

# Nealkoholna masna bolest jetre i komplikacije šećerne bolesti tipa 2 - retrospektivna analiza

---

Međimurec, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:583385>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIMPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marko Međimurec

**NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE I KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE**

**BOLESTI TIP A II – RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIMPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marko Međimurec

**NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE I KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE**

**BOLESTI TIP A II – RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

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

Diplomski rad je ocijenjen dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.
2. Prof. dr. sc. Dražen Kovač, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

Rad sadrži 43 stranice, 6 tablica i 40 literarnih navoda.

## Zahvala

*Zahvaljujem se mentorici, doc. dr. sc. Ivani Mikolašević na strpljenju, izdvojenom vremenu i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala svim prijateljima na nesebičnoj pomoći, motivaciji, druženjima i što ste učinili studentske dane nezaboravnima.*

*Najveća zahvala ide mojoj obitelji, mami, tati i bratu, na bezuvjetnoj podršci i ljubavi, savjetima, vjeri u mene. Bili ste moj najveći oslonac i na tome vam beskrajno hvala.*

## Popis kratica i akronima

ACE- i – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

AFLD – alkoholna masna bolest jetre

AKS – akutni koronarni sindrom

ALT – alanin aminotransferaza

APRI – *AST to platelet ratio indeks*

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

AST – aspartat aminotransferaza

BMI – indeks tjelesne mase

CAP – kontrolirani atenuacijski parametar

CLD – *chronic liver disease*

CKD – *chronic kidney disease*

CRP – C- reaktivni protein

DPP-4 – dipeptidil peptidaza- 4

eGFR- procijenjena glomerularna filtracija

GGT – gama glutamil transferaza

GLP-1 – glukagonu sličan peptid- 1

HCC – hepatocelularni karcinom

HDL – lipoproteini visoke gustoće

IM – infarkt miokarda

IQR – interkvartilni raspon

KBB – kronična bubrežna bolest

KBS – koronarna bolest srca

LDL – lipoproteini niske gustoće

LSM – mjera tvrdoće jetre

M - muškarci

MetS – metabolički sindrom

NAFL – nealkoholna masna jetra

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre

NASH – nealkoholni steatohepatitis

NFS – *NAFLD fibrosis score*

OGTT – oralni test opterećenja glukozom

PPAR- $\gamma$  – gama receptor aktiviran peroksisomskim proliferatorom

PAB – periferna bolest arterija

PT – protrombinsko vrijeme

SGLT-2 - kotransporter natrij glukoza- 2

T2DM – šećerna bolest tip 2

TE – tranzijentna elastografija

TG - trigliceridi

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TNF-  $\alpha$  – faktor tumorske nekroze-  $\alpha$

TRL – *Toll- like receptor*

VGEF – A – vaskularni čimbenik rasta A

WC – opseg trbuha

Ž - žene



## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
1.1. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) .....	1
1.1.1. Stupnjevi NAFLD-a .....	2
1.1.2. Epidemiologija .....	3
1.1.3. Patogenenza .....	3
1.1.4. NAFLD – multisistemska bolest .....	4
1.1.5. Klinička slika .....	5
1.1.6. Dijagnoza .....	6
1.1.7. Tranzijentna elastografija – Fibroscan ® .....	7
1.1.8. Liječenje .....	8
1.2. Šećerna bolest tip 2 (T2DM) .....	9
1.2.1. Epidemiologija .....	9
1.2.2. Patogeneza metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tip 2 .....	10
1.2.3. Kronične komplikacije šećerne bolesti .....	11
1.2.4. Klinička slika .....	13
1.2.5. Dijagnoza .....	14
1.2.6. Liječenje .....	16
1.3. Povezanost NAFLD-a i T2DM .....	18
2. Svrha rada .....	19
3. Ispitanici i postupci .....	19
4. Rezultati .....	22
5. Rasprava .....	31
6. Zaključak .....	35
7. Sažetak .....	36
8. Summary .....	37
9. Literatura .....	38
10. Životopis .....	43

## **1. UVOD**

Moderni, sjedilački način života, konzumacija prerađene, visoko-kalorične hrane dovela je, unatrag nekoliko desetljeća, do porasta boja osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilosti za 27.5 %, u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. (1) U skladu s porastom pretilosti, kao jednim od ključnih čimbenika koji pridonosi razvoju kroničnih bolesti, vidimo porast u prevalenciji metaboličkog sindroma (MetS), šećerne bolesti tip II (T2DM) i nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD). (2)

### **1.1. NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE**

Nealkoholna masna bolest jetre, engleskog izraza "non-alcoholic fatty liver disease" ili "NAFLD", najčešća je kronična bolest jetre u razvijenim zemljama svijeta. (3) Porast broja osoba s prekomjernom tjelesnom težinom prati porast u incidenciji NAFLD-a, koji se smatra jetrenom manifestacijom metaboličkog sindroma (MetS). (4) Kao što i ime ukazuje, radi se o masnoj promjeni jetre kod osoba ne konzumiraju alkohol ili konzumiraju male količine alkohola, za razliku od alkoholne masne bolesti jetre, "AFLD" ili engleski "alcoholic fatty liver disease". Za muškarce granična vrijednost konzumacije alkohola, koja bi osobu svrstala u NAFLD kategoriju, je unos manji od 20 g alkohola, a za žene 10 g alkohola na dan. Također, bitno je kod pacijenata isključiti i sekundarne uzroke masne promjene jetre, primjerice korištenje kortikosteroida, metotreksata ili amiodarona, virusne hepatitise, autoimune bolesti, te nasljedne metaboličke bolesti. (5)

### 1.1.1. Stupnjevi NAFLD-a

NAFLD je pojam koji se koristi za cijeli spektar poremećaja, od masne promjene (steatoze) jetre preko upale do razvoja fibroze i pojave hepatocelularnog karcinoma (HCC). Prvi stupanj NAFLD-a je nealkoholna masna jetra, "NAFL" ili "non-alcoholic fatty liver" kod kojeg nalazimo nakupljanje masti u jetri, s udjelom masti u jetrenom parenhimu većim od 5%. Ovo stanje najčešće je udruženo da ostalim sastavnicama metaboličkog sindroma: pretilosti, hipertenzijom, dislipidemijom i šećernom bolesti tip 2 (T2DM). (6) NAFL se donedavno smatrao benignim stanjem s malim rizikom za razvoj ozbiljnije bolesti, međutim studije su pokazale da NAFL prelazi u teže stupnjeve češće nego što se prethodno smatralo. (5) Sljedeći stupanj je nealkoholni steatohepatitis, "NASH" ili "non-alcoholic steatohepatitis". Njegova obilježja su histološke promjene hepatocita s baloniranjem, upalom i fibrozom jetrenog parenhima koja može ali i ne mora biti prisutna. NASH je povezan s većim rizikom progresije u cirozu jetre i razvojem hepatocelularnog karcinoma (HCC). (8) Uništavanje hepatocita, molekule koje izlučuje visceralno masno tkivo te intestinalni patogeni stimuliraju održavanje upale i fibrinogenezu preko aktivacije Kupfferovih stanica u jetri, koji pak citokinima privlače monocite i leukocite iz cirkulacije. Ovi procesi u konačnici aktiviraju jetrene stielatne stanice (HCSs), koje pretjerano sintetiziraju i talože ekstracelularni matriks i dovode do pojave ciroze. (9) Slično cirozi kao posljedici ostalih bolesti jetre, ciroza uzrokovana NAFLD-om povećava rizik za razvoj primarnih karcinom jetre. (7) Ako se razvije ciroza kao posljedica NAFLD-a, godišnji rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma je 3%. Nadalje, istraživanja su pokazala da NAFLD pacijenti bez razvijene ciroze mogu razviti hepatocelularni karcinom i intrahepatični kolangiokarcinom. (9)

### 1.1.2. Epidemiologija NAFLD-a

NAFLD je najčešća kronična bolest jetre (CLD, engl. chronic liver disease) u svijetu. (10) Zastupljenost u populaciji varira s obzirom na promatrano geografsko područje. Najniža je u Africi s 13.48%, a najzastupljenija na području Južne Amerike s 30.45% i zemalja Srednjeg istoka s 31.79%. Prevalencija na području Europe iznosi 23.71%. (11)

Prevalencija NAFLD-a kreće se od 17% do 33 % kod osoba s normalnom tjelesnom težinom, dok u pacijenata koju boluju od najčešćih kroničnih bolesti učestalost značajno raste. Kod bolesnika s hipertenzijom iznosi 39% - 68%, hiperlipidemijom oko 70%, T2DM 23% - 44%, pretilošću 51% - 82% i metaboličkim sindromom 40% - 68%. (4)

Višegodišnje studije pokazale su tendenciju progresije fibroze za 41% u pacijenata koji su imali dijagnosticiran NAFLD na početku istraživanja. (11) Procjenjuje se da će NAFLD i NASH progredirati u cirozu tijekom 28 do 57 godina. (10) Pacijenti s NASH-om imaju veći rizik za razvoj HCC-a s prevalencijom od 5.23 slučaja godišnje na 1 000 oboljelih od NAFLD pacijenata kod kojih ona iznosi 0.44 na 1,000 osoba godišnje. (11) Smatra se da će NAFLD do 2030. godine biti najčešća indikacija za transplantaciju jetre. (12)

### 1.1.3. Patogeneza

Točan mehanizam patogeneze i progresije NAFLD-a još nije u potpunosti razjašnjen. Teorija "dva udarca" (*two hit theory*), upotpunjena je teorijom "više udarcima" (*multi-hit theory*) kojom se nastoje objasniti utjecaj, ne samo jednog faktora, inzulinske rezistencija, na procese u jetri već i drugi metaboličkih događanja i poremećaja istovremeno. (13)

Najjasniji patogenetski mehanizmi odnose se na steatozu jetre. Ona se javlja kada sinteza triglicerida (prekomjernim unosom ili de novo lipogenezom) nadmaši iskorištavanje (razgradnju) dovodeći do nakupljanja triglicerida u jetri. Pretilost nadalje povećava nakupljanje

triglicerida u jetri mijenjajući crijevnu mikrobiotu i propusnost crijevne barijere te povećava energetske apsorpcije. Tako smanjena funkcija crijevne barijere izlaže jetru produktima iz crijeva, što potiče hepatocite na stvaranje upalnih čimbenika koji inhibiraju djelovanje inzulina. (13) Masno tkivo pojačano proizvodi citokine (adipokine) koji također smanjuju osjetljivost tkiva na inzulin i dovodi do inzulinske rezistencije. Inzulinska rezistencija potiče hiperglikemiju, koja tjera gušteraču na pojačano lučenje inzulina kako bi se održala normoglikemija. Hiperinzulinemija također potiče apsorpciju lipida, sintezu i skladištenje masti. Rezultat ovih događanja je masna jetra (steatoza). (13,14)

Sami trigliceridi nisu toksični za jetru. Međutim međuproducti u sintezi (npr. masne kiseline, diacilgliceroli) i nusproducti metabolizma (slobodni kisikovi radikali) mogu dovesti do oštećenja hepatocita i lipotoksičnosti. Lipotoksičnost potiče stvaranje upalnih citokina i hormona koji ometaju normalnu funkciju hepatocita i povećavaju smrt hepatocita. Umirući hepatociti otpuštaju čimbenike kojima je cilj regeneracija. Taj proces potiče aktivaciju ostalih stanica u jetri, poput miofibroblasta i progenitornih stanica, koje su zadužene za stvaranje i razgradnju matriksa, remodeliranje krvnih žila, nadomještanje hepatocita, ali i privlačenje upalnih stanica koje različitim faktorima potiču oštećenje i regeneraciju jetre. Trajanje i jačina lipotoksičnosti uvjetuje intenzitet i trajanje popravka. Kao rezultat lipotoksičnosti, s jedne, i procesa cijeljenja, s druge strane nalazimo morfološke karakteristike koje su obilježje NASH-a. (9)

Ciroza je rezultat ponavljajućih ozljeda jetre i pokušaja regeneracije te rezultira nakupljanjem fibroblasta, fibroznog matriksa, abnormalnih krvnih žila, umjesto zdravog jetrenog parenhima. Hepatocelularni karcinom nastaje kada maligno promijenjena stanica "pobjegne" mehanizmima kontrole proliferacije i diferencijacije hepatocita. (13)

#### **1.1.4. NAFLD - multisistemska bolest**

NAFLD se smatra jeternom manifestacijom metaboličkog sindroma i najčešće je udružen s njegovim ostalim sastavnicama: šećernom bolesti tip 2, hipertenzijom, dislipidemijom, pretilosti. Bolest nije ograničeno isključivo na jetru, već se smatra da je i uzrok sve većeg broja ekstrahepatičnih manifestacija zbog čega bi ovu bolest trebalo tretirati kao multisitemsku. Istraživanja su pokazala da je NAFLD rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kronične bubrežne bolesti (KBB), šećerne bolesti tip 2, kolorektalnog karcinoma i psorijaze. Ovome u prilog ide i činjenica da je su vodeći uzroci smrtnosti kod pacijenata sa NAFLD-om kardiovaskularni incidenti (infarkt miokarda i moždanu dar) te tumori, dok je tek na trećem mjestu bolest jetre uzrokovana NAFLD-om. (12,15)

#### **1.1.5. Klinička slika**

Većina pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre je asimptomatska. U manjeg broja pacijenata javljaju se nespecifični simptomi poput umora, malaksalosti, nelagode u gornjem desnom kvadrantu abdomena.(16) NAFLD se može otkriti slučajno tijekom sistematskih pregleda, zbog povišenog nalaza jetrenih enzima, ultrazvukom abdomena ili ciljano kod pretilih, osoba s metaboličkim sindromom, kroničnim umorom, opstruktivnom apnejom u snu. Većina ovih bolesnika je pretila (BMI>25) ili ima centralni adipozitet i povećani opseg trbuha. (16)

Bolest može ostati asimptomatska čak i u ranim stadijima fibroze jetre. Kod pacijenata s izraženom fibrozom i cirozom javljaju se simptomi portalne hipertenzije i jetrene disfunkcije te razvijaju simptome jetrene dekompenzacije (ascites, splenomegalija, poremećaj koagulacije, žutica, jetrena encefalopatija...). (16)

### 1.1.6. Dijagnoza

Dijagnoza NAFLD-a je isključna, a u dijagnostičkom algoritmu koristimo se kombinacijom anamnestičkih podataka, poremećaja biokemijskih parametara, nalazom slikovnih metoda i patohistoloških promjena. (16) U prvom koraku ključno je kvantificirati količinu konzumiranih alkoholnih pića, s obzirom da je to kriterij kojim razlikujemo alkoholnu i nealkoholnu masnu bolest jetre. Za muškarce dnevna količina konzumiranog alkohola ne smije prelaziti 20 g, a kod žena 10 g alkohola. U sljedećim koracima potrebno je potvrditi steatozu jetre nekom od slikovnih metoda i isključiti prisutnost kronične bolesti jetre (npr. virusnih hepatitisa, hemokromatoze, autoimunog hepatitisa), korištenje lijekova (kortikosteroida, amiodarona, metotreksata, tetraciklina, tamoksifena) ili drugih stanja (parenteralna prehrana) koja bi sekundarno uzrokovala masnu promjenu jetre. (5)

U laboratorijskim nalazima vide se povišene vrijednosti alanin- aminotransferaze (ALT) i gama- glutamiltransferaze (GGT) te pojačanim ehodenzitetom jetre na ultrazvuku abdomena. Vrijednosti ALT-a su više od vrijednosti aspartat- aminotransferaze (AST), osim u slučaju uznapredovale fibroze ili ciroze. Međutim, često se nalaze i normalne vrijednosti jetrenih enzima, čak i u osoba s NASH-om. (7) Kod pacijenata sa NAFLD-om trebalo bi učiniti i oralni test opterećenja glukozom (OGTT), gdje se nerijetko nađe T2DM.

Ultrazvuk jetre se najčešće koristi kod procjene masnoće jetre, usporedbom ehogenosti jetrenog i bubrežnog parenhima, ehogenosti same jetre, zamućenosti krvnih žila. On ima visoku specifičnost i senzitivnost u otkrivanju masne promjene, ali se njime ne može procijeniti stupanj upale ili fibroze.(14) Zato se kao definitivna dijagnoza i kao "zlatni standard" za stupnjevanje NAFLD-a koristi biopsija. Danas postoji sve veći interes za neinvazivnu procjenu poput *APRI score*, *BARD score*, *NAFLD Fibrosis Score* (NFS) ili tranzijentna elastografija. (14)

### 1.1.7. Tranzijentna elastografija – Fibroscan®

Neinvazivne metode danas sve više zamjenjuju biopsiju zbog opreza i niskog, ali mogućeg rizika za razvoj komplikacija nakon biopsije. One mogu odgovoriti na klinička pitanja koja se tiču prisutnosti ili odsutnosti steatoze, fibroze te ciroze, koristiti se za praćenje progresije ili regresije bolesti, procjenu uspješnost terapijskih postupaka, a u budućnosti moguća je njihova upotreba kao sredstvo *screening*-a u općoj populaciji. (14)

Tranzijentna elastografija (TE) je jedna od neinvazivnih metoda koja omogućuje procjenu steatoze i fibroze jetre. Radi na principu izračunavanja brzine prolaska niskofrekventnih smičnih valova (*shear wave*) i mjerenja atenuacije valova prolaskom kroz tkiva. Valovi se proizvode na vrhu sonde, koja se stavlja direktno na pacijentovu kožu. Brzina putovanja valova obrnuto je proporcionalna s elastičnosti tkiva. (18)

Prilikom mjerenja pacijent leži na leđima, desnu nogu prebacuje preko lijeve, a desnu ruku podiže iza glave tako da dlan drži na zatiljku. Mjerenje se izvodi postavljanjem sonde okomito na kožu desnog rebrenog luka, u projekciji srednje pazušne linije, između 9. i 11. rebra. Obradom podataka dobivaju se vrijednosti CAP i LSM, a potrebno je napraviti barem 10 uspješnih mjerenje da bi se rezultati smatrali pouzdanima. (18)

Kontrolirani atenuacijski parametar (CAP, engl. *controlled attenuation parameter*) mjeri slabljenje intenziteta valova pri prolasku kroz jetru i izračunava razinu masnoće jetre. Vrijednosti se izražavaju u dB/m, rezultat  $\geq 238$  dB/m ukazuje na prisutnost masne promjene jetre, a stupnjuje se na temelju dobivenih vrijednosti kao: S1,S2,S3. Mjera tvrdoće jetre (LSM, engl. *liver stiffness measurment*) daje informaciju o tvrdoće jetre, koja korelira sa stupnjem fibroze. Fibrozom 2. stupnja ( $F \geq 2$ ) smatra se vrijednost LSM-a  $\geq 7.0$  and  $\geq 6.2$  kPa (za M, odnosno XL sondu). (18)



Osim u dijagnostici NAFLD-a TE se može koristiti za procjenu fibroze jetre kod kroničnih virusnih hepatitisa ili kroničnog alkoholizma. Ograničena je uporaba kod pacijenata s ascitesom, kongestivnim zatajivanjem srca, akutnim hepatitisima, ekstrahepatalnoj kolestazi.(18)

### **1.1.8. Liječenje**

Iako se radi o najčešćoj kroničnoj bolesti jetre, trenutno ne postoji specifično farmakološko liječenje NAFLD-a. Liječenje je usmjereno na kontrolu bolesti i metaboličkih poremećaja koji su pridruženi NAFLD-u. Pažnja je u prvom redu usmjerena na promjene životnih navika, s naglaskom na povećanje tjelesne aktivnosti i kontrolirani, postepen gubitak tjelesne težine. Pacijentima se preporuča mediteranski način prehrane, s manjim udjelom mesa, masti, složenih ugljikohidrata, a većim udjelom morskih plodova, voća, povrća, namjericama bogatim vlaknima te onih s niskim glikemijskim indeksom.(16) Farmakološko liječenje usmjereno na je pacijente kojima je dijagnosticiran NASH. Smjernice u liječenju NASH-a preporučuju vitamin E i pioglitazon. Pioglitazon spada u skupinu tiazolidindiona i djeluje na aktivaciju gena za PPAR- $\gamma$  (gama receptor aktiviran peroksisomskim proliferatorom) čime povećava osjetljivost jetre, mišića, masnog tkiva na inzulin, iskorištavanje glukoze na periferiji te smanjuje glukoneogenezu u jetri. Istraživanjima je dokazano poboljšanje patohistološkog nalaza NASH-a nakon dugotrajne primjene. (19) Vitamin E djeluje kao antioksidans koji čuva integritet stanice sprječavajući ozljedu produktima lipidne peroksidacije i slobodnim kisikovim radikalima. GLP-1 i SGLT2 inhibitori, također pokazuju poboljšanja nalaza, iako imaju prvenstveno uloga u liječenju šećerne bolesti. (19)

Inovativno liječenje NAFLD-a uključuje lijekove koji djeluju na četiri procesa: nakupljanje masnog tkiva u jetri (pema-fibrat, elafibranor, obetokolna kiselina, *aramchol*); oksidativni stres,

upalu i apoptozu ( inhibitor ASK1, *emricasan*); regulaciju mikrobioma i metaboličke endotoksijske (IMMe124, TRL4 antagonist, solitromicin); fibrozu jetre (*cenicriviroc*, antagonist galektina 3). Obetikalna kiselina, elafibranor, inhibitor ASK1 i *cenicriviroc* su lijekovi koji se nalaze u trećoj fazi kliničkih ispitivanja, za sada imaju dobre rezultate i možda će za nekoliko godina biti budućnost liječenja NAFLD-a. (19)

## 1.2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2

Šećerna bolest tip 2 (o inzulinu neovisna šećerna bolest, diabetes mellitus tip 2, T2DM) je česta kronična bolest obilježena povišenim vrijednostima glukoze i poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Nastaje zbog neravnoteže između smanjene osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin i smanjene sposobnosti gušterače da izluči dostane količine inzulina. (20) Trajanje bolesti povezano je s razvojem vaskularnih komplikacija, perifernom neuropatijom i sklonosti infekcijama. (20)

### 1.2.1. Epidemiologija šećerne bolesti

Prevalencija šećerne bolesti poprima značajke globalne epidemije s visokim porastom unazad nekoliko desetljeća. 80-ih godina broj oboljelih je bio oko 30 milijuna, 2017. godine 415 milijuna, pa projekcije predviđaju da će do 2040. godine biti 640 milijuna oboljelih. (9) Smatra se da čak polovica ukupnog broja bolesnika nema postavljenu dijagnozu i ne prima liječenje. Iako postoji porast svih tipova šećerne bolesti, nalazimo značajniji i brži rast novooboljelih od T2DM, u odnosu na ostale. (9) Najvjerojatnije tome doprinosi sjedilački način života, smanjena tjelesna aktivnost, pretilost i starenje stanovništva.

U nacionalnom registru CroDiab, 2019. godine u Republici Hrvatskoj, registrirano je 315 298 osoba sa T2DM, s procjenom da oko 60% bolesnika ima postavljenu dijagnozu, što daje

pretpostavku da je u Republici Hrvatskoj stvarni broj bolesnika oko 500 000. (21) Najznačajniji rizični faktori kroničnih komplikacija bolesti bili su: BMI (30,3 kg/m<sup>2</sup>), povišen krvni tlak (134.68 /80.13 mmHg ), ukupni kolesterol (6.37 mmol/L), HDL- kolesterol (1.30 mmol/L), LDL- kolesterol (3.36mmol/L), trigliceridi (2.33 mmol/L), pušenje (15.11%).(21) Upisane vrijednosti su aritmetička sredina dostupnih podataka. U oko 30% pacijenata regulacija šećerne bolesti bila je loša (HbA1C > 7,5%). Šećerna bolest bila je 2019. godine treći vodeći uzrok smrtnosti u RH. (21)

### **1.2.2. Patogeneza metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tip 2**

Metabolički sindrom (MetS) ili sindrom inzulinske rezistencije je poremećaj uključuje centralni ili visceralni tip pretilosti, inzulinsku rezistenciju, hiperinzulinemiju, hipertenziju i dislipidemiju. Smatra se da je centralni poremećaj koji dovodi do razvoja svih ostalih inzulinska rezistencija, koja nastaje zbog povišenih koncentracija slobodnih masnih kiselina i faktora tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). (20) Iz adipocita se pojačano otpuštaju masne kiseline, citokini, adipokini koji privlače upalne stanice u masno tkivo. Makrofazi svojim proupalnim citokinima održavaju stanje kronične upale niskog intenziteta. Proupalni adipokini se pojačano otpuštaju, a protuupalni adiponektin smanjen. Cirkulirajuće masne kiseline i TNF- $\alpha$  smanjuju prijenos signala na inzulinskim receptorima i uzrokuju inzulinsku rezistenciju, što dovodi do hiperglikemije koja potiče gušteraču na pojačanu sekreciju inzulina. (20) Inzulinska rezistencija potiče glukoneogenezu u jetri, a smanjuje iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima, pa se javlja stanje hiperglikemije s hiperinzulinemijom. Hiperinzulinemija smanjuje broj inzulinskih receptora i smanjen prijenos glukoze u stanice, a to doprinosi povećanju inzulinske rezistencije. Hiperglikemija oštećuje i iscrpljuje  $\beta$ - stanice gušterače što dovede do postupnog smanjenja lučenja inzulina i stanja hiperglikemije s hipoinzulinemijom. (20)

### **1.2.3. Kronične komplikacije šećerne bolesti tip 2**

Hiperglikemija je odgovorna za razvoj kroničnih komplikacija šećerne bolesti tip 2, međutim točan mehanizam koji dovodi do oštećenja stanica i organa još nije sa sigurnošću utvrđen. Neke teorije razmatraju utjecaj hiperglikemije na epigenetske promjene koje utječu na ekspresiju gena u stanicama, druge govore o vezanju završnih produkata glikozilacije na stanične receptore, neenzimskoj glikozilaciji izvan- i unutarstaničnih proteina koji uzrokuju križno povezivanja proteina te ubrzanu aterosklerozu, endotelnu i glomerularnu disfunkciju. (9)

Općenito, kronične komplikacije T2DM možemo podijeliti u makrovaskularne i mikrovaskularne.

#### **Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti**

Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti povezane su s hiperglikemijom, ali i ostalim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (pretilosti, dislipidemijom, hipertenzijom i inzulinskom rezistencijom). Nastaju zbog neučinkovitosti inzulina na supresiju lipolize iz masnog tkiva što povećava količinu cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina do jetre, mišića, endotelnih stanica dovodeći do taloženja triglicerida, diacilglicerola i ceramida i posljedične ateroskleroze. (9) Rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih komplikacija osim dijabetesa još su i dislipidemija, hipertenzija, smanjena aktivnost, pušenje, albuminurija, povišen kreatinin i poremećaji koagulacije.

Bolesnici s dugotrajnom šećernom bolesti imaju veći rizik za razvoj periferne arterijske bolesti (PAB), koronarne bolesti srca (KBS), infarkta miokarda (IM), tranzitorne ishemijske atake (TIA) i ishemijskog moždanog udara. Višežilne aterosklerotske promjene koronarnih krvnih žila češće su u dijabetičara u odnosu na osobe koje ne boluju od dijabetesa, kao i razvoj cerebrovaskularne bolesti koja je tri puta češća u bolesnika sa šećernom bolesti.(9)

## **Mikrovaskularne komplikacije**

Smatra se da za mikrovaskularne komplikacije u određenim organima odgovorno povećano stvaranje faktora rasta ili povećanje reaktivnih kisikovih radikala u mitohondrijima. Tako je, primjerice vaskularni čimbenik rasta A (VGEF-A) lokalno povišen kod pacijenata s proliferativnom retinopatijom, a njegovo izlučivanje smanjuje se nakon laserske fotokoagulacije. (9) Još uvijek se ne zna jesu li ovi patofiziološki mehanizmi primjenjivi za sve mikrovaskularne komplikacije.

Dijabetička retinopatija je mikroangiopatija mrežnice i vodeći uzrok sljepoće u odrasloj dobi. Gubitak vida je povezan s nastankom makularnog edema i neovaskularizacije. Trajanje i regulacija dijabetesa najbitniji su rizični čimbenici za njezin razvoj. Postoje dva klinička stadija dijabetičke retinopatije: neproliferativni i proliferativni. Neproliferativni stadij opisuje se kao kapilaropatija uzrokovana hipoksijom, u kojoj se gubi kapilarni integritet što se manifestira pojavom mikoaneurizmi, točkastih i mrljastih krvarenja, eksudata i edema. Proliferativni stadij je posljedica razvijene ishemije, očituje se neovaskularizacijom na optičkom disku, irisu, retini te periretinalnim i previtrelnim krvarenjima. Neovaskularizacije mogu biti uzrok traksijske ablacije retine. (22)

Dijabetička nefropatija je vodeći uzrok kronične bubrežne bolesti (KBB) u svijetu, i smatra se da će ona u 30% bolesnika sa šećernom bolesti uzrokovati KBB. (9) Obilježena je zadebljanjem bazalne membrane glomerula, povećanjem mezangija i glomerulosklerozom što dovodi do glomerularne hipertenzije i pada glomerularne filtracije. Bolest je uglavnom asimptomatska, osim u slučaju razvoja nefrotskog sindroma ili bubrežnog zatajivanja. Otkriva se procjenom glomerularne filtracije (eGFR) i albuminurije. (23) Stupnjevi kronične bubrežne bolesti određuju se prema vrijednostima eGFR i albuminurije.

Dijabetička polineuropatija javlja se u oko 50% pacijenata kao posljedica dugotrajnog trajanja šećerne bolesti. I za razvoj ove komplikacije, trajanje dijabetesa i regulacija glikemije, najvažniji su rizični čimbenici. Kod pacijenata nalazimo neuropatiju distalnih dijelova perifernih živaca, kao posljedica promjena malih krvnih žila i oštećenje *vasa nervosum* što dovodi do promjena u živčanim vlaknima. (24) Radi se o simetričnoj senzomotornoj perifernoj neuropatiji, s izraženijom senzoričkom komponentom i oštećenjem malih živčanih vlakana kojim se registrira osjet boli i temperature. Može se razviti i autonomna neuropatija, posljedica čega su genitourinarna disfunkcija (neurogeni mokraćni mjehur, erektilna disfunkcija), gastrointestinalni poremećaji, ortostatska hipotenzija i tiha ishemija miokarda. (24)

#### **1.2.4. Klinička slika**

Klinička slika šećerne bolesti tip 2 je različita. Pacijenti se mogu prezentirati s potpuno ili djelomično razvijemo kliničkom slikom koja uključuje glad, žeđ, poliuriju, umor, smetnje vida, mršavljenje, učestale infekcije ili s već razvijenim komplikacijama: trncima, gubitkom osjeta, srčanim tegobama. Međutim, češće se pacijenti otkriju slučajnim nalazom hiperglikemije prilikom laboratorijskih kontrola. (23)

#### **Klinička slika komplikacija šećerne bolesti**

Klinička slika i simptomatologija komplikacija šećerne bolesti ovisi o vrsti komplikacije koja se razvije.

Ishemijski moždani udar razvija se naglo, neurološki deficit nastupa odmah ili nakon nekoliko sekundi i svi dijelovi tijela reprezentirani u dijelu mozga zahvaćenim moždanim udarom gube funkciju istovremeno. Ovisno o zahvaćenom dijelu mozga mogu biti čisti motorni, čisti senzorički, miješani, uzrokovati hemiparezu, hemiplegiju, remetiti više moždane funkcije, oštetiti funkcije moždanih živaca, uzrokovati poremećaje svijesti, itd. (24)

Akutni koronarni sindrom (AKS) u sebi objedinjuje nestabilnu anginu pectoris, non- STEMI i STEMI. Simptomi AKS-a uključuju jaku, produženu, substernalnu, visceralnu bol, po tipu pritiska ili stezanja, često praćena preznojavanjem, zaduhom, mučninom i povraćanjem. Dijabetičari često imaju blaže simptome ili pak se radi o nijemom infarktu (asimptomatskom ili nejasne simptomatologije). (23)

Dijabetička retinopatija je u početku asimptomatska i sporoprogredirajuća. Pacijenti se mogu žaliti na osjećaj suhoće u oku, ksantelazme, refraktorne smetnje vida. Razvijaju se glaukom, katarakta, neuropatija, poremećaji pokretljivosti oka. Kasnije, kada bolest zahvati makulu ili se razviju krvarenja u staklasto tijelo dolazi do poremećaja vida. (22)

Dijabetička nefropatija najčešće je asimptomatska, osim u slučaju razvoja nefrotskog sindroma, koji se očituje pojavom edema, dispnejom, pritiskom u prsima, boli u trbuhu i zglobovima i pojavom pjenušave mokraće. (23)

Simptomi dijabetičke polineuropatije uključuju parestezije, neugodne osjetne senzacije, osjetne ispade po tipu čarapa i rukavica, suhu ili pojačano znojnu kožu. (24)

### **1.2.5. Dijagnoza**

Šećerna bolest tip 2 najčešće se dijagnosticira slučajnim nalazom povišenih vrijednosti glukoze ili *screening*-om rizičnih skupina. U rizične skupine spadaju; stariji od 45 godina; žene koje su u trudnoći imale gestacijski dijabetes; osobe s BMI > 35; osoba s BMI >25, ali imaju neki od rizičnih faktora (pozitivna obiteljska anamneza, hipertenzija, kardiovaskularna bolest, *acanthosis nigricans*, policistična bolest jajnika, vrijednosti HDL- kolesterola <0,9 mmol/L, triglicerida >2,8 mmol/L); koriste određene lijekove (kortikosteroide, olanzapin, inhibitore ponovne pohrane serotonina, risperidon...); ili imaju kroničnu bolest gušterače (kronični pankreatitis, tumore gušterače, cističnu fibrozu). (25)

Dijagnosticira se mjerenjem vrijednosti glukoze u plazmi, mjerenjem glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) ili testom oralnog opterećenja glukozom (OGTT).

Ako je vrijednost glukoze natašte  $\geq 7.0$  mmol/L ili nasumičnim mjerenjem glukoze  $>11.0$  mmol/L pacijentu se postavlja dijagnoza šećerne bolesti. Pacijenti s vrijednostima glukoze natašte između 5.6 – 6.9 mmol/L imaju poremećenu toleranciju glukoze. (25)

Glikozilirani hemoglobin odražava srednju koncentraciju glukoze u krvi unazad 3 mjeseca i uglavnom se koristi za praćenje učinkovitosti terapije. Dobro regulirana šećerna bolest ima vrijednosti HbA1c  $<6,5\%$ , granično regulirana 6.5 – 7.5%, a loše regulirana ako je HbA1c  $> 7.5$  mmol/L. (25)

OGTT pomaže u otkrivanju pacijenata s dijabetesom, ali i osoba koje imaju poremećaj tolerancije glukoze. Vrijednosti glukoze mjere se kod pacijenta natašte i dva sata nakon uzimanja standardizirane otopine koja sadrži 75g glukoze. Pacijenti s vrijednostima glukoze natašte manjima od 5.6 mmol/L i manjima od 7.7 mmol/L nakon 2 sata od OGTT smatramo da imaju normalnu regulaciju glikemije. Pacijenti s vrijednostima glukoze 5.6 – 6.9 mmol/L natašte i 7.7 – 11.0 mmol/L 2 sata nakon OGTT imaju oštećenu glukotoleranciju. Pacijenti s šećernom bolesti imaju vrijednosti glukoze natašte više ili jednake od 7.0 mmol/L i vrijednosti nakon 2 sata OGTT više ili jednake od 11.1 mmol/L. (9) Danas se OGTT uglavnom koristi u dijagnozi gestacijskog dijabetesa ili kod pacijenata kod kojih nalaz HbA1c nije pouzdan ( npr. pacijenti na dijalizi, s nedavnim krvarenjima ili transfuzijama, terapiji eritropoetinom, anemijama, hemoglobinopatijama). (25)



### 1.2.6. Liječenje

Ciljevi liječenja šećerne bolesti uključuju regulaciju glikemije, sprječavanje kroničnih komplikacija i poboljšanje kvalitete života. Da bi se ovi ciljevi mogli ostvariti potrebno je odrediti ciljne vrijednosti glikemije za svakog pacijenta ponaosob, educirati bolesnike o samokontroli bolesti, nefarmakološkim i farmakološkim mogućnostima terapije te na redovitim pregledima tražiti i kontrolirati razvoj kroničnih komplikacija. (25)

Prvi korak u liječenju su promjene životnih navika, što se u prvom redu odnosi na konzumiranje pravile prehrane i tjelesnu aktivnost. Prehrana treba biti prilagođena tako da zadovoljava potrebe pacijenta ovisno o dobi, spolu, aktivnostima i tjelesnoj težini. Potrebno je konzumirati veći broj manjih obroka i međuobroka (5-6 dnevno), izbjegavati alkohol, koncentrirane ugljikohidrate, smanjiti korištenje šećera i sladila, napraviti jelovnik s obzirom na potrebe pacijenta i njegovu tjelesnu aktivnost. Tjelesna aktivnost smanjuje vrijednosti glukoze u krvi i povećava osjetljivost tkiva na inzulin. Ona bi trebala biti prilagođena aktivnostima koje pacijent obavlja tijekom dana, tjelesnoj težini i prisutnosti komplikacijama.(9)

Ako mjere promjene životnog stila ne poluče zadovoljavajuće rezultate postoji niz farmakoloških terapijskih mogućnosti.

Metformin (bigvanidi) su peroralni lijekovi koji se koriste kao prva linija za liječenje šećerne bolesti tip 2. Djeluju na principu smanjenja stvaranja glukoze u jetri i poboljšavaju osjetljivost perifernih tkiva na inzulin. Rijetko uzrokuje hipoglikemije, dovodi do pada HbA1c za 1-2% i smanjuje razvoj komplikacija. Kao nuspojave javljaju se gastrointestinalne smetnje, deficit vitamina B12, acidoza, dehidracija i rijetko laktacidoza. (9, 25)

Derivati sulfonilureje (gliklazdi, glimepirid) djeluju kao inzulinski sekretagozi, povećavaju sekreciju inzulina. Brzo djelovanje, sniženje HbA1c za 1-2%, smanjene mikrovaskularnog

rizika i niska cijena prednosti su ove skupine lijekova. Nedostaci su što uzrokuje hipoglikemiju i porast tjelesne težine. (25)

Tiazolidindioni (pioglitazon) djeluju na nuklearni receptor za aktivator proliferacije perokisoma gama (PPAR-  $\gamma$ ). Smanjuju inzulinsku rezistenciju i poboljšavaju iskorištenje glukoze. Zbog mehanizma djelovanja imaju latenciju učinka, a kao nuspojave nalazimo porast tjelesne težine, zadržavanje tekućine, frakture, makularni edem. (9) Pozitivni učinke ima na sniženje HbA1c, triglicerida i razvoj kardiovaskularnih komplikacija. (25)

Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4, sitagliptin, vidagliptin) povećavaju sekreciju inzulina, smanjuju otpuštanje glukagona. Mogu uzrokovati angioedem, urtikariju, pankreatitis, a neki predstavnici pogoršanje kroničnog srčanog zatajivanja. (9)

Inhibitori kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT-2 inhibitori, dapagliflozin, empagliflozin) blokiraju reapsorpciju glukoze u bubrezima i povećavaju glukozuriju. Povoljno djeluju na smanjenje tjelesne težine, krvni tlak, HbA1c i kardiovaskularni rizik. Mogu uzrokovati uroinfekcije, poliuriju, dehidraciju i potaknuti razvoj hiperkalijemije. (9)

Analozi glukagonu sličnog peptida (GLP -1 analozi, eksenitid, liksisenatid) povećavaju sekreciju inzulina ovisnu o glikemiji, usporavaju apsorpciju hranjivih tvari smanjujući pražnjenje želuca, smanjuju otpuštanje glukagona i apetit.(9) Smanjuju tjelesnu težinu, kardiovaskularni rizik, HbA1c za oko 2 % i ne uzrokuju hipoglikemije. Kao nuspojave mogu se javiti gastrointestinalne smetnje i pankreatitis.

Progresivan tijek bolesti u velikog broja pacijenta zahtjeva i terapiju inzulinom. Ona se može primijeniti već kao inicijalna terapija u određenih skupina pacijenta, u kombinaciji s peroralnom terapijom ili kao monoterapija. Kada se koristi kao kombinacija najčešće se primjenjuje večernja doza dugodjelujućeg inzulina (inzulin glargin ili detemir). Ukoliko se koristi kao monoterapija, kombinira se dugodjelujući inzulin koji bi koji simulira bazalno izlučivanje

inzulina, te kratkodjelujući (inzulin lispro, aspart), koji oponaša postprandijalni skok u lučenju inzulina. Na taj se način nastoje se oponašati fiziološke dnevne varijacije u njegovom izlučivanju. Nuspojave terapije inzulinom su hipoglikemije, najčešće kao posljedica prevelikih doza ili povećane tjelesne aktivnosti.

Kontrole pacijenata vrše se svakih 6 - 12 mjeseci. Redovita kontrola sastoji se od proširenja edukacije o bolesti, pridržavanju promjena životnih navika, provjere dnevnika glikemije, fizikalnog pregleda, EKG-a, laboratorijskih testiranja i po potrebi pregleda specijalista. (25)

### **1.3. Povezanost nealkoholne masne bolesti jetre i šećerne bolesti tip 2**

NAFLD i T2DM dijele zajedničke kardiometaboličke rizične čimbenike, često dolaze zajedno i smatra se da su snažno međusobno povezane. Poznato je već da je šećerna bolest rizični čimbenik za razvoj i progresiju NAFLD-a prema težim stupnjevima: NASH-u, fibrozi i hepatocelularnom karcinomu (HCC) te da je prisutnost šećerne bolesti povezana s višom općom smrtnosti i smrtnosti povezane sa jetrenom bolesti u pacijenata s NAFLD-om. (26 - 28) Postoji i povezanost u suprotnom smjeru. Pacijenti s nealkoholnom masnom bolesti jetre imaju pet puta veći rizik za razvoj šećerne bolesti. (6, 29, 30)

Ako pacijent boluje i od NAFLD-a i od T2DM postoji sinergistički učinak na makrovaskularne promjene i nosi povećan rizik za pojavu makrovaskularnih komplikacija T2DM, pojavu infarkta miokarda i ishemijskog moždanog udara. (31) Prisutnosti obje bolesti i značaja utjecaja NAFLD-a na mikrovaskularne komplikacije šećerne još se uvijek istražuje.

## **2. Svrha rada**

Svrha ovog rada je utvrditi povezanost stupnja steatoze i fibroze u NAFLD pacijenta, dobivene tranzijentnom elastografijom, s pojavom mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tip 2, te mogu li vrijednosti CAP i LSM biti surogat marker za procjenu kroničnih komplikacija šećerne bolesti.

## **3. Ispitanici i postupci**

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirano je 519 pacijenata, starijih od 18 godina, koji su imali postavljenu dijagnozu T2DM u trajanju barem pet godina. Istraživanje je provedeno na Sveučilištu u Rijeci, u Kliničkom bolničkom centru Rijeka i Kliničkoj bolnici Merkur, u Zagrebu. Dijagnoza T2DM je bila temeljena na ADA smjernicama. Istraživanje se provodilo u razdoblju od siječnja 2015. do studenog 2020. godine.

Isključni kriteriji u ovoj analizi bili su: prisutnost kronične bolesti jetre (CLD), poput virusnih hepatitisa, autoimune bolesti jetre, celijakije; pacijenti koji su koristili lijekove koji mogu biti sekundarni uzrok masne bolesti jetre poput amiodaron ili kortikosteroidi. Pacijenti sa: nepotpunom dokumentacijom; aktivnom malignom bolesti, konzumacijom alkohola (>20 g po danu za muškarce i >10 g po danu za žene); prisutnom slobodnom abdominalnom tekućinom; kongestivnim zatajivanjem srca; trudnice i neuspjelom TE, također su isključeni iz ovog istraživanja. Nakon sagledanih isključnih kriterija, 442 pacijenta zadovoljilo je uvjete analize.

## **Klinički i laboratorijski podatci**

Kod svakog pacijenta analizirani su slijedeći parametri: dob, spol, konzumacija alkohola, prisutnost hipertenzije i dislipidemije, indeks tjelesne težine (BMI), opseg struka (WC), trajanje T2DM i trenutna terapija koju koriste. Na temelju vrijednosti BMI-a  $<25$ ,  $25-29$ ,  $>30\text{kg/m}^2$ , pacijenti su klasificirani kao oni s normalnom tjelesnom težinom, prekomjernom tjelesnom težinom i pretili. Centralna pretilost definirana je kao opseg struka (WC)  $>94$  cm za muškarce odnosno  $>80$  cm za žene. Kao pozitivni kriterij hipertenzije uzeta je vrijednost arterijskog tlaka  $\geq 140/90$  mmHg u tri uzastopna mjerenja ili kod pacijenata koji koriste antihipertenzivne lijekove. Pacijenti s dislipidemijom su bili oni s pozitivnom anamnezom, koriste lijekove za snižavanje lipida, ili kod kojih je vrijednost kolesterola bila  $\geq 5.2$  mmol/L, triglicerida (TG)  $\geq 1.7$  mmol/L, serumska vrijednost lipoproteina visoke gustoće (HDL)  $< 1.0$  mmol/L kod muškaraca ili  $1.3$  mmol/L kod žena ili serumska vrijednost lipoproteina niske gustoće (LDL)  $\geq 3.4$  mmol/L.

Svim pacijentima napravljeni su opsežni laboratorijski nalazi koji su uključivali: kompletnu krvnu sliku, vrijednosti serumske glukoze, HbA1c, jetrenih enzima [aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT), gama glutamil transferaze (GGT), alkalne fosfataze (AP)], serumske uree i kreatinina, lipidograma (ukupnog kolesterola, LDL i HDL kolesterola, triglicerida), urata i C reaktivnog proteina (CRP). Sintetska funkcija jetre analizirana je preko protrombinskog vremena (PT), serumskih albumina i vrijednosti bilirubina. Svi gore navedeni parametri su rutinski u traženju prisutnosti kronične jetrene bolesti (CLD). Također, svaki pacijent je testiran na virusne hepatitis, autoimune ili druge metaboličke bolesti.

Analizirana je terapija svakog pacijenta (dijeta, korištenje inzulina ili hipoglikemika), korištenje lijekova za sniženje lipida, ACE- inhibitora (ACE-i) i blokatora angiotenzinskih receptora (ARB).

## **Tranzijetna elastografija i ultrazvuk jetre**

Korišten je operacijski sustav Fibroscan® 502 Touch (Echosens, Pariz, Francuska), sa srednjom (M+) i velikom (L+) sondom. Uređaj ima ugrađen operacijski sustav koji automatski odabire sondu za svakog pacijenta. Kod svakog pacijenta bilo je potrebno napraviti deset ispravnih mjerenja. Ispitivanje s interkvartilnim rasponom preko medijana vrijednosti LSM (IQR/medijan) <30% smatralo se pouzdanim. Na temelju prethodnih istraživanja, ako je pronađen CAP  $\geq 238$  dB/m smatra se da imaju steatozu. Kod pacijenata kod kojih je pronađena vrijednost LSM  $\geq 7.0$  i  $\geq 6.2$  kPa (koristeći M ili XL sondu) smatra se da imaju značajnu fibrozu jetre (F $\geq 2$ ). Prisutnost jetrene steatoze procijenjena je i korištenjem abdominalnog ultrazvuka koristeći konveksnu sondu od 3.5 MHz na Philips Affiniti (PC Best, Nizozemska) abdominalnom ultrazvuku. Steatoza je ultrazvučno procijenjena na temelju hiperehogenosti ("svjetline") jetre, usporedbom ehogenosti jetre i bubrega, i ostalih karakteristika koji ukazuju na steatozu kao zamućenost krvnih žila i/ili atenuacije signala jetre.

## **Mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije**

Kod pacijenata analizirane su vaskularne komplikacije. Analizirane makrovaskularne komplikacije su preboljeli infarkt miokarda i/ili ishemijski moždani udar. Analizirane mikrovaskularne komplikacije su kronično bubrežno zatajivanje, dijabetička polineuropatija i dijabetička retinopatija. Kronično bubrežno zatajivanje definirano je prisutnošću procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, izračunato prema CKD-EPI jednadžbi i/ili abnormalnom albuminurijom (odnos albumin/kreatinin  $\geq 30$  mg/g/kreatinina u uzorku srednjeg mlaza urina). Dijabetička polineuropatija utvrđena je kliničkim pregledom i elektromiografijom, a dijabetička retinopatija prisutnošću bilo kojeg stupnja retinopatije.

## **Statistička analiza**

Kategoričke varijable prikazane su u postotcima, a kontinuirane varijable kao srednje vrijednosti sa standardnom devijacijom ili medijani s interkvartilnim rasponom (25. i 75. percentile), ovisno o raspodjeli. Odnos distribucije između vrijednosti kategorijskih varijabli testiran je pomoću  $\chi^2$  testa, a po potrebi i Fisherovog egzaktnog testa. Razlika između dvije kontinuirane varijable testirana je dvosmjernim T- testom za parametrijsku ili Mann-Whiteyevim U-testom za neparametrijsku analizu. Provedene su multivarijabilne logističke regresijske analize kako bi se utvrdila povezanost između značajne fibroze jetre (definirane kao  $LSM \geq 7.0/ 6.2$  kPa za M/XL sondu) i prisutnost mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija nakon prilagodbe na utvrđene nejasne faktore. Statistički testovi bili su dvostrani, statistički značaj postavljen je na 0.05, a statistička obrada provedena je putem SPSS V22.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD)

## **4. REZULTATI**

### **Kliničke i laboratorijske karakteristike ispitivane populacije**

Srednja dob ispitanih pacijenata je 62. godine (53-68), sa 52.7% ženskih ispitanika. Više od polovice pacijenata (55.6%) je pretilo ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), a oko trećine pacijenata (33.4%) ima prekomjernu tjelesnu masu. Sukladno tome, 89.3% pacijenata ima opseg struka (WC)  $> 80/94 \text{ cm}$  (M/Ž) a prisutnost metaboličkog sindroma također je visoko zastupljena u čak 91.6% ispitanika. Srednja vrijednost trajanja T2DM je 10 (5-15) godina., a 95.9% pacijenata uzima neki lijek za snižavanje razine šećera u krvi. Najviše pacijenata liječeno je metforminom (64.9%) ili inzulinom (33.7%). 72.1% ispitanika ima loše reguliran šećer u krvi ( $HbA1C > 7\%$ ). Klinički i laboratorijski parametri ispitanika prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Kliničke i laboratorijske karakteristike pacijenata

Karakteristike (n=442)	Vrijednosti
Dob, godine (IQR)	62 (53-68)
Žene, % (n)	52.7 (203)
Indeks tjelesne mase (BMI), kg/m <sup>2</sup> (IQR)	30.7 (27-34)
≥25 kg/m <sup>2</sup>	33.4 (148)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	55.6 (246)
Opseg struka (WC), cm	106.6±13
>88/102 cm (Ž/M), % (n)	76.5 (338)
>80/94 cm (Ž/M), % (n)	89.3 (395)
Dislipidemija, % (n)	74.4 (329)
Terapija statinima, % (n)	54.3 (240)
Hipertenzija, % (n)	79.4 (351)
Terapija ACE-i/ARB, % (n)	69.2 (306)
Metabolički sindrom, % (n)	91.6 (405)
AST, U/L (IQR)	22 (19-28)
ALT, U/L (IQR)	24 (19-36)
GGT, U/L (IQR)	27 (18-45)
HDL, mmol/L (IQR)	1.2 (1-1.5)
LDL, mmol/L (IQR)	2.7 (2-3.5)
TG, mmol/L	1.7 (1.1-2.5)
Serumski kreatinin, μmol/L	76 (64-91)
Urea, mmol/L	6.1 (5.2-7.8)
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	79.8±23.6
Trombociti, 10 <sup>9</sup> /L	230±55



Trajanje dijabetesa, godine	10 (5-15)
Glukoza, mmol/L (IQR)	8 (6.7-9.9)
HbA1C, % (IQR)	6.9 (6.4-7.8)
HbA1C>7%	72.1 (245)
Feritin, mmol/L (IQR)	122 (61-204)
CRP, mg/L (IQR)	2.9 (1.4-5.7)
Terapija dijabetesa, % (n)	95.9 (424)
Promjena prehrambenih navika	4.1 (18)
Metformin	64.9 (287)
Derivati sulfonilureje	15.8 (70)
Pioglitazoni	4.8 (21)
Repaglinid	2.3 (10)
DPP4 inhibitori	17.9 (79)
GLP-1 agonisti	10.2 (45)
STGL2 inhibitori	7.5 (33)
Inzulin	33.7 (149)

\* Tumačenje kratica: IQR – interkvartilni raspon; BMI- indeks tjelesne mase; WC- *waist circumference*, opseg struka; Ž- žene; M- muškarci; ACE- inhibitor- inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora; AST- aspartat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; GGT- gama glutamil transferaza; AP- alkalna fosfataza; HDL kolesterol lipoprotein visoke gustoće; LDL- kolesterol – lipoprotein niske gustoće; eGFR- procijenjena glomerularna filtracija; HbA1c – hemoglobin A1c; CRP- C- reaktivni protein; DPP4- dipeptidil peptidaza 4; GLP-1 – *glucose-like peptide 1*; STGLT2 - *sodium-glucose cotransporter 2*.

## Vaskularne promjene u ispitivanoj populaciji

25.1% pacijenata imalo je barem jednu makrovaskularnu komplikaciju (infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar), dok je 5 pacijenata imalo oba kardiovaskularna incidenta. 29.4% pacijenata ima barem jednu mikrovaskularnu komplikaciju. U 35.7% slučajeva radi se o kroničnom bubrežnom zatajivanju, 36.4% o retinopatiji i 37.1% o neuropatiji. (tablica 2).

Tablica 2. Mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije pacijenata sa T2DM.

Kardiovaskularna bolest (ukupno), % (n)	25.1 (111)
Infarkt miokarda, % (n)	13.8 (61)
Ishemijski moždani udar, % (n)	10.2 (45)
Infarkt miokarda i ishemijski moždani udar, % (n)	1.1 (5)
Mikrovaskularne komplikacije (ukupno), % (n)	29.4 (130)
Kronična bubrežna bolest, % (n)	35.7 (158)
Retinopatija, % (n)	36.4 (117)
Neuropatija, % (n)	37.1 (164)

## Bolest jetre u pacijenata sa šećernom bolesti tip 2

Steatoza jetre izražena CAP-om ( $\geq 238$  dB/m) pronađena je u 84.2% pacijenata sa srednjom vrijednosti CAP-a 317 (266-357) dB/m. Fibroza jetre izražena LSM-om ( $\geq 7.0/6.2$  kPa) nađena je u 46.0% pacijenata sa srednjom vrijednosti LSM 5.4 (4.7 – 7) kPa (Tablica 3).

Tablica 3. Jetrena bolest u pacijenata sa T2DM.

Fibroscan	
M/XL sonda, % (n)	45.0 (199)/54.0(243)
CAP, dB/m (IQR)	317 (266-357)
≥238 dB/m, % (n)	84.2 (372)
LSM, kPa (IQR)	5.4 (4.5-7)
M sonda, kPa	5.2 (4.3-6.6)
XL sonda, kPa	6 (4.6-8.1)
≥7.0/6.2 kPa (M/XL sonda), % (n)	46.0 (206)

\*Tumačenje skraćenica: M- *medium*; L-*large*; CAP - *controlled attenuation parameter*; LSM- *liver stiffness measurement*.

### **Razlike u kliničkim i laboratorijskim karakteristikama pacijenata s T2DM stratificirano prema fibrozi jetre (LSM) ili steatozi jetre (CAP) utvrđene Fibroscan® -om**

Pacijenti s fibrozom jetre, u usporedbi sa pacijentima bez fibroze, imaju viši BMI i viša je zastupljenost pretilih pacijenata. Susljedno tome, imali su i više vrijednosti opsega trbuha i abdominalne pretilosti. Također, veća je zastupljenost i dislipidemije u tih pacijenata. Analizirajući laboratorijske podatke pacijenata s fibrozom uočene su više vrijednosti jetrenih parametara (AST,ALT,GGT), triglicerida. U toj populaciji zastupljenije su osobe s lošijom kontrolom bolesti (HbA1C >7), pacijenti kod kojih dijabetes traje kraće i mlađi pacijenti, u odnosu na pacijente bez fibroze jetre.

Pacijenti sa steatozom jetre, u usporedbu s pacijentima bez steatoze, imaju više vrijednosti BMI-a, opsega trbuha, veći udio pretilih i abdominalne pretilosti. Dislipidemija je također zastupljenija u populaciji sa steatozom, nego u onih bez. Laboratorijski parametri u pacijenata sa steatozom pokazuju više vrijednosti jetrenih proba (AST,ALT,GGT), triglicerida, lošiju kontrolu glikemije, niže vrijednosti HDL-a i kraće trajanje T2DM.

Tablica 4. Razlike kliničkih i laboratorijskih karakteristika pacijenata s T2DM stratificirano prema fibrozi jetre (LSM) ili steatozi jetre (CAP) utvrđenih Fibroscan®-om

Karakteristike (n=442)	LSM<7.0/6.2 kPa (n=236)	LSM≥7.0/6.2 kPa (n=206)	p	CAP<238 dB/m (n=70)	CAP≥238 dB/m (n=372)	p
Dob, godine (IQR)	64 (56-71)	60 (51-66)	<0.001	64 (52-71)	61 (53-67)	0.111
Žene, % (n)	42.8 (101)	49.5 (102)	0.187	47.1 (33)	45.7 (170)	0.927
BMI, kg/m <sup>2</sup> (IQR)	29.6 (26-33)	31.5 (29-35)	<0.001	25.7 (23-29)	31.2 (28-35)	<0.001
≥30 kg/m <sup>2</sup>	45.8 (108)	65.5 (135)	<0.001	21.4 (15)	61.0 (227)	<0.001
Opseg trbuha, cm	104.3±12	109±13	0.002	94±12	108±12.1	<0.001
>80/94 cm (F/M), % (n)	86 (203)	92.2 (190)	0.091	57.1 (40)	94.1 (350)	<0.001
Dislipidemija, % (n)	70.3 (166)	79.1 (163)	0.045	57.1 (40)	77.7 (289)	<0.001
Hipertenzija, % (n)	78.8 (186)	80.1 (165)	0.830	74.3 (52)	80.4 (299)	0.318
MetS, % (n)	89.8 (212)	93.7 (193)	0.197	88.6 (62)	92.2 (343)	0.440
AST, U/L (IQR)	21 (17-25)	24 (20-31)	<0.001	21 (19-26)	23 (19-29)	0.043
ALT, U/L (IQR)	22 (18-31)	30 (20-43)	<0.001	21 (14-28)	25 (19-37)	<0.001
GGT, U/L (IQR)	22 (16-40)	33 (20-51)	<0.001	18 (12-27)	31 (20-47)	<0.001
HDL, mmol/L (IQR)	1.3 (1.1-1.5)	1.2 (1-1.4)	0.095	1.5 (1.3-2)	1.2 (1-1.4)	<0.001
LDL, mmol/L (IQR)	2.8 (2.1-3.5)	2.6 (1.9-3.5)	0.073	2.8 (2.1-3.5)	2.7 (2-3.5)	0.816
TG, mmol/L	1.5 (1-2.4)	1.8 (1.3-2.6)	0.006	1.1 (0.8-1.6)	1.8 (1.2-2.5)	<0.001
TRC, 10 <sup>9</sup> /L	234±52	225±58	0.093	226±46	227±57	0.607

Trajanje dijabetesa, godine	10 (5-15)	8 (5-15)	0.037	10 (5-19)	9 (5-15)	0.010
GUK, mmol/L (IQR)	7.9 (6.6-10)	8 (6.8-9.7)	0.973	7.2 (6.3-10.3)	8.1 (6.9-9.9)	0.274
HbA1C, % (IQR)	6.8 (6.2-7.8)	6.9 (6.4-7.7)	0.514	6.8 (6.1-7.3)	6.9 (6.4-7.9)	0.169
HbA1C>7%	62.3 (147)	81.1 (167)	<0.001	58.5 (41)	74.5 (277)	0.031
Feritin, mmol/L (IQR)	115 (60-178)	130 (71-246)	0.273	101 (49-174)	122 (66-207)	0.288
CRP, mg/L (IQR)	2.4 (1.2-5.1)	3.2 (1.8-6.3)	0.071	1.5 (0.8-7.1)	3 (1.6-5.3)	0.402

\*Tumačenje kratica: IQR- interkvartilni raspon; BMI- indeks tjelesne mase; WC- opseg struka;

Ž- žene; M- muškarci; AST- aspartat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; GGT- gama glutamil transferaza; AP- alkalna fosfataza; HDL – lipoprotein visoke gustoće; LDL- kolesterol – lipoprotein niske gustoće; eGFR- procijenjena glomerulana filtracija; HbA1c – hemoglobin A1c; CRP- C- reaktivni protein.

### **Razlike u kardiovaskularnim incidentima i liječenje pacijenata sa T2DM stratificirano prema stupnju fibroze jetre (LSM) i steatoze jetre (CAP)**

Pacijenti s fibrozom jetre, komparirano sa pacijentima bez fibroze, imali su veći udio barem jedne kardiovaskularne bolesti i veću učestalost infarkta miokarda ili ishemijskog moždanog udara. Mikrovaskularne komplikacije dijabetesa, kronična bubrežna bolest, retinopatija i neuropatija značajno su češće u pacijenata s dokazanom fibrozom. Nadalje, pacijenti koji imaju fibrozu jetre češće su liječeni DPP-4 inhibitorima i GLP-1 agonistima, a rjeđe preparatima sulfonilureje.

Pacijenti sa steatozom jetre imaju veći udio makrovaskularnih (infarkt miokarda i ishemijski moždani udar) i svih mikrovaskularnih komplikacija ( kronična bubrežna bolest, retinopatija,

neuropatija) u usporedbi s pacijentima koji nemaju steatozu jetre, iako je broj kardiovaskularnih incidenata malen. Pacijenti sa steatozom češće su liječeni metforminom, STGL2 inhibitorima i inzulinom.

Tablica 5. Razlike vaskularnih bolesti i terapija pacijenata sa T2DM, stratificirano prema fibrozi jetre (LSM) ili steatozi jetre (CAP) utvrđenih Fibroscan®-om

Karakteristike (n=442)	LSM<7.0/6.2 kPa (n=236)	LSM≥7.0/6.2 kPa (n=206)	p	CAP<238 dB/m (n=70)	CAP≥238 dB/m (n=372)	p
Kardiovaskularna bolest, % (n)	16.1 (38)	30.6 (63)	<0.001	2.9 (2)	26.6 (99)	<0.001
Infarkt miokarda	9.7 (23)	18.4 (38)	0.012	1.4 (1)	16.1 (60)	<0.001
Ishemijski moždani udar	7.2 (17)	13.6 (28)	0.039	1.4 (1)	11.8 (44)	<0.001
Infarkt miokarda i ishemijski moždani dar	0.8 (2)	1.4 (3)	0.667	0 (0)	1.3 (5)	-
Kardiovaskularne komplikacije, % (n)	17.4 (41)	43.2 (89)	<0.001	5.7 (4)	33.9 (126)	<0.001
Kronična bubrežna bolest	14.0 (33)	60.7 (125)	<0.001	5.7 (4)	43.0 (160)	<0.001
Retinopatija	20.8 (49)	33.0 (68)	0.005	11.4 (8)	29.3 (109)	0.003
Nefropatija	24.6 (58)	51.5 (106)	<0.001	5.7 (4)	43.0 (160)	<0.001
Liječenje dijabetesa, % (n)						
Prehrana	4.2 (10)	3.9 (8)	0.957	1.4 (1)	4.6 (17)	0.330
Metformin	62.7 (148)	67.4 (139)	0.345	50 (35)	67.7 (252)	0.007
Derivati sulfonilureje	20.8 (49)	10.2 (21)	0.004	22.9 (16)	14.5 (54)	0.115
Pioglitazoni	5.5 (13)	3.8 (8)	0.504	0 (0)	5.6 (21)	-
Repaglinid	2.1 (5)	2.4 (5)	0.997	1.4 (1)	2.4 (9)	0.998
DPP4 inhibitori	21.6 (51)	13.6 (28)	0.038	15.7 (11)	18.3 (68)	0.731
GLP-1 agonisti	6.8 (16)	14.1 (29)	0.018	4.2 (3)	11.3 (42)	0.085
STGL2 inhibitori	7.2 (17)	7.8 (16)	0.965	1.4 (1)	8.6 (32)	0.043
Inzulin	34.7 (82)	32.5 (67)	0.695	47.1 (33)	31.2 (116)	0.014

\*Tumačenje kratica: CAP - *controlled attenuation parameter*; LSM- *liver stiffness measurement*;

DPP4- *dipeptidil peptidaza 4*; GLP-1 – *glucose-like peptide 1*; STGLT2 - *sodium-glucose cotransporter*

**Povezanost LSM  $\geq$  7.0/6.2 kPa (M/XL sondom) i prisutnosti kardiovaskularne bolesti i mikrovaskularnih komplikacija**

Fibroza jetre ( LSM  $\geq$  7.0/6.2 kPa koristeći M/XL sondu) bila je neovisno povezana sa infarktom miokarda (OR 6.61), neuropatijom (OR 4.55), kroničnom bubrežnom bolesti (OR 4.54.), retinopatijom (OR 1.81).

Tablica 6. Multivarijabilna regresijska analiza. Povezanost LSM  $\geq$  7.0/6.2 kPa (M/XL sonda) i prisutnosti kardiovaskularne bolesti i mikrovaskularnih komplikacija.

	Multivarijabilna regresijska analiza <sup>1</sup>			
	Prilagođeno dobi i spolu		Potpuno prilagođeno	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
HbA1C>7%	2.71 (1.31-5.62)	0.007	2.92 (1.45-5.32)	0.004
Infarkt miokarda	2.86 (0.92-8.86)	0.068	6.61 (1.66-37.42)	0.032
Neuropatija	2.05 (1.03-4.32)	0.044	4.55 (1.25-16.61)	0.036
Kronična bubrežna bolest	6.42 (3.05-13.34)	<0.001	4.54 (1.24-16.61)	0.021
Retinopatija	1.64 (1.13-1.87)	0.024	1.81 (1.62-1.97)	0.003

<sup>1</sup> Prilagođeno prema: dobi, spolu, BMI, trajanju dijabetesa, HbA1c, opsegu trbuha, hipertenziji, terapiji ACE-i/ARB, hiperlipidemiji, terapiji statinima, uratima, terapiji inzulinom, CRP-u, LDL kolesterolu, HDL kolesterolu.

## 5. RASPRAVA

Iako u posljednje vrijeme raste pouzdanost mjerenja vrijednosti LSM i CAP koristeći TE za procjenu stupnja steatoze i fibroze jetre kod pacijenata s nealkoholnom masnom bolesti jetre, postoji manjak publiciranih istraživanja koji bi povezali vrijednosti CAP i LSM s mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama u pacijenata sa T2DM. Trenutno postoji samo jedno istraživanje koje se bavi ovom problematikom iz Italije, od strane *Lombardi R, i sur.* (30)

Prema ovom retrospektivnom istraživanju može se zaključiti da je vrijednost LSM, kojom se procjenjuje fibroza jetre, nezavisni prediktorni čimbenik za razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija T2DM. Rezultati ove analize upućuju da bi kod pacijenata s dijagnosticiranim T2DM trebalo raditi, osim nefroloških, kardioloških i oftalmoloških, redovite gastroenterološke preglede, jer prema rezultatima nalazimo visoke vrijednosti CAP koji upućuju na NAFLD, u čak 84.2% pacijenta koji boluju od T2DM. Osim toga vidimo da pacijenti imaju veliku zastupljenost fibroze jetre (i.e., 46%), što je i više nego u studiji provedenoj od strane *Lombardi R, i sur.* (30) Rezultati ovog istraživanja su u skladu s prethodnim studijama koje pokazuju visoku zastupljenost značajne fibroze i uznapredovale fibroze (26.9% i 12.6%) prema vrijednostima LSM. U trećine tih pacijenata koji su podvrgnuti biopsiji jetre pronađena je uznapredovala fibroza jetre. (32) U ovoj studiji nalazimo da je vrijednost jetrenih enzima (AST, ALT i GGT) u većini slučajeva unutar normalnog raspona vrijednosti, iako su vrijednosti nešto više kod pacijenata koji imaju povišene vrijednosti CAP i LSM, u usporedbi s onima s normalnim CAP i LSM. Srednja vrijednost za obje ove skupine pacijenata je unutar referentnog intervala. To se slaže sa prethodnim nalazima u kojim oko 50% pacijenata s NAFLD-om imaju normalne vrijednosti jetrenih enzima. Do sličnih zaključaka došli su *Lombardi, i sur.* zbog čega ne bi trebalo koristiti jetrene enzime ako marker za detekciju steatoze i fibroze u pacijenata sa T2DM. (30)



U istraživanju nas je zanimalo postoji li povezanost između vrijednosti CAP i prevalencije kardiovaskularnih komplikacija te može li CAP kao marker steatoze ukazati na njihovu veću učestalost. Nađeno je da kod oboljelih od T2DM s povišenim CAP vrijednosti postoji veća učestalost svih makrovaskularnih (infarkt miokarda, ishemijski moždani udar) i svih mikrovaskularni komplikacija (kronična bubrežna bolest, retonopatija i nefropatija) u odnosu na pacijente bez steatoze. Zbog malog apsolutnog broja kardiovaskularnih incidenata, nije bilo moguće multivarijatnom analizom potvrditi povezanost povišenog CAP i vaskularnih komplikacija. Povezanost steatoze jetre i rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti još uvijek nije do kraja poznat. Pretpostavlja se da izolirana steatoza jetre bez ostalih histoloških karakteristika (npr. fibroze) nema značajan utjecaj na kardiovaskularni mortalitet. (33) Stoga su potrebne daljnje studije koje će istražiti CAP kao biljeg kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s T2DM.

Točnost vrijednosti LSM pomoću TE za detekciju i stupnjevanje fibroze potvrđena je u mnogim studijama uključujući i veliku studiju *Eddowes PJ*, i sur. (34) Međutim, povezanost LSM i vaskularnih bolesti nije dovoljno istražena, kao što je već prethodno spomenuto, postoji za sada samo jedno istraživanje koje se bavi ovom temom u pacijenata s T2DM. Prije nekoliko godine istraživalo se povezanost LSM i koronarne bolesti srca. Analizirano je 75 pacijenata s koronarnom bolesti srca. (35) Primijećeno je da pacijenti s višežilnom koronarnom bolesti srca imaju tvrdoću jetre  $>7$  kPa ( $p < 0.0001$ ) neovisno o utvrđenim faktorima kardiovaskularnog rizika. (36) Također, potvrđena je povezanost karotidne ateroskleroze u pacijenata s kroničnim bubrežnim zatajivanjem i transplantiranim bubrežima. (36, 37) Slično ovim rezultatima, *Lombardi R*, i sur. potvrdili su povezanost LSM ( $>8.7$  kPa) s nalazom aterosklerotskih plakova na karotidama u pacijenta s biopsijom potvrđenim NAFLD-om. (38)

Rezultati ovog istraživanja pokazuju neovisnu i značajnu povezanost LSM kao markera fibroze i prisutnosti makrovaskularnih komplikacija (infarkt miokarda i ishemijski moždani udar). To

ukazuje da pacijenti sa T2DM i fibrozom jetre imaju veći rizik za razvoj kardiovaskularnih incidenata. Pitanje koje proizlazi iz ovoga je trebamo li koristiti povišene vrijednosti LSM za otkrivanje onih pacijenata koji bi se trebali dodatno obrađivati zbog mogućnosti za razvoj kardiovaskularnih incidenata. Ili možemo li pomoću povećanog LSM prepoznati pacijente koji su povišenog rizika za razvoj kardiovaskularnih incidenata. Kao što je prethodno spomenuto, fibroza jetre je najveći faktor rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kao i za mortalitet vezan uz jetru kod NAFLD pacijenata (39).

Osim makrovaskularnih komplikacije povezanih s fibrozom jetre, na temelju ove studije dokazano je da je povišeni LSM-a kao surogatni biljeg fibroze značajno i neovisno povezan s mikrovaskularnim komplikacijama T2DM u našoj skupini pacijenata; nefropatijom (OR 4.55), kroničnom bubrežnom bolesti (OR 4.54) i retinopatijom (OR 1.81). Prijašnje studije pokazale su povezanost između kronične bubrežne bolesti i NAFLD-a u pacijenata sa T2DM. Danas znamo da je NAFLD multisistemska bolest i da je povezana s mnogim drugim kroničnim bolestima. (6,26,31) Međutim, trenutno postoji samo jedna nedavna studija od *Lombardi R*, i sur. koja povezuje LSM kao marker fibroze i mikrovaskularne komplikacije kod pacijenata s T2DM. (30)

Podležeći mehanizam kojim bi se objasnilo kako NAFLD potiče vaskularne komplikacije pacijenata sa T2DM je za sad nepoznat. Mogući razlozi mogli bi se odnositi na činjenicu da NAFLD i T2DM dijele iste metaboličke faktore rizika (pretilost, inzulinska rezistencija, hipertenzija i dislipidemija). (40) Međutim, pojavljuju se dokazi da je NAFLD neovisni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Poznato je da su metaboličke bolesti kao T2DM i NAFLD povezane sa subkroničnim upalnim stanjem koje dovodi do ekstrahepatičnih komplikacija uključujući povećani rizik za razvoj vaskularnih komplikacija. (33) Mehanizam koji bi mogao biti iza ove upale niskog intenziteta su: lipotoksičnost, oksidativni stres, stres u

endoplazmatskom retikulumu, i promjene u crijevnoj mikrobioti, i neke genetske i epigenetske varijante. (33)

U suprotnosti s istraživanjem *Lombardi R, i sur.* u ovoj studiji LSM nije pozitivno korelirao s trajanjem T2DM. (30) Uz to, u našoj skupini pacijenata bio je veliko postotak onih koji su imali HbA1C >7%. To bismo mogli objasniti da samo analizirali ambulantne pacijente koji su pohađali tercijarne centre. Iako smo imali otvoreni sustav upućivanja u koji bolesnici dolaze, metabolički teret naših pacijenata s T2DM bio je najvjerojatnije veći od onog kod pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ili populaciji općenito.

Analiza ima i neka ograničenja. Format presjeka studije ne omogućuje zaključke je li veza povišenog LSM-a kao surogat markera fibroze jete i vaskularni komplikacija u bolesnika s T2DM uzročna. Drugo, nismo koristili biopsiju jetre za dokazivanje dijagnoze NAFLD-a i usporedbu histoloških značajki uzoraka biopsije jetre s nalazima CAP-a i LSM-a. Međutim, LSM je pokazao vrlo dobru točnost za postavljanje dijagnoze i stupnjevanje fibroze u bolesnika s NAFLD-om.

S druge pak strane, ovom analizom obrađeni su pacijenti s T2DM iz različitih dijelova Republike Hrvatske; mediteranskog i kontinentalnog koji bi možda mogli omogućiti generaliziranje rezultata na druge pacijente s T2DM iz drugih zemalja u regiji. Ovim istraživanjem pokazali smo da je LSM mogući zamjenski biljeg fibroze jetre koji je snažno i neovisno povezan s mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama T2DM. U budućnosti, ako prospektivna istraživanja potvrde iste nalaze, moguće je da bi LSM mogao postati nezavisni marker prisutnosti vaskularnih komplikacija u bolesnika s T2DM.

## 6. Zaključak

Iz ove retrospektivne analize možemo izvući nekoliko zaključaka. Prvo, potvrđen je cilj ovog istraživanja. Dokazano je da se parametar kojim se procjenjuje fibroza (LSM) tranzijentnom elastografijom (TE) može koristiti kao surogat marker i nezavisni prediktivni čimbenik za razvoj makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tip 2. Pacijenti s višim vrijednostima tvrdoće (LSM) imaju veći rizik za razvoj makrovaskularnih (ishemijski moždani udari i infarkt miokarda) te mikrovaskularnih komplikacija (dijabetička neuropatija, nefropatija i retinopatija) T2DM.

Nadalje, jetreni enzimi ne bi se trebali koristiti kao pokazatelj steatoze i fibroze, s obzirom na to da su srednje vrijednosti enzima, bez obzira na stupanj steatoze i fibroze, unutar referentnog intervala.

Treće, pacijente sa T2DM trebalo bi slati i na redovite kontrole gastroenterologa jer je u ispitivanoj populaciji više od 80% pacijenata sa šećernom bolesti nalazimo NAFLD i nešto više od 45% pacijenata fibrozu jetre.

I za kraj, trebalo bi u provesti prospektivna istraživanja. Ako ona potvrde rezultate, moglo bi se u budućnosti ovu bezbolnu, neinvazivnu metodu koristiti kao marker prisutnosti komplikacija šećerne bolesti tip 2.

## 7. SAŽETAK

**Cilj:** Cilj ove analize bio je utvrditi povezanost parametara steatoze i fibroze (CAP i LSM) pomoću tranzijentne elastografije (Fibroscan®) sa pojavom mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija T2DM.

**Materijali i metode:** Istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Rijeka i Kliničkoj bolnici Merkur, s podacima dostupnima u razdoblju od siječnja 2015. do studenog 2020. Uključeno je bilo 442 pacijenta s dijagnozom T2DM. Promatrani su parametri steatoze (CAP  $\geq 238$  dB/m) i fibroze jetre (LSM  $\geq 7.0/ \geq 6.2$  kPa za M/XL sondu) te pojava makrovaskularnih (ishemijski moždani udar, infarkt miokarda) i mikrovaskularnih (dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija) komplikacija T2DM.

**Rezultati:** Trećina pacijenata imala je prekomjernu tjelesnu težinu, a 55% je bilo pretilo. Srednje trajanje dijabetesa bilo je 10 godine. 72% pacijenata imalo je loše kontroliranu bolest. Steatoza jetre pronađena je u 84.2% pacijenata sa srednjim vrijednostima CAP-a 317 (266-357) dB/m. Fibroza jetre pronađena je u 46% pacijenata sa srednjim vrijednostima LSM-a 5.4 (4.5-7) kPa. LSM vrijednost bila je neovisno povezana s infarktom miokarda (OR 6.61), neuropatijom (OR 4.55), kroničnom bubrežnom bolesti (OR 4.54), retinopatijom (OR 1.81).

**Zaključak:** U istraživanju smo pokazali da je parametar tvrdoće jetre (LSM) nezavisni prediktivni čimbenik za razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tip 2. Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja, koja će pokazati hoće li se u budućnosti tranzijentna elastografija moći koristiti kao marker za detekciju vaskularnih komplikacija T2DM.

**Ključne riječi:** NAFLD, metabolički sindrom, komplikacije šećerne bolesti tip 2, tranzijentna elastografija

## 8. Summary

**Aim:** The aim of this analysis is to determine the association of liver steatosis and fibrosis (measured by CAP and LSM) using transient elastography (Fibroscan®) with the occurrence of microvascular and macrovascular complications of T2DM.

**Materials and Methods:** The study was conducted at the Clinical Hospital Center Rijeka and the Clinical Hospital Merkur, with data available from January 2015 to November 2020. 442 patients with a diagnosis of T2DM were included. The parameters of liver steatosis (CAP  $\geq 238$  dB/m) and liver fibrosis (LSM  $\geq 7.0/ \geq 6.2$  kPa, M/XL probe) were observed as well as their impact on the occurrence of microvascular and macrovascular complications of T2DM.

**Results:** About a third of the patients were overweight and 55% were obese. The median duration of diabetes was 10 years. Poor disease control was found in 72% of the patients. Hepatic steatosis was found in 84.2% of the patients with median CAP values of 317 (266-357) dB/m. Liver fibrosis was found in 46% of the patients with mean LSM values 5.4 (4.5-7) kPa. LSM value was independently associated with myocardial infarction (OR 6.61), neuropathy (OR 4.55), chronic kidney disease (OR 4.54) and retinopathy (OR 1.81).

**Conclusion:** In the analysis, we showed that the liver hardness parameter (LSM) is an independent predictive risk factor for the development of macrovascular and microvascular complications of T2DM. Further prospective research is needed, which will show whether transient elastography can be used as a marker to detect vascular complications of T2DM patients.

**Key words:** NAFLD, metabolic syndrome, complications of type 2 diabetes mellitus, transient elastography

## 9. Literatura

- (1) Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published correction appears in *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):746]. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
- (2) Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48. Published 2011 May 5.
- (3) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
- (4) Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2008 Oct;75(10):721-8.
- (5) Mikolašević I, Orlić L, et al. Pristup bolesniku s nealkoholnom masnom bolesti jetre. *Liječ Vjesn* 2016;138:159–163.
- (6) Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease?. *World J Gastroenterol*. 2016;22(43):9488-9505. doi:10.3748/wjg.v22.i43.9488.
- (7) Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019;103(1):e1-e13.
- (8) Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-1565. doi:10.1002/hep.29085
- (9) Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition. New York: McGraw-Hill; 2018

- (10) Bellentani S. *The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Liver International. 2017;37: 81–84.*
- (11) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology. 2016 Jul;64(1):73-84.*
- (12) Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S47-S64.*
- (13) Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol. 2018;24(27):2974-2983.*
- (14) Mauss S, Merg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology: A clinical textbook, 10 Edition. Düsseldorf; 2020*
- (15) Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease?. *World J Gastroenterol. 2016;22(43):9488-9505.*
- (16) Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008*
- (17) Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol. 2020;26(39):5919-5943. doi:10.3748/wjg.v26.i39.5919*
- (18) Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan(®)) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand?. *World J Gastroenterol. 2016;22(32):7236-7251.*
- (19) Pennisi G, Celsa C, Spatola F, Dallio M, Federico A, Petta S. Pharmacological Therapy of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: What Drugs Are Available Now and



- Future Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(22):4334. Published 2019 Nov 7.
- (20) Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija, 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- (21) Stevanović R, Capak K, Benjak T. Hrvatski znanstveno- statistički ljetopis za 2019. godinu. Web- izdanje. Zagreb; Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.
- (22) Bušić M, Kuzmanović EB, Bosnar D. Seminaria ophtalmologica. Osijek: Cerovski d.o.o; 2014.
- (23) msd-prirucnici.placebo.hr (Internet). Split: MSD priručnik dijagnostike i terapije. Dostupno na <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/>
- (24) Brinar V, i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009
- (25) kohompgz.wordpress.com (Internet). Rijeka: Naši algoritmi- KoHOM Primorsko goranske županije. Dostupno na: <https://kohompgz.wordpress.com/nasa-struka/nasi-algoritmi/>
- (26) Byrne CD, Targher G. What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:70-71.
- (27) Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;111S:154170.
- (28) Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2013;58:3017–3023.
- (29) Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65:1096-108.

- (30) Lombardi R, Airaghi L, Targher G, Serviddio G, Maffi G, Mantovani A, et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int.* 2020 ;40:347-354.
- (31) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589–600.
- (32) Mikolasevic I, Domislovic V, Turk Wensveen T, Delija B, Klapan M, Juric T, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus using transient elastography - a prospective, cross sectional study. *Eur J Intern Med.* 2020;82:68-75.
- (33) Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2020 Jul 21. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7.
- (34) Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;156:1717-1730.
- (35) Mikolasevic I, Orlic L, Milic S, Lukenda V, Racki S, Stimac D, Avdovic E, Zaputovic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126:474-9.
- (36) Mikolasevic I, Racki S, Zaputovic L, Lukenda V, Sladoje-Martinovic B, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:308-14.

- (37) Mikolasevic I, Orlic L, Milic S, Zaputovic L, Lukenda V, Racki S. Non-alcoholic fatty liver disease proven by transient elastography in hemodialysis patients: is it a new risk factor for adverse cardiovascular events? *Blood Purif.* 2014;37:259-65.
- (38) Lombardi R, Petta S, Pisano G, Dongiovanni P, Rinaldi L, Adinolfi LE, et al. Fibroscan identifies patients with nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular damage. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:517-519.
- (39) Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61:1547-54.
- (40) Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol.* 2020;72:785-801.

## **10. Životopis**

Marko Međimurec rođen je u Čakovcu, 12.04.1996. godine. Završio je Osnovnu školu u Donjem Kraljevcu i Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjeluje na županijskim i državnim natjecanjima. Aktivno se bavi košarkom u Košarkaškom klubu Donji Kraljevec. Upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom fakultetskog obrazovanja sudjeluje u radu studentskih organizacija, organizaciji kongresa, programa prevencije. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.