent inaktivációs készsége is szerepet játszhat a gyógyszer okozta hypoglykaemiában. A SU-k hypoglykaemizáló hatásához májbeteggekben az alacsony albuminszint miatt magasabb szabad gyógyszerszint, a csökkent glükoneogenezis, valamint súlyos májbetegségben az inzulin csökkent hepaticus clearance-e is hozzájárul. Súlyos májbetegségben csökkent a glükoneogenezis, továbbá a SU-k additív hypoglykaemizáló hatást mutatnak dekompenzált májcirrhosisban, ahol a csökkent hepaticus clearance és a fokozott szekréció miatt hyperinsulinaemia észlelhető. Azokban a krónikus májbeteggekben, akikben malnutritio is észlelhető, még fokozottabb a hypoglykaemia veszélye.³⁰ Ezek alapján a SU-k alkalmazása kerülendő cirrhotikus betegekben.

Alfa-glükózidáz-gátlók

Viszonylag kis hatékonyságú szerek, az alfa-glükózidáz enzimek reverzibilis gátlói. Csökkentik a keményítő, a dextrán és a diszacharidok lebontását, lassítják a glükózfelszívódást, mérséklék az étkezés utáni vércukorszint-emelkedést és a napszaki vércukorszint-ingadozást. Forgalomban levő képviselőjük az akarbóz, amelynek lipidcsökkentő és kedvező kardiovaszkuláris hatásait igazolták, viszont gyakori emésztőrendszeri mellékhatásai (görcsök, flatulencia, hasmenés) korlátozzák alkalmazhatóságát. Alacsony szisztémás biohasznosulás is jellemzi.³¹ Csak a gyomor-bél rendszerben metabolizálódik, ezért felvetődik alkalmazása májbetegségekben is.²⁵ Mivel nem szívódik fel a vékonybélből, jól tolerálható és nem toxikus a máj számára. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az akarbóz biztonságosan alkalmazható krónikus májbetegségben szenvedő cukorbeteggekben, alkoholos cirrhosisban, nem dekompenzált cirrhosisban, illetve enyhe encephalopathiában is.^{32, 33} Az akarbóz ígéretes terápiás lehetőségnek tűnt NASH-ben is³⁴, azonban előrehaladott májcirrhosisban a glükózfelszívódás lassulásával is összefüggően kialakuló vékonybél-dysbacteriosis az ammónia fokozott termelődését és hepaticus encephalopathiát okozhat az akarbóz szedése mellett, valamint főleg nőkben gyakran okoz enyhe, dózisfüggő, átmeneti GPT-emelkedést, ami a gyógyszer kihagyása után reverzibilis. Ritkán súlyosabb májbetegséget is okozhat. Az akarbóz fokozatosan kiszorult a 2-es típusú cukorbetegség terápiás palettájáról az újabb antidiabetikumok megjelenésével.

DPP-4-gátlók és GLP-1-agonisták

Az inkretin rendszeren ható gyógyszerek a glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1) hormonhatásának kihasználásával mérsékelik a vércukorszintet, a hormon lebontását végző dipeptidil-peptidáz enzim-4 gátlásának (DPP-4 gátlók, inkretinhatás-fokozók) vagy a GLP-1 farmakológiai analógiája (GLP-1-mimetikumok) révén. Az inzulinelválasztást glükózdependens módon fokozzák, ezért nem okoznak hypoglykaemiát és béta-sejt-depléciót, csökkentik a glukagon termelését is, fokozzák a jóllakottságérzetet specifikus központi idegrendszeri receptorokon hatva, a táplálékfelvétel is csökken és a testsúly is kedvezően alakul.

DPP4-gátlók

A DPP4-gátlók közül Magyarországon a sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, vildagliptin és az alogliptin elérhető, metforminnal kombinált formában is. A napi egyszeri vagy kétszeri adagban adott orális készítmények jól tolerálhatók, gyakorlatilag nem okoznak hypoglykaemiát, nem járnak súlynövekedéssel. Alkalmazásuk során gyakoribb mellékhatásként gyomor-bél rendszeri tünetek, émelygés és hányinger fordulhat elő, valamint fokozott elővigyázatosság szükséges, ha hasnyálmirigy-gyulladás vagy pancreasdaganat szerepel a beteg kórelőzményében (ilyen esetekben a gyógyszer az alkalmazási előírásuk szerint nem adható).

A sitagliptin és vildagliptin főleg a vesén keresztül, aktív tubularis szekrécióval választódnak ki. A linagliptin 80%-ban az enterohepaticus körforgásban vesz részt, így akár végstádiumú veseelégtelenségben is adható. A saxagliptin elsődlegesen a májban, a CYP3A4/5 enzimeken keresztül metabolizálódik, majd a vesében és májon keresztül választódik ki. A preklinika vizsgálatok során azt találták, hogy a DPP4-gátlók csökkenthetik a májzsírosodást, ez a hatás az anyagcsere-paraméterek általános javulásának a következménye lehet, függetlenül a testsúlyvesztéstől és a májsejtekre kifejtett közvetlen hatástól. Az utóbbi években befejezett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok azonban a sitagliptin esetén neutrális hatást, a vildagliptin esetén csak kétséges jelentőségű javulást igazoltak a máj steatosisára és a NASH progressziójára.^{35, 36} A linagliptin és a saxagliptin esetén nem áll rendelkezésünkre a májzsírosodás és fibrosis szempontjából kedvező kimenetelt igazoló humán vizsgálati eredmény. A sitagliptin, a saxagliptin és a linagliptin esetén nem szükséges dózismódosítás májbeteggekben. A vildagliptin az alkalmazási előírás alapján nem adható, ha több mint 3-szoros GPT-emelkedés észlelhető. A DPP4-gátlók dózismódosítás nélkül alkalmazhatók Child-Pugh A és B stádiumban, azonban C stádiumban ellenjavallottak.²¹

GLP-1-agonisták

A GLP-1-mimetikumok jelenleg kereskedelmi forgalomban elérhető képviselői subcutan adható készítmények, jelentős a testsúlycsökkentő és a béta-sejteket kímélő hatásuk, hypoglykaemiát nem okoznak, pancreatitis szempontjából is biztonságosnak tűnnek, valamint az újonnan kialakuló hasnyálmirigy-daganat és pajzsmirigy-carcinoma gyakoribb előfordulása sem igazolódott. Gyakoribb mellékhatásként gyomor-bél rendszeri tünetek, émelygés és hányinger, valamint nasopharyngitis fordulhat elő. Az elérhető készítmények (exenatid, lixisenatid, liraglutid, dulaglutid és semaglutid) elsődlegesen nem a májon keresztül metabolizálódnak. Az exenatid részben a vesén keresztül választódik ki, a liraglutid és dulaglutid az általános fehérjelebontási útvonalakon az alkotó aminosavakká metabolizálódnak. Az utóbbi években megjelent klinikai tanulmányok alapján a GLP-1-agonisták hatékonyan tudják csökkenteni a máj steatosisát és a fibrosis progresszióját 2-es típusú cukorbetegségben.

A legtöbb klinikai adat a GLP-1-agonisták kedvező hatásáról NAFLD-ban a liraglutiddal áll rendelkezésünkre. 2012-ben egy japán munkacsoport vizsgálta a liraglutid hatékonyságát NAFLD-ben, és nem csupán a vércukorszint javulását és a testsúly csökkenését, hanem a májgyulladás és fibrosis mérséklődését is tapasztalták.³⁷ A LEAN vizsgálatban a NASH javulását, a fibrosis progressziójának mérséklődését igazolták májbiopsziával cukorbetegségben.³⁸ Egy másik vizsgálatban a liraglutid kifejezetten csökkentette a máj zsírtartalmát és a májenzim-szinteket a metforminhoz és a gliclazidhoz képest,³⁹ ahogy a szitagliptinhez és glargin inzulinhoz képest is.³⁵

A lixisenatid hatására túlsúlyos és elhízott 2-es típusú cukorbetegségben, a placebohoz és a standard terápiához hasonlóan, nagyobb arányban normalizálódott a GPT szintje.⁴⁰ Exenatiddal kezelt cukorbeteg ultrahangos követése során jelentősen csökkent a máj zsírtartalma az inzulinkezeléshez képest, kedvező hatást fejtett ki a májenzimértékekre és a visceralis zsírtömegre 2-es típusú cukorbetegségben.⁴¹ A heti egyszeri adagolású dulaglutid esetén az AWARD program post hoc elemzése igazolta a 6 hónapos kezelést követően a májenzimek (GOT, GPT és GGT) szignifikáns javulását, és arra következtettek, hogy ezáltal a dulaglutid a máj zsírosodására is kedvező hatást fejt ki.⁴² A szintén heti egyszeri semaglutid esetén szignifikánsan csökkent a GPT és a hsCRP szintje elhízott és/vagy 2-es típusú cukorbetegség esetén.⁴³ Az exenatid, a lixisenatid, a dulaglutid esetén májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Liraglutid esetén az enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekben nem szükséges az adag módosítása, azonban súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott az alkalmazása. A semaglutid alkalmazásakor májkárosodás esetén dózismódosításra nincs szükség, azonban súlyos májkárosodásban kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

SGLT-2-gátlók

Az SGLT-2-gátlók (Magyarországon elérhető a dapagliflozin, az empagliflozin és az ertugliflozin) az inzulin elválasztásától független mechanizmussal hatnak. A vese proximális tubulusokban elhelyezkedő Na-glükóz-kotranszporter (SGLT-2) reverzibilis gátlása révén fokozzák a glycosuriát. Az inzulinhatástól és inzulin-szekréciótól független hatásuk révén a 2-es típusú diabetes mellitus korai és késői stádiumában is kellően hatékonyak. A cukorürülés okozta ozmotikus diuresis és nátriumkiválasztás miatt csökken az oedemakészség, és vérnyomáscsökkentő hatásuk is kedvező, a testsúlykontrollban is szerepet játszanak, döntően a visceralis zsírszövet csökkenése révén. A gliflozinok glükuronidizálódnak a májban, majd részben a széklettel és részben a vesén keresztül választódnak ki. A GLP-1-agonistákhoz hasonlóan az SGLT-2-gátlók is kedvező hatást fejtenek ki a zsírmáj és fibrosis progressziójára 2-es típusú cukorbetegségben.

Randomizált, kontrollált vizsgálatban, tranziens elasztográfia alkalmazásával igazolódott a dapagliflozin kedvező hatása a máj steatosisára és fibrosisára diabeteses betegekben.⁴⁴ Az EFFECT-II vizsgálatban dapagliflozin és az omega-3-zsírsavak adása együttesen szignifikánsan csökkentették a máj zsírtartalmát, és a dapagliflozin a májenzimértékekre és a gyulladáshoz kapcsolódó markerekre is kedvező hatást fejtett ki.⁴⁵ Empagliflozin alkalmazása során MRI-vel igazolták a máj zsírtartalmának jelentős csökkenését és a májenzimek javulását NAFLD-ban 2-es típusú cukorbetegségben.⁴⁶ Az EMPAREG OUTCOME vizsgálat utólagos elemzésével kimutatták a GPT jelentősebb csökkenését a GOT-hoz képest, amely a NAFLD javulására utalhatott, és a GPT csökkenése független volt a testsúly és a HbA1c változásától.⁴⁷ Randomizált, kontrollált vizsgálatban igazolódott a canagliflozin a placebohoz és szitagliptinkezeléshez képest szignifikánsan kedvezőbb hatása a májenzimértékekre.⁴⁸ A canagliflozin egérmódellemel gátolta a máj elzsírosodását, késleltette a NASH és a HCC kialakulását.⁴⁹

Inzulin

A vérben keringő inzulin elsődlegesen a májban metabolizálódik, az endogén inzulin kb. 40–50%-a itt bomlik le. Májbetegségekben az inzulin tűnik a leghatékonyabb kezelésnek, a hypoglykaemia veszélye azonban fokozódik. Hyperinsulinaemia és perifériás inzulinrezisztentia gyakori és jól dokumentált szövődmény előrehaladott májfibrosisban és májcirrrosisban. Cirrhosisban a fokozott inzulin-szekréciós ráta és a jelentősen csökkent hepaticus clearance felelős a hyperinsulinaemiáért. Továbbá, az inzulinigény változhat dekompenzált májcirrrosisban, csökkenhet a glukoneogenezis kapacitása és a inzulin csökkenett lebontása miatt, de emelkedhet az inzulinrezisztencia kompenzálására. Többek között ezen ellentmondásos tényezők

miatt nehéz megjósolni a napi szükséges dózist, ha exogén inzulin szükséges. Az inzulinigény májcirrhosisos betekben a cirrhosis súlyosságától függően is változik.^{25, 31}

Kompenzált cirrhosisos betekben az inzulinigény jelentős, mivel az inzulinrezisztencia a meghatározó tényező. Dekompenzált betegnél az inzulin hepaticus metabolizmusa lassul, ami csökkenti az inzulinigényt. Ezért a hospitalizáció az inzulinkezelés elindításakor indokolt lehet, mert szoros vércukor-monitorozással a hypoglykaemia veszélyét mérsékelhetjük. A nem szelektív béta-receptor-blokkolók széles körben használatosak a májcirrhosisos betegek varixvérzésének megelőzésére. Inzulinnal kezelt diabeteses betegekben, akik nem szelektív béta-receptor-blokkolót is kapnak, a hypoglykaemia tünetesegebb lehet, illetve súlyosabb fokú tudatzavarhoz vezethet anélkül, hogy figyelmeztető jel lenne. Továbbá, a hypoglykaemiát kiválthatja a β -adrenerg-válasz, mivel a β 2-adrenerg-receptorok stimulálják a glikogenezist és a glukagon felszabadulását a hasnyálmirigyből. A béta-receptor-blokkolót használó és nem használó cirrhosisos cukorbetegek összehasonlításával azt találták, hogy a béta-receptor-blokkolók használata nem növelte a hypoglykaemiás epizódok számát és súlyosságát.⁵⁰ Ezért a nem szelektív béta-receptor-blokkolók sem kontraindikáltak az inzulinnal kezelt diabeteses betegekben.

Az inzulin első vonalbeli szer a diabetes kezelésére

májcirrhosisban és krónikus májbetegségekben. A hypoglykaemia kockázata miatt az ultrarövid hatású inzulinok részesítendőek előnyben. Az analóg gyors hatású inzulinok a legtöbb betegnél a humán inzulinoknál jobb glykaemiás kontrollt tudnak biztosítani, miközben a hypoglykaemia rizikója (különösen az éjszakai és a súlyos hypoglykaemiák) jelentősen kisebb. Az inzulinkezelés bármilyen súlyosságú májbetegségben alkalmazható, bár a klinikai vizsgálatokat krónikus májbetegségben szenvedő cukorbetegre tervezték.²⁵ Az ADA/EASD közös konszenzus inzulinkezelés során dóziscsökkentést, szoros vércukor-monitorozást és gyakori dózismódosítást javasoltak T2DM és krónikus májbetegség együttes fennállása esetén. Dekompenzált májcirrhosisban inzulin adása javasolt.¹⁹ Az inzulin bármilyen stádiumú májbetegségben használható és nem hepatotoxicus. A klinikai vizsgálatok alapján az inzulinkészítmények nem befolyásolják a NAFLD lefolyását. Fokozott hypoglykaemiaveszély esetén az inzulinalógok alkalmazása jön szóba.²¹

Összefoglaló megjegyzések

A diabetes kezelése krónikus májbeteggekben komplex feladat, részben a károsodott máj- és/vagy vesefunkció, másrészt az orális antidiabetikumok potenciális hepatotoxicitása miatt. A diabetes rontja a cirrhosis túlélését, és gyakoribbak a szövődmények, ezért hasznos

2. táblázat. A vércukorszint-csökkentő gyógyszeres kezelések speciális szempontjai májcirrhosisos betekben

	Child A	Child B	Child C	Dózismódosítás	Fokozott óvatosságot igénylő társbetegségek/állapotok	Hepatológiai szempontok
Metformin				Max. 1500 mg/nap	Vesebetegség (GFR <50 ml/min) Hypoxia „Nagyivók”	HCC-kockázat csökken Encephalopathia mérséklődik Májtranszplantáció után is adható
Szulfanilureák				Kis dózisban alkalmazhatók	Alkoholfogyasztás	
Akarbóz				Nem szükséges		Encephalopathia
Pioglitazon				Max. 30 mg/nap	Oedema	NASH-ban előnyös
Nateglinid				Nem szükséges	Hypalbuminaemia	
DPP4-gátlók				Nem szükséges	GPT >3x ULN: vildagliptin kontraindikált	Májtranszplantáció után is adható
GLP1-agonisták				Nem szükséges		
SGLT-2-gátlók				Nem szükséges	Dehidráció Hypotensio Infekciók	
Inzulinok				Gyakori módosításra lehet szükség		

HCC: hepatocellularis carcinoma; ULN: felső határérték (upper limit of normal)
Zöld: adható; piros: nem adható

lehet a cirrhotikus betegek diabetes irányú szűrése és kezelése. Az antidiabetikus kezelés kiválasztása előtt fel kell mérni a májkárosodás súlyosságát, illetve a Child–Pugh-stádiumot meg kell határozni. A kezelésben használt fő hatástani csoportok jellemzőit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Hospitalizációt igénylő májcirrhotikus betegeknél a fluktuáló vércukorértékek kezelésére a legegyszerűbb és a legbiztonságosabb módszer az inzulin használata.

Irodalom

- Han HS, Kang G, Kim JS és mtsai:** Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med* 2016; **48**: e218.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M és mtsai:** The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; **58**: 593-608.
- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER és mtsai:** Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 8263-8276.
- Wild SH, Morling JR, McAllister DA és mtsai:** Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol* 2016; **64**: 1358-1364.
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE:** Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; **126**: 460-468.
- Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N és mtsai:** Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; **60**: 823-831.
- Elkrief L, Rautou PE, Sarin S és mtsai:** Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int* 2016; **36**: 936-948.
- Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M és mtsai:** Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; **3**: 99-107.
- Blendea M, Thompson M, Malkani S:** Diabetes and Chronic Liver Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring. *Clinical Diabetes* 2010; **28**: 139-144.
- Hickman IJ, Macdonald GA:** Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007; **120**: 829-834.
- Nishida T, Tsuji S, Tsujii M és mtsai:** Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 70-75.
- Államtitkárság EEMEF:** Egészségügyi szakmai irányelv –A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. *Diabetologica Hungarica* 2017.
- Holstein A, Hinze S, Thiessen E és mtsai:** Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; **17**: 677-681.
- Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H és mtsai:** Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2009; **15** (Suppl 2): S79-82.
- Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH és mtsai:** Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000; **32**: 209-217.
- Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM:** Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; **5**: 39.
- Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R és mtsai:** Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol* 2004; **10**: 2284-2286.
- Trenti T, Cristani A, Cioni G és mtsai:** Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. *Ric Clin Lab* 1990; **20**: 261-267.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J és mtsai:** 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**: 2461-2498.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.** *J Hepatol* 2016; **64**: 1388-1402.
- Gangopadhyay KK, Singh P:** Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; **21**: 341-354.
- Leoni S, Tovoli F, Napoli L és mtsai:** Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018; **24**: 3361-3373.
- Liu TL, Barritt AI, Weinberger M és mtsai:** Who Treats Patients with Diabetes and Compensated Cirrhosis. *PLoS One* 2016; **11**: e0165574.
- Iranshahy M, Rezaee R, Karimi G:** Hepatoprotective activity of metformin: A new mission for an old drug? *Eur J Pharmacol* 2019; **850**: 1-7.
- Abd Elkhalek AE, Abas B, Shaltout I és mtsai:** Managing Diabetes and Liver Disease Association, Guidelines (Consensus) Development. *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2015; **3**: 1073.
- Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB és mtsai:** Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 853-860.
- Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M és mtsai:** Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; **22**: 18-23.
- Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA és mtsai:** Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014; **60**: 2008-2016.
- Boettcher E, Csako G, Pucino F és mtsai:** Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 66-75.
- Kalra S, Aamir AH, Raza A és mtsai:** Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; **19**: 577-596.
- Scheen AJ:** Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; **10**: 839-57.
- Gentile S, Turco S, Guarino G és mtsai:** Effect of treatment

- with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 2001; **3**: 33-40.
33. **Gentile S, Guarino G, Romano M és mtsai:** A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; **3**: 184-91.
 34. **Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H:** Acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Med Hypotheses* 2005; **65**: 377-379.
 35. **Yan J, Yao B, Kuang H és mtsai:** Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; **69**: 2414-2426.
 36. **Deng XL, Ma R, Zhu HX és mtsai:** Short article: A randomized-controlled study of sitagliptin for treating diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; **29**: 297-301.
 37. **Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M és mtsai:** The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal* 2012; **2012**: 496453.
 38. **Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP és mtsai:** Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; **387**: 679-690.
 39. **Feng W, Gao C, Bi Y és mtsai:** Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes* 2017; **9**: 800-809.
 40. **Gluud LL, Knop FK, Vilsboll T:** Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open* 2014; **4**: e005325.
 41. **Liu L, Yan H, Xia M és mtsai:** Efficacy of exenatide and insulin glargine on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020: e3292.
 42. **Cusi K, Sattar N, Garcia-Perez LE és mtsai:** 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**: 1434-1439.
 43. **Newsome P, Francque S, Harrison S és mtsai:** Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; **50**: 193-203.
 44. **Shimizu M, Suzuki K, Kato K és mtsai:** Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019; **21**: 285-292.
 45. **Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA és mtsai:** Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018; **61**: 1923-1934.
 46. **Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK és mtsai:** 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**: 1801-1808.
 47. **Sattar N, Fitchett D, Hantel S és mtsai:** Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Diabetologia* 2018; **61**: 2155-2163.
 48. **Leiter LA, Forst T, Polidori D és mtsai:** Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016; **42**: 25-32.
 49. **Shiba K, Tsuchiya K, Komiya C és mtsai:** Canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, attenuates the development of hepatocellular carcinoma in a mouse model of human NASH. *Sci Rep* 2018; **8**: 2362.
 50. **Barnett AH, Leslie D, Watkins PJ:** Can insulin-treated diabetics be given beta-adrenergic blocking drugs? *Br Med J* 1980; **280**: 976-978.

Levelezési cím: Dr. Földi Ildikó
 Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet B épület, Gasztroenterológiai Nem Önálló Tanszék
 4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.
 telefonszám: +36 (30) 548-5820
 e-mail: foldi.ildiko@med.unideb.hu