

# Nealkoholna masna bolest jetra i šećerna bolest

---

Škurla, Viktoria

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:105:356302>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Viktorija Škurla**

# **Nealkoholna masna bolest jetra i šećerna bolest**

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod mentorstvom prof. dr. sc. Ivice Grgurevića, dr. med i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini

2019./2020.

## KRATICE

AMPK -AMP-aktivirana protein kinaza (engl. AMP-activated protein kinase)

ATP -adenozin trifosfat (engl. adenosine triphosphate)

ALT -alanin-aminotransferaza (engl. alanine aminotransferase)

AST -aspartat-aminotransferaza (engl. aspartate aminotransferase)

ChREBP -vežuča bjelančevina koja odgovara na ugljikohidrate (engl. carbohydrate response element -binding protein)

CLR -lecitinski receptori tipa C (engl. C-type lectin receptors)

CRP -C reaktivni protein (engl. C-reactive protein)

CT -kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography)

CVC -Cenicriviroc

DAMP –molekularni uzorci pridruženi ozljedi (engl. damage-associated molecular patterns)

DMT1 -diabetes mellitus tip 1

DMT2 -diabetes mellitus tip 2

DNA -deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)

ER -endoplazmatski retikulum (engl. endoplasmic reticulum)

Fiaf -adipocitni čimbenik induciran gladovanjem (engl. fasting-induced adipocyte factor)

FXR -farnesoid X receptor (engl. farnesoid x receptor)

GDM -gestacijski diabetes mellitus

GGT -gama-glutamiltransferaza (engl. gamma-glutamyl transferase)

GLP-1 -peptid 1 sličan glukagonu (engl. glucagon-like peptide)

HbA1c -glikirani hemoglobin (engl. glycated haemoglobin)

HCC -hepatocelularni karcinom (engl. hepatocellular carcinoma)

HDL -lipoprotein velike gustoće (engl. high-density lipoprotein)

HIV -virus humane imunodeficijencije (engl. human immunodeficiency virus)

HOMA-IR -homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (engl. homeostatic model assessment of insulin resistance)

IR -inzulinska rezistencija (engl. insulin resistance)

ITM -indeks tjelesne mase

LDL -lipoprotein male gustoće (engl. low-density lipoprotein)

LPS -lipopolisaharid (engl. lipopolysaccharide)

MetS -metabolički sindrom (engl. metabolic syndrome)

MR -magnetska rezonanca (engl. magnetic resonance)

MRS -MR spektroskopija (engl. magnetic resonance spectroscopy)

NAFLD -nealkoholna masna bolest jetra (engl. non-alcoholic fatty liver disease)

NAFL -nealkoholna masna jetra (engl. non-alcoholic fatty liver)

NASH -nealkoholni steatohepatitis (engl. non-alcoholic steatohepatitis)

NLR –receptori slični NOD-u (engl. NOD-like receptors)

OCA -obetikolna kiselina (engl. obeticholic acid)

OGTT -oralni test opterećenja glukozom (engl. Oral glucose tolerance test)

PCOS -sindrom policističnih jajnika (engl. polycystic ovary syndrome)

PNPLA3 -protein 3 koji sadrži domenu fosfolipaze u obliku patatina (engl. patatin like phospholipase domain containing 3)

PPAR -peroksisomski proliferator aktiviranog receptora  $\gamma$  (engl. peroxisome proliferator-activated receptors)

PRR -receptori za prepoznavanje uzorka (engl. pattern recognition receptors)

ROS -reaktivni olici kisika (engl. reactive oxygen species)

SMK -slobodne masne kiseline

SREBP-1 -protein 1 koji veže regulatorni element za sterole (engl. sterol regulatory element-binding protein-1)

TGF- $\beta$ 1 -transformirajući čimbenik rasta  $\beta$ 1 (engl. transforming growth factor  $\beta$ 1)

TLR -naplatni receptori (engl. Toll-like receptors)

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

UPR -odgovor nepresavinutih proteina (engl. unfolded protein response)

UZV -ultrazvuk

VLDL -lipoprotein vrlo male gustoće (engl. very low density lipoprotein)

## SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod .....	1
4. Epidemiologija nealkoholne bolesti masne jetre (NAFLD).....	2
5. Patogeneza NAFLD.....	3
6. NAFLD i šećerna bolest .....	7
6.1. NAFLD i šećerna bolest tipa 2 .....	7
6.2. NAFLD i šećerna bolest tipa 1 .....	9
6.3. NAFLD i gestacijski dijabetes .....	9
7. Klinička slika .....	10
8. Dijagnostika .....	11
8.1. Neinvazivne metode .....	11
8.2. Invazivne metode .....	14
9. Terapija .....	15
10. Prognoza .....	19
11. Zaključak .....	20
12. Zahvale .....	21
13. Literatura.....	22
14. Životopis.....	36

## 1.SAŽETAK

### Nealkoholna masna bolest jetra i šećerna bolest

Viktorija Škurla

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) jedna je od najčešćih jetrenih bolesti, te među prva tri uzroka transplantacije jetre. Glavno obilježje NAFLD je nakupljanje masti u jetri. Poremećaj uključuje nealkoholnu masnu jetru (NAFL) i nealkoholni steatohepatitis (NASH). NAFL karakterizira nakupljanje masti u jetri, dok NASH uz steatozu prati upala i oštećenja stanica jetre. Najteža komplikacija NAFLD-a je razvoj ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (HCC), koji su ujedno i razlozi za transplantaciju jetre. Šećerna bolest i NAFLD su međusobno uzročno povezani pri čemu prisutnost dijabetesa u bolesnika s NAFLD uzrokuje teže oblike bolesti. Osim dijabetesa, razvoju masne jetre pogoduju prekomjerena tjelesna masa, arterijska hipertenzija i dislipidemija (smanjena koncentracija lipoproteina velike gustoće (HDL) i/ili povećana koncentracija triacilglicerola) koji zajedno čine metabolički sindrom (MetS) kao najvažniji uzrok kardiovaskularnog morbiditeta danas. NAFLD je najčešće asimptomatska bolest te se većinom otkrije tek u poodmaklom stadiju. Presentira se najčešće umorom i nelagodnom pod desnim rebrenim lukom. Puno češće u prvi plan izbijaju pridruženi komorbiditeti poput šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti, pa čak i ekstrahepatalni tumori. Zbog toga se NAFLD smatra dijelom multisustavne bolesti kojoj je u podlozi MetS. Za dijagnostiku NAFLD koristimo neinvazivne i invazivne metode. Neinvazivne metode su biokemijski pokazatelji i slikovna dijagnostika, a invazivna metoda je biopsija jetre. Biopsija jetre je još uvijek jedina metoda kojom se pouzdano postavlja dijagnoza NASH-a. Za liječenje NAFLD-a ključna je promjena stila života. Dijeta i tjelesna aktivnost nužne su za gubitak tjelesne mase i smanjenje jetrene steatoze. Mnogi lijekovi su u fazi istraživanja, a ključno je adekvatno regulirati postojeće metaboličke poremećaje.

KLJUČNE RIJEČI: NAFLD, *diabetes mellitus* tip 2, steatoza, NASH



## 2. SUMMARY

### Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes

Viktorija Škurla

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of liver disease, and one of the first three causes for liver transplantation. Main characteristic of NAFLD is excessive hepatic fat accumulation. NAFLD includes two conditions, non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NAFL is characterized with liver steatosis, while NASH includes steatosis, inflammation and liver damage. The most severe NAFLD outcomes are liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), which are also most common indications for liver transplantation. Diabetes and NAFLD are intertwined. Diabetes causes severe form of NAFLD. In addition to diabetes, the development of fatty liver is favored by obesity, arterial hypertension and dyslipidemia (decreased concentration of high density lipoproteins (HDL) and/or elevated triglycerides) which represent metabolic syndrome (MetS) as one of the most important cause of cardiovascular morbidity. Usually, NAFLD is asymptomatic and is mostly detected at an advanced stage. It mostly presents with fatigue and right upper abdominal discomfort. Much more often, associated comorbidities such as diabetes, cardiovascular disease, and even extrahepatic tumors stand out. Therefore, NAFLD is considered as part of the multisystem disease underlying MetS. We use non-invasive and invasive methods to diagnose NAFLD. Non-invasive methods include biochemical parameters and imaging methods, and invasive methods include liver biopsy. Liver biopsy is still the only method that can reliably diagnose NASH. Lifestyle change is the key to treating NAFLD. Diet and physical activity are necessary for weight loss and reduction of hepatic steatosis. Many drugs are in the research phase, and it is crucial to adequately regulate existing metabolic disorders.

KEY WORDS: NAFLD, *diabetes mellitus* type 2, steatosis, NASH

### 3. UVOD

Nealkoholna masna bolest jetra (NAFLD) jedna je od najčešćih jetrenih bolesti današnjice. Zahvaća između 15 i 35% stanovništva razvijenog svijeta (1). Karakterizira je nakupljanje masti u jetri (više od 5% hepatocita dokazano histološkom analizom) te inzulinska rezistencija (IR). Postoje dva patološka stanja koja obuhvaća NAFLD, a koja se razlikuju kliničkom i histološkom slikom. To su nealkoholna masna jetra (NAFL) koja je blaži oblik bolesti i nealkoholni steatohepatitis (NASH). NAFL se definira nakupljanjem masti u jetri, ali bez upalnih promjena i oštećenja jetrenih stanica. Za razliku od njega, NASH karakterizira steatoza, ali i upala i oštećenje jetrenog tkiva. Prema metaanalizi Singha i suradnika, NAFL i NASH mogu progredirati u fibrozu jetre u 30% slučajeva. NASH međutim progredira puno brže nego NAFL, te mu je za razvoj prvog stadija fibroze potrebno oko 7 godina, dok je u NAFL progresija nešto sporija te je u prosjeku potrebno oko 14 godina (2). Razvoj komplikacija i ukupni mortalitet ovisi o stadiju fibroze, bez utjecaja NASH-a (3). Progresija bolesti može uzrokovati fibrozu, cirozu, hepatocelularni karcinom (HCC), potrebu transplantacije jetre, mogu se razviti ekstrahepatalne komplikacije ili može doći do smrtnog ishoda. Upravo su ekstrahepatalne komplikacije glavni uzrok smrti. To su najčešće kardiovaskularne bolesti, te zatim ekstrahepatalni karcinomi (4,5). Za dijagnozu NAFLD-a potrebno je isključiti sekundarne uzroke kao što su pretjerana konzumacija alkohola (koja se definira kao  $\geq 30$  g/dan za muškarce, odnosno  $\geq 20$  g/dan za žene (6)), virusni hepatitis, autoimuni hepatitis, nedostatak  $\alpha$ -1 antitripsina, uporaba nekih lijekova (kortikosteroidi, estrogeni) te druga stanja (7). NAFLD je usko povezan s prekomjernom tjelesnom masom, inzulinskom rezistencijom (IR) te metaboličkim sindromom (MetS) (5). Prema Međunarodnoj dijabetološkoj federaciji, metabolički sindrom uključuje skup poremećaja: dijabetes, povećana glukoza u krvi, abdominalna pretilost, dislipidemija i hipertenzija. Sve su to čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, srčanog udara te dijabetesa. Više utvrđenih komponenti metaboličkog sindroma povezano je s višom stopom smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka.

NAFLD i *diabetes mellitus* tip 2 (DMT2) usko su povezani. Komorbiditet NAFLD s DMT2 može uzrokovati teži tijek NAFLD-a, povećava rizik razvoja HCC, češće hospitalizacije zbog jetrene bolesti te povećava morbiditet uzrokovan jetrenom bolešću (8).

#### **4. EPIDEMIOLOGIJA NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE (NAFLD)**

Bolesnici s NAFLD-om često imaju druge komorbiditete kao što su hipertenzija, hiperlipidemija i inzulinska rezistencija (1). Vjerojatnost razvitka dijabetesa 5 puta je veća nego kod bolesnika bez njega (9), odnosno čak njih 70% s DMT2 i 30% s DMT1 boluju od NAFLD-a (10). Također se poboljšanje NAFLD povezano sa smanjenim rizikom nastanka dijabetesa. Kako je većina dijabetičara dijagnosticirana nakon što bolest već traje neko vrijeme, teže je povezati koliko trajanje bolesti povećava rizik za nastanak NAFLD. Dijabetičari imaju znatno veći sadržaj jetrene masti u jetrenim stanicama s obzirom na dob, spol i indeks tjelesne mase (ITM) u usporedbi s osobama bez dijabetesa. Inzulinska rezistencija je vjerojatno i uzrok i posljedica NAFLD-a (9).

Učestalost NAFLD se povećava s dobi. Nastupa nešto ranije kod muškaraca (u četvrtom desetljeću života) nego kod žena (oko šestog desetljeća). (11) Teško je odvojiti dob kao neovisni čimbenik rizika jer s dobi raste učestalost i drugih čimbenika rizika kao što su metabolički sindrom, pretilost i debljina. Uočen je porast NAFLD u svim životnim dobima, pa tako i u djece.

Rasa također ima ulogu u učestalosti NAFLD. Osobe hispano-podrijetla imaju najvišu prevalenciju NAFLD, bijelci nešto nižu, a pripadnici crne rase najnižu. Najvjerojatnije je to uzrokovano polimorfizmom PNPLA3 gena koji je odgovoran za stvaranje proteina adiponutrina koji se nalazi u stanicama jetre i adipocitima te vjerojatno utječe na lipogenezu i lipolizu masti, a upravo hispanci najčešće imaju tu varijantu alela. Taj protein najvjerojatnije je determinanta hepatalne steatoze i povećane katalitičke koncentracije alanin-aminotransferaze (ALT) u serumu (12,13).

Smanjena koncentracija lipoproteina velike gustoće (HDL) i povećana koncentracija triacilglicerola povezane su s pretilošću i dijabetesom tipa 2. Između 20-92% pacijenata s NAFLD ima povećane ove vrijednosti, međutim većina ih ima i druge komponente metaboličkog sindroma (14). NAFLD se u 7% slučajeva dijagnosticira u osoba primjerene tjelesne mase (pritom češće kod žena u mlađoj dobi s normalnim vrijednostima jetrenih enzima) (15,16).

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) pojavljuje se uz inzulinsku rezistenciju (IR) i MetS, te se kao najčešća endokrina bolest u žena može smatrati čimbenikom rizika nastanka NAFLD.

Razne kirurške intervencije (posebice jejunoilealna premosnica koja se prije radila kao operacija za smanjenje tjelesne mase u pretilih pacijenata), razni lijekovi (glukokortikoidi, amiodaron, tamoksifen, metotreksat, izoniazid, diltiazem) i metaboličke bolesti povezuju se s nastankom NAFLD. Navodi se kako virus humane imunodeficijencije (HIV) i hepatitis C virus pogoršavaju metabolički sindrom i hepatalnu steatozu (17,18).

NAFLD je povezan s metaboličkim sindromom, te oko 85% bolesnika s NAFLD ima barem jednu komponentu metaboličkog sindroma, dok čak trećina bolesnika s NAFLD ima MetS (19,20).

## **5.PATOGENEZA**

Iako sama patogeneza nije posve razjašnjena, hipoteza "višestrukih patogenih udaraca" (*Multiple hit hypothesis*) objašnjava procese koji zajedno dovode do razvoja masne jetre, NASH-a i fibroze. Hipoteza više patogenih udaraca uključuje inzulinsku rezistenciju, hormone koji se luče iz masnog tkiva, prehranu, crijevnu mikrobiotu, genetske i epigenetske čimbenike (21).

Inzulinska rezistencija je ključna u razvoju steatoze i NASH-a. Uključuje različite interakcije s jetrom, ali i perifernim tkivima (skeletni mišići, masno tkivo). Uzrokuje povećanu *de novo* lipogenezu u jetri te inhibira lipolizu u adipoznom tkivu. Time dolazi do povećanog priljeva masnih

kiselina u jetru (22). Utvrđeno je da IR uzrokuje disfunkciju masnog tkiva te promijenjenu sintezu i sekreciju adipokina i upalnih citokina (23).

Mast se u jetri akumulira pretežno u obliku triglicerida (koji nastaju esterifikacijom glicerola i slobodnih masnih kiselina) (24, 25). Istodobno dolazi do lipotoksičnosti zbog visokih razina slobodnih masnih kiselina i drugih metabolita lipida. Slobodne masne kiseline (SMK) unose se hranom, lipolizom masnog tkiva ili *de novo* lipogenezom (26).

*De novo* lipogeneza u jetri povećava se aktivacijom raznih transkripcijskih faktora, kao što su protein 1 koji veže regulatorni element za sterole (SREBP-1), *carbohydrate response element binding protein* (ChREBP) i *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR-  $\gamma$ ). SREBP-1c, jedna od tri izoforme SREBP-1, stimulirana inzulinom regulira aktivaciju *de novo* lipogeneze (27). ChREBP je aktiviran glukozom te potiče *de novo* lipogenezu i stvara supstrate potrebne za sintezu masnih kiselina i triacilglicerola (28).

Slobodne masne kiseline u hepatocitima preko aktivacije serin-kinaza ometaju signalizacijski put inzulina i pridonose daljnjem razvoju IR (29, 30). Inzulinska rezistencija smanjuje lipolizu adipoznog tkiva koju inače potiče inzulin te također dovodi do ulaska SMK u jetru (31). Genetski i okolišni čimbenici također interferiraju s inzulinskim signalizacijskim putem i dodatno pogoršavaju IR (32).

Strukturne i funkcionalne promjene u mitohondrijima uključene su u patogenezu NAFLD. Strukturne promjene uključuju depleciju mitohondrijske DNA i morfološke promjene, a funkcionalne promjene su promjene u respiracijskom lancu i u mitohondrijskoj  $\beta$ -oksidaciji (33). Ako je povećan priljev lipida i ako ga mitohondriji i peroksisomi ne mogu metabolizirati, dolazi do pogoršanja homeostaze masti, nastaju toksični metaboliti i prekomjerno stvaranje reaktivnih oblika kisika (34). Dolazi do aktivacije upalnih procesa koji dovode do nekroze jetrenih stanica i dodatnog oštećenja mitohondrija (35).

Povećana sinteza proteina, primarna disfunkcija endoplazmatskog retikuluma (ER) ili manjak adenozin-trifosfata (ATP-a) mogu dovesti do nakupljanja nesavijenih proteina u ER-u i aktivira se odgovor nepresavijenih proteina (*engl.* unfolded protein response, UPR), koji mehanizmima prilagodbe ublažava stres endoplazmatskog retikuluma (36). Stanja koja potiču odgovor nepresavijenih proteina su hiperglikemija, hiperkolesterolemija, ozljede mitohondrija i oksidativni stres (37). UPR aktivira c-Jun terminalnu kinazu (JNK) koja aktivira upalne procese i apoptozu. Njezina aktivnost je povezana i s poremećajem u signalizacijskom putu inzulina i razvojem dijabetesa (38). UPR aktivira protein 1 koji veže regulatorni element za sterole (SREBP-1c) čime se dodatno potiče nakupljanje masti u jetri i stres ER (39).

JNK-AP-1 and IKK-NF- $\kappa$ B dva su glavna upalna puta koja dovode do kronične upale u NAFLD (40). Izloženost povišenim razinama proinflammatoryh citokina uzrokuje histološke promjene u jetri koje su tipične za NASH. To su nekroza i apoptoza hepatocita, neutrofilna kemotaksija, aktivacija stielatnih stanica i stvaranje Malloryjevih tjelešaca. (41) U bolesnika s NASH-om povećane su koncentracije i serumskog i jetrenog čimbenika nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ) te one koreliraju s težinom bolesti (42). Upala i aktivacija nuklearnog faktora  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) promoviraju karcinogenezu te sudjeluju u razvoju HCC-a (43).

Inflamasomi, citoplazmatski proteinski kompleksi koji nastanu od kaspaza i molekula nastalih iz patogenih mikroorganizama ili koji su otpušteni iz oštećenih jetrenih stanica, pridonose odgovoru imunskog sustava na različite podražaje (44). Aktivacijom proteina receptora za prepoznavanje uzorka (PPR, *engl.* pattern recognition receptors) i naplatnih receptora (TLR, *engl.* Toll-like receptors), receptori slični NOD-u (NLR, *engl.* NOD-like receptors) i lektinskih receptora tipa C (CLR, *engl.* C-type lectin receptors) reguliraju proinflammatoryh citokine. Stanična nekroza i apoptoza stanica potiču otpuštanje molekularnih uzoraka pridruženih ozljedi (DAMP, *engl.* Damage-associated molecular patterns) (45). Slobodne masne kiseline, oksidativni stres i proinflammatoryh metaboliti aktiviraju inflasome i stvaraju se interleukini IL-1 $\beta$  i IL-18, čije su

razine više u bolesnika s NASH-om nego u onih s običnom jetrenom steatozom (46, 47). Osim što su povezani s razvojem NASH-a u osoba s NAFLD, inflammasomi djeluju i na stelatne stanice u jetri i pridonose razvoju fibroze (47).

Zapadnjačka prehrana s energetske suviškom, prekomjernim unosom masti i rafiniranih ugljikohidrata, povezana je s pretilošću i povećanjem tjelesne mase, pa samim time i NAFLD-om. Sjedilački način života, bez kretanja, također utječe na razvoj pretilosti (1,4). Adipozno tkivo ima endokrinu funkciju i luči adipokine, odnosno hormone leptin i adiponektin (48). Leptin je anoreksigeni hormon, odnosno hormon sitosti, koji sprječava nakupljanje masti na mjestima gdje se masno tkivo inače ne nakuplja smanjenjem ekspresije SREBP-1 (49). Zbog leptinske rezistencije, kod pretilih osoba njegova razina je povećana. Leptin ima profibrinogeni učinak, najvjerojatnije djelujući preko Kupfferovih stanica koje lučenjem transformirajućeg čimbenika rasta  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) aktiviraju stelatne stanice u jetri (50). Adiponektin ima protuupalno i hepatoprotektivno djelovanje. Blokira aktivaciju NF- $\kappa$ B, luči protuupalne citokine i inhibira lučenje upalnih citokina (51). Ima direktni antifibrinogeni učinak, vjerojatno preko AMP-aktiviranih protein kinaza (AMPK) (52,53). Kod pretilih osoba se uočava niža razina adipokina. Hipertrofija adipocita, koja nastaje s pretilošću, zajedno s inzulinskom rezistencijom, uzrokuje disbalans adipokina (leptina i adiponektina).

Polimorfizam gena za protein 3 koji sadrži domenu fosfolipaze u obliku patatina (PNPLA3, engl. patatin-like phospholipase domain containing protein 3), također nazvanog i adiponutrin, povezan je s razvojem bolesti. Varijanta I148M ovog proteina se povezuje s nastankom jetrene steatoze, povišenim razinama ALT-a u serumu i fibroze. Pretpostavlja se kako dolazi do inhibicije hidrolize triacilglicerola u hepatocitima što dovodi do razvoja NAFLD. PNPLA3 rs738409 varijanta gena povezuje podložnost pretilo djece i adolescenata s NAFLD i fibrozom jetre. Genotipiziranje trenutno nije rutinska dijagnostika (4,21).

Epigenetski čimbenici su promjene u transkripciji, kao što su metilacija DNA, modifikacija histona i aktivnost mikroRNA. Te promjene ne uzrokuju promjene u osnovnom DNA zapisu, međutim mogu uzrokovati podložnost nastanku NAFLD (54).

Utvrđeno je kako bolesnici s NAFLD imaju povećanu permeabilnost mukoze crijeva (*engl.* leaking gut) te povećan broj bakterija koje se nalaze u tankom crijevu (55). Kroz mukozu prolaze razni toksični produkti bakterija, ulaze u krvotok i dolaze do jetre, koja je prva obrana od toksina apsorbiranih iz crijeva. Najvažniji od njih je lipopolisaharid (LPS) koji je ligand TLR-a. Njegovom aktivacijom započinje upalna kaskada koja djeluje na IR, pretilost, nakupljanje masti u jetri te nastanak i razvoj NASH-a (56, 57). Crijevne bakterije dovode do supresije sinteze adipocitnog čimbenika induciranog gladovanjem (Fiaf, *engl.* fasting-induced adipocyte factor), adipokina koji se nalazi pretežno u adipoznom tkivu, čime se posljedično povećava aktivnost lipoprotein lipaze i nakupljanja triacilglicerola u jetri (58). Poremećena mikrobiota crijeva dovodi do razvoja NASH-a ili preko smanjenih razina kolina ili povećanih razina metilamina (59). Također, mijenja metabolizam žučnih kiselina preko farnezoid X receptora (FXR, *engl.* farnesoid X receptor), a time mijenja i *de novo* lipogenezu u jetri i otpuštanje lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL) (60).

## **6. NAFLD I ŠEĆERNA BOLEST**

### **6.1. NAFLD I ŠEĆERNA BOLEST TIP 2**

Učestalost šećerne bolesti (*diabetes mellitus* (DM)) raste u svijetu. *Diabetes mellitus* je važan aspekt metaboličkog sindroma. Čak 70% bolesnika s dijabetesom ima i NAFLD, što je značajno više od zdrave populacije. Učestalost biopsijom potvrđenog NASH u asimptomatskih dijabetičara s urednim jetrenim testovima bila je 20% (64). Uznapredovala fibroza jetre kod asimptomatskih dijabetičara bila je između 5% i 7% (65,66). Često se NASH i uznapredovala fibroza jetre ne



očituju kliničkim simptomima niti povišenim jetrenim enzimima. Pretilost i hipertrigliceridemija povećavaju rizik nastanka steatoze.

Pacijenti s dijabetesom i NAFLD imaju veću vjerojatnost razvoja ciroze, napretka jetrene bolesti i smrtnosti od pacijenata s NAFLD bez dijabetesa. Vjerojatnost razvitka težeg oblika jetrene bolesti dvostruko je veća kod pacijenata s dijabetesom (67). NAFLD je povezan s IR i metaboličkim sindromom i moguće prethodi nastanku dijabetesa i razvoju kardiovaskularnih bolesti (61). Osim IR, NAFLD i dijabetes dijele neke patofiziološke značajke, pa se tako uočava blaga kronična upala, povećan oksidativni stres i povećana proizvodnja upalnih citokina. Nije pronađena povezanost težine makrovaskularnih promjena u dijabetičara s NAFLD i bez nje. Uočena je zanemarivo viša prevalencija koronarnih srčanih bolesti i cerebrovaskularnih bolesti, te niža prevalencija bolesti perifernih arterija koja nije bila statistički značajna. Nije nađena povezanost niti mikrovaskularnih promjena u dijabetičara sa ili bez NAFLD. Pacijenti koji su imali NAFLD imaju nižu prevalenciju retinopatije koja nije statistički značajna i jednaku prevalenciju neuropatije kao i oni s dijabetesom bez NAFLD (68).

Vodeći uzrok smrti kod dijabetičara bile su kardiovaskularne bolesti, ekstrahepatalni karcinomi te bolesti jetre (9,62).

Terapija koja se primjenjuje kod dijabetesa smanjuje komplikacije povezane s njim. Gubitak tjelesne mase dovodi do regresije svih tkivnih komponenti koje definiraju NAFLD pa tako i fibroze (69).

NAFLD je povezan s nastankom kardiovaskularnih bolesti, jednim od najčešćih uzroka smrti u bolesnika s DMT2. Poremećaj je povezan sa zadebljanjem intime i medije u karotidama, povećanim rizikom nastanka ateromatoznih plakova te većom učestalosti cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti. Nastanak ateroskleroze povezan je s cirkulirajućim proaterogenim citokinima (TNF i C reaktivnim proteinom (CRP)) ili s visokim razinama lipoproteina male gustoće

(LDL), a niskim razinama lipoproteina velike gustoće (HDL). U podlozi ateroskleroze kod bolesnika s NAFLD i DMT2 nalazi se MetS. Pacijenti koji boluju od dijabetesa i NAFLD povezuju se s inzulinskom rezistencijom u miokardu te smanjenim koronarnim protokom, što povećava mogućnost infarkta miokarda (70,71).

Trenutno ne možemo predvidjeti koji će pacijenti s NAFLD-om razviti dijabetes, te je godišnja kontrola glikiranog hemoglobina (HbA1c) ili test opterećenja glukozom (OGTT) vjerojatno najbolji način detekcije dijabetesa (9).

## **6.2. NAFLD I ŠEĆERNA BOLEST TIP 1**

*Diabetes mellitus* tip 1 (DMT1) nastaje zbog manjka inzulina, međutim i ti pacijenti mogu biti pretili i imati inzulinsku rezistenciju. Do 44% odraslih osoba s DMT1 ima povišene vrijednosti jetrenih enzima i dijagnosticiran NAFLD (72). Čimbenici rizika su starija dob, veći ITM, hipertenzija i loša glikemijska kontrola. DMT1 i NAFLD su povezani s većom incidencijom kardiovaskularnih bolesti neovisnih o drugim čimbenicima rizika kardiovaskularnih bolesti (73,74).

## **6.3. NAFLD I GESTACIJSKI DIJABETES**

Žene koje su imale gestacijski dijabetes (GDM) imaju povećan rizik razvoja DMT2 (75). Također je uočena povećana pohrana lipida u jetri, što se povezalo s ranom inzulinskom rezistencijom kod tih žena (5). U novorođenčadi rođene od pretilih majki s GDM-om uočena je povećana intrahepatalna količina masti za 68% u usporedbi s novorođenčadi rođenih majkama s normalnom tjelesnom masom, mjereno magnetskom rezonancijskom spektroskopijom (MRS) između 1. i 3. tjedna života. Odlaganje masti u novorođenčadi je pozitivno koreliralo s majčinim ITM-om prije trudnoće, a ne sa subkutanom masti (76).

## 7. KLINIČKA SLIKA

Pacijenti s DMT2 obično su pretili, imaju dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju, često su im povećane vrijednosti jetrenih enzima u serumu te su skloni nakupljanju jetrene masti neovisno o ITM-u.

Većina bolesnika s NAFLD su asimptomatski. Rjeđe se pacijenti žale na umor, neugodni osjećaj, bol ili osjećaj punoće. NAFLD se može prezentirati hepatomegalijom, a zbog IR se može javiti crna akantoza (*acanthosis nigricans*) koja je povezana s uznapredovalom bolešću (62). NAFLD je sporo progredirajuća bolest, pri čemu 7-36% bolesnika razvija progresivni oblik fibroze jetre. Od tog broja u 20% progredira brzo do uznapredovale fibroze i/ili ciroze jetre unutar nekoliko godina. Švedski istraživači izračunali su koliki je period potreban za razvoj ciroze i zatajenja jetre, ovisno o stadiju fibroze u trenutku postavljanja dijagnoze NAFLD. Prema njihovim rezultatima prvih 10% bolesnika s fibrozom u početnom stadiju (stadiju F0-1) razvit će cirozu za 22-26 godina, onih s umjerenom fibrozom (F2) za 9,3 godina, a onih s uznapredovalom fibrozom (F3) za 2,3 godina (77).

Razvojem ciroze mogu se uočiti tipični simptomi vezani za nju. To su crvenilo dlanova (palmarni eritem), paukoliki ("spider") nevusi, ginekomastija ili *caput medusae* (distendirane periumbilikalne vene koje se radijalno šire od pupka). U dekompenziranoj cirozi pojavljuje se ascites, žutica, krvarenje iz varikoziteta jednjaka i znakovi portalne encefalopatije. Kod pacijenata s metaboličkim sindromom česta je centralna pretilost, hipertenzija, IR, povećane koncentracije triacilglicerola, te smanjena koncentracija razina HDL-a (78, 79). Neka istraživanja su utvrdila povezanost *Helicobacter pylori* i NAFLD, te da se eradikcijom bakterije smanjila i stupanj steatoze (80,81).

## 8. DIJAGNOSTIKA

NAFLD je najčešće asimptomatska bolest te se najčešće otkrije slučajno slikovnom metodom zbog nekog drugog problema. Dijagnostika NAFLD se dijeli na neinvazivne i invazivne metode.

### 8.1. NEINVAZIVNE METODE

Od neinvazivnih metoda postoje fizikalne i biokemijske metode.

Biomarkeri uključuju razne kliničke i biokemijske parametre kao što su ITM, prisutnost dijabetesa, katalitička koncentracija enzima ALT, aspartat-aminotransferaze (AST),  $\gamma$ -glutamil-transferaze (GGT) i alkalne fosfataze (ALP), omjer AST/ALT, ukupni HDL- i LDL-kolesterol, HbA1c, broj trombocita, koncentracija albumina, inzulina te homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) (82).

Katalitičke koncentracije enzima ALT, AST i GGT u serumu najčešće su korišteni markeri za dijagnostiku oštećenja jetre nastale infiltracijom slobodnih masnih kiselina ili nekim upalnim procesima. ALT je specifični marker NAFLD-a, međutim ni on nije u dovoljno dobroj korelaciji s NAFLD. Oko 1/3 bolesnika s urednim ALT-om može imati NASH, a 50% bolesnika s NASH-om ima uredan ALT (83). Povećane razine ALT-a povezuju se s inzulinskom rezistencijom, DMT2 i MetS. Veće razine ALT-a mogu korelirati s komponentama metaboličkog sindroma, povećanim koncentracijama triacilglicerola i glukoze, povećanim opsegom struka, visokim krvnim tlakom i smanjenim razinama HDL-a. Enzimi AST i GGT se ne povezuju s inzulinskom rezistencijom. Katalitička koncentracija GGT, iako osjetljiv parametar, nije specifičan za jetrenu patologiju. Povezuje ga se s hipertenzijom, s disfunkcijom endotela i kardiovaskularnim rizicima. Također, on je značajno povišeniji kod pacijenata koji imaju DMT2 i metabolički sindrom nego oni s DMT2 bez metaboličkog sindroma (62). Povišene razine ALT-a povećavaju rizik progresije NAFLD u NASH, iako neke studije govore kako i pacijenti s normalnim razinama imaju histološka obilježja koja bi

bila rizična za njegov razvoj. Kod pacijenata kod kojih se razvila fibroza nije uočena povezanost s povišenim ALT-om i progresijom bolesti (84).

Za neinvazivnu procjenu stadija fibroze razvijeni su mnogi dijagnostički alati koji se temelje na bodovnim sustavima koji uključuju neke kliničke, antropometrijske i biokemijske parametre. Tipični predstavnici su: NFS, FIB4, BARD i NIPPON sustav ocjenjivanja.

NFS indeks (*engl.* NAFLD fibrosis score) izračunava se prema formuli:  $-1.675 + 0,037 \times \text{dob}(\text{godine}) + 0,094 \times \text{ITM} (\text{kg}/\text{m}^2) + 1,13 \times \text{koncentracija glukoze natašte} / \text{diabetes mellitus} (\text{da}=1, \text{ne}=0) + 0,99 \times \text{AST}/\text{ALT} - 0,013 \times \text{broj trombocita} (\times 10^9 / \text{L}) - 0,66 \times \text{albumin} (\text{g}/\text{dL})$ .

FIB4 indeks (*engl.* Fibrosis 4 score) kombinira dob, AST i ALT i broj trombocita u formuli:  $\text{FIB4 INDEKS} = \text{dob} (\text{godine}) \times \text{AST} (\text{IU}/\text{L}) / \text{broj trombocita} (\times 10^9 / \text{L}) \times \sqrt{\text{AST} (\text{UI}/\text{L})}$ . Ako je on manji od 1,3 rizik za postojanje fibroze jetre je mali, uz indeks veći od 2,67 rizik je visok, a između 1,3 i 2,67 neodređen. Kod neodređenih slučajeva potrebno je koristiti drugu liniju testova radi pouzdanog dijagnosticiranja stadija fibroze (npr. tranzijentnu elastografiju ili biopsiju jetre, ako će rezultat utjecati na klinički postupak s bolesnikom).

BARD indeks vrednuje se od 0 do 4. ALT/AST omjer koji je  $\geq 0,8$  daje 2 boda,  $\text{ITM} \geq 28$  daje 1 bod, a dijabetes daje 1 bod. Ukupni zbroj 0 ili 1 ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost za uznapredovalu jetrenu fibrozu (96%).

Nippon indeks (score) detektira tešku jetrenu fibrozu. Izračunava se iz spola (ženski spol nosi 1 bod), dobi (dob veća od 60 godina nosi 1 bod), *diabetes mellitus* donosi 1 bod, prisutnost hipertenzije također nosi 1 bod.

HOMA-IR (*engl.* homeostatic model assessment of insulin resistance) računa se prema formuli:  $\text{HOMA-IR} = \text{koncentracija glukoze natašte} (\text{mg}/\text{dL}) \times \text{koncentracija inzulina natašte} (\mu\text{U}/\text{mL}) / 22,5$ . Njime se analizira postojanje inzulinske rezistencije, koja je važan rizični čimbenik rizika za NAFLD (83).

U fizičke dijagnostičke metode ubrajaju se metode slikovnog prikaza jetre i elastografija. Najčešći je ultrazvuk (UZV), a zatim kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). Njima se utvrđuje postojanje steatoze, ciroze, portalne hipertenzije i žarišnih promjena u jetri. Slikovnim metodama ne može se razlučiti steatoza od NASH-a.

CT ne povećava znatno osjetljivost ako je steatoza blaga, metoda je skuplja i osoba se izlaže zračenju.

MR spektroskopija može detektirati steatozu veću od 5,56% s točnošću od gotovo 100%. Metoda je skupa i limitirana na veće centre (85).

Danas je u upotrebi elastografija kojom procijenjujemo stupanj steatoze i stadij fibroze. Ona je bazirana pretežno na UZV, a manje na MR-u (82).

Za dijagnosticiranje steatoze najčešće se koristi UZV. Masna jetra se prikazuje ehogenijom u usporedbi s korteksom desnog bubrega. UZV je jeftina metoda, osjetljiva (93%) kod steatoze veće od 20%, ali puno manje kod steatoze manje od 20%. Na temelju atenuacije UZV snopa, zbog čega se smanjuje oštrina prikaza kontura jetrenih vena i dijafragme, procijenjuje se stupanj steatoze koji može biti blagi, umjereni i teški. Negativan nalaz ne isključuje blagu steatozu. Za pouzdaniju procjenu koristi se MR, a manje CT. Međutim, kako stupanj steatoze nema većeg kliničkog značenja, te su ove metode skupe i često nedovoljno dostupne, a CT izlaže pacijente ionizirajućem zračenju, takva potvrda se ne radi (82,85).

U novije vrijeme, za procjenu steatoze sve se više koristi metoda kontroliranog atenuacijskog parametra (CAP, *engl.* controlled attenuation parameter). Izvodi se Fibroscanom, uređajem koji koristi tranzijentnu elastografiju za mjerenje tvrdoće jetre. Iz brzine širenja mehaničkog impulsa kroz jetru koji generira sonda uređaja mjeri se tvrdoća jetre, a na temelju toga i procjenjuje stadij fibroze jetre. Mjerenjem pak atenuacije valova u tkivu jetre, procjenjuje se stupanj steatoze. Za

razliku od klasičnog ultrazvuka, ovom metodom moguća je detekcija i blage steatoze u kojoj je >5% hepatocita masno promijenjeno (82).

## **8.2. INVAZIVNE METODE**

Biopsija jetre je zlatni standard za dijagnostiku bolesti jetre. Biopsijom se može dijagnosticirati NAFLD, odrediti stupanj steatoze, upale i stadij fibroze, te utvrditi postojanje i mogućnost druge tj. dodatne bolesti jetre osim NAFLD. Biopsija kao invazivna metoda nosi određene rizike, kao što su bol, krvarenje, rizik ozljede žučnjaka ili pleure, što su međutim vrlo rijetke komplikacije. Unatoč tome, biopsija je najbolja metoda za dijagnosticiranje i stupnjevanje nealkoholnog steatohepatitisa. Jedino biopsija može pouzdano utvrditi postojanje NASH-a, dok su neinvazivne metode dovoljne za utvrđivanje steatoze i fibroze jetre (86,87,88). U svim slučajevima NAFLD, histološkom obradom se uoči hepatocelularno nakupljanje triacilglicerola. Većim dijelom je to makrovezikularna mast, ali može se uočiti i mikrovezikularna mast. Za dijagnozu NASH-a treba se naći dokaz lobularne upale, s infiltracijom mononukleara i neutrofila. Također treba uočiti baloniranje hepatocita, nekrozu i nakupljanje Malloryjevog hijalina. Fibroza jetre se obično uočava pericelularno i u perisinusoidalnim prostorima. U progredirajućoj bolesti, formiraju se fibrozni septumi između portalnih prostora i centralnih vena, dok u cirozi fibroza zaokružuje jetrene režnjice, te dolazi do formiranja regenerativnih čvorića. Razvojem ciroze, steatoza se može smanjiti ili nestati, zbog čega se smatra da brojni slučajevi kriptogene ciroze imaju podlogu u ranijoj nealkoholnoj bolesti masne jetre. Kod pacijenata koj boluju od NAFLD i DMT1 uočavaju se specifični histološki nalazi. To su dijabetička hepatoskleroza, koja se vidi kao zadebljanje i fibroza bazalne membrane sinusoida, te glikogenska hepatopatija s povećanjem citoplazmatskog i nuklearnog glikogena s nabubrenim hepatocitima (62).

## 9. TERAPIJA

Trenutni terapijski postupci baziraju se na promjeni načina života kako bi se smanjila tjelesna masa i ublažili metabolički rizici koji se mogu kontrolirati. Gubitkom tjelesne mase smanjuje se jetrena steatoza. 5% smanjenja tjelesne mase reducira steatozu, 7% gubitka mase rezultira poboljšanjem histološke slike NASH-a, a 10% ili više može potaknuti regresiju fibroze (45,69).

Preporuča se hipokalorijska dijeta od oko 1200kcal/dan (89). Tako se potiče gubitak mase i potiče se mobilizacija masti iz jetre. Čak i mali gubitak na masi dovodi do smanjenja jetrene masti i poboljšanja IR (1,4). Također, kalorijska restrikcija i u kratkom periodu od 28 dana se dokazala u poboljšanju histološke slike jetre (90).

Mediterranska dijeta koja se bazira na povrću, voću, manjem unosu ugljikohidrata i bogata  $\omega$ -3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama preporuča se kao dijeta u NAFLD-u. Uočeno je kako smanjuje jetrenu steatozu bez obzira na smanjenje kalorija.

Dokazana je povezanost unosa rafiniranih šećera i NAFLD. Prehrana bogata fruktozom povećava jetrenu sintezu triacilglicerola. Zbog toga se preporuča smanjenje unosa šećera, što se odnosi posebice na zaslađene sokove. Također, preporuča se potpuna apstinencija od alkohola.

Tjelovježba je važna za gubitak tjelesne mase. Preporuča se u kombinaciji s dijetom ili samostalno. Preporuča se aerobni trening 150-200 min/tjedno ili trening s otporom koji poboljšava mišićnu kondiciju (1,4).

Terapija lijekovima rezervirana je za NASH, uznapredovali, ali i onaj u početnom stadiju s rizikom nastanka fibroze (stariji od 50, oboljeli od dijabetesa, s metaboličkim sindromom, s povišenim razinama ALT-a). Niti jedan lijek nije odobren za liječenje NASH-a, svi su u stadiju istraživanja (4).

Metformin je prva terapijska linija kod dijabetičara. Iako ne poboljšava vrijednosti koncentracije HbA1c u velikoj mjeri, smanjuje tjelesnu mast i poboljšava inzulinsku osjetljivost (91). Metformin



se povezuje sa smanjenjem smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka u bolesnika s DMT2. Kod pacijenata s NAFLD nije se uočilo djelovanje na steatozu jetre, upalu ili fibrozu. Smjernice ga ne preporučaju za primjenu kod NAFLD-a sa šećernom bolešću (4,5,9,62). Istraživanja pokazuju kako metformin poboljšava vrijednosti AST/ALT, a u manjoj mjeri i steatozu (62). Neka retrospektivna istraživanja su otkrila kako se kod ciroze jetre u NASH-u postiže bolji medijan preživljenja u osoba koje su prekinule uzimanje metformina (92).

Uočeno je kako se primjena inzulina u pacijenata s dijabetesom i NAFLD-om značajno smanjuje hepatalnu steatozu (62). Inzulinom se postiže najbolja kontrola glikemije u dijabetesu i pritom je siguran za uzimanje kod svih stadija NAFLD-a (9).

Liraglutid, agonist GLP-1 receptora, primjenjen kod pacijenata s nezadovoljavajućom kontrolom dijabetesa oralnom terapijom pokazuje smanjenje količine jetrene masti na MRS (9,69).

Tiazolidindioni su PPAR- $\gamma$  agonisti. Povećavaju osjetljivost masnog tkiva na inzulin. Time se smanjuje steatoza, pogotovo jer je kod bolesnika s NAFLD povećana ekspresija peroksisomskim proliferatorom aktiviranog receptora  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) (8). Pioglitazon moguće djeluje preko povećanja adiponektina, za koji je poznato da ima učinka na jetru kao što su smanjenje glukoneogeneze i smanjenje ulaska masnih kiselina (93). Poboljšava histološku sliku osim fibroze, poboljšava NASH, djelomično poboljšava inzulinsku rezistenciju i snizuje povišene razine ALT-a. Brojne su nuspojave, kao što su povećanje tjelesne težine, lomovi kostiju kod žena u postmenopauzi, nakupljanje vode, rjeđe zatajenje srca i karcinom mokraćnog mjehura. Usprkos tome, pioglitazon se koristi kod odabranih pacijenata s biopsijom potvrđenim NASH-om i DMT2 (4,5). Pokazalo se kako 30-45mg pioglitazona poboljšava histološku sliku jetre, u jednoj studiji čak i fibrozu (94, 95, 96). U jednoj studiji je pokazao poboljšanje steatoze, smanjenje baloniranih stanica, upale i nekroze (95). Međutim, u drugoj studiji se pokazalo kako bez pridruženog dijabetesa, tiazolidinedioni imaju puno manji učinak (97,98). Rosiglitazon je povezan s povećanim kardiovaskularnim rizikom, što mu limitira potencijalnu upotrebu kao terapijskog sredstva (62).

Obetokolna kiselina (OCA), agonist FXR-a, pokazala je povoljan utjecaj na steatozu, baloniranje hepatocita, lobularnu upalu i fibrozu. Aktivacijom FXR-a smanjuje se jetrena lipogeneza, ali blokiranjem konverzije kolesterola u žučne kiseline dolazi do promjene u koncentracijama lipida u krvi i povećanog rizika za aterogenezu (povišene su razine ukupnog i LDL-kolesterola, a smanjuju se razine HDL-kolesterola). Utjecaj OCA-e na inzulinsku rezistenciju je najvjerojatnije prolazan, ali se sveukupni dugotrajni učinak OCA-e još treba istražiti (99).

Cenicriviroc (CVC) je pokazao antifibrotička svojstva te nije bilo pogoršanja steatohepatitisa u usporedbi s placeboom. Njegov povoljan učinak se još istražuje, ali bi mogao biti napredak u liječenju pacijenata s fibrozom (100).

Oksidativni stres i peroksidacija lipida potiču ozljedu jetre kod pacijenata s NAFLD-om. Vitamin E je topljiv u masti te ima antioksidativna svojstva. Primjenom vitamina E (800 IU/dan) smanjuje se steatoza, upala i baloniranje stanice u 36% pacijenata (96). U pacijenata kod kojih se poboljšala histološka slika, smanjila se i razina ALT-a. Međutim, primjena vitamina E nije dovela do regresije fibroze jetre. (101) Neke studije su primjenu vitamina E povezale s rizikom razvoja karcinoma prostate i hemoragijskog infarkta (85). S obzirom na potencijalne rizike od nuspojava, primjena vitamina E kroz duži period se preporuča samo bolesnicima bez dijabetesa s histološki dokazanim NASH-om (4,5).

Vitamin D ima ključnu ulogu u oksidativnim procesima, stvaranju proupalnih citokina, apoptoze hepatocita i jetrene fibroze. Receptori vitamina D (VDR) najvjerojatnije ima ulogu u povezanosti manjka vitamina D s nekim drugim bolestima, kao što su dijabetes i NAFLD. Za sada nema čvrstih stavova oko primjene suplementacije vitamina D u bolesnika s NAFLD i DMT2 (102).

Ursodeoksikolna kiselina (UDCA) pokazala je neka biokemijska, ali nikakva histološka poboljšanja u bolesnika s NAFLD (103,104,105).

Pentoksifilin, TNF inhibitor, pokazao je određene povoljne histološke učinke u kliničkim istraživanjima, međutim uzrokuje pruritus (svrbež) i loše se odražava na lipidni profil bolesnika (85,106,107,108).

Orlistat nema drugog učinka osim smanjenja tjelesne mase (6). Blokatori receptora angiotenzina (ARB) imaju potencijal inhibiranja aktiviranih stelatnih stanica jetre koje sintetiziraju kolagen i dovode do jetrene fibroze. Manji učinak na razinu ALT-a i fibrozu možda imaju losartan, olmesartan i telmisartan. Primjena statina sigurna je kod pacijenata s NASH-om te se istražuje i njihova djelotvornost. Istražuje se djelovanje i fibrata i  $\omega$ -3 nezasićenih masnih kiselina (7). Fibrati aktiviraju PPAR  $\alpha$  koji ima ulogu u  $\beta$ -oksidaciji i prepisuju se kao sredstvo za smanjenje koncentracije lipida, međutim u pokusima na životinjama se čini da potiču jetrenu steatozu (9,109). Istraživanja na životinjskim modelima pokazuju povoljni učinak  $\omega$ -3 nezasićenih masnih kiselina na inzulinsku rezistenciju (110). Istražuje se i uporaba biljnih preparata PMR (*Polygoni Multiflori radix*) koji smanjuje sintezu lipida, djeluje supresivno na otpuštanje upalnih citokina, inhibira aktivaciju stelatnih stanica jetre i time smanjuje fibrozu, smanjuje oksidativan stres, smanjuje inzulinsku rezistenciju i poboljšava metabolizam žuči (111).

Barijatrijska operacija se izvodi kod izrazito pretilih pacijenata koji ne mogu nikako smanjiti tjelesnu masu i promijeniti životni stil. Ishod je dugoročno pozitivan, uočava se poboljšanje nekroze, upale i fibroze jetre. Dakako u obzir treba uzeti i rizike same operacije i postoperativnog razdoblja.

Ciroza jetre povezana s NAFLD-om jedna je od najčešćih indikacija za transplantaciju jetre. 3- i 5-godišnje preživljenje su podjednaki u bolesnika nakon transplantacije s NAFLD i onima bez NAFLD-a. NASH nosi veći rizik smrti od kardiovaskularnog uzroka, sepse nakon operacije, ali je rizik odbacivanja organa manji nego kod osoba bez NASH-a. Također veći rizik za odbacivanje organa predstavljaju pretilost i dijabetes (4, 112, 113).

## 10.PROGNOZA

Pacijenti s NAFLD imaju skraćeni životni vijek zbog pridruženih kardiovaskularnih bolesti i maligniteta u usporedbi s općom populacijom. Prognoza NAFLD-a ovisi o njegovoj histološkoj slici, radi li se o izoliranoj steatozi, NASH-u, postoji li fibroza ili ciroza (114,115). Praćenjem kroz period od 15 godina pokazano je kako 1% pacijenata s izoliranom steatozom umre od uzroka vezanog uz jetru, dok oni s NASH-om u 11% slučajeva razviju cirozu te ih 7% umre od jetrene bolesti (116). Što bolest više napreduje prema cirozi, lakše je predvidjeti ishod vezan uz jetrenu bolest. Nakon razvitka ciroze može se predvidjeti vjerojatnost jetrene dekompenzacije ili hepatocelularnog karcinoma po bodovnim skalama koje uključuju razne parametre (16).

Oko 20% pacijenata s NASH-om razvije cirozu tijekom života. U 10-godišnjem razdoblju 45% pacijenata s cirozom zbog NASH-a razvije dekompenziranu cirozu. Ona se najčešće prezentira ascitesom, rjeđe hepatičkom encefalopatijom ili krvarenjem iz varikoziteta. Pacijenti s dekompenziranom jetrom su kandidati za transplantaciju jetre (16, 117,118). Pacijentima s cirozom ili uznapredovalom fibrozom treba svakih 6 mjeseci raditi UZV jetre radi probira na HCC. Endoskopijom se utvrđuje postojanje varikoziteta jednjaka, a danas se primjenom elastografije u kombinaciji s određivanjem broja trombocita može pouzdano isključiti postojanje rizičnih varikoziteta jednjaka i na taj način u 25-45% slučajeva izbjeći potreba za endoskopijom (16).

## 11. ZAKLJUČAK

NAFLD i dijabetes su sve češće bolesti današnjice i predstavljaju veliko opterećenje za zdravstvene sustave u cijelom svijetu. Ključni čimbenik rizika je pretilost i razvoj inzulinske rezistencije što je posljedica modernog načina života i prehrane. S obzirom da je najčešće asimptomatska, NAFLD se obično otkrije u poodmakloj fazi. Pošto se NAFLD nalazi u preko 70% bolesnika s dijabetesom, a 1/3 bolesnika s NAFLD ima i dijabetes, u bolesnika s jednom od ovih bolesti treba pomisliti i na onu drugu, te komplikacije kojima je ova kombinacija opterećena. Bez odobrenih lijekova za liječenje NAFLD-a, ključna terapijska mjera je promjena životnog stila, uključujući edukaciju i motivaciju pacijenta. Pažnju treba usmjeriti na čimbenike rizika za progresiju bolesti te ranom dijagnostikom utvrditi stadij bolesti i na taj način prevenirati razvoj komplikacija.

## **12. ZAHVALE**

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ivici Grgureviću, dr. med., na mentorstvu te uputama i usmjeravanju pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem mojim roditeljima i obitelji na bezuvjetnoj podršci, ljubavi i razumjevanju prije i tijekom studiranja, na svim savjetima i motivaciji i što su vjerovali u mene. Hvala mojim prijateljima s kojima sam dijelila sve svoje uspone i padove te koji su mi bili oslonac kroz cijelo studiranje.

### 13. LITERATURA

1. Miller, E. F. Nutrition Management Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Treatment and Prevention 2020;15(4): 144–148
2. Singh S., Allen A. M., Wang Z. i sur. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Paired- Biopsy Studies, Clin Gastroenterol Hepatol 2015 Apr;13(4):643-54
3. Angulo P., Kleiner D. E., Dam-Larsen S. i sur. Liver Fibrosis, but no Other Features, Associates with Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Gastroenterology 2015 Aug; 149(2): 389–397
4. Marchesini, G., Day, C. P., Dufour i sur. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatology 2016; 64(6):1388–1402.
5. Firneisz, G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? World J Gastroenterol 2014;Jul 21; 20(27): 9072–9089
6. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference, J Hepatol 2010;53:372–384
7. Cusi, K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009;16:141-149
8. Targher, G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? Hepatobiliary Surg Nutr 2020 Apr;9(2):239–241
9. Hazlehurst, J. M., Woods, C., Marjot, T i sur. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Metabolism 2016 Aug; 65(8): 1096–1108

10. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:99-114
11. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of over-weight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:71–9.
12. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, i sur. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387–95
13. Mohanty SR, Troy TN, Huo D, O'Brien BL, Jensen DM, Hart J. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009;50:797–804.
14. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N i sur. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity, *Gastroenterology* 1999;116:1413–9.
15. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F i sur. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012;91:319–327
16. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E i sur. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792–798.
17. Requarth JA, Burchard KW, Colacchio TA i sur. Long term morbidity following jejunoileal bypass: the continuing potential need for surgical reversal. *Arch Surg* 1995;130:318–25.
18. Kopec KL, Burns D. Nonalcoholic fatty liver disease. a review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. *Nutr Clin Pract* 2011;26:565–76
19. Browning, J. D, Szczepaniak L. S., Dobbins R., i sur. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387–1395



20. Marchesini, G., Bugianesi E., Forlani G., i sur. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917–923
21. Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A.. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65(8), 1038–1048
22. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, i sur. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010;16:1941–51
23. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, i sur. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:367–77.
24. Jacome-Sosa MM, Parks EJ. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr Opin Lipidol* 2014;25:213–20
25. Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res* 2013;52:175–91
26. Ferramosca A, Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol* 2014;20:1746–55
27. Schultz JR, Tu H, Luk A, i sur. Role of LXRs in control of lipogenesis. *Genes Dev* 2000;14:2831–8
28. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, i sur. Increased *de novo* lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 146:726–35
29. Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes* 2005;54(Suppl. 2): S73–8

30. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–801
31. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, i sur. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23:201–29
32. Sabio G, Das M, Mora A, i sur. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* 2008;322:1539–43
33. Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease. *J Hepatol* 2005;42:928–40
34. Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, i sur. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006;6:1–28
35. Cusi K. Role of insulin resistance and lipotoxicity in non- alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:545–63
36. Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer develop- ment. *Nat Rev Cancer* 2014;14:581–97
37. Seki S, Kitada T, Sakaguchi H. Clinicopathological signifi- cance of oxidative cellular damage in non-alcoholic fatty liver diseases. *Hepatol Res* 2005;33:132–4
38. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, i sur. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457–61
39. Kapoor A, Sanyal AJ. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response. *Clin Liver Dis* 2009;13:581–90.
40. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860–7

41. Tomita K, Tamiya G, Ando S, i sur. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut* 2006;55:415–24
42. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, i sur. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001;34:1158–63
43. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, i sur. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004;431:461–6
44. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, i sur. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012;481:278–86
45. Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 2014;15:8591–638
46. Wree A, McGeough MD, Pena CA, i sur. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med* 2014;92:1069–82
47. Watanabe A, Sohail MA, Gomes DA, i sur. Inflammasome-mediated regulation of hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:1248–57
48. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediat Inflamm* 2009;2009:831670

49. Kakuma T, Lee Y, Higa M, i sur. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97: 8536–41
50. Wang J, Leclercq I, Brymora JM, i sur. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology* 2009;137: 713–23
51. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772–83
52. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, i sur. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003;125:1796–807
53. Adachi M, Brenner DA. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Hepatology* 2008;47:677–85
54. Podrini C, Borghesan M, Greco A, i sur. Redox homeostasis and epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr Pharm Des* 2013;19:2737–46
55. Miele L, Valenza V, La Torre G, i sur. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877–87
56. Noverr MC, Huffnagle GB. Does the microbiota regulate immune responses outside the gut? *Trends Microbiol* 2004; 12:562–8
57. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, i sur. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007;47:571–9

58. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010;52:1836–46
59. Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, et al. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology* 2011;140:976–86
60. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489: 242–9
61. Mishra, A., & Younossi, Z. M. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2012;2(2):135–144.
62. Smith, B. W., & Adams, L. A. Mellitus: pathogenesis and treatment. *Nature Publishing Group* 2011;7(8):456–465.
63. J. Alharthi, O. Latchoumanin, J. George, M. Eslam, Macrophages in metabolic associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2020 April 28; 26(16):1847-1986
64. Sanchez PP, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B i sur.. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Jun;100(6):2231-8.
65. Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Parker R, i sur. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care; a multi-disciplinary team approach to diagnosis and management. *QJM* 2014;107:33–41
66. Williamson RM, Price JF, Hayes P. C., i sur. Prevalence and markers of advanced liver disease in type 2 diabetes. *QJM* 2012;105:425–32.

67. Jarvis H, Craig D, Spiers G i sur. (2020). Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD ): A systematic review and observational studies, PLOS MEDICINE, 2020
68. Leite, N. C., Salles, G. F., Araujo, A. L. E., Villela-nogueira, C. A., & Cardoso, C. R. L. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009 Jan;29(1):113-9.
69. Hannah, W. N., & Harrison, S. A. Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics in Liver Disease* 2016; 20(2):339–350
70. Targher G., Bertolini L., Padovani R., i sur. Increased prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet. Med* 2006; 23:403–409
71. Porepa, L., Ray, J. G., Sanchez-Romeu, P. & Booth, G. L. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ* 2010; 182: 526–531
72. Kilpatrick, E. S., Rigby, A. S. & Atkin, S. L. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007;30:707–712
73. Leeds, J. S. i sur. Abnormal liver function tests in patients with type 1 diabetes mellitus: prevalence, clinical correlations and underlying pathologies. *Diabet. Med* 2009; 26:1235–1241
74. Targher, G. i sur. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J. Hepatol* 2010; 53:713–718
75. Prikoszovich T., Winzer C., Schmid A. I., i sur. Body and liver fat mass rather than muscle mitochondrial function determine glucose metabolism in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34:430-436

76. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M, i sur. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr* 2013;162: 930-936
77. Hagstrom H., Ekstedt M., Hammar E., i sur. Fibrosis Stage but Not NASH Predicts Mortality and Time to Development of Severe Liver Disease in Biopsy-Proven NAFLD. *J Hepatol.* 2007;67(6):1265-1273
78. Doycheva, I., Patel, N., Peterson, M., & Loomba, R. Journal of Diabetes and Its Complications Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes ☆. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2013; 27(3): 293–300
79. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116(6):1413-1419
80. Dogan Z, Filik L, Ergül B, et al. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(1):107–110
81. Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, i sur. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015;50(9):996–1004
82. Grgurević, I. (2020). Praktični pristup dijagnostici bolesti nealkoholne masne jetre. *Medicus* 2020; 29:27–35.
83. Verma S., Jensen D., Hart J., Mohanty S. R. Predictive Value of ALT Levels for Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Advanced Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Liver Int.* 2013; 33:1398–1405

84. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, Bertelli C, Fatta E, Bignamini D, Marchesini G, Fargion S. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes, *Hepatology* 2008 Sep;48(3):792-8
85. Mary E. Rinella, Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, *JAMA* 2015;313(22):2263-2273
86. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, i sur. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118 (6):1117-1123. 15.
87. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30(6):1356-1362.
88. Angulo P, Hui JM, Marchesini G i sur. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-854. 40.
89. Yumuk V, Tsigos C, Fried M. Schindler K., i sur. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8:402-424
90. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132–8.
91. Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Gautam D, Lipi L, Rastogi A, i sur. Rapid Reversal of Liver Steatosis With Life Style Modification in Highly Motivated Liver Donors. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:123–6.



92. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, i sur. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology* 2014;60:2008–16.
93. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:365–83.
94. Aithal, G. P. i sur. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135:1176–1184
95. Belfort, R. i sur. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med* 2006; 355:2297–2307
96. Sanyal, A. J. i sur. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N. Engl. J. Med* 2010; 362:1675–1685
97. Musso, G., Gambino, R., Cassader, M. & Pagano, G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52:79–104
98. Ratziu, V. i sur. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135:100–110
99. Neuschwander-tetri, B. A., Loomba, R., Sanyal, A. J., Lavine, J. E i sur. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT ): a multicentre, randomised , placebo-controlled trial. *The Lancet* 2014; 6736(14): 1–11

100. Friedman, S. L., Ratzliff, V., Juan, G. P. A. G., Caballeria, C., Francque, S., & Kowdley, K. V. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cenicriviroc for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Fibrosis *Hepatology* 2018;67(5):1754-1767
99. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:134–143
100. Wang, S., Cai, B., Han, X., Gao, Y., Zhang, X., Wang, R., Zhang, Y., & Chen, Q. Vitamin D supplementation for nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Medicine*: 2020; 99(19)
101. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770–778.
102. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537–1543
103. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472–479
104. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54(5):1610-1619
105. VanWagner LB, Koppe SW, Brunt EM, et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*, 2011;10(3):277-286. 79.

106. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, i sur. NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972): 956-965
107. Yan F, Wang Q, Xu C, Cao M, Zhou X, Wang T, i sur. Peroxisome proliferator- activated receptor  $\alpha$  activation induces hepatic steatosis, suggesting an adverse effect. *PLoS One* 2014;9
108. El-fayoumi, S. H., Mahmoud, A. A. A., Fahmy, A., & Ibrahim, I. A. A. E. Effect of omega-3 fatty acids on glucose homeostasis : role of free fatty acid receptor 1. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*,2020
109. Zhou M., Hu N., Liu M., i sur. A Candidate Drug for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Pharmacological Activities of Polygoni Multiflori Radix. *BioMed Research International* 2020; 1–19.
110. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., i sur. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141: 1249–1253.
111. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:391
112. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J i sur.The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113-121.
113. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, i sur. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61(5):1547-1554

114. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010;51(2):373-375

115. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004;8(3):521-533

116. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C i sur. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43(4):682-689.

## **14.Životopis**

Rođena sam 23. rujna 1994 u Zagrebu. Završila sam OŠ A.G. Matoša 2009. godine. (prethodno pohađala OŠ Ivana Merza). Također sam završila osnovnoškolsko glazbeno obrazovanje u GŠ Pavla Markovca. Godine 2009. godine upisala sam V.gimnaziju u Zagrebu i maturirala 2013. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014/2015.. Od stranih jezika odlično se služim engleskim, a nešto slabije i njemačkim i talijanskim jezikom (položen CILS).