

Metaboličke bolesti jetre

Špičić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:886280>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Brdek

Metaboličke bolesti jetre

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici „Merkur“, Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za gastroenterologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Anne Mrzljak, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Popis kratica:

A1AT – alfa-1 antitripsin

AGT - alanin-glioksilat aminotransferaza

ALT - alanin-aminotransferaza

AST - aspartat-aminotransferaza

FAP – familijarna amiloidotična polineuropatija

G6P – *eng.* glucose 6- phosphate

HELLP syndrome – *eng.* Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count syndrome

HFE – *eng.* High Fe

HH – *eng.* hereditary haemochromatosis

KOPB – kronična opstruktivna bolešt

NAFL – *eng.* nonalcoholic fatty liver

NAFLD – *eng.* nonalcoholic fatty liver disease

NASH – *eng.* nonalcoholic steatohepatitis

SERPINA1 – *eng.* Serpin peptidase inhibitor, clade A, member 1

TNF- α – *eng.* tumor necrosis factor α

VLDL – *eng.* Very-low-density lipoprotein

SAŽETAK

Metaboličke bolesti jetre obuhvaćaju širok spektar entiteta, kod kojih zbog poremećaja metabolizma neke tvari, dolazi do pogoršanja funkcije jetre. Najrašireniji entitet ove skupine je nealkoholna masna bolest jetre, s incidencijom u stalnom porastu, dok su neki od entiteta rijetki u općoj populaciji, poput familijarne amiloidotične polineuropatije i primarne hiperoksalurije tip 1.

Kliničke manifestacije ovih bolesti su izrazito varijabilne, te se pojedini poremećaji, poput bolesti nakupljanja glikogena tip 1a i primarne hiperoksalurije tip 1, manifestiraju još u novorođenačkoj dobi, dok se npr. Wilsonova bolest ili manjak alfa-1 antitripsina javljaju kasnije, te se ovisno o dominantnoj simptomatologiji, dijagnosticiraju dugo nakon pojave prvih simptoma.

Uz funkcionalne abnormalnosti jetre, klinička slika može uključivati i brojne ekstrahepatalne manifestacije, poput plućnog emfizema kod manjka A1AT, hiperpigmentacija i dijabetesa kod nasljedne hemokromatoze, Kayser-Fleischerovih prstenova te neuropsihijatrijskih simptoma kod Wilsonove bolesti, parestezija i mišićne slabosti kod familijarne amiloidotične polineuropatije.

Rad, uz sažeti prikaz patofizioloških mehanizama i kliničkih prezentacija ovih bolesti, iznosi izazove prilikom njihove dijagnostike i liječenja.

Ključne riječi: metaboličke bolesti jetre, nasljedna hemokromatoza, Wilsonova bolest, manjak alfa1-antitripsina, bolest nakupljanja glikogena tipa 1a, familijarna amiloidotična polineuropatija, primarna hiperoksalurija tipa 1, nealkoholna masna bolest jetre, metabolički sindrom, transplantacija jetre

SUMMARY

Metabolic liver diseases encompass a wide range of entities which, due to a disorder of metabolism of a certain substance, deteriorate liver function. The most widespread entity of this group is the nonalcoholic fatty liver disease, with an incidence in constant rise, while some of the other entities are quite rare in the general population, such as familial amyloid polyneuropathy and primary hyperoxaluria type 1.

The clinical manifestations of these diseases are highly variable and certain disorders manifest themselves already in the neonatal period, such as glycogen storage disease type 1a and primary hyperoxaluria type 1, whereas others, like Wilson's disease or alpha-1 antitrypsin deficiency, occur much later and are diagnosed long after the onset of the first symptoms, depending on the dominant symptomatology.

In addition to functional abnormalities of the liver, the clinical manifestations may include a number of extrahepatic manifestations, such as pulmonary emphysema in A1AT deficiency, hyperpigmentations and diabetes in hereditary hemochromatosis, Kayser-Fleischer rings and neuropsychiatric symptoms in Wilson's disease, paresthesia and muscle weakness in familial amyloid polyneuropathy.

This paper brings forth the challenges faced during the diagnosis and treatment of metabolic liver diseases in general, as well as a summary of the pathophysiological mechanisms and clinical presentation of these diseases.

Keywords: metabolic liver diseases, hereditary hemochromatosis, Wilson's disease, alpha1-antitrypsin deficiency, glycogen storage disease type 1a, familial amyloid polyneuropathy, primary hyperoxaluria type 1, nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, liver transplantation

1 Sadržaj

1. Uvod	1
2. Nealkoholna masna bolest jetre.....	2
2.1. Epidemiologija.....	2
2.2. Patogeneza	2
2.3. Klinička slika	3
2.4. Dijagnostika	4
2.5. Diferencijalna dijagnoza.....	4
2.6. Liječenje.....	4
3. Hemokromatoza	6
3.1. Epidemiologija.....	6
3.2. Patofiziologija	6
3.3. Klinička slika	7
3.4. Dijagnostika	8
3.5. Liječenje.....	8
4. Wilsonova bolest	10
4.1. Genetika.....	10
4.2. Patofiziologija	10
4.3. Klinička slika	11
4.4. Oštećenja drugih organa.....	11
4.5. Dijagnostika	12
4.6. Liječenje.....	12
5. Manjak alfa1-antitripsina	14
5.1. Epidemiologija.....	14
5.2. Patofiziologija	14
5.3. Klinička slika	15
5.4. Dijagnostika	15

5.5.	<i>Liječenje</i>	15
6.	Bolest nakupljanja glikogena tip 1a	16
6.1.	<i>Patofiziologija</i>	16
6.2.	<i>Klinička slika</i>	16
6.3.	<i>Dijagnostika</i>	17
6.4.	<i>Liječenje</i>	17
7.	Familijarna amiloidotična polineuropatija	18
8.	Primarna hiperoksalurija tip 1	19
8.1.	<i>Patofiziologija</i>	19
8.2.	<i>Klinička slika</i>	19
8.3.	<i>Dijagnostika</i>	20
8.4.	<i>Liječenje</i>	20
9.	Zaključak	21
10.	Zahvale	24
11.	Literatura	25
12.	Životopis	31

1. Uvod

Jetra je organ kojemu pripada centralna uloga u metabolizmu jer sudjeluje u regulaciji, sintezi i razgradnji tvari. Ta uloga može biti narušena uslijed urođenog deficita enzima, gladovanja, povećane tjelesne težine, hipoksije ili nekog kemijskog oštećenja. Metaboličke bolesti jetre su heterogena skupina entiteta koji nastaju uslijed poremećaja metabolizma određene tvari, te osim jetre mogu zahvatiti i druge organe. Heterogenost ove skupine ukazuje na kompleksnost u njihovoj dijagnostici i liječenju. Svrha ovog preglednog rada je prikazati dosadašnja saznanja o metaboličkim bolestima jetre, s osvrtom na incidenciju, rizične čimbenike, dijagnostičke kriterije i terapijske opcije.

2. Nealkoholna masna bolest jetre

Nealkoholnu masnu bolest jetre (*eng.* nonalcoholic fatty liver disease - NAFLD) definira steatoza, odnosno nakupljanje masti u jetri bez prisutnosti nekog sekundarnog uzroka, poput pretjerane konzumacije alkohola. Osim steatoze, u zahvaćenoj jetri mogu biti prisutni elementi upale temeljem čega se razlikuju dva osnovna entiteta: nealkoholna masna jetra (*eng.* nonalcoholic fatty liver - NAFL) te nealkoholni steatohepatitis (*eng.* nonalcoholic steatohepatitis - NASH). Kod nealkoholne masne jetre, steatoza je prisutna bez znakova značajnije upale, dok su kod nealkoholnog steatohepatitisa izraženi znakovi upale uz prisutnu steatozu. Njihova patohistološka slika je slična te predstavlja izazov prilikom postavljanja histološke dijagnoze. Nealkoholna masna bolest jetre može progredirati u cirozu i najvjerojatniji je uzrok kriptogenih ciroza jetre (Sheth i sur., 1997).

2.1. Epidemiologija

Nealkoholna masna bolest jetre najčešći je poremećaj jetre u razvijenim zemljama. Centralna debljina, dijabetes tipa 2, dislipidemija, tj. metabolički sindrom, osnovni su faktori koji pogoduju njezinim nastanku. U SAD prevalencija nealkoholne masne bolesti jetre iznosi 10% i 46%, dok je prevalencija nealkoholnog steatohepatitisa je manja i iznosi 3% do 5% (Browning i sur., 2004). Globalno, prevalencija nealkoholne masne bolesti jetre kreće se između 6% i 35%, s medijanom od 20% (Williams i sur., 2011).

Nažalost, prevalencija ovog poremećaja u stalnom je porastu pri čemu se zbog promjena životnog stila povećava incidencija gore navedenih faktora rizika. Pacijenti s nealkoholnom masnom bolešću jetre najčešće imaju jednu ili više komponenti metaboličkog sindroma, poput pretilosti, hipertenzije, dislipidemije i inzulinske rezistencije ili dijabetesa (Browning i sur., 2004).

2.2. Patogeneza

Patogeneza ove bolesti nije sasvim jasna. Danas se smatra da je glavni mehanizam koji dovodi do jetrene steatoze inzulinska rezistencija, dok je za razvoj upale, NASH-a, potrebna još i dodatna oksidativna ozljeda jetrenih stanica. Neki od

predloženih uzroka takve ozljede su željezo, leptin, nedostatak antioksidansa te crijevne bakterije (Adams i Angulo, 2006). Steatoza nastaje zbog nakupljanja triglicerida u jetri uslijed smanjene sinteze lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) i pojačane sinteze triglicerida, najvjerojatnije zbog smanjene oksidacije masnih kiselina ili povećane koncentracije masnih kiselina koje se dopremaju u jetru (Reddy i Rao, 2006). Upala može nastati kao posljedica oštećenja stanične membrane zbog peroksidacije lipida. Navedeni mehanizmi stimuliraju jetrene stielatne stanice, čime dolazi do razvoja fibroze s posljedičnim nastankom ciroze i portalne hipertenzije. Histološki, slika NASH-a karakterizirana je akumulacijom masnih stanica u jetri, lobularnom upalom, balonirajućom degeneracijom hepatocita uz ponekad prisutna Malloryjeva tjelešca, glikogeniranim jezgrama hepatocita i pericelularnom fibrozom (Yeh i Brunt, 2007).

2.3. Klinička slika

Većina pacijenata s nealkoholnom masnom bolešću jetre je asimptomatska, dok se kod manjeg broja javljaju nespecifični simptomi poput umora, opće slabosti te nelagode u gornjem abdomenu. Hepatomegalija se javlja u oko 75% bolesnika s NASH-om, dok se splenomegalija razvija u kasnoj fazi bolesti, kao posljedica uznapredovale fibroze i portalne hipertenzije. Budući da je većina bolesnika asimptomatska, na bolest najčešće ukazuju patološki laboratorijski nalazi povišenih jetrenih aminotransferaza ili slučajan nalaz jetrene steatoze na UZV ili CT abdomena. Prilikom kliničkog pregleda, osim hepatomegalije, u kasnijoj fazi bolesti prisutni su klasični znakovi uznapredovale ili dekompenzirane bolesti jetre. Iako nealkoholnu masnu bolest jetre karakteriziraju blago do umjereno povišene razine aspartat-aminotransferaze (AST) i alanin-aminotransferaze (ALT), normalne razine AST i ALT je ne isključuju (Bacon i sur., 1994). Također, razina povišenosti jetrenih aminotransferaza ne korelira sa stupnjem jetrene upale ili fibroze. Za razliku od alkoholne masne bolesti jetre, omjer AST i ALT je manji od jedan kod pacijenata s nealkoholnom masnom bolešću jetre (Falck-Ytter i sur., 2001). Također, u pacijenata s nealkoholnom masnom bolešću jetre povišena je razina serumskog feritina, pri čemu vrijednosti serumskog feritina 1,5 puta veće od normalne vrijednosti se povezuju s većom aktivnošću bolesti, NASH-om i fibrozom (Kowdley i sur., 2012). Od

radioloških nalaza prisutna je pojačana ehogenost na UZV, smanjena jetrena atenuacija na CT, te pojačan signal masti na MR.

2.4. Dijagnostika

Dijagnostika uključuje dokaz jetrene steatoze pomoću uz isključenje drugih potencijalnih uzroka, poput npr. alkohola (Chalasan i sur., 2012). Morfološke pretrage većinom su dovoljne za postavljenje dijagnoze, a u manjem broju slučajeva indicirana je biopsija kako bi se postavila dijagnoza i odredio stupanj oštećenja jetre (Adams i Angulo, 2006). Histološki NAFLD bodovni status aktivnosti omogućuje razlikovanje NAFL-a od NASH-a. Zbroj pojedinačnih bodova steatoze (0 do 3), lobularne upale (0 do 2), baloniranja hepatocita (0 do 2) i fibroze (0 do 4) manji od 3 odgovara nealkoholnoj masnoj jetri, 3 do 4 odgovara borderline NASH-u, a više od 5 odgovara NASH-u (Kleiner i sur., 2005).

U laboratorijskim testovima izolirane abnormalnosti aminotransferaza i feritina nisu dovoljne za postavljanje dijagnoze (Bacon i sur., 1994). Laboratorijski testovi su potrebni u diferencijalnoj dijagnozi jetrene steatoze, za razlučivanje potencijalnih uzroka temeljem detaljne anamneze te mogu uključivati serologiju na virusne hepatitis, autoimuna antitijela, željezo, bakar, feritin, razine serumskih globulina i dr.

2.5. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza jetrene steatoze je široka pri čemu može uključivati alkoholnu bolest jetre, hepatitis C, Wilsonovu bolest, lipodistrofiju, gladovanje, parenteralnu prehranu, abetalipoproteinemiju, korištenje lijekova (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, glukokortikoidi, valproat, antiretroviralni lijekovi protiv HIV-a), Reyeov sindrom, akutnu masnu jetru u trudnoći, HELLP sindrom i urođene greške metabolizma (Chalasan i sur., 2012).

2.6. Liječenje

Liječenje steatoze jetre uključuje liječenje pretilosti, inzulinske rezistencije i dislipidemije mršavljenjem ili primjenom farmakološke terapije. Mršavljenje djeluje

povoljno na funkciju jetre, na steatozu, upalne promjene u jetri, na fibrozu. Postepeni gubitak kilograma od 1-2 kg/mj dovodi do smanjenja inzulinske rezistencije i poboljšava kvalitetu života. Dosadašnje studije ukazuju na nedostatnost prehrane s izuzetno malo masnoća te preferiraju mediteranski tip prehrane s puno kompleksnih ugljikohidrata, jednostruko nezasićenih masti te malo crvenog mesa (Ashutosh, 2012). Barijatrijska kirurgija je jedna od opcija, kao i orlistat te sibutramnin koji potiču mršavljenje.

Farmakološko liječenje NASH-a usmjereno je na smanjenje oksidativnog stresa, upale i fibroze. Lijekovi koji smanjuju oksidativni stres i upalu u jetri, poput antioksidansa, probiotika, anticitokina i prekursora glutaciona, pokazali su povoljne učinke u pojedinim segmentima bolesti. Tiazolidindioni (pioglitazon i rosiglitazon) djeluju povećavajući osjetljivost na inzulini u jetri, masnom tkivu i mišićima (Belfort i sur., 2006) te metformin koji suprimira produkciju glukoze u jetri te lipogenetske enzime koristeći tako masne kiseline kao izvor energije. Statini su se također pokazali kao hepatoprotektivni lijekovi reducirajući mast u jetri (Chalasani i sur., 2012). Antioksidansi poput vitamina C i E mogu pridonjeti smanjenju oksidativnog stresa koji pridonosi razvoju NASH-a. Smatra se kako ulogu u liječenju mogu imati anticitokinski lijekovi poput pentoksifilina koji inhibira TNF- α (*eng.* Tumor Necrosis Factor – α) te prekursori glutaciona poput betaina koji smanjuju stupanj upale i fibroze kao i antagonisti angiotenzinskih II receptora (losartan) smanjuju inzulinsku rezistenciju i fibrozu (Tolman i Dalpiaz, 2007).

3. Hemokromatoza

Hemokromatoza tip 1 (*eng.* hereditary haemochromatosis, HH) je autosomno-recesivni poremećaj uzrokovan mutacijom na HFE genu (*eng.* High Fe) kojeg karakterizira povećana crijevna apsorpcija željeza. Kliničke manifestacije bolesti povezane su s prevelikim odlaganjem željeza u tkivima, posebice u jetri, srcu, gušterači i hipofizi (Schrier i Bacon, 2013). Ljudi nemaju mogućnost izlučivanja viška željeza stoga se ono nakuplja u tkivima i organima te ometa njihovu normalnu funkciju. Klinička slika može uključivati cirozu, poliartropatiju, adenalnu insuficijenciju, dijabetes te zatajenje srca. Poseban oblik nasljedne hemokromatoze je juvenilna hemokromatoza. Ona započinje u djetinstvu te nije uzrokovana mutacijom na HFE genu. U ovom obliku bolesti znatno češće se javlja kardiomiopatija, smanjena tolerancija glukoze i hipogonadizam nego što se javljaju jetrene manifestacije (Pietrangelo, 2004).

3.1. Epidemiologija

Hereditarna hemokromatoza povezana je s mutacijom HLA-A lokusa na kraćem kraku kromosoma 6. Frekvencija heterozigota iznosi oko 10% u bjelačkoj populaciji, dok je frekvencija homozigota oko 0,5% (Schrier i Bacon, 2013).

3.2. Patofiziologija

Defekt HFE gena glavni je krivac za preveliku crijevnu apsorpciju željeza. HFE olakšava vezanje transferina, proteina koji prenosi željezo u organizmu. Razina transferina povišena je u stanjima manjka željeza (nizak feritin stimulira otpuštenje transferina iz jetre). Kada je transferin visok, HFE stimulira crijevno otpuštanje željeza u krv. Kod mutacije HFE gena, crijevo pogrešno interpretira signale što dovodi do maksimalne apsorpcije željeza iz hrane te taloženja u tkivima. Da nam danas nedostaju pojedini dijelovi čitave patofiziologije nasljedne hemokromatoze, pokazuju brojni primjeri pacijenata s normalnim HFE genotipom, a razvijenom kliničkom slikom te onih s mutiranim HFE bez ikakvih simptoma. Moguće objašnjenje krije se u činjenici da HFE igra veliku ulogu u proizvodnji hepcidina u jetri, čija je funkcija umanjena kod HFE mutacija. Pacijenti s mutacijama HFE gena ne mogu reducirati

apsorpciju željeza kao odgovor na povišenu razinu željeza u krvi. Kako se zalihe željeza povećavaju, željezo koje je na početku bilo skladišteno u obliku feritina sada se odlaže u organima u obliku hemosiderina toksičnim za tkiva zbog indukcije oksidativnog stresa (Vujić-Spasić i sur., 2008).

3.3. Klinička slika

Klinička slika hemokromatoze je raznolika. Željezo se primarno odlaže u parenhimalnim stanicima, dok se retikuloendotelijalna akumulacija pojavljuje dosta kasno u bolesti što je u suprotnosti s transfuzijskim preopterećenjem željezom. Kliničke manifestacije ove bolesti uključuju: funkcionalne abnormalnosti jetre (75%), slabost i letargiju (74%), hiperpigmentacije (70%), diabetes melitus (48%), artralgiije (44%), impotenciju kod muškaraca (45%) te abnormalan EKG (31%) (Niederau i sur., 1994).

Prvi simptomi pojavljuju se otprilike 10 godina prije postavljanja dijagnoze. Klasična trijada simptoma ciroze, diabetesa melitusa i hiperpigmentacija (brončani dijabetes) pojavljuje se u dosta poodmakloj bolesti, kada je ukupan sadržaj željeza u tijelu oko 20 g (5 puta više nego normalno). Ta klasična trijada danas nije uobičajena jer se pacijenti većinom otkrivaju u asimptomatskoj fazi, kad se primjeti povišena razina serumskog željeza ili prilikom obiteljskog probira (Pietrangelo, 2004).

Muškarcima se dijagnoza postavlja najčešće u 40-ima ili 50-ima, dok se kod žena bolest otkriva kasnije, tek nakon ulaska u menopauzu.

Oštećenje organa nastaje kao posljedica taloženja željeza u tkivima pri čemu prvo stradava jetra koja i prirodno akumulira višak željeza. Ciroza dovodi do klasičnih komplikacija poput varikoziteta jednjaka, ascitesa te encefalopatije, a u jedne trećine pacijenata i do razvoja hepatocelularnog karcinoma (Elmberg i sur., 2003).

Konzumacija alkohola u pacijenata s hemokromatozom značajno ubrzava i povećava rizik od razvoja jetrenih komplikacija. To se pripisuje sposobnosti željeza da kao donor elektrona ubrzava nakupljanje nestabilnih prijelaznih oblika kisika te dovodi do ozljeda stanične membrane (Hultcrantz i sur., 1991).

3.4. Dijagnostika

Dijagnoza se često postavlja nakon slučajnog pronalaska povišenih jetrenih enzima ili povišene saturacije transferina pri čemu sljedeći korak uključuje genetsko testiranje na neku od mutacija HFE gena (C282Y i/ili H63D mutacija) (Pietrangelo, 2004).

Saturacija serumskog transferina upućuje na zalihe željeza u organizmu te ukoliko je veća od 60% kod muškaraca i veća od 50% kod žena govori u prilog tome da je pacijent homozigot za mutaciju na HFE genu (Dadone i sur., 1982).

Razine serumskog feritina (više od 300 µg/L kod muškaraca i više od 200 µg/L kod žena) upućuje na potrebu potvrde ili isključivanja hemokromatoze (Edwards i Kushner, 1993).

Biopsija jetre kod bolesnika s hemokromatozom danas više nema ulogu u inicijalnoj dijagnostici, već se primjenjuje eventualno kod procjene težine zahvaćenosti jetre (Bacon i sur., 1999).

MR je neinvazivan, alternativan način za određivanje količine nakupljenog željeza u jetri. Druge slikovne metode koje mogu ukazati na hemokromatozu su, na primjer, tipične radiološke slike kod artropatije povezane s hemokromatozom ili CT snimke koje ukazuju na povišenu razinu željeza u su jetri ili gušterači.

Diferencijalna dijagnoza uključuje transfuzijsku hemosiderozu, diseritropoezu i alkoholnu bolest jetre.

3.5. Liječenje

Liječenje hemokromatoze uključuje dijetu, farmakološke mjere i flebotomiju.

Dijeta kod bolesnika s hemokromatozom odnosi se na ograničen unos alkohola, vitamina C (pojačava apsorpciju željeza iz crijeva), crvenog mesa te plodova mora uz istovremeno povećan unos tvari koje inhibiraju apsorpciju željeza iz crijeva, poput čaja bogatog taninom, kalcija te hrane koja sadrži oksalnu i fitinske kiseline (Schrier i Bacon, 2013).

Flebotomija (uklanjanje krvi) se provodi periodično, kod razine serumskog feritina od 300 µg/L za muškarce, odnosno 200 µg/L za žene. Najčešće se provodi u tjednim

intervalima, dok se razina feritina ne spusti do 5-10 $\mu\text{g/L}$, koncentracija hemoglobina do 100-120 g/L, a saturacija transferina 10-20%. Nakon toga, potrebno je svaka 2-4 mjeseca ponoviti postupak (oko 500 mL krvi) radi održavanja ciljne razine (Schrier i Bacon, 2013).

Deferoksamin mesilat je kelator željeza, koji potiče ekskreciju željeza urinom i fecesom. Primjenjuje se subkutano kod pacijenata koji ne toleriraju flebotomiju.

4. Wilsonova bolest

Wilsonova bolest autosomno-recesivna je bolest poremećaja metabolizma bakra pri čemu dolazi do akumulacije bakra u pojedinim organima, poput jetre, mozga i rožnice. Tijekom vremena dolazi do progresivnog oštećenja jetre i do razvoja ciroze iako se pojedini pacijenti mogu prezentirati i akutnim zatajenjem jetre. Prevalencija poremećaja iznosi od oko 1 prema 30 000, dok se smatra da prevalencija asimptomatskih nositelja gena iznosi 1 prema 100 (Ala i sur., 2007).

4.1. Genetika

ATP7B gen koji se nalazi na 13. kromosomu odgovoran je za transport bakra u žuč pri čemu ga veže u ceruloplazmin. Mutacije ovog gena nalaze se u 90% oboljelih, od kojih su 60% homozigoti za mutaciju. Kod 10% pacijenata nisu utvrđene mutacije (Merle i sur., 2007). Obitelj u kojoj se pojavi bolest obično nema opterećenu obiteljsku anamnezu budući da je nasljeđivanje autosomno recesivno. Nositelji gena obično imaju blage, često beznačajne promjene u metabolizmu bakra.

4.2. Patofiziologija

Bakar je u tijelu potreban za razne funkcije, najčešće kao kofaktor za enzime kao što su ceruloplazmin, cirokrom-c-oksidaza, dopamin-beta-hidroksilaza, superoksid-dizmutaza te tirozinaza. U tijelo ulazi putem probavnog trakta te se veže na transportni protein u tankom crijevu i ulazi u stanice gdje se pomoću enzima ATP7A otpušta bakar u portalnu venu te putuje do jetre. Ovdje se bakar pomoću enzima ATP7B veže za ceruloplazmin te dio otpušta u krvotok, a dio secernira u žuč (de Bie i sur., 2007).

U Wilsonovoj bolesti oštećena je funkcija ATP7B te dolazi do nagomilavanja bakra u jetri, a ceruloplazmin se u krvotok otpušta u obliku apoceruloplazmina (bez bakra). Ukoliko se u jetri nakupi previše bakra dolazi do oksidativnog oštećenja koje rezultira kroničnim hepatitisom, fibrozom i cirozom. U mozgu, bakar se nakuplja u bazalnim ganglijima, područjima koja sudjeluju u koordinaciji pokreta te u neurokognitivnim procesima (de Bie i sur., 2007).

4.3. Klinička slika

Budući da su mjesta najveće akumulacije bakra jetra i mozak, glavna obilježja kliničke slike su jetrena bolest i neuropsihijatrijski simptomi. Pacijentima s izraženijim jetrenim simptomima dijagnoza se obično postavlja ranije, dok se pacijentima s izraženijim neuropsihijatrijskim simptomima dijagnoza postavlja obično u kasnim dvadesetim godinama (Bonis i sur., 2001).

Bolest jetre može biti asimptomatska (steatoza, kronični hepatitis, kompenzirana ciroza) ili se prezentira kao žutica, umor, zbunjenost, hemoragijska dijateza te portalna hipertenzija što ukazuje na dekompenziranu cirozu. U statusu nalazimo i spider neavuse, Kayser-Fleischerove prstene, ascites i hepatosplenomegaliju (Ala i sur., 2007).

Kod 5% pacijenata, najčešće mlađih, bolest se prezentira akutnim zatajenjem jetre, žuticom, koagulopatijom, encefalopatijom, Coombs-negativnom hemolitičkom anemijom i boli u abdomenu (Schilsky, 2013).

Više od polovice pacijenata s Wilsonovom bolešću ima neki od neuroloških simptoma kao što su disartrija, distonija, ataksija, parkinsonizam, tremor ili se može razviti tzv. frontalni sindrom kojeg karakterizira impulzivnost, poremećaj prosuđivanja, emocionalna labilnost, smanjena pažnja ili pak subkortikalna demencija s gubitkom pamćenja te nemogućnošću izvršavanja zadataka (Lorincz, 2010).

4.4. Oštećenja drugih organa

Kayser-Fleischerovi prstenovi mogu se pojaviti na rožnici kao depoziti bakra na Descementovoj membrani (Yanoff i Jay, 2008). Pojavljuju se u otprilike 66% bolesnika i to češće u onih s neurološkim manifestacijama nego kod onih s jetrenom bolešću (Merle i sur., 2007).

U sklopu Wilsonove bolesti može se razviti i poremećaj bubrega u obliku renalne tubularane acidoze koja dovodi do nefrokalcinoze. Dolazi do slabljenja kostiju zbog gubitka kalcija i fosfata te povremene aminoacidurije (Ala i sur., 2007).

Kod nekih pacijenata razvija se kardiomiopatija koja dovodi do zatajenja srca i aritmija. Zbog hormonalnih poremećaja česti su neplodnost i habitualni pobačaji (Ala i sur., 2007).

Hemolitička anemija je rijetka komplikacija ove bolesti te se javlja u 10-15% slučajeva. Coombs-negativna akutna intravaskularna hemoliza pojavljuje se kao komplikacija oksidativnog oštećenja eritrocita uslijed povišene koncentracije bakra. Kod pacijenata koji se prezentiraju s akutnim zatajenjem jetre i Coombs-negativnom intravaskularnom hemolizom, s umjereno povišenom razinom serumskih aminotransferaza i niskom razinom alkalne fosfataze ili omjerom alkalne fosfataze prema bilirubinu manjim od 2, može se s velikom sigurnošću postaviti dijagnoza Wilsonove bolesti (McIntyre i sur., 1967).

4.5. Dijagnostika

Ne postoji potpuno pouzdani test za Wilsonovu bolest, ali razine ceruloplazmina i bakra u krvi, kao i količina bakra izlučenog u 24-satnom urinu daju uvid u količinu bakra u organizmu. Razina ceruloplazmina u serumu je niska ($<0,2$ g/L) u 80-95% slučajeva. Kombinacija neuroloških simptoma, Kayser-Fleisherovih prstenova te niskog ceruloplazmina smatra se dovoljnim za postavljanje dijagnoze (Brewer i Yuzbasiyan-Gurkan, 1992). Kod bolesnika s Wilsonovom bolešću serumski bakar je nizak, dok je bakar u 24-satnom urinu povišen. Razina iznad $100 \mu\text{g}/24\text{h}$ ($1.6 \mu\text{mol}/24\text{h}$) potvrđuje Wilsonovu bolest, dok razina iznad $40 \mu\text{g}/24\text{h}$ ($0.6 \mu\text{mol}/24\text{h}$) snažno upućuje na nju. Visoke razine bakra u urinu nisu specifične samo za Wilsonovu bolest (Sánchez-Albisua i sur., 1999).

Biopsija jetre služi za potvrdu dijagnoze i procjenu uznapredovalosti bolesti. Razina od $250 \mu\text{g}$ bakra po gramu sasušenog jetrenog tkiva potvrđuje dijagnozu (Roberts i Schilsky, 2003). Danas je ujedno moguće provesti genetsko testiranje te potvrditi mutaciju ATP7B gena.

4.6. Liječenje

Liječenje Wilsonove bolesti uključuje dijetu i farmakološku terapiju.

Osnovna svrha dijetete je ograničen unos bakra izbjegavanjem namjernica koje ga sadrže u većoj količini, poput gljiva, oraha, čokolade, sušenog voća i školjaka.

Farmakološko liječenje bazira se na pospješenu uklonjanja bakra iz tijela i prevenciji apsorpcije bakra iz hrane. Penicilamin je kelator bakra koji se iz organizma uklanja

urinom pri čemu monitoriranje količine izlučenog bakra u urinu omogućuje odabir dovoljne doze penicilamina. U slučaju razvitka nuspojava poput lupusa, mijastenije ili pogoršanja neuroloških simptoma primjenjuje se trientin-hidroklorid. Nakon što se postignu željeni rezultati, umjesto kelatora rabi se cink, koji pomaže održati stabilne razine bakra u tijelu (Roberts i Schilsky, 2003).

Transplantacija jetre najčešće je metoda izbora kod pacijenata s fulminantnim zatajenjem jetre koji nisu odgovorili na tretman lijekovima ili kod onih s uznapredovalom cirozom jetre (Ala i sur., 2007).

5. Manjak alfa1-antitripsina

Manjak alfa1-antitripsina je genetski poremećaj uzrokovan poremećenom proizvodnjom alfa1-antitripsina (A1AT) što dovodi do smanjene aktivnosti A1AT u krvi i plućima te do odlaganja abnormalnog A1AT u jetrenim stanicama. A1AT je inhibitor serinskih proteaza koji nastaje u jetrenim stanicama. Teški oblik ove bolesti uzrokuje panacinarni plućni emfizem ili KOPB. Bolest uključuje i brojne ekstrapulmonarne manifestacije poput jetrene bolesti (Kumar i sur., 2005).

5.1. Epidemiologija

Manjak alfa1-antitripsina rijetka je bolest i danas još uvijek nedovoljno prepoznata. Procjenjuje se da 2-3% pacijenata koji pate od KOPB-a u osnovi boluju od manjka A1AT (Lieberman i sur., 1986). Najveći rizik od oboljevanja imaju ljudi sjevernoeuropskog porijekla (Luisetti i Seersholm, 2004).

5.2. Patofiziologija

SERPINA1 (eng. Serpin peptidase inhibitor, clade A, member 1) gen je koji kodira protein alfa1-antitripsin te je lokaliziran na kromosomu 14q32, a danas je poznato preko 75 mutacija ovog gena. Klinički je značajna samo missense mutacija na egzonu 5 (Strange i sur., 2004). Takva mutacija nastala zamjenom samo jedne baze daje alel "Z", te uzrokuje bolest. Alfa1-antitripsin (A1AT) proizvodi se u jetri i štiti pluća od neutrofilne elastaze koja razgrađuje vezivno tkivo. Normalne razine A1AT su oko 1.0-2.7 g/l (Donato i sur., 2012). Kod različitih genotipova razine A1AT se kreću od 100% do 10% normalne serumske vrijednosti A1AT (Stoller, 2014). Pacijenti s niskom razinom od 10-15% normalne serumske vrijednosti A1AT najvjerojatnije će razviti panacinarni emfizem pluća u ranoj dobi, a oko 50% njih će razviti cirozu jetre zbog akumulacije A1AT u jetri (Bornhorst i sur., 2013).

5.3. Klinička slika

U kliničkoj slici dominiraju simptomi od strane respiratornog sustava. Na manjak A1AT upućuje emfizem u mlađoj dobi sa specifičnim uzorkom na radiološkoj slici (izraženije bulozne promjene na bazi pluća nego na apeksu) (Brantly i sur., 1988).

Jetreni oblik javlja se u oko 15% slučajeva kao neonatalni hepatitis te ciroza jetre u djece i odraslih (Tanash i sur., 2008). Za razliku od oštećenja pluća, oštećenje jetre nastaje uslijed patološke polimerizacije A1AT te njihove akumulacije u jetri. Jetrena bolest najčešće se razvija kod nositelja „Z“ alela, dok se kod nul-fenotipa nikada ne razvija oštećenje jetre budući da oni ne proizvode A1AT (Frazier i sur., 1990). Hepatocelularni karcinom može se razviti i bez prateće ciroze u ovih bolesnika (Salahuddin, 2010).

5.4. Dijagnostika

Ova bolest često ostaje nedijagnosticirana. Pacijentima s emfizemom pluća ispod 45 godina, s dominantno bazalnim promjenama na plućima te onima s neobjašnjenom bolesti jetre potrebno je odrediti serumske razine A1AT. Niska razina A1AT potvrđuje dijagnozu (serumska razina <11 micromol/L govori za teški nedostatak A1AT) te je potrebno daljnje određivanje fenotipa i genotipizacija (Silverman i Sandhaus, 2009).

5.5. Liječenje

Liječenje se pokušava nakon prvih znakova emfizema intravenskim aplikacijama A1AT, međutim, dugoročni učinak ove terapije nije poznat (Silverman i Sandhaus, 2009). Intravenska aplikacija A1AT ne primjenjuje se kod pacijenata s jetrenom bolešću.

Danas se istražuje ovakva rekombinantna terapija za inhalacijsku primjenu te terapija koja ima za cilj prevenciju formacije polimera u jetri (Mohanka i sur., 2012). Kod pacijenata s zahvaćenošću oba organa, kao krajnja terapijska mjera, provodi se transplantacija jetre i pluća.

6. Bolest nakupljanja glikogena tip 1a

Bolest nakupljanja glikogena tipa 1a (von Gierkeova bolest) je autosomno-recesivna bolest koju uzrokuje nedostatak enzima glukoza-6-fosfataze. To je najčešća od svih bolesti nakupljanja glikogena s incidencijom od 1:50 000 ili 1:100 000 poroda (Frank, 2005). Heterozigoti su nosioci, a mutirani alel je G6PC na kromosomu 17q21 (Bali i sur., 1993).

6.1. Patofiziologija

Nedostatak enzima glukoza-6-fosfataze onemogućuje produkciju slobodne glukoze iz glikogena glikogenolizom te putem glukoneogeneze što rezultira teškim hipoglikemijama uz taloženje glikogena u jetri i bubrezima. Bolest se najčešće prezentira hipoglikemijama 4 i više sati nakon obroka. One su posljedica onemogućene glikogenolize te glukoneogeneze, uz posljedično kronično niske razine inzulina te visoke razine glukagona i kortizola. Laktička acidoza također nastaje kao posljedica poremećene glukoneogeneze. Mliječna kiselina se u normalnim uvjetima metabolizira putem glukoza-6-fosfata (G6P) u glukozu, dok je kod nedostatka enzima glukoza-6-fosfataze taj put onemogućen (Bali i sur., 1993). Također dolazi do razvoja hipertrigliceridemije uslijed kronično niskih razina inzulina što može dovesti do stvaranja ksantoma i pankreatitisa (Bandsma i sur., 2008). Ujedno može doći i do hiperuricemije uslijed pojačanog stvaranja i smanjene razgradnje urične kiseline uslijed povećane koncentracije G6P čime je omogućen metabolizam putem pentoza-fosfatnog puta što na kraju dovodi do oštećenja zglobova i bubrega (Matern i sur., 2002).

6.2. Klinička slika

Pacijenti se obično prezentiraju u dobi od 3 do 6 mjeseci s hepatomegalijom, simptomima hipoglikemije, usporenog rasta i lica nalik na lutke. Pacijenti su nižeg rasta, odloženog puberteta, s povećanom učestalošću policističnih ovarija (Matern i sur., 2002). Bolest bubrega razvija se usred akumulacije glikogena te dolazi do proteinurije, hematurije i nefrokalcinoze (Reitsma-Bierens, 1993). Većina odraslih

pacijenata razvije adenome jetre u drugom ili trećem desetljeću života koji u oko 10% slučajeva maligno alteriraju (Bianchi, 1993).

6.3. Dijagnostika

Genetsko testiranje definitivno potvrđuje dijagnozu, dok je danas uloga biopsije jetre u dijagnostici ove bolesti marginalna.

6.4. Liječenje

Liječenje uključuje pravilnu prehranu sa 65-70% ugljikohidrata, 10-15% proteina te 20-25% masti. Potrebno je izbjegavati ugljikohidrate koji moraju biti pretvoreni u G6P da bi se iskoristili. Barem trećina ugljikohidrata mora se unjeti po noći, kako dijete ne bi bilo dulje od 3-4 sata bez ugljikohidrata (Weinstein i Wolfsdorf, 2002). Transplantacija jetre je jedna od mogućih opcija. Uz pravilno liječenje, pacijenti mogu doživjeti relativno normalan životni vijek.

7. Familijarna amiloidotična polineuropatija

Familijarna amiloidotična polineuropatija (FAP) je autosomno-dominantna neurodegenerativna bolest povezana sa sistemskim odlaganjem amiloidnih vlakana, posebno u živčanom sustavu. Bolest je uzrokovana mutacijom na TTR genu na kromosomu 18q12 (Coles i Young, 2012). To dovodi do poremećene proizvodnje transtiretinskog proteina u jetri, do njegovog nagomilavanja u obliku amiloidnih vlakana u živčanom sustavu uzrokujući senzornu, motoričku i autonomnu neuropatiju. Bolest je endemska u Portugalu, sa više od 1000 pacijenata koji dolaze iz 500 obitelji te u sjevernoj Švedskoj gdje oko 1,5% populacije ima mutirani gen (Ando i Ueda, 2008).

Obično se manifestira između 20 i 40 godina života, a karakterizirana je boli, parestezijama, mišićnom slabosti i autonomnom disfunkcijom. U svom terminalnom stadiju pogađa bubrege i srce. Ukoliko se pacijentu ne transplatiira jetra, bolest dovodi do smrti unutar deset godina. 2011. odobren je transtiretinski kinetički stabilizator tafamidis koji usporava progresiju bolesti (Coles i Young, 2012)

8. Primarna hiperoksalurija tip 1

Primarna hiperoksalurija tipa 1 uzrokovana je autosomno-recesivnom mutacijom gena koji kodira jetreni peroksisomalni enzim alanin-glioksilat aminotransferazu (AGT). Gen se nalazi na 2q36, a mutacije su većinom missense (Williams i sur., 2009). Ovo je izuzetno rijetka bolest s prevalencijom između 1 i 3 na milijun stanovnika u Sjevernoj Americi i Europi (Cochat i sur., 1995).

8.1. Patofiziologija

Nasljedna mutacija enzima AGT dovodi do defekta u metabolizmu glioksilata u glicin što rezultira povećanom proizvodnjom oksalata. Oksalat se veže za kalcij te se depoziti kalcij-oksalata akumuliraju u bubrezima i drugim organima i oštećuju ih (Watts, 1994). Ova bolest je vrlo heterogena, s varijabilnom ekspresijom čak i u članova iste obitelji koji imaju isti genotip. Smatra se kako zapravo okolišni faktori i ostali modulatori gena utječu na ekspresiju gena i zbog toga nastaju različiti fenotipovi.

8.2. Klinička slika

Otkriva se od 1. godine života pa sve do 50.godine, s medijanom od 5,5 godina starosti (Lieske i sur., 2005). U novorođenačkoj dobi može se prezentirati kao novorođenačka oksaloza (nefrokalciinoza i oštećenja bubraga), kod starije djece javljaju se učestale urolitijaze s rapidnim opadanjem bubrežne funkcije, a kod odraslih nastaju povremeni bubrežni kamenci (Harambat i sur., 2010). Sistemska oksaloza javlja se kod niskih glomerularnih filtracija što dovodi do formiranja kalcij-oksalatnih depozita u organima te njihovog oštećenja: poremećenog provođenja u srcu, distalne gangrene zbog oštećene periferne cirkulacije, boli u kostima i zglobovima, eritropoetin-rezistentne anemije, povećanog rizika za patološke frakture, sinovitisa te oštećenja retinalnog epitela (Niaudet, 2015).

8.3. Dijagnostika

Dijagnostika uključuje određivanje oksalata i glikolata u urinu, uz genetsko testiranje i biopsiju jetre s potvrdom prisutnosti i aktivnosti AGT enzima u njoj. Dijagnozu potvrđuje smanjena ili odsutna aktivnost AGT enzima (Niaudet, 2015).

8.4. Liječenje

Efikasnost liječenja ovisi o ranoj dijagnozi. Cilj liječenja je odgoditi progresiju bubrežne bolesti. Preporuča se povećan unos tekućine, izbjegavanje hrane s velikim udjelom oksalata poput špinata i čokolade, unos ortofosfata, kalijevog citrata ili magnezijevog oksida koji inhibiraju precipitaciju oksalata u bubrezima te terapija piridoksinom koji potiče konverziju gliksilata u glicin (Cochat i sur., 2012). Transplantacija jetre je jedino rješenje koje dovodi do izlječenja ove bolesti. Transplantira se jetra samostalno ili u kombinaciji s bubrezima (Bergstralh i sur., 2010).

9. Zaključak

Metaboličke bolesti jetre su heterogena skupina entiteta sa zajedničkim nazivnikom poremećaja metabolizma koji dovodi do jetrenog oštećenja. Mehanizmi nastanka i pozadina metaboličkog poremećaja specifični su za pojedini entitet iako svi oni u konačnici rezultiraju progresivnim poremećajem jetrene funkcije. Heterogenost ovih bolesti ne odnosi se samo na mehanizam njihovog nastanka nego i na prevalenciju, kliničke manifestacije, dijagnostiku i liječenje. Stoga ne čudi da se mnoge od ovih bolesti dijagnosticiraju kasno ili ostaju neprepoznate. Upravo je svrha ovoga rada ukazati na izazove prilikom dijagnostike i liječenja ovih bolesti.

Neke od njih, poput bolesti nakupljanja glikogena 1a i primarne hiperoksalurije tip 1, manifestiraju se još u novorođenačkoj dobi, dok se pojedine poput Wilsonove bolesti ili manjka alfa-1 antitripsina javljaju kasnije, te ovisno o dominantnoj simptomatologiji, dijagnosticiraju dugo nakon pojave prvih simptoma ili pak ostaju neprepoznate. Najčešća od nasljednih metaboličkih jetrenih bolesti je nasljedna hemokromatoza, s prevalencijom od 1 prema 200, a prevalencija manjka A1AT nešto rjeđa, 1 prema 1 500 u bjelačkoj populaciji. Wilsonova bolest je puno rjeđa, s prevalencijom od 1 prema 30 000. Izuzetno rijetki poremećaji koji zahvaćaju jetru su bolest nakupljanja glikogena tip 1a (1:100 000), primarna hiperoksalurija tip 1 (1-3:1 000 000) i familijarna amiloidotična polineuropatija.

Klinička prezentacija pojedinih bolesti, uz funkcionalne abnormalnosti jetre, ima svoje specifičnosti. Tako kod manjka A1AT u klinčkoj slici dominiraju respiratorni simptomi, s plućnim emfizemom u mlađoj dobi, kod hemokromatoze se mogu se javiti hiperpigmentacije, dijabetes, artralgijske, impotencija i aritmije uslijed taloženja željeza, u Wilsonovoj bolesti, uz Kayser-Fleischerove prstenove, česti su i neuropsihijatrijski simptomi, poput disartrije, distonije, ataksije, parkinsonizma, tremora i može se razviti subkortikalna demencija ili tzv. frontalni sindrom kojeg karakterizira impulzivnost, poremećaj prosuđivanja, emocionalna labilnost, smanjena pažnja. Kod familijarne amiloidotične polineuropatije dominantnu simptomatologiju, uslijed perineuronalnog odlaganja amiloidnih vlakana, čine parestezije, mišićna slabost i autonomna disfunkcija. Neke od ovih bolesti, poput hemokromatoze, Wilsonove bolesti i manjka A1AT, dugo godina mogu biti asimptomatske, sve dok se ne manifestiraju klasičnim

znakovima ciroze jetre. S druge strane, neke od njih poput Wilsonove bolesti, mogu se javiti naglo; akutnim zatajenjem jetre s progresivnom slikom žutice, koagulopatije, encefalopatije i Coombs-negativne hemolitičke anemije.

Široka paleta dijagnostičkih pretraga koja se koristi za postavljanje dijagnoze uključuje laboratorijske pretrage, morfološke i histološke pretrage te genetska testiranja. Tako visoka razina serumskog feritina usmjerava dijagnostički algoritam prema hemokromatozi uz genetsku potvrdu HFE mutacije, dok kod sumnje na manjak A1AT razina i aktivnost A1AT u serumu manja od 11 micromol/L govori za teški nedostatak A1AT i potrebu genotipizacije. Za neke od bolesti poput Wilsonove ne postoji potpuno pouzdani test, ali razine ceruloplazmina i bakra u krvi, kao i količina bakra izlučenog u 24-satnom urinu uz kombinaciju specifičnih simptoma potvrđuju dijagnozu. Dijagnostika primarne hiperoksalurije tip 1 uključuje određivanje oksalata i glikolata u urinu, uz genetsko testiranje i biopsiju jetre s potvrdom prisutnosti i aktivnosti AGT enzima u njoj. Kod bolesti nakupljanja glikogena tip 1a te familijarne amiloidotične polineuropatije također se koriste genetska testiranja. Morfološke metode poput CT-a i MR-a mogu ukazivati na specifičnosti nekih od bolesti, poput određivanja količine željeza u unutrašnjim organima ili radiološke snimke zglobova kod hemokromatoze te radiološke dijagnostike pluća kod manjka A1AT s nalazom izraženijih buloznih promjena na bazi pluća nego na apeksu. Kombinacija neinvazivnih laboratorijskih, morfoloških metoda i genetskog testiranja, istisnula je biopsiju iz njezine dominantne uloge u dijagnostici metaboličkih bolesti jetre.

Najčešća od svih metaboličkih bolesti jetre danas je nealkoholna masna bolest jetre s prevalencijom koja kontinuirano raste. Budući da je ova bolest vezana uz metabolički sindrom koji sačinjavaju pretilost, hipertenzija, dislipidemija te inzulinska rezistencija, jasno je da je velika prevalencija ove bolesti posljedica promjena životnog stila velikog dijela populacije. Liječenje je, stoga, usmjereno na promjenu životnih navika, a uključuje pravilnu dijetu i povećanu fizičku aktivnost, uz farmakološki utjecaj na komponente metaboličkog sindroma pomoću metformina, tiazolidindiona i statina, te lijekova koji smanjuju upalu, poput antioksidansa vitamina C i E i anticitokina. Usprkos tome, današnje projekcije ukazuju da će nealkoholna bolest jetre kroz 10 do 20 godina postati vodeća indikacija za transplantaciju jetre.

Zaključno, kompleksnost i heterogenost ovog područja donosi brojne izazove za kliničare, kako u dijagnostici tako i u liječenju. Zadnjih nekoliko desetljeća napredak u razumijevanju patofizioloških procesa doveo je do sve savršenijih dijagnostičkih metoda i razvoja specifičnih terapijskih postupaka koji su značajno utjecali na kvalitetu života i preživljenje pacijenata s metaboličkim bolestima jetre.

10. Zahvale

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Anni Mrzljak na uloženom trudu i vremenu, te na svoj pomoći pruženoj prilikom izrade ovog rada. Jednako tako zahvaljujem članovima komisije doc. dr. sc. Ireni Hrštic i prof. dr. sc. Jasenki Markeljević na vremenu uloženom prilikom ocjenjivanja ovog rada. Na kraju zahvaljujem obitelji na podršci pružanoj tijekom čitavog školovanja. Hvala.

11. Literatura

1. Adams LA, Angulo P (2006) Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J* 82 (967): 315–22
2. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML (2007) Wilson's disease. *Lancet* 369 (9559): 397–408
3. Ando Y, Ueda M (2008) Novel methods for detecting amyloidogenic proteins in transthyretin related amyloidosis. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 13: 5548–5558
4. Ashutosh S. Naniwadekar Nutritional Recommendations for Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Evidence Based Review. *NUTRITION ISSUES IN GASTROENTEROLOGY, SERIES*. www.practicalgastro.com
5. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA (1994) Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107:1103.
6. Bacon BR, Olynyk JK, Brunt EM, et al. (1999) HFE genotype in patients with hemochromatosis and other liver diseases. *Ann Intern Med* 130:953.
7. Bali DS, Chen YT, Goldstein JL, Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT et al. (1993) Glycogen Storage Disease Type I
8. Bandsma RH, Prinsen BH, van Der Velden Mde S, et al. (2008) Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. *Pediatr Res* 63:702
9. Barber K, Blackwell J, Collett D, Neuberger J (2006) Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut* 56(2): 279–282
10. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. (2006) A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 355 (22): 2297–307
11. Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, et al. (2010) Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 10:2493
12. Bianchi L (1993) Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 152 Suppl 1:S63

13. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM (2011) Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med* 344:58
14. Bornhorst JA, Greene DN, Ashwood ER, Grenache DG (2013) α 1-Antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest* 143:1000.
15. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, et al. (1988) Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am Rev Respir Dis* 138:327
16. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V (1992) Wilson disease. *Medicine (Baltimore)* 71:139
17. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. (2004) Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40:1387.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 142:1592.
19. Charlie S, Dickson R, Carter C, Carpenter MJ, Holladay B, Lundquist R, Brantly ML (2004) Genetic Testing for Alpha 1-Antitrypsin deficiency. *Genetics in Medicine* 6 (4): 204–210
20. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. (2012) Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 27:1729
21. Coles LS, Young RD (2012) Supercentenarians and transthyretin amyloidosis: the next frontier of human life extension. *PREVENTATIVE MEDICINE* 54 (Suppl): s9–s11
22. Dadone MM, Kushner JP, Edwards CQ, Bishop DT, Skolnick MH (1982) Hereditary hemochromatosis. Analysis of laboratory expression of the disease by genotype in 18 pedigrees. *American Journal of Clinical Pathology* 78 (2): 196–207
23. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW (2007) Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J. Med. Genet.* 44 (11): 673–88

24. Donato, Leslie; Jenkins et al. (2012) Reference and Interpretive Ranges for α 1-Antitrypsin Quantitation by Phenotype in Adult and Pediatric Populations. *American Journal of Clinical Pathology* 138 (3): 398–405
25. Edwards CQ, Kushner JP (1993) Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 328:1616.
26. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, et al. (2003) Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 125:1733.
27. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ (2001) Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 21:17.
28. Frank JE (2005) Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 72 (7): 1277–82
29. Frazier GC, Siewertsen MA, Hofker MH, et al. (1990) A null deficiency allele of alpha 1-antitrypsin, QO Ludwigshafen, with altered tertiary structure. *J Clin Invest* 86:1878
30. Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, et al. (2010) Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int* 77:443
31. Hemokromatoza- Vujić Spasić M, Kiss J, Herrmann T et al. (2008) Hfe acts in hepatocytes to prevent hemochromatosis. *Cell Metab.* 7 (2): 173–8
32. Hultcrantz R, Bissell DM, Roll FJ (1991) Iron mediates production of a neutrophil chemoattractant by rat hepatocytes metabolizing ethanol. *J Clin Invest* 87:45.
33. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41(6), 1313–1321
34. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al (2012) Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 55:77.
35. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (2005) *Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease* (7th ed.). Elsevier/Saunders. pp. 911–2
36. Lieberman J, Winter B (1986) Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 89:370

37. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al. (2005) International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol* 25:290
38. Lorincz MT (2010) Neurologic Wilson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1184: 173–87
39. Luisetti, M; Seersholm, N (2004) Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 59 (2): 164–9.
40. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, et al. (2002) Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr* 161 Suppl 1:S10
41. McIntyre N, Clink HM, Levi AJ, Cumings JN, Sherlock S (1967) Hemolytic anemia in Wilson's disease. *N. Engl. J. Med.* 276 (8): 439–44
42. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W (2007) Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 56 (1): 115–20
43. Mohanka M, Khemasuwan D, Stoller JK (2012) A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther* 12 (6): 685–700
44. Niaudet P (2015) Primary hyperoxaluria, from UpToDate database licensed to University Hospital Merkur, Zagreb
45. Niederau C, Strohmeyer G, Stremmel W (1994) Epidemiology, clinical spectrum and prognosis of hemochromatosis. *Adv Exp Med Biol* 356:293.
46. Pietrangelo A (2004) Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N. Engl. J. Med.* 350 (23): 2383–97
47. Reddy JK, Rao MS (2006) Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 290 (5): G852–8.
48. Reitsma-Bierens WC (1993) Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 152 Suppl 1:S60
49. Roberts EA, Schilsky ML (2003) A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 37 (6): 1475–92
50. Salahuddin P (2010) Genetic variants of alpha1-antitrypsin. *Curr Protein Pept Sci* 11:101

51. Sánchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, et al. (1999) A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28:186
52. Schilsky ML (2013) Willson disease, from UpToDate database licensed to University Hospital Merkur, Zagreb
53. Schrier S, Bacon B (2013) Clinical manifestations of hereditary hemochromatosis, from UpToDate database licensed to University Hospital Merkur, Zagreb
54. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S (1997) Nonalcoholic Steatohepatitis. *Annals of Internal Medicine* 126 (2): 137–45
55. Silverman EK, Sandhaus RA (2009) Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *New England Journal of Medicine* 360 (26): 2749–2757
56. Stoller JK (2014) Alpha-1 antitrypsin deficiency, from UpToDate database licensed to University Hospital Merkur, Zagreb
57. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E (2008) Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 63:1091
58. Tolman K, Dalpiaz A (2007) Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Dec; 3(6): 1153–1163
59. Watts RW (1994) Primary hyperoxaluria type I. *QJM* 87:593
60. Weinstein DA, Wolfsdorf JI (2002) Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 161 Suppl 1:S35
61. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. (2011) Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 140:124.
62. Williams EL, Acquaviva C, Amoroso A, et al. (2009) Primary hyperoxaluria type 1: update and additional mutation analysis of the AGXT gene. *Hum Mutat* 30:910
63. Yanoff M, Jay DS (2008) *Ophthalmology* (3rd ed. ed.). Edinburgh: Mosby. p. 411
64. Yeh M, Brunt E (2007) Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Clinical Pathology*: 837–841

12. Životopis

Ime i prezime: Sara Brdek

Datum i mjesto rođenja: 8. travnja 1990., Zagreb, Republika Hrvatska

Adresa: Velikogorička 16, Mičevac, 10410 Velika Gorica

Kontakt: sara.brdek@gmail.com

Obrazovanje:

- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2009.-2015.)
- IV. gimnazija, Zagreb (bilingvalni razredni odjel (2005.-2009.)

Poznavanje jezika:

- engleski jezik - Cambridge English: Certificate of Proficiency in English (CPE)
- njemački jezik - Deutschen Sprachdiplom der Kultusministerkonferenz (DSD)
- španjolski jezik u govoru i pismu

Ostalo:

- Aktivan član Ženskog rukometnog kluba Gorica (2002.-2009.)