

# Povezanost nealkoholne masne bolesti jetre i ekstrahepatalnih karcinoma

---

**Bukvić, Domagoj**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:184:212070>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-31**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Domagoj Bukvić

POVEZANOST NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE I EKSTRAHEPATALNIH  
KARCINOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Domagoj Bukvić

POVEZANOST NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE I EKSTRAHEPATALNIH  
KARCINOMA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.

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

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

1. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

2. Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.

3. Izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

Rad sadrži 20 stranica, 0 slika, 0 tablica, 15 literaturnih navoda.

## **Popis skraćenica i akronima**

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotranferaza

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

FLI – index masne jetre (eng. *fatty liver index*)

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

HSI – indeks jetrene steatoze (eng. *hepatic steatosis index*)

IGF – inzulinu-sličan faktor rasta (eng. *insulin-like growth factor*)

NAFL – nealkoholna masna jetra (eng. *nonalcoholic fatty liver*)

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (eng. *nonalcoholic fatty liver disease*)

NASH – nealkoholni steatohepatitis (eng. *nonalcoholic steatohepatitis*)

TSH – tireotropni hormon (eng. *thyroid-stimulating hormone*)

## Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>2. Svrha rada</b> .....	3
<b>3. Pregled literature</b> .....	3
<b>3.1. NAFLD i gastrointestinalni karcinomi</b> .....	3
<b>3.1.1. NAFLD i kolorektalni karcinom</b> .....	4
<b>3.1.2. NAFLD i karcinom želuca</b> .....	6
<b>3.1.3. NAFLD i karcinom jednjaka</b> .....	7
<b>3.1.4. NAFLD i karcinom gušterače</b> .....	8
<b>3.2. NAFLD i karcinom prostate</b> .....	8
<b>3.3. NAFLD i karcinom dojke</b> .....	9
<b>3.4. NAFLD i ostali karcinomi</b> .....	10
<b>4. Rasprava</b> .....	11
<b>5. Zaključak</b> .....	14
<b>6. Sažetak</b> .....	15
<b>7. Summary</b> .....	16
<b>8. Literatura</b> .....	17
<b>9. Životopis</b> .....	20

## 1. Uvod

Nealkoholna masna bolest jetre (eng. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) je definirana skupinom patohistoloških promjena koje uključuju steatozu hepatocita veću od 5%, steatohepatitis, fibrozu ili cirozu, s odsutstvom prekomjerne i kronične konzumacije alkohola (više od 30 g na dan u muškaraca i više od 20 g na dan u žena)(1,2). NAFLD se općenito može podijeliti u dva podtipa: nealkoholnu masnu jetru (eng. *nonalcoholic fatty liver*, NAFL) kao neprogresivni oblik i nealkoholni steatohepatitis (eng. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) kao progresivni oblik NAFLD-a. Za razliku od NAFL, NASH karakterizira prisutnost steatoze, upale jetrenih režnjeva, te baloniranja s ili bez perisinusoidne fibroze, a određen dio pojedinaca može razviti progresivnu ozlijedu jetre što dovodi do ciroze ili hepatocelularnog karcinoma (eng. *hepatocellular carcinoma*, HCC) (3).

NAFLD je trenutno najčešći uzrok kronične jetrene bolesti u svijetu, a procjenjuje se da zahvaća jednu milijardu svjetskog stanovništva i da je prisutna u otprilike 25% svjetskog stanovništva. Najveću prevalenciju NAFLD-a imaju stanovništvo Južne Amerike i Bliskog Istoka, a najmanju stanovništvo Afrike. Zbog bliske povezanosti s metaboličkim sindromom, u oko 47,3 do 63,7% ljudi s dijabetes melitusom tipa 2 i u do 80% ljudi s pretilošću se može pronaći NAFLD. Porast u incidenciji ove bolesti predstavlja globalni problem u zdravstvu s obzirom na svoj značajni socioekonomski teret (2,3). Odnos NAFLD-a i općeg mortaliteta još nije u potpunosti razjašnjen pa tako neke studije uočavaju umjereno povećanje rizika od općeg mortaliteta dok druge ne pokazuju povezanost između mortaliteta i NAFLD-a. Unatoč riziku progresivne ozlijede jetre, u pacijenata koji imaju NAFLD vodeći uzrok smrti je kardiovaskularna bolest, a nakon toga ekstrahepatalni karcinomi poput kolorektalnog ili karcinoma dojke. Vjerojatni razlog ovih uzroka smrti su kardiometabolički faktori rizika koje dijele NAFLD i

kardiovaskularna bolest, ali i dalje je nepoznat razmjer direktne uloge NAFLD-a u razvoju kardiovaskularne bolesti (2).

Hiperlipidemija, šećerna bolest tip 2 te pretilost smatraju se glavnim etiološkim čimbenicima za razvoj NAFLD-a iako razvoju pogoduju druge bolesti i stanja poput različitih endokrinopatija (hipotireoidizam, hipopituitarizam, hipogonadizam, hipokoriticism). Prehrambene navike kao što su parenteralna prehrana, gladovanje, *refeeding* sindrom, pojačana konzumacija glukoze također mogu biti povezana s nastankom NAFLD-a (1). Iz ovoga proizlazi prekomjerna uhranjenost kao glavni pokretač NAFLD-a, uzrokujući širenje adipoznih zaliha i nakupljanje ektopične masti. U ovakvim okolnostima dolazi do nakupljanja makrofaga i proupalnog stanja s razvijanjem inzulinske rezistencije što dovodi do neprimjerenog nakupljanja masnih kiselina u jetri što s de-novo lipogenezom dovodi do prelaska metaboličkih kapaciteta jetre. Neuravnoteženost metabolizma masti i lipotoksičnost lipida dovode do staničnog stresa i apoptoze, a posljedično i do poticanja upale, regeneracije tkiva i fibrogeneze (2).

Postavljanje dijagnoze NAFLD-a temelji se na anamnezi, kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima i slikovnim pretragama, dok se konačna potvrda dijagnoze dobiva biopsijom jetre i patohistološkom analizom (1). Većina osoba s NAFLD-om ostaje asimtomatska dok se ne razvije ciroza, a najčešći rani simptomi uključuju umor i bol ispod desnog rebrenog luka. Na ultrazvučnom nalazu može se uočiti hiperehogenost jetre kao dokaz pojačane jetrene masnoće. U laboratorijskim nalazima tipično se uočava hepatocelularni obrazac povišenih jetrenih enzima gdje su serumske razine alanin aminotransferaze (ALT) veće od serumskih razina aspartat aminotransferaze (AST). U kasnijim stadijima s razvojem fibroze, ciroze te portalne hipertenzije dolazi do pada broja trombocita, ali i smanjenja serumskih razina albumina te produljenog protrombinskog vremena kao dokaza sintetske disfunkcije jetre (2).



Konačna dijagnoza postavlja se dokazanom masnom promjenom jetre na histološkom ili radiološkom nalazu, bez konzumacije alkohola u anamnezi, isključenjem drugih uzroka masne promjene na jetri te negativni nalaz drugih kroničnih jetrenih bolesti (1).

## **2. Svrha rada**

Posljednjih godina incidencija NAFLD-a u značajnom je porastu među svjetskom populacijom, a uz to ekstrahepatalni karcinomi jedan su od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Svrha ovog rada je prikazati pregled suvremene literature koja ispituje postoji li povezanost između ovih dviju bolesti.

## **3. Pregled literature**

### **3.1. NAFLD i gastrointestinalni karcinomi**

Skupina koja čija je povezanost s NAFLD-om najčešće ispitivana su gastrointestinalni karcinomi. Veliki broj studija pokazao je povećani rizik gastrointestinalnih tumora kod prisutnosti NAFLD-a. McHenry i suradnici u prospektivnoj kohortnoj studiji od 319 290 ispitanika iz Ujedinjenog Kraljevstva ispitivali povezanost rizika od NAFLD-a temeljenog na Dallas Steatosis Index i gastrointestinalnih tumora. Pokazalo se da pojedinci s visokim rizikom za NAFLD ( $\geq 50\%$ ) u usporedbi s onima niskog rizika ( $< 20\%$ ) imaju 23% veći rizik od ekstrahepatalnih gastrointestinalnih karcinoma. Snažnija povezanost pokazala se u muškom dijelu populacije te kod pretilih osoba ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (4). Meta-analiza iz 2021. godine uključivala je 9 kohortnih studija azijskih populacija te jednu studiju na populaciji SAD-a s ukupno 182 202 ispitanika (24,8% s NAFLD), gdje je NAFLD dijagnosticiran biopsijom ili

radiološkim tehnikama. Rezultati su pokazali značajnu povezanost NAFLD-a s gotovo 1,5 do 2 puta povećanim rizikom od razvoja gastrointestinalnih karcinoma (jednjak, želudac, gušterača te kolorektalni karcinom) (5).

Souza i suradnici proveli su meta-analizu kohortnih studija Azije, Europe i SAD-a gledajući povezanost mršavih pojedinaca s NAFLD-om u odnosu na ne-mršave pojedince s NAFLD-om. Studije su sadržavale sveukupno 56 745 sudionika koji su imali NAFLD dokazan biopsijom, slikovnim tehnikama ili indexom masne jetre (eng. *fatty liver index*, FLI), dok je su se mršavim pojedincima smatrali oni koji su imali BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, a kod azijske populacije BMI < 23 kg/m<sup>2</sup>. Ukupan rizik od gastrointestinalnih karcinoma kod bio je 54% veći u mršavim pojedincima u usporedbi s ne-mršavim pojedincima s NAFLD-om (6). Prospektivna kohortna studija provedena u SAD-u istraživala je sličnu povezanost NAFLD-a i gastrointestinalnih karcinoma s obzirom na prisutnost pretilosti. 4722 pojedinca s algoritamski ustanovljenim NAFLD-om gdje je svaki ispitanik bio uparen sa tri spolno i dobno referentna kontrolna pojedinca. Rizik od gastrointestinalnih karcinoma bio je dvostruko do trostruko viši u pojedincima s NAFLD-om, u odnosu na ne-pretile i pretile (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) kontrolne skupine (7).

### **3.1.1. NAFLD i kolorektalni karcinom**

Povezanost kolorektalnog karcinoma i NAFLD-a jedna je od najistraživanijih povezanosti NAFLD-a s ekstrahepatalnim karcinomima. Gotovo sva istraživanja pokazala su povećan rizik od kolorektalnog karcinoma u pacijenata s NAFLD-om u usporedbi s pacijentima koji ga nemaju. Wang i suradnici ispitivali su ovu povezanost u prospektivnoj kohortnoj studiji provedenoj na muškoj populaciji u Kini od 54 187 ispitanika, a NAFLD je dijagnosticiran ultrazvučno. Ispitanici s NAFLD-om imali su 35% veći rizik od onih bez, a pušači koji su imali

NAFLD čak 95% veći rizik (8). Retrospektivna kohortna studija iz nacionalne baze podataka u Tajvanu također je potvrdila povezanost, s 25,9% povećanim rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma kod pacijenata s NAFLD-om bez obzira na komorbiditete. Nažalost nisu bile dostupne informacije o metodama dijagnosticiranja NAFLD-a u pacijanata (9). Još jedna azijska kohortna studija iz Koreje imala je slične rezultate, provedena na 936 159 pacijenata s NAFLD-om utvrđenim FLI. NAFLD je pokazao značajnu povezanost s kolorektalnim karcinomom s povećanim rizikom razvoja od 23% te razliku u veličini rizika s obzirom na BMI, gdje su pacijenti s pretilošću imali manji rizik od onih s nižim BMI (10). Ovu razliku u povezanosti između pacijenata s NAFLD-om temeljenu na vrijednostima BMI-a pokazala je i meta-analiza iz 2023. godine u kojoj su mršavi ispitanici čiji je BMI bio u normalnim vrijednostima imali 53% veći rizik od kolorektalnog karcinoma (6). U već spomenutoj studiji McHenryja i suradnika pokazalo se da za svako povećanje rizika od NAFLD-a za 25%, rizik za raniju pojavu karcinoma kolona raste za 10% kod osoba mlađih od 60 godina, a 9% kod starijih (4).

Ostale studije pokazale su nešto veće povezanosti NAFLD-a s kolorektalnim karcinomom. U meta-analizi 10 kohortnih i kros-sekcijskih studija koju su proveli Liu i suradnici NAFLD je bio povezan s 72% većim rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma. Ispitanici studija bili su iz Južne Koreje, Japana, Kine, Austrije te SAD-a, a NAFLD je definiran patohistološki, radiološki ili indexom jetrene steatoze (eng. *hepatic steatosis index*, HSI) (11). Još jedna meta-analiza kohortnih studija iz 2022. godine utvrdila je povezanost NAFLD-a s gotovo 60% većim rizikom razvoja kolorektalnog karcinoma u odnosu na ostalu populaciju (5). Istraživanje iz 2019. godine na populaciji SAD-a je osim dokazano povećanog rizika od 80% u pacijanata s NAFLD-om, pokazalo i spolnu razliku među ispitanicima, gdje su muškarci u odnosu na žene imali 90% veću šansu za razvoj kolorektalnog karcinoma (7). Kohortna studija iz Koreje također je pokazala razlike u incidenciji s obzirom na spol. Od ukupno 25947 ispitanika 33,6%

njih imalo je NAFLD dijagnosticiran pomoću ultrazvuka u odsudstvu drugih jetrenih bolesti, uključujući alkoholni i virusni hepatitis. Muški ispitanici s NAFLD-om imali su 2,21 puta veću incidenciju kolorektalnog karcinoma, dok se kod ženskih ispitanika incidencija nije razlikovala između NAFLD i kontrolne grupe (12).

### **3.1.2. NAFLD i karcinom želuca**

Studije su pokazale različite razine povezanosti NAFLD-a i karcinoma želuca. Lee i suradnici ustanovili su da je NAFLD značajno povezan s razvojem karcinoma želuca te je rizik za razvoj veći za 18%. U usporedbi s pretilom NAFLD grupom, rizik od razvoja karcinoma želuca kod NAFLD grupe normalne težine bio je veći za 44% (10). Kohortna studija na populaciji iz Ujedinjenog Kraljevstva pokazala je da za svaki porast rizika od NAFLD-a od 25%, relativni rizik od karcinoma želuca iznosi 35% u pacijenata mlađih od 60 godina, a 11% kod pacijenata koji imaju 60 ili više godina (4).

S druge strane, neka istraživanja pokazala su puno veću povezanost. U kohortnoj studiji iz SAD-a NAFLD bio povezan s 2.3 puta većim rizikom od karcinoma želuca (7). Meta-analize također su pokazale veći postotak povezanosti. Liu i suradnici pokazali su da pacijenti s NAFLD-om imaju 74% veći rizik za razvoj karcinoma želuca, dok je kod Mantovanija i suradnika NAFLD povezan s gotovo 80% većim rizikom (5,11). Zajednički faktor ovih triju studija je naravno manji uzorak u usporedbi s gore navedenim studijama s velikim uzorcima ispitanika.

Za razliku od kolorektalnog karcinoma i gastrointestinalnih tumora općenito, meta-analiza Souze i suradnika na 2 studije nije ustanovila statistički značajnu razliku između mršavih i nermršavih NAFLD ispitanika (6).

### 3.1.3. NAFLD i karcinom jednjaka

Karcinom jednjaka osmi je najčešći oblik karcinoma u svijetu, a pretilost je već identificirana kao značajan faktor rizika. Raspodjela visceralne masti u nekim studijama već je pokazala veći utjecaj od BMI-a, no utjecaj jetrene masti još nije posebno istražen (13). Dvije studije obuhvaćene su u meta-analizi iz 2020 godine koja je pokazala 77% veći rizik za razvoj karcinoma jednjaka u pacijenata s NAFLD-om (11). Uzimajući u obzir dob ispitanika, jedna kohortna studija na populaciji Ujedinjenog Kraljevstva ustanovila je povezanost NAFLD-a i karcinoma jednjaka. Svakim 25-postotnim povećanjem rizika od NAFLD-a rastao je rizik za razvoj karcinoma jednjaka za 35% kod ispitanika mlađih od 60 godina te za 20% kod ispitanika od 60 godina i starijih (4). Mantovani i suradnici su u meta-analizi imali pet istraživanja koja su uključivala jednjak. NAFLD je bio povezan s gotovo 1,9 puta većim rizikom od karcinoma jednjaka neovisno o dobi, spolu, pušenju, pretilosti i dijabetesu (5). Slične rezultate pokazala je retrospektivna kohortna studija na populaciji iz Koreje gdje je NAFLD bio povezan s 2,1 puta većim rizikom od razvoja karcinoma jednjaka, a za razliku od kolorektalnog karcinoma i karcinoma želuca nije bilo razlike u riziku kod pacijanata koji su imali dijabetes melitus kao komorbiditet. Također, pokazalo se da je u usporedbi s pretilom NAFLD grupom, rizik kod NAFLD grupe normalne težine značajno viši (10).

Nasuprot tomu, Souza i suradnici u meta-analizi koja je obuhvaćala dvije studije koje su proučavale povezanost NAFLD-a i karcinoma jednjaka nije pronađena statistički značajna razlika između mršavih i ne-mršavih ispitanika definiranih BMI (6). Prospektivna kohortna studija iz SAD-a nije uspjela dokazati povezanost NAFLD-a s većim rizikom od nastanka karcinoma jednjaka. Ova činjenica se pripisuje veličini populacijskog uzorka koji ograničava konkretne zaključke o rjeđim karcinomima, te su potrebne veće studije koje istražuju ovu povezanost (7).

### **3.1.4. NAFLD i karcinom gušterače**

Istraživanja su pokazala visoku povezanost NAFLD-a i karcinoma gušterače. Prospektivna kohortna studija koji su proveli Allen i suradnici pokazala je 2 puta veći rizik od karcinoma gušterače u pacijenata s NAFLD-om u usporedbi s kontrolnom skupinom. Incidencija karcinoma također se smanjivala s dobi, tako da je bila veća u mlađih pacijenata (7). Ove rezultate potvrdili su McHenry i suradnici u kohortnoj studiji gdje je za svako povećanje rizika od NAFLD-a od 25% rizik od karcinoma bio 18% za mlađe, a 34% veći za starije od 60 godina (4). Meta-analiza iz 2020. godine provedena na 3 kohortne studije pokazala je slične rezultate. Rizik od razvoja karcinoma gušterače u NAFLD pacijenata bio je 2,12 puta veći (11). Mantovani i suradnici obuhvatili su 3 studije u svojoj meta-analizi, a podaci su pokazali povezanost NAFLD-a s gotovo 85% povećanim rizikom od karcinoma gušterače (5). Još jedna meta-analiza pokazala je da su mršavi ispitanici s NAFLD-om ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ) povezani s 97% većim rizikom od karcinoma gušterače u odnosu na ne-mršave pojedince ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) (6).

### **3.2. NAFLD i karcinom prostate**

Istraživanja koja su istraživala pojavu karcinoma prostate u pacijenata s NAFLD-om pokazala su nedosljedne rezultate. Najveća studija južnokorejske populacije uključivala je preko 10 milijuna muškaraca iz registra nacionalne baze podataka. Rezultati su pokazali marginalno višu incidenciju karcinoma prostate u NAFLD pacijenata sa  $FLI \geq 60$  i  $HSI \geq 36$ . Povezanost je bila izraženija u starijih osoba i nepušača. Kod NAFLD-a definiranim pomoću HSI osobe koje nisu pretile imale su viši rizik od razvoja karcinoma prostate od onih sa  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$  (14). Meta-analiza Mantovanija i suradnika pronašla je pet studija s podacima

prikladnim za analizu koja je pokazala da NAFLD nije bio značajno povezan s povećanim rizikom od karcinoma prostate (5). Kao i kod prijašnjih studija, Allen i suradnici u kohortnoj studiji utvrdili su da karcinom prostate nije bio povezan s NAFLD-om ili pretilošću (7).

Za razliku od spomenutih, druga istraživanja pokazala određenu razinu povezanosti. U meta-analizi koja je obuhvatila 3 studije na ovu temu opaženo je da pacijenti imaju 36% veći rizik za razvoj karcinoma prostate (11). Prospektivna kohortna studija Wang i suradnika također je pronašla povezanost. Nakon isključenja ispitanika koji su razvili karcinome unutar 3 godine praćenja, NAFLD je bio povezan s povećanjem rizika od 93% za razvoj karcinoma prostate u odnosu na kontrolnu skupinu (8). Sveukupno, prema dosadašnjim saznanjima ne čini se da karcinom prostate predstavlja značajnu prijetnju u muškaraca koji imaju NAFLD, iako su potrebne daljnja istraživanja kao bi se to potvrdilo.

### **3.3. NAFLD i karcinom dojke**

Nekoliko studija opisalo je povezanost između pretilosti, posebice žena u postmenopauzi koje nikad nisu uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju. Rizik od razvoja karcinoma dojke povećavao se za 11% sa svakim povećanjem težine za 5 kilograma (15). Slična povezanost između NAFLD-a i karcinoma dojke pronađena je u drugim istraživanjima. Liu i suradnici proveli su meta-analizu koja je obuhvaćala 3 kohortne i jednu case-control studiju na temu povezanosti NAFLD-a i karcinoma dojke. Analiza je pokazala da su pacijenti s NAFLD-om podložniji pojavi karcinoma dojke za 69% više od kontrolne skupine (11). Meta-analiza iz 2022. godine uključila je podatke iz 4 istraživanja te je NAFLD bio povezan s gotovo 40% višim rizikom od karcinoma dojke (5). Kohortna studija iz Koreje pokazala je 77% veću incidenciju karcinoma dojke u ženskih ispitanika s NAFLD-om. U suprotnosti s prijašnjim istraživanjima o povezanosti pretilosti i karcinoma dojke, ova studija nije pokazala povezanost između

NAFLD pacijenata koji su pretili ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Povezanost kod NAFLD pacijenata koji nisu pretili bila je značajno viša, s čak 2,4 puta većom vjerojatnošću od pojave karcinoma dojke (12).

### **3.4. NAFLD i ostali karcinomi**

Manji broj istraživanja posjedovao je rezultate o povezanosti ostali vrsta karcinoma. Velika kineska kohortna studija pokazala je povezanost NAFLD-a te karcinoma štitnjače, bubrega i pluća. Rizik od karcinoma štitnjače bio je 2,79 puta veći u pacijenata s NAFLD-om. Povezanost NAFLD-a i karcinoma bubrega bila je veća za 57% u odnosu na kontrolnu grupu samo kod muškaraca bez dijabetesa. NAFLD je bio povezan i s 23% većim rizikom od karcinoma pluća, a rizik je rastao do 38% kod pušača (8). Još jedna meta-analiza pokazala je povezanost NAFLD-a s karcinomima. Povećan rizik od karcinoma bio je 2,5 puta veći u analizi dvije studije, dok je kod analize pet studija NAFLD bio povezan s 30% povećanim rizikom od karcinoma pluća (5).



#### 4. Rasprava

Odnos NAFLD-a i ekstrahepatalnih karcinoma nije u potpunosti prikazan. Vjerojatni mehanizmi ukazuju na to da su pacijenti s NAFLD-om skloniji kroničnoj upali s inzulinskom rezistencijom što može stvoriti mikrookoliš pogodan za razvoj karcinoma. To uključuje povišeni inzulin te inzulinu-sličan faktor rasta (eng. *insulin-like growth factor*, IGF) , snižen adiponektin ili povišene proupalne citokine koji mogu poticati razvoj karcinoma pomoću angiogeneze te proliferativnih i anti-apoptotskih učinaka (12).

Studija koja je pokazala višu povezanost NAFLD-a i rizika od gastrointestinalnih tumora u mlađoj dobi sugerira raniju izloženost mlađih kohorti metaboličkim poremećajima (4). Snažnija povezanost NAFLD-a i gastrointestinalnih tumora kod mršavih pacijenata opažena u istraživanjima azijskih i ne-azijskih zemalja. Ipak ti se rezultati trebaju tumačiti pažljivo s obzirom na jedinstvene obrasce gastrointestinalnih tumora u azijskih pojedinaca. Iako je pretilost poznati faktor rizika, objašnjenje za ovaj povećani rizik kod mršavih NAFLD pacijenata postoji vjerojatno u patofiziološki procesima u pozadini. Prema trenutnim dokazima pretpostavlja se da mršavi NAFLD pojedinci u početku imaju bolju metaboličku adaptivnost koja se gubi sa starenjem i nezdravim životnim navikama pa su dugoročne posljedice čak i gore nego kod pretilih NAFLD pojedinaca (6). Drugo istraživanje na azijskoj populaciji je pokazalo donekle suprotne rezultate, s povećanim rizikom od kolorektalnog i karcinoma želuca kod pretilih pojedinaca u odnosu na mršave dok je incidencija karcinoma jednjaka bila suprotna. Epidemiološka istraživanja donekle objašnjavaju ovu povezanost karcinoma jednjaka i mršavih NAFLD-a, uzimajući u obzir lošu ishranu kod pojedinaca koji su pothranjeni, što dovodi do malnutricije te se pretpostavlja da su faktori visokog rizika kod karcinoma jednjaka, posebice u azijskoj populaciji (10).

Povezanost NAFLD-a i kolorektalnog karcinoma pokazale su sve studije. Osim već spomenutih mehanizama koji objašnjavaju utjecaj NAFLD-a kod ekstrahepatalnih karcinoma, jedna od teorija je disbioza crijevne mikrobiote za koju se pretpostavlja da ima ključnu ulogu u razvoju kolorektalnog karcinoma. Kohortna studija koju su proveli Wu i suradnici pokazala je i da pacijenti s diabetes melitusom u NAFLD skupini imaju značajniji rizik od onih u usporednoj grupi. To ide u prilog prijašnjim istraživanjima koja su ukazala na inzulin kao ključni faktor rasta epitelnih stanica u kolonu te kao mitogen rasta tumorskih stanica (9).

Dva istraživanja pronašla su značajno povišeni rizik od kolorektalnog karcinoma u NAFLD pacijenata isključivo u muškoj populaciji. Iako uzrok tome ostaje nepoznat te se ovi rezultati trebaju nadalje istražiti, konkretan razlog u ovom slučaju bi se mogao pripisati manjem uzorku ženske populacije uključenom u istraživanja (7,8).

S obzirom na malen broj istraživanja te činjenicu da rezultati o povezanosti NAFLD-a i karcinoma prostate nisu u potpunosti suglasni, potrebno je dodatno istražiti ovu povezanost u budućim istraživanjima. S obzirom da se karcinom prostate smatra karcinomom povezanim s metaboličkim sindromom poput kolorektalnog karcinoma te karcinoma dojke i gušterače, velika je vjerojatnost da je uistinu povezan i sa NAFLD-om. Iako mehanizmi ove povezanosti još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, pretpostavljeni mehanizam koji povezuje NAFLD sa karcinomom prostate smatra se promjena u inzulinu te IGF-1 slično kao i kod ostalih vrsta karcinoma (14).

Unatoč snažnoj povezanosti između NAFLD-a i karcinoma dojke u žene, utjecaj koji ima BMI ili hormonski status nije dovoljno istražen. Uz to već je pronađena snažna povezanost karcinoma dojke s metaboličkim sindromom, pretiilošću te hiperinzulinemijom. Povezanost NAFLD-a o razvoja karcinoma dojke u ne-pretelih žena koju su pronašli Kim i suradnici može se objasniti mehanizmima sličnim metaboličkim i hormonalnim poremećajima ovaj put uzrokovanim NAFLD-om umjesto pretiilošću (12).

Povezanost između NAFLD-a sa karcinomima štitnjače i pluća mogla bi se djelomično objasniti pretilošću, metaboličkim sindromom, dijabetesom te inzulinskom rezistencijom. NAFLD bi isto mogao povećati razine TSH (eng. *thyroid-stimulating hormone*) što je povezano s većim rizikom od razvoja karcinoma štitnjače. Kako je stratificirana analiza pronašla povezanost NAFLD-a samo u pušača, pretpostavlja se da povećanu incidenciju karcinoma pluća ipak uzrokuje karcinogeneza nastala od samog pušenja (8).

Gotovo sve studije na temu povezanosti NAFLD-a i ekstrahepatalnih karcinoma bile su promatračke što dovodi u pitanje konkretan mehanizam u pozadini koji još nije u potpunosti utvrđen. Retrospektivan oblik nekih istraživanja ne dozvoljava uspostavljanje uzročne povezanosti NAFLD-a i rizika od ekstrahepatalnih karcinoma te su kao takva podložna selektivnoj pristranosti i različitim gubicima kod praćenja pacijanata (5). Prospektivna istraživanja s druge strane nisu obavljala probire zbog mogućeg novonastalog NAFLD-a kod ispitanika kontrolne skupine što bi znatno moglo utjecati na rezultate (7).

Zbog ujednačene etničke pozadine pacijenata primjerice azijske populacije ili isključivo bjelačke populacije, u velikog broja istraživanja rezultati ostaju ograničeni s obzirom da se rizik za razvoj NAFLD-a i različitih karcinoma razlikuje s obzirom na etnicitet (11).

Nadalje, NAFLD je često dijagnosticiran pomoću algoritama poput FLI i HSI, a rjeđe temeljem slikovnih metoda ili patohistološkog nalaza jetre što dovodi u pitanje točnost same dijagnoze. Međutim ultrazvuk abdomena i biopsija jetre ne mogu se izvoditi rutinski u općoj populaciji što predstavlja problem kod velikih istraživanja (10).

U konačnici rezultati istraživanja su obećavajući te bi se NAFLD mogao pokazati kao bolji biološki marker za rizik od ekstrahepatalnih karcinoma od BMI, pretilosti ili metaboličkog sindroma. Dosadašnja saznanja također postavljaju pitanje je li NAFLD prediktor u povezanosti ili posrednik uzročnih puteva u razvoju karcinoma što bi trebao biti cilj kod budućih istraživanja (7).

## 5. Zaključak

NAFLD je u većini istraživanja imao snažnu povezanost s većinom ekstrahepatalnih karcinoma, pokazujući da NAFLD pacijenti imaju veći rizik i incidenciju od obolijevanja od karcinoma u odnosu na ostatak populacije. U budućnosti se trebaju provoditi daljnja istraživanja koja će uspjeti razjasniti mehanizme djelovanja NAFLD-a kod nastanka karcinoma. Potrebno je i detaljnije istražiti i razjasniti povezanost NAFLD-a, dijabetesa, pretilosti i metaboličkog sindroma zbog mogućih interakcija s obzirom na njihov zajednički utjecaj u razvoju bolesti, a posebna pozornost u okviru istraživanja treba biti i mršava populacija oboljela od NAFLD-a koja se pokazala kao rizična skupina. U konačnici, promjenom životnih navika te ranim probirom na karcinome u osoba s NAFLD-om trebao bi se smanjiti razvoj samih karcinoma te smrtnost povezana s karcinomima.

## 6. Sažetak

Nealkoholna masna bolest jetre trenutno predstavlja najčešći uzrok kronične jetrene bolesti u svijetu te je blisko povezana s metaboličkim sindromom. Prisutna je u 25% svjetskog stanovništva, a zbog porasta u njoj incidenciji predstavlja golemi socioekonomski teret u globalnom zdravstvu. Promatračka istraživanja posljednjih godina pokazala su povezanost NAFLD-a s ekstrahepatalnim karcinomima, posebice s gastrointestinalnim oblicima. Povezanost je također ustanovljena bez obzira na prisutnost pretilosti, dijabetesa i metaboličkog sindroma što govori o mogućnosti NAFLD-a kao potencijalno dobrog biološkog markera za rizik od oboljevanja od ekstrahepatalnih karcinoma. Potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se utvrdili mehanizmi koji su odgovorni za ovu povezanost te kako bi se uvidjelo ima li potrebe za provođenjem probira za ekstrahepatalne karcinome u osoba s NAFLD-om.

Ključne riječi: Nealkoholna masna bolest jetre, ekstrahepatalni karcinomi, pretilost, dijabetes, metabolički sindrom.

## **7. Summary**

Non-alcoholic fatty liver disease is currently the most common cause of chronic liver disease in the world and is closely related to metabolic syndrome. It is present in 25% of the world's population, and due to the increase in its incidence, it represents a huge socioeconomic burden in global health. Observational studies in recent years have shown the association of NAFLD with extrahepatic cancers, especially with gastrointestinal forms. The association was also established regardless of the presence of obesity, diabetes and metabolic syndrome, which suggests the possibility of NAFLD as a potentially good biological marker for extrahepatic cancer risk. Further research is needed to determine the mechanisms responsible for this association and to see if there is a need of screening for extrahepatic cancers in people with NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, extrahepatic cancers, obesity, diabetes, metabolic syndrome.

## 8. Literatura

1. Mihić D, Mirat J, Včev A. *Interna medicina*. Osijek: Medicinski fakultet Osijek. 2021;
2. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021; [citirano 12.6.2024.]; 397(10290):2212–24. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
3. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021; [citirano 12.6.2024.]; 184(10):2537–64. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.015>
4. McHenry S, Zong X, Shi M, Fritz CD, Pedersen KS, Peterson LR, et al. Risk of nonalcoholic fatty liver disease and associations with gastrointestinal cancers. *Hepatology Communications*. 2022; [citirano 12.6.2024.]; 6(12):3299–310. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9701484/>
5. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a metaanalysis of observational cohort studies. *Gut*. 2022; [citirano 12.6.2024.]; 71(4):778–88. Dostupno na: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324191>
6. Souza M, Diaz I, Barchetta I, Mantovani A. Gastrointestinal cancers in lean individuals with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver International*. 2024; [citirano 12.6.2024.]; 44(1):6–14. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/liv.15763>
7. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in nonalcoholic fatty liver disease than obesity—a longitudinal cohort study. *Journal of hepatology*. 2019; [citirano 12.6.2024.]; 71(6):1229–36. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.018>

8. Wang Z, Zhao X, Chen S, Wang Y, Cao L, Liao W, et al. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and cancers in a large cohort in China. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021; [citirano 12.6.2024.]; 19(4):788–96. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.009>
9. Wu P, Chung C, Wang Y, Hu J, Chien W, Cheng Y. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal cancer: A populationbased study. *Medicine*. 2023; [citirano 12.6.2024.]; 102(21):e33867. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10219736/>
10. Lee J, Park Y, Yun J, Ahn Y, Lee K, Kim DB, et al. The association between nonalcoholic fatty liver disease and esophageal, stomach, or colorectal cancer: National populationbased cohort study. *PloS one*. 2020; [citirano 13.6.2024.]; 15(1):e0226351. Dostupno na: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226351>
11. Liu S, Ma X, Zhao J, Du S, Zhang J, Dong M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and metaanalysis. *Lipids in health and disease*. 2020; [citirano 13.6.2024.]; 19:1–10. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01288-6>
12. Kim G, Lee HC, Choe J, Kim M, Lee MJ, Chang H, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *Journal of hepatology*. 2018; [citirano 13.6.2024.]; 68(1):140–6. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.012>
13. Sanna C, Rosso C, Marietti M, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers. *International journal of molecular sciences*. 2016; [citirano 13.6.2024.]; 17(5):717. Dostupno na: <https://doi.org/10.3390/ijms17050717>
14. Choi YJ, Lee DH, Han K, Yoon H, Shin CM, Park YS, et al. Is nonalcoholic fatty liver disease associated with the development of prostate cancer? A nationwide study with



10,516,985 Korean men. PLoS One. 2018; [citirano 14.6.2024.]; 13(9):e0201308. Dostupno na: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201308>

15. Ahmed OT, Allen AM. Extrahepatic malignancies in nonalcoholic fatty liver disease. Current hepatology reports. 2019; [citirano 14.6.2024.]; 18:455–72. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s11901-019-00499-5>

## **9. Životopis**

Domagoj Bukvić rođen je 12.11.1995. u Zadru. Osnovnu školu Smiljevac u Zadru upisuje 2002. godine te ju završava s odličnim uspjehom 2010. godine. Iste godine u Zadru upisuje gimnaziju Jurja Barakovića koju završava 2014. s odličnim uspjehom. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci 2018. godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine. Tijekom fakulteta obnaša dužnost demonstratora na Klinici za internu medicinu KBC-a Rijeka, te se aktivno bavi istraživačkim radom na području nealkoholne masne bolesti jetre.