

# Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 u terapiji nealkoholne masne bolesti jetre

---

Mihaljević, Lucija

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:105:005286>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Mihaljević**

**Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 u  
terapiji nealkoholne masne bolesti jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Tomislava Buluma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KRATICA

- ADS - antioksidativni obrambeni sustav (*engl. antioxidant defense system*)
- ALP – alkalna fosfataza (*engl. alkaline phosphatase*)
- ALT – alanin transaminaza (*engl. alanine transaminase*)
- AMPK - protein kinaza aktivirana adenzin monofosfatom (*engl. adenosine monophosphate-activated protein kinase*)
- ANA – antinuklearna antitijela (*engl. antinuclear antibody*)
- ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest (*engl. atherosclerotic cardiovascular disease*)
- AST - aspartat-aminotransferaza (*engl. aspartate aminotransferase*)
- ATP - adenzin trifosfat (*engl. adenosine triphosphate*)
- ApoB-48 - apolipoprotein B-48 (*engl. apolipoprotein B-48*)
- BMI - Indeks tjelesne mase (*engl. Body Mass Index*)
- CD163 - klaster diferencijacije 163 (*engl. cluster of differentiation 163*)
- CKD - kronična bubrežna bolest (*engl. chronic kidney disease*)
- CT – kompjutorizirana tomografija (*engl. computed tomography*)
- ChREBP – protein s odgovorom na vezanje ugljikohidrata (*engl. carbohydrate response element binding protein*)
- DNA – deoksiribonukleinska kiselina (*engl. deoxyribonucleic acid*)
- DNL – *de novo* lipogeneza (*engl. de novo lipogenesis*)
- DPP-4 – dipeptidil-peptidaza 4 (*engl. dipeptidyl peptidase-4*)
- DPP-4i – inhibitor dipeptidil-peptidaze 4 (*engl. dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*)
- ELF - Izražena fibroza jetre (*engl. Enhanced Liver Fibrosis*)
- ER - endoplazmatski retikulum (*engl. endoplasmic reticulum*)
- FA – masne kiseline (*engl. fatty acids*)
- FAD – flavin adenin dinukleotid (*engl. flavin adenine dinucleotide*)
- FFA – slobodne masne kiseline (*engl. free fatty acids*)
- FIB-4 – kalkulator fibroze 4 (*engl. fibrosis 4 calculator*)
- FLI – indeks masne jetre (*engl. fatty liver index*)
- GCKR – protein regulator glukokinaze (*engl. glucokinase regulator*)
- GGT - gama-glutamil transferaza (*engl. gamma-glutamyl transferase*)
- GIP - želučani inhibicijski peptid (*engl. gastric inhibitory peptide*)

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

GLP-1R – receptor glukagonu sličanog peptida 1 (*engl. glucagon-like peptide-1 receptor*)

GLP-1RA – agonist glukagonu sličnog peptide 1 (*engl. glucagon-like peptide-1 receptor agonist*)

1H-MRS – protonska magnetska rezonanca spektroskopija (*engl. proton magnetic resonance spectroscopy*)

HCC – hepatocelularni karcinom (*engl. hepatocellular carcinoma*)

HDL – lipoproteini visoke gustoće (*engl. high density lipoproteins*)

HFCS – visoko fruktozni kukuruzni sirup (*engl. high fructose corn syrup*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (*engl. human immunodeficiency virus*)

HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (*engl. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A*)

HS – steatoza jetre (*engl. hepatic steatosis*)

hsCRP - visokoosjetljivi C-reaktivni protein (*engl. high-sensitivity C-reactive protein*)

HSC – hematopoetske matične stanice (*engl. hematopoietic stem cells*)

HbA1c – hemoglobin A1c (*engl. hemoglobin A1c*)

IL – interleukin (*engl. interleukin*)

IR – inzulinska rezistencija (*engl. insulin resistance*)

KVB – kardiovaskularne bolesti

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

LEAN - Učinkovitost i djelovanje liraglutida kod pacijenata s nealkoholnim steatohepatitisom (*engl. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis*)

LFC – sadržaj masti u jetri (*engl. liver fat content*)

LPS – lipopolisaharid (*engl. lipopolysaccharide*)

LXR – jetreni receptor X (*engl. liver X receptor*)

MC4R – receptor melanokortina 4 (*engl. melanocortin-4 receptor*)

MR – magnetska rezonancija (*engl. magnetic resonance*)

MRI – magnetska rezonancija (*engl. magnetic resonance imaging*)

MetS – metabolički sindrom (*engl. metabolic syndrome*)

NAD – nikotinamid adenin dinukleotid (*engl. nicotinamide adenine dinucleotide*)

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

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

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

NFS – NAFLD rezultat fibroze (*engl. NAFLD fibrosis score*)

NHANES – Nacionalna anketa za ispitivanje zdravlja i prehrane (*engl. National Health and Nutrition Examination Survey*)

NO - dušikov oksid (*engl. nitric oxide*)

NPV – negativna prediktivna vrijednost

OAD – oralni antidiijabetik (*engl. oral antidiabetic*)

PKC - protein kinaza C (*engl. protein kinase C*)

PNPLA3 – protein koji sadrži domenu fosfolipaze slične patatinu 3 (*engl. patatin-like phospholipase domain-containing 3*)

PPV – pozitivna prediktivna vrijednost

PUFA - višestruko nezasićene masne kiseline (*engl. polyunsaturated fatty acids*)

SAT – subkutano masno tkivo (*engl. subcutaneous adipose tissue*)

SCALE – Sitost i klinička adipoznost dokazi Liraglutida (*engl. Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence*)

SCD1 - Stearil-CoA desaturaza 1 (*engl. stearoyl-CoA desaturase*)

SRC-a - koaktivator steroidnog receptora (*engl. steroid receptor coactivator*)

SREBP1c - protein koji veže regulatorne elemente sterola 1 (*engl. sterol regulatory element-binding protein 1*)

STEP – Efekt liječenja semaglutidom kod osoba s pretilošću (*engl. Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*)

SŽS – središnji živčani sustav

ŠB2 – Šećerna bolest tipa 2

TAG – triacilglicerol (*engl. triacylglycerol*)

TG – trigliceridi (*engl. triglycerides*)

TM6SF2 – transmembranski član superobitelji 2 (*engl. transmembrane 6 superfamily member 2*)

TNF- $\alpha$  - tumorski faktor nekroze alfa (*engl. tumor necrosis factor alpha*)

UZV – ultrazvuk

VAT – visceralno masno tkivo (*engl. visceral adipose tissue*)

VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće (*engl. very-low-density lipoprotein*)

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. DEFINICIJA NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE .....	2
4.1. PREVALENCIJA NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE .....	3
4.2. RIZIČNI ČIMBENICI NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE .....	3
4.3. DIJAGNOZA NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE .....	8
4.4. POSLJEDICE NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE.....	12
5. INZULINSKA REZISTENCIJA .....	14
5.1. INZULINSKA REZISTENCIJA I NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE ....	14
6. TERAPIJSKI PRISTUP NEALKOHOLNOJ MASNOJ BOLESTI JETRE .....	17
6.1. NEFARMAKOLOŠKE MJERE .....	17
6.2. FARMAKOLOŠKE MJERE .....	18
7. INKRETINI .....	19
7.1. INHIBITORI ENZIMA DIPEPTIDIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4 INHIBITORI) .....	19
7.2. AGONISTI GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1 (GLP-1 RECEPTOR AGONISTI).....	20
7.3. INKRETINI U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 .....	20
8. ULOGA GLP-1 RECEPTOR AGONISTA U LIJEČENJU NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE.....	22
8.1. UTJECAJ NA SMANJENJE TJELESNE TEŽINE .....	22
8.2. UTJECAJ NA SMANJENJE MASTI U HEPATOCITIMA .....	24
8.3. UTJECAJ NA JETRENE TRANSAMINAZE .....	25
8.4. UTJECAJ NA SERUMSKE LIPIDE.....	26
8.5. PROTUUPALNI UČINCI .....	28
8.6. UTJECAJ NA STEATOHEPATITIS I JETRENU FIBROZU .....	29
9. ZAKLJUČAK .....	31
10. ZAHVALE.....	32
11. LITERATURA .....	33
12. ŽIVOTOPIS.....	39

## 1. SAŽETAK

Autor: Lucija Mihaljević

Naslov: Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 u terapiji nealkoholne masne bolesti jetre

Nealkoholna masna bolest jetre je najčešća kronična bolest jetre u zapadnom svijetu. NAFLD je dio metaboličkog sindroma u kojeg se ubrajaju centralna pretilost, povišene vrijednosti arterijskog tlaka, abnormalne vrijednosti kolesterola i triglicerida te inzulinska rezistencija sa šećernom bolesti tipa 2 (ŠB2). Nezdrava prehrana i smanjena tjelesna aktivnost čine glavne promjenjive čimbenike rizika u razvoju sastavnica metaboličkog sindroma, pa time i nealkoholne masne bolesti jetre. NAFLD se dijagnosticira kombinacijom laboratorijskih i slikovnih pretraga, te se u slučaju progresije u nealkoholni steatohepatitis, potvrđuje biopsijom jetre. NAFLD se definira nalazom  $\geq 5\%$  nakupljenih masti u jetri te isključivanjem sekundarnih uzroka, poput alkoholizma. Prema trenutnim smjernicama, liječenje NAFLD-a uključuje promjenu životnih navika, s naglaskom na zdraviju prehranu i povećanje tjelesne aktivnosti te liječenje pridruženih stanja. Do sada nije odobrena konkretna farmakološka terapija za liječenje NAFLD-a. Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 ubrajaju se u inkretinske mimetike koji se trenutno koriste u terapiji ŠB2 i pretilosti te se trenutno razmatraju kao nova terapijska opcija za NAFLD. Njihovom primjenom, postižu se različiti pozitivni metabolički učinci poput smanjenja inzulinske rezistencije, smanjenja apetita i produljenja osjećaja sitosti; beneficirajući učinci na metabolizam lipida s posljedičnim smanjenjem stupnja upale i fibroze u jetri.

Ključne riječi: nealkoholna masna bolest jetre, metabolički sindrom, inzulinska rezistencija, agonisti receptora glukagonu sličnog peptida 1



## 2. SUMMARY

Author: Lucija Mihaljević

Title: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease in the Western world. NAFLD is part of metabolic syndrome, which includes central obesity, elevated blood pressure, abnormal levels of cholesterol and triglycerides, and insulin resistance, including type 2 diabetes. An unhealthy diet and reduced physical activity are the main variable risk factors in the development of components of metabolic syndrome, thus, and non-alcoholic fatty liver disease. NAFLD is diagnosed by a combination of laboratory and imaging tests, and in the case of progression to non-alcoholic steatohepatitis, it is confirmed by liver biopsy. NAFLD is defined by the finding of  $\geq 5\%$  accumulated fat in the liver and by excluding secondary causes, such as alcoholism. According to current guidelines, the treatment of NAFLD involves lifestyle changes, with an emphasis on a healthier diet and increased physical activity, and treatment of associated conditions. So far, no specific pharmacological therapy has been approved for the treatment of NAFLD. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are the incretin mimetics currently used in the treatment of type 2 diabetes and obesity and are currently being considered as a new therapeutic option for NAFLD. By administering them, various positive metabolic effects are achieved, such as reducing insulin resistance; reducing appetite, and prolonging satiety; beneficial effects on lipid metabolism with a consequent reduction in the degree of inflammation and fibrosis in the liver.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, insulin resistance, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

### 3. UVOD

Sjedilački način života i promjenjivi prehrambeni obrasci u suvremenom društvu, značajno su utjecali na porast prevalencije pretilosti i inzulinske rezistencije, zbog kojih je sve učestaliji nalaz masne jetre na slikovnim pretragama i biopsiji jetre neiznenađujuć. (1)

Nealkoholna masna bolest jetre je najčešća kronična bolest u zapadnom svijetu. NAFLD je usko povezana s metaboličkim sindromom koji uključuje niz kroničnih stanja poput centripetalne pretilosti, hipertenzije, dislipidemije, inzulinske rezistencije i trajne abnormalnosti testova jetrene funkcije. (2)

NAFLD čini spektar bolesti karakteriziran steatozom jetre, s naglaskom na odsutnost drugih uzroka sekundarnog nakupljanja lipida u jetri, kao npr. prekomjerne konzumacije alkohola. (3) Raspon NAFLD-a obuhvaća različite abnormalnosti, od jednostavnog povećanja sadržaja lipida u jetri (steatoza, *non-alcoholic fatty liver*, NAFL) do nealkoholnog steatohepatitisa (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) s različitim stupnjevima upale, nekroze, fibroze i u konačnici same ciroze jetre. (4,5)

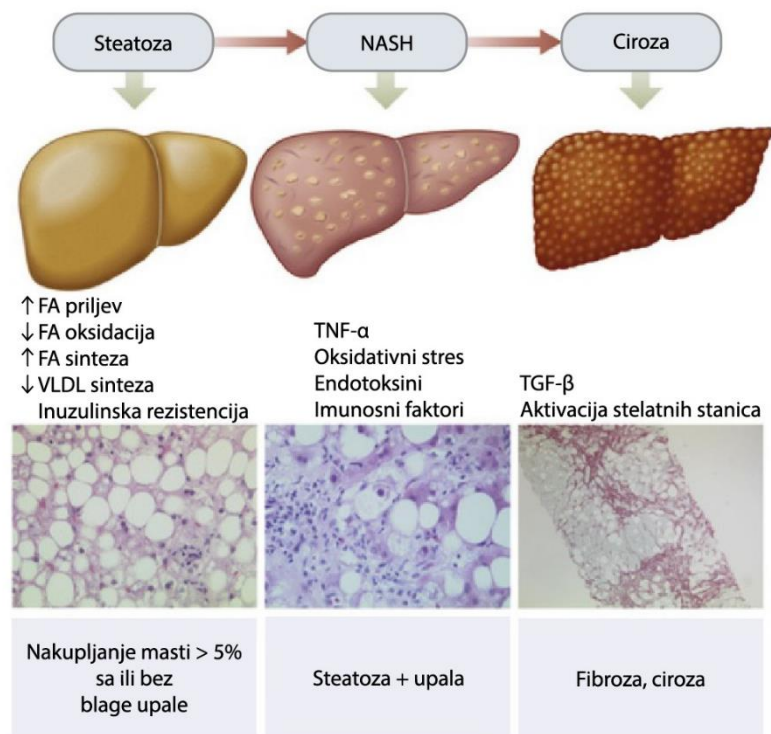
NAFLD se povezuje uz povećan rizik nastanka hepatocelularnog karcinoma, ali također i uz povećan rizik za razvoj i progresiju kardiovaskularnih bolesti i komplikacija povezanih sa ŠB2, kao što su nefropatija i neuropatija. (5)

Unatoč poznavanju patofiziologije nastanka NAFLD-a, još uvijek ne postoji odobren lijek za liječenje iste i temelj liječenja se zasniva na promjeni životnih navika s fokusom na zdraviju prehranu, gubitak tjelesne težine, redovitu tjelovježbu te liječenje povezanih bolesti u sklopu metaboličkog sindroma. (6,7)

Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 počinju se isticati kao nova terapijska opcija u liječenju NAFLD-a. Moduliranje patofiziološkog puta GLP-1 vrijedan je dodatak u liječenju ŠB2 zbog različitih povoljnih učinaka GLP-1 i njegovih analoga u ostvarenju više poželjnih ciljeva. (6)

#### 4. DEFINICIJA NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE

Nealkoholna masna bolest jetre je pojam koji uključuje mnoštvo histoloških nalaza koji proizlaze od steatoze jetre, nakon što se isključe ostali uzroci masne bolesti jetre, uključujući ostale uzroke jetrenih bolesti, pretjeranu konzumaciju alkohola i druga stanja koja mogu dovesti do steatoze jetre. NAFLD obuhvaća širok klinički raspon od nealkoholne masne jetre do nealkoholnog steatohepatitisa (NASH), uznapredovale fibroze, ciroze i konačno hepatocelularnog karcinoma (HCC). Velike varijacije u prezentaciji bolesti kompliciraju dijagnozu, što dovodi do podcjenjivanja stvarne pojavnosti bolesti. NAFLD je najčešća bolest jetre globalno i NASH bi uskoro mogao postati najčešća indikacija za transplantaciju jetre. Konstantan porast prevalencije pretilosti s povećanjem stope ŠB2, bit će praćen sve većom prevalencijom NAFLD-a, a dugoročno i cirozom. (8)



Slika 1. Histopatološki spektar nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD).

Prema: *Davidson's Principles and Practice of Medicine* (Britton, Robert i suradnici, 2018.), str. 883 (1)

#### 4.1. PREVALENCIJA NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE

Procjenjuje se da globalna prevalencija NAFLD-a doseže jednu milijardu stanovništva, a da u Sjedinjenim Američkim Državama NAFLD zahvaća između 80 i 100 milijuna pojedinaca. (9) U Europi, prevalencija NAFLD-a prelazi 25% u odraslih, a veća je u onih s komorbiditetima povezanim s komponentama metaboličkog sindroma. (10) Dobiveni rezultati u zapadnim zemljama variraju između 17-46% ovisno o provedenoj dijagnostičkoj metodi, dobi, spolu i etnicitetu. (11)

Prisutnost NAFLD-a zabilježena je u čak 94% pretilih osoba (indeks tjelesne mase; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), 67% pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) i 25 % pacijenata normalne tjelesne težine (BMI 18-25 kg/m<sup>2</sup>). Ukupna prevalencija NAFLD-a u bolesnika sa ŠB2 kreće se od 40% do 70%. Histološki NASH otkriven je u 3-16% naizgled zdravih potencijalnih živih donora jetre u Europi i 6-15% u SAD-u. Učestalost steatoze varira ovisno o etničkoj pripadnosti (45% u Hispanoamerikanaca, 33% u bijelaca i 24% u crnaca) i spolu (42% bijelih muškaraca naspram 24% bijelih žena). (1)

#### 4.2. RIZIČNI ČIMBENICI NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE

Pretilost, promjenjive životne navike i rezistencija na inzulin predstavljaju vodeće čimbenike rizika za razvoja NAFLD-a. Značajna varijabilnost u prezentaciji bolesti kod osoba s usporedivim načinom života, utjecajem okoliša i abnormalnostima metabolizma, ukazuje na to da postoje dodatni čimbenici čiji se učinak bitno odražava na patogenezu NAFLD-a. (8)

**Genetski čimbenici.** Nasljednost i međuetničke varijacije prezentacije NAFLD-a sugeriraju da genetski čimbenici mogu igrati važnu ulogu u određivanju fenotipske manifestacije i ukupnog rizika za NAFLD. (8) Genetske analize provedene na ljudima, pružile su dokaze za određeni stupanj nasljednosti NAFLD-a, što bi barem djelomično moglo objasniti široku varijabilnost fenotipova i rizik od progresije bolesti. Najčešće opisivane genetske varijante povezane s NAFLD-om uključuju PNPLA3 (protein koji sadrži domenu fosfolipaze slične patatinu 3), TM6SF2 (transmembranski član 6 superobitelji 2) i GCKR (protein regulator glukokinaze). Za PNPLA3 je pokazan snažan utjecaj, ne samo na nakupljanje masti u jetri, već i za pojačanu osjetljivost za razvoj težeg histološkog oštećenja jetre. TMS6F2 kontrolira

metabolizam lipida i prediktor je ozbiljnosti bolesti jetre u NASH-u. Gen GCKR igra središnju ulogu u metabolizmu lipida u jetri preko modulacije aktivnosti i intracelularne lokalizacija glukokinaze, a kod bolesnika s NAFLD-om, GCKR je povezan s ozbiljnošću fibroze jetre i višim razinama triglicerida u serumu. (5)

Uočena je i sinergistička multiplikativna interakcija između gena GCKR i PNPLA3, pri čemu je veličina učinka kojoj su pridonijeli kombinirani geni rezultirala većim rizikom od NAFLD-a nego bilo koji gen pojedinačno. (12)

**Epigenetski čimbenici.** Epigenetski čimbenici (tj. nasljedne osobine koje ne proizlaze iz izravnih promjena u DNA) također mogu utjecati na patogenezu i/ili progresiju NAFLD-a na temelju dokaza da intrauterina izloženost utječe na povećanu sklonost pretilosti i metaboličkom sindromu u adolescenciji. Studije obitelji s pretilošću u odrasloj dobi identificirale su epigenetske promjene u cijelom genomu koje remete metaboličke putove kontroliranja adipoznosti, inzulinske osjetljivosti i stvaranja tkiva ili regeneracije. (9)

**Dob i spol.** Dob i spol se također ubrajaju u nepromijenjive čimbenike rizika koji doprinose razvoju nealkoholne masne bolesti jetre. Zabilježena prevalencija NAFLD-a za muškarce prema NHANES-u iznosi 16,1% u dobi od 30 do 40 godina, 22,3% u dobi od 41 do 50 godina, 29,3% u dobi od 51 do 60 godina, a 27,6% u starijih od 60 godina. U žena se prevalencija NAFLD-a povećava s godinama, osobito nakon menopauze; 12,5% u dobi od 30 do 40 godina, 16,1% u dobi od 41 do 50 godina, 21,6% u dobi od 51 do 60 godina, a 25,4% u dobi iznad 60 godina. (8,13) Vršna prevalencija NAFLD-a je zabilježena u dobi od 50-60 godina kod muškaraca i iznad 60. godine kod žena. Ova razlika u dobi vršne prevalencije se objašnjava prestankom djelovanja protektivnih faktora nakon nastupa menopauze kod žena. (8) Također, bitno je napomenuti da je nakon 50. godine u oba spola veća prevalencija hipertenzije, pretilosti (visok indeks tjelesne mase i opseg struka), dislipidemija i ŠB2. (14)

**Rasa/etnička pripadnost.** Rasa/etnička pripadnost je još jedna varijabla koja ne smije biti zanemarena. Zabilježena je najveća prevalencija NAFLD-a među Hispanoamerikancima, slijede bijelci ne-Hispanoamerikanci, te je najniža prevalencija uočena kod Afroamerikanaca. (8)

**Pretilost.** Prevalencija NAFLD-a među pretilom populacijom kreće se između 30% i 37%. Posebno se ističe snažnija korelacija abdominalne pretilosti s povećanim opsegom struka s razvoj NAFLD-a. (8) U kohortnom istraživanju provedenom na uzorku od 2017 ispitanika tijekom srednjeg praćenja od 4,4 godine, ispitala se korelacija između visceralnog masnog tkiva (VAT) i potkožnog masnog tkiva (SAT) s pojavnosti nealkohole masne bolesti jetre. Veća područja VAT-a bila su longitudinalno povezana s višom incidencijom NAFLD-a, s prilagođenim relativnim rizikom za incident NAFLD-a od 1,36 (95%CI: 1,16-1,59). Nasuprot tome, veća područja SAT-a bila su longitudinalno povezana s regresijom NAFLD-a, s prilagođenim relativnim rizikom od 1,36 (95%CI: 1,08-1,72). Ovi podaci pokazuju da su određene vrste tjelesne masti čimbenici rizika za NAFLD, dok druge vrste mogu smanjiti rizik za NAFLD. (8,15)

**Šećerna bolest tipa 2.** Metaanaliza provedena 2020., tražila je korelaciju između ŠB2 i ostalih metabolički čimbenika rizika (pretilosti, razine masnoća u krvi i povišenih vrijednosti krvnog tlaka) s povećanom vjerojatnošću razvoja težih oblika jetrene bolesti. Studija je pokazala da je ŠB2 bila povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih posljedica jetrene bolesti (prilagođeni RR 2,25, 95% CI 1,83–2,76,  $p < 0,001$ ,  $I^2$  99%). Podatci o ŠB2 potječu iz 12 studija, s 22,8 milijuna pojedinaca praćenih u prosjeku 10 godina (IQR 6,4 do 16,9) kod kojih je dijagnosticirano 72 792 poremećaja jetre. Četrnaest studija uključeno je u metaanalizu pretilosti (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) kao prognostičkog čimbenika, pružajući podatke o 19,3 milijuna pojedinaca praćenih s medijanom od 13,8 godina (IQR 9,0 do 19,8) kojima je dijagnosticirano 49541 poremećaja jetre. Pretilost je bila povezana s umjerenim povećanjem rizika od ozbiljnih posljedica jetrene bolesti (prilagođeni HR 1,20, 95% CI 1,12–1,28,  $p < 0,001$ ,  $I^2$  87%). Također postoje dokazi koji upućuju na to da su abnormalnosti lipida (niski lipoprotein visoke gustoće i visoki trigliceridi) i hipertenzija neovisno povezani s pojavom teške bolesti jetre. (16)

**Prehrana.** Sve se više naglašava i doprinos sastava prehrambenih namirnica pri riziku za razvoj pretilosti i posljedično nealkoholne masne bolesti jetre. Određeni makronutritijenti i mikronutritijenti više doprinose epidemiji NAFLD-a. Prekomjeran unos kalorija, obrazac prehrane bogat zasićenim mastima, ugljikohidratima i zaslađenim pićima, uključeni su u razvoj NAFLD- a. (8) Hiperkalorične dijete i dijete bogate mastima povećavaju stupanj steatoze jetre. (5) Već jednokratno oralno opterećenje lipidima bogatim zasićenim masnim kiselinama povećava jetrenu glukoneogenezu, izaziva inzulinsku rezistenciju i vodi povećanju nakupljanja lipida u jetri. (17)

Fruktoza je jedan od glavnih čimbenika rizika, predominantno ju nalazimo u hrani bogatoj saharozom ili proizlazi iz visoko fruktoznog kukuruznog sirupa (HFCS) koji se nalazi u zaslađenim pićima. (8) Pretpostavlja se da šećeri potiču *de novo* lipogenezu i pokreću upalni odgovor koji dovodi do apoptoze hepatocita putem c-Jun-N-terminalnog puta. (18)

Hiperkalorična fruktozna dijeta uzrokuje povećanje sadržaja intrahepatičnog udijela triglicerida i povećava steatozu jetre više nego izokalorična dijeta, s jačom stimulacijom jetrene *de novo* lipogeneze. (19) Sustavni pregled i metaanaliza, provedeni na uzorku zdravih osoba, otkrili su da fruktozom inducirano povećanje sadržaja triglicerida u jetri nastaje samo u kontekstu prekomjernog unosa kalorija. Izokalorična zamjena fruktoze za druge ugljikohidrate ne bi inducirala NAFLD, barem u zdravih sudionika (20). U sklopu hiperkaloričnih dijetetskih navika, glukoza i fruktoza imaju slične štetne učinke na povećanje sadržaja triglicerida u jetri te na povišenje razine jetrenih enzima. (21)

**Crijevna mikrobiota.** Sve se više istražuje povezanost između crijevne mikrobiote i NAFLD-a. (5) Kod pretilih pojedinaca s dijagnosticiranim NASH-om pronađen je drugačiji sastav mikrobiote nego kod pretilih i mršavih pojedinaca bez NASH-a, to se posebno odnosilo na sojeve *Proteobacteriae*, *Enterobacteriaceae* i *Escherichiae*. Mikrobiom NASH-karakterizira povećana zastupljenost bakterija koje proizvode alkohol zajedno s višim razinama etanola u krvi osobe s NASH-om. (22) Ovakav endogeno proizvedeni alkohol se odmah prenosi preko portalnog krvotoka u jetru i može na taj način pridonijeti stvaranju slobodnih kisikovih radikala i jetrene upale. (5) Također je utvrđena povećana prisutnost bakterija koje proizvode alkohol kod uznapredovalog NAFLD-a, što ukazuje na ulogu ovih bakterija u progresiji bolesti. (23) Crijeva su glavno mjesto fermentacije prehrambenih ugljikohidrata crijevnim bakterijama, čime nastaju kratki lanci masnih kiselina (FA). Iako se općenito smatra da ovi kratki lanci masnih kiselina imaju povoljne učinke na metabolizam glukoze i lipida, oni mogu stimulirati apsorpciju hranjivih tvari, time pogodujući nastanku pretilosti i steatoze. (24)

Promijenjen sastav crijevne mikrobiote dodatno je povezan s povećanom crijevnom propusnošću i poremećajem međustaničnih tijesnih spojeva u humanom NAFLD-u, dopuštajući translokaciju bakterijskog lipopolisaharida (LPS) u cirkulaciju. (25) Studije na životinjama su pokazale da je radi ovog mehanizma olakšana jetrena akumulacija masnih kiselina i progresija nealkoholnog steatohepatitisa. (26)

**Deprivacija sna.** Epidemiološki studije pružile su dokaze da se loša kvaliteta i nedostatak sna povezuju s pretilošću, koja ima ključnu ulogu u patogenezi NAFLD-a. (8). Deprivacija sna

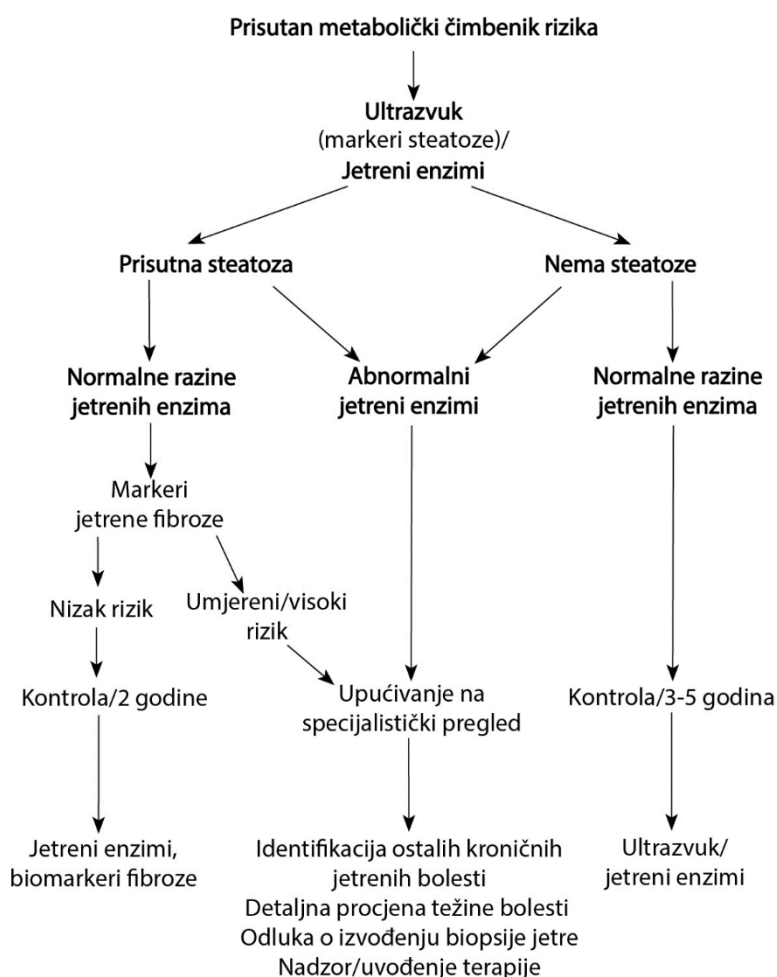
može biti neovisno povezana s NAFLD-om s omjerom izgleda 1,28 (95%CI: 1,13-1,44) kod muškaraca i 1,71 (95%CI: 1,38-2,13) kod žena. (27) Biološki mehanizam, ove neovisne asocijacije, objašnjava se ulogom upalnih citokina interleukina 6 i TNF- $\alpha$ . Ovi se citokini povećavaju zbog poremećaja spavanja i igraju ulogu u patogenezi NAFLD-a povećanjem lipolize adipocita, koja posljedično dovodi do povišenja slobodnih masnih kiselina i steatoze jetre. Nadalje, deprivacija sna može utjecati na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, što zauzvrat utječe na metabolizam kortizola i dovodi do akumulacije masnih kiselina u jetri.

(8)



### 4.3. DIJAGNOZA NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE

NAFLD se dijagnosticira na temelju kliničke slike, laboratorijskih i slikovnih preraga koje se nadopunjavaju patohistološkim nalazom biopsije jetre. NAFLD karakterizira nalaz  $\geq 5\%$  nakupljenih masti u jetri u nedostatku sekundarnih uzroka. Stoga se moraju isključiti druge etiologije koje dovode do slične jetrene histologije, uključujući pretjeranu konzumaciju alkohola; virusni hepatitis; druge kronične bolesti jetre kao što su Wilsonova bolest, hemokromatoza, virusni hepatitis, autoimunosni hepatitis, kolestatska bolest jetre i druge kronične bolesti jetre; gladovanje; lipodistrofija; celijakija; Cushingova bolest; i nuspojave pojedinih lijekova (kortikosteroidi, metotreksat, diltiazem, amiodaron, izoniazid, antiretrovirusna terapija i drugi). (8)



Slika 2. Dijagram dijagnostičkog toka za procjenu i praćenje ozbiljnosti bolesti u prisutnosti metaboličkih čimbenika rizika i sumnje na NAFLD

Prema: EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (*Journal of Hepatology*, 2016), str. 1393 (11)

NAFLD karakterizira pretjerano nakupljanje masti u jetri, povezano s inzulinskom rezistencijom (IR), a definira se prisutnošću steatoze u >5% hepatocita prema histološkoj analizi ili masnoj frakciji protonske gustoće (gruba procjena volumnog udjela lipida u jetri) >5,6% procijenjenom 1H-MRS-om ili kvantitativnom selektivnom procjenom omjera masti i vode magnetskom rezonancom (MRI). NAFLD uključuje dva patološki različita stanja s različitim prognozama: nealkoholna masna jetra (NAFL) i nealkoholni steatohepatitis (NASH); potonji pokriva širok spektar težine bolesti, uključujući fibrozu, cirozu i hepatocelularni karcinom (HCC). Konačna dijagnoza NASH-a zahtijeva biopsiju jetre. (28)

**Probir.** Trenutne preporuke za dijagnozu NAFLD-a naglašavaju da osobe s razvijenom inzulinskom rezistencijom i s prisutnim metaboličkim čimbenicima rizika (tj. pretilosti ili metaboličkim sindromom) treba podvrgnuti dijagnostičkim postupcima za dijagnozu NAFLD-a. Kod pojedinaca s nalazom hepatalne steatoze, potrebo je isključiti sekundarne uzroke NAFLD-a, uključujući preciznu procjena dnevnog unosa alkohola. (28) Prema trenutnim smjericama preporučuje se korištenje kriterija koji zahtijevaju izloženost alkoholu manju od 30 g/dan za muškarce i manje od 20 g/dan za žene. (29) Nužno je identificirati ostale kronične bolesti jetre koje mogu postojati zajedno s NAFLD-om, jer bi to moglo rezultirati težim oštećenjem jetre. Sve osobe sa steatozom trebaju biti pregledane za sva obilježja metaboličkog sindroma, neovisno o vrijednostima jetrenih enzima. Sve osobe s trajno abnormalnim vrijednostima jetrenih enzima trebaju proći skrining na NAFLD, jer je NAFLD glavni razlog za neočekivano povišene jetrene enzime. Kod osoba s pretilošću ili MetS-om, probir na NAFLD jetrenim enzimima i/ili ultrazvukom trebali bi biti dio rutinske obrade. Kod visokorizičnih osoba (dob >50 godine, ŠB2, MetS) preporučljiv je probir za uznapredovale bolesti (tj. NASH s fibrozom). (28)

S obzirom da nezdrav način života igra veliku ulogu u nastanku i progresiji NAFLD-a, procjena prehrambenih navika i tjelesne aktivnosti dio su sveobuhvatnog NAFLD probira.

Genotipizacija se može razmotriti kod odabranih pacijenata i kliničkih studija, ali se ne preporučuje rutinski. UZV je poželjna prva linija slikovne dijagnostike NAFLD-a. Kad velikih epidemioloških studija, serumski biomarkeri su prihvatljiva alternativa za dijagnozu steatoze. Kvantitativna procjena udjela masti u jetri može biti dobivena samo s 1H-MRS-om. Ova tehnika je vrijedna u kliničkim ispitivanjima i eksperimentalnim studijama, ali se zbog skupoće ne preporučuje za širu uporabu. (28)

**Kliničke značajke.** NAFLD uglavnom nema simptome, iako može biti povezan s umorom i blagom nelagodnom u desnom gornjem kvadrantu. Obično se identificira kao slučajna biokemijska abnormalnost tijekom rutinskih pretraga krvi ili kao masna jetra tijekom ultrazvuka ili CT-a abdomena. Alternativno, pacijenti s progresivnim NASH-om se mogu pojaviti kasno i sa komplikacijama ciroze i portalne hipertenzije, poput krvarenja iz varikoziteta jednjaka ili s hepatocelularnim karcinomom. (1)

**Biokemijske pretrage.** Ne postoji jedinstveni biokemijski marker za NAFLD. Povišene vrijednosti ALT-a i AST-a u serumu su skromne i obično samo do dva puta više od gornje granice normale. Razine ALT-a padaju kako fibroza jetre progredira i karakterističan omjer AST:ALT <1, u NASH se mijenja (AST:ALT >1), kako bolest napreduje prema cirozi. Što znači da steatohepatitis s uznapredovalom bolešću može biti prisutan čak i kod onih s normalnim razinama ALT-a. Druge laboratorijske abnormalnosti koje mogu biti prisutne uključuju nespecifična povišenja GGT-a, niski titar antinuklearnih protutijela (ANA) u 20–30% bolesnika i povišene razine feritina. (1)

**Ultrazvuk.** Steatozu treba dokumentirati kad god postoji NAFLD na koji se sumnja da je primarna bolest ili da je prisutan kao paralelno stanje. To također predviđa buduću ŠB2, kardiovaskularne događaje i arterijsku hipertenziju. U pojedinačnih pacijenata, posebno u centrima tercijarne skrbi, steatozu treba identificirati slikovnom pretragom, po mogućnosti ultrazvukom, jer je dostupniji i jeftiniji od zlatnog standarda, MRI. UZV ima ograničenu osjetljivost i ne otkriva pouzdano steatozu ukoliko je ona <20% ili kod pojedinaca s visokim indeksom tjelesne mase (BMI) (>40 kg/m<sup>2</sup>). Bez obzira na ovisnost o promatraču, UZV-om možemo dijagnosticirati umjerenu i tešku steatozu i dobiti dodatne hepatobilijarne informacije, stoga se preporuča kao dijagnostički test prve linije. Međutim, za provođenje probira većih razmjera, preferira se korištenje serumskih biomarkera zbog lakše dostupnosti i manjih troškova, što znatno utječe na izvedivost probira. (28)

**Testovi za procjenu stupnja steatoze i fibroze.** Najbolje validirani rezultati steatoze su indeks masne jetre (FLI), SteatoTest i NAFLD rezultat jetrene masnoće; svi su bili eksterno potvrđeni u općoj populaciji ili kod pretilih osoba stupnja 3 i varijabilno predviđaju metaboličke, jetrene i kardiovaskularne ishode/smrtost. Ovi rezultati su povezani s inzulinskom rezistencijom i pouzdano predviđaju prisutnost steatoze. Fibroza je najvažniji prognostički čimbenik u NAFLD-u i korelira sa zdravstvenim ishodima povezanim s jetrenom bolešću i mortalitetom.

NFS (NAFLD fibrosis score) i FIB-4(fibrosis 4 calculator), ELF (Enhanced Liver Fibrosis) i FibroTest predviđaju ukupnu smrtnost, kardiovaskularnu smrtnost i smrtnost povezanu s jetrenom patologijom. NFS predviđa pojavu šećerne bolesti, a promjene u NFS-u povezane su sa povećanom smrtnošću. Ovi testovi imaju najbolje rezultate u razlikovanju uznapredovalih od neuznapredovalih fibroza te neznatne fibroze naspram fiziološkog nalaza. Negativne prediktivne vrijednosti (NPV) za uznapredovale fibroze su više od odgovarajućih pozitivnih prediktivnih vrijednosti (PPV). Dakle, neinvazivna testovi se mogu pouzdano koristiti za prvu liniju stratifikacije rizika za isključivanje teške bolesti. Međutim, prediktivne vrijednosti ovise o stopi prevalencije i većina istraživanja je provedena u tercijskim centrima gdje je vjerojatnost postojanja uznapredovale fibroze veća nego u općoj populaciji. (28)

**Tranzijentna elastografija.** Od slikovnih pretraga za procjenu stupnja fibroze jetre koristi se tranzijentna elastografija. Bitno je napomenuti da elastografija ima veću stopu lažno pozitivnih nego lažno negativnih rezultata i veći NPV nego PPV, stoga mogućnost dijagnosticiranja premošćujuće fibroze ili ciroze je nedovoljna za donošenje kliničkih odluka. Glavni nedostatak tranzijentne elastografije su nepouzdana rezultati uz visok BMI. Neki podatci sugeriraju da kombinacija elastografije i serumskih markera ima bolju izvedbu od bilo koje metode zasebno. (28)

**Biopsija jetre.** Biopsija jetre neophodna je za dijagnozu NASH-a i jedini je postupak koji pouzdano razlikuje NAFL od NASH-a. NAFL obuhvaća: samu steatozu, steatozu s lobularnim ili portalnom upalom, bez baloniranja, ili steatozu s baloniranjem, ali bez upale. Dijagnoza NASH-a zahtijeva zajedničku prisutnost steatoze, balonirajuće i lobularne upale. (28)

**Dijagnostičke pretrage za NASH-a i cirozu.** NASH se mora dijagnosticirati biopsijom jetre, s prikazom steatoze, baloniranja hepatocita i lobularne upale. Biomarkeri i testovi za procjenu fibroze, kao i tranzijentna elastografija, prihvatljivi su neinvazivni postupci za identifikaciju slučajeva s niskim rizikom od uznapredovale fibroze ili ciroze. Identifikacija uznapredovale fibroze ili ciroze pomoću serumskih biomarkera, testova za procjenu fibroze ili tranzijente elastografije je manje točna i nužna je potvrda dijagnoze patohistološkim nalazom. U odabranih bolesnika s visokim rizikom od progresije jetrene bolesti, preporučuje se ponavljanje biopsije jetre nakon 5 godina od prvotnog postavljanja dijagnoze NAFLD-a. (28)

#### 4.4. POSLJEDICE NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE

NAFLD je najčešća bolest jetre u zapadnim zemljama i najbrže rastući oblik kronične bolesti jetre u cijelom svijetu. Ekonomski teret koji se može izravno pripisati NAFLD-u je već golem (procijenjeni izravni medicinski troškovi od ~103 milijarde dolara godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama i 35 milijardi eura godišnje u 4 zemlje Europe: Njemačka, Francuska, Italija i Velika Britanija) i predviđa se da će se udeseterostručiti do 2025. (9)

**Progresija bolesti.** Općenito, NAFLD je sporo progresivna bolest, kako kod odraslih tako i kod djece, ali se pokazalo da fibroza brzo napreduje u 20% slučajeva. Stopa progresije odgovara 1 stadiju fibroze svakih 14 godina u NAFLD-u i svakih 7 godina u NASH-u, a udvostručuje se s prisutnošću arterijske hipertenzije. NASH je povezan s povećanim standardiziranim omjerom smrtnosti u usporedbi s općom populacijom, a bolest jetre je treći najčešći uzrok smrti nakon kardiovaskularnih bolesti i tumora. Pedijatrijski NAFLD je zabrinjavajući zbog mogućnosti ozbiljnih komplikacija povezanih s jetrom kasnije u životu. Ciroza povezana s NASH-om prijavljena je već u dobi od 8 godina. (11)

**Kardiovaskularne bolesti.** Prevalencija i incidencija KVB veća je u NAFLD-u nego u podudarnih kontrolnih skupina, potaknuto vezom između komponenti NAFLD-a i metaboličkog sindroma. Kardiovaskularna bolest je češći uzrok smrti od bolesti jetre kod osoba s NAFLD-om. U većini studija, biokemijski markeri ateroskleroze (nizak HDL-kolesterol, visoke razine triglicerida) ili upale (visokoosjetljivi C-reaktivni protein), te povećane razine prokoagulantnih/protrombotičkih čimbenika, češći su kod osoba s NAFLD-om, nego kod osoba bez steatoze. U općoj populaciji, ultrazvukom otkrivena steatoza i njezini surogat markeri (npr. FLI) povezani su s većim rizikom od KVB uzrokovane smrtnosti dugoročno, a rizik se povećava, nadalje, u NASH-u i uznapredovaloj fibrozi. (11)

**Hepatocelularni karcinom.** Kumulativna incidencija HCC-a povezanog s NAFLD-om varira ovisno o ispitanjanoj populaciji od 7,6%, nakon 5 godina praćenja kod osoba s uznapredovalom fibrozom ili cirozom, do 0,25% u većim serijama, praćenim 5,6 godina. U trenutku postavljanja dijagnoze, bolesnici s HCC-om povezanim s NAFLD-om, stariji su od onih čiji HCC nije povezan s NAFLD-om, imaju više ekstrahepatičkih komorbiditeta, ali manju prevalenciju ciroze (samo dvije trećine slučajeva). HCC povezan s NAFLD-om može se, međutim,

dijagnosticirati u uznapredovaloj fazi, zbog manje sustavnog nadzora. Trenutno je NAFLD druga vodeća indikacija za transplataciju zbog HCC-a u SAD-u. (11)

**Ostali ekstrahepatalni poremećaji.** Kronična bubrežna bolest (CKD) može se naći u 20-50% bolesnika s NAFLD-om, osobito kod bolesnika s biopsijom dokazanim NASH-om. NAFLD je također povezana s kolorektalnim karcinomom, metaboličkim bolestima kostiju (deficijencija vitamina D, osteoporoza) i rijetkim metaboličkim bolestima (lipodistrofije, bolesti skladištenja glikogena). (11)

## 5. INZULINSKA REZISTENCIJA

### 5.1. INZULINSKA REZISTENCIJA I NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE

**Inzulin.** Inzulin je anabolički hormon koji može utjecati na homeostazu tekućina, ionski transport, skladištenje triglicerida u masnom tkivu, može pospješiti esterificiranje i skladištenje masnih kiselina u kapljicama lipida i može inhibirati lipolizu. U normalnim uvjetima,  $\beta$ -stanice gušterače izlučuju inzulin nakon obroka ili nakon oslobađanja hormona (tj. katekolamina, glukagona). Inzulin potiskuje proizvodnju glukoze u jetri i stimulira periferni unos glukoze, dok hormoni poput glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) stimuliraju glukoneogenezu, glikogenolizu i proizvodnju glukoze u jetri. Inzulin posreduje u metabolizmu glukoze ne samo pozitivnim učinkom na preuzimanje glukoze u masnom i jetrenom tkivu, već i potiskivanjem proizvodnje glukoze u jetri. Inzulin pokazuje i protuupalna i proupalna svojstva. (30)

**Inzulinska rezistencija.** Inzulinska rezistencija je definirana suboptimalnim staničnim odgovorom na fiziološke razine inzulina u različitim tkivima. Ovo je inicijator koji u kritičnim stanjima povećava glikolizu i otpuštanje slobodnih masnih kiselina kako bi se zadovoljile periferne potrebe, budući da se većina glukoze usmjerava u mozak. Posljedično tome, hiperinzulinemija je rezultat napora  $\beta$ -stanica da nadvladaju inzulinsku rezistenciju povećanim otpuštanjem inzulina. Visoki unos kalorija oštećuje signalizaciju inzulinskog receptora što dovodi do neispravne supresije otpuštanja slobodnih masnih kiselina iz masnih stanica i također neispravnog otpuštanja dušikovog oksida (NO). Stoga inzulinska rezistencija i upala tvore začarani krug, pri čemu svako stanje potiče drugo i ubrzava razvoj NAFLD-a i drugih metaboličkih poremećaja u prisutnosti lipotoksičnosti. (30)

**Inzulinska rezistencija i pretilost.** Inzulinska rezistencija jedna je od najranijih komplikacija pretilosti i nalazi se u pozadini te prethodi mnogim njenim štetnim posljedicama po zdravlje. Mišići i jetra, kao najvažnija tkiva za odlaganje i proizvodnju glukoze, postaju manje osjetljivi na inzulin, a to rezultira kompenzacijskim povećanjem izlučivanja inzulina iz gušterača. Postoje dvije glavne teorije o povezanosti pretilosti s inzulinskom rezistencijom. Prema prvoj teoriji, produkti makrofaga i drugih upalnih stanica, koje su zastupljenije u pretilom masnom tkivu, mogu putem parakrinog ili endokrinog puta ometati učinak inzulina u mišićnim i jetrenim stanicama. Prema drugoj teoriji, sve većim popunjavanjem adipozno skladišnih depozita, oni postaju to manje sposobni unositi prekomjerne kalorije, koje se onda pohranjuju kao ektopični lipidi u tkivima poput mišića i jetre, iako ta tkiva nisu primarno dizajnirana za skladištenje hranjivih tvari ove vrste. Inzulinska rezistencija je često povezana s

dislipidemijama koje karakteriziraju visoki cirkulirajući trigliceridi i niski lipoproteini visoke gustoće (HDL). (9)

**Inzulinska rezistencija i NAFLD.** I kod pretilih i kod mršavih ispitanika, utvrđeno je da je visoka inzulinska rezistencija najznačajniji prediktivni čimbenik za razvoj i progresiju NAFLD-a te da su razine inzulina u serumu snažno povezane s baloniranjem i lobularnom upalom jetre. (31, 32)

Zamršen odnos između inzulinske rezistencije, NAFLD-a i ŠB2 temelji se na začaranom krugu. Pretilost, izazvana prehranom s visokim udjelom masti, glavni je prekursor koji pokreće putove lipotoksičnosti i glukotoksičnosti koji su, također, posredovani inzulinom kroz inzulinsku rezistenciju. (30)

Pretilost, pa tako i inzulinska rezistencija, su snažno povezani s prisutnošću ektopične masti u hepatocitima. Ovo može napredovati do nealkoholnog steatohepatitisa, koji može napredovati do fibroze te posljedično i ciroze. Incidencija ciroze jetre povezane s NASH-om i hepatocelularnim karcinomom je značajno porasla, što prati porast prevalencije pretilosti kod adolescenata i odraslih. (9)

Patofiziološki razvoj NAFLD-a i NASH-a složen je process koji se dijeli u dva koraka, temeljem istraživanja provedenim na životinjama, s varijacijama u modelima prehrane (prehrana s visokim udjelom fruktoze, masnoća ili metionina/ dijeta s nedostatkom kolina). Prvi korak ovog procesa je taloženje masti u jetri koje povećava inzulinsku rezistenciju. Drugi dio ovog procesa uključuje stanične i molekularne promjene koje obuhvaćaju oksidativni stres i oksidaciju masnih kiselina u jetri potaknutu raznim čimbenicima (oštećenje posredovano citokinima, hiperinzulinemija, nakupljanje željeza u jetri i/ili lipidna peroksidacija, promjene u energetske homeostazi i funkcijama imunološkog sustava). (2)

Studije su također istaknule ulogu inzulina u induciranju ekspresije HSC faktora rasta vezivnog tkiva u biopsijama jetre pacijenata s NASH-om, zaključujući da hiperinzulinemija povezana s inzulinskom rezistencijom može izravno ubrzati fibrogenezu tijekom razvoja NAFLD-a. (5)

**Metabolički sindrom i NAFLD.** U prisutnosti metaboličkog sindroma, koji je česta pojava kod osoba s razvijenim NASH-om, povećanje ukupne količine masnog tkiva i diferencijacija adipocita imaju ključnu ulogu u razvoj inzulinske rezistencije. NAFLD se može podijeliti u dvije različite vrste. Prvi tip NAFLD-a je usko povezan s metaboličkim sindromom i prema



trenutnim spoznajama nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije, kao primarnog patofiziološkog mehanizma. Drugi tip NAFLD-a povezan je s infektivnim patologijama koje mogu dovesti do pojave steatoze jetre. U ovom slučaju infekcije poput hepatitisa C i HIV-a mogu biti uzrok, ali je također povezan s lijekovima (glukokortikoidi, tamoksifen, tetraciklin, amiodaron, metotreksat, valproična kiselina, vinil klorid) i specifičnim toksinima ili nasljednim/stečenim metaboličkim bolestima (npr. lipodistrofija, kaheksija ili crijevne preosnice). (2)

**Inzulin i metabolizam lipida.** Neto nakupljanje triglicerida u jetri ovisi o veličini potreba i opskrbe lipidima same jetre. Cirkulirajuće SMK i glicerol služe kao izvori lipida za jetrenu reesterifikaciju i *de novo* lipogenezu (DNL), a jetreni trigliceridi se odvođe putem oksidacije ili izvoza u obliku VLDL-čestica. *De novo* lipogeneza (DNL) je regulirana transkripcijskim faktorima SREBP1c, kojeg aktivira inzulin i jetreni receptor X (LXR), te ChREBP, uglavnom aktiviran ugljikohidratima. Pojačana ekspresija SREBP1c-a dokazana je u prisutnosti NAFLD-a kod ljudi. Iz studija na miševima, SREBP1c-om stimulirana DNL povezana je sa selektivnom inzulinskom rezistencijom, gdje inzulin nastavlja održavati povišenu DNL unatoč svojoj nemogućnosti supresije jetrene glukoneogeneze. ChREBP stimulira ekspresiju glikolitičkih gena, povećavajući dostupnost supstrata za DNL te inducira ekspresiju stearil-CoA desaturaze 1 (SCD1), povećavajući time akumulaciju TAG-a. SCD1 je enzim odgovoran za pretvorbu zasićenih do mononezasićenih masnih kiselina. (5)

Lipidni metaboliti se također povezuju uz inzulinsku rezistenciju jetre u kontekstu NAFLD-a. Jetra pretilih ljudi pokazuje povećani jetreni diacilglicerol i aktivaciju nove izoforme protein kinaze C (PKC)  $\epsilon$ , što također negativno utječe na osjetljivost jetre na inzulin. U jetri se pokazalo da PKC $\epsilon$  inducira fosforilaciju serina, inhibirajući aktivnost inzulinske receptor kinaze. Također, drugi lipidni metaboliti, uključujući ceramide ili acilkarnitine, markere stresa i upale endoplazmatskog retikuluma (ER), nisu bili povećani ili nisu bili povezani s inzulinskom osjetljivošću jetre. Međutim, specifični ceramidi i drugi sfingolipidi bili su povišeni samo kod pretilih osoba s NASH-om, a ne kod onih sa ili bez steatoze. Određeni sfingolipidi su korelirali s markerima jetrenog oksidativnog stresa i upalnih putova, što ukazuje na važnu ulogu ovih lipidnih metabolita u progresiji NAFLD-a. (33)

## 6. TERAPIJSKI PRISTUP NEALKOHOLNOJ MASNOJ BOLESTI JETRE

### 6.1. NEFARMAKOLOŠKE MJERE

**Promjena prehrane i fizička aktivnost.** Modifikacija životnih navika, hipokalorična prehrana i povećanje tjelesne aktivnosti, kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom, predstavlja osnovu nefarmakološkog liječenja NAFLD-a. Pacijentima s NAFLD-om se kreiraju strukturirani programi usmjereni na promjenu načina života. Osobe bez NASH-a ili fibroze treba savjetovati samo o zdravoj prehrani i tjelesnoj aktivnosti, bez uključivanja farmakoterapije. Kod NAFLD-a s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilosti, gubitak tjelesne težine od 7-10% cilj je većine intervencija, a rezultira poboljšanjem jetrenih enzima i patohistoloških nalaza. U prehranbenim preporukama treba uzeti u obzir restrikciju energije i isključivanje komponenti koje potiču NAFLD (prerađena hrana te hrana i piće s visokim udjelom fruktoze). Sastav makronutrijenata treba prilagoditi mediteranskoj prehrani. Različite studije su ispitivale ulogu različitih makronutrijenata, izvješćujući o korisnim učincima dijeta s niskim udjelom ugljikohidrata, masti obogaćenih n-6 PUFA, dijeta bogatih proteinima i mediteranske prehrane. Redovita tjelesna aktivnost također može imati specifične učinke na NAFLD izazvane različitim mehanizmima. Utvrđeno je da vježbanje smanjuje sadržaj transaminaza i masti u jetri, bez obzira na promjenu tjelesne težine. Nije bilo razlike u rezultatima postignutim s programom vježbanja sastavljenog od aerobnih vježbi i onog koji je uključivao vježbe izdržljivosti s otporom, dok se pokazalo da je za postizanje željenih rezultata najučinkovitija primjena umjerenog do teškog intenziteta vježbi. I aerobne vježbe i vježbe izdržljivosti učinkovito smanjuju udio masnoće u jetri. Izbor programa vježbanja treba biti prilagođen na temelju preferenci pacijenata, kako bi se održao dugoročno. Ipak, intervencije koje kombiniraju promjene u načinu prehrane i redovitu tjelovježbu, učinkovitije su za smanjenje transaminaza (ALT) i poboljšanje rezultata NAFLD aktivnosti. (11)

U kontekstu pretilosti i humane NAFLD, cilj gubitka 10% tjelesne težine može biti teško ostvariv i još teže održavan, a većina studija izvješćuje o ponovnom dobivanju na težini tijekom dvogodišnjeg praćenja. S druge strane, postoje dugotrajni korisni učinci gubitka tjelesne težine na smanjenje udjela masnoće u jetri, unatoč kasnijem vraćanju tjelesne težine (34).

**Barijatrijska kirurgija.** Barijatrijska kirurgija je još jedna nefarmakološka terapijska opcija u pretilih osoba s NAFLD-om. Za bolesnike koji ne reagiraju na promjene životnih navika i farmakoterapiju, barijatrijska kirurgija je opcija za smanjenje tjelesne težine i metaboličkih komplikacija, s dugotrajnim stabilnim rezultatima. Barijatrijska kirurgija učinkovita je kod

ozljede jetre povezane s NAFLD-om, a također postoje početni dokazi za smanjenje stupnja upale, nekroze i fibroze. (35) Smanjenjem pretilosti i poboljšanjem ŠB2, barijatrijska (metabolička) kirurgija smanjuje udio masnoće jetre i vjerojatno će smanjiti napredovanje NASH-a; prospektivni podatci pokazali su poboljšanje u svim histološkim lezijama NASH-a, uključujući fibrozu. (11)

**Transplatacija jetre.** Mogućnost progresije NAFLD-a u nealkoholni steatohepatitis, uznapredovalu fibrozu, cirozu i hepatocelularni karcinom, može dovesti do stanja u kojem je transplantacija jetre jedina dostupna opcija liječenja. (8) Ciroza povezana s NAFLD-om jedna je od tri glavne indikacije za transplantaciju jetre. (11)

## 6.2. FARMAKOLOŠKE MJERE

Terapija lijekovima trebala bi biti indicirana za progresivni NASH (NASH s nalazima premošćujuće fibroze i ciroze), ali i za NASH u ranoj fazi s povećanim rizikom od progresije fibroze (dob > 50 godina; ŠB2, MetS, povišeni ALT) ili aktivni NASH s visokom nekroinflamatornom aktivnosti. Nijedan lijek trenutno nije testiran u ispitivanjima faze III ni odobren za NASH od strane regulatornih agencija. Stoga se ne može čvrsto preporučiti specifična terapija liječenja lijekovima. Premda se ne mogu dati čvrste preporuke, postoje podatci o primjeni pioglitazona, vitamina E ili njihove kombinacija kod terapije NASH-a. Optimalno trajanje terapije nije poznato; kod bolesnika s povišenim ALT-om, liječenje treba prekinuti ako nema smanjenja aminotransferaza nakon 6 mjeseci terapije, a za bolesnike s normalnim ALT-om se ne mogu se dati preporuke za primjenu ove vrste terapije. Statini se s pouzdanjem mogu koristiti za smanjenje LDL-kolesterola i smanjenje rizika za kardiovaskularne bolesti, bez korisnog ili štetnog učinka na NAFLD. Slično, n-3 polinezasićene masne kiseline smanjuju lipide u plazmi i jetri, ali nema podataka koji bi poduprli njihovu konkretnu uporabu za NASH. (11)

## 7. INKRETINI

Inkretini su skupina crijevnih hormona koja uključuje glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) i želučani inhibicijski peptid (GIP) koji postižu antidijabetičke učinke putem različitih mehanizama kao što su inhibicija oslobađanja glukagona, stimulacija lučenja inzulina, odgoda pražnjenja želuca i supresija apetita. Također, smanjuju crijevnu apsorpciju, potiču metabolizam lipida i funkciju  $\beta$ -stanica gušterače. GLP-1 uglavnom izlučuju intestinalne enteroendokrine L-stanice (kao i određeni neuroni unutar jezgre solitarnog trakta), dok se GIP sintetizira u gastrointestinalnom traktu u K-stanicama smještenim u sluznici dvanaesnika i jejunuma. GLP-1 peptid djeluje tako što se veže na svoj specifični receptor, GLP-1 receptor (GLP-1R), koji se nalazi se na  $\beta$ -stanicama gušterače. GLP-1 vezanje na GLP-1R je praćeno povećanjem proizvodnje cikličkog adenozin monofosfata (cAMP), staničnom depolarizacijom, i intracelularnim povećanjem kalcija, što vodi do izlučivanja inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače. (36) Postoje dvije glavne skupine inkretinskih antidijabetika: agonisti GLP-1 receptora (GLP-1RAs) i inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4is). (9)

### 7.1. INHIBITORI ENZIMA DIPEPTIDIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4 INHIBITORI)

Inhibitori dipeptidil-peptidaze 4 su oralni lijekovi koji inhibiraju enzimsku inaktivaciju endogenih hormona inkretina, što rezultira oslobađanjem inzulina ovisnom o glukozi i smanjenjem izlučivanja glukagona. DPP-4, koja je široko rasprostranjena po površini endotelnih stanica i nekih limfocita, degradira širok spektar peptida (nije specifična za GLP-1). Međutim, razine djelovanja GLP-1 zabilježene kod bolesnika, veće su s primjenom agonista GLP-1 receptora nego kod primjene inhibitora DPP-4. (9)

Sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin i vildagliptin su predstavnici inhibitora dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4). Prototip, sitagliptin je odobren za primjenu kod ŠB2 kao monoterapija ili se primjenjuje u kombinaciji s metforminom ili tiazolidindionom. Sitagliptin potiče oslobađanje inzulina, inhibira izlučivanje glukagona i ima anoreksični učinak. Najčešće nuspojave povezane sa sitagliptinom su glavobolja, nazofaringitis i infekcija gornjih dišnih puteva. (37)

## **7.2. AGONISTI GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1 (GLP-1 RECEPTOR AGONISTI)**

GLP-1 receptor agonisti povećavaju izlučivanje inzulina stimulirano glukozom, potiskuju glukagon i usporavaju pražnjenje želuca. Ovi agensi ne uzrokuju povećavanje tjelesne težine; zapravo, kod većine pacijenata dovode do gubitka tjelesne težine i suzbijanja apetita. GLP-1 receptor agonisti kratkog djelovanja imaju učinak uglavnom na postprandijalnu razinu glukoze u krvi, dok dugodjelujući GLP-1 receptor agonisti smanjuju i postprandijalnu i glukozu natašte. Primjeri GLP-1 receptor agonista kratkog djelovanja su eksenatid i liraglutid. Dugodjelujući GLP-1 receptor agonisti uključuju eksenatid s produljenim otpuštanjem, dulaglutid i semaglutid. (9) GLP-1 receptor agonisti se primjenjuju u obliku subkutanih injekcija. Semaglutid je dostupan u obliku subkutane i oralne formulacije. (37) Svi GLP-1 receptor agonisti su modificirani kako bi se izbjegla enzimaska inaktivacija dipeptidil peptidazom 4 (DPP-4). (9)

Liraglutid i semaglutid u većim dozama od onih indiciranih za liječenje ŠB2, učinkoviti su kao terapija pretilosti. Liječenje liraglutidom također je povezano sa smanjenjem kardiovaskularnih događaja u bolesnika sa ŠB2 i utvrđenom kardiovaskularnom bolešću, te nižim stopama dijabetičke bolesti bubrega. (9)

Liječenje agonistima GLP-1 receptora treba započeti s niskom dozom kako bi se minimalizirale početne nuspojave. Agonisti GLP-1 receptora mogu se koristiti kao kombinirana terapija s metforminom, sulfonilurejom i tiazolidindionima. (9)

Glavne nuspojave su gastrointestinalni poremećaji, osobito mučnina tijekom početne faze primjene terapije, i hipoglikemija kada se kombiniraju sa sulfonilurejom. Zabilježeno je, također, da je lijek povećava rizik od akutnog pankreatitisa. (37)

## **7.3. INKRETINI U LIJEČENJU ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2**

Lijekovi na bazi inkretina su nova skupina antidijabetika koji učinkovito snižavaju cirkulirajuću glukozu i povećavaju osjetljivost na inzulin putem višestrukih molekularnih mehanizama. (38) Terapije koje se temelje na djelovanju inkretina, kao što su inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4i) i agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1RA), sve se više koriste za liječenje ŠB2. U kliničkoj praksi i u prethodno provedenim kliničkim

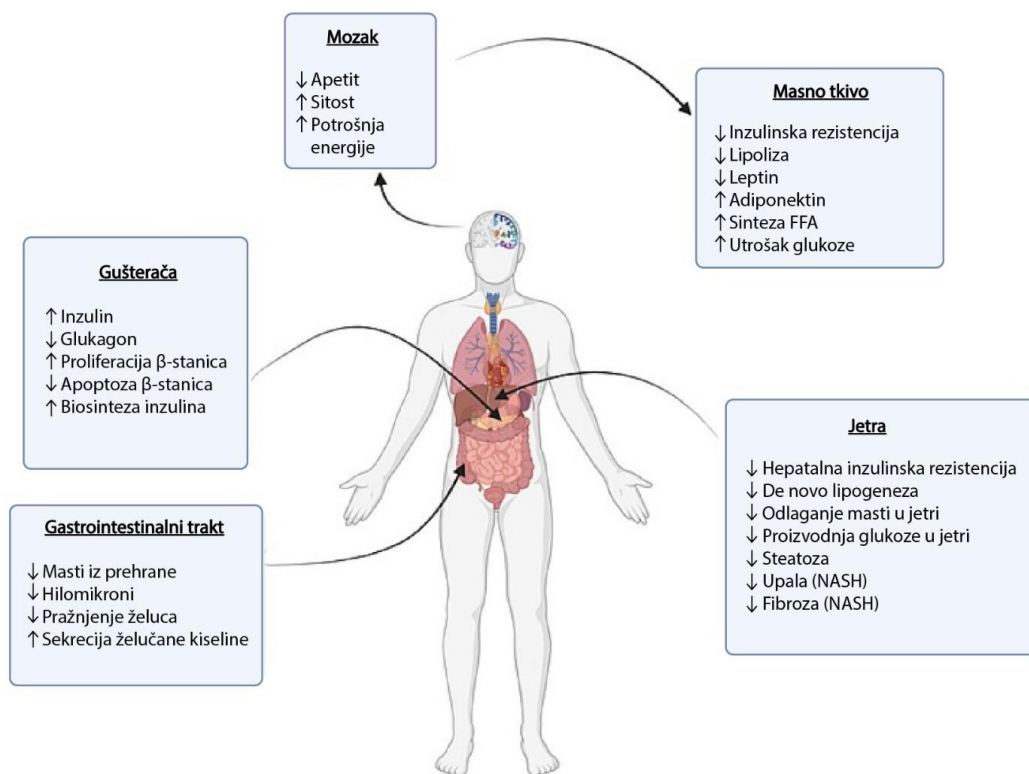
ispitivanjima, ova sredstva se često koriste u kombinaciji s drugim oralnim antidijabeticima (OAD) i inzulinom. (39)

**Agonisti GLP-1 receptora.** Agonisti GLP-1 receptora su uglavnom indicirani za uporabu u kombinaciji s metforminom (i/ili drugim oralnim lijekom) u određenim kliničkim uvjetima, npr. za bolesnike s postojećom aterosklerotičnom kardiovaskularnom bolešću (ASCVD), kada je glikirani hemoglobin (HbA1c) vrlo daleko od ciljne vrijednosti, kada je gubitak tjelesne težine ili izbjegavanje hipoglikemije primarno razmatranje i/ili kada cijena ili injekcijska terapija nisu glavne prepreke. U tim uvjetima, agonisti GLP-1 receptora također se mogu koristiti u kombinaciji s bazalnim inzulinom (sa ili bez metformina). (40) Agonisti GLP-1 receptora ne preporučuju se kao početna terapija za većinu pacijenata sa ŠB2, iako se savjetuje raniji dodatak ovih lijekova u odabраних bolesnika s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću i/ili bolešću bubrega. Početna terapija kod većine bolesnika sa ŠB2, trebala bi započeti dijetom, smanjenjem tjelesne težine, tjelovježbom i metforminom (ako ne postoje kontraindikacije). (41)

**DPP-4 inhibitori.** DPP-4 inhibitori imaju skromniji učinak na snižavanje glukoze i neutralan učinak na gubitak tjelesne težine, dobro se podnose i imaju minimalan rizik od hipoglikemije. (40) Ni oni se, kao ni agonisti GLP-1 receptora, ne preporučuju kao početna terapija za ŠB2. (41) Visoka podnošljivost i skromna učinkovitost DPP-4 inhibitora čini ih prikladnima za specifične populacijske skupine. Pokazalo se da liječenje bolničke hiperglikemije kombinacijom bazalnog inzulina i DPP-4 inhibitora, postiže poželjne učinke kod starijih osoba sa ŠB2, sa sličnom prosječnom dnevnom razinom glukoze u krvi, ali nižom varijabilnošću glikemije i manjim brojem hipoglikemijskih epizoda u usporedbi s režimom kombinacije dugodjelujućeg i kratkodjelujućeg inzulina. (40)

I DPP-4 inhibitori i GLP-1Ra snižavaju vrijednosti HbA1c-a, ali GLP-1Ra ima veći učinak na gubitak tjelesne težine u usporedbi s DPP4-inhibitorima. GLP-1Ra je učinkovitiji od DPP-4 inhibitora i u snižavanju glikemije. Dugodjelujući GLP-1Ra su učinkovitiji u snižavanju HbA1c-a nego kratkodjelujući agensi, ali sa sličnim učinkom na gubitak tjelesne težine. (39)

## 8. ULOGA GLP-1 RECEPTOR AGONISTA U LIJEČENJU NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE



Slika 3. Shematski dijagram koji pokazuje učinke GLP-1 receptor agonista u liječenju NASH-a

Prema: *Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Clinical Review Article* (Haider Ghazanfar i suradnici, 2021.), str. 4 (43)

### 8.1. UTJECAJ NA SMANJENJE TJELESNE TEŽINE

Promjene životnih navika koje vode do gubitka tjelesne težine, poboljšavaju kliničku sliku steatohepatitisa, ali je pokazano kako je taj način dugoročno teško održiv. Liječenje s GLP-1RAs potiče gubitak tjelesne težine smanjenjem apetita/žudnje za hranom i povećanjem sitosti, odgađanjem pražnjenja želuca i povećanjem termogeneze smeđeg masnog tkiva i mehanizmima moduliranja komunikacijskog puta probavni trakt-SŽS. Mnoge studije su proučavale učinak GLP-1 receptor agonista na gubitak tjelesne težine kod bolesnika sa ŠB2.

Pokazano je da je gubitak težine ovisan o dozi te da je veći s primjenom potentnijih GLP-1 receptor agonista, kao što je semaglutid. (42)

Programi posebno razvijeni za sniženje i reguliranje tjelesne težine ispitivali su primjenu liraglutida u dozi od 3,0 mg/dnevno (*Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence [SCALE]*) i semaglutida u dozi od 2,4 mg/tjedno (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity [STEP]*) te njihov utjecaj na promjene u tjelesnoj težini. Faza 3 SCALE programa se temelji na 4 randomizirana klinička ispitivanja, u kojima se koristio liraglutid u dozi od 3,0 mg/dnevno u trajanju od 32 do 56 tjedana, uključujući 5358 ispitanika: *SCALE Obesity and Prediabetes*, *SCALE Diabetes*, *SCALE Maintenance*, and *SCALE Sleep Apnea*. Ukupno gledano, bio je znatno veći broj pacijenata s postignutim gubitkom tjelesne težine između 5% i  $\geq 10\%$  s liraglutidom, sa srednjim gubitkom težine od početne vrijednosti u rasponu od 5,7% do 8,0% (6,0-8,4 kg) u usporedbi s 0,1% do 2,6% (0,1-2,8 kg) s placebo. U 3-godišnjem praćenju, veći gubitak tjelesne težine s liraglutidom doveo je do  $>50\%$  smanjenja rizika od progresije iz predijabetesa u ŠB2. (42)

U istraživanjima s primjenom semaglutida, primjećen je veći gubitak tjelesne težine nego što je zabilježen s primjenom liraglutida. Najdojmljiviji su rezultati dobiveni STEP-om 4, u koji su uključeni pacijenti s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilošću bez ŠB2. Inicijalno su svi ispitanici liječeni semaglutidom u dozi od 2,4 mg/tjedno tijekom 20 tjedana, zatim su podijeljeni u dvije randomizirane skupine. Prva je kontinuirano primala seminglutid, a druga placebo u period od 48 tjedana. Srednji gubitak tjelesne težine ispitanika koji su nastavili terapiju semaglutidom, bio je 7,9%, za razliku od ponovnog povećanja težine od 6,9% koja se javila kod skupine koja je primala placebo. Objedinjujući studije STEP 1 do 4 zajedno, semaglutid u dozi od 2,4 mg tjedno doveo je do srednje vrijednosti gubitka tjelesne težine u rasponu od -7,9% do -16% (-7,1 do -16,8 kg), dok je s placebo bio u rasponu od +6,9% do -5,7% (+6,1 do -6,2 kg). Ovi rezultati doveli su do odobrenja semaglutida u dozi od 2,4mg/tjedno za liječenje pretilosti, 4. lipnja 2021. Takvi rezultati čine semaglutid jakim kandidatom za upotrebu u bolesnika s NAFLD-om. (42)



## 8.2. UTJECAJ NA SMANJENJE MASTI U HEPATOCITIMA

Višestruki mehanizmi vode do razvoja steatoze jetre:

- a) povećana isporuka masti iz hrane u jetru, što može biti posljedica povećane konzumacije masne hrane ili abnormalnosti u fiziologiji crijeva
- b) povećana dostupnost slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva
- c) inzulinska rezistencija, koja vodi u hiperinzulinemiju i *de novo* sintezu lipida.

Steatoza u jetri je obično u obliku triglicerida. Vjeruje se da trigliceridi, kao takavi, ne uzrokuju oštećenje hepatocita. Metaboliziranjem triglicerida, otpuštaju se masne kiseline koje povećavaju opterećenje endoplazmatskog retikuluma i mitohondrija. Te organele, zatim, otpuštaju slobodne kisikove radikale i proupalne citokine, koji dovode do regrutiranja imunoloških stanica. Pokreće se začarani krug koji kulminira oštećenjem hepatocita s baloniranjem i konačno apoptozom. Tijekom ovog ciklusa, aktiviraju se stelatne stanice u jetri i pojačano odlažu kolagen, uzrokujući daljnje preoblikovanje jetrene arhitekture i fibrozu. (43)

Jetreni učinci GLP-1RA obuhvaćaju višestruke neizravne mehanizme, uključujući prilagodbu portalnih i perifernih koncentracija inzulina i glukagona u plazmi, poboljšanje u funkciji mitohondrija u hepatocitima i jetrenoj inzulinskoj osjetljivosti, smanjenje lipotoksičnosti masnog tkiva potaknuto gubitkom tjelesne težine, ali i ostalim mehanizmima neovisnim o tjelesnoj težini. (42)

Studija koju su proveli *Petit i suradnici*, proučavala je učinak liraglutida u dozi od 1,2 mg/dan na sadržaj masti u jetri (LFC) kod pacijenata s nekontroliranom ŠB2. LFC je procijenjen protoskom MR spektroskopijom, na početku i nakon 6 mjeseci liječenja liraglutidom u 68 bolesnika s nekontroliranom ŠB2. Liječenje liraglutidom bilo je povezano sa značajnim smanjenjem tjelesne težine, HbA1c-a, i izraženim relativnim smanjenjem LFC-a od 31% ( $P < 0,0001$ ). U paralelnoj skupini bolesnika, 6 mjeseci nakon intenziviranja antidijabetičkog liječenja inzulinom, nije primijećena značajna modifikacija LFC-a. Smanjenje LFC-a i tjelesne težine bili su u visokoj korelaciji ( $r = 0,490$ ;  $P < 0,0001$ ). U multivarijatnoj analizi, smanjenje LFC-a bilo je neovisno povezano s početnim LFC-om ( $P < 0,0001$ ), dobi ( $P = 0,010$ ) i smanjenjem tjelesne težine ( $P < 0,0001$ ), trigliceridima ( $P = 0,019$ ) i HbA1c-om ( $P = 0,034$ ). Kod pacijenata koji nisu imali značajno smanjenje tjelesne težine, nije primijećeno značajno smanjenje LFC-a. Zaključeno je da nakon 6 mjeseci liječenja liraglutidom u dozi od 1,2 mg/dan, dolazi do značajnog smanjenja LFC-a u bolesnika s neadekvatno kontroliranom ŠB2, a taj je učinak uglavnom bio povezan sa smanjenjem tjelesne težine. (44)

### 8.3. UTJECAJ NA JETRENE TRANSAMINAZE

Dijagnosticiranju bolesti jetre, uvelike pomaže dostupnost pouzdanih i osjetljivih testova oštećenja jetre i njezine funkcije. Tipična skupina krvnih pretraga koja se koristi za početnu procjenu bolesti jetre uključuje mjerenje razine alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), gamaglutamil transferaze (GGT), alkalne fosfataze (ALP), izravnog i ukupnog serumskog bilirubina i albumina te protrombinsko vrijeme. Obrazac abnormalnosti općenito ukazuje na hepatocelularnu, u odnosu na kolestatsku bolest jetre i pomaže odrediti je li bolest akutna ili kronična te radi li se o cirozi i zatajenju jetre. Na temelju ovih rezultata mogu se provesti daljnja ispitivanja. (9)

Aminotransferaze (transaminaze) su osjetljivi pokazatelji ozljede jetrenih stanica i od najveće su pomoći u prepoznavanju akutne hepatocelularne bolesti poput hepatitisa. Oni uključuju aspartat aminotransferazu i alanin aminotransferazu. AST se nalazi u jetri, srčanom mišiću, skeletnim mišićima, bubrezima, mozgu, gušterači, plućima, leukocitima i eritrocitima, u opadajućem redoslijedu koncentracije. ALT se prvenstveno nalazi u jetri i stoga je specifičniji pokazatelj oštećenja jetre. Aminotransferaze su normalno prisutne u serumu u niskim koncentracijama. Ovi enzimi se oslobađaju u krv u većim količinama kada postoji oštećenje membrane jetrenih stanica, što rezultira povećanom propusnošću iste. Nekroza jetrenih stanica nije neophodna za otpuštanje aminotransferaza, ali postoji korelacija između stupnja oštećenja jetrenih stanica i razine aminotransferaza. Bilo koja vrsta ozljede jetrenih stanica može uzrokovati umjereno povišenje serumske aminotransferaze. Razine do 300 IU/L su nespecifične i mogu se naći kod bilo koje vrste poremećaja jetre. Minimalno povišene vrijednosti ALT-a u asimptomatskih davatelja krvi, rijetko ukazuju na ozbiljno oštećenje jetre; studije su pokazale da je masna bolest jetre najvjerojatnije obrazloženje. Omjer AST:ALT tipično je  $<1$  u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom i nealkoholnom masnom bolesti jetre; kako oštećenje jetre i ciroza napreduju taj omjer raste na  $>1$ . GGT i ALP se ubrajaju u skupinu enzima koji odražavaju kolestazu. (9)

Metaanaliza provedena 2021., s uključenih 12 studija (12 grupa GLP-1RA; 677 ispitanika), prikazala je da liječenje GLP-1RA vodi do smanjena koncentracije ALT-a (WMD =  $-10,14$ , 95%CI =  $[-15,84, -0,44]$ ,  $P < 0,001$ ), GGT-a (WMD =  $-11,53$ , 95%CI =  $[-15,21, -7,85]$ ,  $P < 0,001$ ), i ALP-a (WMD =  $-8,29$ , 95%CI =  $[-11,34, -5,24]$ ,  $P < 0,001$ ). Aspartat aminotransferaza je bila nepromjenjena (WMD =  $-2,95$ , 95% CI =  $[-7,26, 1,37]$ ,  $P = 0,18$ ).

Rezultati ove metaanalize sugeriraju da liječenje GLP-1RA značajno smanjuje jetrene enzime u bolesnika s NAFLD-om. (45)

#### 8.4. UTJECAJ NA SERUMSKE LIPIDE

**Lipogeneza i lipoliza.** Lipogeneza je visoko kontroliran metabolički proces i na njega utječu stimulatívni i inhibitorni čimbenici kao što su transkripcijski faktori, hormoni i metabolički enzimi. Nekontrolirana ili patološka lipogeneza izravno je povezana s metaboličkim poremećajima i pretilošću, pa su stoga razvijena mnoga farmakološka sredstva za modulaciju lipogeneze. Signalna os između GLP-1 i lipogeneze bila je sugerirana u više studija u kojima lijekovi na bazi inkretina smanjuju lipogenezu putem aktivacije AMPK. Terapija GLP-1 također može povećati postprandijalnu sintezu hilomikrona, čime se povećava skladištenje masti i normalizira razina lipida u serumu. (46)

Lipoliza je drugi ključan metabolički proces lipida koji se jedinstveno pojavljuje u bijelom masnom tkivu. Lipoliza također sprječava povećanje FFA u serumu koje može rezultirati lipotoksičnošću. Kao i kod lipogeneze, lipolitički proces je pod utjecajem mnogih podražaja i neravnoteže koji utječu na metabolizam lipida i mogu izazvati široku lepezu metaboličkih poremećaja, kao što su pretilost, inzulinska rezistencija, ateroskleroza, nealkoholna masna bolest jetre i ŠB2. Noviji dokazi koje su predstavili *Pereira i suradnici*, naznačuju da indukcija GLP-1R povećava lipolizu i smanjuje masnoću u ljudskim adipocitima. Studija koju su proveli *Rago i suradnici* iz 2020 izvijestila je da ljudski spermiji posjeduju GLP-1R koji omogućuje kontrolu metabolizam lipida putem lipogenih i lipolitičkih puteva, nalaz koji naglašava ulogu ovih receptora u homeostazi lipida. (46)

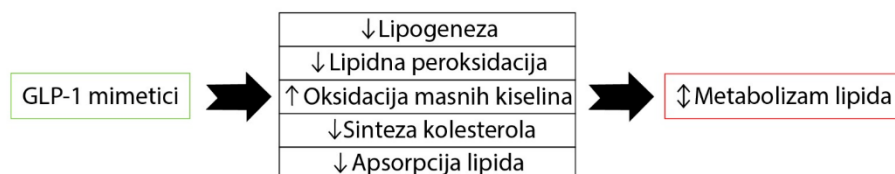
**β-oksidacija masnih kiselina.** β-oksidacija masnih kiselina polifazni je enzimski proces u kojem se FA (dugolančani acil-CoA) razgrađuju na acetil-CoA za proizvodnju energije. Ovaj katabolički proces odvija se u mitohondrijima i vodi u stvaranje acetil-CoA praćenog nikotin amid adenin dinukleotidom (NADH) i flavin adenin dinukleotidom 2 (FADH<sub>2</sub>). NADH i FADH<sub>2</sub> potom ulaze u ciklus limunske kiseline i transportni lanac elektrona u mitohondrijima, proizvodeći energiju u obliku adenozin trifosfata (ATP). Ovaj proces troši FA, čime se snižavaju razine FA u serumu i ukupna zaliha tjelesne masti; stoga igra značajnu ulogu u homeostazi lipida i udjelu masti u tjelesnim tkivima, kao i održavanju tkivne energetske bilance. Regulacija β-oksidacije masnih kiselina odvija se na dvije razine: transkripcijskoj i posttranskripcijskoj, odnosno alosterički. Alosterična kontrola ovisi o razini proizvedenih

nusproizvoda koji mogu negativno ili pozitivno utjecati na relevantne metaboličke enzime. Primjenom GLP-1 receptor agonista, može se utjecati na alosteričku kontrolu  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina. (46)

Klinička studija iz 2019. pokazala je da liraglutid potiče oksidaciju lipida i smanjuje masnoću kod pretilih bolesnika sa ŠB2. Dodatne studije su pokazale da GLP-1 signalizacija ima zaštićen učinak na energetske homeostazu poticanjem oksidacije masnih kiselina. GLP-1 može poboljšati osjetljivost na inzulin u hepatocitima potičući oksidaciju masnih kiselina u jetri, što je potvrđeno u biopsijama jetre ljudi i štakora. GLP-1 signalizacija inducira intrinzični signal za povećanje oksidacije masnih kiselina i smanjenje inzulinske rezistencije kod osoba sa ŠB2. GLP-1 također stupa u interakcije s genima uključenim u  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina. Prema svemu navedenom, GLP-1 signalizacija ima značajan utjecaj na oksidaciju masnih kiselina i ostvaruje pozitivne učinke kao inzulinski senzibilizator te kao kardioprotektivni posrednik u modulaciji  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina. (46)

**Metabolizam kolesterola.** Kolesterol je lipidna molekula koju sintetizira većina eukariota. Uključen je u brojne važne biološke aktivnosti, kao što su sinteza hormona i stvaranje stanične membrane. Međutim, u višim koncentracijama, postaje faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Stoga, održavanje razina kolesterola unutar fiziološkog raspona je od kritične važnosti. Nedavni dokazi sugeriraju da mimetici GLP-1 imaju modulatornu ulogu na homeostazu kolesterola i mogu poboljšati poremećaje metabolizama kolesterola. Klinički dokazi iz 2018. pokazali su da primjena GLP-1 smanjuje razinu kolesterola u serumu i poboljšava dislipidemiju inhibicijom HMG-CoA reduktaze u bolesnika sa ŠB2. Ovi nalazi snažno sugeriraju da GLP-1 mimetici imaju pozitivan modulacijski učinak na metabolizam kolesterola i posljedično na smanjenje dislipidemije. (46)

**Intestinalna apsorpcija lipida.** Inkretini su ključni regulatori intestinalne apsorpcije lipida. GLP-1 ima regulatorne učinke na osjećaj sitosti preko receptora melanokortina 4 (MC4R) simpatičkog sustava i smanjenjem skladištenja lipida i u jetri i u masnom tkivu. Daljnje studije su pokazale da GLP-1 smanjuje postprandijalne razine hilomikrona i TG u cirkulaciji, smanjujući intestinalnu apsorpciju lipida. GLP-1R agonisti, kao što je eksendin-4 (ali ne GIP), smanjuju intestinalnu apsorpciju lipida i cirkulirajuće razine triacilglicerida i ApoB-48 na životinjskom modelu. GLP-1 je također smanjio protok crijevne limfe i apsorpciju TG-a. Ovi nalazi sugeriraju da endogeni GLP-1 regulira postprandijalnu lipemiju putem nekoliko mehanizama uz kontrolu apsorpcije lipida. (46)



Slika 4. Različiti učinci lijekova na bazi inkretina na metabolizam lipida

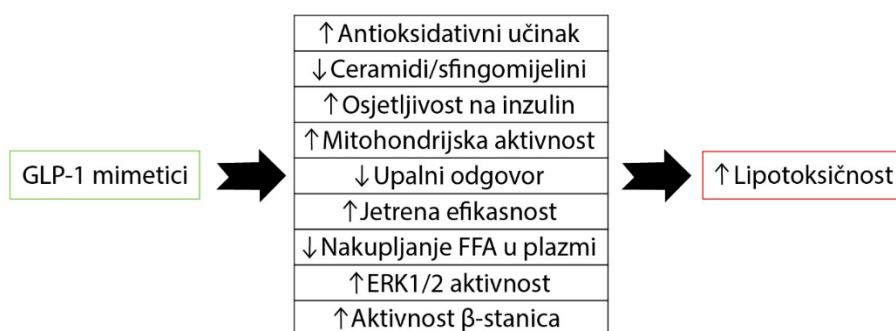
Prema: The Impact of Incretin-Based Medications on Lipid Metabolism (Yaribeygi, Habib i suradnici, 2021.), str. 6 (46)

## 8.5. PROTUUPALNI UČINCI

Mehanizam djelovanja GLP-1 agonista u liječenju NASH-a je multifaktorijalan. Jedan od mehanizama djelovanja čini učinak GLP-1 agonista na povećanje osjetljivosti jetre i masnog tkiva na inzulin, čime smanjuju količine lipotoksičnih metabolita i proupalnih medijatora u cirkulaciji. Ovo smanjenje proupalnog miljea može objasniti korisne učinke agonista GLP-1 na histološku sliku jetre, posebice sa znanjem da perzistentna upala uzrokuje fibrozu u NASH-u. (47)

**Učinak na proupalne medijatore.** Smanjenje stupnja upale je dobro dokumentirano kod osoba liječenih liraglutidom. Povezano je sa sniženjem vrijednosti proupalnih medijatora TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 i klastera diferencijacije 163 (CD163) u cirkulaciji. Dobro validirani marker upale, visokoosjetljivi C-reaktivni protein (hsCRP), snižen je za približno 35% u odnosu na početnu vrijednost od približno 3,5 mg/dl, kod osoba liječenih liraglutidom. (47)

**Učinak na lipidnu peroksidaciju.** GLP-1 mimetici imaju zaštitne učinke od lipidne peroksidacije. Ovi lijekovi imaju snažno izravno i neizravno antioksidativno djelovanje putem potenciranja ADS-a (engl. *antioxidant defense system*), inhibicije prooksidansa, supresije SRC-a (engl. *steroid receptor coactivator*) i poboljšanja funkcije mitohondrija. Navedeni mehanizmi omogućuju sprečavanje peroksidacije lipida izazvane oksidativnim stresom. Također je sugerirano da se oslabljeno izlučivanje GLP-1 povezuje s dislipidemijama (hipertrigliceridemijom) i stupanjem lipotoksičnosti. U istraživanju *Wanga i suradnika* iz 2018., utvrđeno je da dijabetičari s dislipidemijom imaju oslabljeno izlučivanje GLP-1 koje je izravno povezano s lipotoksičnošću. (42)



Slika 5. Antilipotoksični učinci GLP-1 mimetika

Prema: The Impact of Incretin-Based Medications on Lipid Metabolism (Yaribeygi, Habib i suradnici, 2021.), str. 5 (46)

## 8.6. UTJECAJ NA STEATOHEPATITIS I JETRENU FIBROZU

GLP-1RA jedna su od brojnih skupina lijekova koji se trenutno razmatraju kao farmakološka terapija za liječenje NASH-a. (48)

**Studija s liraglutidom.** Istraživanje o učinkovitost i djelovanju liraglutida u NASH-u (LEAN) faze 2, procijenilo je učinkovitost i sigurnost liraglutida koji se daje jednom dnevno u dozi od 1,8mg u usporedbi s placebo u trajanju od 48 tjedana. Istraživanje je provedeno u Velikoj Britaniji, uključena su 52 pacijenta s pretilošću i biopsijom potvrđenim NASH-om, 33% ispitanika je imalo dijagnosticiranu ŠB2. Liječenje sa liraglutidom je rezultirao značajno većim postotkom bolesnika s histološkim povlačenjem NASH-a (39% pacijenata koji su primali liraglutid u odnosu na 9% pacijenata u skupini koja je primala placebo; relativni rizik 4,3, 95% CI 1,0-17,7; p= 0,019). Liraglutid nije bio povezan sa značajnim poboljšanjem barem jednog stadija fibroze bez pogoršanja NASH-a (26% naspram 14%; p=0,46). Međutim, pokazana je veća učestalost progresije fibroze jetre u skupini koja je primala placebo (9% bolesnika u skupini na liraglutidu naspram 36% bolesnika u placebo skupini, p= 0,04). Kao što se očekivalo, liraglutid je značajno povezan s većim gubitkom tjelesne težine u usporedbi s placebo (5,3 kg u odnosu na 0,6 kg). (48, 49)

**Studija sa semaglutidom.** Newsome i suradnici su uspoređivali primjenu supkutanog semaglutida koji se daje jednom dnevno (umjesto jednom tjedno) u dozama od 0,1, 0,2 ili 0,4

mg i placebo u 320 pretilih bolesnika s biopsijom dokazanim NASH-om i fibrozom jetre (od kojih je 230 imalo stadij F2 ili F3 fibroze, i 199 je imalo već postojeću ŠB2). Postotak pacijenata kod kojih je postignuta regresija NASH-a bez pogoršanja fibroze iznosio je 40% sa semaglutidom od 0,1 mg, 36% sa semaglutidom od 0,2 mg, 59%, sa semaglutidom od 0,4 mg i 17% s placeboom nakon 72 tjedna ( $p < 0,001$  za semaglutid 0,4 mg u odnosu na placebo). Nije bilo značajne razlike u postotku bolesnika s poboljšanjem stadija fibroze bez pogoršanja NASH-a (43% sa semaglutidom od 0,4 mg i 33% s placeboom;  $p = 0,48$ ). Liječenje semaglutidom također je rezultiralo značajnim, smanjenje tjelesne težine ovisno o dozi (13% sa semaglutidom od 0,4 mg i 1% s placeboom), sniženjem serumske razine aminotransferaza, neinvazivnih biomarkera fibroze i tvrdoće jetre (procijenjeno tranzijentnom elastografijom). Semaglutid je bio siguran i dobro se podnosio, bez obzira na ozbiljnosti osnovne bolesti. Treba napomenuti da ovo kliničko ispitivanje faze 2 sa semaglutidom nije uključivalo bolesnike s cirozom jetre, pa je time i učinkovitost i sigurnost semaglutida kod ovih pacijenata nepoznata. (48,50)

## **9. ZAKLJUČAK**

Nealkoholna masna bolest jetre čini jednu od najčešćih kroničnih bolesti u današnjem svijetu. Sve veći trend porasta incidencije pretilosti i ŠB2 te konzumacije nezdrave prehrane, vodi povećanju incidencije NAFLD-a koja time postaje sve veći javnozdravstveni problem. Obzirom na enormne zdravstvene i ekonomske posljedice koje proizlaze iz velike učestalosti NAFLD-a u općoj populaciji, nameće se pitanje provođenja probira i prevencije tako raširene bolesti. Još uvijek ne postoji odobrena farmakološka terapija za liječenje samog NAFLD-a i većina terapijskih opcija se svodi na promjenu životnih navika te na liječenje podležećih stanja. Agonisti receptora glukagnu sličnog peptida-1 su obećavajuća nova terapijska opcija za liječenje NAFLD-a. Dosadašnja istraživanja su pokazala obećavajuće rezultate primjene GLP-1 receptor agonista na brojne patofiziološke putove koji dovode do beneficirajućih učinaka, kako na sami NAFLD, pa tako i na ostala pridružena stanja poput pretilosti, inzulinske rezistencije i ŠB2.



## **10. ZAHVALE**

Zahvalila bih mentoru, doc. dr. sc. Tomislavu Bulumu, na pruženoj pomoći, posvećenom vremenu i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada. Posebno želim zahvaliti svojoj obitelji na pruženoj bezrezervnoj podršci tijekom čitavog studija. Na kraju, želim zahvaliti prijateljima koji su mi ovo vrijeme studiranja učinili ljepšim.

## 11. LITERATURA

1. Britton, Robert, et al. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23rd ed., Edinburgh, Elsevier, 2018.
2. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, i sur. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
3. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(12):2062–70. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.029.
4. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1769–77. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.066.
5. Pafili K, Roden M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Molecular Metabolism*. 2020;50:101122. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
6. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*. 2017;15(1). doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.
7. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*. 2017;67(4):829–46. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
8. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(47):8263–76. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
9. Loscalzo, Joseph, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed., New York, Mcgraw Hill, 2022.
10. Cholongitas E. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*. 2021;34(3):404–14. doi: 10.20524/aog.2021.0604.
11. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
12. Tan HL, Zain SM, Mohamed R, Rampal S, Chin KF, Basu RC, i sur. Association of glucokinase regulatory gene polymorphisms with risk and severity of non-alcoholic fatty

- liver disease: an interaction study with adiponutrin gene. *Journal of Gastroenterology*. 2013;49(6):1056–64. doi: 10.1007/s00535-013-0850-x.
13. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, i sur. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(1):38–45. doi: 10.1093/aje/kws448.
  14. Fresneda S, Abbate M, Busquets-Cortés C, López-González A, Fuster-Parra P, Bennasar-Veny M, i sur. Sex and age differences in the association of fatty liver index-defined non-alcoholic fatty liver disease with cardiometabolic risk factors: a cross-sectional study. *Biology of Sex Differences*. 2022;13(1). doi: 10.1186/s13293-022-00475-7.
  15. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, i sur. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(1):132-138.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024.
  16. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, i sur. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLOS Medicine*. 2020;17(4): e1003100. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100.
  17. Hernández EÁ, Kahl S, Seelig A, Begovatz P, Irmeler M, Kupriyanova Y, i sur. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(2):695–708. doi: 10.1172/jci89444.
  18. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2009;16(2):141–9. doi: 10.1097/med.0b013e3283293015.
  19. Lê KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, i sur. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(6):1760–5. doi: 10.3945/ajcn.2008.27336.
  20. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, i sur. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014;68(4):416–23. doi: 10.1038/ejcn.2014.8.

21. Chung M, Ma J, Patel K, Berger S, Lau J, Lichtenstein AH. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100(3):833–49. doi: 10.3945/ajcn.114.086314.
22. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, i sur. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601–9. doi: 10.1002/hep.26093.
23. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, i sur. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metabolism*. 2017;25(5):1054-1062.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
24. Zhang X, Ji X, Wang Q, Li JZ. New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Protein & Cell*. 2017;9(2):164–77. doi: 10.1007/s13238-017-0436-0.
25. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, i sur. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;49(6):1877–87. doi: 10.1002/hep.22848.
26. Carpino G, Del Ben M, Pastori D, Carnevale R, Baratta F, Overi D, i sur. Increased Liver Localization of Lipopolysaccharides in Human and Experimental NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(2):470–85. doi: 10.1002/hep.31056.
27. Kim CW, Yun KE, Jung HS, Chang Y, Choi ES, Kwon MJ, i sur. Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. *Journal of Hepatology*. 2013;59(2):351–7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.035.
28. “EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*. 2016;9(2):65–90. doi: 10.1159/000443344.
29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J, Diehl A, Brunt E, Cusi K, i sur. AASLD PRACTICE GUIDELINE The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty. *Gastroenterology*,. 2012;142(7):1592–609. doi: 10.1002/hep.25762.
30. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, i sur. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin

- Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020:1–16. doi: 10.1155/2020/3920196.
31. Huang JF, Tsai PC, Yeh ML, Huang CF, Huang Ching-I, Hsieh MH, i sur. Risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease across body mass index in a community basis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;119(1):89–96. doi: 10.1016/j.jfma.2019.03.014.
  32. Enooku K, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, i sur. Hepatic IRS1 and  $\beta$ -catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients. *Journal of Gastroenterology*. 2018;53(12):1261–75. doi: 10.1007/s00535-018-1472-0.
  33. Apostolopoulou M, Gordillo R, Chrysi Koliaki, Gancheva S, Jelenik T, Elisabetta De Filippo, i sur. Specific Hepatic Sphingolipids Relate to Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Inflammation in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1235–43. doi: 10.2337/dc17-1318.
  34. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*. 2017;67(4):829–46. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
  35. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, i sur. Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding to Reduce Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Surgery*. 2014;260(5):893–9. doi: 10.1097/sla.0000000000000945.
  36. Yaribeygi H, Maleki M, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The Impact of Incretin-Based Medications on Lipid Metabolism. *Journal of Diabetes Research*. 2021;2021:1–10. doi: 10.1155/2021/1815178.
  37. Katzung, Bertram G, et al. *Katzung & Trevor's Pharmacology : Examination & Board Review*. 12th ed., New York, Ny, Mcgraw-Hill Education, 2019.
  38. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Sahebkar A. Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity. *Life Sciences*. 2019;234:116776. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116776.
  39. Waldrop G, Zhong J, Peters M, Goud A, Chen YH, Davis SN, i sur. Incretin-based therapy in type 2 diabetes: An evidence based systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018;32(1):113–22. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.018.

40. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, i sur. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes, 2022. A consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11). doi: 10.2337/dci22-0034.
41. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, i sur. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46(Supplement\_1):S140–57. doi: 10.2337/dc23-s009.
42. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S. The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(1):29–38. doi: 10.1210/clinem/dgab578.
43. Haider Ghazanfar, Sameer Kandhi, Nawaz I, Javed N, Abraham MC, Farag MA, i sur. Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Clinical Review Article. *Cureus*. 2021;13(5):e15141. doi: 10.7759/cureus.15141.
44. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, i sur. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. The Lira-NAFLD study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;102(2):407–15. doi: 10.1210/jc.2016-2775.
45. Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, Jalali M, Atkin SL, Al-Rasadi K, i sur. GLP-1 Receptor Agonist Effects on Lipid and Liver Profiles in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Sharma MK, editor. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;2021:1–11. doi: 10.1155/2021/8936865.
46. Yaribeygi H, Maleki M, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. The Impact of Incretin-Based Medications on Lipid Metabolism. Sasaoka T, editor. *Journal of Diabetes Research*. 2021;2021:1–10. doi: 10.1155/2021/1815178.
47. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, i sur. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> and LDLr<sup>-/-</sup> Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018;3(6):844–57. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.09.004.
48. Napoli R, Avogaro A, Formoso G, Piro S, Purrello F, Targher G, i sur. Beneficial effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on glucose control, cardiovascular risk profile, and non-alcoholic fatty liver disease. An expert opinion of the Italian diabetes

- society. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2021;31(12):3257–70. doi: 10.1016/j.numecd.2021.08.039.
49. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, i sur. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019):679–90. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00803-x.
50. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, i sur. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(12). doi: 10.1056/nejmoa2028395.

## **12. ŽIVOTOPIS**

### Osobni podatci:

Ime i prezime: Lucija Mihaljević

Datum i mjesto rođenja: 27.07.1998., Knin, Republika Hrvatska

### Obrazovanje:

2017. - 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2013. – 2017. Srednja škola Lovre Montija Knin

2005. – 2013. Osnovna škola Domovinske zahvalnosti Knin