

# Učestalost komponenata metaboličkog sindroma i masne jetre u bolesnika s teškom bakterijskom infekcijom

---

Krüger, Sanja

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:575985>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Sanja Krüger**

**Učestalost komponenata metaboličkog sindroma i masne jetre  
u bolesnika s teškom bakterijskom infekcijom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” pod vodstvom doc. dr. sc. Nevena Papića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA:

ALP	alkalna fosfataza
ALT	alanin aminotransferaza
AST	aspartat aminotransferaza
GGT	gama-glutamil transferaza
HDL	eng. High Density Lipoprotein - lipoproteini visoke gustoće
IDF	eng. International Diabetes Federation
IFN	interferon
IL	interleukin
IQR	interkvartilni raspon
LDL	eng. Low Density Lipoprotein - lipoproteini niske gustoće
LDH	laktat dehidrogenaza
MCV	eng. Mean Corpuscular Volume
MetS	metabolički sindrom
NAFLD	eng. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - nealkoholna masna bolest jetre
NFS	NAFLD fibrosis score
qSOFA	eng. quick Sequential Organ Failure Assessment
SIRS	eng. Severe Inflammatory Response Syndrome
SOFA	eng. Sequential Organ Failure Assessment
TAG	trigliceridi
TE	eng. Transient Elastography - tranzijentna elastografija
TF	tkivni faktor
Th	T-helper lymphocyte - T pomoćnički limfocit
TNF	eng. Tumor Necrosis Factor - čimbenik tumorske nekroze
Treg	regulatorni T limfocit
UTI	eng. Urinary Tract Infection - infekcija mokraćnog sustava

# SADRŽAJ

SADRŽAJ	i
1. SAŽETAK	ii
1. SUMMARY	iii
2. UVOD	1
2.1. Metabolički sindrom	1
2.1.1. Komponente metaboličkog sindroma	2
2.2. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD)	3
2.3. Uloga metaboličkog sindroma i masne jetre u imunosti i infekciji	5
3. HIPOTEZA	9
4. CILJEVI	9
4.1. Opći cilj	9
4.2. Specifični ciljevi	9
5. MATERIJALI I METODE	9
6. REZULTATI	11
6.1. Metabolički sindrom	15
6.2. NAFLD	19
7. RASPRAVA	26
7.1. Komponente metaboličkog sindroma	26
7.2. NAFLD	29
8. ZAKLJUČCI	32
9. FINANCIRANJE	33
10. ZAHVALE	34
11. LITERATURA	35
12. ŽIVOTOPIS	42

## 1. SAŽETAK

Naslov: Učestalost komponenata metaboličkog sindroma i masne jetre u bolesnika s teškom bakterijskom infekcijom

Autor: Sanja Krüger

Metabolički sindrom i masna jetra česti su metabolički poremećaji koji nose značajan kardiovaskularni rizik te rizik za kroničnu jetrenu bolest. Ta dva entiteta isprepletana su u mreži patofizioloških mehanizama koji dovode do modulacije imunološkog odgovora, što bi mogla biti podloga za povećani rizik od infekcija. Cilj ovog rada bio je istražiti prevalenciju komponenata metaboličkog sindroma i masne jetre u hospitaliziranih bolesnika sa teškim bakterijskim infekcijama. Radi se o presječnom istraživanju na 319 ispitanika hospitaliziranih na Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u razdoblju od siječnja do prosinca 2022. godine. Osim bilježenja učestalosti navedenih stanja, ispitanici su grupirani prema dobi, spolu, kliničkom sindromu, stupnju steatoze i fibroze. Izračunate su ukupne prevalencije te prevalencije po kliničkim sindromima za pojedine komponente metaboličkog sindroma i NAFLD. Ispitanici su podijeljeni prema NAFLD statusu u dvije skupine koje su zatim uspoređivane s obzirom na prisutnost komponenata metaboličkog sindroma. Rezultati su naposljetku stavljeni u kontekst dostupne literature.

Ključne riječi: metabolički sindrom, masna jetra, NAFLD, bakterijske infekcije

## 1. SUMMARY

Title: Frequency of metabolic syndrome components and fatty liver in patients with severe bacterial infection

Author: Sanja Krüger

Metabolic syndrome and fatty liver are common metabolic disorders that carry significant cardiovascular risk and risk for chronic liver disease. These two entities are intertwined in a network of pathophysiological mechanisms that lead to modulation of the immune response, which could be the basis for an increased risk of infections. The aim of this study was to investigate this relationship and determine the prevalence of metabolic syndrome components and fatty liver in hospitalized patients with severe bacterial infections. This is a cross-sectional study conducted on 319 patients hospitalized at the Clinic for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" from January to December 2022. In addition to recording the frequency of the mentioned conditions, the participants were grouped according to age, gender, clinical syndrome, degree of steatosis and fibrosis. Total prevalences and prevalences per clinical syndrome were calculated for individual components of metabolic syndrome and NAFLD. The participants were divided into two groups based on NAFLD status, which were then compared regarding the presence of metabolic syndrome components. The results were ultimately contextualised with the available literature,

Key words: metabolic syndrome, fatty liver, NAFLD, bacterial infections

## 2. UVOD

### 2.1. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom naziv je za skup međusobno vezanih metaboličkih abnormalnosti koje povećavaju rizik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa. Sastoji se od inzulinske rezistencije, abdominalne pretilosti, povišenog krvnog tlaka i dislipidemije, odnosno snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće i povišene vrijednosti triglicerida.

Prema metaanalizi iz 2022. godine u kojoj su bili uključeni podaci o prevalenciji iz 1129 studija, prevalencija metaboličkog sindroma varirala je globalno od 12,5% do 31,4%. Prevalencija je bila značajno veća u regiji Istočnog Mediterana i Americi. (1)

U Hrvatskoj se prema podacima iz Croatian Adult Health Cohort ("CroHort") iz 2012. procjenjuje da 39% žena i 28% muškaraca ima metabolički sindrom. (2)

Postoje različiti kriteriji za postavljanje dijagnoze, od kojih su najčešće korišteni NCEP ATP III i IDF.

National Institute of Health razvio je smjernice NCEP ATP III odnosno "National Cholesterol Education Program - Adult treatment panel III" prema kojima se metabolički sindrom dijagnosticira kada su zadovoljena bilo koja tri od slijedećih pet kriterija:

1. Opseg struka  $\geq 102$  cm kod muškaraca ili  $\geq 88$  cm kod žena
2. TAG  $\geq 1,7$  mmol/L
3. HDL  $< 1,03$  mmol/L kod muškaraca ili  $1,29$  mmol/L kod žena
4. Sistolički krvni tlak  $\geq 130$  mmHg ili dijastolički krvni tlak  $\geq 85$  mmHg
5. Glukoza natašte:  $\geq 6,1$  mmol/L ili prethodno dijagnosticirani dijabetes tipa 2. (3)

Za razliku od toga, International Diabetes Federation u svojim smjernicama iz 2006. (4) navodi da je za dijagnozu MetS potrebna prisutnost kriterija povećanog opsega struka uz bilo koja druga dva kriterija. Ovdje je granična vrijednost za opseg struka ovisna o etničkoj pripadnosti, a za Europsku populaciju iznosi 94 cm za muškarce i 80 cm za žene. Druga razlika je da se za vrijednost glukoze natašte uzima granica od 5,6 mmol/L. Time IDF smjernice imaju niži prag od NCEP ATP III smjernica za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma. Stoga je bitno koristiti istu definiciju kako bi se postigla konzistentnost i usporedivost epidemioloških podataka na nacionalnoj i međunarodnoj razini. Dobar primjer ove problematike prikazan je finskoj studiji iz 2021. godine, gdje je



korištenjem IDF kriterija prevalencija bila za 8,2 % veća nego prema NCEP ATP III smjernicama. (5)

### **2.1.1. Komponente metaboličkog sindroma**

#### **a) Abdominalna pretilost**

Abdominalna ili centralna pretilost izdvojena je u definiciji metaboličkog sindroma od "opće" pretilosti zbog značajno veće metaboličke aktivnosti visceralne od supkutane masti. (6)

Mjerilo abdominalne pretilosti je povećan opseg struka, a prema metaanalizi iz 2022. godine prevalencija je globalno iznosila 45,1% za etnički specifičnu centralnu pretilost. (1) Iako indeks tjelesne mase nije najprikladniji za procjenu abdominalne pretilosti, ipak relativno dobro korelira s opsegom struka za koji ne postoje epidemiološki podaci za Hrvatsku. Prema Europskoj zdravstvenoj anketi (EHIS) iz 2019. godine u Hrvatskoj, prema BMI-u 42% stanovnika ima prekomjernu tjelesnu masu, a njih 23% debljinu. (7)

#### **b) Povišeni krvni tlak**

Povišen krvni tlak, definiran u kriterijima za metabolički sindrom kao tlak  $\geq 130$  mmHg i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 85$  mmHg, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2023. godine prisutan je u otprilike 1,28 milijardi odraslih osoba diljem svijeta. (8) Velika metaanaliza iz 2022. godine procjenjuje da je globalna prevalencija 42,6% za sistolički krvni tlak  $\geq 130$  mmHg i/ili dijastolički krvni tlak  $\geq 85$  mmHg, 40,2%. (1)

Prema podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa za 2021. godinu, povišen krvni tlak spada u 10 najčešćih uzroka smrti u Hrvatskoj, a dijagnozu hipertenzije (I10-I15 prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10. izdanje) ima 1 155 041 ljudi, odnosno 29,8% stanovništva. (9)

#### **c) Inzulinska rezistencija**

IDF kriteriji definiraju inzulinsku rezistenciju kao vrijednost glukoze u krvi natašte (eng. FPG - fasting plasma glucose) veću ili jednaku 5,6 mmol/L, odnosno  $\geq 6,1$  mmol/L ili prethodno dijagnosticirani dijabetes tipa 2 prema NCEP ATP III kriterijima. (3) Te

vrijednosti odgovaraju kliničkim dijagnozama predijabetesa i dijabetesa. Metaanaliza iz 2022. godine donosi podatke da globalno 24,5% stanovništva ima FPG  $\geq$  5,6 mmol/L. (1)

Međunarodna federacija za dijabetes (IDF) procjenjuje da je 2021. godine 537 milijuna odraslih osoba bolovalo od dijabetesa, uz još 541 milijunom odraslih s povećanim rizikom za obolijevanje, što bi odgovaralo stanju predijabetesa. (10)

Prema podacima CroDiab Registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) u Hrvatskoj je registrirano je 388 213 osoba s dijagnozom šećerne bolesti 2022. Međutim, pretpostavlja se da je ukupni broj bliže 500 000, budući da vjerojatno svega 60% osoba ima postavljenu dijagnozu. (11)

#### d) Dislipidemija

Dislipidemija u sklopu metaboličkog sindroma definirana je kao snižena vrijednost lipoproteina niske gustoće (HDL) ispod 1,03 mmol/L za muškarce odnosno 1,29 mmol/L za žene, i/ili povišene vrijednosti serumskih triglicerida (TAG) jednako ili više od 1,7 mmol/L. Studije pokazuju da je globalna prevalencija za ove referentne vrijednosti HDL-kolesterola 40,2 %, odnosno za TAG 28,9%. (1)

Za Hrvatsku ne postoje specifični podaci o prevalenciji snižene razine HDL kolesterola i povišene razine triglicerida,

## **2.2. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD)**

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease) najčešći je uzrok kronične bolesti jetre u zapadnim zemljama. (12)

Naziv se odnosi na spektar metaboličkih poremećaja jetre koji obuhvaćaju nealkoholnu masnu jetru (NAFL - non-alcoholic fatty liver) i steatohepatitis (NASH - non-alcoholic steatohepatitis) s posljedičnom fibrozom, cirozom i mogućim hepatocelularnim karcinomom.

Prema metaanalizi iz 2019. godine globalna prevalencija NAFLD procijenjena je na 29,8% na temelju 245 studija. (13)

U Hrvatskoj nedostaje epidemioloških istraživanja na ovu temu, ali se pretpostavlja da je prevalencija u Hrvatskoj slična onoj europskoj (koja iznosi između 20 i 30%). (14)

Budući da su rizični čimbenici za razvoj NAFLD pretilost, hipertenzija, šećerna bolest tipa 2 i hiperlipidemija nealkoholnu masnu jetru možemo smatrati jetrenom komponentom metaboličkog sindroma. (15)

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike te dokazane masne jetre. Masna jetra se definira kao steatoza veća od 5 % hepatocita. (16) Pritom je bitno isključiti druge uzroke jetrene bolesti - virusni hepatitis, autoimune bolesti, druge bolesti metabolizma te toksična oštećenja. U posljednje u prvom redu spada prekomjerna konzumaciju alkohola. Prema smjernicama Europskog društva za istraživanje jetre (EASL), količina alkohola od 30 grama ili više dnevno za muškarce, odnosno 20 grama ili više za žene, smatra se vrijednošću koja uzrokuje (ili barem pridonosi) oštećenju jetre. (16) Za dokaz masne promjene jetre biopsija se i dalje smatra zlatnim standardom i jedinom metodom koja može evaluirati upalno zbivanje, no zbog svoje invazivnosti i rizika od mogućih komplikacija, sve više ju zamjenjuju neinvazivne metode. One uključuju panele biokemijskih markera te slikovne metode. (17)

Najčešće se upotrebljavaju NAFLD fibrosis score (NFS), omjer AST i trombocita (eng. Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index - APRI score) te Fibrosis-4 score (FIB 4).

NAFLD fibrosis score procjenjuje rizik za fibrozu na temelju dobi, postojanja inzulinske rezistencije (hiperglikemija na tašte/dijagnoza dijabetesa tipa 2), indeksa tjelesne mase, broja trombocita, koncentracije albumina u serumu te omjera AST i ALT-a. (18) APRI računa omjer AST i trombocita, a FIB 4 koristi dob, trombocite te AST i ALT. Sva tri scoring sustava raspoređuju pacijente u kategorije niskog, neodređenog ili visokog rizika za postojanje fibroze/ciroze. (19)

Od slikovnih metoda tu je u prvom redu ultrazvuk zbog svoje dostupnosti, neionizirajućeg zračenja i niske cijene. No, zbog niske osjetljivosti ultrazvuk prepoznaje tek umjerenu steatozu (>20-30% hepatocita). (20) Stoga se danas nalaz često upotpunjuje elastografijom, odnosno metodom kontroliranog atenuacijskog parametra (eng. controlled attenuation parameter, CAP) koja ima veću osjetljivost u prepoznavanju steatoze, pritom koristeći proces temeljen na istodobnoj tranzijentnoj elastografiji (transient elastography - TE) te procjene fibroze s TE i elastografijom posmičnih valova ("shear wave" elastografija). (21)

### 2.3. Uloga metaboličkog sindroma i masne jetre u imunosti i infekciji

Metabolički sindrom i NAFLD mogu dovesti do aktivacije imunološkog sustava, modulacije imunološkog odgovora i stanja trajne upale niskog intenziteta što bi moglo predisponirati bolesnike za učestalije infekcije i lošije kliničke ishode. Točni mehanizmi pokretanja upalnog procesa nisu u potpunosti poznati te se patofiziološki mehanizmi pojedinih komponenata uvelike preklapaju i stoga ih nije moguće sagledati potpuno izolirano. Jedan od predloženih inicijatora upalnog zbivanja je da povećani adipociti troše veći udio kisika, što dovodi do relativne hipoksije i pokretanja stresnog i proupalnog odgovora u tkivu. (22) Zatim, povećana aktivnost endoplazmatskog retikuluma (ER) uslijed povećanih sintetičkih zahtjeva u suvišku energetske supstrate može dovesti do disfunkcije ER-a, povećane proizvodnje radikala i oksidativnog stresa što pokreće upalni odgovor. No, neovisno o točnom pokretaču, zna se da je metabolički sindrom povezan s povišenim razinama pro-upalnih molekula - CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , CCL2, MIF, MCP-1, TF te leptina. (22, 23)

Adipociti proizvode leptin koji djeluje na imunološke stanice putem leptinskih receptora, između ostalog, potičući proizvodnju IL-6 i TNF- $\alpha$ . Pritom visceralno masno tkivo oslobađa značajno veće koncentracije citokina od supkutanog. (24)

Suvišak TNF- $\alpha$  prvobitno je pripisan adipocitima, ali kasnije je uočeno da infiltracija masnog tkiva proupalnim M1 makrofagima dovodi do neravnoteže između M2 protuupalnih i M1 makrofaga. Kemokin CCL2 ima ključnu ulogu u regrutaciji imunih stanica u masno tkivo, posebno monocita. Sve skupa rezultira povećanim razinama TNF- $\alpha$ . To dalje uzrokuje pro-apoptotsko djelovanje na različita tkiva, smrt adipocita i otpuštanje zasićenih masnih kiselina, što sve pridonosi upali. (22, 25)

Životinjski modeli pretilosti ukazuju da tkivni faktor (TF) i njegovo stanično signaliziranje, osobito putem proteaze aktiviranog receptora 2 (PAR2), imaju proinflamatorni učinak te potiču inzulinsku rezistenciju. TF-PAR2 signalizacija također utječe na regrutaciju i sazrijevanje makrofaga, dok u jetri utječe na metabolizam lipida i doprinosi razvoju masne jetre. (26)

Neravnoteža neutrofila i limfocita također je važan mehanizam, s višim razinama IL-6 i indukcijom Th17 limfocita s proupalnom ulogom. Neutrofili proizvode IL-6 koji sudjeluje u diferencijaciji Th17 limfocita što rezultira povećanjem neutrofilsko-limfocitnog omjera i IL-17 signalizacije koja potiče upalu i fibrogenezu, uz smanjenje protuteže IL-4, IL-10, IL-22 i IFN- $\gamma$ . (27, 28)

Studije pokazuju da u dijabetesu tipa 2 i NAFLD dolazi do hipovitaminoze D što bi mogao biti još jedan mehanizam utjecaja na obranu od infekcija. (29)

Naime, vitamin D potiče diferencijaciju dendritičkih stanica, makrofaga i limfocita. Dendritičke stanice, koje djeluju kao antigen-prezentirajuće stanice, nakon stimulacije vitaminom D pokazuju smanjenje izražaja molekula klase II MHC i ko-stimulacijskih molekula, što rezultira aktivacijom T stanica te smanjenim izlučivanjem proupalnih i povećanog izražaja protuupalnih citokina,

Vitamin D također potiče produkciju antimikrobnih peptida u makrofagima te Th2 limfocita uz inhibiciju Th1 stanica, smanjenje diferencijacije Th17 stanica i poticaj regulatornih Treg stanice. (30, 31)

Disbioza - promjene u mikrobiomu crijeva može biti još jedan važan čimbenik u NAFLD i MetS. Proizvodi bakterijskog metabolizma potiču pro-upalnu aktivaciju tkivnih makrofaga u jetri, a mogu i izravno inducirati odgovor CD8+ T stanica i povećati omjer proupalnih T17 limfocita naspram Treg zbog proizvodnje kratkolančanih masnih kiselina fermentacijom. (32)

Lipoproteini, osobito HDL, mogu smanjiti adheziju uzročnika na stanice domaćina i time smanjiti invaziju u tkiva, što bi kod sniženih serumskih razina moglo biti onemogućeno. (33, 34)

Hipertenzija isto tako može utjecati na imunost - pronađene su promjene indeksa neutrofila, monocita i eozinofila u ispitanika s povišenim tlakom. Studije na animalnim modelima pokazuju da kronične infuzije angiotenzina II u miševa povećavaju markere aktivacije limfocita T i infiltraciju perivaskularnog masnog tkiva te da poremećaj oslobađanja dušičnog oksida uslijed hipertenzijom uzrokovane endotelne disfunkcije dovodi do promijenjene plućne funkcije s opstrukcijom što povećava rizik od pneumonije i ARDS-a. (35, 36, 37)

Naposljetku, hiperglikemija remeti proizvodnju citokina poput IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 i IFN- $\gamma$ , regrutaciju imunskih stanica, sustava komplementa i dovodi do disfunkcije protutijela uslijed glikozilacije. Također smanjuje sposobnost fagocitoze i degranulacije neutrofila, makrofaga i NK stanica. (38, 39)

Na temelju svega ovoga logično je pretpostaviti da će modulacija imunskog odgovora utjecati i na učestalost, tijek, klinčku sliku i ishod bakterijskih infekcija u pacijenata s metaboličkim sindromom i/ili NAFLD. Postoji nekoliko studija koje su istražile upravo ovu povezanost. Tako je pretilost identificirana kao neovisni čimbenik rizika za teške oblike bolničke i vanbolničke *C. difficile* infekcije. Pretpostavlja se da je, uz moduliran imunološki

odgovor, jedan od mogućih razloga i promijenjen mikrobiom koji može stvoriti prijemljiviji milje za kolonizaciju *C. difficile*. (40, 41) Nasuprot tome, novija meta analiza iz 2022. godine nalazi negativnu povezanost između povišenog BMI i ovog tipa infekcije. (42)

Čini se da pretili također imaju veći rizik od bakterijemije vezane uz kateter, a moguća objašnjenja su da postavljanje centralnog venskog katetera može biti otežano kod pretilih osoba zbog produljenog puta kroz subkutano masno tkivo, što rezultira većim pragom za uklanjanje katetera u slučaju sumnje na infekciju te povećano znojenje (uz promijenjen imunološki odgovor. (43)

Uz pretilost se također veže pojam "paradoksa preživljenja" - gdje pacijenti s povećanim BMI imaju veće stope preživljenja kod pneumonije (uz povećanu incidenciju). Nie i Zhang u metaanalizi provedenoj na ukupno 23 istraživanja potvrđuju nalaz tog paradoksa, a kao jedno od mogućih objašnjenja nude tezu da su pretili pacijenti pod pažljivim nadzorom zdravstvenih djelatnika koji zbog drugih pridruženih bolesti očekuju komplikacije, što omogućuje raniju dijagnozu i intervenciju. Drugi čimbenik bi mogao biti lučenje imunomodulatornih molekula od strane adipocita te veća metabolička rezerva tijekom kataboličkog stresa uslijed infekcije. (44, 45, 46)

Iduća komponenta MetS je hipertenzija. Ona se tradicionalno veže uz kardiovaskularni rizik, dok je veza s infekcijama relativno slabo istražena. U velikom prospektivnom kohortnom istraživanju iz 2021. otkriveno je da arterijska hipertenzija predstavlja čimbenik rizika za razvoj pneumonije i susljednog ARDS-a, a u dvije manje studije nađen je povišen rizik od infektivnog endokarditisa i sepse. Pretpostavlja se da važnu ulogu u tome imaju endotelna disfunkcija te mehaničko oštećenje zalistaka. (35, 47, 48)

Slično hipertenziji, dislipidemija kakva je definirana u sklopu metaboličkog sindroma, nije odviše istražena kao faktor rizika neovisan o hiperkolesterolemiji i arterijskoj bolesti u kontekstu bakterijskih infekcija. Ipak, Madsen i suradnici izvještavaju o vezi niske razine HDL-kolesterola i učestalijih infekcija, iako naglašavaju da se ne radi nužno o nezavisnom čimbeniku rizika niti o kauzalitetu. (33)

Za razliku od toga, dijabetes je poznati i dobro istraženi čimbenik rizika za infekcije. Tako su velika prospektivna kohortna istraživanja iz Južne Koreje i Danske utvrdila da pacijenti s dijabetesom imaju značajno veću incidenciju hospitalizacija uslijed infekcije od opće populacije. Ističu povećan rizik za mokraćne infekcije, infekcije kože i mekih tkiva, sepsu, infekcije CNS-a te kosti i zglobova, uz značajno teže kliničke oblike. (49, 50)

Wang i Shapiro (2018.) utvrdili su povećan rizik za sepsu u pacijenata s dijabetesom. (48)

I studije fokusirane na vanbolničku pneumoniju potvrđuju inzulinsku rezistenciju kao nezavisni prediktor za razvoj nepovoljnog kliničkog tijeka - pleuralnog izljeva odnosno mortaliteta u pacijenata s vanbolničkom pneumonijom. (51, 52)

Naposljetku, veza između NAFLD i infekcija zadnjih je godina pobudila sve veći interes istraživača. Istraživanje koje su proveli Nseir i njegovi suradnici identificiralo je NAFLD kao nezavisni čimbenik rizika za rekurentne bakterijske infekcije, neovisno o prisutnosti metaboličkog sindroma. Pretpostavljaju da je dio te veze moguće objasniti i nedostatkom vitamina D, koji se često javlja u sklopu jetrenih bolesti. (53) Nekoliko godina kasnije utvrđena je moguća veza između NAFLD i bakterijemije gastrointestinalnog ishodišta te da je NAFLD neovisan prediktor mortaliteta u invazivnoj BHS-B infekciji (za razliku od dijabetesa tipa 2 i pretilosti). (54, 55)

Više studija je identificiralo je NAFLD kao nezavisni čimbenik rizika za *C. difficile* infekciju, kao i za njeno rekurentno javljanje. (56, 57, 58)

Čini se da je slično stanje i kod upale pluća - retrospektivno istraživanje na 138 hospitaliziranih pacijenata s vanbolničkom upalom pluća zaprimljenih u jedinicu intenzivnog liječenja pokazalo je da pacijenti s NAFLD-om češće razvijaju ARDS te potrebu za mehaničkom ventilacijom, ECMO-om i dijalizom. NAFLD je utvrđen kao nezavisni prediktor mortaliteta u pacijenata s teškom pneumonijom, uz još veći mortalitet kod kombinacije NAFLD s dijabetesom tipa 2. (59)

Nseir i suradnici su u dvije odvojene studije također utvrdili da NAFLD povećava rizik od 30-dnevnog mortaliteta u bolesnika s upalom pluća pogotovo uz prisutnost značajne fibroze jetre. (60, 61)

### **3. HIPOTEZA**

Prevalencija komponenata metaboličkog sindroma i masne jetre veća je u pacijenata s teškim bakterijskim infekcijama nego u općoj populaciji.

### **4. CILJEVI**

#### **4.1. Opći cilj**

Istražiti učestalost komponenata metaboličkog sindroma i masne jetre u bolesnika iz opće populacije hospitaliziranih radi teških bakterijskih infekcija,

#### **4.2. Specifični ciljevi**

1. Odrediti učestalost komponenata metaboličkog sindroma i masne jetre u bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama.
2. Izmjeriti stupanj jetrene steatoze, odnosno fibroze u ispitanika pomoću fibroelastografije.
3. Analizirati rizične čimbenike za metabolički sindrom i masnu jetru među ispitanicima.

### **5. MATERIJALI I METODE**

Radi se o presječnom istraživanju provedenom na 319 odraslih ispitanika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Zavod za infekcije probavnog trakta i Zavod za infekcije imunokompromitiranih bolesnika) u razdoblju od siječnja do prosinca 2022. godine. Istraživanje je izrađeno u sklopu Uspostavnog istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanost SepsisFAT (UIP-2019-04-7194), koje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (klasa 641-01/19-02/01, 18.09.2019.) i Klinike za infektivne bolest „Dr. Fran Mihaljević“ (01-1247-2-2019, 30.08.2019).

Kriteriji uključenja bili su zadovoljeni kriteriji SIRS-a (2 ili više od navedenog: leukociti  $>11 \times 10^9/L$  ili  $<4 \times 10^9/L$ , frekvencija srca  $>90/min$ , frekvencija disanja  $>20/min$ , temperatura  $>38^\circ C$  ili  $<36^\circ C$ ) ili klinička sumnja na sepsu.



Kriteriji isključenja bili su dob <18 ili >70 godina, nedostatak informiranog pristanka, imunosupresija, maligne bolesti, autoimune bolesti, trudnoća, HIV bolest; kronični virusni hepatitis, ostale kronične jetrene bolesti (hemokromatoza, Wilsonova bolest, toksični hepatitis, deficijencija alfa-1-antitripsina, autoimune bolesti jetre) te konzumacija više od 20 g alkohola dnevno.

Kod ispitanika su prikupljeni rutinski demografski, klinički, mikrobiološki, terapijski i laboratorijski parametri te antropometrijski podaci (indeks tjelesne mase - body mass index - BMI; opseg struka waist circumference - WC; omjer struka i bokova - waist hip ratio - WHR te omjer struka i visine - waist height ratio - WHtR).

Rutinska laboratorijska dijagnostika pri prijemu i tijekom hospitalizacije je uključivala: CRP, prokalcitonin, laktat, urea, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, broj leukocita, omjer neutrofila i limfocita, hemoglobin, broj trombocita, glukoza, protrombinsko vrijeme/INR, fibrinogen, albumini, trigliceridi, kolesterol, HDL i LDL, urin te mikrobiološki nalaze: kulture urina, hemokulture, analiza cerebrospinalnog likvora i/ili drugih uzoraka; molekularna detekcija specifičnih patogena; testovi antimikrobne osjetljivosti, Zabilježeni su i rutinski klinički podaci uključujući komorbiditete (Charlson comorbidity index), opis simptoma, ishodište infekcije, tijek liječenja, komplikacije te klinički ishodi. Pacijentima su zatim određeni skorovi za procjenu težine bolesti: APACHE II, SIRS i SOFA. Pacijenti su praćeni do otpusta iz Klinike, a pritom je bilježena pojavnost teških kliničkih oblika i ishoda - sepse, prijema u JIL, potrebe za mehaničkom ventilacijom, renalne insuficijencije, šoka ovisnog o vazopresorima te smrt.

Iz dobivenih podataka određeno je postojanja komponenata metaboličkog sindroma te je učinjen probir na NAFLD koristeći neinvazivne postupke (ultrazvuk, CAP, TE, te APRI, FIB-4 i NAFLD skorovi).

Postojanje metaboličkog sindroma/pojedinih komponenata utvrđeno je prema IDF smjernicama iz 2006. godine:

1. Opseg struka  $\geq 94$  cm kod muškaraca ili  $\geq 80$  cm kod žena,
2. TAG  $\geq 1,7$  mmol/L
3. HDL  $< 1,03$  mmol/L kod muškaraca ili  $1,29$  mmol/L kod žena
4. Sistolički krvni tlak  $\geq 130$  mmHg ili dijastolički krvni tlak  $\geq 85$  mmHg
5. Glukoza u krvi natašte:  $\geq 5,6$  mmol/L ili prethodno dijagnosticirani dijabetes tipa 2,

gdje je za metabolički sindrom potreban povećan opseg struka uz još dva druga ispunjena kriterija. (4)

Postojanje NAFLD određeno je dokazom prisutnosti steatoze, čiji je stupanj procijenjen koristeći fibroelastografiju odnosno kontrolirani parametar atenuacije (eng. controlled attenuation parameter - CAP), odnosno fibroze procijenjene tranzijentnom elastografijom i elastografijom posmičnih valova ("shear wave" elastografija) gdje je steatoza gradirana kao:

stadij I. CAP >250dB/m (S1≥10% masno promijenjenih hepatocita)

stadij II. CAP >280dB/m (S2≥33% masno promijenjenih hepatocita)

stadij III. CAP >300dB/m (S2≥66% masno promijenjenih hepatocita). (62)

odnosno fibroza kao:

F1 >5,5kPa

F2 >7,0 kPa

F3 >9,5 kPa

F4 >11,5 kPa. (63)

Podaci su zatim statistički analizirani koristeći metode deskriptivne statistike te tablično i grafički prikazani pomoću programa Microsoft Excel. Vrijednosti kategorijskih varijabli prikazane su tablicama frekvencije, a vrijednosti kontinuiranih varijabli opisane medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR).

## 6. REZULTATI

U studiju je uključeno 319 bolesnika, čiji su demografski, laboratorijski i klinički podaci navedeni u Tablicama 1, 2 i 3. Uključeno je 157 muških i 162 ženskih ispitanika s medijanom dobi od 66 godina. Vrijednosti BMI i opsega struka su se kretale oko vrijednosti od 27 odnosno 93 cm te je medijan za Charlson comorbidity index bio 3. Najčešći komorbiditet je bila arterijska hipertenzija (58,31%). Dijabetes melitus je bio prisutan u 24,76%, a dislipidemija 13,17%. Prema kliničkim sindromima raspoređeni su u 10 kategorija pri čemu je vodeća bila pneumonija s 89 (27,9%) oboljelih (Tablica 2). Medijan težine bolesti prema qSOFA score-u bio 1, SOFA i SIRS 2 te APACHE II 12. 210 (65,83%) ispitanika je zadovoljilo kriterij za sepsu, definiran kao SOFA ≥ 2. Ukupni mortalitet bio je 9,72%.

Tablica 1: Osnovne karakteristike ispitanika

<b>Spol</b>	<b>N (%)</b>
ženski ispitanici	162 (50,78%)
muški ispitanici	157 (49,22%)
ukupno	319 (100%)
	<b>medijan (IQR)</b>
<b>Dob. godine</b>	66 (54,5 - 77,5)
<b>Tjelesna masa, kg</b>	81 (70 - 95)
<b>Tjelesna visina, cm</b>	172 (165,5 - 180)
<b>Opseg struka, cm</b>	93 (84 - 105)
<b>Opseg bokova, cm</b>	96,6 (90 - 106)
<b>BMI</b>	27 (24 - 31,4)
<b>Struk / bokovi</b>	0,98 (0,90 - 1,03)
<b>Visina / struk</b>	1,86 (1,64 - 2,08)
<b>Komorbidity</b>	<b>N (%)</b>
dijabetes melitus	79 (24,76%)
arterijska hipertenzija	186 (58,31%)
dislipidemija	42 (13,17%)
kronična opstruktivna plućna bolest	22 (6,90%)
gastritis	32 (10,03%)
kardiovaskularne bolesti	81 (25,39%)
kronična bubrežna bolest	19 (5,96%)
periferna vaskularna bolest	21 (6,58%)
neurološka bolest	53 (16,61%)
depresija	13 (4,08%)
<b>Charlson comorbidity index</b>	3 (2 - 5)
<b>Lijekovi u trajnoj terapiji</b>	
inhibitori protonske pumpe	60 (18,81%)
beta blokatori	90 (28,21%)
acetilsalicilna kiselina	36 (11,29%)

Tablica 1: Osnovne karakteristike ispitanika

antihipertenzivi	154 (48,28%)
statini	47 (14,73%)
ostali hipolipemici	5 (1,57%)
metformin	41 (12,85%)
peroralni dijabetici	46 (14,42%)
inzulin	16 (5,02%)
antidepresiv	14 (4,39%)
benzodijazepini	45 (14,11%)
ostali lijekovi	113 (35,42%)

Tablica 2: Klinički sindromi i težina bolesti

<b>Klinički sindrom</b>	
C. difficile enterokolitis	29 (9,09%)
celulitis	34 (10,66%)
endokarditis	8 (2,51%)
enterokolitis	18 (5,64%)
pneumonija	89 (27,90%)
CNS infekcija	32 (10,03%)
toksični šokni sindrom	7 (2,19%)
uroinfekcija (UTI)	63 (19,75%)
Bakterijemija GI ishodišta	18 (5,64%)
Ostalo	21 (6,58%)
<b>Težina bolesti kod primitka</b>	medijan (IQR)
qSOFA	1 (0 - 1)
SOFA	2 (1 - 4)
SIRS	2 (2 - 3)
APACHE II score	12 (8 - 19)
<b>Zadovoljeni kriteriji za sepsu</b>	

Tablica 2: Klinicki sindromi i težina bolesti

SOFA > 2	210 (65,83%)
<b>Komplikacije/ishod</b>	
Prijem u JIL	109 (34,17%)
Invazivna mehanička ventilacije	72 (22,57%)
Akutna renalna insuficijencija	63 (19,75%)
Šok ovisan o vazopresorima	42 (13,17%)
Umrlo	31 (9,72%)

Tablica 3: Laboratorijski nalazi pri prijemu

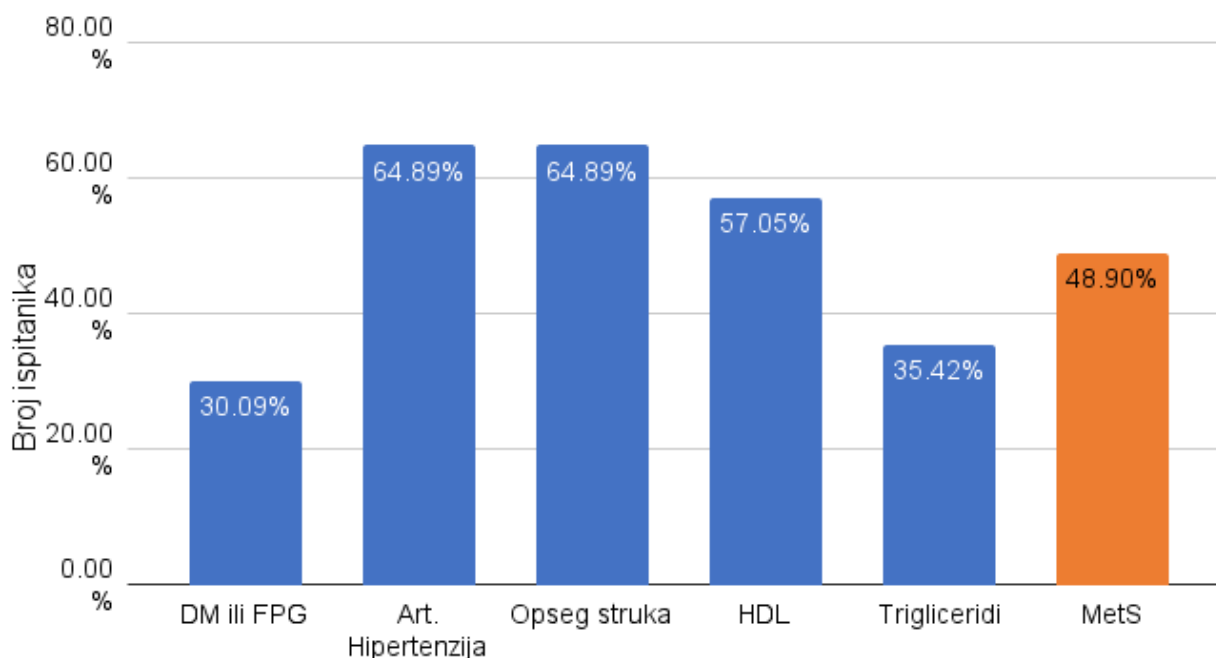
	<b>Medijan (IQR)</b>
<b>C-reaktivni protein, mg/L</b>	204 (99 - 293)
<b>Prokalcitonin, ng/mL</b>	0,97 (0,23 - 7,6)
<b>Laktat, mmol/L</b>	1,6 (1,1 - 3)
<b>Leukociti, x10<sup>9</sup>/L</b>	13 (9 - 17)
<b>Neutrofili, %</b>	84 (76 - 90)
<b>Limfociti, x10<sup>9</sup>/L</b>	7,2 (3,7 - 13)
<b>Hemoglobin, g/L</b>	124 (107 - 135)
<b>Hematokrit, L/L</b>	0,37 (0,32 - 0,41)
<b>MCV, fL</b>	88 (84 - 91)
<b>Trombociti, x10<sup>9</sup>/L</b>	217 (159 - 282)
<b>Glukoza, mmol/L</b>	7,1 (6,1 - 8,8)
<b>Urea, mmol/L</b>	7,3 (5,1 - 11)
<b>Kreatinin, mmol/L</b>	86 (66 - 121)
<b>Natrij, mmol/L</b>	139 (136 - 142)
<b>Kalij, mmol/L</b>	3,9 (3,5 - 4,2)
<b>Billrubin μmol/L</b>	11 (7,3 - 17)
<b>AST, U/L</b>	29 (20 - 55)
<b>ALT, U/L</b>	27 (16 - 48)
<b>GGT, U/L</b>	38 (21 - 79)
<b>ALP, U/L</b>	78 (61 - 102)
<b>LDH, U/L</b>	204 (169 - 267)

Tablica 3: Laboratorijski nalazi pri prijemu

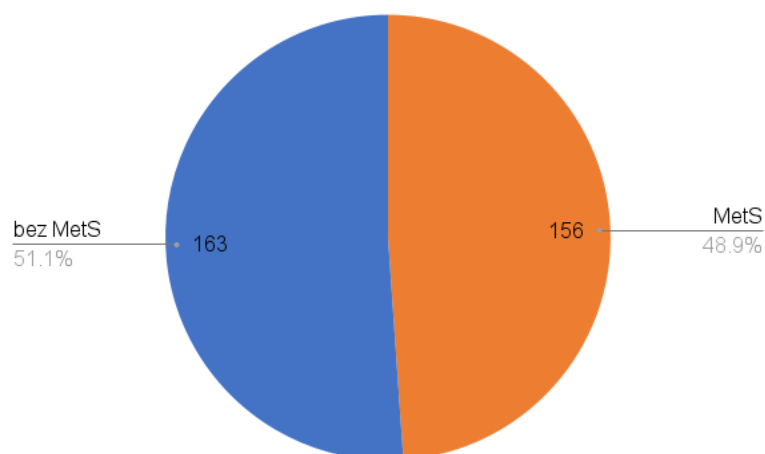
<b>Ukupni Proteini, g/L</b>	61 (56 - 68)
<b>Albumini, g/L</b>	32 (29 - 37)
<b>Fibrinogen, g/L</b>	6 (4,9 - 8,1)
<b>Kolesterol, mmol/L</b>	3,8 (3 - 4,7)
<b>LDL, mmol/L</b>	2,4 (1,7 - 3)
<b>HDL, mmol/L</b>	0,8 (0,6 - 1)
<b>Trigliceridi, mmol/L</b>	1,7 (1,2 - 2,2)

### 6.1. Metabolički sindrom

Među ispitanicima svega 16 bolesnika (5,02%) nije imalo niti jednu komponentu metaboličkog sindroma, dok je njih 59 (18,49%) imalo samo jednu. 207 (64,89%) je imalo arterijsku hipertenziju, a isto toliko je ispunilo kriterij povećanog opsega struka. Snižen HDL imalo je 182 (57,05%) pacijenata, a povišene trigliceride 113 (35,42%). Povišenu razinu FPG ili dijagnozu dijabetesa melitusa imalo je njih 96, odnosno 30,09% (Slika 1). Od njih je 156 (48,9%) ispitanika zadovoljilo IDF kriterije za metabolički sindrom (Slika 2).

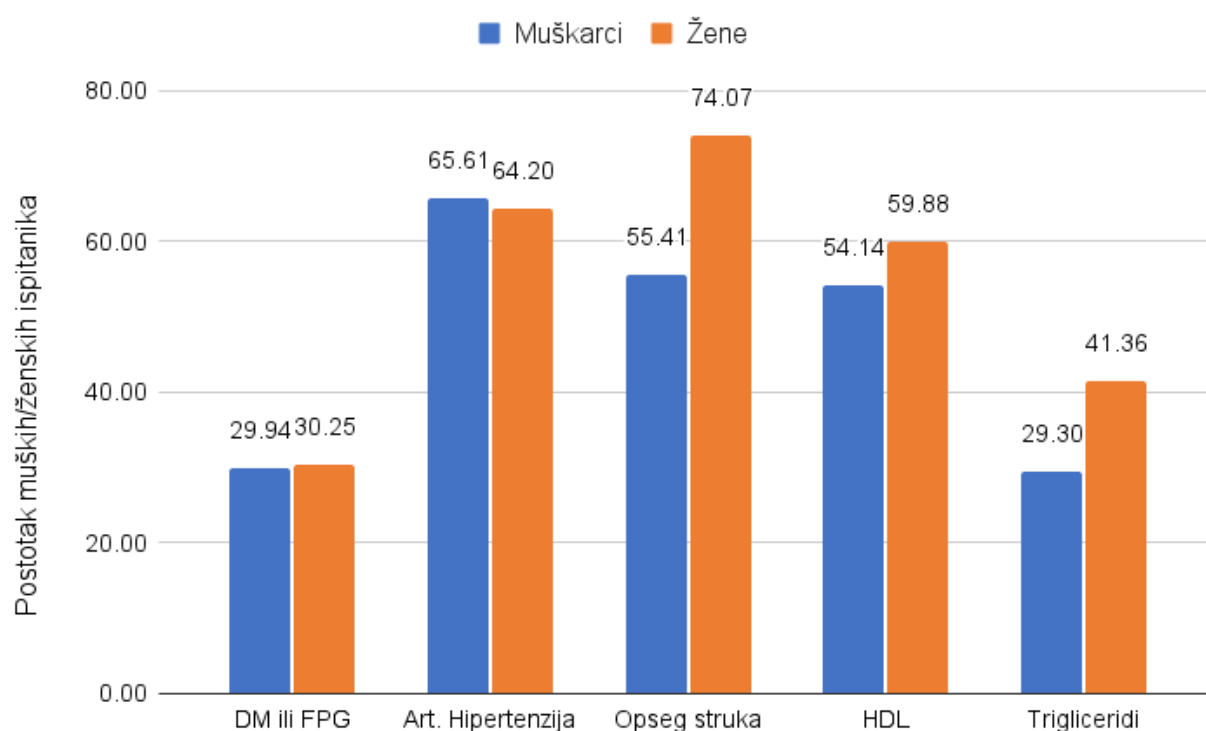


Slika 1: Učestalost komponenta metaboličkog sindroma i MetS



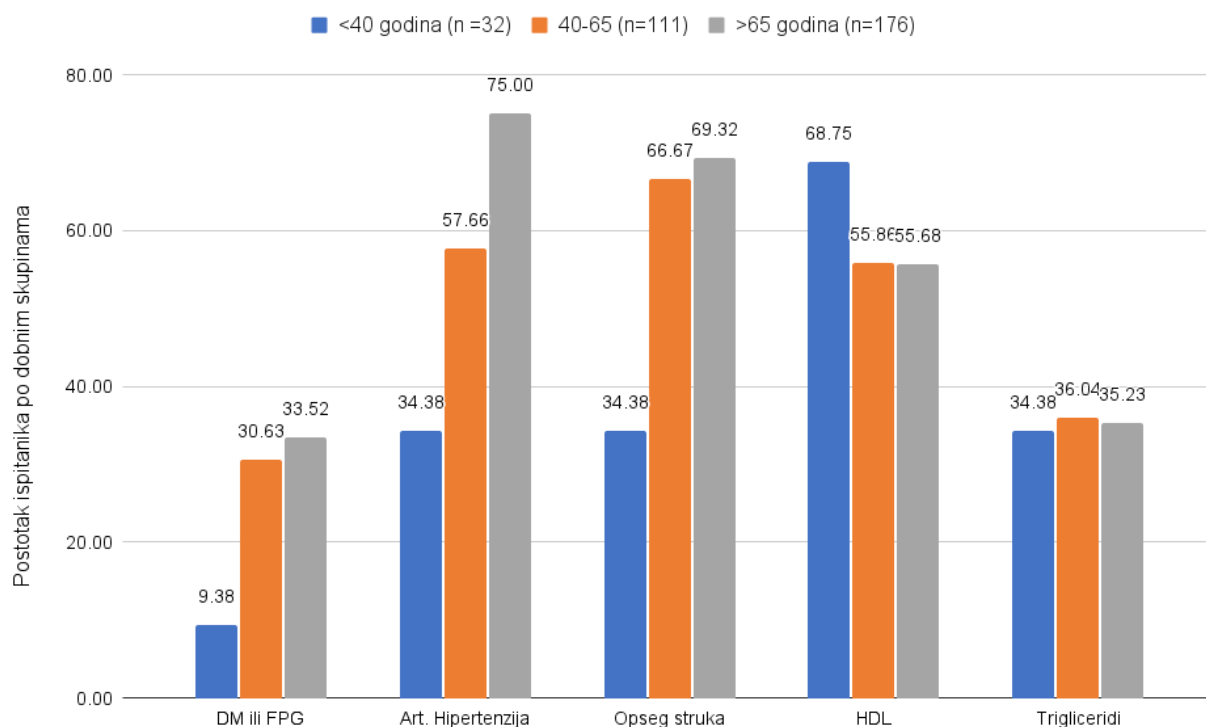
Slika 2: Udio ispitanika s MetS

Na slici 3 prikazana je spolna raspodjela učestalosti metaboličkog sindroma. Inzulinska rezistencija (dijabetes melitus ili povišen FPG) te arterijska hipertenzija češće su među muškarcima naprama povećanog opsega struka, triglicerida te snižene vrijednosti HDL s većom prevalencijom među ženskim ispitanicama.



Slika 3: Komponente MetS po spolu

Kada se ispitanici podijele po dobnim skupinama na mlađe od 40, 40-65 odnosno starije od 65, prevalencija za inzulinsku rezistenciju (33,52%), arterijsku hipertenziju (75%) i opseg struka (69,32%) bila je najveća u dobnj skupini preko 65. Snižene vrijednosti HDL-a su najviše u dobnj skupini do 40 (68,75%), a povišeni trigliceridi kod onih od 40 do 65 (36,04%). Svi navedeni podaci grafički su prikazani na Slici 4,

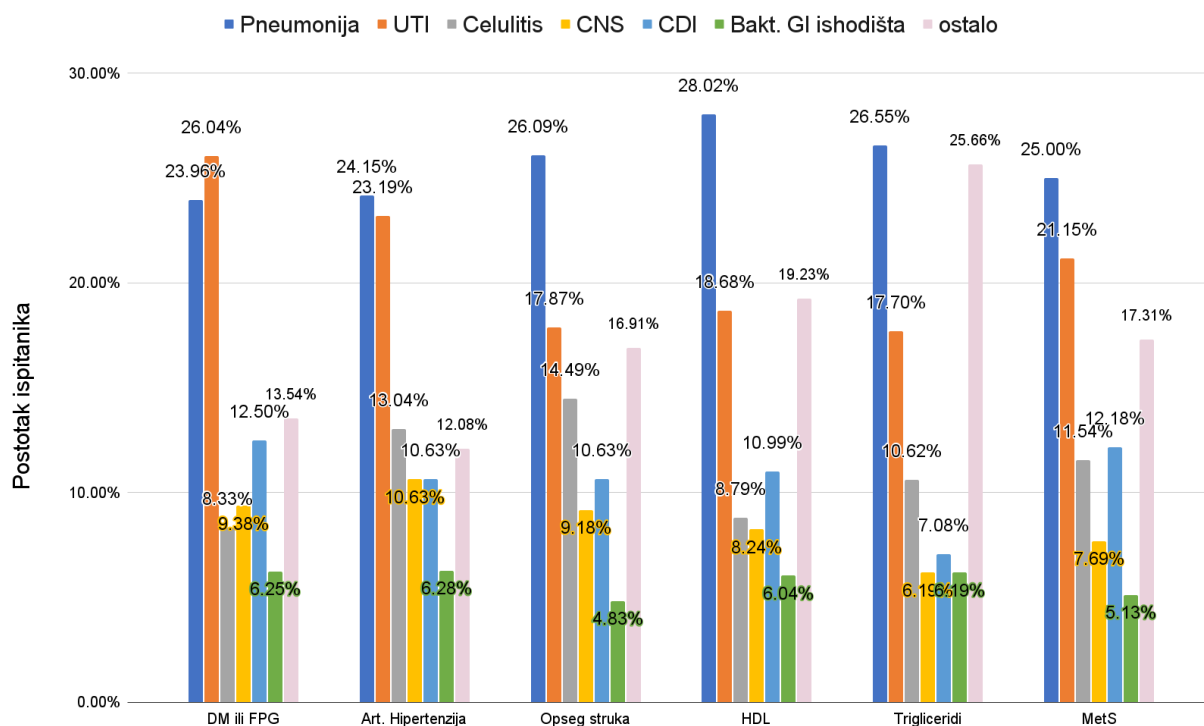


Slika 4: Komponente MetS po dobnim skupinama

Na slici 5 prikazana je učestalost pojedinih kliničkih sindroma kod ispitanika s komponentama metaboličkog sindroma. Pritom je učestalost inzulinske rezistencije bila najviša kod bolesnika koji su hospitalizirani radi infekcija mokraćnog sustava (26,04%) te pneumonije (23,96%) dok su ostale komponente bile najčešće prisutne kod bolesnika s pneumonijom (hipertoničari 24,15%, centralno pretili 26,09%, sa sniženim HDL 28,02%, povišenim TAG 26,55% te MetS 25%) i infekcijama mokraćnog sustava (hipertoničari 23,19% centralno pretili 17,87%, sa sniženim HDL 18,68%, povišenim TAG 17,7% te MetS 21,15%).

Ovdje su opisane samo prevalencije najčešćih kliničkih sindroma, budući da su preostali entiteti koji na Slici 5 tvore kategoriju "Ostalo" zasebno bili puno rjeđi (endokarditis, enterokolitis, toksični šokni sindrom i drugi).

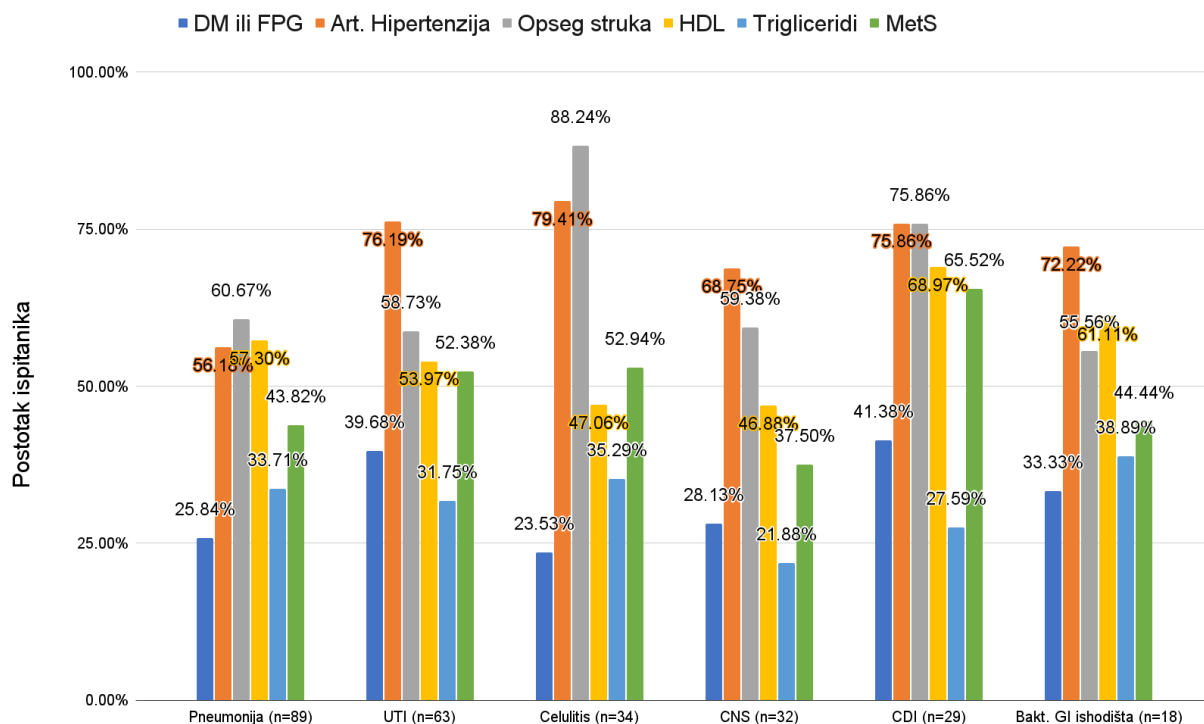




Slika 5: Kliničke slike u ispitanika s komponentama metaboličkog sindroma

Obrnuto, kod analize učestalosti komponenata metS u ispitanika s pojedinim kliničkim entitetima vidljivo je da su u bolesnika s pneumonijom bili najučestaliji povećani opseg struka (60,67%) i sniženi HDL (57,30%), a kod celulitisa povećani opseg struka (88,24%) te hipertenzija (79,41%).

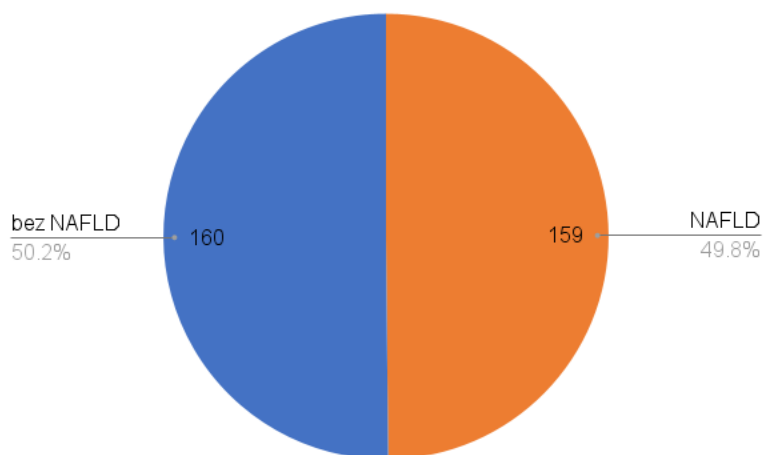
Kod infekcija mokraćnog sustava najveći udio su činili hipertoničari (76,19%) i oni povećanog opsega struka (58,73%), a kod celulitisa centralno pretili (88,24%) te hipertoničari (79,41%). Najveću prevalenciju među infekcijama CNS-a i C. difficile imali su hipertoničari (68,75%, 75,86%,) te centralno pretili (59,38%, 75,86%). Kod bakterijemije s GI ishodištem je također bilo najviše pacijenata s hipertenzijom (72,22%) dok su na drugom mjestu bili ispitanici sa sniženim HDL-om (61,11%). (Slika 6)



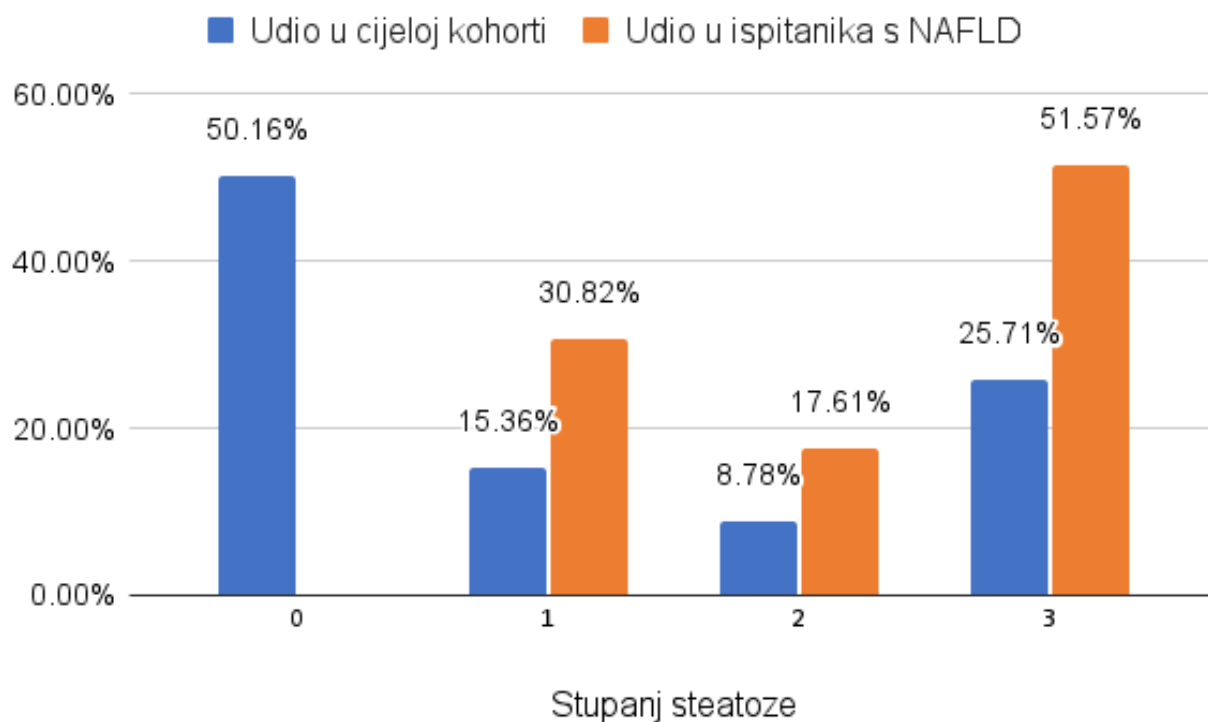
Slika 6: Komponente MetS u pojedinim kliničkim sindromima

## 6.2. NAFLD

Prevalencija NAFLD iznosila je 49,84% (Slika 7), od toga je prvi stupanj steatoze imalo 30,83%, drugi 17,61%, a treći 51,57%. Ukupna prevalencija po stupnjevima steatoze među svim ispitanicima bila je 15,36% (S1), 8,78% (S2) odnosno 25,71% (S3). Ovi podaci su grafički prikazani na Slici 8.

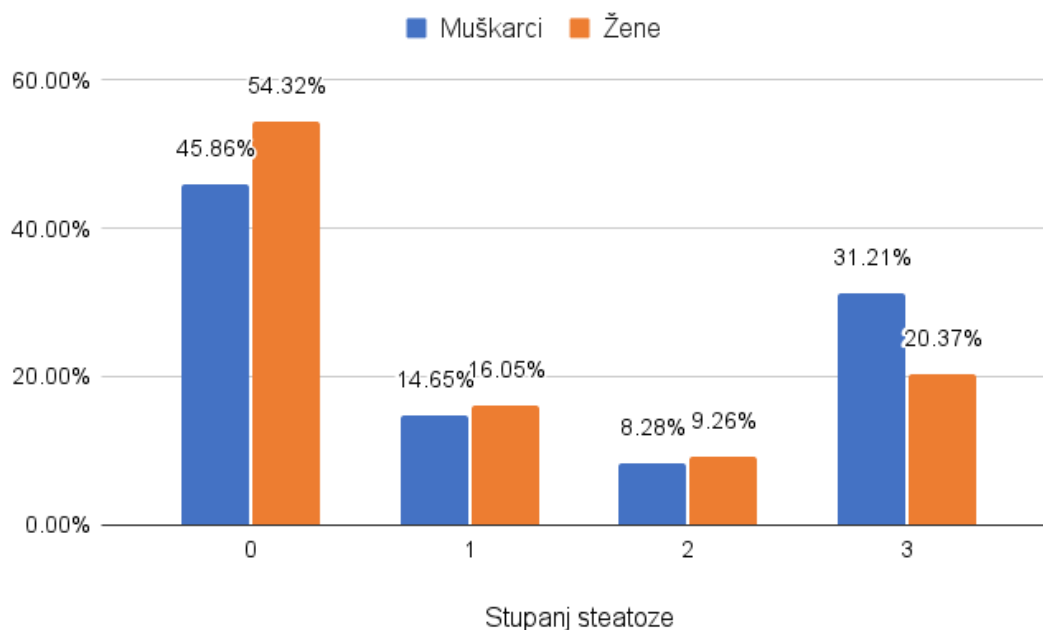


Slika 7: Udio ispitanika s NAFLD



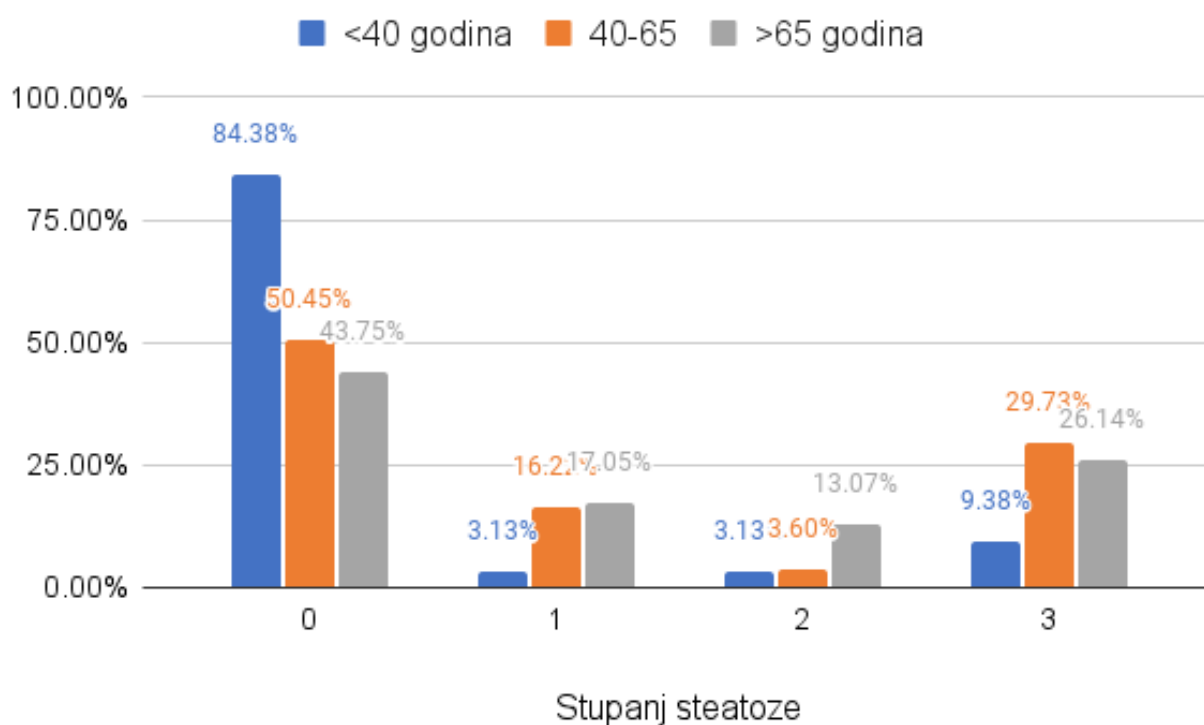
Slika 8: Učestalost pojedinih stupnjeva steatoze među svim ispitanicima (plavo) i u ispitanika s NAFLD (narančasto)

Na Slici 9 prikazana je raspodjela učestalosti NAFLD i stupnjeva steatoze prema spolu. NAFLD je češće bio prisutan u muških (54,14%), a prevalencija po stupnjevima iznosila je 14,65% (S1), 8,28% (S2) i 31,21% (S3). U žena je učestalost steatoze po stupnjevima iznosila 16,05%, 9,26% te 20,37%, a sveukupno NAFLD 45,68%.



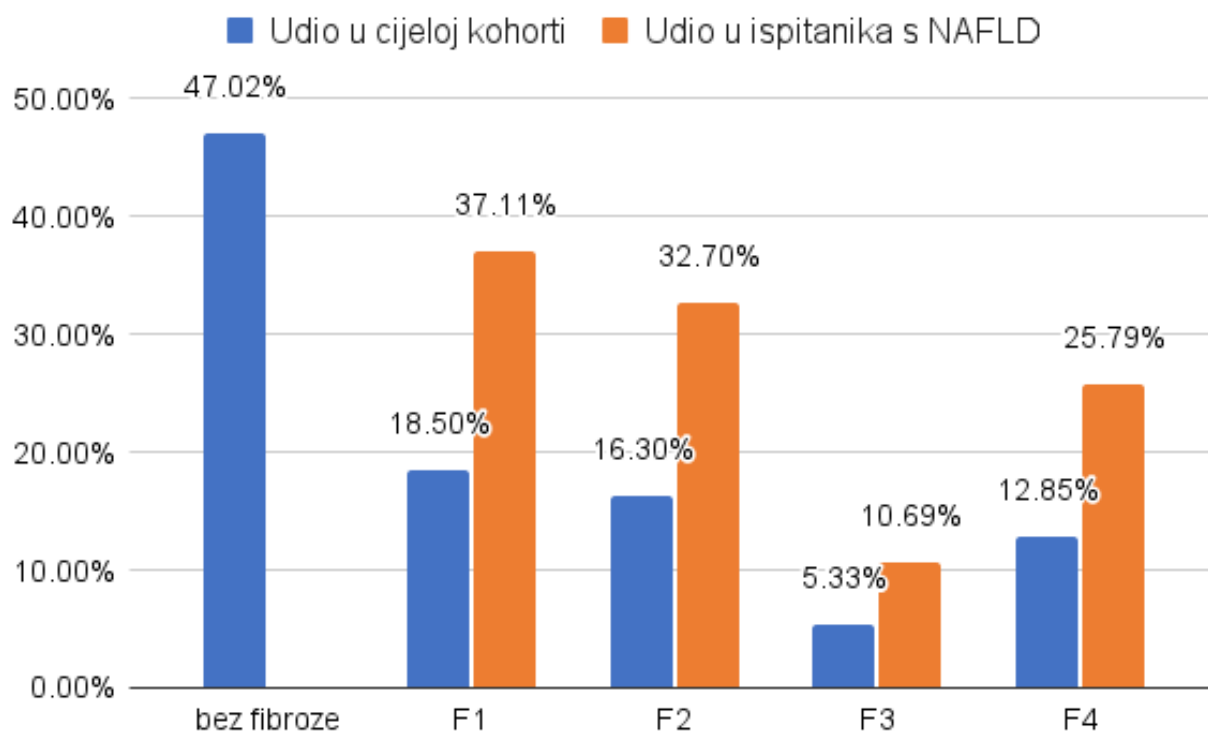
Slika 9: Stupnjevi steatoze po spolu

Ispitanici mlađi od 40 godina imali su najmanju prevalenciju steatoze, odnosno 84,38% nije imalo steatozu, prvi stupanj imalo je 3,13%, drugi 3,13 % te 9,38% treći. Srednja dobna skupina imala je učestalost po stupnjevima od 16,22%, 3,60 % i 29,73%. Najveću ukupnu prevalenciju imala je starija dobna skupina s 66,25%, odnosno po stupnjevima 17,05%, 13,97% i 26,14%. (Slika 10)



Slika 10: Stupnjevi steatoze po dobi

Nalaz značajne fibroze (stupanj F2 ili više) na fibroelastografiji imalo je 34,48%. Od toga je među svim ispitanicima bilo 18,50% ispitanika sa prvim stupnjem, 16,3% s drugim, 5,33% s trećim i 12,85% s četvrtim. U onih s NAFLD, prevalencija po stupnjevima iznosila je 37,11% za F1, 32,70% za F2, 10,69% za F3 te 25,79% za F4.

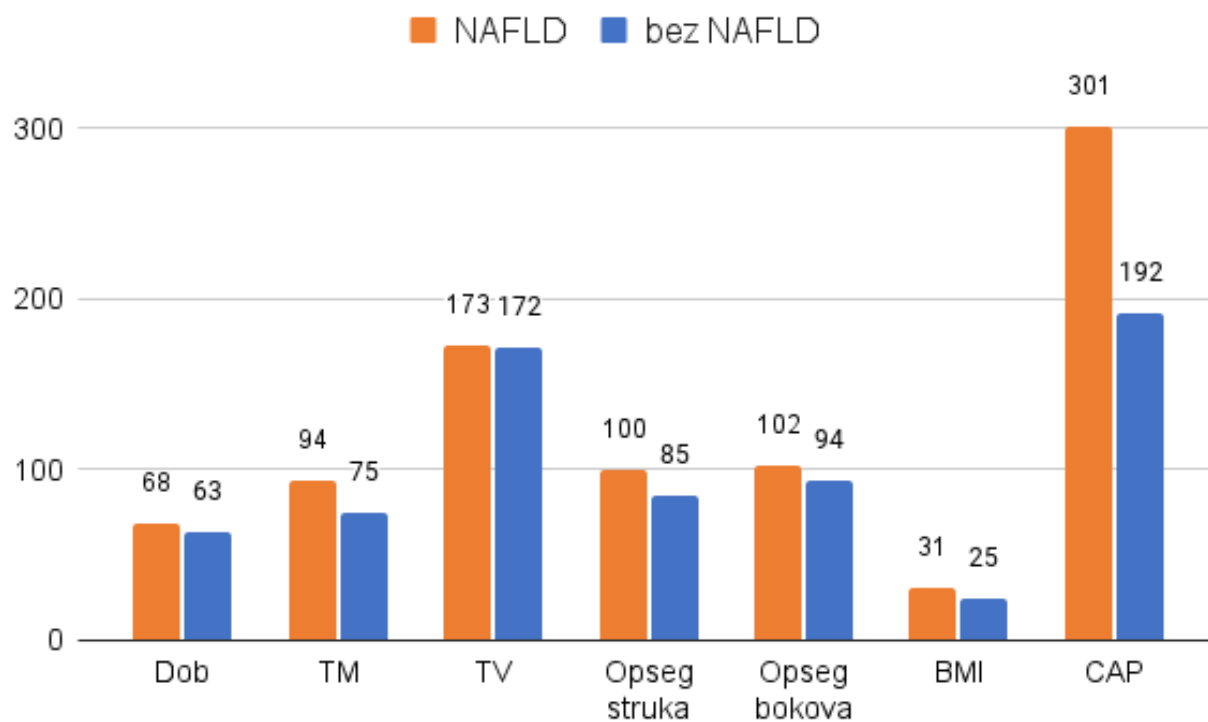


Slika 11: Učestalost pojedinih stupnjeva fibroze među svim ispitanicima (plavo) i u ispitanika s NAFLD (narančasto)

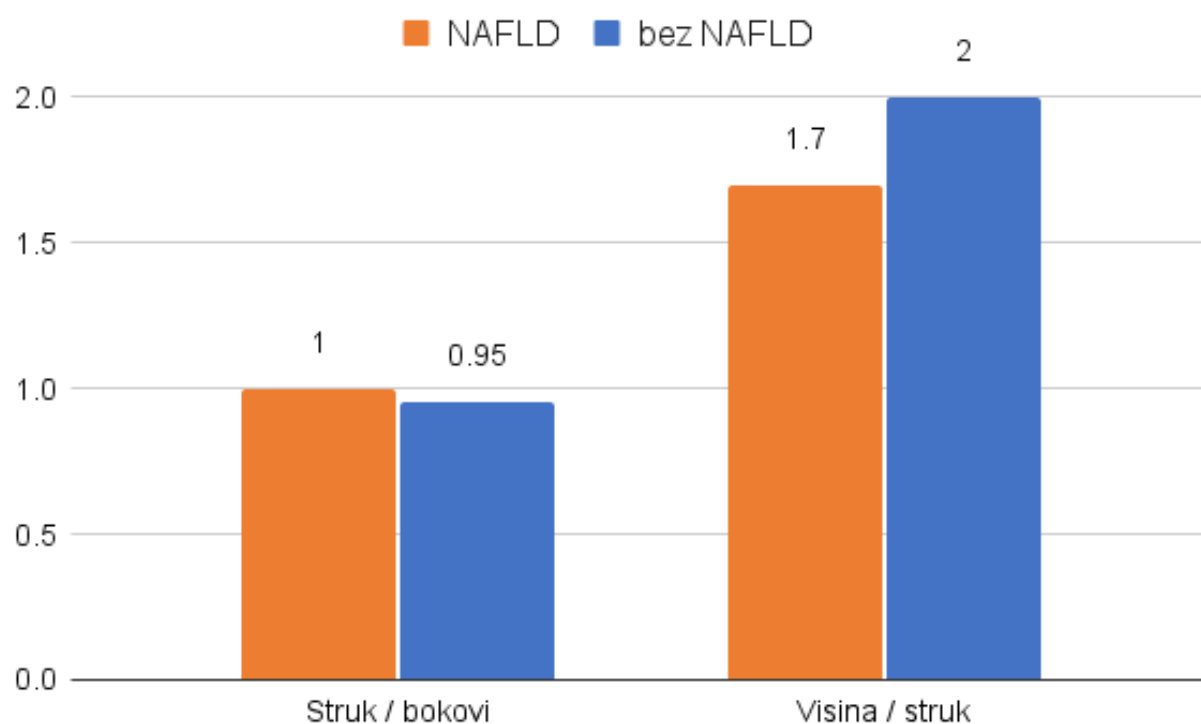
Pri usporedbi ispitanika s i bez NAFLD u Tablici 4 te Slici 12 i 13 vidljivo je da su ispitanici s NAFLD bili stariji, s većim opsegom struka i BMI-om te omjera struka i bokova. Medijan za CAP bio je 301 db/m za NAFLD skupinu, a 192 db/m za skupinu bez.

Tablica 4: Usporedba karakteristika ispitanika s i bez NAFLD

	<b>NAFLD: Median (IQR)</b>	<b>Bez NAFLD: Medijan (IQR)</b>
<b>Dob. godine</b>	68 (59 - 78)	63 (47 - 77)
<b>Tjelesna masa, kg</b>	94 (80 - 110)	75 (62 - 83)
<b>Tjelesna visina, cm</b>	173 (165 - 180)	172 (166 - 179)
<b>Opseg struka, cm</b>	100 (92 - 115)	85 (78 - 95)
<b>Opseg bokova, cm</b>	102 (94 - 111)	94 (87 - 100)
<b>BMI</b>	31 (27 - 37)	25 (22 - 28)
<b>Struk / bokovi</b>	1 (0,95 - 1)	0,95 (0,84 - 1)
<b>Visina / struk</b>	1,7 (1,5 - 1,9)	2 (1,8 - 2,3)
<b>CAP, db/m</b>	301 (273 - 336)	192 (159 - 223)



Slika 12: Usporedbe karakteristika ispitanika s i bez NAFLD (medijani)

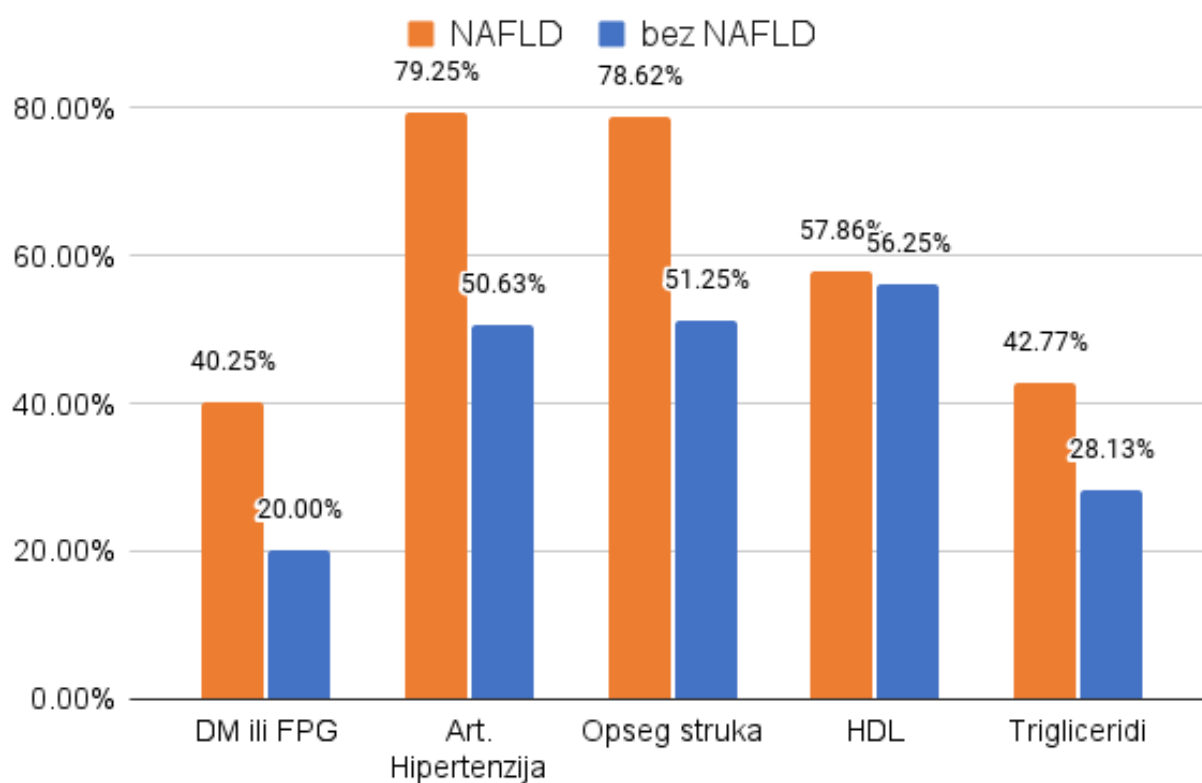


Slika 13: Usporedbe karakteristika ispitanika s i bez NAFLD (medijani)

Sve komponente metaboličkog sindroma bile su češće zastupljene u ispitanika s NAFLD nego u onih bez, s prevalencijom inzulinske rezistencije od 40,25% u NAFLD skupini/20% bez NAFLD, hipertenzije od 79,25%/50,63%, centralne pretilosti od 78,62%/51,25%, sniženog HDL-a od 57,85%/56,25% te povišenih triglicerida od 42,77% naprama 28,13%. (Slika 14).

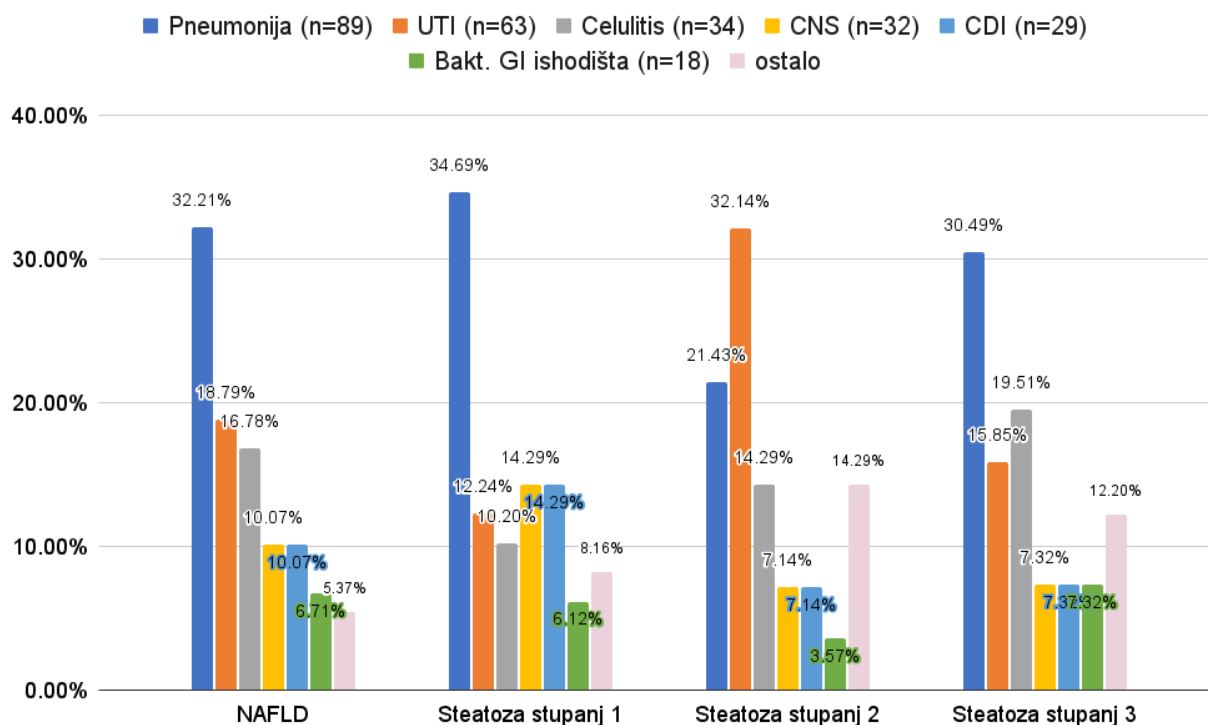
To odgovara prevalencijskom omjeru izgleda od:

- 2,67 za inzulinsku rezistenciju
- 3,67 za arterijsku hipertenziju
- 3,45 za povećan opseg struka
- 1,05 za sniženu razinu HDL
- 1,89 za povišenu vrijednost triglicerida.



Slika 14: Usporedba učestalosti komponenata MetS u ispitanika s i bez NAFLD

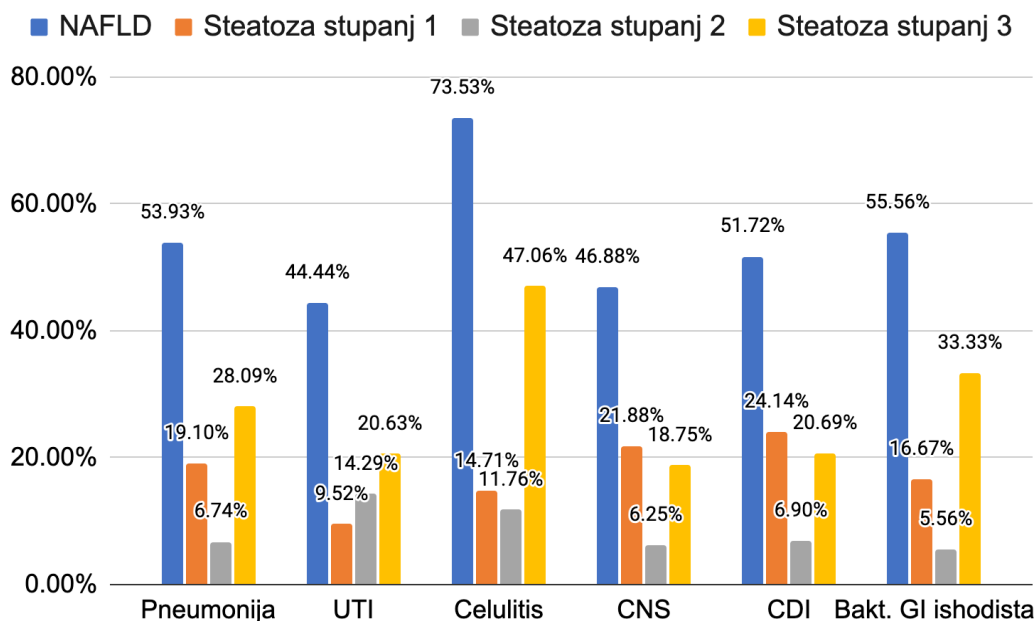
Ispitanici sa steatozom prvog stupnja najviše su bolovali od pneumonije (34,69%) te C. difficile i CNS infekcije (14,29%), drugog od UTI (32,14%) te pneumonije (21,43%), a trećeg od pneumonije (30,49%) i celulitisa (19,51%). Sveukupno su ispitanici sa NAFLD imali najveću prevalenciju pneumonije (32,21%) i infekcija mokraćnog sustava (19,79%).



Slika 15: Učestalost kliničkih sindroma u pacijenata s NAFLD/pojedinim stupnjevima fibroze

Preko 50% pacijenata s celulitisom (čak 73,53%), pneumonijom (53,93%), C.difficile infekcijom (51,72%) te s bakterijemijom GI ishodišta (55,56%) je imalo NAFLD, naprama manje od pola za pacijente s UTI (44,44%) i infekcijama CNS-a (46,88%). Navedeni podaci te učestalost pojedinih stupnjeva steatoze po navedenim kliničkim sindromima prikazana je na Slici 16.





Slika 16: NAFLD i stupnjevi steatoze u pojedinim kliničkim sindromima

## 7. RASPRAVA

Učestalost metaboličkog sindroma u bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama hospitaliziranih na Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u istraživanom razdoblju bila je 48,9%, što je značajno više nego u općoj populaciji gdje prema podacima za Hrvatsku iz 2012. iznosi oko 33%. (2)

### 7.1. Komponente metaboličkog sindroma

#### 7.1.1. Povećan opseg struka

Od ukupno 319 ispitanika njih 207, odnosno 64,89% bilo je centralno pretilo, uglavnom se radilo o ženskim ispitanicama (njih 74,07% naspram 55,41%), odnosno osobama starijim 40, odnosno 65 (njih 69,32%/66,67% naspram 34,38% kod mlađih). Ove podatke možemo usporediti s procijenjenom globalnom prevalencijom od 45,1% ili sagledati u kontekstu hrvatske populacije, gdje nema podataka specifično za povećan opseg struka ali se zna da se pretilost kreće oko 42%. U oba slučaja učestalost među ispitanicima, a pogotovo prevalencija među ženama i starijim od 65 daleko premašuje vrijednosti iz opće populacije. (1, 7)

#### 7.1.2. Povišeni krvni tlak

Slična situacija je i s povišenim krvnim tlakom, koji je također imalo 64,89% ispitanika, otprilike podjednako muškaraca i žena, odnosno 75% starijih od 65 što je uvelike više naprama globalnoj prevalenciji od 42,6% za sistolički krvni tlak  $\geq 130$  mmHg i 40,2% za dijastolički krvni tlak  $\geq 85$  mmHg prema metaanalizi iz 2022. godine. (1) Točnih podataka za Hrvatsku po ovim kriterijima nema, nego samo prevalencija dijagnoze arterijske hipertenzije koju u hrvatskoj ima 29,8% stanovništva (a ti podaci nisu nužno usporedivi jer se dijagnoza arterijske hipertenzije postavlja tek od sistoličkog tlaka većeg od 140 i/ili dijastoličkog od više od 90). (9)

### **7.1.3. Inzulinska rezistencija**

Kod učestalosti inzulinske rezistencije razlika u prevalenciji manja je od prethodno navedenih komponenti te je u iznosila 30,09% pacijenata naspram 24,5% stanovništva koje prema metaanalizi iz 2022. ima FPD  $\geq 5,6$  mmol/L, i/ili dijagnozu dijabetesa tipa 2. (1) U hrvatskoj općoj populaciji CroDiab registar bilježi 388 213 osoba s dijagnozom šećerne bolesti, ali ističe da ovaj broj vjerojatno odgovara samo 60% prave prevalencije (koja bi prema ovim brojevima iznosila negdje 16,69%). Međutim, i ovdje se kao kod arterijskoj hipertenziji kriterij inzulinske rezistencije u metaboličkom sindromu razlikuje od kriterija za dijagnozu dijabetesa tip 2. (11)

Uglavnom se radilo o ispitanicima starijim od 40 (30,63%), tj. 65 godina (33,52%), u jednakoj mjeri muškaraca i žena.

### **7.1.4. Dislipidemija**

Snižen HDL imalo je 57,05% pacijenata (nešto češće žene, predominantno mlađi od 40), a povišene trigliceride 35,42% (ugl. žene, sve dobne skupine podjednako) što je više nego kod dostupnih podataka o prevalenciji sniženog HDL-kolesterola 40,2 %, odnosno povišenih TAG 28,9% za opću populaciju. (1)

Snižene vrijednosti HDL-a su najviše u dobnoj skupini do 40 (68,75%), a povišeni trigliceidi kod onih od 40 do 65 (36,04%).

Ovi rezultati daju naslutiti da bi se kod metaboličkog sindroma i svih njegovih komponenata zasebno moglo raditi o rizičnim čimbenicima za teške bakterijske infekcije te da postoji korelacija između:

- pretilosti i ženskog spola te dobi većoj od 40 godina
- arterijske hipertenzije i dobi većoj od 65 godina
- inzulinske rezistencije i dobi većoj od 40 godina

- sniženog HDL i dobi mlađe od 40 godina
- povišenih triglicerida i ženskog spola.

### 7.1.5. Komponente MetS i klinički sindromi

S obzirom na promatrane kliničke sindrome u ovom istraživanju, pacijenti s inzulinskom rezistencijom u najvećem broju bolovali su od infekcija mokraćnog sustava (26,04%), pneumonije (23,96%), *C. difficile* enterokolitisa (12,50%), CNS infekcije (9,38), celulitisa (8,33%) te bakterijemije GI ishodišta (6,25%). Takav rezultat se poklapa s velikim prospektivnim kohortnim istraživanjima koja ističu povećan rizik za mokraćne infekcije, objašnjeno povećanom adhezijom *E. coli* na uroepitelne stanice (64) te povišene razine glukoze u urinu koja podržavaju rast uropatogenih bakterija u dijabetičara (65) zatim infekcije kože i mekih tkiva, pneumonije i infekcije CNS-a u dijabetičara. (49)

Visoka incidencija mekotkivnih infekcija može biti rezultat periferne neuropatije, autonomne neuropatije i vaskularne insuficijencije uzrokovane komplikacijama dijabetesa. (50)

Za direktnu usporedbu Benfield i suradnici su također ustanovili najveću učestalost pneumonije i urinarnih infekata u pacijenata s dijabetesom i to sa sličnim prevalencijama - 20,69% i 19,83%, ali uz značajno manju učestalost celulitisa i infekcija CNS-a (3,81% i 0,58%). (50)

Pacijenti sa ostalim komponentama bolovali najviše od pneumonije (hipertoničari 24,15%, centralno pretili 26,09%, sa sniženim HDL 28,02%, povišenim TAG 26,55% te MetS 25%) i infekcija mokraćnog sustava (hipertoničari 23,19% centralno pretili 17,87%, sa sniženim HDL 18,68%, povišenim TAG 17,7% te MetS 21,15%).

U obrnutom slučaju, kod analize učestalosti komponenta metS u ispitanika s pojedinim kliničkim sindromima vidljivo je da su od pneumonije najviše oboljevali ispitanici povećanog opsega struka (60,67%) i sniženim HDL-om (57,30%).

Najveći udio pretilih pacijenata u pneumoniji moguće je objasniti imunološkom disfunkcijom opisanom u uvodnom dijelu, ali i veće učestalosti gastroezofagealne refluksne bolesti gdje aspiracija predisponira infekciju donjeg dišnog sustava. Također su utvrđene niže serumske razine vitamina D te restriktivne promjene ventilacije u pretilih koje bi mogle igrati ulogu u razvoju pneumonije. (44)

Hipertoničari su se našli na trećem mjestu s 56,18%. Ovo je vjerojatno odraz visoke stope hipertenzije općenito, iako novija istraživanja ukazuju na mogući povećani rizik za pneumoniju i razvoj ARDS-a u osoba s povišenim tlakom. Jedan od predloženih

podležćih mehanizama je endotelna disfunkcija. Naime, poremećaj oslobađanja dušikovog oksida u mišjim modelima plućne upale dovodi do pogoršanja ozljede pluća. Zatim, povišenje krvnog tlaka može rezultirati promjenama u plućnoj funkciji s povećanom sklonosti plućnoj opstrukciji koja povećava rizik od pneumonije. (35)

Pacijenti s inzulinskom rezistencijom bili su zastupljeni s 25,84% što je nešto viša vrijednost od prevalencije među ispitanicima s vanbolničkom pneumonijom koje su utvrdili Falguere i suradnici (2005.). (51)

Povećan rizik za pneumoniju u pacijenata s dijabetesom mogao bi biti objašnjiv spoznajom da kod životinjskih modela hiperglikemija uzrokuje upalu i strukturne promjene plućnog parenhima i krvnih žila te se povišene vrijednosti glukoze nalaze u sekrecijama dišnih putova što bi moglo poticati rast patogena dišnih putova. (66, 67)

Kod bakterijemije s GI ishodištem bilo je najviše pacijenata s hipertenzijom (72,22%) dok su na drugom mjestu bili ispitanici sa sniženim HDL-om (61,11%), a kod celulitisa onih s povećanim opsegom struka (88,24%) te hipertoničara (79,41%).

Infekcije mokraćnog sustava nađene su najviše u hipertoničara (76,19%) i onih povećanog opsega struka (58,73%), a celulitisa kod centralno pretilih (88,24%) te hipertoničara (79,41%).

Najveću prevalenciju među infekcijama CNS-a i *C. difficile* imali su hipertoničari (68,75%, 75,86%,) te centralno pretili s 59,38% odnosno čak 75,86%. Ovakvu vezu između *C. difficile* infekcije i pretilosti pokazuju i studije koje su proveli Mulki (2017.) i Bishara (2013.). (40) Jedno od mogućih objašnjenja ove pojave, osim promijenjenog imunološkog odgovora je i moguće i promijenjen sastav crijevne mikrobiote kod pretilih osoba, s povećanim udjelom vrste Firmicutes, a manji udjelom vrste Bacteroides što bi moglo stvoriti pogodniji milje za kolonizaciju *C. difficile*. (41)

## **7.2. NAFLD**

### **7.2.1. NAFLD, steatoza, fibroza**

Prevalencija NAFLD među ispitanicima iznosila je 49,84%, bila je nešto češća u muškaraca (54,14% naspram 45,68% među ženama) i u ispitanicima starijim od 40 godina. Radi se o značajnoj razlici u usporedbi s pretpostavljenom učestalosti u hrvatskoj općoj populaciji od 20-30%, odnosno globalnoj od 29,8%. (13, 14)

Pritom se uglavnom radilo o statozi trećeg stupnja s prevalencijom među ispitanicima s NAFLD od 51,57%, odnosno ukupno 25,71%, a češće u muških ispitanika (S3: 31,21%, u žena 20,37%) i onih starijih od 40 i 65 godina (S3: 29,73% i 26,14%, dok mlađi od 40

samo 9,38%). Nasuprot tome, stupanj fibroze je najčešće bio F1 (18,50%), ali kod 34,48% izmjerena je značajna fibroza (F2 ili više), što treba tumačiti s oprezom zbog mogućeg lažnog nalaza usljed upale ili šoka, ali ova značajna skupina bolesnika ipak zahtjeva daljnje praćenje i potvrdu rezultata po izlječenju od infekcije.

Nseir i suradnici (2018.) u studiji o pacijentima s upalom pluća izračunali su prevalenciju od ukupno 79% za F1 i F2 među pacijentima s NAFLD (ovdje 69,81%), odnosno 28,16% (ovdje 34,8%) u cijeloj kohorti. (61)

Ovi podaci pokazuju da je prevalencija NAFLD veća u ispitanika s teškim bakterijskim infekcijama nego u općoj populaciji, sugerirajući da bi NAFLD mogao biti čimbenik rizika, pogotovo uz više stupjeve statoze i fibrozu. Zatim upućuju i na moguću korelaciju NAFLD i višeg stupnja steatoze s dobi većoj od 40 godina te muškim spolom.

### **7.2.2. Ispitanici s i bez NAFLD**

Pri usporedbi ispitanika s i bez NAFLD vidljivo je da su ispitanici s NAFLD bili stariji, s većim opsegom struka i BMI-om te omjera struka i bokova, odnosno da su sve komponente metaboličkog sindroma bile su češće zastupljene u ispitanika s NAFLD nego u onih bez i u općoj populaciji.

To jasno ukazuje na NAFLD kao čimbenik rizika za razvoj komponenata metaboličkog sindroma, idući u prilog tezi o NAFLD kao jetrenoj komponenti MetS, odnosno oslikava srodne patofiziološke mehanizme ovih stanja.

Prema Gjurašin i Nseir u usporedbi pacijenata s i bez NAFLD oboljelih od pneumonije i *C. difficile* utvrđena je veću učestalost dijabetesa tipa 2, hipertenzije i pretilosti, odnosno metaboličkog sindroma u NAFLD, a kod Papić i suradnika (2020.) pretilosti i dijabetesa. (56, 57, 59)

### **7.2.2. NAFLD i klinički sindromi**

Ispitanici sa steatozom prvog stupnja najviše su bolovali od pneumonije (34,69%) te *C. difficile*/CNS infekcije (14,29%), drugog od UTI (32,14%) te pneumonije (21,43%), a trećeg od pneumonije (30,49%) i celulitisa (19,51%). Sveukupno su ispitanici sa NAFLD imali najveću prevalenciju pneumonije (32,21%) i infekcija mokraćnog sustava (19,79%).

Papić i suradnici (2020.) su u istraživanju NAFLD kao čimbenika rizika za razvoj nozokomijalne *C. difficile* infekcije u hospitaliziranih pacijenta starijih od 65 godina, utvrdili da je skupina s NAFLD bolovala predominantno od sepse, infekcije mokraćnog sustava 27,71%, pneumonije 21,69%, infekcije kože/mekih tkiva 16,87%, *C. difficile* 16,87% te CNS infekcije 3,61%. (56)

Preko 50% pacijenata s celulitisom (čak 73,53%), pneumonijom (53,93%), C. difficile enterokolitisom (51,72%) te s bakterijemijom GI ishodišta (55,56%) je imalo NAFLD, naprama manje od pola za pacijente s UTI (44,44%) i infekcijama CNS-a (46,88%).

Za usporedbu, istraživanja od Gjurašin (2022.), Nseir (2017.) te Nseir (2018.) su u populaciji s vanbolničkom pneumonijom utvrdili prevalenciju NAFLD od 57,97%, 40% i 35,65% (61, 68, 69)

Papić i suradnici (2020.) utvrdili su prevalenciju od 45,16% za C. difficile u sličnoj kohorti hospitaliziranih pacijenata, a Nseir (2020.) 66%.

Slično kao i kod pretilosti, ovdje se pretpostavlja da promjena u mikrobiomu, ali i snižena razina vitamina D te izmijenjena sinteza žuči u masnoj jetri uz imunološku disfunkciju predisponiraju C. difficile infekciju. (56, 57)

Nseir i suradnici su 2016. u istraživanju bakterijemije GI ishodišta utvrdili da je 68,5% ispitanika imalo NAFLD za usporedbu s ovim istraživanjem gdje ih je bilo nešto manje - 55,56%. (54)

## 8. ZAKLJUČCI

U ovom presječnom istraživanju provedenom na 319 odraslih ispitanika hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pronađena je veća učestalost svih komponenata metaboličkog sindroma, te samog MetS kao i NAFLD u bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama nego u općoj populaciji prema dosad dostupnim podacima.

Prema dobivenim rezultatima proizlazi da bi se kod metaboličkog sindroma i svih njegovih komponenata zasebno kao i kod NAFLD moglo raditi o rizičnim čimbenicima za teške bakterijske infekcije te da postoji korelacija između:

- pretilosti i ženskog spola te dobi većoj od 40 godina
- arterijske hipertenzije i dobi većoj od 65 godina
- inzulinske rezistencije i dobi većoj od 40 godina
- sniženog HDL i dobi mlađe od 40 godina
- povišenih triglicerida i ženskog spola
- NAFLD i višeg stupnja steatoze s dobi većoj od 40 godina te muškim spolom.

Nadalje, utvrđena je veza između NAFLD i metaboličkog sindroma sa većom učestalosti svih komponenata metaboličkog sindroma u pacijenata s NAFLD u usporedbi s dostupnim podacima o općoj populaciji.

## **9. FINANCIRANJE**

Ovaj diplomski rad izrađen je u sklopu Uspostavnog istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanost “The role of immune semaphorins in NAFLD and sepsis - SepsisFAT” (UIP-2019-04-7194).



## **10. ZAHVALE**

Najveća zahvala mojem mentoru doc. dr. sc. Nevenu Papiću na prijedlogu teme, vodstvu, pomoći i strpljenju.

Veliko hvala i mojim dragim prijateljima Hani i Juraju na savjetima, uputama i općenito prijateljstvu.

Naposljetku, hvala i svim ostalim (najtvrdim) prijateljima i obitelji koji su me sve ove godine trpili i podupirali u mojem kaotičnom i neurotičnom studiju.

## 11. LITERATURA

1. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, i ostali. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 01. lipanj 2022. [citirano 15. lipanj 2023.];188. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35584716/>
2. Poljičanin T, Šekerija M, Boras J, Canecki-Varžić S, Metelko Ž, Kern J, i ostali. Metabolic syndrome--community nursing evaluation and intervention: the CroHort study. *Coll Antropol* [Internet]. 2012. [citirano 15. lipanj 2023.];36 Suppl 1(SUPPL. 1):35–40. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22338745/>
3. Moy FM, Bulgiba A. The modified NCEP ATP III criteria maybe better than the IDF criteria in diagnosing Metabolic Syndrome among Malays in Kuala Lumpur. *BMC Public Health*. 2010.;10.
4. METABOLIC SYNDROME [Internet]. Available from: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download#:~:text=The%20metabolic%20syndrome%20is%20a>
5. Haverinen E, Paalanen L, Palmieri L, Padron-Monedero A, Noguer-Zambrano I, Sarmiento Suárez R, i ostali. Comparison of metabolic syndrome prevalence using four different definitions – a population-based study in Finland. *Archives of Public Health*. 01. prosinac 2021.;79(1).
6. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 16. veljača 2015. [citirano 15. lipanj 2023.];11(2):90–100. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365922/>
7. Europska zdravstvena anketa (EHIS) u Hrvatskoj 2019. – Osnovni pokazatelji | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/europska-zdravstvena-anketa-ehis-u-hrvatskoj-2019-osnovni-pokazatelji/>
8. Hypertension [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
9. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. g. | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2021-g/>
10. 1.IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. PubMed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

- NBK581934/ - Google Search [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: [https://www.google.com/search?q=1.IDF+DIABETES+ATLAS+%5BInternet%5D.+10th+ed.+PubMed.+Brussels+%3A+International+Diabetes+Federation+%3B+2021.+Available+from+%3A+https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fbooks%2FNBK581934%2F&oq=1.IDF+DIABETES+ATLAS+%5BInternet%5D.+10th+ed.+PubMed.+Brussels+%3A+International+Diabetes+Federation+%3B+2021.+Available+from+%3A+https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fbooks%2FNBK581934%2F&aqs=chrome..69i57.39861j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=1.IDF+DIABETES+ATLAS+%5BInternet%5D.+10th+ed.+PubMed.+Brussels+%3A+International+Diabetes+Federation+%3B+2021.+Available+from+%3A+https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fbooks%2FNBK581934%2F&oq=1.IDF+DIABETES+ATLAS+%5BInternet%5D.+10th+ed.+PubMed.+Brussels+%3A+International+Diabetes+Federation%3B+2021.+Available+from+%3A+https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fbooks%2FNBK581934%2F&aqs=chrome..69i57.39861j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
11. Dijabetes | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
  12. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition (Vol1 & Vol2).
  13. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, i ostali. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 01. prosinac 2022. [citirano 15. lipanj 2023.];20(12):2809-2817.e28. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890795/>
  14. Virović Jukić L, Grgurević I, Mikolašević I, Filipec Kanižaj T, Milić S, Mrzljak A, i ostali. CROATIAN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE. *Acta Clin Croat (Suppl 1)*. 2021.;60:36.
  15. Kumar P CM. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 10th ed. London: Elsevier; 2021.). 10. izd. 2021.
  16. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, i ostali. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 01. lipanj 2016.;64(6):1388–402.
  17. Grgurević I. Praktični pristup dijagnostici bolesti nealkoholne masne jetre. *Medicus*. 15. siječanj 2020.;29(1 Hepatologija danas):27–35.
  18. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, i ostali. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* [Internet]. travanj 2007. [citirano 15. lipanj 2023.];45(4):846–54. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17393509/>
  19. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 01. lipanj 2019. [citirano 15. lipanj 2023.];48(2):281–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046975/>

20. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* [Internet]. prosinac 2009. [citirano 15. lipanj 2023.];51(6):1061–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19846234/>
21. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, i ostali. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2010. [citirano 15. lipanj 2023.];51(2):454–62. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101745/>
22. Rull A, Camps J, Alonso-Villaverde C, Joven J. Insulin resistance, inflammation, and obesity: Role of monocyte chemoattractant protein-1 (orCCL2) in the regulation of metabolism. Sv. 2010, *Mediators of Inflammation*. 2010.
23. Morrison MC, Kleemann R. Role of macrophage migration inhibitory factor in obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, and associated hepatic co-morbidities: A comprehensive review of human and rodent studies. Sv. 6, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2015.
24. Ray A, Bonorden MJL, Pandit R, Nkhata KJ, Bishayee A. Infections and immunity: associations with obesity and related metabolic disorders. *J Pathol Transl Med*. 15. siječanj 2023.;57(1):28–42.
25. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. Sv. 9, *Archives of Medical Science*. 2013. str. 191–200.
26. Ruf W, Samad F. Tissue factor pathways linking obesity and inflammation. Sv. 35, *Hamostaseologie*. Schattauer GmbH; 2015. str. 279–83.
27. Krznarić J, Mijić M, Knežević IŠ, Šuk D, Kanižaj TF, Vince A, i ostali. The role of non-alcoholic fatty liver disease in bacterial infections and sepsis. Sv. 143, *Lijecnicki Vjesnik. Hrvatski Lijecnicki Zbor*; 2021. str. 220–6.
28. Paquissi FC. Immune imbalances in non-alcoholic fatty liver disease: From general biomarkers and neutrophils to interleukin-17 axis activation and new therapeutic targets. Sv. 7, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
29. Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): An update. *Nutrients*. 01. studeni 2020.;12(11):1–14.
30. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. Sv. 11, *Biomolecules*. MDPI; 2021.
31. Ikeda U, Wakita D, Ohkuri T, Chamoto K, Kitamura H, Iwakura Y, i ostali. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and

- expansion of Th17 cells. *Immunol Lett* [Internet]. 30. studeni 2010. [citirano 15. lipanj 2023.];134(1):7–16. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655952/>
32. Sutti S, Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 01. veljača 2020. [citirano 15. lipanj 2023.];17(2):81–92. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605031/>
33. Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: Two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J*. 07. travanj 2018.;39(14):1181–90.
34. Feingold KR, Grunfeld C. Lipids: A key player in the battle between the host and microorganisms. Sv. 53, *Journal of Lipid Research*. 2012. str. 2487–9.
35. Zekavat SM, Honigberg M, Pirruccello JP, Kohli P, Karlson EW, Newton-Cheh C, i ostali. Elevated Blood Pressure Increases Pneumonia Risk: Epidemiological Association and Mendelian Randomization in the UK Biobank. *Med (N Y)* [Internet]. 12. veljača 2021. [citirano 15. lipanj 2023.];2(2):137-148.e4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33283203/>
36. Speyer CL, Neff TA, Warner RL, Guo RF, Sarma JV, Riedemann NC, i ostali. Regulatory effects of iNOS on acute lung inflammatory responses in mice. *Am J Pathol* [Internet]. 2003. [citirano 15. lipanj 2023.];163(6):2319–28. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633605/>
37. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, Teumer A, Evangelou E, Schnabel RB, i ostali. White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation* [Internet]. 21. travanj 2020. [citirano 15. lipanj 2023.];141(16):1307–17. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148083/>
38. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev* [Internet]. 28. listopad 2020. [citirano 15. lipanj 2023.];16(5):442–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657690/>
39. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012.;16(7):27.
40. Mulki R, Baumann AJ, Alnabelsi T, Sandhu N, Alhamshari Y, Wheeler DS, i ostali. Body mass index greater than 35 is associated with severe *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 01. siječanj 2017.;45(1):75–81.
41. Bishara J, Farah R, Mograbi J, Khalaila W, Abu-Elheja O, Mahamid M, i ostali. Obesity as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*. 15. kolovoz 2013.;57(4):489–93.

42. Charoenngam N, Ponvilawan B, Thongpiya J, Yingchoncharoen P, Chaikijurajai T, Chaisidhivej N, i ostali. Body mass index and risk of clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infection* [Internet]. 01. lipanj 2022. [citirano 15. lipanj 2023.];50(3):725–37. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34985688/>
43. Wang Y, Xiang Q, Wu J, Xiao N, Chen J. Obesity and the risk of catheter-related bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Sv. 11, Antimicrobial Resistance and Infection Control*. BioMed Central Ltd; 2022.
44. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: A meta-analysis. *BMC Med*. 10. travanj 2014.;12(1).
45. Helvaci N, Eyupoglu ND, Karabulut E, Yildiz BO. Prevalence of Obesity and Its Impact on Outcome in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 25. veljača 2021. [citirano 15. lipanj 2023.];12:598249. Dostupno na: </pmc/articles/PMC7947815/>
46. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, i ostali. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Sv. 45, Intensive Care Medicine*. Springer; 2019. str. 757–69.
47. Lee GB, Shin KE, Han K, Son HS, Jung JS, Kim YH, i ostali. Association Between Hypertension and Incident Infective Endocarditis. *Hypertension* [Internet]. 01. srpanj 2022. [citirano 15. lipanj 2023.];79(7):1466–74. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35502658/>
48. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic Medical Conditions and Risk of Sepsis. *PLoS One*. 31. listopad 2012.;7(10).
49. Kim EJ, Ha KH, Kim DJ, Choi YH. Diabetes and the risk of infection: A national cohort study. *Diabetes Metab J*. 01. prosinac 2019.;43(6):804–14.
50. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia*. ožujak 2007.;50(3):549–54.
51. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2005.;128(5):3233–9.
52. Kofteridis DP, Giourgouli G, Plataki MN, Andrianaki AM, Maraki S, Papadakis JA, i ostali. Community-Acquired Pneumonia in Elderly Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 01. ožujak 2016.;64(3):649–51.

53. Nseir W, Taha H, Khateeb J, Grosovski M, Assy N. Fatty liver is associated with recurrent bacterial infections independent of metabolic syndrome. *Dig Dis Sci.* studeni 2011.;56(11):3328–34.
54. Nseir W, Artul S, Nasrallah N, Mahamid M. The association between primary bacteremia of presumed gastrointestinal origin and nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 01. ožujak 2016. [citirano 15. lipanj 2023.];48(3):343–4. Dostupno na: <http://www.dldjournalonline.com/article/S1590865815301596/fulltext>
55. Gjurašin B, Butić I, Vince A, Papić N. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased mortality in adult patients with group b streptococcus invasive disease. *Infektoloski Glasnik.* 2020.;40(4):124–8.
56. Papić N, Jelovčić F, Karlović M, Marić LS, Vince A. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for *Clostridioides difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 01. ožujak 2020. [citirano 15. lipanj 2023.];39(3):569–74. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31782025/>
57. Nseir WB, Hussein SHH, Farah R, Mahamid MN, Khatib HH, Mograbi JM, i ostali. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *QJM.* 2020.;113(5):320–3.
58. Šamadan L, Jeličić M, Vince A, Papić N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease-A Novel Risk Factor for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 01. srpanj 2021. [citirano 15. lipanj 2023.];10(7). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34198964/>
59. Gjurašin B, Jeličić M, Kutleša M, Papić N. The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Severe Community-Acquired Pneumonia Outcomes. *Life.* 01. siječanj 2023.;13(1).
60. IMAJ | The Israel Medicine Association Journal | Volume 19, Number 3, March 2017 | Association between non-alcoholic fatty liver disease and hospitalized patients with community-acquired pneumonia [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.ima.org.il/Medicine/IMAJ/viewarticle.aspx?year=2017&month=03&page=198>
61. Nseir WB, Mograbi JM, Amara AE, Abu Elheja OH, Mahamid MN. Non-alcoholic fatty liver disease and 30-day all-cause mortality in adult patients with community-acquired pneumonia. *QJM* [Internet]. 01. veljača 2019. [citirano 15. lipanj 2023.];112(2):95–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325458/>
62. Wang Y, Fan Q, Wang T, Wen J, Wang H, Zhang T. Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta-analysis. *Int J*

- Clin Exp Med [Internet]. 30. listopad 2015. [citirano 15. lipanj 2023.];8(10):17654. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC4694255/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2614255/)
63. Brener S, Mitchell A, Soloudre C, Pagano C, Verhey J. Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 01. studeni 2015. [citirano 15. lipanj 2023.];15(18):1. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC4664937/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2664937/)
64. Geerlings SE, Meiland R, Van Lith EC, Brouwer EC, Gaastra W, Hoepelman AIM. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* [Internet]. kolovoz 2002. [citirano 15. lipanj 2023.];25(8):1405–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12145242/>
65. Islam MJ, Bagale K, John PP, Kurtz Z, Kulkarni R. Glycosuria Alters Uropathogenic *Escherichia coli* Global Gene Expression and Virulence. *mSphere* [Internet]. 29. lipanj 2022. [citirano 15. lipanj 2023.];7(3). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35477301/>
66. Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *European Respiratory Journal* [Internet]. 01. kolovoz 1997. [citirano 15. lipanj 2023.];10(8):1850–8. Dostupno na: <https://erj.ersjournals.com/content/10/8/1850>
67. Philips BJ, Redman J, Brennan A, Wood D, Holliman R, Baines D, i ostali. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax* [Internet]. rujanj 2005. [citirano 15. lipanj 2023.];60(9):761. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC1747508/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/151747508/)
68. Gjurašin B, Jeličić M, Kutleša M, Papić N. The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Severe Community-Acquired Pneumonia Outcomes. *Life*. 01. siječanj 2023.;13(1).
69. IMAJ | The Israel Medicine Association Journal | Volume 19, Number 3, March 2017 | Association between non-alcoholic fatty liver disease and hospitalized patients with community-acquired pneumonia [Internet]. [citirano 15. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.ima.org.il/Medicine/IMAJ/viewarticle.aspx?year=2017&month=03&page=198>



## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26. srpnja 1995. godine u Fürthu, SR Njemačka. U Zagrebu sam pohađala OŠ Mladost/OŠ Brezovica, V. gimnaziju te Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Na drugoj godini studija nagrađena sam Dekanovom nagradom za uspjeh u studiju. Tijekom treće godine sam bila demonstrator na katedri iz Fizike i biofizike, te sam od pete godine studija član vodstva Studentske sekcije za infektologiju. U životu se bavim svojim psima, prijateljima, sportom i stvarno volim slagati puzzle.