

Poremećaji glukoregulacije u cirozi

Novak, Rafaela

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:062249>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Rafaela Novak

Poremećaji glukoregulacije u cirozi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom prof.dr.sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

BMI indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

CTP (A, B, C) Child-Turcotte-Pugh

EDTA etilendiamintetraoctena kiselina

GLUT-2 prijenosnik glukoze 2 (engl. *Glucose Transporter 2*)

GUK glukoza u krvi

HbA1c glikirani hemoglobin

HCC hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*)

HDL lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

HOMA-IRI homeostatski model procjene indeksa inzulinske rezistencije (engl. *homeostatic model assessment for insulin resistance index*)

INR internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*)

IR inzulinska rezistencija

IRI indeks rezistencije inzulina

JC jetrena ciroza

LDL lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

MELD model za završni stadij jetrene bolesti (engl. *Model for End-stage Liver Disease*)

NAFLD nealkoholna masna bolest jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease*)

OGTT oralni test opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*)

PV protrombinsko vrijeme

SD standardna devijacija

TG trigliceridi

TGF- β transformirajući čimbenik rasta beta (engl. *transforming growth factor beta*)

TJ transplantacija jetre

TNF- α čimbenik nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

KAZALO

1. UVOD	1
1.1. CIROZA JETRE	1
1.2. JETRENA REGULACIJA GLUKOZE	2
1.3. POREMEĆAJI GLUKOREGULACIJE U CIROZI	3
2. HIPOTEZA	6
3. CILJEVI RADA	7
4. ISPITANICI I METODE	8
4.1. ISPITANICI.....	8
4.2. PROTOKOL ISTRAŽIVANJA.....	8
4.3. ANALITIČKE METODE	11
4.4. STATISTIČKE METODE	11
5. REZULTATI	12
5.1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA.....	12
5.2. KARAKTERISTIKE JETRENE BOLESTI	12
5.3. METABOLIČKI PARAMETRI.....	13
5.4 RAZLIKE IZMEĐU SKUPINA	13
6. RASPRAVA	17
7. ZAKLJUČCI	21
8. ZAHVALE	22
9. LITERATURA	23
10. ŽIVOTOPIS	28

SAŽETAK

Poremećaji glukoregulacije u cirozi, Rafaela Novak

Uvod: Poremećaj glukoregulacije jedna je od brojnih komplikacija ciroze jetre. Disregulacija glukoze može varirati od intolerancije glukoze do manifestnog hepatogenog diabetesa, a stadij jetrene bolesti može utjecati na težinu metaboličkog poremećaja. Cilj ovog rada jest utvrditi učestalost i opsežnost poremećaja glukoregulacije u osoba s alkoholnom cirozom jetre prema težini jetrene bolesti.

Metode: U istraživanje uključeno je 73 odrasla bolesnika s alkoholnom cirozom jetre bez prethodne šećerne bolesti. Bolesnici su stratificirani u dvije grupe prema težini jetrene bolesti, Child-Turcotte-Pugh (CTP) stadiji A+B te CTP stadij C te su analizirane razlike u metaboličkim faktorima (glukozi u serumu, inzulinu, inzulinskoj rezistenciji, leptinu, adiponektinu, lipidnom profilu).

Rezultati: Od 73 bolesnika 29 (39,7%) ih se nalazilo u CTP A+B skupini te 44 (60,3%) u CTP C skupini. Većina (78,1%) bolesnika imalo je inzulinsku rezistenciju. Skupine CTP A+B i CTP C se međusobno nisu razlikovale prema vrijednostima glikemije, inzulina, C-peptida i inzulinske rezistencije. Bolesnici u CTP C skupini imali su značajno niže vrijednosti HbA1c ($p=0,003$), više vrijednosti leptina ($p=0,022$) i adiponektina ($0,003$) u odnosu na CTP A+B. Vrijednosti leptina pozitivno su korelirale sa inzulinom ($p<0,001$) i inzulinskom rezistencijom ($p=0,003$). Skupina CTP-C imala je značajno niže vrijednosti kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida u odnosu na skupinu CTP A+B.

Zaključak: Metabolički poremećaji su česta pojava u uznapredovaloj bolesti jetre. Inzulinska rezistencija prisutna je u većine bolesnika. Vrijednosti leptina i adiponektina u serumu povećavaju se težinom jetrene bolesti, pri čemu vrijednosti leptina pozitivno koreliraju s vrijednostima inzulinske rezistencije.

Ključne riječi: ciroza jetre; alkoholna ciroza jetre; glukoregulacija; intolerancija glukoze

SUMMARY

Disorders of glucoregulation in cirrhosis, Rafaela Novak

Introduction: Glucoregulation disorder is one of the numerous complications of liver cirrhosis. Glucose dysregulation in liver cirrhosis may vary from glucose intolerance to manifest hepatogenous diabetes, whereas the stages of liver disease may influence the severity of the metabolic disorder. The aim of this study is to determine the frequency and range of glucoregulation disorders in patients with alcoholic liver cirrhosis regarding liver disease severity.

Methods: This study included 73 patients with alcoholic liver cirrhosis, who previously didn't have diabetes mellitus. The patients were stratified into two groups regarding liver cirrhosis severity, Child-Turcotte-Pugh (CTP) stages A and B, and CTP stage C, in addition to analyzing their differences between metabolic factors (glucose, insulin, insulin resistance, leptin, adiponectin, lipid profile).

Results: Out of 73 patients, 29 (39.7%) of them were in the CTP A+B group and 44 of them were in the CTP C group. 78,1% of the patients had insulin resistance. Groups CTP A+B and CTP C didn't differ regarding glycemia, insulin, C-peptide and insulin resistance values. Patients in the CTP C group had significantly lower values of HbA1c ($p=0.003$), higher values of leptin ($p=0.022$) and adiponectin ($p=0.003$), compared to the group CTP A+B. Values of leptin also positively correlated to insulin ($p<0.001$) and insulin resistance ($p=0.003$). The group CTP C had significantly lower values of cholesterol, LDL, HDL and triglycerides, compared to the group CTP A+B.

Conclusion: Metabolic disturbances are a common finding in the advanced hepatic disease. Insulin resistance is present in most patients. Serum values of leptin and adiponectin rise with the severity of the liver disease, while values of leptin positively correlate with values of insulin resistance.

Key-words: liver cirrhosis; alcoholic liver cirrhosis, glucoregulation; glucose intolerance

1. UVOD

1.1. CIROZA JETRE

Ciroza jetre (grč. *kirrhos*, žut) predstavlja posljednji, ireverzibilni stadij kronične jetrene bolesti. To je stanje karakterizirano difuznom jetrenom fibrozom i formacijom regenerativnih nodula te može imati raznoliku etiološku podlogu. Najčešći uzroci jetrene ciroze u razvijenim zemljama su alkoholna bolest jetre i nealkoholna masna bolest jetre, dok kronični virusni hepatitis (hepatitis B virus i C virus) predstavljaju najčešće uzroke u nerazvijenim zemljama (1).

Primarni uzrok jetrene ciroze jest oštećenje hepatocita pod djelovanjem jednog ili više navedenih etioloških agensa. Oštećeni hepatociti zatim uz Kupfferove stanice sintetiziraju citokine, te time aktiviraju stelatne (Itoove) stanice u Disseovom prostoru (2). Takva aktivacija Itoovih stanica dovodi do njihove transformacije u stanice nalik miofibroblastima koje imaju sposobnost stvaranja kolagena i upalnih citokina (3). Takvim procesima započinje jetrena fibroza. Nastavkom djelovanja etiološkog agensa razvija se opsežna upala, odlaganje veziva te sinusoidalno pregrađivanje (kapilarizacija sinusoidalnih prostora), što dovodi i do dodatnog gubitka hepatocita (3). Ponavljani i poremećeni ciklusi apoptoze i regeneracije koje prolaze hepatociti, očituju se pojavom nepravilnih regenerativnih čvorića, što karakterizira jetrenu cirozu (2). U cirotičnoj jetri dolazi do stvaranja premošćujućih fibroza i nekroza, te do opsežnih mikrovaskularnih promjena koje uključuju angiogenezu, stvaranje intrahepatičkih shuntova i endotelnu disfunkciju (4). Navedene strukturalne i funkcionalne abnormalnosti rezultiraju narušenom jetrenom citoarhitektonikom i povećanim otporom u portalnom krvotoku. Ti procesi stoga rezultiraju razvojem portalne hipertenzije i reaktivnom mezenteričnom vazodilatacijom, što pak dovodi do razvoja porto-sistemskih shuntova i sindroma hiperdinamske cirkulacije (4). Uz to se dakako krajnje razvija i progresivna jetrena disfunkcija koja obuhvaća poremećen metabolizam bilirubina i žuči, poremećaje detoksikacije, poremećaj pohrane vitamina i minerala, poremećaje imunološke regulacije, te brojne poremećaje u metabolizmu proteina, masti i ugljikohidrata (5). Uz značajniju uznapredovalost jetrene ciroze razvijaju se i značajnije komplikacije poput krvarenja varikoziteta, hipertenzivne gastropatije, encefalopatije, ascitesa, hepatorenalnog i hepatopulmonarnog sindroma (2).

Među poznatim pokazateljima uznapredovalosti i mogućega smrtnog ishoda jetrene ciroze posebno se ističu Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasifikacija te sustav Model for End-stage Liver Disease (MELD). MELD bodovni sustav koristi se kao pokazatelj rizika smrtnog ishoda u periodu od tri mjeseca te se koristi za rangiranje bolesnika na listi čekanja za transplantaciju

jetre (6). Veći MELD rezultat svrstava bolesnika više na listi čekanja te ga karakterizira kao potrebitoga za što raniju transplantaciju jetre. Naime, transplantacija jetre u uznapredovalim slučajevima ciroze jetre predstavlja jedini i krajnji terapijski oblik koji vodi k njihovom izliječenju (5).

1.2. JETRENA REGULACIJA GLUKOZE

Jetra ima centralnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i aminokiselina. Jedna od važnih zadaća u sklopu metabolizma ugljikohidrata jest i regulacija glukoze u krvi. Naime, homeostaza serumske glukoze usko je regulirana u rasponu od 3.9 do 5.6 mmol/L (5). U svrhu postizanja dinamičke ravnoteže potrebno je kontinuirano usklađivanje između sistemske potrošnje glukoze, regulacije iskorištavanja egzogene te sinteze endogene glukoze. Navedeni procesi regulirani su različitim hormonima, poglavito inzulinom i glukagonom, ali i leptinom, adiponektinom, te metabolitima kao slobodnim masnim kiselinama, glicerolom, laktatom, alaninom kao i samom glukozom (7). U jetru pristižu brojni nutrijenti koje ona zatim pretvara u energetske prekursore za druga ekstrahepatalna tkiva. Sama funkcija jetre ovisi o unosu nutrijenata, dok potreba ekstrahepatalnih tkiva ovisi o razini njihove aktivnosti i samom nutritivnom statusu organizma (7). Hepatociti apsorbiraju glukozu iz portalnog krvotoka pasivno putem GLUT-2 receptora te višak pohranjuju u obliku glikogena. Dok se potrebna glukoza namiče procesima glikogenolize te glukoneogeneze i izlučuje u hepatalne vene (8). U slučaju postprandijalnog porasta glukoze u portalnom krvotoku, dolazi do porasta koncentracije inzulina te pada glukagona u krvi, što za posljedicu ima supresiju sinteze glukoze u jetri. Tada se većina glukoze u hepatocitima pohranjuje u glikogen.

Suprotno, u slučaju hipoglikemije, dolazi do porasta glukagona i pada inzulina (8). Time se aktivira pojačana sinteza glukoze u jetri, koja se stvara razgradnjom jetrenog glikogena ili glukoneogenetskim reakcijama iz najčešćih supstrata glicerola i aminokiselina. Važno je također naglasiti kako jetra predstavlja primarno mjesto ekstrakcije i degradacije aktivnog inzulina iz krvi (9).

Leptin je adipocitokin koji se primarno sintetizira u masnome tkivu, međutim manji dio produciraju i želudac te placenta (10). Leptin djeluje na leptinske receptore koji se nalaze na brojnim tkivima u organizmu, moždanom, jetrenom, bubrežnom, mišićnom, plućnom (11). Premda je prvenstveno bila poznata njegova anoreksigena uloga, u kojoj dovodi do smanjena unosa hrane i povećava potrošnju energije u organizmu, sve su poznatiji njegovi regulatorni učinci na inzulinsku osjetljivost u jetri i mišićima, kao i antilipogeni te fibrogenetski učinci na

jetru (11). Povišene razine leptina dovode do leptinske rezistencije, što se osobito nalazi kod pretilih osoba (10).

Adiponektin je drugi poznati adipocitokin koji djeluje na adiponektinske receptore, većinom eksprimirane u mišićima i jetri, na taj način dovodeći do smanjenja količine masnoga tkiva u organizmu te povećavajući inzulinsku osjetljivost (12). Također, adiponektin ima protuupalnu funkciju koju ostvaruje preko endotelnih stanica inhibicijom otpuštanja TNF- α te suprimiranjem aktivnosti makrofaga (11). Pretpostavlja se da adiponektin tako posjeduje važnu hepatoprotektivnu ulogu. Za razliku od leptina, u pretilih osoba do sada nije nađena adiponektinska rezistencija, dapače u takvih je osoba njegova koncentracija snižena (13).

1.3. POREMEĆAJI GLUKOREGULACIJE U CIROZI

Jedna od brojnih komplikacija ciroze jetre predstavlja i disregulacija glukoze.

Naime, u cirotičnoj jetri smanjeni klirens inzulina (9) te prisutstvo razvijenih portosistemnih shuntova (14) dovode do rane pojave hiperinzulinemije (15). Navedeni procesi i njihova povezanost prikazani su na slici 1.

Vrijednosti serumskog inzulina znaju čak biti više u osoba s jetrenom cirozom, nego u osoba s klasičnom šećernom bolesti neovisnoj o inzulinu (14).

Dugoročna hiperinzulinemija pak dovodi do smanjenja broja i desenzitizacije inzulinskih receptora u perifernim tkivima, što rezultira inzulinskom rezistencijom perifernih tkiva (15, 16). Inzulinska rezistencija česta je u osoba s JC i može biti povezana s povećanim rizikom mortaliteta u osoba s dekompenziranom JC, s obzirom da potencira komplikacije JC, međuostalom i portalnu hipertenziju (17,18,19). Sukladno tome, HOMA-IR indeks kojim se procjenjuje inzulinska rezistencija često je u osoba s JC povišen, kao i abnormalan nalaz testa opterećenja glukozom (OGTT) (20). Inzulinska rezistencija perifernih tkiva reaktivno dovodi do pojačanog rada beta stanica Langerhansovih otočića gušterače i dodatno pojačanog izlučivanja inzulina (15). Iz toga razloga vrijednosti C-peptida u krvi, peptida koji se izlučuje kao razgradni dio neaktivnog inzulina iz gušterače u omjeru 1:1 s inzulinom, predstavljaju pouzdaniji pokazatelj funkcije beta stanica od vrijednosti inzulina (21).

No potencirana hiperinzulinemija i smanjena glukoneogeneza u uznapredovalo cirotičnoj jetri paradoksalno dovodi do urednih nalaza GUK-a natašte (22). Isto tako, i vrijednosti HbA1c u osoba s jetrenom cirozom najčešće su uredne, što se tumači skraćenim vijekom eritrocita kao posljedica hipersplenizma (22).

U regulaciju inzulina uključena su među ostalom i dva adipocitokina, leptin i adiponektin.

Naime, hiperinzulinemija potiče pojačano lučenje leptina iz masnoga tkiva (23), koji potom suprimira izlučivanje te učinke inzulina iz gušterače (24). U JC je tako međuostalom zabilježen i značajan učinak na adipoinzularnu povratnu spregu. Stoga u slučaju hiperinzulinemije u JC dolazi do porasta serumskih vrijednosti leptina, a posljedično i do leptinske rezistencije (25). Leptin, koji je strukturno sličan proinflamatornim citokinima, do sada je također utvrđen kao čimbenik koji pridonosi fibrogenetskom procesu u sklopu ciroze jetre (26). Moguće je da tome pridonosi na način da aktivira TGF- β 1, koji aktivira stielatne stanice i predstavlja jedan od najznačajnijih profibrogenetskih citokina u jetri (26,27). Za drugi značajni adipocitokin, adiponektin za sada se pretpostavlja kako je odgovoran za inzulinsku osjetljivost i protuupalne učinke na endotelne stanice. U JC učestalo se nalaze povišene vrijednosti adiponektina, za koje se pretpostavlja da se javljaju kao reakcija na upalne fibrogenetske procese u jetri, s obzirom da adiponektin direktno inhibira otpuštanje upalnog citokina TNF- α u endotelnim stanicama (11). Odnos opisan procesa također je vidljiv na Slici 1.

Brojni znanstvenici stoga upotrebljavaju pojam "hepatogeni diabetes" za uznapredovale oblike disregulacije glukoze koji se javljaju u sklopu uznapredovale ciroze jetre (28). "Hepatogeni diabetes" moguće je definirati u pacijenata sa cirozom jetre, koji nemaju prethodno pozitivnu anamnezu i rizične faktore (visoki BMI, pozitivnu obiteljsku anamnezu i hiperlipidemiju) za razvoj šećerne bolesti neovisne o inzulinu (20). Međutim, Američko Društvo za Diabetes (*American Diabetes Association*) ne izdvaja "hepatogeni diabetes" kao posebnu vrstu šećerne bolesti. Dakako, navedene metaboličke promjene u sklopu JC mogu varirati od intolerancije glukoze do manifestnog hepatogenog diabetesa (22). Navedene promjene regulacije glukoze u sklopu ciroze češće su zabilježene u osoba sa etiličnom, viralnom te kriptogenom cirozom (29). Također je primijećeno kako je moguće "hepatogeni diabetes" ublažiti ili čak razriješiti uspješnom transplantacijom jetre (30).

Do sada se pokazalo kako se inzulinska sekrecija pogoršava paralelno s ozbiljnošću jetrene bolesti (22), dok isto tako sama šećerna bolest uz cirozu dovodi do povećane incidencije komplikacija ciroze jetre, primarno ozbiljnih infektivnih bolesti radi imunosupresije (31). Hepatogeni diabetes predstavlja dodatno i rizični faktor za razvoj posttransplantacijske šećerne bolesti, koja je udružena s povećanim mortalitetom i morbiditetom kardiovaskularnih bolesti, infekcija i akutnog odbacivanja presatka (32). Posljedično svemu je disregulacija glukoze, procijenjena na temelju OGTT-u, utvrđena i kao mogući prognostički pokazatelj za JC (33).

2. HIPOTEZA

Alkoholna bolest jetre u Hrvatskoj je česti uzrok jetrene ciroze. Među brojnim komplikacijama ciroze jetre, pojavljuju se i poremećaji glukoregulacije, pri čemu stadiji jetrene bolesti mogu imati ulogu u težini metaboličkog poremećaja.

Hipoteza ovoga rada jest da osobe s uznapredovalom alkoholnom cirozom jetre (CTP C skupina) imaju teže metaboličke poremećaje od osoba u blažim stadijima alkoholne ciroze jetre (CTP A i B skupina).

3. CILJEVI RADA

Primarni cilj ovoga rada jest utvrditi učestalost i opsežnost metaboličkog poremećaja (GUK, HbA1c, inzulin, inzulinska rezistencija, leptin, adiponektin, profila lipida) u osoba s alkoholnom cirozom jetre bez manifestne šećerne bolesti te istražiti razlike prema težini jetrene bolesti.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. ISPITANICI

Istraživanje je provedeno u obliku presječne studije u koju su bila uključena 73 bolesnika sa cirozom jetre na Kliničkoj bolnici Merkur.

Provedbu istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Merkur i Etičko poverenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Istraživanje je provedeno uz poštivanje etičkih načela i bioetičkih principa u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije (World Medical Association 2013).

Uključni kriteriji za sudionike bili su:

- Dob bolesnika jednaka ili veća od 18 godina
- Uspostavljena dijagnoza ciroze jetre etilične etiologije

Isključni kriteriji za sudionike bili su:

- Prethodno uspostavljena dijagnoza šećerne bolesti
- Vrijednosti GUK-a natašte više od 7mmol/L u trenutku obrade
- Prethodna transplantacija solidnih organa
- Odbijanje sudjelovanja u istraživanju

4.2. PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

U bolesnika koji su zadovoljili uključne kriterije za sudjelovanje u istraživanju prikupljeni su podaci iz medicinske dokumentacije, te kliničkih i laboratorijskih pretraga.

Demografski podaci prikupljeni iz medicinske dokumentacije obuhvaćali su:

- Dob ispitanika
- Spol ispitanika
- Visina, tjelesna masa i BMI ispitanika
- Obiteljsku anamnezu za šećernu bolest (prisutstvo, odsustvo bolesti ili nepoznat status)
- Klinički i laboratorijski podaci obuhvaćali su:

- Prisutnost hepatocelularnog karcinoma
- Vrijednosti koncentracije GUK-a (mmol/L), inzulina (pmol/L), C-peptida (nmol/L), leptina ($\mu\text{g/L}$) i adiponektina (mg/L) u serumu
- Vrijednosti koncentracije HbA1c (%) u punoj krvi
- Vrijednost IRI (%)
- Vrijednost koncentracije triglicerida (mmol/L), ukupnog kolesterola (mmol/L), HDL-a (mmol/L), LDL-a (mmol/L) u serumu
- Vrijednost koncentracije ukupnog bilirubina ($\mu\text{mol/L}$) i kreatinina ($\mu\text{mol/L}$) u serumu
- Vrijednosti INR-a plazme
- Vrijednosti koncentracije albumina (g/L) u serumu
- Vrijednost MELD rezultata
- Vrijednost CTP rezultata i CTP skupinu

Procjena inzulinske rezistencije u ispitanika vršila se pomoću indeksa rezistencije inzulina (IRI) koji je izračunat prema modelu za procjenu homeostaze (prema *engl. homeostasis model assessment HOMA2*) uz HOMA2 kalkulator (verzija 2.2.2, Diabetes Trials Unit, University of Oxford, <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>). Matematičkom metodom se na temelju koncentracije GUK-a i inzulina natašte procijenila funkcija beta-stanica i vrijednost indeksa rezistencije inzulina. IRI vrijednosti >1.7 smatrane su inzulinskom rezistencijom.

Alkoholna ciroza jetre i hepatocelularni karcinom (HCC) definirani su pomoću patohistološkog nalaza jetre te kliničkih pokazatelja.

Za procjenu težine jetrene ciroze korišteni su MELD i CTP bodovni sustavi. Vrijednost MELD-a prema aktualnim smjernicama (6) inicijalno se procjenjuje prema formuli: $MELD = 0.957 \times \ln(\text{kreatinin mg/dL}) + 0.378 \times \ln(\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643$. Rezultat se zaokružuje na desetu decimalu i množi sa 10. U slučaju laboratorijskih vrijednosti nižih od 1, koristi se vrijednost 1.0 te u slučaju vrijednosti kreatinina većih od 4.0 mg/dL, koristi se vrijednost 4.0. Nadalje ukoliko je inicijalni rezultat MELD-a (MELD(i)) veći od 11, vrijednost MELD-a se modificira prema formuli: $MELD = MELD(i) + 1.32 \times (137 - Na) - [0.033 \times MELD(i) \times (137 - Na)]$ U slučaju vrijednosti natrija manjih od 125mmol/L, koristi se vrijednost 125, te u slučaju većih od 137mmol/L, koristi se vrijednost 137. Finalna vrijednost MELD-a kreće se od 6 do 40 bodova, pri čemu veći rezultat ostvaruju više uznapredovali slučajevi jetrene ciroze i njima također prijete veći rizik fatalnog ishoda.

Child-Turcotte-Pugh bodovni sustav procjenjuje uznapredovalost jetrene ciroze temeljem izračun rezultata bazirana na dva klinička (ascites, encefalopatija) i tri laboratorijska parametra (ukupni bilirubin, albumin, INR) za koje se dodjeljuju različiti bodovi (Tablica 1.) Prema CTP ukupnom broj bodova bolesnici se zatim klasificiraju u tri stadija (A,B,C) prema uznapredovalosti jetrene ciroze (34,35).

Tablica 1. CTP klasifikacija

Parametar	+1bod	+2boda	+3boda
Ukupni bilirubin (µmol/L)	<34.2	34.2-51.3	>51.3
Albumin (g/L)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Ascites	nema	blagi	umjereni
Encefalopatija	nema	Stupanj 1-2	Stupanj 3-4
CTP STADIJ	A	B	C
Zbroj bodova	5-6	7-9	10-15

*Pri čemu je stupanj 1 encefalopatije obuhvaća nemir, agitiranost, tremor; stupanj 2 letargiju, vremensku dezorjentiranost, asteriksiju, ataksiju; stupanj 3 somnolentnost, stupor, prostornu dezorjentiranost, hiperaktivne reflekse i rigiditet; stupanj 4 komu, decerebraciju

Ispitanici su u ovom istraživanju sukladno CTP klasifikaciji podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina ispitanika obuhvaćala je ukupno 29 ispitanika sa CTP stadijem A i B, dok je druga skupina obuhvaćala 44 ispitanika sa CTP stadijem C.

4.3. ANALITIČKE METODE

Za potrebe analize biokemijskih laboratorijskih parametara, prikupljani su uzorci venske krvi u ispitanika koji su bili natašte te su zatim bili obrađivani u laboratoriju Kliničke bolnice Merkur (ISO 15189:2012 "*Medical laboratories - Requirements for quality and competence*"). GUK, TG, ukupni kolesterol, HDL, LDL, natrij, bilirubin, albumini i kreatinin mjereni su rutinskim laboratorijskim metodama na automatiziranoj analitičkoj platformi. INR plazme jest izveden iz protrombinskog vremena plazme koje je određeno automatiziranom koagulacijskom analizom (*Sysmex 2100i, Siemens Healthineers, Marburg, Germany*). Koncentracije inzulina i C-peptida određene su automatiziranim kemiluminiscentnim imunoesejem (*Advia Centaur XP, Siemens Healthineers, Tarrytown, NY, USA*). Dok su koncentracije adiponektina i leptina određene odobrenim enzimskim imunoesejskim metodama (*Biovendor, Czech Republic*). Vrijednost HbA1c izmjerena je u punoj krvi s dodatkom EDTA-antikoagulansa upotrebom automatiziranog turbidimetrijskog imunoeseja (*HbA1c Gen 3, Cobas Integra 400 Plus, Roche Diagnostic, Basel, Switzerland*).

4.4. STATISTIČKE METODE

U radu je korištena statistička analiza uz pomoć programskog paketa SPSS verzija 17.01. Testiranje normalnosti distribucije provedeno je uz Shapiro-Wilksov W test. Za testiranje razlika u numeričkim varijablama između ispitivanih grupa, korišten je parametrijski test (t-test, ANOVA) kod normalne distribucije, dok je u suprotnom korišten neparametrijski test (Mann-Whitney testom, Kruskal-Wallis).

Numeričke varijable normalno distribuirane potom su bile prikazane kao prosječna vrijednost uz standardnu devijaciju, odnosno kao medijan uz raspon vrijednosti u suprotnom slučaju. Testiranje razlika kategorijskih varijabli između grupa se u ovom istraživanju provodilo χ^2 -testom. Korelacije između varijabli testirane su Spearman rank testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$. Ispitivani podaci prikazani su grafički i tabelarno.

5. REZULTATI

5.1. OSNOVNE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Istraživanje je obuhvatilo 73 odrasla bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Prosječna dob u bolesnika bila je $58,63 \pm 8,6$ godina. U istraživanih bolesnika bilo je 11 (15,1%) žena te 62 (84,9%) muškarca. Prosječna vrijednost BMI u svih bolesnika bila je $27,48 \pm 4,9$ kg/m².

Svega troje bolesnika (4,1%) imalo je pozitivnu obiteljsku anamneza za šećernu bolest, a 50 bolesnika (68,5%) nisu imali šećernu bolest u obitelji, dok za 20 bolesnika (27,4%) podaci o obiteljskoj anamnezi nisu bili poznati. Prosječna vrijednosti MELD-a bila je 17 ± 6 .

5.2. KARAKTERISTIKE JETRENE BOLESTI

Distribucija bolesnika prema težini jetrene bolesti bila je sljedeća: 4 (5,5%) bolesnika nalazilo se u CTP A skupini, 25 (34,2%) u CTP B skupini te 44 (60,3%) u CTP C skupini. (Slika 2) U 15 (20,5%) bolesnika bio je dijagnosticiran i hepatocelularni karcinom.



Slika 2. Stratifikacija bolesnika prema uznapredovalosti jetrene ciroze na temelju CTP klasifikacije na skupinu A, B i C.

5.3. METABOLIČKI PARAMETRI

Srednje vrijednosti i medijani metaboličkih parametra; glukoze u serumu, HbA1c, inzulina, C-peptida, IRI-a, te adipocitokini leptin i adiponektin čitave ispitivane kohorte prikazani su u tablici 2.

Tablica 2. Metabolički parametri u svih ispitanika (n=73)

Varijabla	Prosječna vrijednost \pm SD	Medijan (minimum-maksimum)
GUK (mmo/L)	5,38 \pm 0,7	5,40 (4,00-6,75)
HbA1c (%)	4,82 \pm 0,5	4,70 (3,60-6,10)
Inzulin (pmol/L)	159,81 \pm 90,41	134,20 (18,00-427,40)
C-peptid (nmol/L)	1,22 \pm 0,82	1,00 (0,39-5,32)
IRI (%)	3,28 \pm 1,76	3,00 (0,40-9,70)
Adiponektin (mg/L)	20,59 \pm 16,39	9,09 (4,67-137,17)
Leptin (μ g/L)	12,53 \pm 12,16	16,95 (0,66-58,10)

5.4 RAZLIKE IZMEĐU SKUPINA

Bolesnici se između skupina nisu razlikovali po dobi i po BMI. Vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Osnovne karakteristike ispitanika u skupinama CTP A+B i CTP C

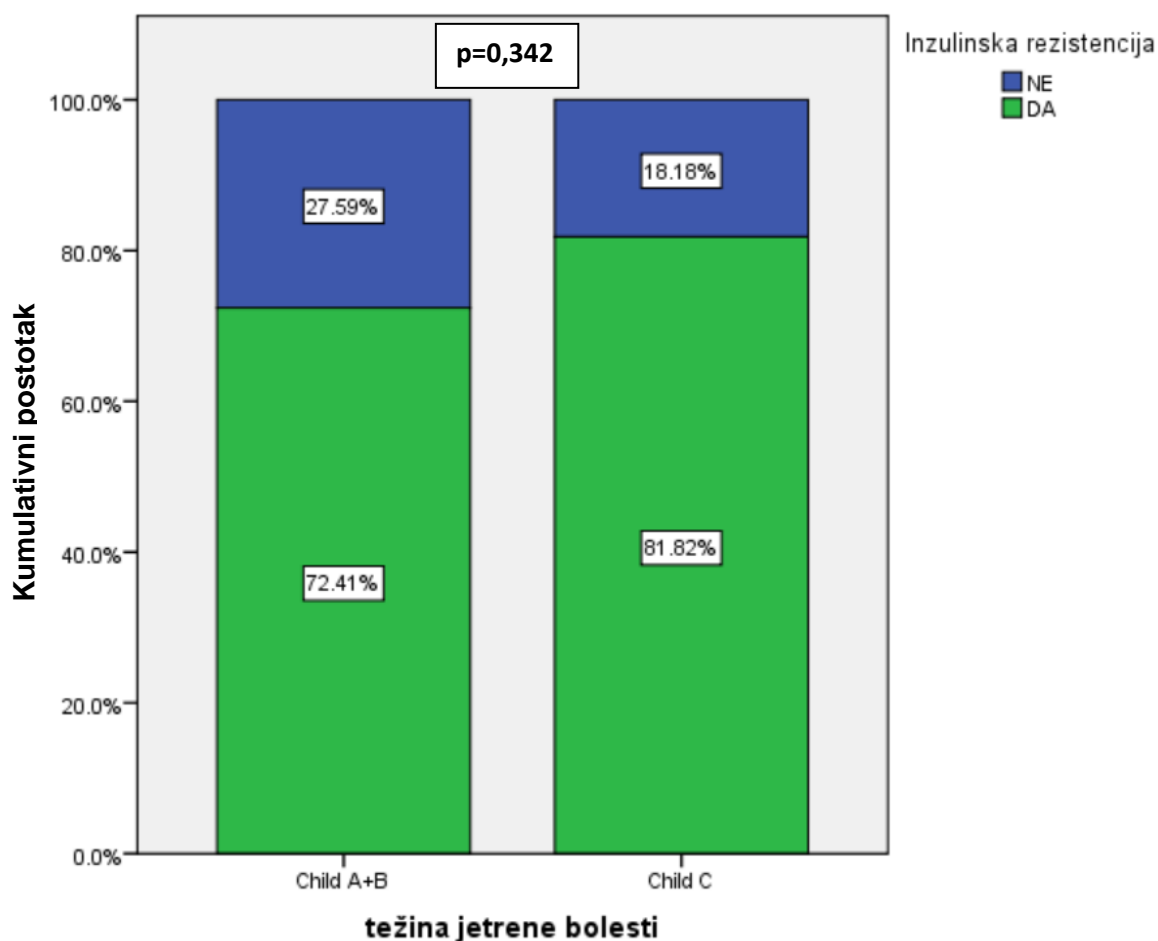
Varijabla	CTP A+B (n=29)	CTP C (n=44)	p-vrijednost
Dob (godine)	59 \pm 9	58 \pm 8	0,532
BMI (kg/m ²)	26 (21-37)	27 (16-44)	0,207

Bolesnici CTP C skupine imali su značajno niže vrijednosti albumina, bilirubina te viši INR u odnosu na CTP A+B skupinu. Statistički značajna razlika između skupina nađena je za MELD ($p < 0,001$). Skupine se međusobno nisu razlikovale u odnosu na bubrežnu funkciju. Vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Laboratorijske vrijednosti jetrene (albumini, ukupni bilirubin), bubrežne funkcije (kreatinin), te koagulacije (INR) između pojedinih skupina

Varijabla	CTP A+B (n=29)	CTP C (n=44)	p-vrijednost
Albumini (g/L)	34,70±6,70	28,20±5,10	<0,001
Ukupni bilirubin (µmol/L)	29 (7-102)	72 (11-605)	<0,001
Kreatinin (µmol/L)	72 (41-183)	77 (40-382)	0,289
INR	1,40 (1,00-1,60)	1,80 (1,20-2,90)	<0,001
MELD	13 (8-19)	19 (14-38)	<0,001

Od ukupno 73 ispitanika, njih 57 (78,1%) imalo je inzulinsku rezistenciju. Iako je nominalno veći postotak bolesnika u skupini CTP C imao utvrđenu IR, između skupina nije nađeno statistički značajne razlike ($p=0,342$), Slika 3.



Slika 3 Prevalencija inzulinske rezistencije u skupinama CTP A+B i CTP C

Skupine se međusobno nisu razlikovale prema vrijednostima glikemije, inzulina, c-peptida i IR. Bolesnici s terminalnom bolesti jetre imali su značajno niže vrijednosti HbA1c u odnosu na bolesnike u blažim stadijima bolesti (CTP A+B) ($p=0,003$). Vrijednosti leptina ($p=0,022$) i adiponektina ($p=0,003$) bile su značajno više u skupini CTP C u odnosu na CTP A+B, Vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 5.

Tablica 5. Laboratorijske vrijednosti glikemije, glikiranog hemoglobina, inzulina, C-peptida, indeksa inzulinske rezistencije, leptina i adiponektina u CTP A i B skupini te u skupini CTP C

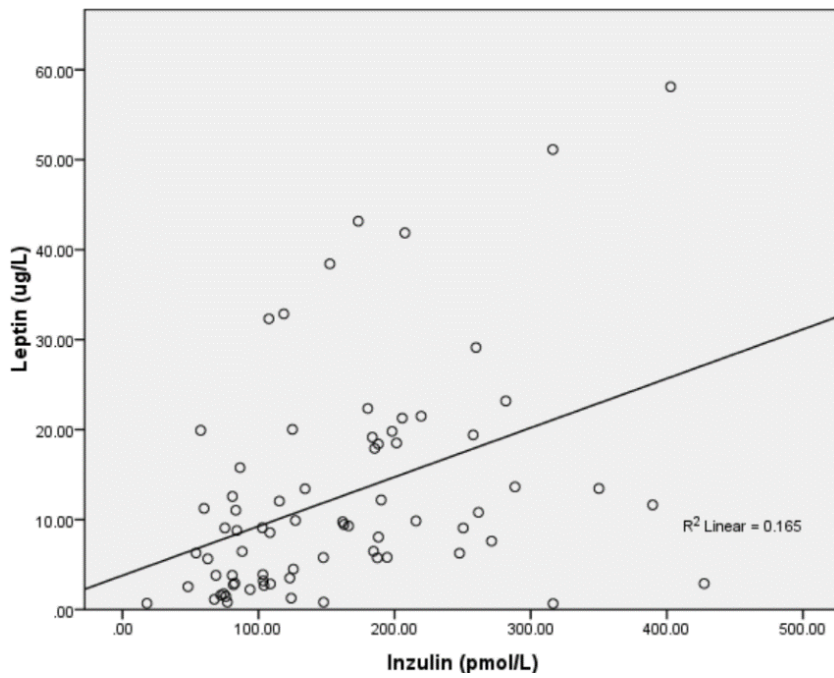
Metabolički parametar	CTP A+B (n=29)	CTP C (n=44)	p vrijednost
GUK (mmol/L)	5,47±0,75	5,32±0,65	0,365
HbA1c (%)	5,03±0,52	4,67±0,47	0,003
Inzulin (pmol/L)	134,20 (48,20-402,77)	137,45 (18,00-427,40)	0,883
C-peptid (nmol/L)	0,98 (0,45-3,91)	1,06 (0,39-5,32)	0,279
IRI (%)	3,0 (1-6,6)	2,95 (0,40-9,70)	0,843
Leptin (µg/L)	5,75 (0,66-58,10)	11,14 (0,69-51,13)	0,022
Adiponektin (mg/L)	12,92 (4,67-34,96)	21,91 (6,46-137,17)	0,003

Skupina CTP-C imala je značajno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-a, HLD-a i triglicerida, u odnosu na skupinu CTP A+B. Vrijednosti navedenih parametara prikazane su u tablici 6.

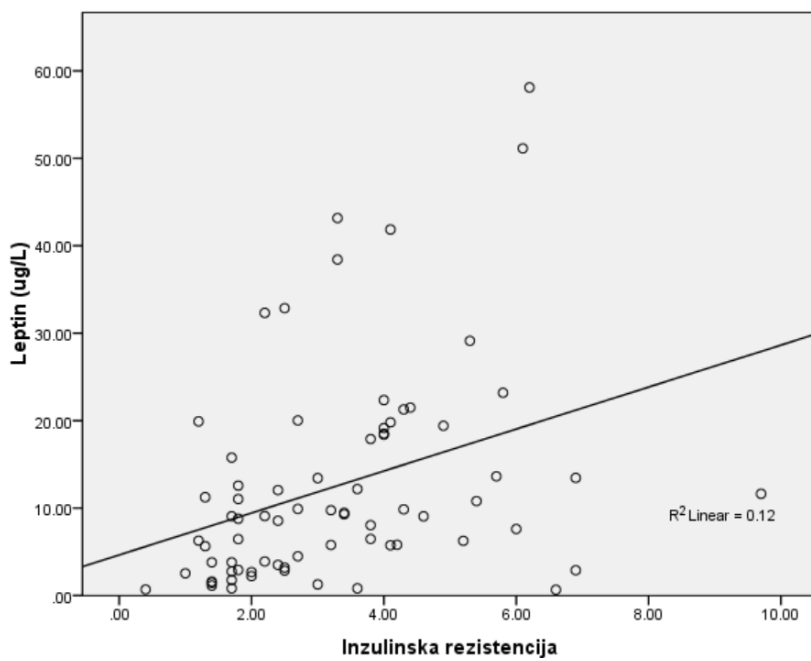
Tablica 6. Laboratorijske vrijednosti triglicerida, ukupnog kolesterola, HDL-a, LDL-a u CTP A i B skupini te u CTP C skupini

Metabolički parametar	CTP A+B (n=29)	CTP C (n=44)	p-vrijednost
TG (mmol/L)	0,91 (0,47-3,22)	0,60 (0,28-1,65)	<0,001
Ukupni kolesterol (mmol/L)	3,75 (2,10-6,60)	2,70 (0,40-8,80)	0,004
HDL (mmol/L)	1,06 (0,57-1,58)	0,82 (0,20-2,38)	0,022
LDL (mmol/L)	2,35 (0,80-5,10)	1,90 (0,20-5,90)	0,031

Vrijednosti leptina pozitivno su korelirale s inzulinom ($p<0,001$) te inzulinskom rezistencijom ($p=0,003$). Vrijednosti su grafički prikazane na slikama 4 i 5. Korelacija leptina s BMI ($p=0,760$), s glikemijom ($p=0,274$), sa C-peptidom ($p=0,093$) te korelacija adiponektina s BMI ($p=0,795$), s glikemijom (0,675), s inzulinom ($p=0,250$), sa C-peptidom ($p=0,799$) i s inzulinskom rezistencijom ($p=0,389$) nisu pokazale statistički značajne rezultate.



Slika 4 Korelacija serumskih vrijednosti leptina s inzulinom ($p < 0,001$)



Slika 5 Korelacija serumskih vrijednosti leptina s inzulinskom rezistencijom ($p = 0.003$)

6. RASPRAVA

Istraživanjem je analizirana opsežnost metaboličkih poremećaja u osoba s uznapredovalnom alkoholnom bolesti jetre bez prethodne šećerne bolesti. Metabolički poremećaji u uznapredovaloj bolesti jetre su česti, a njihov uzrok je multifaktorijalan, dok sama težina jetrene bolesti može utjecati na težinu metaboličkog poremećaja. Tako primjerice u cirozi jetre dolazi do pojave disregulacije glukoze uz pojavu hiperinzulinemije, povišene vrijednosti C-peptida i IRI (20).

Naši rezultati pokazali su visoku prevalenciju inzulinske rezistencije kod bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Više od 78% bolesnika imalo je inzulinsku rezistenciju, a medijan IRI iznosio je 3,00 (0,40-9,70). U dosadašnjim istraživanja inzulinska rezistencija u kroničnim bolestima jetre, iznosila je od 57% (36) do gotovo 100% (37). Isto tako je u istraživanju Kima i suradnika primijećeno kako inzulinska rezistencija, procijenjena HOMA-IR indeksom jest značajno izraženija u osoba s hepatogenim dijabetesom, u odnosu na osobe sa šećernom bolesti neovisnoj o inzulinu (38).

Do sada je također primijećeno kako određene etiologije jetrenih bolesti imaju veću vjerojatnost obolijevanja od šećerne bolesti, poput NAFLD-a, alkoholne ciroze te virusnih bolesti (HBV, HCV) (30). Osobe s alkoholnom cirozom jetre kao i u našem istraživanju, pod povećanim su rizikom od razvoja šećerne bolesti, ne samo radi hepatogenog razvoja periferne inzulinske rezistencije, već i radi kroničnog toksičnog utjecaja etanola na stanice pankreasa.

U našem istraživanju, stadij jetrene bolesti izražen kroz CTP stadiji, nije utjecao na učestalost niti na intenzitet inzulinske rezistencije. Naime, vrijednosti inzulinske rezistencije bile su podjednake u istraživanim skupinama. Navedeno je u skladu s istraživanjem Gracini i suradnika koji su na skupini od 170 bolesnika sa cirozom jetre pokazali kako se vrijednosti inzulina i C-peptida također ne razlikuju između CTP skupina (22). Međutim, navedeno istraživanje ukazalo je na značajne razlike u funkciji beta-stanica procijenjenoj pomoću dinamičkog testa, OGTT-a među pojedinim CTP skupinama. Glikemijska kontrola u skupinama CTP B i C, bile je značajnije pogoršana u odnosu na skupinu CTP A po čemu je CTP stadiji zapravo nezavisni predskazatelj funkcije beta stanica.

Čini se da je inzulinska rezistencija rani događaj u jetrenoj bolesti, koji se može objasniti nedostatnim klirensom inzulina uslijed oštećene funkcije hepatocita. Napredovanjem jetrene bolesti te daljnjim razvojem jetrene disfunkcije kao i pojavom portosistemskih shuntova uslijed portalne hipertenzije, dolazi do razvoja hiperinzulinemije (21,39). Inzulinska rezistencija razvija se kao posljedica desenzitacije i smanjenja broja inzulinskih receptora (primarno na mišićnom, jetrenom i masnom tkivu) zbog kronične hiperinzulinemije (16,39). Prijelaz u manifestni

dijabetes je potom prvenstveno vođen disfunkcijom beta-stanica i nemogućnošću kompenziranja inzulinske rezistencije (22). Osobe sa cirozom jetre imaju u histološkim nalazima otočića gušterače značajno veći broj proliferacija i manji broj apoptoza stanica, za razliku od osoba bez jetrene bolesti, što bi mogao biti dokaz adaptivnog kompenziranja inzulinske rezistencije (40). Nadalje istraživanja ukazuju kako je jetreno oštećenje (ciroza) jedan od važnijih uzroka hiperinzulinemije i inzulinske rezistencije budući da nakon transplantacije jetre dolazi do značajnog ili potpunog oporavka inzulinske osjetljivosti i tolerancije glukoze. (41,42).

U našem istraživanju vrijednosti HbA1c bile su niže napredovanjem stadija bolesti, što potkrepljuje druge dosadašnje rezultate (22). Naime, skraćanjem životnog vijeka eritrocita i povećanjem obrtaja eritrocita radi pojave hipersplenizma u cirozi jetre, HbA1c nije u mogućnosti adekvatno pokazivati prave vrijednosti glikemijske kontrole (43). Premda se osim glikiranog hemoglobina, kao indikator glikemijske kontrole može koristiti i glikirani albumin (omjer serumskog glikiranog albumina naspram totalnog serumskog albumina), niti on ne predstavlja pouzdano analitičko mjerilo u kroničnoj jetrenoj bolesti, obzirom na generalno sniženu sintezu albumina u kroničnoj jetrenoj bolesti (43). Stoga su u osoba s kroničnom jetrenom bolesti predlagani različiti izvedeni omjeri glikiranog hemoglobina i albumina kao mogući adekvatniji pokazatelji glikemijske kontrole, poput CLD-HbA(1C) (44).

Nadalje, u osoba sa cirozom jetre uobičajene su promjene u lipidnom profilu. Snižene vrijednosti lipoproteina, kolesterola i triglicerida čest su nalaz u JC, što je posljedica snižene jetrene sinteze lipoproteina i lipogeneze, kao i smanjene razgradnje lipoproteinskih kompleksa te regurgitacije žuči u serum (45,46).

U našem istraživanju porastom težine jetrene bolesti došlo je do značajnih promjena u profilu lipida. Bolesnici u CTP C stadiju imali su značajno snižene vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL-a, LDL-a i triglicerida. Takvi rezultati u skladu su s istraživanjem Cicognanija i suradnika, gdje su nađene progresivno niže vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL-a i LDL-a kroz skupine (47). S druge strane, Chrostek i suradnici ukazuju na važnost etiologije osnovne bolesti jetre u kontekstu promjena lipidnog profila (48). U svom istraživanju usporedivši alkoholnu i nealkoholnu cirozu jetre pokazali su da se jedino vrijednosti triglicerida mogu koristiti kao markeri ozbiljnosti alkoholne ciroze jetre. Naime, potrebno je uzeti u obzir utjecaj alkohola (etanola) na metabolizam lipida, poglavito na akumulaciju lipida u jetri, koja može utjecati na raznovrsne rezultate lipidograma u početnim stadijima JC (49). Nadalje brojna istraživanja ukazuju i na prognostički značaj hipolipidemije u JC, obzirom da je povezana s učestalijim razvojem infekcija, pothranjenosti i anemije (45). Na taj način izraženost hipolipidemije korelira s JC te isto tako može pretskazivati ishod same bolesti.

Porastom težine jetrene bolesti dolazi i do promjena u koncentraciji adipocitokina u serumu. Posljedično tomu, vrijednosti leptina u našem istraživanju bile su značajnije više u skupini CTP C, u odnosu na skupinu A+B. Podjednaki rezultati utvrđeni su i u istraživanju Bolukbasa i suradnika, gdje se CTP stadiji pokazao kao značajna determinanta serumskih vrijednosti leptina u cirozi jetre (50). Leptin je kao hormon odgovoran za povećanu potrošnju energije putem djelovanja na leptinske receptore u hipotalamusu, a k tome su danas poznati i njegovi učinci na inzulinsku osjetljivost u jetri i mišićima (11). Isto tako poznati su njegovi antilipogeni učinci koje ostvaruje u jetri. (11)

Hiperinzulinemija potiče pojačano lučenje leptina iz masnoga tkiva (23), koji potom suprimira izlučivanje te učinke inzulina iz gušterače (24). Stoga u slučaju hiperinzulinemije u cirozi jetre dolazi do porasta serumskih vrijednosti leptina, a posljedično i do leptinske rezistencije (25). Navedeno potvrđuje i naše istraživanje, u kojem su bolesnici imali povišene vrijednosti inzulina, a porast vrijednosti inzulina u serumu pozitivno je korelirao s porastom serumskog leptina. Leptin je ujedno i čimbenik koji pridonosi daljnjem fibrogenetskom procesu aktivacijom TGF- β 1 i stelatnih stanica, te predstavlja jedan od najznačajnijih profibrogenetskih faktora u jetri (26,27), čime zapravo doprinosi daljnjem pogoršanju jetrene bolesti.

Leptin se uobičajeno nalazi povišenim u pretilih osoba radi velike količine masnoga tkiva te se posljedično tomu javlja i leptinska rezistencija, kao rezultat desenzitizacije receptora na hiperleptinemiju, primarno u hipotalamusu, mišićima i jetri (51).

Leptinska rezistencija se ujedno javlja i u osoba s JC, u kojih se često nalazi hiperleptinemija (11). Naši bolesnici u CTP A+B (median BMI = 26kg/m²) te u CTP C (median BMI=27kg/m²) skupini, premda se prema BMI vrijednostima ocjenjuju kao osobe s prekomjerenom tjelesnom težinom, nije za pretpostaviti da imaju veliki udio masnoga tkiva. Naime, BMI nije pogodan pokazatelj količine masnoga tkiva, u organizmu osobe s JC, obzirom na hiperdinamičnu cirkulaciju i zadržavanje viška tekućine u organizmu. Stoga je pogodnije koristiti mjere poput stvarne mase masnoga tkiva za procjenu leptinskih vrijednosti, kada je to moguće. Hiperleptinemija u naših bolesnika posljedica je prvenstveno njihove kronične jetrene bolesti, a ne količine masnog tkiva.

Nadalje, u našem istraživanju ustvrdili smo povišene vrijednosti serumskog adiponektina porastom težine jetrene bolesti, što je u skladu s prethodnim istraživanjima koja ukazuju na pozitivnu korelaciju vrijednosti adiponektina i CTP stadija (52,53).

Adiponektin je hormon odgovoran za inzulinsku osjetljivost i protuupalne učinke na endotelne stanice. Naime, adiponektin djelovanjem na adiponektinske receptore (AdipoR1 i AdipoR2), koji se primarno nalaze u masnome tkivu, mišićima, jetri i moždanom tkivu, aktivira oksidaciju masnih kiselina te povećava unos glukoze u stanice (51). Isto tako adiponektin smanjuje samu

glukoneogenezu, akutno smanjujući serumsku koncentraciju glukoze (51). Na taj način adiponektin povećava osjetljivost na inzulin, no također smanjuje glikemiju. Sukladno tome, u osoba s pretilošću i šećernom bolesti neovisnoj o inzulinu, stanjima s oštećenom inzulinskom osjetljivošću, nalazi se hipoadiponektinemija, koja i jest prominentija s napredovanjem pretilosti (54,55). Međutim u kroničnoj jetrenoj bolesti, brojna istraživanja navode paradoksalno povećane serumske vrijednosti adiponektina (52,53,56), za koje se pretpostavlja da se javljaju kao reakcija na upalne fibrogenetske procese u jetri, s obzirom da adiponektin direktno inhibira otpuštanje upalnog citokina TNF- α u endotelnim stanicama (11).

Prema tome adipocitokini, kao regulatori metabolizma, imaju značajnu ulogu u napredovanju JC. S jedne strane leptin koji moguće pridonosi pogoršanju jetrene funkcije, a s druge strane adiponektin koji koči upalne reakcije unutar jetre.

7. ZAKLJUČCI

- Metaboličke promjene u bolesnika s cirozom jetre su česte
- Većina bolesnika s alkoholnom cirozom jetre (78%) imala je inzulinsku rezistenciju
- Vrijednosti serumskih vrijednosti inzulina, IRI-a, GUK-a i C-peptida nisu se razikovale izmađu stadija jetrene bolesti
- Bolesnici u završnom stadiju jetrene bolesti (CTP C) imali su značajno niže vrijednosti HbA1c u odnosu na bolesnike u blažim stadijima bolesti
- Bolesnici u završnom stadiju jetrene bolesti (CTP C) imali su značajno niže vrijednosti lipidograma (TG, ukupnog kolesterola, HDL, LDL) u odnosu na bolesnike u blažim stadijima bolesti
- Bolesnici u završnom stadiju jetrene bolesti (CTP C) imali su značajno više vrijednosti leptina i adiponektina u odnosu na bolesnike u blažim stadijima bolesti
- Vrijednosti serumskog leptina pozitivno koreliraju s i inzulinom tj. inzulinskom rezistencijom u osoba s alkoholnom cirozom jetre

8. ZAHVALE

Najprije bih htjela zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Anni Mrzljak na iskazanom predanom trudu, beskonačnom strpljenju i brojnim pruženim prilikama. Uistinu nisam mogla imati boljega mentora za suradnju na diplomskom radu te za stjecanje drugog širokog kliničkog i znanstvenog iskustva.

Također zahvaljujem Ivi Košuti, dr. med i dr.sc. Marijani Vučić Lovrenčić na pomoći prilikom izrade ovoga rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima Svjetlani i Marku te sestri Silviji na bezuvjetnoj podršci, a osobito tijekom trajanja mogega studija i izrade ovoga rada.

Također posebno zahvaljujem Toniju na sveopćoj podršci i ohrabrenju.

9. LITERATURA

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS: Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70:151-171.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838-851.
3. Zhou WC, Z QB, Q L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20(23):7312-7324.
4. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749-1761.
5. Anstee QM, Jones DEJ. Liver and biliary tract disease. U: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID, ur. *Davidson's principles & practice of medicine.* 22.izd. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2014.
6. Health Resources and Services Administration. Changes to OPTN Bylaws and Policies from actions at OPTN/UNOS Executive Committee Meetings July 2015-November 2015. [Internet]Organ procurement & Transplantation Network [pristupljeno 20.04.2020.] Dostupno na: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1575/policynotice_20151101.pdf Accessed 4/15/2020
7. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 12.izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
8. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger's principles of biochemistry.* 5.izd. New York: W.H. Freeman and company, 2008.
9. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin Degradation: Progress and Potential, *Endocr. Rev.* 1998;19(5): 608–624.
10. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671–680.
11. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2629-2640.
12. Beltowski J. Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9:55– 61.
13. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293–300.
14. Kawaguchi T, Taniguchi E, Ito M, Sakata M, Sumie S, Sata M. Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 99-107.

15. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: Prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology*. 1998;28,141–149.
16. Muller MJ, Willmann O, Rieger A, Fenk A, Selberg O, Lautz HU, i sur. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2033–2041.
17. Hagel S, Bruns T, Herrmann A, Stallmach A, Schmidt C. Abnormal glucose tolerance: a predictor of 30-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2011 Mar;49(3):331-334.
18. Erice E, Llop E, Berzigotti A, Abraldes JG, Conget I, Seijo S, i sur. Insulin resistance in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012;302:1458–1465.
19. Moreau R, Chagneau C, Heller J, Chevenne D, Langlet P, Deltenre P, i sur. Hemodynamic, metabolic and hormonal responses to oral glibenclamide in patients with cirrhosis receiving glucose. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 303-308.
20. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, Emmanuel Irineo González-Moreno, Villarreal-Pérez JZ, i sur. Hepatogenous diabetes: Is it a neglected condition in chronic liver disease? *World J Gastroenterol* 2016 March 14; 22(10): 2869-2874.
21. Petrides S, DeFronzo A. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J. Hepatol.* 1989; 8:107-114.
22. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, Zimbalatti D, Boselli ML, Gatti S, i sur. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease. *J. Hepatol.* 2015;63:1484–1490.
23. Flisiak R, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D. Circulating transforming growth factor beta(1) as an indicator of hepatic function impairment in liver cirrhosis. *Cytokine* 2000; 12: 677-681.
24. Borer KT. Counterregulation of insulin by leptin as key component of autonomic regulation of body weight. *World J.Diabetes* 2014, doi:10.4239/wjd.v5.i5.606. [Epub ahead of print]
25. Valentini L, Gläser S, Schuetz T, Omar A, Kasim E, Kroencke T, i sur. Serum bile acids and leptin interact with glucose metabolism in patients with liver cirrhosis. *Clinical Nutrition* 2013; 32: 122-129.

26. Marra F. Leptin and liver fibrosis. A matter of fat. *Gastroenterology* 2002, doi:10.1053/gast.2002.33369. [Epub ahead of print]
27. Bertolani C, Marra F. The role of adipokines in liver fibrosis. *Pathophysiology* 2008; 15: 91-101.
28. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Lavallo-González FJ, González-González A, Muñoz-Espinosa LE, Villarreal-Pérez JZ, I sur. Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014 June 14; 20(22): 7011-7018.
29. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 371-380.
30. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H: Hepatogenous Diabetes. Current Views of an Ancient Problem. *Ann Hepatol* 2009;8:13-20.
31. Sorrentino P, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Perrella O. Clinical presentation and prevalence of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cryptogenic cirrhosis and features of metabolic syndrome. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 381-386.
32. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case- control study. *Hepatology*. 2001;34:889-895.
33. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, i sur. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):70–75.
34. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. U: *The liver and portal hypertension*. CG Child, ur. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
35. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60(8): 646-9.
36. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967; 2: 1051-1056.
37. Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1994;2:2-18.
38. Kim MG, Choi WC. Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 524-529.

39. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998; 28: 141-149.
40. Takei K, Suda K. Study of mechanisms of pancreatic fibrosis and structural changes in liver cirrhotic patients. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1997;94:92-100 (abstract).
41. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaudo MC, Strati F, i sur. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 649-654.
42. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, i sur. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: Effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:694-703.
43. Bando Y, Kanehara H, Toya D, Tanaka N, Kasayama S, Koga M. Association of serum glycosylated albumin to haemoglobin A1C ratio with hepatic function tests in patients with chronic liver disease. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:368–372.
44. Koga M, Kasayama S, Kanehara H, Bando Y. CLD (chronic liver diseases)-HbA1C as a suitable indicator for estimation of mean plasma glucose in patients with chronic liver diseases. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81:258–262.
45. Privitera G, Spadaro L, Marchisello S, Fedele G, Purrello F. Abnormalities of Lipoprotein Levels in Liver Cirrhosis: Clinical Relevance. *Dig Dis Sci* 2018;63(1):16-26. doi: 10.1007/s10620-017-4862-x.
46. Agorastos J, Boswell C, Harry DS, McIntyre N. Plasma lipoproteins in liver disease. *Biochem Soc Trans.* 1976;4:593–596.
47. Cicognani C, Malavolti M, Marselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic viral hepatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157:792–796.
48. Chrostek L, Supronowicz L, Panasiuk A, Cylwik B, Gruszewska E, Flisiak R. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins. *Clin Exp Med.* 2014;14:417–421.
49. Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, i sur. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis.* 2014;232:99–109.

50. Bolukbas FF, Bolukbas C, Horoz M, Gumus M, Erdogan M, Zeyrek F, i sur. Child-Pugh classification dependent alterations in serum leptin levels among cirrhotic patients: A case controlled study. *BMC Gastroenterol* 2004; 4: 23. doi: 10.1186/1471-230X-4-23.
51. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta* 2013;417:80-84.
52. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W, i sur. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. *J Intern Med* 2005;258:274–280.
53. Tacke F, Wustefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, i sur. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J Hepatol* 2005;42:666-673.
54. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J i sur. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.
55. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, i sur. Plasma concentrations of a novel, adipose- specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–1599.
56. Tietge UJ, Boker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:82– 89.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1995. godine u Zagrebu, gdje sam i završila prirodoslovno-matematičku V. gimnaziju.

2014. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstrator iz Kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu, gdje sam dvije godine radila na odjelima za hematologiju te endokrinologiju pod vodstvom prof.dr.sc. Ane Planinc Peraice te dr.sc.Tomislava Buluma.

2018. godine sudjelovala sam u osnivanju Sekcije za infektologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc. Dalibora Vukelića, kojom sam predsjedala u akad. godini 2019./2020. U sklopu Sekcije sa svojim kolegama organizirala sam brojne studentske radionice i predavanja s infektološkim temama te osnovala projekt „Studenti studentima“ o važnostima cijepljenja.

Od 2018. godine djelujem kao članica studentske Udruge StEPP (Studentska ekipa prve pomoći) u organiziranju i vođenju radionica te edukacija s temama prve pomoći za laike te temama hitne izvanbolničke medicine za studente medicine.

2018. godine nagrađena sam Dekanovom nagradom za uspjeh na studiju.

2019. godine sudjelovala sam na tečaju CERTAIN (*Checklist for Early Recognition and Treatment of Acute Illness and Injury*) u Zagrebu organiziran od strane CERTAIN tima iz Mayo Klinike u Rochesteru.

Tijekom ljeta 2019. godine radila sam kao medicinska ispomoć u sportskom kampu Nerezine na Velom Lošinj.

Tijekom rujna 2019. godine provela sam stručnu praksu u UKE (Universitätsklinikum Eppendorf) kliničkom bolničkom centru u Hamburgu.

2019. godine aktivno sam sudjelovala na studentskom kongresu CROSS15 u Zagrebu s poster prezentacijom: **Novak R**, Mrzljak A: Bile cast nephropathy after liver transplantation (CR15). *Liječ Vjesn* 2019;141:48.

2019. godine aktivno sam sudjelovala na hrvatskom infektološkom kongresu CROCMID (Croatian Society for Infectious Diseases of the Croatian Medical Association) s posterom prezentacijom: **Novak R**, Popović M, Deduš A, Josipović Mraović R, Krčelić T, Novokmet A, Vranjincan M, Atelj A, Santini M, Kutleša M, Kotarski V, Baršić B, Krajinović V: Clinical characteristics and treatment outcome of patients treated in an infectious diseases intensive

care unit. CROCMID Book of abstracts; 2019 Oct 24-27; Split, Croatia. Split: CROCMID; 2019. PO15 (abstract).

2020. godine aktivno sam sudjelovala na kongresu ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) s radom: **Novak R**, Popović M, Baršić B, Santini M, Kutleša M, Krajinović V. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with sepsis treated in an infectious disease intensive care unit. ECCMID Book of abstracts; 2020 Apr 18-21; Paris, France. Paris: ECCMID;2020. PO8461 (abstract).

Koautor sam radova objavljenih u internacionalnim časopisima:

1. Mrzljak A, **Novak R**, Pandak N, Tabain I, Franusic L, Barbic Lj, Bogdanic M, Savic V, Mikulic D, Pavicic-Saric J, Stevanovic V, Vilibic-Cavlek T: Emerging and neglected zoonoses in transplant population. World J Transplant 2020;10(3): 47-63
2. Mrzljak A, Jurekovic Z, **Novak R**, Maksimovic B, Mikulic D, Galesic Ljubanovic D: Liver Graft Failure and Bile Cast Nephropathy. Korean J Gastroenterol 2020;75(3):167-171.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom te pasivno talijanskim jezikom.