

# ANALIZA LABORATORIJSKIH I ELASTOGRAFSKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA S NEAKOHNOM MASNOM BOLESTI JETRE U TROGODIŠNEM PERIODU U KBC RIJEKA (2013.- 2016.)

---

Stevanović, Tajana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:697184>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tajana Stevanović

ANALIZA LABORATORIJSKIH I ELASTOGRAFSKIH PARAMETARA KOD  
PACIJENATA S NEALKOHOLNOM MASNOM BOLESTI JETRE U TROGODIŠNJEM  
PERIODU U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA (2013.-2016.)

Dipomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Tajana Stevanović

ANALIZA LABORATORIJSKIH I ELASTOGRAFSKIH PARAMETARA KOD  
PACIJENATA S NEALKOHOLNOM MASNOM BOLESTI JETRE U TROGODIŠNJEM  
PERIODU U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA (2013.-2016.)

Dipomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Ivana Mikolašević, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana ...

u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med.
2. Izv.prof.dr.sc. Lidija Orlić, dr.med.
3. Doc.dr.sc. Alemka Brnčić-Fisher, dr.med.

Rad sadrži 30 stranica, 0 slike, 7 tablice, 15 literaturnih navoda, 0 priloga.

## **Zahvala**

Posebna zahvala mentorici doc.dr.sc.Ivani Mikolašević,dr.med. na stručnim savjetima, pomoći i strpljenju tijekom izradi ovog diplomskog rada. Veliko hvala na svim drugim oblicima prenošenja znanja te ukazanom povjerenju.

Velika zahvala Izv.prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med na pomoći, susretljivosti, otvorenoj mogućnosti i ustupljenom prostoru za izradu ovog diplomskog rada.

Također hvala medicinskim sestrama i tehničarima na Zavoda za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, kao i kolegici Boženi, bez čije pomoći veliki dio ovog rada nebi bio izvediv.

Najveće hvala mojim roditeljima i braći na beskrajnoj ljubavi, razumijevanju i potpori tokom cijelog studija. Hvala što su mi pružili život kakav sam samo poželjeti mogla. Hvala mojim prijateljicama Katarini, Maji, Marini i Ani na svim zajedničkim trenutcima i dugogodišnjoj potpori.

I na kraju, hvala mom Andriji na nesebičnoj ljubavi, podršci i razumjevanju,i u dobru i u zlu.

## **SADRŽAJ:**

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                | 1  |
| 2. SVRHA RADA.....           | 11 |
| 3. ISPITANICI I METODE ..... | 12 |
| 4. REZULTATI.....            | 15 |
| 5. RASPRAVA.....             | 21 |
| 6. ZAKLJUČAK .....           | 25 |
| 7. SAŽETAK.....              | 26 |
| 8. SUMMARY .....             | 27 |
| 9. LITERATURA.....           | 28 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....          | 30 |

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA:

KBC-Klinički bolnički centar

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

WHO-Svjetska zdravstvena organizacija, engl. *World Health Organization*

NASH-nealkoholni steatohepatitis, engl. *non-alcoholic steatohepatitis*

HCC-hepatocelularnog karcinoma, engl. *hepatocellular carcinoma*

PNPLA3-engl. *patatin-like phospholipase domain-containing 3*

ITM-indeks tjelesne mase

CT-kompjuterizirana tomografija, engl. *Computed Tomography*

MR-magnetska rezonancija, engl. *Magnetic Resonance*

TE-tranzijentna elastografija, engl. *Transient Elastography*

ALT-alanin-aminotransferaza

AST-aspartat-aminotransferaza

GGT-  $\gamma$ -glutamilttransferaza

CRP- C-reaktivni protein

LSM-patametar tvrdoće jetre, engl. *liver stiffness measurement*

CAP-kontrolirani atenuacijski parametar, engl. *controlled attenuation parametar*

ARFI-engl. *Acoustic Radiation Force Impulse Imaging*

SWE-engl. *Shear Wave Elastography*

IDF-engl. *International Diabetes Federation*

FPR- godišnja stopa progresije fibroze, engl. *fibrosis progression rate*

## 1. UVOD

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD) je kronična parenhimatozna bolest jetre usko vezana uz pretilost i metabolički sindrom. Danas se smatra vodećom kroničnom bolešću jetre te vodećim uzrokom alteriranih jetrenih enzima, osim toga, pretpostavlja se da će do 2030. godine biti glavna indikacija za transplantacije jetre. (1)

S druge strane, pretilost se već dugi niz godina ne smatra samo estetskom deformacijom, nego ozbiljnom kroničnom bolešću čija je incidencija i prevalencija u stalnom porastu. Za porast incidencije pretilosti možemo zahvaliti modernom, sjedilačkom i stresnom načinu života te nezdravoj i neredovitoj prehrani, izostanku tjelesne aktivnosti te nešto manjim dijelom još jasno nedefiniranoj genskoj predispoziciji. Pretilost danas predstavlja vodeći javnozdravstveni problem, a prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*; WHO) 1 milijarda ljudi na svijetu je pretiła ili preuhranjena. Potvrdu povezanosti NAFLD-a i debljine vidimo i iz činjenice da 55 do 95% pretiilih boluje i od NAFLD-a. Osim toga, debljina, točnije abdominalna pretilost, predstavlja jednu od komponenti metaboličkog sindroma, stoga ne čudi da uz porast incidencije pretilosti raste i incidencija metaboličkog sindroma, a time i nealkoholne masne bolesti jetre. (1,2)

Metabolički sindrom je pojam uveden na osnovu dogovorenih kriterija u svrhu prepoznavanja pojedinaca u populaciji s povećanim rizikom za oboljevanje od šećerne bolesti tipa II te od kardiovaskularnih bolesti. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji metabolički sindrom se dijagnosticira ukoliko postoji povišena razina glukoze u pacijenta (dijabetes i poremećaj tolerancije glukoze i/ili inzulinska rezistencija) uz dva ili više ostalih kriterija koji uključuju abdominalnu pretilost, povišen krvni tlak i dislipidemiju. (3)



Postojanje metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije pogađa brojne organe pa tako i jetru. Prema novijim istraživanjima i spoznajama, nealkoholna masna bolest jetre se zapravo smatra jetrenom manifestacijom metaboličkog sindroma. (1) Istraživanja danas govore i kako NAFLD nije bolest ograničena samo na jetru, nego multisistemska bolest koja pogađa brojne organe i organske sustave. Izvanjetrene manifestacije NAFLD-a očituju se povećanim oboljevanjem od šećerne bolesti tipa II, kardiovaskularnih bolesti te kronične bubrežne bolesti. (4)

NAFLD zapravo ne predstavlja samo jednu bolest, nego široki spektar bolesti jetre progresivnog tijeka. Najblaža varijanta NAFLD-a jest steatoza ili masna promjena jetre o kojoj govorimo ukoliko se u jetrenom parenhimu nalazi 5% i više masti uz odsutnost drugih uzroka masne promjene jetrenog parenhima poput alkohola, lijekova, autoimunosti ili virusa. Ukoliko se masnoj promjeni jetre pridruži upalna komponenta, nastaje nealkoholni steatohepatitis (engl. *non-alcoholic steatohepatitis*; NASH). U 15 do 55% pretilih nalazimo NASH. (1) Fibroza, odnosno nakupljanje vezivnog tkiva u parenhimu jetre, može nastati kao posljedica hepatocelularnog oštećenja. NASH, ali već i sama masna promjena jetre, mogu i ne moraju imati pridruženu fibrozu. Ukoliko se masna promjena jetre i nealkoholni steatohepatitis ne prepoznaju, ne prate i ne liječe na vrijeme, fibroza će se razviti te u težim slučajevima napredovati do ciroze, stoga je praćenje progresije bolesti kod ove skupine bolesnika od iznimne važnosti. Ciroza s druge strane, sama po sebi već smatrana prekanceroznim i gotovo ireverzibilnim stanjem, može biti prediktor razvoja hepatocelularnog karcinoma (engl. *hepatocellular carcinoma*; HCC). Prije se smatralo kako HCC nastaje tek u zadnjim stadijima bolesti, kada je već nastupila ciroza jetre, no današnja istraživanja govore da u 50% slučajeva HCC nastaje i bez razvijene ciroze, odnosno iz samo masno promijenjene jetre. (1,4)

Zbog značajnog porasta incidencije pretilosti, metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa II, smatra se da će u bliskoj budućnosti upravo NAFLD biti vodeći uzrok razvoja HCC-a. (1,4)

Kako je već ranije spomenuto, NAFLD je usko povezan s metaboličkim sindromom i svim njegovim komponentama, stoga ne čudi kako s porastom prevalencije debljine, kao jedne od manifestacija metaboličkog sindroma te vodećeg javnozdravstvenog problema današnjice, raste i prevalencija NAFLD-a. (2)

Procijenjena incidencija NAFLD-a je 20 na 10 000 ljudi godišnje. Nešto češće se javlja u muškaraca, nego u žena fertile dobi, dok je nakon nastupa menopauze u žena prevalencija jednaka kao i u muškaraca. Procijenjena prevalencija među muškarcima iznosi 30-40% , a među ženama 15-20%. Važno je napomenuti da je prevalencija NAFLD-a znatno veća u pojedinih skupina bolesnika, naročito bolesnika s metaboličkim sindromom, pa tako primjerice kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa II prevalencija NAFLD-a iznosi čak 70% (60 do 80%). Osim navedenog, također veliki značaj ovoj bolesti pridaje i procjena da 10% pedijatrijske populacije ima neki oblike nealkoholne masne bolesti jetre. (5)

Već iz samog naziva: nealkoholna masna bolest jetre, vidimo da se radi o masnoj infiltraciji jetrenog parenhima kod ljudi koji uopće ne konzumiraju alkohol ili dnevno ne konzumiraju više od 20 grama alkohola (za žene vrijedi konzumacija alkohola manje od 10 grama na dan, a za muškarce manje od 20 grama na dan). Kod NAFLD-a dolazi do primarnog nakupljanja masti u jetrenim stanicama, a ne sekundarnog kao kod masne promjene jetre drugih uzroka poput alkoholne bolesti jetre, autoimunog hepatitisa, hepatitisa B, hepatitisa C, konzumacije pojedinih lijekova, Wilsonove bolesti ili poremećaja nutritivnog statusa. (6)

Patofiziološki, u procesu masne infiltracije jetrenih stanica veliku ulogu imaju slijedeći procesi: beta-oksidacija u mitohondrijima, sinteza endogenih masnih kiselina te ugradnja i iznos triglicerida. Steatoza jetre nastaje kada je brzina oksidacije masnih kiselina i njihova

otpuštanja iz jetrenih stanica sporija od sinteze masnih kiselina *de novo* te njihove dopreme i taloženja iz plazme. (1,7)

Razvoj NAFLD-a danas se objašnjava po modelu „dva udarca“. Po tom modelu, „prvi udarac“ je odgovoran za nastanak steatoze, dok je „drugi udarac“ odgovoran za pridruženje upalne komponente, oštećenje hepatocita, razvoj fibroze te daljnju progresiju bolesti sve do ciroze. (6) Čimbenici rizika za razvoj NAFLD-a jesu: dob (stariji od 50 godina), pretilost, inzulinska rezistencija, šećerna bolest tipa II, povišena razina feritina te genetski faktori kao što je patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3). (5)

Čimbenici koji pogoduju razvoju „drugog udarca“ jesu: inzulinska rezistencija, upala masnog tkiva, poremećaj apoptoze, slobodne masne kiseline te stres endoplazmatskog retikuluma. U velikoj mjeri na te čimbenike utječe živorni stil i prehrana, no novija istraživanja govore i o genskoj podlozi. Primjerice, ljudi latinoameričkog porijekla jesu „najskloniji“ razvoju NAFLD-a, a upravo je kod njih najučestaliji I148M alel PNPLA3 gena. (5,6)

Nekada se masnoj promjeni jetre nije pridavao veliki značaj te bi nalaz masne infiltracije jetrenog parenhima predstavljao benignan, slučajni nalaz ultrazvuka abdomena. Danas, kada se zna moguća progresija i opasnost ovog stanja bolesnicima se pristupa na puno ozbiljniji način. Štoviše, danas je cilj otkriti bolesnike s NAFLD-om u što ranijoj fazi bolesti kako bi se spriječila moguća progresija do ciroze i njene komplikacije. Također, u svrhu sprječavanja progresije, od iznimne je važnosti pratiti i pravovremeno usmjeravati bolesnike na promjenu životnog stila i navika. Osim slikovnih nalaza (koji će biti kasnije objašnjeni) sumnju na masnu jetru i NAFLD mogu nam potaknuti neki simptomi i karakteristike koje su zajedničke svim bolesnicima s NAFLD-om. (1)

Klinička slika NAFLD-a ovisi o tome u kojem dijelu spektra ove bolesti se bolesnik nalazi.

Nezahvalna je činjenica da NAFLD u svojim najranijim stadijima, odnosno u vrijeme steatoze jetre, u većine bolesnika ne daje simptome i ne budi sumnju na bolest jetre. (6)

Ipak, retrogradno ispitani bolesnici u 50% slučajeva navode nedefinirani umor, malaksalost ili blagu nelagodu pod desnim rebrenim lukom. Također, fizikalni nalaz kod takvih pacijenata je većinom uredan, dok se kod nekih može naći hepatomegalija. Zajednička karakteristika bolesnika s masnom promjenom jetre jest pretilost i preuhranjenost. Većina bolesnika ima indeks tjelesne mase (ITM) veći od 25. Također, kod većine ovih pacijenata nalazimo abdominalnu pretilost. (6)

Nealkoholni steatohepatitis kao korak između masne promjene jetre i ciroze jetre, također u većine bolesnika prolazi asimptomatski te se takvi bolesnici otkriju uglavnom slučajnim nalazom povišenih jetrenih enzima. Također kao i kod masne promjene jetre, pacijenti retrogradno navode klonulost, umor ili blažu bol pod desnim rebrenim lukom. U fizikalnom nalazu veliki dio pacijenata pri prvom pregledu ima hepato/splenomegaliju. U  $\frac{3}{4}$  pacijenata nalazimo hepatomegaliju, dok je u samo  $\frac{1}{4}$  prisutna i splenomegalija. Ukoliko dođe do fibroze i ciroze jetre, klinička slika jednaka je kliničkoj slici ciroze drugih etiologija. (1,6)

Za postavljanje dijagnoze nealkoholne masne bolesti jetre služe nam anamneza, biokemijski nalazi (alterirani jetreni enzimi) te slikovne metode kao što su ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija (engl. *Computed Tomography*, CT), magnetska rezonancija (engl. *Magnetic Resonance*, MR) te tranzijentna elastografija (engl. *Transient Elastography*, TE). Nažalost, zlatni standard pri postavljanju dijagnoze i dalje predstavlja biopsija jetre. (6,7)

Anamnestički prije svega treba isključiti značajnu konzumaciju alkohola ( kako je već spomenuto, kod muškaraca konzumacija više od 20 g na dan, a kod žena više od 10 grama na dan) te druge potencijalne uzroke masne i kronične bolesti jetre kao što su: autoimune bolesti jetre, virusni hepatitis, metaboličke bolesti, bolesti štitnjače, celijakija i drugo. Fizikalni nalaz, kako je i ranije navedeno, kod pacijenata s NAFLD-om biti će uglavnom uredan. Mogući je nalaz hepatomegalije i/ili hepatosplenomegalije. Jetra je uglavnom blago povećana, ali nije osjetljiva na palpaciju. (1,6)

Budući da je NAFLD uglavnom asimptomatska bolest, većina pacijenata se i otkrije slučajnim nalazom povišenih aminotransferaza. Osim toga NAFLD danas i predstavlja vodeći uzrok alteriranih jetrenih enzima. No, treba imati na umu da je u bolesnika s NAFLD-om moguć i normalan nalaz jetrenih enzima. Patološke vrijednosti jetrenih enzima mogu se kretati od normalnih, blago povišenih do deseterostruko povišenih vrijednosti. Povišeni su uglavnom alanin-aminotransferaza (ALT) te aspartat-aminotransferaza (AST). Prilikom isključivanja alkoholnog uzroka oštećenja jetre, može nam pomoći omjer AST/ALT (De Ritisov koeficijent) koji kod NAFLD-a nikada neće biti veći od 2. De Ritisov koeficijent 2 i veći je visoko specifičan za alkoholnu etiologiju bolesti jetre. Alkalna fosfataza također može biti povišena, no njene vrijednosti nikada ne odstupaju dvostruko do trostruko od referentnih vrijednosti. (1,4,6)

I danas, biopsija jetre predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze NAFLD-a te njegovo gradiranje, no zbog svoje invazivnosti i mogućnosti nastanka komplikacija nije najpogodniji izbor za bolesnike. Osim toga, biopsija jetre daje uvid u samo manje, bioptirane dijelove jetrenog parenhima pa i kvaliteta nalaza ovisi o lokaciji i duljini uzetog uzorka.(8)

Ultrazvuk, s druge strane, kao jeftina, neinvazivna i visoko prisutna slikovna metoda predstavlja dobar izbor kao početnu slikovnu metodu. Problem pri dijagnosticiranju NAFLD-a klasičnim ultrazvukom jest subjektivnost metode. Drugo ograničenje predstavlja činjenica da mogućnost vizualizacije ovisi o stupnju steatoze. Primjerice, za blaže stupnjeve steatoze uspješnost prepoznavanja NAFLD-a klasičnim ultrazvukom manja je od 50%. Unatoč navedenom, zbog svoje široke rasprostranjenosti i mogućnosti ponavljanja, klasični ultrazvuk i dalje predstavlja metodu izbora za početnu evaluaciju parenhima jetre. (1,7)

CT i MR su moguće, ali nepraktične metode prilikom evaluacije jetrenog parenhima u svrhu dijagnosticiranja NAFLD-a. Ograničenje ovih metoda jesu dostupnost, cijena i zračenje (CT). Jasno pokazuju morfologiju, no osjetljivost im je mala kod najranijih stadija NAFLD-a. (8)

Zbog navedenih nedostataka postojećih metoda, za detekciju fibroze jetre posljednjih godina kao metoda izbora razvila se tranzijentna elastografija. Unaprijeđenom metodom osim stupnja fibroze izraženog kao parametar tvrdoće jetre ( engl. *liver stiffness measurement*, LSM), danas možemo dobiti i rezultat stupnja steatoze jetre izražen kao parametar steatoze, odnosno, kontrolirani atenuacijski parametar (engl. *controlled attenuation parametar*, CAP). (1,8)

Danas tranzijentna elastografija predstavlja najbolju, neinvazivnu metodu za dijagnosticiranje i gradiranje NAFLD-a , a poznatija je pod komercijalnim nazivom FibroScan (Fibroscan®, Echosens, Pariz, Francuska). (1,8)

Već danas se tranzijentna elastografija koristi kao alternativa, a u budućnosti se predviđa i kao zamjena za biopsiju jetre čime bi se potrebe za biopsijom jetre kao invazivne metode sa svim svojim komplikacijama značajno smanjile. (8) Osim što je neinvazivna, metoda je pogodnija i jednostavnija za pacijenta, ali i medicinsko osoblje. Bez štetnosti i potencijalnih komplikacija, uzima u obzir znatno veću površinu parenhima jetre nego biopsija te na taj način smanjuje mogućnost lažno-pozitivnih ili lažno-negativnih rezultata. (9)

Tranzijentna elastografija funkcionira na način da uz pomoć mehaničkog vibratora povezanog s ultrazvučnim odašiljačem šalje mehaničke valove u parenhim jetre. Zahvajući doplerskom učinku ultrazvučna sonda detektira brzinu širenja te na taj način daje uvid tvrdoće jetre i izražava ju kao parametar tvrdoće jetre (LSM) izražen u kPa. (8)

Kako je prije spomenuto, fibroza jetre označava vezivnu pregradnju jetrenog parenhima što čini fibrotično tkivo jetre tvrđe od normalnog jetrenog tkiva. Ta činjenica objašnjava interferenciju stupnja jetrene fibroze i tvrdoće jetre dokazane tranzijentnom elastografijom izraženom kPa.(8) Kontrolirani atenuacijski parameta (CAP) pokazuje masnu infiltraciju jetrenog parenhima , odnosno steatozu, u dB/m. (9)

Postoje brojna istraživanja koja potvrđuju značajnu povezanost fibroze jetre dokazane biopsijom te povišene vrijedijednosti parametra tvrdoće mjerenih tranzijentnom elastografijom. No, prilikom uporabe ove metode, treba imati na umu da određena stanja i bolesti poput: upale, povećane prokrvljenosti, kolestaza i tumora mogu dati povišen nalaz LSM-a čiji uzrok nije fibrotično tkivo jetre, nego spomenuta stanja. (8)

Osim FibroScana , postoje i elastografske metode poput: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) te Shear Wave Elastography (SWE). ARFI predstavlja elastografsku metodu u kojoj u ultrazvučnoj sondi nastaju pojačani akustični impulsi koji u jetrenom parenhimu stvaraju posmične valove. Akustični impulsi se odašilju kratkotrajno, a brzina stvorenih posmičnih valova proporcionalna je stupnju fibroze. (8)

SWE jest metoda u kojoj ultrazvučna sonda također stvara impulse i odašilje ih u jetreno tkivo, no odašilje ih kontinuirano čime također stvara posmične valove, ali puno jače fronte što im omogućuje veći doseg. (8)

Osim spomenutih stanja (upala, kolestaza, kongestija, tumori jetre) koja mogu dati lažno povišene vrijednosti LSM-a mjerene tranzijentnom elastografijom, dodatno ograničenje ove metode je i indeks tjelesne mase bolesnika te širina međurebrenih prostora. U takvim situacijama preporučena je kombinacija različitih metoda kako bi detekcija nealkoholne masne bolesti jetre bila što točnija. (1,8,9)

Liječenje NAFLD-a kao i simptomatologija značajno ovise o dijelu spektra u kojemu se bolesnik nalazi pa tako možemo imati bolesnike u najranijem stadiju masne bolesti jetre kod kojih već promjena životnog stila i životnih navika može pružiti izlječenje, dok kod pacijenata sa značajnom progresijom i razvijenom cirozom jetre kao jedina prava metoda liječenja ostaje transplantacija jetre. Danas se NAFLD nalazi na trećem mjestu uzroka za transplantaciju jetre, a s obzirom na veliki porast incidencije NAFLD-a , što zbog porasti pretilosti, metaboličkog sindroma, šećerne bolesti tipa II i drugih stanja koja pogoduju njegovom razvoju, što zbog bolje i ranije detekcije ove bolesti, procjenjuje se kako će do 2030.godine NAFLD biti na prvom mjestu indikacija za transplantaciju jetre. (4,10) Nažalost, točna farmakološka terapija za NAFLD još uvijek ne postoji. Ispitani su mnogi lijekovi koji utječu na pretpostavljene patofiziološke mehanizme koji dovode do progresije bolesti, kao što su inzulinska rezistencija ili proupalni medijatori. No, još uvijek utjecaj ni jednog lijeka nije sa sigurnošću dokazan u liječenju NAFLD-a. (1,8)

Temeljni pristup u liječenju nealkoholne masne bolesti jetre jest promijena životnog stila i prehrane, tjelesna aktivnost i smanjenje tjelesne mase. Kako je spomenuto, postoje brojna istraživanja koja govore u prilog pozitivnog djelovanja nekih lijekova kao što su blokatori renin-angiotenzin-aldosteron sustava, vitamin E i D, ursodeoksiholna kiselina te lijekovi za povećavanje inzulinske osjetljivosti na način smanjivanja inzulinske rezistencije pa time i nastanka i progresije NAFLD-a. No, ta pozitivna djelovanja nisu još u potpunosti znanstveno utemeljena. (10)



S obzirom na iznesene činjenice o nealkoholnoj masnoj bolesti jetre, vidljivo je kako se radi o velikom javnozdravstvenom problemu u porastu. Postoje još mnoga pitanja na koja treba odgovoriti za razumijevanje patofiziologije i liječenja ove bolesti, što otvara vrata novim istraživanjima. Na osnovu dosadašnjih znanja, treba prepoznati pojedince s povećanim rizikom u populaciji te ih evaluirati na danas dostupne načine. Promocija zdravlja i zdravog života prvi je korak u prevenciji pretilosti, metaboličkog sindroma, NAFLD-a, ali i brojnih drugih kroničnih nezaraznih bolesti današnjice. (10)

## **2. SVRHA RADA**

Cilj ovog diplomskog rada bio je analizirati progresiju bolesti jetre u pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre u KBC-a Rijeka u periodu od 2013. do 2016.godine na osnovu praćenja elastografskih parametara, parametra steatoze (CAP) te parametra fibroze jetre (LSM).

1. Analizirati progresiju nealkoholne masne bolesti jetre kod bolesnika KBC-a Rijeka u periodu od 2013. do 2016. na osnovu elastografskog parametra steatoze (CAP).
2. Analizirati progresiju nealkoholne masne bolesti jetre kod bolesnika u KBC-u Rijeka u periodu od 2013.do 2016.godine na osnovu elastografskog parametra fibroze (LSM).

### 3. ISPITANICI I METODE

Ovom retrospektivnom analizom obuhvatili smo i analizirali 112 bolesnika s nealkoholnom masnom bolesti jetre koji su dolazili na ambulantne preglede Zavoda za gastroenterologiju te Zavoda za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega u KBC Rijeka u periodu od 2013. do 2016.godine.

Analizirani su samo bolesnike koji su ispunjavali uvjet dijagnoze nealkoholne masne bolesti jetre koju smo definirali vrijednostima CAP-a  $\geq 238 \text{ dB}\cdot\text{m}^{-1}$ , s ili bez detektirane fibroze jetre uz prethodno isključene sekundarne uzroke kronične bolesti jetre. Kako bi isključili sekundarne uzroke masne promjene jetre, služili smo se sljedećim isključnim kriterijima: anamnestički podatak konzumacije više od 20 g alkohola na dan, serološki dokazana hepatitis B kronična infekcija, serološki dokazana hepatitis C kronična infekcija, podatak o primjeni hepatotoksičnih lijekova u posljednjih 6 mjeseci, prethodno dokazane sljedeće bolesti: autoimuna bolest jetre, kolestatska i/ili metabolička bolest jetre, laboratorijski i klinički pokazatelji oštećenja metaboličke i sintetske funkcije jetre te anamnestički podatak maligne bolesti.

Kod svih bolesnika analizirali smo sljedeće laboratorijske podatke: krvna slika, bubrežne parametre (ureja, kreatinin), vrijednosti serumske glukoze, vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT, GGT), lipogram (ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliceridi) te urate, feritin i CRP. Sintetsku funkciju jetre analizirali smo preko vrijednosti protrombinskog vremena, serumskih albumina te bilirubina.

Navedeni laboratorijski nalazi su nalazi koji se rutinski prate kod bolesnika s kroničnim bolestima jetre koji dolaze na redovne kontrole u ambulante na Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju te Zavod za gastroenterologiju KBC-a Rijeka.

Osim navedenih laboratorijskih nalaza kao rutinskih nalaza ambulantnih pregleda pri evaluaciji kronične jetrene bolesti, standardno se provodi i probir na virusne (hepatitis B i C) te probir na autoimune bolesti jetre (primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis, autoimune hepatitis te sindrom preklapanja). Osim navedenih virusnih i autoimunih kroničnih bolesti jetre, standardna evaluacija uključuje i probir na metaboličke bolesti jetre ( Wilsonova bolest, hemokromatoza ).

U ovom radu za detekciju nealkoholne masne bolesti jetre služili smo se tranzijentnom elastografijom s CAP-om (Fibroscan®, Echosense, Pariz, Francuska). Uz pomoć tranzijetne elastografije dobili smo parametre fibroze i steatoze jetrenog parenhima koje smo koristili u procjeni fibroze i steatoze tkiva jetre. Za procjenu stupnja fibroze jetrenog parenhima koristili smo parametar „tvrdoće“ (engl. *stiffness*), dok smo za detekciju i gradiranje stupnja steatoze koristili parametar steatoze (CAP).

Steatozu jetrenog parenhima definirali smo vrijednostima  $CAP \geq 238 \text{ dB}\cdot\text{m}^{-1}$ , dok smo za definiranje fibroze koristili vrijednosti parametra jetrene tvrdoće  $> 7 \text{ kPa}$ .. Mjerenje je vršeno u području desnog jetrenog režnja uz pomoć sonde (M ili XL) kroz interkostalne prostore u srednjoj aksilarnoj liniji. Prilikom mjerenja svi bolesnici su se nalazili u jednakom položaju tj. u ležećem položaju s desnom rukom iza glave i desnom nogom položenom preko lijeve noge. Svakom bolesniku učinjeno je najmanje 10 mjerenja. Kao dio istraživanja uzeti su u obzir samo bolesnici s 10 uspješnih mjerenja. Kao uspjeh metode koristili smo omjer uspješnih i ukupnih mjerenja. Sve omjere  $< 60\%$  smatrane su neuspjelom pretragom. (11)

Dobivene vrijednosti steatoze (CAP) i fibroze (LSM) jetre kod istih bolesnika praćene su tijekom trogodišnjeg perioda.

Prema preporukama *International Diabetes Federation* (IDF) definirali smo metabolički sindrom te smo kod svih analiziranih bolesnika na temelju anamneze te kliničkih i dijagnostičkih pokazatelja evidentirali komponente metaboličkog sindroma.

Prema IDF-u metabolički sindrom se definira ukoliko kod bolesnika postoji prisutnost barem tri od svih dalje navedenih metaboličkih poremećaja: krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg ili korištenje antihipertenzivnog lijeka, ranije dijagnosticirana šećerna bolest tip II, upotreba hipoglikemika ili vrijednosti glukoze na tašte 5,6-6,9 mmol/L, vrijednosti triglicerada  $> 1,7$  mmol/L i/ili HDL kolesterol  $< 1,04$  mmol/L u muškaraca  $< 1,29$  mmol/L u žena, upotreba hipolipemika ili opseg struka  $> 94$  cm u muškaraca i  $> 80$  cm u žena. (12)

Prikupljene i obrađene podatke 112 bolesnika prikazali smo deskriptivnim statističkim metodama. Odgovarajuće metode bile su: aritmetička sredina uz standardnu devijaciju za numeričke vrijednosti s normalnom raspodjelom tj. medijanom te prvom i trećom kvartilom za numeričke vrijednosti s nenormalnom raspodjelom. Između dvije nezavisne skupine u svrhu testiranja značajnosti razlike koristili smo Studentov t-test.

Za testiranje statističke značajnosti razlika koristili smo Studentov t-test te Wilcoxonov test. Studentov t-test koristili smo pri testiranju dviju nezavisnih skupina, dok smo Wilcoxonov test koristili za testiranje dviju zavisnih skupina. Pri usporedbi grupa s kategoričkim varijablama služili smo se  $\chi^2$  test.

ANOVA test za dvosmjernu analizu varijance koristili smo u svrhu testiranja statističke značajnosti razlika između više nezavisnih skupina. Statistički značajan rezultat definirali smo s vrijednostima  $P < 0,05$ , dok smo statističku obradu primjenili programski paket MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgija).

## 4.REZULTATI

Analizirali smo 112 bolesnika s dijagnozom NAFLD-a. Demografske karakteristike ispitanika prikazane su u tablici 1. Prosječna dob bila je  $64,2 \pm 12,8$ , bilo je 45,5% žena. Analizirajući komponente metaboličkog sindroma, kao što je vidljivo, velik broj ispitanika imao je dislipidemiju (79,5%) i arterijsku hipertenziju, njih 84,8%.

Tablica 1. Demografske karakteristike bolesnika

|                               |                  |
|-------------------------------|------------------|
| Dob, godine $\pm$ SD          | 64,2 $\pm$ 12,8  |
| Spol, ženski, n(%)            | 51 (45,5%)       |
| T2DM, n(%)                    | 46 (41,1%)       |
| Arterijska hipertenzija, n(%) | 95 (84,8%)       |
| Dislipidemija, n(%)           | 89 (79,5%)       |
| Tjelesna težina (kg)          | 86 $\pm$ 7       |
| Opseg struka (cm)             | 103,3 $\pm$ 11,8 |
| Opseg bokova (cm)             | 108,3 $\pm$ 9,2  |
| Opseg nadlaktice (cm)         | 31,1 $\pm$ 3,5   |

\*SD=standardna devijacija; T2DM=šećerna bolest tip II;

Analizirajući početne elastografske parametre vidjeli smo da su prosječne vrijednosti CAP-a bile visoke;  $276 \pm 19,8$  db/m. Prosječne vrijednosti LSM-a bile su  $5,4 \pm 1,9$  kPa. U velikog broja bolesnika korištena je XL sonda, i to za bolesnika s indeksom tjelesne mase većim od  $30 \text{ kg/m}^2$ , tablica 2.

Tablica 2 Početni elastografske karakteristike

|                |                |
|----------------|----------------|
| M-sonda, n(%)  | 65 (58%)       |
| XL sonda, n(%) | 47 (42%)       |
| CAP (db/m)     | $276 \pm 19,8$ |
| LSM (kPa)      | 1,3514         |

*CAP= Controlled attenuation parameter; LSM= liver stiffness measurements*

U tablici 3 navedene su početne laboratorijske karakteristike naših ispitanika.

Tablica 3 Početne laboratorijske karakteristike

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| AST (IU/ml)                  | 25±20,1   |
| ALT (IU/ml)                  | 29±24,6   |
| GGT (IU/ml)                  | 52,9±81,9 |
| Kolesterol (ukupni) (mmol/L) | 5,1±1,3   |
| HDL-kolesterol (mmol/L)      | 1,5±0,5   |
| LDL-kolesterol (mmol/L)      | 3±1,1     |
| Trigliceridi (mmol/L)        | 1,6±0,8   |
| Glukoza (mmol/L)             | 6,7±2,4   |
| CRP (mg/dl)                  | 3,5±5,5   |
| Urati (mmol/L)               | 371±114,1 |

\*AST= *aspartat aminotransferaza*; ALT= *alanin aminotransferaza*; GGT= *γ-glutamiltransferaza*; HDL kolesterol= *high-density lipoprotein*; LDL kolesterol= *low-density lipoprotein*; CRP= *C-reaktivni protein*



U sljedećem koraku analizirali smo promjene elastografskih parametara (CAP i LSM) tijekom perioda od 24 mjeseca, tablica 4a i 4 b.

Tablica 4a Vrijednosti CAP-a kroz period praćenja od 24 mjesca

| Vrijeme   | CAP db/m                    |
|-----------|-----------------------------|
| 0 mjesec  | 276 (95% CI 264,9 - 287,5)  |
| 12 mjesec | 280,54 (95% CI 270,5-290,6) |
| 24 mjesec | 304,61 (95% CI 295,7-313,5) |
| p (ANOVA) | <0,0001                     |

\*CAP = *Controlled attenuation parameter*

Kao što je vidljivo u tablici 4a postoji statistički značajan trend porasta CAP-a tijekom perioda praćenja od 24 mjeseca.

Tablica 4b Vrijednosti LSM kroz period praćenja od 24 mjesca

| Vrijeme   | LSM (kPa)            |
|-----------|----------------------|
| 0 mjesec  | 6,3 (95% CI 4,9-7,7) |
| 12 mjesec | 5,9 (95% CI 5,3-6,6) |
| 24 mjesec | 5,9 (95% CI 5-6,8)   |
| p (ANOVA) | NS                   |

\*LSM= *liver stiffnes measuremets*

Nije bilo značajne progresije LSM-a tijekom perioda praćenja, tablica 4b.

U sljedećem koraku analizirali smo promjene dva najznačajnija jetrena enzima (ALT i GGT) u kontekstu NAFLD-a, tablica 5a i 5b.

Tablica 5a Vrijednosti ALT-a kroz period praćenja od 24 mjesca

| Vrijeme   | ALT (IU/ml)              |
|-----------|--------------------------|
| 0 mjesec  | 28,5 (95% CI 23,8-33,4)  |
| 12 mjesec | 27,1 (95% CI 22,02-32,3) |
| 24 mjesec | 27,7 (95% CI 23,3-32,2)  |
| p (ANOVA) | NS                       |

\*AST= *alanin aminotransferaza*

Nije bilo značajne promjene u vrijednostima ALT-a tijekom perioda praćenja, tablica 5a.

Tablica 5b Vrijednosti GGT-a kroz period praćenja od 24 mjesca

| Vrijeme   | GGT (IU/ml)              |
|-----------|--------------------------|
| 0 mjesec  | 51,2 (95% CI 35,5-66,9)  |
| 12 mjesec | 46,3 (95% CI 32,1- 60,5) |
| 24 mjesec | 50 (95% CI 35,8 - 63,8)  |
| p (ANOVA) | NS                       |

\*GGT=  $\gamma$ -glutamiltransferaza

Nije bilo značajne promjene u vrijednostima GGT-a tijekom perioda praćenja, tablica 5b.

## 5.RASPRAVA

Nealkoholna masna bolest jetre, uz pretilost i metabolički sindrom, predstavlja veliki javnozdravstveni problem današnjice. Iako se nekada smatrala bezopasnim stanjem, danas je dobro poznat njezina ozbiljnost te se smatra vodećom kroničnom bolesti jetre. Nealkoholna masna bolest jetre zapravo nije jedna bolest, nego obuhvaća niz bolesti jetre progresivnog tijeka koji se kreću od nealkoholne masne promjene jetre , preko nealkoholni steatohepatitis, do fibroze koja može voditi do ciroze i dalje do HCC-a. (1)

Procjenjuje se da će do 2030.godine NAFLD biti glavni uzrok transplantacije jetre, a budući da je danas poznato kako se HCC u 50% slučajeva razvija već iz samo masno promijenjene jetre, samtra se da će u skoroj budućnosti upravo NAFLD biti jedan od glavnih uzroka razvoja HCC-a. (1,2,13)

Kao odraz modernog načina života, porast incidencije i prevalencije debljine i metaboličkog sindroma veže i porast prevalencije nealkoholne masne bolesti jetre. S druge strane, brojna istraživanja govore kako NAFLD nije samo bolest ograničena na jetru, nego ima brojne izvanjetrene manifestacije. Zbog svega navedenog NAFLD danas postaje predmet velikog interesa ne samo gastroenterologa, nego i liječnika drugih specijalizacija. Kako se radi o progresivnoj bolesti, rano otkrivanje ove bolesti te motivacija bolesnika na promjenu životnih navika i stila uvelike može smanjiti progresiju u teže oblike. Danas ne postoji jasno definirani mehanizam praćenja NAFLD-a, iako se nastojalo izraditi panele kliničkih i laboratorijskih pokazatelja koji bi mogli poslužiti u praćenju ovih bolesnika. Primjer takvog panela je Fibroza Bodovni Sustav NAFLD (engl.*NAFLD Fibrosis Score*). (13)

Ovim istraživanjem nastojali smo vidjeti progresiju NAFLD kod bolesnika koji dolaze na redovne ambulantne kontrole Zavoda za gastroenterologiju i Zavoda za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega u KBC-u Rijeka.

Rutinske pretrage ambulantnih bolesnika s kroničnom bolesti jetre obuhvaćaju laboratorijske pretrage (krvna slika, bubrežni parametri, serumska glukoza, jetreni enzimi, lipogram, urate, feritin i CRP) te probir na virus hepatitisa B i C, jednako kao i na autoimune i metaboličke bolesti jetre. Isključivanjem svih drugih uzroka masne promjene jetre, došli smo do 112 bolesnika koji su zadovoljili dijagnozu NAFLD-a. Kao kriterij za dijagnozu NAFLD-a koristili smo parametre steatoze jetre dobivene tranzijentnom elastografijom s CAP-om (Fibroscan®, Echosens, Pariz, Francuska). Steatozu jetrenog parenhima definirali smo vrijednostima CAP-a  $CAP \geq 238 \text{ dB}\cdot\text{m}^{-1}$ . Od 112 ispitanika, 51 ispitanika činile su žene (45,5%). Prosječna dob ispitanika bila je  $64,2 \text{ godine} \pm 12,8$ . Kako je već spomenuto, NAFLD je usko povezan s metaboličkim sindromom i svim njegovim komponentama, pa tako se i u ovom istraživanju analizirajući komponente metaboličkog sindroma pokazalo da je veliki dio ispitanika imao prisutne komponente metaboličkog sindroma, i to u zastupljene u sljedećem postotku: dislipidemiju (79,5%) te arterijsku hipertenziju (84,8%). Prosječan opseg struka naših ispitanika bio je  $103,3 \pm 11,8$  dok je šećernu bolest tipa II imalo 46 ispitanika (41,1%).

Bolesnici su praćeni kroz tri godine; početnim mjerenjem, mjerenjem nakon 12 mjeseci te mjerenjem nakon 24 mjeseca. Svakom ispitaniku učinjeno je mjerenje tranzijentnom elastografijom s CAP-om, analiza krvi te antropometrijska mjerenja. Analizom početnih elastografskih parametara dobivena prosječna vrijednost CAP-a bila je visoka i iznosila je  $276 \pm 19,8 \text{ dB}\cdot\text{m}^{-1}$ . Početna, prosječna vrijednost parametra tvrdoće (LSM) iznosile su  $5,4 \pm 1,9 \text{ kPa}$ . Početne mjere parametra steatoze uspoređene su s mjerama CAP-a nakon 12 mjeseci u istih ispitanika i tada su iznosile  $280,54 \text{ dB}\cdot\text{m}^{-1}$ . Nakon 24 mjeseca vrijednosti CAP-a su iznosile  $304,61 \text{ dB}\cdot\text{m}^{-1}$ ,  $p(\text{ANOVA}) < 0,0001$ . Na taj je način utvrđen statistički značajan trend porasta CAP-a tijekom trogodišnjeg praćenja, odnosno tijekom perioda od 24 mjeseca.

Ista mjerenja provedena su i na parametru tvrdoće jetre, LSM. Početne, prosječne mjere LSM-a iznosile su 6,3 kPa, nakon 12 mjeseci 5,9 kPa te nakon 24 mjeseca 5,9 kPa, čime nije utvrđena značajna progresija LSM-a kod istih ispitanika u periodu praćenja. Osim antropometrijskih mjere, analize komponenti metaboličkog sindroma i vrijednosti parametara steatoze i fibroze jetre dobivenih tranzijentnom elastografijom s CAP-om, analizirali smo i promjene dva najznačajnija jetrena enzima (ALT i GGT) u kontekstu NAFLD-a kroz jednak period praćenja. U ovom istraživanju nije bilo značajnih promjena u vrijednostima ALT-a i GGT-a od početnog mjerenja, mjerenja nakon 12 mjeseci te nakon 24 mjeseca.

Iz svega navedenog, a što je potvrđeno i brojnim drugim istraživanjima, možemo vidjeti kako se progresija vrijednosti CAP-a kao parametra steatoze jetrenog parenhima kroz vrijeme značajno povećava. Za druge parametre kao što su LSM i jetreni enzimi u ovom istraživanju nismo dobili značajnu progresiju što možemo objasniti malim brojem ispitanika i kratkim vremenom praćenja u našem istraživanju. Istraživanja kroz duži vremenski period pokazuju statističku značajnost alteriranih jetrenih enzima s progresijom fibroze. Osim toga, dokazano je kako NAFLD putem oslobađanja upalnih medijatora uvelike pogoršava inzulinsku rezistenciju te time doprinosi razvoju kronične bubrežne bolesti. (13,14)

U velikoj meta-analizi koja je obuhvatila više od 400 ispitanika pokazalo se kako je FPR (engl. *fibrosis progression rate*) odnosno godišnja stopa progresije fibroze kod pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre i nealkoholnim steatohepatitisom iznosila 0,07:0,14. Drugim riječima, kako bi došlo do progresije jetrenog oštećenja, ovim istraživanjem pokazalo se kako je potrebno 14,3 godine za nealkoholnu masnu jetru te 7,1 godinu za nealkoholni steatohepatitis. Stoga ne čudi da kroz naše trogodišnje praćenje nije ustanovljena značajna progresija LSM-a. (14)

S druge strane, brojni autori naglašavaju važnost praćenja jetrenih enzima. Neki navode omjer AST-a i ALT-a, dok drugi smatraju kako je GGT puno bolji odraz jetrene steatoze. Osim toga, dokazano je da su povišene vrijednosti AST-a u dobroj su korelaciji s povećanim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja. S druge strane, treba imati na umu da su prema literaturi vrijednosti jetrenih transaminaza u više od 50% bolesnika s NAFLD-om ipak unutar granica referentnih vrijednosti, a točan razlog zašto su kod nekih bolesnika jače, a kod drugih slabije alterirani još uvijek nije do kraja razjašnjen. (13,15)

## 6.ZAKLJUČAK

Kroz trogodišnje praćenje bolesnika s nealkoholnom masnom bolesti jetre u KBC-a Rijeka u periodu od 2013. do 2016.godine ustanovili smo postojanje tendencija progresije steatoze kroz trogodišnji vremenski period. Tranzijentna elastografija s CAP i sam CAP bi mogao poslužiti za praćenje progresije nealkoholne masne bolesti jetre. Kako se radilo o kratkom vremenu praćenja i manjem broju ispitanika, nismo dobili statistički značajne promjene parametra tvrdoće jetre te alteriranih jetrenih enzima. Dodato ograničenje jest to što više od 50% bolesnika s NAFLD-om ima jetrene enzime unutar granica referentnih vrijednosti. No, obzirom da se kroz već kraći vremenski period pomoću parametra steatoze može vidjeti tendencija progresije steatoze, CAP bi mogao biti prvi korak u praćenju nealkoholne masne bolesti jetre.



## 7.SAŽETAK

Uvod: Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*; NAFLD) je kronična parenhimatozna bolest jetre usko vezana uz pretilost i metabolički sindrom. NAFLD zapravo predstavlja široki spektar bolesti jetre progresivnog tijeka . Danas se smatra vodećom kroničnom bolešću jetre te vodećim uzrokom alteriranih jetrenih enzima. (1,2)

Cilj: Analizirati progresiju bolesti jetre u pacijenata s NAFLD-om u KBC-a Rijeka u periodu od 2013. do 2016.godine na osnovu praćenja elastografskih parametara, parametra steatoze (CAP) te parametra fibroze jetre (LSM).

Ispitanici i metode: Ovom retrospektivnom analizom obuhvatili smo i analizirali 112 bolesnika s nealkoholnom masnom bolesti jetre. Za detekciju nealkoholne masne bolesti jetre služili smo se tranzijentnom elastografijom s CAP-om (Fibroscan®, Echosense, Pariz, Francuska).

Rezultati: Analizom početnih elastografskih parametara te istih parametara nakon 12 i 24 mjeseca utvrdili smo postojanje statistički značajanog tranda porasta CAP-a tijekom perioda praćenja od 24 mjeseca, dok statistički značajne progresije LSM-a nije bilo tijekom istog perioda praćenja. Također, analizirali smo promjene dva najznačajnija jetrena enzima (ALT i GGT) u kontekstu NAFLD-a. Nije bilo značajne promjene u vrijednostima ALT-a i GGT-a tijekom perioda praćenja.

Zaključak: Kroz trogodišnje praćenje bolesnika s NAFLD-om ustanovili smo tendencija progresije steatoze kroz isti period. Kako se radilo o kratkom vremenu praćenja i manjem broju ispitanika, nismo dobili statistički značajne promjene parametra tvrdoće jetre kao ni progresiju jetrenih enzima. No, obzirom da se kroz već kraći vremenski period pomoću CAP-a može vidjeti tendencija progresije steatoze, CAP bi mogao biti prvi korak u praćenju NAFLD-a.

## 8.SUMMARY

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic parenchymal liver disease closely related to obesity and metabolic syndrome. Today NAFLD is considered to be the leading chronic liver disease and the leading cause of altered liver enzymes. (1,2)

Aim: To analyze the progression of the disease in patients with NAFLD in Clinical Hospital Centar Rijeka from 2013 to 2016 by evaluation of elastography parameters, CAP and LSM.

Subjects and Methods: This retrospective analysis included and analyzed 112 patients with NAFLD. For the detection of non-alcoholic fatty liver disease, we used transient elastography with CAP (Fibroscan®, Echosense, Paris, France).

Results: By the analysis of initial elastographic parameters and the same parameters after 12 and 24 months we determined the existence of a statistically significant CAP growth rate over the 24 months follow-up period, while statistically significant LSM progression was not observed during the same period. We also analyzed the two most significant liver enzymes (ALT and GGT) in the context of NAFLD. There was no significant change in ALT and GGT values.

Conclusion: Through the three-year follow-up of patients with NAFLD, we have found a tendency for steatosis progression over the same period. Due to a short time of monitoring and a small number of patients, we did not get statistically significant changes in LSM as well as progression of liver enzymes. However, since CAP can be seen through a short period of time with a tendency to steatosis progression, the CAP could be the first step in monitoring NAFLD.

## 9. LITERATURA

1. Milić S, Lulić D, Mikolašević I: Debljina i masna jetra, uloga vitamina D, *Medicus* 2018;27(1):29-32.
2. Štimac D, Turk T: Debljina i redukcijska dijeta, *Medicus* 2008;17(1): 81-85.
3. Ortner Hadžiabdić M: Metabolički sindrom, *Medicus* 2015,24(1):191-203.
4. Mikolašević I, Orlić L, Štimac D, Mavrinac V, Ferenčić A, Rundić A, Babić V, Milić S. Nealkoholna masna bolest jetre-multisistemska bolest. *Liječnički vjesnik* 2016;138:353-358.
5. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multsystem disease. *Journal Of Hepatology* 2015;62:47-64.
6. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina. Četvrto izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008.*
7. Mikolašević I, Milić S, Orlić L, Stimac D, Franjic N, Targher G: Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabplic syndrome, *Journal of Diabetes and its Complications* 2016;30(7);1347-1353.
8. T. Zavidčić, Đ. Lovrinić. Tranzijentna elastograiija - budućnost dijagnostike oštećenja jetre ili samo pokušaj? *Acta Med Croatica* 2015;69:381-388.
9. Brener S: Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis, *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015; 15(18):1–45.
10. Mikolašević I, Milić S, Orlić L, Stanić M, Štimac D, Mavrinac V, Vlahović-Palčevski V: Liječenje nealkoholne masne bolesti jetre, *medicina fluminensis* 2016,52(2),157-164.

11. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36:1825-1835.
12. Kursat G, Fahri B, Vedia G, Ahmet K, Ozgür D, Tevfik S, Derya, Ramazan C, Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults, *Arch Med Sci*, 2013; 9(2): 243–253.
13. Bukmir L, Smokrović H, Diminić-Lisica I, Ljubotina A, Popović B, Nealkoholna masna bolest jetre, *Acta Med Croatica*, 69 (2015) 305-310.
14. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-54.
15. Amstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *Gastroenterology* 2012; 56: 234-240.

## 10. ŽIVOTOPIS

Tajana Stevanović rođena je 26.lipnja,1993.godine u Slavonskom Brodu gdje završava Osnovnu školu Bogoslava Šuleka te Klasičnu gimnaziju fra Marijana Lanosovića s pravom javnosti. Tijekom osnovne i srednje škole sudjeluje u volonterskim i natjecateljskim aktivnostima Prve pomoći u sklopu Gradskog društva Crveni križ Slavonski Brod kao i u drugim volonterskim aktivnostima iste organizacije. 2012.godine upisuje Studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci od kada je aktivni član studentskih udruga Croomsic, FOSS te Kluba 25 Gradskog društva Crveni križ Rijeka. Kroz četiri akademske godine (od 2014. do 2018) obavlja dužnosti demonstratora na Zavodu za histologiju i embriologiju. 2015.godine odrađuje studentsku razmjenu u trajanju od mjesec dana na Odjelu za kirurgiju glave i vrata, Surakarta, Indonezija, 2017. na Odjelu za transplantaciju jetre, Varšava, Poljska te 2018.godine na Zavod za hitnu medicinu, Lisabon,Portugal. Od 2016.godine aktivno i pasivno sudjeluje na studentskim kongresima, a 2018. postaje ambasador studentskog kongresa u Sarajevu, SaMED 2019. 2017. i 2018. godine u sklopu tima Solucija osvaja prvo mjesto na study case natjecanju Realizator. 2018.završava Tečaj psihologije laganja. U akademskoj godini 2017./2018.pod mentorstvom doc.dr.sc.Ivane Mikolašević dr.med. priključuje se projektu probira na hepatitis C u Primorsko-Goranskoj i Istarskoj županiji. Aktivno govori engleski, a pasivno se služi njemčkim jezikom.