

# Nealkoholna masna bolest jetre

---

**Kovačević, Manuela**

**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:184:166892>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-10**



*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

Manuela Kovačević

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE

Diplomski rad

Rijeka, 2024

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

Manuela Kovačević

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE

Diplomski rad

Rijeka, 2024

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Goran Poropat, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u \_\_\_\_\_,

pred Povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.med (predsjednik Povjerenstva)
2. izv.prof.dr.sc. Tamara Turk Wensveen, dr.med
3. doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med.

Rad sadrži 47 stranica, 5 slika i 33 literaturna navoda.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svome mentoru izv.prof.dr.sc. Goran Poropat, dr. med. na stručnoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada.*

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

NAFLD- nealkoholna masna bolest jetre

MAFLD- masna bolest jetre povezana s metaboličkom disfunkcijom

NASH- nealkoholni steatohepatitis

HCC- hepatocelularni karcinom

SCFA- kratkolančane masne kiseline

HDL- lipoprotein velike gustoće

GLP-1- glukagonu slični peptid 1

ALT- alanin aminotransferaza

PUFA- polinezasićene masne kiseline

MUFA- mononezasićene masne kiseline

PPAR- peroksisom proliferator-aktivirani receptor

Fiaf- adipocitni faktor induciran gladovanjem

FXR- farnezoid X receptor

TGR-5- Takeda G-protein vezani klonalni receptor 5

FMT- transplantacija fekalne mikrobiote

TIPS- transjugularni intrahepatalni portosistemski šant

PCOS- policistički ovarijski sindrom

PIVKA-II- protein inducirani vitamin K antagonist

ELISA- imunoenzimski test

## SADRŽAJ RADA

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	<b>2</b>
<b>3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU</b> .....	<b>3</b>
3.1. EPIDEMIOLOGIJA NAFLD-A .....	3
3.2. MASLD .....	4
3.3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA NAFLD-A .....	5
3.3.1. <i>Rizični čimbenici</i> .....	5
3.3.1.1. Genetički čimbenici .....	6
3.3.1.2. Okolišni čimbenici .....	6
3.3.1.3. Metabolički čimbenici .....	6
3.3.1.4. Disbioza crijevne mikrobiote .....	7
3.3.2. <i>Patofiziološki mehanizmi</i> .....	10
3.3.2.1. Adipokini .....	12
3.3.2.2. Limfociti T .....	13
3.3.3. <i>Tijek NAFLD-a</i> .....	13
3.4. KLINIČKA SLIKA .....	14
3.5. KOMPLIKACIJE .....	15
3.5.1. <i>Portalna hipertenzija</i> .....	15
3.5.1.1. Baveno VII .....	16
3.5.2. <i>Hepatocelularni karcinom</i> .....	17
3.5.3. <i>Mortalitet</i> .....	17
3.5.4. <i>NAFLD i COVID-19</i> .....	18
3.6. DIJAGNOSTIKA .....	18

3.6.1. Patohistološka dijagnoza .....	19
3.6.2. Serumski biomarkeri u dijagnostici steatoze.....	20
3.6.3. Serumski biomarkeri u dijagnostici steatohepatitisa .....	21
3.6.4. Serumski biomarkeri u dijagnostici fibroze .....	21
3.6.4.1. Direktni indeksi fibroze.....	21
3.6.4.2. Indirektni indeksi fibroze .....	22
3.6.5. Eksperimentalni biomarkeri.....	24
3.6.6. Slikovne metode u dijagnostici steatoze.....	24
3.6.6.1. Tranzijentna elastografija s kontroliranim atenuacijskim parametrom.....	26
3.6.7. Slikovne metode u dijagnostici steatohepatitisa.....	26
3.6.8. Slikovne metode u dijagnostici fibroze.....	27
3.6.8.1. Tranzijentna elastografija.....	27
3.6.8.2. Magnetna elastografija .....	28
3.6.9. Klinički algoritam za evaluaciju pacijenata .....	29
3.7. LIJEČENJE.....	29
3.7.1. Promjena životnih navika.....	30
3.7.1.1. Mediteranska dijeta .....	31
3.7.2. Farmakološka terapija .....	33
3.7.2.1. Lijekovi za liječenje šećerne bolesti.....	34
3.7.2.2. Lijekovi za liječenje pretilosti .....	35
3.7.2.3. Lijekovi koji dovode do redistribucije masti.....	36
3.7.2.4. Resmetirom .....	37
3.7.2.5. Antioksidansi.....	38
3.7.3. Transplantacija fekalne mikrobiote .....	38
3.7.4. Barijatrijska kirurgija .....	38



3.7.5. <i>Transplantacija jetre</i> .....	39
<b>4. RASPRAVA</b> .....	<b>40</b>
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>41</b>
<b>6. SAŽETAK</b> .....	<b>42</b>
<b>7. SUMMARY</b> .....	<b>43</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>44</b>

## 1. UVOD

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD), najčešća kronična bolest jetre, karakterizirana je širokim spektrom jetrenih poremećaja koji mogu rezultirati ozbiljnim narušenjem jetrene funkcije (1) Nealkoholna masna bolest jetre definirana je prisutnošću steatoze u više od 5% hepatocita i metaboličkih rizičnih čimbenika (pretilost i dijabetes tip 2) te odsutnošću prekomjerne konzumacije alkohola ( $\geq 30$  g dnevno za muškarce,  $\geq 20$  g dnevno za žene) i ostalih bolesti jetre. Nealkoholna masna bolest jetre samo je jetrena komponenta širokog spektra poremećaja koji su povezani s metaboličkom disfunkcijom (2). S rastućim saznanjima o patofiziologiji NAFLD-a, predložen je novi dijagnostički entitet, odnosno masna bolest jetre povezana s metaboličkom disfunkcijom (MAFLD, engl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*), kako bi se nadvladala dijagnoza temeljena na isključenju alkoholne bolesti jetre (3).

## **2. SVRHA RADA**

NAFLD je bolest sa sve većom učestalošću, osobito posljednjih nekoliko desetljeća, koja se može razviti u odraslih, ali i u djece. Klinička slika je najčešće bez osobitosti, odnosno pacijenti su najčešće asimptomatski. Međutim, uz prisutne metaboličke rizične čimbenike u pacijenata, treba posumnjati i na prisutnost NAFLD-a kao komponente klastera poremećaja uzrokovanih metaboličkom disfunkcijom. Nerijetko, pacijenti budu dijagnosticirani tek u stadiju ciroze jetre i nakon nastupa simptoma portalne hipertenzije. Važno je dijagnosticirati NAFLD u ranom stadiju bolesti, a u slučaju nepravovremene dijagnoze nealkoholna masna bolest jetre znatno smanjuje kvalitetu života oboljelih te uzrokuje veliki ekonomski teret za zdravstvo. U ovom radu prikazat će se epidemiologija, etiologija, patogeneza, klinička slika, dijagnostika i liječenje nealkoholne masne bolesti jetre.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. Epidemiologija NAFLD-a

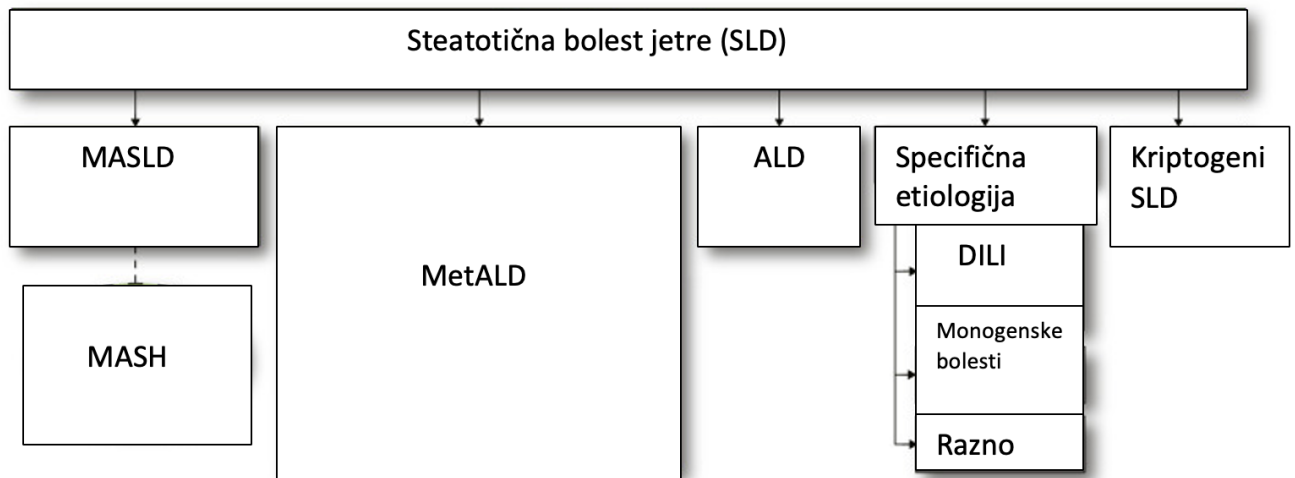
Prevalencija nealkoholne masne bolesti jetre u svijetu u odraslih osoba je 25%, a s obzirom na geografsko podneblje prisutne su varijacije (4). Razlike u prevalenciji između razvijenih i nerazvijenih dijelova svijeta ovise o čimbenicima kao što su kalorijski unos, fizička aktivnost, distribucija masnog tkiva u tijelu, socioekonomski čimbenici i genetska predispozicija (2). Hrvatska je svrstana u zemlje Zapadne Europe, s prevalencijom od 20-30%, međutim potrebne su dodatne studije (5). NAFLD se javlja češće u muškaraca, a progresija bolesti u žena. Također, povećana prevalencija fibroze primjećena je među Hispanoamerikancima (4). NAFLD je trenutno jedan od vodećih uzroka ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma u razvijenim dijelovima svijeta, a razlog tome krije se upravo u visokoj prevalenciji. Nasuprot tome, mortalitet povezan uz virusne hepatitis je u trendu pada u razvijenim zemljama (6). Povećanjem prevalencije NAFLD-a, rapidno je u porastu i mortalitet povezan s bolestima jetre. Naime, manje od 10% osoba će razviti cirozu jetre i HCC kroz 10-20 godina, no budući da je NAFLD široko rasprostranjena bolest apsolutne brojke su vodeće u odnosu na druge uzroke. Važno je pravovremeno izdvojiti pojedince koji su u riziku za razvoj komplikacija (2). Svjetska prevalencija nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) je 3-5% (7). Također, NAFLD nerijetko koegzistira s drugim bolestima jetre, pogoršavajući njihov tijek. Budući da je povezana s metaboličkim sindromom, nealkoholna masna bolest jetre pronađena je u čak 47,3-63,7% osoba s dijabetesom tipa 2 te čak u 80% osoba s debljinom (2). Epidemija pretilosti blisko je povezana s rastućom prevalencijom nealkoholne masne bolesti jetre, ali i s uznapredovalim oblicima bolesti (6). Posljednjih godina, pretilost je postala globalni problem koji zahvaća 1,5 milijardi odraslih osoba u svijetu. Upravo se taj trend porasta pretilosti povezuje s trendom porasta u prevalenciji NAFLD (7). Debljina u odraslih je rizični čimbenik za NAFLD, međutim i debljina u djece, koja je posljednjih godina u trendu porasta, također je rizični čimbenik (2). Ako se

nastavi trend porasta pretilosti u djece, očekuje se da će u budućnosti više djece u svijetu biti pretilo, nego pothranjeno (7). Dakle, NAFLD se, osim u odraslih, javlja i kod djece, i to u čak 34,2% pretilih djece. Osim toga, osobe s normalnom tjelesnom težinom mogu razviti NAFLD (8). Ekonomski gledano, NAFLD uzrokuje znatne financijske izdatke u zdravstvu (2). Uvođenje termina MAFLD i promjena u dijagnostičkim kriterijima nisu imali utjecaj na prevalenciju ove bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama (3). Budući da NAFLD ne eksplicira vidljive simptome u ranim stadijima bolesti, smatra se da će prevalencija i morbiditet povezani s ovom bolesti dovesti do jedne od najvećih kriza u zdravstvu idućeg desetljeća (6).

### **3.2. MASLD**

Masna bolest jetre vezana uz metaboličku disfunkciju (MAFLD) termin je predložen 2020. godine koji se odnosi na masnu bolest jetre čija etiologija leži u metaboličkoj disfunkciji. Ova promjena dolazi uz set kriterija koji olakšavaju postavljanje dijagnoze i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (9). Do sada dijagnoza se postavljala isključenjem drugih bolesti jetre i ekspanzivnom konzumacijom alkohola. S rastućom prevalencijom ove bolesti, javila se potreba za postavljanjem pozitivnih kriterija. Kriteriji se temelje na dokazu steatoze ( $\geq 5\%$ ) u jetri uz prisutnost barem jednog dodatnog kardiometaboličkog čimbenika (10). Naziv koji je, uz Delphi konsenzus, odabran za zamjenu termina NAFLD je MASLD (engl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*). Sukladno tome, MASH se odnosi na steatohepatitis povezan uz metaboličku disfunkciju. Ukoliko je prisutna steatoza jetre bez prisutnosti kardiometaboličkog čimbenika ili poznatog uzroka, govori se o kriptogenoj steatotičnoj bolesti jetre. MetALD (engl. *metabolic and alcohol related/associated liver disease*) nova je kategorija koja se odnosi na pacijente koji imaju MASLD te konzumiraju značajne količine alkohola. S obzirom na zastupljenost, alkoholnih i metaboličkih čimbenika, MetALD može biti

predominantno MASLD ili predominantno ALD (engl. *alcohol-associated liver disease*) (11) (slika1).



Slika 1. Klasifikacija steatotične bolesti jetre (SLD). Preuzeto iz Rinella ME i sur. (11) i prevedeno na hrvatski jezik. (DILI – drug-induced liver injury)

### 3.3. Etiologija i patogeneza NAFLD-a

#### 3.3.1. Rizični čimbenici

Brojni čimbenici sudjeluju u mehanizmu nastanka i progresije NAFLD-a. Prema modelu višestrukih paralelnih udaraca (engl. *multiple parallel-hit*) brojni genetički i okolišni čimbenici se isprepliću i u svake osobe tvore individualnu kombinaciju patogenetskih čimbenika koji djeluju na pojedinca uzrokujući kliničku sliku NAFLD-a. Ovisno o kombinaciji patogenetskih čimbenika, različiti su izazovi u dijagnostici i liječenju NAFLD-a, ponekad zahtijevajući poseban individualni pristup. Rizični čimbenici uključuju genetičke čimbenike, životne navike, metaboličke čimbenike (pretilost, hiperlipidemija, inzulinska rezistencija, šećerna bolest), disregulaciju adipokina, lipotoksičnost, oksidacijski stres i stres endoplazmatskog retikuluma, endokrine disruptore i disbiozu crijevnog mikrobioma (6).

### 3.3.1.1. Genetički čimbenici

NAFLD ima nasljednu komponentu, stoga genetički čimbenici imaju ulogu u nastanku bolesti, ali i u progresiji i nastanku komorbiditeta kao što je koronarna arterijska bolest. Pojedini geni pokazuju sinergiju između NAFLD-a i pretilosti. Najkarakterističnija genska varijanta povezana sa susceptibilnošću za NAFLD je specifični polimorfizam nukleotida na genu PNPLA3 (engl. *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gene*) (2). Geni za koje se otkrila povezanost uz lošiji tijek i brži napredak bolesti su PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7, dok je HSD17B13 protektivni gen. PNPLA3 gen se povezuje s histološki lošijim nalazom i razvojem hepatocelularnog karcinoma u bolesnika s NAFLD (2,12). Osim toga, epigenetičke modifikacije imaju važnu ulogu (6).

### 3.3.1.2. Okolišni čimbenici

Na okolišne čimbenike pacijent može utjecati promjenom stila života. Unos fruktoze, kolesterola i alkohola pospješuju negativni tijek bolesti, a tjelovježba i kava djeluju protektivno (2).

### 3.3.1.3. Metabolički čimbenici

Komorbiditeti koji često pospješuju progresiju bolesti su tip 2 dijabetes, inzulinska rezistencija, dislipidemija, pretilost, hipertenzija i hipopituitarizam. Dijabetes tipa 2 povećava rizik progresije do težih oblika bolesti za čak više od dva puta. Pretilost ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), dislipidemija sa sniženim koncentracijama HDL-a i povišenim koncentracijama triglicerida, kao i hipertenzija, povećavaju rizik za teške oblike jetrene bolesti, ali u manjoj mjeri od dijabetesa tipa 2 (2). Šećerna bolest tip 2 je prediktor nastanka uznapredovale fibroze i mortaliteta u pacijenata s NAFLD-om (7). Pretilost, posebno visceralna, ima važnu ulogu u inicijalnom mehanizmu nastanka steatoze hepatocita, ali i u progresiji u nealkoholni

steatohepatitis i razvoju ciroze i hepatocelularnog karcinoma (6). Budući da je visceralna pretilost najrizičniji čimbenik, ispravnije je mjeriti opseg struka nego indeks tjelesne mase (7). Opseg struka  $\geq 94$  cm u muškaraca i opseg struka  $\geq 80$  cm u žena smatra se rizičnim te se uz ostale zadovoljene kriterije može postaviti dijagnoza metaboličkog sindroma (5). Pretilost dovodi do razvoja metaboličkog sindroma i komorbiditeta, uključujući dijabetes tipa 2, hipertenziju, hiperlipidemiju, kroničnu bubrežnu bolest, kardiovaskularnu bolest, apneju u snu, osteoartritis, malignitete i u konačnici i nealkoholnu masnu bolest jetre. Dakle, NAFLD je komorbiditet povezan uz pretilost. Ako se uzmu u obzir razmjeri pretilosti, koji ju čine epidemijom današnjice, utjecaj na bolesti jetre je značajan (6). Iako je pretilost glavni čimbenik rizika za nastanak nealkoholne masne bolesti jetre, ona se može javiti i u pacijenata s normalnim indeksom tjelesne mase. Ta subpopulacija pacijenata često ima izraženu inzulinsku rezistenciju, niske razine HDL kolesterola i visoke razine triglicerida (1). Populacija pacijenata s NAFLD koji su stariji od 60 godina ima viši postotak prevalencije uznapredovale fibroze u odnosu na mlađu populaciju, što je posljedica duljeg trajanja metaboličke disfunkcije (2).

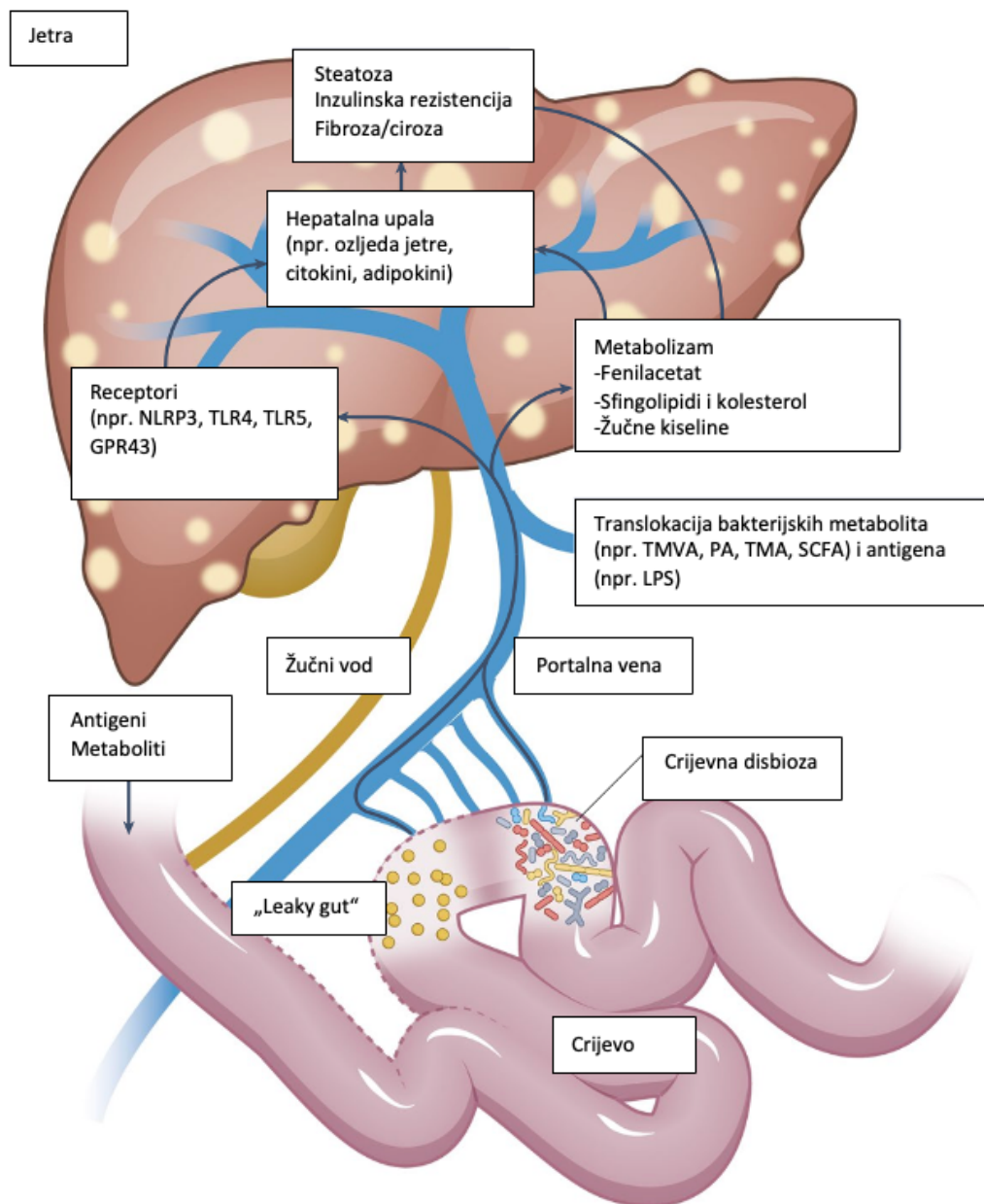
#### **3.3.1.4. Disbioza crijevne mikrobiote**

Čimbenici vezani uz mikrobiotu crijeva nisu još u potpunosti razjašnjeni (2). Ljudska crijevna mikrobiota sastoji se od 500-1000 različitih vrsta mikroorganizama, većinom bakterija (13). Jetra je blisko povezana s crijevima, budući da 70% opskrbe krvlju dolazi iz crijeva portalnom venom (1). Ovim putem u jetru dolaze nutrijenti, ali i toksini i ksenobiotici koji prolaze crijevni epitel (13). Os crijeva-jetra (engl. *gut-liver axis*), povezana je s brojnim bolestima jetre, uključujući NAFLD (1). Dokazane su alteracije u crijevnoj mikrobioti u osoba s NAFLD-om, a čak i prepoznatljiv tipičan mikrobiom u osoba s uznapredovalom fibrozom jetre (2). U pacijenata sa steatozom jetre, raznolikost populacije mikrobiote je smanjena, uz povećanje bakterija roda *Firmicutes*, a redukciju bakterija roda *Bacteroides*. U pacijenata s



NASH-om, uočeno je povećanje u rodu *Bacteroides* (13). Mnogi čimbenici utječu na kompoziciju crijevne mikrobiote, a to su: dob, komorbiditeti, genotip domaćina, ekspozicija antibioticima i prehrana. Prehrana uvelike utječe na sastav mikrobioma (12). Mediteranski način prehrane pokazao se pogodnim za održavanje zdravlja crijevne mikrobiote (1). Crijevna mikrobiota ima važnu ulogu u patogenezi NAFLD-a putem brojnih mehanizama, kao što su povećana predispozicija za pretilost, indukcija inzulinske rezistencije, upala u jetri, promjene u metabolizmu kolina, povećanje određenih metabolita, kao što su žučne kiseline, kratkolančane masne kiseline i lipopolisaharidi te disfunkcija crijevne barijere (1,13). Interakcija između crijeva i jetre najčešće se odvija preko raznih metabolita (13). Disbioza crijevne mikrobiote dovodi do povećane permeabilnosti crijeva s translokacijom bakterijskih produkata, kao što su endotoksini i lipopolisaharidi, u jetru te njihovo vezanje s *toll-like* receptorima na Kupfferovim i stelatnim stanicama. Upravo to vezanje pokreće upalnu kaskadu i produkciju proupalnih citokina (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) i interferona. Drugi mehanizam kojim disbioza utječe na NAFLD je regulacija količine energije ekstrahirane iz hrane koju obavlja mikrobiota crijeva. Naime, bakterije u crijevima procesuiraju nama neprobavljive polisaharide i proteine, rezultat čega je povećana apsorpcija monosaharida iz lumena crijeva. Mikrobiom koji je pronađen u pretilih osoba ima povećani kapacitet u razgradnji inače neprobavljivih spojeva što dovodi do povećane kalorijske apsorpcije iz crijeva i indukcije *de novo* lipogeneze u jetri. Dodatno, ove bakterije crijeva suprimiraju sintezu adipocitnog faktora induciranog gladovanjem (Fiaf), što povećava aktivnost lipoprotein lipaze i akumulaciju triglicerida u jetri. Treći mehanizam je deficijencija kolina, što je povezano i s aterosklerozom i kardiovaskularnim bolestima. Unos velikih količina masti dovodi do razvoja mikrobiote koja ima sposobnost pretvarati kolin unesen hranom u metilamin koji se luči bubrezima. Povećano stvaranje i lučenje metilamina uzrokuje smanjenje koncentracije fosfatidilkolina u plazmi. Četvrti mehanizam je produkcija kratkolančanih masnih kiselina iz neprobavljivih spojeva saharolitičkom fermentacijom i njihov dolazak u jetru

gdje se koriste kao supstrati u lipogenezi i sintezi kolesterola. Peti mehanizam je utjecaj disbioze u crijevima na metabolizam žučnih kiselina. Disbioza, unatoč povećanoj produkciji žučnih kiselina, reducira signaliziranje putem receptora za žučne kiseline (FXR i TGR5) i time je spriječeno povećanje inzulinske senzitivnosti i smanjenje glukoneogeneze u jetri i koncentracije cirkulirajućih triglicerida (13) (slika 2).



Slika 2. Uloga crijevne disbioze i metabolizma žučnih kiselina u patogenezi NAFLD. Preuzeto

iz Tilg H i sur. (14) i prevedeno na hrvatski jezik. (GPR43 - G-protein vezani receptor 43, LPS – lipopolisaharidi, NLRP3 – NOD-, LRR- i pirin-sadržavajući protein 3, PA - fenilacetat, SCFA – kratkolančane masne kiseline, TMA – trimetilamin, TMAVA – N,N,N-trimetil-5-aminovalerična kiselina, TLR4 - *toll-like* receptori 4, TLR5 – *toll-like* receptori 5)

### 3.3.2. Patofiziološki mehanizmi

Pokretač nealkoholne masne bolesti jetre je prekomjerna uhranjenost zbog koje dolazi do nakupljanja depozita masnog tkiva, kao i akumulacije ektopične masti (2). U trenutku kada se popune rezerve adipocita za pohranu viška energije u obliku lipida, hepatociti poprimaju ulogu adipocita i počinju pohranjivati višak masti. Masti koje se pohranjuju u hepatocitima su većinom u obliku triglicerida, što dovodi do steatoze jetre. Ovaj mehanizam se pokreće u pretilosti ili kod lipodistrofija, kada u tijelu manjka adipocita. Osim u jetri, ektopično masno tkivo može se nakupljati i u drugim organima (mišići) i uzrokovati multiorgansku inzulinsku rezistenciju (6). Makrofagi, koji infiltriraju visceralno masno tkivo, stvaraju proupalno stanje čime se potiče stanje inzulinske rezistencije. Inzulinska rezistencija dovodi do povećane lipolize i smanjenog unosa masnih kiselina u adipocite zbog čega je dotok slobodnih masnih kiselina u jetru neprekidan. Taj povećani dotok masnih kiselina u jetru, uz *de novo* lipogenezu, dovodi do prezasićenja metaboličkog kapaciteta jetre (2). Glavni supstrati za intrahepatalne slobodne masne kiseline potječu iz hrane (15%) te nastaju kao posljedica lipolize masnog tkiva (60%). Osim toga, u hepatocitu se odvija i *de novo* lipogeneza iz ugljikohidrata (25%) (6). Neravnoteža u metabolizmu lipida, odnosno otpuštanje slobodnih masnih kiselina iz adipocita koji su disfunkcionalni i rezistentni na inzulin te njihova ektopična akumulacija, uzrokuju stvaranje slobodnih radikala, odnosno lipotoksičnih lipida koji uzrokuju oksidativni stres stanice i stres endoplazmatskog retikuluma te oštećenje mitohondrija (6,2). Osim lipotoksičnosti, hepatociti su izloženi i glukotoksičnosti zbog visokih razina ugljikohidrata.

Lipotoksičnost i glukotoksičnost imaju središnju ulogu u razvoju nealkoholne steatoze, ali i u progresiji u nealkoholni steatohepatitis (6). Kao odgovor na oštećenje slobodnim radikalima, stvara se upala, dolazi do aktivacije inflammasoma i apoptotičke stanične smrti (lipoapoptoza). Nedostatan kapacitet hepatocita za pohranu viška slobodnih masnih kiselina rezultira lipoapoptozom, koja je glavno obilježje nealkoholnog steatohepatitisa (6,2). Kada započnu intrahepatalni upalni procesi, kao neučinkovita proturegulacija daljnjem napredovanju steatoze, aktiviraju se stanice urođene imunosti jetre (Kupfferove, dendritičke i stelatne stanice) i jetru progresivno počinju infiltrirati neutrofilima, monocitima, limfocitima T i posebice makrofagima. Ovaj proces nalikuje na perzistirajuću upalu niskog gradusa u adipoznom tkivu pretilih osoba. Imunosne stanice počinju lučiti citokine koji pojačavaju upalne procese i pridonose stvaranju fibroze, posebno ukoliko je upala prolongirana. Tijekom fibrogeneze, imunološke stanice komuniciraju sa stanicama zaslužnim za cijeljenje, kao što su aktivirane endotelne stanice, miofibroblasti i progenitorske stanice. U normalnim uvjetima, imunološke stanice i stanice zadužene za cijeljenje međudjeluju u smjeru regeneracije tkiva i zamjeni apoptotičkih hepatocita novima. Kada ovaj mehanizam ne djeluje, u uvjetima održane pretilosti, dolazi do fibroze. Fibroza predstavlja neuspješnu regeneraciju i cijeljenje. Jetrene stelatne stanice su glavne odgovorne stanice u procesu fibrogeneze u kroničnoj jetrenoj ozljedi. Stelatne stanice se aktiviraju i diferenciraju u miofibroblaste koji na sebi ekspimiraju aktin i različite tipove kolagena, što dovodi do nakupljanja ekstracelularnog matriksa i stvaranja fibroze. Osim toga, aktivirane stelatne stanice induciraju GM-CSF (engl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) i IL-15 čime produžuju preživljenje neutrofila koji pridonose daljnjem oštećenju jetre i fibrozi. Ciroza i neoplazija su krajnji rezultat perzistirajućeg i obilnog odgovora imunološkog sustava (6). Ovaj mehanizam je zaslužan za progresiju fibroze jetre, ali na isti način može djelovati i u ostalim tkivima (2).

### 3.3.2.1. Adipokini

Osim navedenog mehanizma, pretilost ima utjecaj na jetru i posredstvom adipokina (leptin, adiponektin), hormona koje luči masno tkivo. Ravnoteža adipokina narušena je u pretilih pojedinaca, budući da je povećanjem količine masnog tkiva u organizmu, profil izlučenih adipokina u smjeru steatogenih, proupalnih i fibrogenih učinaka. Imunološke stanice (makrofagi, limfociti B, limfociti T i neutrofili) koje infiltriraju masno tkivo tijekom njegova povećanja i luče citokine (IL-1, IL-6, TNF-alfa) međudjeluju s narušenim profilom adipokina. Postoji kontinuirani dinamički antagonizam između adipokina i citokina s poželjnim učinkom na jetru (adiponektin, obestatin) i nepoželjnim učinkom na jetru (TNF-alfa, IL-6, chemerin, retinol binding protein-4, resistin). Učinak adipokina na jetru nije uvijek lako predvidiv i često je dvojak. Koncentracija leptina u serumu raste s težinom bolesti, što bi moglo upućivati na nepoželjne učinke leptina na progresiju NAFLD-a, iako navedeno još nije dokazano u ljudi. Suprotno tome, koncentracije adiponektina su niske u osoba s nakupljenim visceralnim masnim tkivom. Hipoadiponektinemija je povezana s redistribucijom masti od normotopične lokalizacije prema ektopičnoj akumulaciji masti. Adiponektin je adipokin koji djeluje protuupalno, antisteatotično i antifibrotično, inhibira proupalne citokine (uključujući TNF-alfa) i stimulira protuupalne citokine (IL-10), rezultirajući inhibicijom funkcije makrofaga i ublažavanjem oksidativnog stresa i fibrogeneze, što ima pozitivan učinak na jetru. Iako su razine adiponektina niske u steatozi i steatohepatitisu, u stadiju ciroze vrijednosti adiponektina su visoke što može biti odgovor na porast proupalnih citokina u cirozi ili kao posljedica smanjenja klirensa jetre. Uzimajući u obzir dvojak učinak adipokina, utjecaj adiponektina u stadiju NASH-ciroze može biti obrnut, odnosno nepovoljan za jetru, što je uočeno u bolestima povezanim s metaboličkim sindromom (kardiovaskularne bolesti, moždani udar i maligne bolesti) (6).

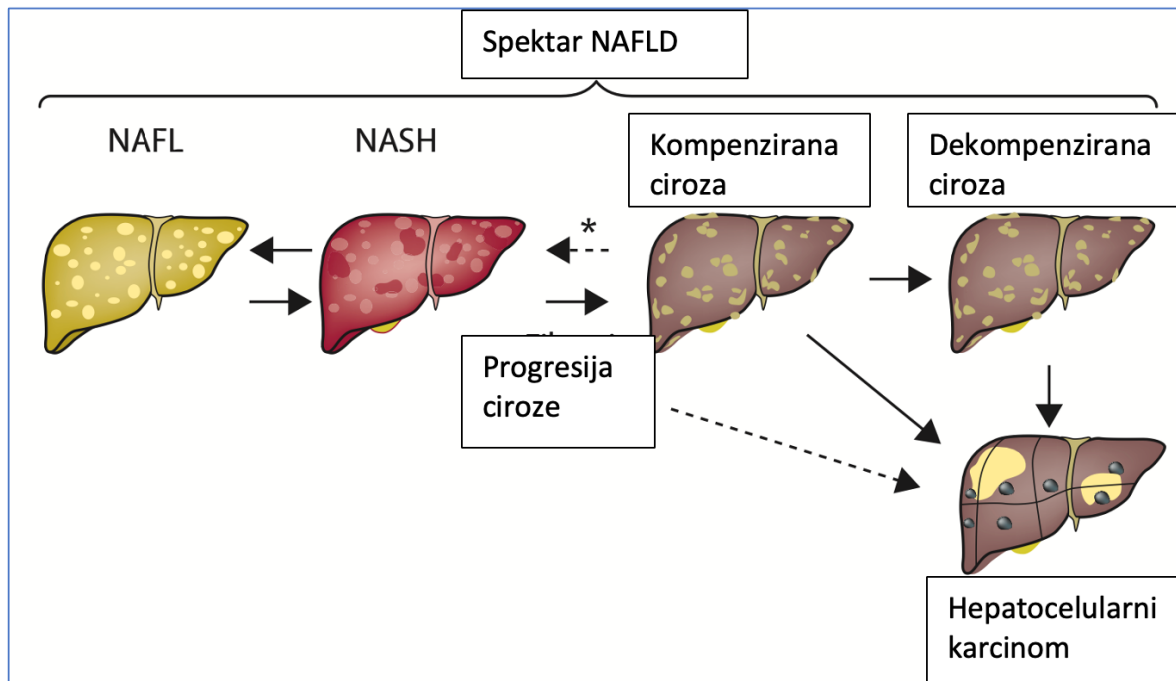
### **3.3.2.2. Limfociti T**

Ravnoteža između pomoćničkih T limfocita 1 i pomoćničkih T limfocita 2 esencijalna je i manjak ili višak proupalnih citokina u međudjelovanju s manjkom antiupalnih citokina primjećen je u tijeku nealkoholnog steatohepatitisa i u visceralnom masnom tkivu. Osim toga, regulacijski T limfociti imaju važnu ulogu u regulaciji upalnih procesa u nealkoholnom steatohepatitisu, dok Th17 djeluju suprotno od regulacijskih limfocita T (6).

### **3.3.3. Tijek NAFLD-a**

NAFLD je heterogena bolest s različitim stopama progresije i ishodima, što je povezano s različitim mehanizmima koji dominiraju u razvoju bolesti. U većine pacijenata nealkoholna masna bolest jetre je stabilna ili sporo progresivna i neće prijeći u cirozu ili smrt zbog zatajenja jetre. U malog broja pacijenata razviti će se uznapredovala fibroza s povećanim rizikom za razvoj zatajenja jetre i hepatocelularnog karcinoma. Takve pacijente je nužno prepoznati i izdvojiti rizične faktore te ih redovito pratiti (2). Pod kombiniranim utjecajem rizičnih faktora koji međusobno djeluju, inicijalno dolazi do taloženja lipida u hepatocitima, što nakon određenog vremenskog perioda uzrokuje infiltraciju jetre upalnim stanicama i razvoj aktivne upale te u konačnici perzistirajuća upala dovodi do razvoja fibroze (6). NAFLD obuhvaća spektar bolesti od nealkoholne steatoze s blagom upalom ili bez upale do nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) kojeg karakterizira upala i brža progresija do fibroze. Nealkoholna masna jetra (NAFL) karakterizirana steatozom je najblaži oblik ove bolesti koji može progredirati u nealkoholni steatohepatitis (NASH) koji ima znakove upale. NASH dalje može progredirati u kompenziranu cirozu i dekompenziranu cirozu te u hepatocelularni karcinom. Iako se fibroza može razviti u nealkoholnoj masnoj jetri, progresija fibroze je dva puta brža u jetri s nealkoholnim steatohepatitisom, upravo zbog prisutnosti upalne komponente. Početni

stadiji bolesti su potencijalno reverzibilni. Prirodni tijek bolesti je karakteriziran dvosmjernošću i stalnim promjenama u aktivnosti bolesti i stadiju fibroze (2) (slika3).



Slika 3. Progresija nealkoholne masne bolesti jetre. Preuzeto iz Powell EE i sur. (2) i prevedeno na hrvatski jezik (NAFL – nealkoholna masna jetra, NASH – nealkoholni steatohepatitis)

### 3.4. Klinička slika

U pravilu, pacijenti s NAFLD-om su asimptomatski. Vrlo rijetko, navode simptome poput umora, malaksalosti ili nelagode ispod desnog rebranog luka (5). Zbog toga, izazov je kada uopće posumnjati da se u pacijenta radi o nealkoholnoj masnoj bolesti jetre. Univerzalni skrining za NAFLD nije isplativ te ne postoji učinkovita terapija i zbog toga se ne preporučuje. Međutim, u osoba s  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$  ili metaboličkim sindromom, radi se ultrazvučni skrining i/ili jetreni enzimi (15). NAFLD se najčešće otkriva slučajnim laboratorijskim nalazom povišenih jetrenih enzima ili slučajnim nalazom masne jetre slikovnom dijagnostikom. Vrlo rijetko, dijagnoza NAFLD-a se postavi intraoperacijski. U razvijenim dijelovima svijeta, laboratorijski nalaz povišenih jetrenih enzima najčešće upućuje na nealkoholnu masnu bolest

jetre. U manjeg dijela pacijenata s NAFLD-om, nalaz jetrenih enzima može biti unutar referentnih vrijednosti te ne treba prerano isključiti dijagnozu nealkoholne masne bolesti jetre u ovih pacijenata. Alanin-aminotransferaza je obično povišena 1,5-5 puta iznad normalnih vrijednosti. Često, gama-glutamil transferaza je također iznad normalnih vrijednosti (5).

Budući da pacijenti s nealkoholnom masnom bolesti jetre obično imaju pridružene komorbiditete, kao što su pretilost, dislipidemija, dijabetes tipa 2 i arterijska hipertenzija, u laboratorijskom nalazu mogu se pronaći povišene vrijednosti kolesterola (LDL i ukupnog), triglicerida, snižene vrijednosti HDL-kolesterola, povišene vrijednosti glukoze natašte i postprandijalno, kao i u testu oralnog opterećenja glukozom (OGTT) te povišene vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). Uz metabolički sindrom može se javiti i oštećenje bubrega, što će se očitovati povišenim vrijednostima ureje, kreatinina i mokraćne kiseline. Osim toga, ovi bolesnici često imaju pridruženu hipotireozu i apneju u snu, a žene sindrom policističnih jajnika (5).

### **3.5. Komplikacije**

#### **3.5.1. Portalna hipertenzija**

Nije rijetkost da pacijenti s NAFLD-om godinama budu nedijagnosticirani, čak i u stadiju ciroze. Sve do pojave simptoma portalne hipertenzije, kao primjerice splenomegalije ili trombocitopenije, ova bolest često se razvija nezapaženo (2). Portalna hipertenzija je glavna komplikacija ciroze jetre. Iako definitivna dijagnoza portalne hipertenzije zahtjeva invazivne metode, vjerodostojna dijagnoza može se postaviti na temelju prisutnosti komplikacija portalne hipertenzije i isključenjem drugih mogućih uzroka. Ascites, varikoziteti jednjaka, trombocitopenija, splenomegalija, portosistemska encefalopatija i hepatopulmonalni sindrom su obično manifestacije klinički značajne portalne hipertenzije. Kombinacija jedne ili više navedenih manifestacija, uz kliničke, biokemijske ili radiološke značajke ciroze jetre dovoljni



su za postavljanje dijagnoze. Ciroza jetre je uzrok portalne hipertenzije u čak 90% slučajeva (16). Progresija do dekompenzirane bolesti jetre (ascites, hepatička encefalopatija, varikoziteti jednjaka) s komplikacijama portalne hipertenzije ili zatajenja jetre na godišnjoj razini je 3-4% (2). Posljednjih desetljeća došlo je do znatnog napretka u liječenju komplikacija portalne hipertenzije, međutim i dalje su terapijske opcije ograničene ili nose znatne rizike. Smanjenjem tlaka u portalnom venskom sustavu, značajno dolazi do smanjenja komplikacija, stoga je upravo to cilj liječenja. Od farmakološke terapije koriste se neselektivni beta-blokatori. Blokatori angiotenzinskih receptora se ne preporučuju zbog učinka na renalnu disfunkciju. Procedure koje uključuju portosistemske šantove, učinkovito smanjuju tlak u portalnom sustavu. Naime, zaobilaznjem mikrocirkulacije u jetri, koja je kompromitirana kod pacijenata s cirozom i izravnom drenažom krvi iz portalnog venskog sustava u sistemski održan je protok krvi. Transjugularni intrahepatalni portosistemski šant (TIPS) procedura je kojom intervencijski radiolog kroz unutarnju jugularnu venu kreira šant između portalnog i sistemskog dijela cirkulacije (16).

### **3.5.1.1. Baveno VII**

Baveno VII proširuje rad prethodnih radionica i donosi obnovljeni konsenzus za portalnu hipertenziju. Među pacijentima s kompenziranom cirozom ili kompenziranom uznapređovalom kroničnom bolesti jetre, prisutnost klinički značajne portalne hipertenzije povećava rizik od negativnih ishoda te je potreban personalizirani pristup u dijagnostici i liječenju (17). Prethodna, Baveno VI radionica donijela je kriterije koji kombiniraju podatke o tvrdoći jetre dobivene tranzijentnom elastografijom s brojem trombocita te na temelju tih podataka moguće je identificirati pacijente s rizikom od nastanka varikoziteta jednjaka koji zahtijevaju liječenje. Pacijenti kojima je potrebna terapija imaju vrijednosti tvrdoće jetre  $\geq 20$  kPa i broj trombocita  $< 150 \times 10^9/L$  (2).

### **3.5.2. Hepatocelularni karcinom**

Ciroza je najznačajniji rizični čimbenik za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Kod pacijenata sa cirozom jetre trebalo bi napraviti probir za HCC i varikozitete jednjaka. U Europi, među pacijentima na listi čekanja za transplantaciju jetre, hepatocelularni karcinom pronađen je u čak 39,1% osoba s NAFLD-om, u odnosu na 28,9% u osoba bez NAFLD-a. Razlika je znatna, što sugerira sve veći broj uznapredovalih slučajeva NAFLD-a koji progrediraju do ciroze, a samim time pogoduju i razvoju HCC-a (2). Program praćenja s ciljem ranog otkrivanja hepatocelularnog karcinoma uključuje ultrazvučne preglede svakih šest mjeseci i tumorske biljege, među kojima je najčešći alfa-1-fetoprotein. Specifičniji tumorski biljezi su alfa-fetoprotein L3, PIVKA-II i GALAD zbroj.

### **3.5.3. Mortalitet**

Mortalitet u nealkoholnoj bolesti jetre povezan je s jetrenim bolestima (ciroza i njene komplikacije, HCC), ali i ekstrahepatalnim uzrocima (kronična bubrežna bolest, kardiovaskularne bolesti i maligne bolesti) (6). Unatoč tome što je NAFLD progresivna jetrena bolest, vodeći uzroci smrti u osoba s NAFLD-om su kardiovaskularne bolesti i ekstrahepatalne maligne bolesti (kolorektalni karcinom i karcinom dojke). Povezanost kardiovaskularnih bolesti s nealkoholnom masnom bolesti jetre je u zajedničkim kardiometaboličkim rizičnim čimbenicima koje dijele (dijabetes tip 2, hipertenzija, proaterogeni lipidni profil), a koji povećavaju kardiovaskularni rizik u pacijenata (18). S druge strane, vjeruje se da povezanost NAFLD-a s povećanom incidencijom malignih bolesti u tih pacijenata nalazi se u povećanoj količini visceralnog masnog tkiva i stalnoj prisutnosti kronične upale niskog stupnja. Osim toga, učestala je i pojava malignih bolesti jetre (HCC), gastrointestinalnog sustava i maternice (2).

### 3.5.4. NAFLD i COVID-19

Pacijenti s NAFLD-om, osobito pacijenti s uznapredovalom fibrozom jetre, u većem su riziku obolijevanja od teških oblika COVID-19 u odnosu na zdrave osobe. Rizik za teški oblik SARS-CoV-2 infekcije dodatno povećavaju metabolički rizični čimbenici (2).

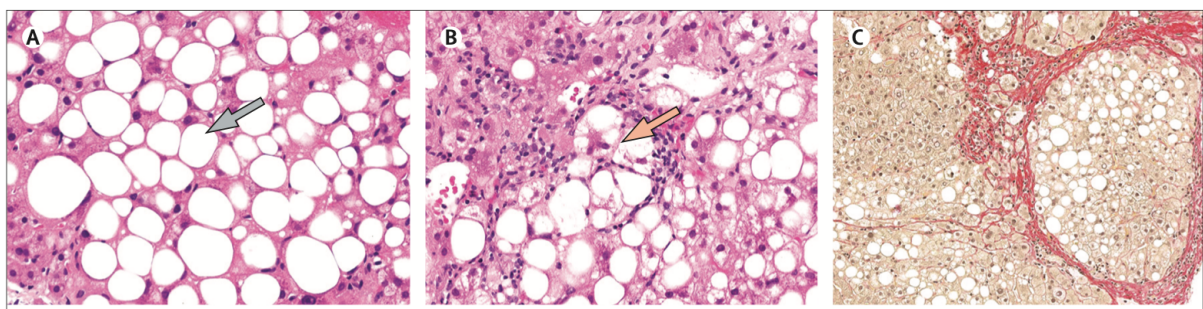
### 3.6. Dijagnostika

Postavljanje dijagnoze nealkoholne masne bolesti jetre zahtjeva dokaz prisutnosti steatoze u jetri slikovnom dijagnostikom ili patohistološkim nalazom te odsutnosti konzumacije značajne količine alkohola (>30g/dan za muškarce i >20g/dan za žene) i drugih bolesti jetre (virusni hepatitis, autoimune, toksične i druge metaboličke bolesti) te drugih sekundarnih uzroka steatoze (lijekovi, gladovanje, rapidni gubitak tjelesne težine, totalna parenteralna prehrana) (1,5,15). Inicijalna obrada uključuje pretrage kojima se utvrđuje postojanje metaboličkog sindroma i isključuje druga etiologija masne bolesti jetre (5). Kriteriji za potvrdu metaboličkog sindroma uključuju centralnu pretilost s opsegom struka  $\geq 80$  cm u žena i  $\geq 94$  cm u muškaraca, hipertrigliceridemiju  $> 8,0$  mmol/L, hipertenziju, snižene vrijednosti HDL-kolesterola te glukoza natašte  $\geq 5,6$  mmol/L ili potvrđena šećerna bolest. Isključujući kriteriji za NAFLD su: kronična HBV i HCV infekcija, unos značajne količine alkohola, lijekovi koji uzrokuju sekundarnu steatozu (amiodaron, kortikosteroidi, metotreksat, tamoksifen, sintetski estrogeni, valproična kiselina, intravenozni tetraciklini i antiretrovirusni lijekovi), Wilsonova bolest, hemokromatoza, celijakija, metaboličke abnormalnosti kao što su urođene greške u metabolizmu (bolest nakupljanja estera kolesterola, glikogena, abetalipoproteinemija, deficit lizosomalne kisele lipaze i Reyeov sindrom) te gladovanje ili parenteralna prehrana (15). NAFLD se najčešće dijagnosticira slikovnim metodama, među kojima je najzastupljenija ultrasonografska dijagnostika (2). Da se radi o masnoj jetri, može se zaključiti i na temelju kliničke procjene (indeks masne jetre). U kliničkoj praksi obično se procjenjuje i monitorira

pacijenta praćenjem koncentracije jetrenih enzima (serumska alanin aminotransferaza i aspartat aminotransferaza). Ipak, u više od polovice oboljelih od NAFLD, koncentracije jetrenih enzima su u referentnim vrijednostima i nisu u korelaciji s histološkim nalazom (2). Biopsija s patohistološkim nalazom ostala je i dalje zlatni standard za diferencijaciju nealkoholnog steatohepatitisa od jednostavne steatoze (1). Međutim, ova invazivna dijagnostička metoda nije pogodna za široku uporabu u određivanju stadija bolesti, progresije ili odgovora na terapiju. Također, uzimanje bioptata jetre podložno je pristranosti prilikom uzorkovanja. Razvijene su neinvazivne metode koje imaju prednost nad biopsijom, a njihova učinkovitost u procjeni stanja bolesti iznimno je visoka (2).

### 3.6.1. Patohistološka dijagnoza

Histološki, nealkoholna masna jetra karakterizirana je makrovezikularnom steatozom, odnosno prisutnošću velikih okruglih lipidnih područja unutar hepatocita koja se ne bojaju HE bojanjem. Kod nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) u patohistološkom nalazu može se naći prisutnost lobularne upale i baloniranje hepatocita. Progresijom nealkoholnog steatohepatitisa dolazi do sve veće akumulirane fibroze te u konačnici ciroze jetre. Steatoza i upala u tkivu jetre mogu biti reducirane nakon progresije bolesti u cirozu, što je loš znak. Do trenutka nastupa ciroze, steatoza i upalne stanice u tkivu jetre prate porast fibroze. U trenutku kada fibroza uđe u stadij 4, odnosno nastupi ciroza, steatoza i upala nisu više vidljive kao prije (2) (slika 4).



Slika 4. Na slici (A) sivom strelicom prikazana lipidna kapljica u hepatocitu (HE bojenje, povećanje x40). Žutom strelicom na slici (B) prikazan je balonirani hepatocit koji je okružen upalnim stanicama (HE bojenje, povećanje x40). Na slici (C) prikazan je cirotični nodul okružen fibroznim tkivom (Sirius red, povećanje x10). Preuzeto iz Powell EE i sur.(2)

Patohistološko određivanje stadija fibroze temelji se na uzimanju bioptata jetre i histološkom bodovanju fibroze u rasponu od stadija F0 (bez fibroze) do stadija F4 (ciroza) te bodovanju aktivnosti upale u rasponu od gradusa A0 (bez aktivne upale) do gradusa A3 (visoka aktivnost upale). Ova dva bodovanja dio su METAVIR sustava kojim se procjenjuje stanje jetre na temelju dvije komponente, fibroze i upale. Prisutnost fibroze, posebno uznapredovale fibroze (stadij 3 i 4), ključni je prognostički marker na temelju kojeg se može zaključiti ishod bolesti. Pacijenti s višim stadijem fibroze imaju gori tijek bolesti, viši stupanj mortaliteta povezanog sa zatajenjem jetrene funkcije, ali i viši relativni rizik od drugih uzroka smrti. Studija u kojoj su rađene biopsije jetre s ciljem praćenja tijeka bolesti pokazala je da je za pogoršanje fibroze za jedan stadij, počevši od F0 (bez fibroze) stadija, potrebno 7,1 godina ukoliko je početno stanje NASH, a 14,3 godine ukoliko je početno stanje jetre NAFL (2).

### **3.6.2. Serumski biomarkeri u dijagnostici steatoze**

Nekoliko indeksa steatoze i panela razrađeno je te se koristi kao alat u dijagnostici. Svaki indeks obuhvaća nekoliko varijabli. Indeks masne jetre (FLI, engl. *fatty liver indeks*) uključuje indeks tjelesne mase, opseg struka, serumske trigliceride i gama-glutamil transferazu (GGT) (19). Ukoliko je dobiveni broj  $<30$ , isključuje se steatoza, a ukoliko  $\geq 60$ , smatra se da pacijent ima steatozu (5). Indeks masne jetre je najčešće korišten, ali uz njega koriste se i HSI (engl. *hepatic steatosis indeks*), NAFLD *liver fat score*, SteatoTest. HSI je panel biomarkera koji uključuje jetrene enzime, indeks tjelesne mase, spol i prisutnost šećerne bolesti tipa 2 te

ima umjerenu dijagnostičku točnost. Ovi testovi nisu u širokoj upotrebi jer su skupi i ne mogu diskriminirati različite stadije steatoze (19).

### **3.6.3. Serumski biomarkeri u dijagnostici steatohepatitisa**

Apoptoza ima važnu ulogu u oštećenju hepatocita uslijed prisutnosti upalne komponente koja je karakteristična za NASH. Citokeratin-18 (CK-18) je upravo biomarker ovog procesa. Citokeratin-18 je glavni protein koji gradi intermedijarne filamente. Tijekom procesa apoptoze, kaspaza 3 cijepa filamente i citokeratin-18 se oslobađa u izvanstaničnu tekućinu. U serumu, citokeratin-18 mjeri se putem ELISA analize. Senzitivnost ovog serumskog biomarkera je 66%, a specifičnost je 82%. Utvrđeno je da paralelno mjerenje čimbenika rasta fibroblasta 12 (FGF12) uz CK-18 povećava senzitivnost i specifičnost ove metode na 90% (19). Osim CK-18 i FGF12, od serumskih biomarkera najistraživaniji su CXCL10 i adipocitokini (adioponektin, leptin i rezistin) (19). Paneli serumskih biljega za NASH su NASHTest i NASH ClinLipMet score (5).

### **3.6.4. Serumski biomarkeri u dijagnostici fibroze**

Neinvazivne metode, poput izračunavanja indeksa fibroze, imaju veliki klinički značaj budući da je fibroza glavni prognostički orijentir nealkoholne masne bolesti jetre. Razlikuju se direktni i indirektni indeksi fibroze.

#### **3.6.4.1. Direktni indeksi fibroze**

Direktni (specifični) indeksi fibroze temelje se na određivanju serumskih biljega koji direktno ukazuju na fibrogenezu. Takvi serumski biljezi su specifični, a to su hijaluronska kiselina, prokolagen tip III, tkivni inhibitor metaloproteinaze 1, prekursor C3-proteina (5), i dr. ELF (engl. *Enhanced Liver Fibrosis*) bodovni sustav koji kombinira određivanje vrijednosti

hijaluronske kiseline, tkivnog inhibitora metaloproteinaze 1 i tip III prokolagena u serumu, koristi se u brojnim kliničkim istraživanjima, ali nije odobren za korištenje u praksi. Prekursor C3 je biomarker koji svojom prisutnošću u serumu ukazuje na cijepanje propeptida od kolagena i time je indikator fibrogeneze. Također, ova metoda je svoje mjesto pronašla u istraživanjima, posebice u praćenju utjecaja novih lijekova na fibrozu (2). U upotrebi su komercijalni testovi koji služe određivanju direktnih serumskih biljega, međutim ova metoda je znatno skuplja i teže dostupna u usporedbi s metodom indirektnih indeksa.

#### 3.6.4.2. Indirektni indeksi fibroze

Izračunavanje indirektnih (nespecifičnih) indeksa fibroze, kao što su FIB-4 indeks i NAFLD *Fibrosis Score* (NFS), u širokoj je primjeni. Nespecifični indeksi fibroze imaju dobru negativnu prediktivnu vrijednost, ali malu pozitivnu prediktivnu vrijednost te je ukupna točnost umjerena. Unatoč tome, dobra negativna prediktivna vrijednost ima sposobnost isključiti uznapredovanu fibrozu što je korisno u kliničkoj praksi, posebice u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Poželjno je kombinirati ove indekse s drugim dijagnostičkim metodama (5).

#### FIB-4 indeks:

$$\frac{\text{starost (godine)} \times \text{koncentracija aspartat aminotranseraze} \left(\frac{IU}{L}\right)}{\text{broj trombocita} \left(\times \frac{10^9}{L}\right) \times \sqrt{\text{koncentracija alanin aminotransferaze} \left(\frac{IU}{L}\right)}}$$

Tumačenje rezultata dobivenih izračunom FIB-4 indeksa potrebno je interpretirati s oprezom, posebno za pacijente mlađe od 35 godina jer je tada dobiveni rezultat manje pouzdan. Za pacijente mlađe od 65 godina, indeks manji od 1.3 označava niski rizik uznapredovale fibroze, a u osoba starijih od 65 godina ta vrijednost je ispod 2.0. Vrijednosti indeksa više od 3.25 upućuju na uznapredovalu fibrozu (2).

**NAFLD fibrosis score:**

$$\begin{aligned} & -1.675 + 0.037 \times \text{starost (godine)} + 0.094 \times \text{indeks tjelesne mase} \left( \frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) \\ & + 1.13 \\ & \times \text{povišene vrijednosti glikemije natašte ili dijabetes (da = 1, ne = 0)} \\ & + 0.99 \times \text{aspartat} \frac{\text{aminotransferaza}}{\text{alanin}} \text{aminotransferaza} \\ & - 0.013 \times \text{broj trombocita} \left( \times \frac{10^9}{\text{L}} \right) \\ & - 0.66 \times \text{koncentracija albumina} \left( \frac{\text{g}}{\text{dL}} \right) \end{aligned}$$

Ukoliko je dobiveni rezultat ove jednadžbe ispod -1,455 u pacijenata mlađih od 65 godina ili ispod 0,12 u pacijenata starijih od 65 godina, smatra se da je rizik za nastanak uznapredovale fibroze nizak. Rezultat iznad 0,675 sugerira uznapredovalu fibrozu. Također, potreban je oprez kod pacijenata mlađih od 35 godina. Treba uzeti u obzir visoku stopu graničnih rezultata dobivenih ovom metodom (2).

Osim FIB-4 i NFS, u upotrebi je i indeks omjera aspartat aminotransferaze i trombocita, BARD score, APRI score, FibroTest, Hepascore i najnoviji sustav bodovanja Hepamet fibrosis scoring sustav (HFS) (20). Aspartat aminotransferaza važna je komponenta indeksa upravo zbog tendencije povišenja vrijednosti u jetri koja je fibrotična. Povišene vrijednosti su relativno povišene u odnosu na alanin aminotransferazu (2). HFS je složeni bodovni sustav koji diskriminira fibrozu od uznapredovale fibroze koristeći podatke o spolu, dobi pacijenta, sustavu procjene homeostaze (engl. *homeostatic model assessment score*), prisutnosti dijabetesa, razini AST, albumina i trombocita. Specifičnost ovog bodovnog sustava je 97.2 %, a senzitivnost 74% (20). Indirektni indeksi koriste demografske, kliničke i rutinske laboratorijske parametre i vrlo



su povoljni za uporabu (paneli). Pacijenti s niskim indeksima fibroze, također imaju i nizak rizik za razvoj komplikacija povezanih uz jetru (2). Ukoliko se pacijent prezentira s nealkoholnim steatohepatitisom i fibrozom jetre (stadij 2 ili više), za identifikaciju stanja pogodni su FAST score i NIS4 algoritam. FAST score obuhvaća vrijednosti koncentracije AST enzima, tvrdoću jetre i steatozu jetre mjerenu kontroliranim atenuacijskim parametrom na FibroScanu. NIS4 algoritam koristi biomarkere kao što su miR-34a-5p, alfa-2 makroglobulin, CHI3L1 i glicirani hemoglobin (2).

### **3.6.5. Eksperimentalni biomarkeri**

Velika količina podataka dobivenih sekvencioniranjem genoma dali su doprinos u shvaćanju utjecaja genetike na patogenezu NAFLD. Upravo na temelju toga pokušali su se implementirati genetički biomarkeri u ljestvice rizika za ovu bolest. Osim toga, epigenetičke modifikacije i varijante mitohondrijske DNA se istražuju kao potencijalni biomarkeri u određivanju stadija bolesti. Signalizirajuća mikroRNA i cirkulirajuća dugolančana nekodirajuća RNA (lncRNA) mogli bi biti značajni biomarkeri u budućnosti. Paneli triglicerida, kojima se provodi diferencijacija u serumskim lipidima, pokazala je razlike u lipidnom profilu osoba s i bez NAFLD-a (15).

### **3.6.6. Slikovne metode u dijagnostici steatoze**

Neinvazivna slikovna dijagnostika, kao što su ultrasonografija, kompjuterizirana tomografija (CT), magnetska rezonanca (MR), protonska magnetnorezonantna spektroskopija (MRS) mogu identificirati masnu infiltraciju jetre. Najčešća metoda u dijagnostici masne jetre je ultrasonografija, upravo zbog svoje praktičnosti, dostupnosti, sigurnosti i niske cijene (1,2). Ultrasonografski, masna jetra je svijetle ehoteksture sa zamagljenjem hepatalne vaskulature (2). Steatoza je gradirana kao odsutna (score 0) kada je ehotekstura jetre normalna, blaga (score 1)

kada je blago povećanje ehogenosti jetre uz normalnu vizualizaciju stijenki portalne vene i dijafragme, umjerena (score 2) kada je umjereno povećana ehogenost jetre s blagim zamućenjem stijenki portalne vene i dijafragme te teška (score 3) kada je značajno povećana ehogenost jetre sa slabom vidljivošću ili nevidljivošću stijenki portalne vene i dijafragme te desnog lobusa jetre. Budući da je ultrazvučna dijagnostika podložna subjektivnosti, koriste se i kvantitativne metode u ultrazvučnoj dijagnostici. Kvantitativne ultrasonografske metode temelje se na izračunu koeficijenta rasipanja ili koeficijenta atenuacije. Semikvantitativna procjena obuhvaća Hamagushijev score, US-FLI score i hepatorenalni indeks steatoze (21). Abdominalni ultrazvuk ima i svoja dva važna ograničenja. Prvo ograničenje odnosi se na uznapredovalu fibrozu jetre koja se ultrasonografski može prikazati kao gruba ehotekstura jetre i zamagljenje vaskularnog crteža, a drugo ograničenje je niska senzitivnost kod blage steatoze (<30%) uz nisku specifičnost koje ograničavaju dijagnostiku i kvantifikaciju (2). Stoga, ultrasonografski uredan nalaz ne isključuje dijagnozu masne jetre, pa se u tom slučaju koriste slikovne metode veće senzitivnosti, kao što su kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonanca. Međutim, ove metode imaju višu cijenu i dozu zračenja (5). MR se koristi u kvantitativnoj procjeni steatoze jetre u odraslih i djece. Nedavna unaprijeđenja u MR dijagnostici omogućila su mjerenje jetrene masti korištenjem mehanizma protonske frakcije (1). Neinvazivnim dijagnostičkim standardom u procjeni steatoze jetre smatra se MR protonska spektroskopija (MRS). MR protonskom spektroskopijom može se izmjeriti točna koncentracija triglicerida u hepatocitima. Međutim, zbog svoje nepraktičnosti, MRS se ne koristi u rutinskoj kliničkoj praksi (1). MRI-PDFF (engl. *proton density fat fraction*) dijagnostika masne jetre može detektirati steatozu i kod vrlo niskih postotaka (5%), za razliku od ultrazvuka. Osim toga, MR je metoda senzitivna i na dinamičke promjene i stoga vrlo precizna, što ju čini povoljnom za klinička ispitivanja učinkovitosti liječenja. Veća je primjena ove metode u istraživačke svrhe nego kao rutinska metoda u svakodnevnoj praksi (2). Koristi se za kvantifikaciju steatoze kod

odraslih i kod djece (1). Iako MRI-PDFF ima veću dijagnostičku točnost od ostalih neinvazivnih dijagnostičkih metoda za procjenu steatoze jetre, zbog svoje nepraktičnosti, cijene i trajanja ne koristi se rutinski (22).

#### **3.6.6.1. Tranzijentna elastografija s kontroliranim atenuacijskim parametrom**

Tranzijentna elastografija koja se izvorno koristi u mjerenju fibroze jetre, uz određivanje kontroliranog atenuacijskog parametra, može se koristiti i u procjeni steatoze jetre (23). Tranzijentna elastografija s kontroliranim atenuacijskim parametrom (CAP, engl. *controlled attenuation parameter*) pokazala se kao pouzdana metoda u kvantifikaciji stadija steatoze i fibroze jetre u pacijenata s NAFLD-om. Ova brza i reproducibilna metoda pogodna je kao *screening* metoda i u praćenju bolesti. Razvojem XL sonde za pretilo bolenike, omogućila se i precizna procjena steatoze i fibroze u ovih pacijenata, koja običnom sondom nije bila moguća. Dokazana je snažna korelacija između nalaza dobivenog biopsijom jetre s nalazom dobivenim tranzijentnom elastografijom s CAP-om (22). Tranzijentna elastografija s CAP-om identificira steatozu s AUROC vrijednostima od 0.87 za  $S \geq S1$ , 0.77 za  $S \geq S2$  i 0.70 za  $S = S3$  (24)

#### **3.6.7. Slikovne metode u dijagnostici steatohepatitisa**

Dijagnozu nealkoholnog steatohepatitisa nije moguće postaviti na temelju slikovnih metoda koje se rutinski obavljaju, kao što su ultrasonografija, komputorizirana tomografija, magnetna rezonanca ili tranzijentna elastografija. Multiparametrijska magnetna rezonanca metoda je koja bi mogla to omogućiti, međutim potrebne su dodatne studije. Zasad, biopsija jetre ostaje jedina pouzdana metoda za postavljanje dijagnoze NASH-a (5).

### 3.6.8. Slikovne metode u dijagnostici fibroze

Slikovne metode za procjenu fibroze temelje se na tranzijentnoj elastografiji. Tranzijentna elastografija najčešće je primjenjivana ultrazvučna elastografska metoda, ali u primjeni je i elastografija posmičnih valova (engl. *shear wave elastography*) i dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala (engl. *two-dimensional shear wave elastography*) (5). Tranzijentna elastografija koristi mehanički vanjski pritisak, a ARFI (engl. *acoustic radiation force impulse*) koristi akustički unutarnji pritisak. Metode temeljene na ARFI tehnologiji su dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala i p-elastografija posmičnog vala (p-SWE) (25). Elastografija posmičnih valova pokazala je dijagnostičku vjerodostojnost od 89% i senzitivnost >90%, međutim nije uključena u smjernice (23). Uz ultrazvučne metode, primjenjuju se i metode magnetske rezonance. Kada se ove metode dijagnostike izvode točno, imaju prihvatljivu dijagnostičku točnost u procjeni uznapredovale fibroze i ciroze jetre. Međutim, nedostaju unaprijed određeni pragovi (26).

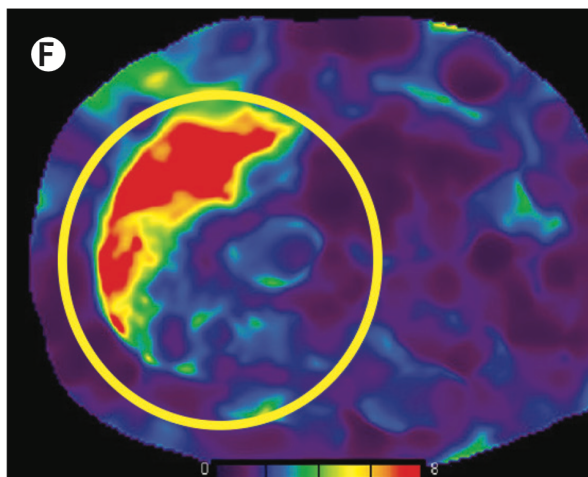
#### 3.6.8.1. Tranzijentna elastografija

Tranzijentna elastografija (TE) mjeri tvrdoću jetre iz čega se procjenjuje stupanj fibroze jetre (2). Budući da je fibrotično jetreno tkivo infiltrirano kolagenim vlaknima koja mijenjaju elastičnost jetre, tvrdoća jetre predstavlja indirektni biomarker stadija fibroze. Vrijednosti tvrdoće jetre (LSM, engl. *liver stiffness measurement*) mogu varirati od 1,5 do 75 kPa. Veće vrijednosti ukazuju na više fibrotičnog parenhima. U usporedbi s biopsijom jetre, TE je sigurna i brza pretraga koja može pristupiti velikom području interesa u jetri unutar nekoliko minuta. Stoga, tranzijentna elastografija je metoda pogodna za dijagnostiku i monitoriranje uznapredovane fibroze, kojom se zaobilazi potreba za biopsijom u 45% pacijenata. Međutim, smatra se da je TE bolja metoda u isključivanju prisutnosti ciroze jetre, nego u potvrđivanju. Studija je pokazala da je TE (FibroScan®) najbolja neinvazivna metoda za detekciju histološki

potvrđene fibroze (15). Uređaj je opremljen M-sondom ultrazvuka koji prikazuje lokalizaciju parenhima jetre (2). Međutim, za pedijatrijsku populaciju koristi se S-sonda, a za pretilo pacijente razvijena je XL sonda. XL sondom može se doći do dubine od 3.5-7.5 cm, upravo zbog niže frekvencije u usporedbi s M-sondom (25). Elastogram, odnosno nalaz koji dobijemo primjenom ove metode, prikazuje tvrdoću jetre. Što je elastogram strmijeg pada, brzina posmičnog vala je veća i jetra je tvrđa. Granica tvrdoće jetre od 6.5-7.9 kPa isključuje stadij 3 i 4 fibroze s čak 90% osjetljivosti. Pacijenti s cirozom jetre tipično imaju tvrdoću iznad 12-15 kPa. Tranzijentna elastografija je široko dostupna metoda, najviše evaluirana i može se koristiti kao *point-of-care* test (2). U mjerenju tvrdoće jetre, studija je dokazala da druge histološke značajke, kao što su steatoza i upala, ne mijenjaju dobivene vrijednosti (24). Osim toga, tranzijentna elastografija pruža podatke i o procjeni stupnja steatoze jetre, koristeći CAP.

### 3.6.8.2. Magnetna elastografija

Magnetna elastografija (MRE) trenutno je jedna od najpouzdanijih neinvazivnih pretraga za detekciju fibroze. Pokazuje visoku dijagnostičku točnost u detekciji uznapredovale fibroze (23). U dobivenom nalazu magnetne elastografije, bojama su prikazana područja različite tvrdoće dijelova jetre. Crvena boja prikazuje područja najveće tvrdoće jetre (2) (slika 5).



Slika 5. MR elastografija pacijenta s NASH cirozom. Žutim krugom označeno je područje najveće tvrdoće jetre. Preuzeto iz Powell EE i sur. (2)

### 3.6.9. Klinički algoritam za evaluaciju pacijenata

Prvi korak je identifikacija pacijenata s potvrđenom ili suspektom jetrenom bolesti bazirano na prisutnosti dva ili više metabolička rizična čimbenika ili šećernom bolesti tipa 2 ili steatozom dokazano bilo kojom slikovnom dijagnostikom ili povišenim vrijednostima aminotransferaza. Ovo je korak koji uključuje primarnu zdravstvenu zaštitu. Drugi korak jesu histološki i laboratorijski testovi, uključujući procjenu uzimanja alkohola i jetrene testove. Treći korak sastoji se od neinvazivnih testova za procjenu fibroze, kao što je FIB-4. Ukoliko je rezultat FIB-4 testa pokazao niski rizik, pacijent se evaluira ponovno za 2-3 godine. Ukoliko je pacijent, prema FIB-4, umjerenog rizika rade se dodatni testovi, kao što su izravni serumski biomarkeri ili elastografija. Pacijenti visokog rizika upućuju se izravno hepatologu (27).

### 3.7. Liječenje

Progresija bolesti i odgovor na liječenje su heterogeni. Trenutno nema odobrene terapije za NAFLD, ali nekoliko lijekova se koristi u uznapređovalom stadiju. Složena patofiziologija i znatna heterogenost fenotipova bolesti zahtijevaju kombinirano liječenje (2). Budući da nema odobrene terapije, a pronađena je povezanost između metaboličkih čimbenika (pretilost, inzulinska rezistencija, šećerna bolest, hiperlipidemija) i nastanka NAFLD-a te progresije bolesti, racionalno rješenje je usmjeravanje terapije prema liječenju metaboličkih čimbenika (5). Glavni cilj u liječenju NAFLD-a je rezolucija nealkoholnog steatohepatitisa (NASH-a) i sprječavanje daljnje progresije do težih oblika bolesti (6). Indikacija za početak liječenja takvih pacijenata jest upravo patohistološki nalaz nealkoholnog steatohepatitisa sa stadijem fibroze F2 ili više (prema Metaviru) ili prisutnost rizičnih čimbenika za razvoj ili progresiju fibroze (5).

Budući da je nealkoholnu masnu jetru (NAFL), odnosno jednostavnu steatozu lakše liječiti od progresivnih oblika s upalom i fibrozom, smatra se da rana prevencija i ciljano liječenje jednostavne steatoze može dati obećavajuće rezultate u terapiji i sveukupnom ishodu bolesti. Fibroza je glavni prognostički čimbenik bolesti, međutim fibrozu je iznimno teško liječiti (6).

### **3.7.1. Promjena životnih navika**

Kao prvi korak u liječenju osoba s NAFLD-om i prekomjernom tjelesnom masom preporučena je promjena životnih navika, odnosno redukcijska dijeta i povećanje tjelesne aktivnosti. Preporučena je postupni i polagani pristup u procesu gubitka tjelesne težine kod ovih pacijenata, odnosno minimalno 5-10% godišnje s ciljem dugotrajnog održavanja (6) (5). Brzi gubitak tjelesne mase kod ovih pacijenata može ubrzati progresiju bolesti i pogoršati inzulinsku rezistenciju, zbog čega se preporučuje izbjegavanje dijeta koje doprinose brzom gubitku tjelesne mase kao što su dijeta s vrlo niskim unosom ugljikohidrata i visokim unosom masti (1). Zdrave životne navike i redukcija tjelesne mase ključni su koraci u prevenciji, ali i liječenju NAFLD-a, budući da je dokazana značajna povezanost NAFLD-a i nezdravog načina života (5,2). Preporuča se dnevni kalorijski deficit od 500-1000 kcal, odnosno unos od 1200-1600 kcal/dan (6). Ne postoji znatna razlika u učincima dijeta s različitim sastavom makronutrijenata. Za pacijente s NAFLD-om, važniji je kalorijski deficit i gubitak tjelesne mase, a preraspodjela makronutrijenata u prehrani od sekundarne je važnosti. Ipak, mediteranska prehrana s visokim udjelom nezasićenih masti, niski do umjereni unos masti i ugljikohidrata, kao i prehrana bogata proteinima pokazali su pozitivne učinke na jetru u ovih pacijenata (5). Promjena prehrambenih navika u ovih pacijenata temelji se na izbjegavanju visokokalorične hrane, procesuirane hrane, zasićenih i trans-masnih kiselina, rafiniranih ugljikohidrata, hrane i pića s povećanim udjelom dodane fruktoze i alkohola. Prehrana pacijenata s NAFLD-om trebala bi se temeljiti na unosu povrća, voća, žitarica i omega-3 masnih kiselina. Unos kave i čaja čini se da ima blagotvoran

učinak na jetru pacijenata s NAFLD-om, uključujući i fibrozu jetre. Osim modifikacija u ishrani bolesnika s NAFLD-om, preporučene su i modifikacije u tjelesnoj aktivnosti, odnosno povećanje tjelesne aktivnosti u obliku aerobnog i anaerobnog treninga (6). Prema smjernicama, preporuka za pacijente s NAFLD-om je 150-200 min/tjedno tjelesne aktivnosti, u 3-5 navrata, umjerenog intenziteta. Svako povećanje tjelesne aktivnosti za više od 60 minuta tjedno, dovodi do smanjenja koncentracije enzima ALT u serumu, bez obzira na smanjenje tjelesne mase pacijenta (5). Važno je individualno pristupiti pacijentu i na temelju njegovih mogućnosti i preferencija prilagoditi način prehrane i tjelesne aktivnosti kako bi zdrave navike bile održive duže vremena. Anaerobni trening, odnosno vježbe s opterećenjem, preporučaju se osobama sa slabim kardiorespiratornim funkcijama, budući da je manjeg intenziteta i zahtjeva manju potrošnju energije, a rezultati su slični, što ga čini pogodnijim za ovu vrstu bolesnika (6). Učinak promjene životnih navika na nealkoholnu bolest jetre pokazao se učinkovitijim u pretilo djece nego pretilih odraslih pacijenata (6). Rezolucija nealkoholnog steatohepatitisa postignuta je u 65-90% osoba koje su izgubile  $\geq 7\%$  svoje težine. Smatra se da je potrebno izgubiti  $\geq 5\%$  svoje težine da bi se smanjila steatoza,  $\geq 7\%$  za smanjenje upale i  $\geq 10\%$  za smanjenje fibroze u jetri. Također, smanjenje tjelesne težine od  $\geq 7\%$  ima učinak na poboljšanje inzulinske rezistencije kod pacijenata s NAFLD-om (6). Promjena životnih navika, uz redukciju tjelesne mase, doprinosi poboljšanju metaboličkog profila, smanjenju kardiovaskularnih bolesti i rizika za njihov nastanak i jačanju muskulo-skeletnog sustava (5).

### **3.7.1.1. Mediteranska dijeta**

Mediteranska dijeta predstavlja model ishrane koji potječe iz zemalja koje okružuju Mediteransko more. Mediteranska dijeta bazira se na niskom unosu zasićenih masti, kolesterola i proteina životinjskog podrijetla, a visokom unosu vlakana, složenih ugljikohidrata, mononezasićenih masnih kiselina (MUFA, engl. *monounsaturated fatty acid*) te adekvatnom



omjeru omega-3 i omega-6 masnih kiselina (PUFA, engl. *polyunsaturated fatty acid*) (1). Mediteranski tip ishrane pokazao se učinkovitim u smanjenju rizika za nastanak metaboličkog sindroma, djelujući na rizične čimbenike koji su blisko povezani s patogeneзом NAFLD-a (6,28). Osim toga, mediteranska prehrana učinkovita je u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, bogata je polinezasićenim mastima, polifenolima (flavonoidima i neflavonoidnima), vitaminima i karotenoidima (likopen) koji imaju antioksidativno i antiupalno djelovanje. Upravo to djelovanje važna je oprjeka patogenetskom mehanizmu NAFLD-a, u kojem glavnu ulogu imaju oksidativni stres i proupalno stanje. Uz protuupalno i antioksidativno djelovanje, neki od spojeva imaju i druga djelovanja kojima pozitivno utječu na jetru. Ne-flavonoidni polifenoli, kao što je resveratrol u crvenom vinu, djeluju na krvne žile, trombocite i fibrinolitički sustav čime vrše hepatoprotekciju. Vitamin D ima još i imunomodulatorno i antifibrotično djelovanje. Osim toga, ovaj tip ishrane djeluje na lipidni profil i mikrobiotu crijeva. Blagotvorni učinci na jetreni metabolizam masti ponajprije se javljaju zbog visokog unosa MUFA i adekvatnog omjera PUFA. Dokazano je da MUFA može prevenirati nastanak nealkoholne masne bolesti jetre djelujući na lipidni profil u plazmi, smanjujući akumulaciju masti u tijelu i smanjujući postprandijalnu razinu adiponektina. PUFA regulira tri glavna transkripcijska faktora uključena u jetreni metabolizam masti i ugljikohidrata. PUFA aktivira PPAR $\alpha$  (engl. *peroxisome proliferator-activated alpha*) koji poboljšava oksidaciju masnih kiselina te inhibira SREBP-1 (engl. *sterol regulatory element binding protein-1*) i ChREBP/MLX (engl. *carbohydrate regulatory element binding protein/ Max-like factor X*) čime inhibira glikolizu i *de novo* lipogenezu. Ovim mehanizmom, PUFA dovodi do skretanja metabolizma prema oksidaciji masnih kiselina i smanjenju pohrane masti, što pozitivno utječe na NAFLD. Osim toga, PUFA suprimira učinak TNF- $\alpha$  i IL-6, pružajući antiupalni učinak. Adekvatan omjer omega-3 i omega-6 kiselina iznimno je važan, upravo zbog potencijalno proupalnog učinka omega-6 masnih kiselina (linolna kiselina). Naime, linolna kiselina ima izravnu povezanost s

proizvodnjom arahidonske kiseline, čiji derivati su eikozanoidi (prostaglandini, leukotrieni), odnosno upalni medijatori. Visoke razine omega-6 masnih kiselina i visoki omjer omega 6 prema omega-3 masnim kiselinama, povezani su s patogenezom brojnih bolesti (kardiovaskularna bolest, zloćudne i autoimune bolesti, metabolički sindrom). Visokim unosom vlakana topivih u vodi, može se smanjiti razina kolesterola u plazmi, i to povećanjem ekskrecije putem žuči. Povećan unos vlakana u mediteranskom načinu ishrane dovodi do modifikacije crijevne mikrobiote smanjujući količinu bakterija roda *Firmicutes*, a povećavajući količinu bakterija roda *Bacteroides*. Taj omjer bakterija dokazano smanjuje pojavnost pretilosti i upale. Polifenoli povećavaju količinu bakterija roda *Bifidobacteria*, povezanu s različitim dobrobitima koje izaziva u organizmu, kao što su redukcija kolesterola u plazmi i smanjenje razine C-reaktivnog proteina (CRP). Brojne su dobrobiti mediteranske prehrane, međutim potrebno je istraživanje na većem uzorku pacijenata da bi se mediteranska dijeta uvela kao standard u liječenju NAFLD-a (1).

### **3.7.2. Farmakološka terapija**

Nerijetko, pacijenti ne postignu poboljšanje životnih navika i redukciju tjelesne mase, što zahtjeva daljnje farmakoterapijsko liječenje (6). Kandidati za farmakoterapijsko liječenje su pacijenti s dokazanim nealkoholnim steatohepatitisom ili fibrozom jetre (minimalno stadij F2) te prisutnim rizičnim čimbenicima za progresiju bolesti. Neovisno o terapiji koja se primjenjuje u liječenju NAFLD-a, rizični čimbenici se moraju posebno liječiti. Stoga, vrši se redovita kontrola razine glukoze u krvi, lipidnog profila i krvnog tlaka te se pacijentu daje prikladna terapija. Brojni lijekovi su ispitivani za liječenje NAFLD-a te unatoč povoljnim učincima, neki od njih zasad nisu preporučeni u liječenju (elafibranor, omega-3 masne kiseline i probiotici). Nasuprot tome, povoljni učinak statina nije dokazan u ovih bolesnika, međutim smatra se

sigurnim za liječenje dislipidemija u pacijenata bez fibroze i s kompenziranom cirozom jetre (5).

### **3.7.2.1. Lijekovi za liječenje šećerne bolesti**

Najčešće primjenjivan lijek u liječenju šećerne bolesti je metformin. Međutim, metformin nema utjecaja na histološki nalaz jetre zbog čega nije indiciran za liječenje nealkoholne masne bolesti jetre. U bolesnika s NAFLD-om, prednost nad metforminom imaju antidijabetici s dokazanim djelovanjem na poboljšanje histološkog nalaza steatoze, upale ili fibroze u jetri tih bolesnika. Tiazolidindioni dovode do poboljšanja svih histoloških komponenata s iznimkom poboljšanja fibroze kod bolesnika sa šećernom bolesti. Upravo zbog toga tiazolidindioni, odnosno ligandi PPAR- $\gamma$ , mogli bi se koristiti u liječenju NAFLD-a i u osoba koje nemaju šećernu bolest. Pioglitazon, najkorišteniji tiazolidindion, ima i negativne učinke. Naime, povezuje se s povećanjem tjelesne mase, karcinomom gušterače i mokraćnog mjehura, osteoporozom i kongestivnim zatajenjem srca. Upravo zbog toga, primjena pioglitazona ograničena je na pacijente s dokazanim nealkoholnim steatohepatitisom koji imaju šećernu bolest (5). Analozii GLP-1 (liraglutid, eksenatid, dulaglutid, albiglutid i semaglutid) aktiviraju GLP receptore te dovode do usporavanja pražnjenja želuca, smanjenja apetita i povećanja postprandijalne sitosti uz stimulaciju lučenja inzulina i inhibiciju učinaka glukagona. Liraglutid smanjuje metaboličku disfunkciju, inzulinsku rezistenciju, lipotoksičnost, povoljno djeluje na gubitak tjelesne težine, regresiju steatoze i smanjenje progresije fibroze (6). Analozii GLP-1 poboljšavaju funkciju jetre i histološki nalaz (29). Brojne smjernice uključile su GLP-1RA u liječenje NAFLD-a budući da se dobro toleriraju, a imaju značajne indirektne učinke na jetru. Identifikacija pacijenata koji bi imali dobiti od ovih lijekova temelji se na prisutnosti komorbiditeta i težini bolesti. Pacijenti s NAFLD-om ili NASH-om i pretiološću korištenjem ovih lijekova imaju brojne pozitivne učinke, bez obzira na prisutnost šećerne bolesti. GLP-1RA

preporučeni su kao prva linija liječenja biopsijom dokazanog NASH-a, bez obzira na prisutnost šećerne bolesti tipa 2. Ovi lijekovi ne koriste se kod pacijenta s dekompenziranom cirozom (30).

### 3.7.2.2. Lijekovi za liječenje pretilosti

Farmakoterapija je preporučena pacijentima s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili pacijentima s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> koji imaju komorbiditete povezane s pretilošću. Budući da je NAFLD komorbiditet povezan s pretilošću, svi pacijenti s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> kandidati su za farmakoterapijsko liječenje. Uvođenjem farmakoterapije, pacijenti često dosegnu plato nakon redukcije <10% tjelesne mase, što znači da iznimno dosegnu redukciju od 10% koja je potrebna za rezoluciju fibroze u jetri. Dodatni limitirajući čimbenik je činjenica da mnogi lijekovi koji se koriste u liječenju pretilosti nisu odobreni za dugotrajnu upotrebu. Budući da je pretilost kronična bolest, ona zahtjeva i kroničnu terapiju. U većine pacijenata koji prestanu uzimati farmakoterapiju, pogorša se njihov indeks tjelesne mase te se vrte na stare vrijednosti ili čak iznad (6). Nekoliko je odobrenih lijekova za liječenje pretilosti koji se mogu uvesti osobama s NAFLD-om, a to su orlistat i analozi GLP-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*). Orlistat, derivat lipostatina, inhibira lipazu iz gastrointestinalnog sustava i gušterače, čime sprječava apsorpciju trećine unesenih triglicerida. Orlistat dovodi do poboljšanja u histološkom nalazu pacijenata s NAFLD-om, ali ne izravno, već neizravno potičući gubitak tjelesne mase. Nuspojave su najčešće blage do umjerene i odnose se na abdominalne bolove, masnu stolicu, dijareju, urgenciju defekacije, inkontinenciju i nadutost. Vrlo rijetko javljaju se kolelitijaza, kolestatski hepatitis, subakutno zatajenje jetre i akutno zatajenje bubrega. Budući da sprječava apsorpciju masti, orlistat utječe na apsorpciju lijekova i vitamina topivih u mastima, kao što su varfarin, amiodaron, ciklosporin, tiroksin i vitamini D, E, K i A. Analoz GLP-1 prije svega su lijekovi za liječenje šećerne bolesti. Liraglutid, zbog svojih učinaka na gubitak tjelesne mase, odobren je za korištenje u liječenju

pretilosti. Neki od lijekova za liječenje pretilosti nisu istraženi u bolesnika s NAFLD-om, kao primjerice lorkaserin, fentermin/topiramid i naltrekson/bupropion. Lijekovi koji imaju učinak na redukciju tjelesne težine, a nisu indicirani za pretilost su SGLT-2 inhibitori (dapagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin, luseogliflozin) i ligandi farnesoid X receptora (obetikalna kiselina) (6). Dapagliflozin poboljšava jetrenu steatozu i pokazuje trend prema poboljšanju jetrene fibroze. Iako SGLT-2 inhibitori pokazuju pozitivne učinke na jetru, potrebno je provesti više studija s ciljem promatranja učinka lijeka na histološke značajke jetre u ovih pacijenata (31). Iako FXR ligandi imaju temeljnu ulogu u metabolizmu žučnih kiselina, aktivacija FX receptora regulira ekspresiju gena važnih za metabolizam lipida, glukoze i lipoproteina. Ligandi farnesoid X receptora, uz smanjenje sinteze žučnih kiselina, smanjuju inzulinsku rezistenciju, glukoneogenezu i *de novo* lipogenezu u jetri. Obetikalna kiselina ima povoljan učinak na jetrenu histologiju, smanjujući steatozu, upalu i fibrozu u jetri, redukciju tjelesne težine i normalizaciju razina jetrenih enzima. Osim pozitivnih učinaka, uočen je pruritus uzrokovan obetikalnom kiselinom i pogoršanje lipidnog profila (6). Obetikalna kiselina zasad nije preporučena u liječenju nealkoholne masne bolesti jetre (5).

### **3.7.2.3. Lijekovi koji dovode do redistribucije masti**

Koncept u liječenju NAFLD-a, baziran na redistribuciji masti u organizmu, klinički postaje relevantan korištenjem tiazolidindiona (pioglitazon i rosiglitazon). Naime, koncept se temelji na uklanjanju intra-abdominalne masti (uključujući jetru) i njenoj pohrani u subkutano masno tkivo. Naizgled paradoks u učincima tiazolidindiona jest dobivanje tjelesne mase uz histološko poboljšanje nalaza jetre u takvih pacijenata. Međutim, posljedica je to redistribucije masti iz ektopičnih skladišta u normotopična čime se smanjuje inzulinska rezistencija. Još jedan paradoks jest povećanje koncentracije adiponektina, unatoč povećanju tjelesne mase. Upravo redistribucija masnog tkiva iz intra-abdominalnih organa dovodi do indukcije proizvodnje i

sekrecije adiponektina. Tiazolidindioni pogodniji su u liječenju NAFLD-a kod pacijenata s normalnim indeksom tjelesne mase. Ne-tiazolidindionski selektivni modulatori PPAR- $\gamma$ , kao što su INT 131, obećavajući su lijekovi u liječenju NAFLD-a razvijeni kako bi se izbjegle nuspojave neselektivnih tiazolidindiona u obliku debljanja, retencije tekućine i negativnih utjecaja na metabolizam kosti (6).

#### **3.7.2.4. Resmetirom**

Receptor tireoidnog hormona  $\beta$  (THR- $\beta$ ), odgovoran za regulaciju metaboličkih puteva u jetri, često je oštećen u NASH-u. Pacijenti s NASH-om imaju smanjenu aktivnost tireoidnih hormona u jetri, čime je poremećeno signaliziranje unutar jetre te metabolizam lipida, oksidacija masnih kiselina i produkcija energije. Lipotoksičnost koja se javlja u NASH-u inducira intrahepatalni hipotireoidizam smanjenom konverzijom prohormona T4 u aktivni oblik hormona T3. Umjesto toga, povećana je konverzija u inaktivni rT3. Upravo resmetirom djeluje na ovaj patofiziološki mehanizam čime djeluje blagotvorno i na hipotireoidizam. Liječenje tiroksinom u ovom slučaju nema pozitivnog učinka. Naprotiv, pacijenti s NASH-om liječeni tiroksinom imaju povećane koncentracije inaktivnog fT3 hormona. Resmetirom je selektivni agonist THR- $\beta$  receptora te se koristi u liječenju NASH-a. Studija je pokazala značajnu redukciju jetrene masti u pacijenata liječenih resmetiromom (smanjenje od 32,9%), što je doprinjelo rezoluciji NASH-a u čak 37% pacijenata te poboljšanje ishoda. Pri višim dozama lijeka (80 – 100 mg/dan) postignuta je relativna redukcija jetrene masti od čak 50 – 64% (32). Resmetirom dokazano smanjuje aterogene lipide i lipoproteine te poboljšava lipidni profil pacijenata i dovodi do redukcije u fibrozi. Resmetirom je oralni lijek koji se uzima jednom dnevno te ima blage do umjerene nuspojave u obliku gastrointestinalnih simptoma (32).

### **3.7.2.5. Antioksidansi**

Vitamin E, važan antioksidans, antagonizira učinak lipotoksičnih spojeva koji izazivaju oksidativni stres stanice. Time, djeluju na jedan od ključnih patogenetskih mehanizama u nastanku NAFLD-a. Vitamin E dovodi do normalizacije razina jetrenih enzima i poboljšanja histološkog nalaza u pacijenata s NAFLD-om koji nemaju dijabetes. U dijabetičara utjecaj vitamina E nije dovoljno istražen. Primjena doza vitamina E koje premašuju vrijednosti od 400 IJ/dan imaju potencijalno negativne učinke, kao što su povišen rizik od karcinoma prostate i hemoragijskog moždanog udara (5,33).

### **3.7.3. Transplantacija fekalne mikrobiote**

S obzirom na rastuće dokaze koji idu u prilog utjecaju disbioze mikrobioma na nealkoholnu masnu bolest jetre, transplantacija fekalne mikrobiote (FMT) mogla bi biti jedna od terapijskih opcija u liječenju ove bolesti. Naime, FMT se koristi u pacijenata s refraktornom i rekurentnom *Clostridium difficile* infekcijom, a nekoliko studija je potvrdilo poboljšanje u cirozi jetre i komplikacijama nakon ovog postupka. Osim toga, transfer mikrobiote povećao je i inzulinsku osjetljivost u pacijenata s metaboličkim sindromom. Šest tjedana nakon transplantacije mikrobiote, smanjena je permeabilnost crijeva, koja je važan korak u patogenezi nastanka NAFLD-a (13).

### **3.7.4. Barijatrijska kirurgija**

Ukoliko kombinacija promjene životnih navika i farmakoterapije nije dovoljna, slijedeći je korak barijatrijska kirurgija u izrazito pretilih osoba, odnosno u pacijenata s BMI  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  ili u pacijenata s BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  uz prisutne komorbiditete. Budući da se NAFLD smatra komorbiditetom povezanim s pretilošću, granica za barijatrijsku kirurgiju u pacijenata s NAFLD-om je vrijednost BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  (6). Barijatrijskom kirurgijom se obično postigne

cilj, odnosno redukcija 10% tjelesne mase ili više za rezoluciju fibroze. Barijatrijska kirurgija dovodi do poboljšanja u histološkom nalazu jetre u pacijenata s NAFLD-om (6). Uz to, primjena barijatrijske kirurgije u pacijenata s NAFLD-om smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, malignih oboljenja i smrtnog ishoda (5). Međutim, potrebno je razmotriti i potencijalne komplikacije ovih zahvata. U određenih postupaka, posebno restriktivnih, zabilježeno je progresivno vraćanje izgubljene tjelesne težine kroz određeni period (6). Smrtnost je veća u pacijenata s cirozom jetre, posebno s dekompenziranom cirozom (5). Osim toga, rapidno smanjenje tjelesne mase u pretilih pacijenata podvrgnutih barijatrijskoj kirurgiji može dovesti do pogoršanja upale, odnosno do pogoršanja nealkoholnog steatohepatitisa i potrebe za transplantacijom jetre. Stoga, ključ je izbjeći brzi gubitak tjelesne mase nakon barijatrijskih zahvata. Dvije široko rasprostranjene intervencije su Roux-en-Y želučana premosnica (RYGB, engl. *Roux-en-Y gastric bypass*) i AGB (engl. *adjustable gastric banding*). RYGB dovodi do većeg gubitka tjelesne mase, ali ima više nuspojava budući da je više amputirajuća u usporedbi s AGB, koja je restriktivnija (6,28).

### **3.7.5. Transplantacija jetre**

S obzirom na rastuću prevalenciju nealkoholne masne bolesti jetre u razvijenim zemljama, komplikacije ove bolesti su također postale najbrže rastuća indikacija za krajnji oblik liječenja, odnosno za transplantaciju jetre. Potrebno je pažljivo birati kandidate pogodne za ovu vrstu liječenja, budući da brojni komorbiditeti prisutni u ovih bolesnika mogu dovesti do komplikacija u tijeku operativnog liječenja i u periodu oporavka. Nerijetko dolazi do povrata NAFLD-a u transplantiranoj jetri, međutim bez značajnije progresije (5,33).



#### 4. Rasprava

NAFLD je bolest čija klinička slika je oskudna. Pacijenti se prezentiraju bez simptoma ili uz vrlo blage nespecifične simptome, kao što su umor i slabost. Postavljanje dijagnoze u ovih pacijenata stoga zahtjeva detaljno proučavanje anamneze i prisutnih rizičnih čimbenika i komorbiditeta koji bi mogli upućivati na nealkoholnu masnu bolest jetre. Dijagnostičke metode ugrubo se mogu podijeliti na invazivne i neinvazivne. Biopsija jetre, kao invazivna metoda, zlatni je standard u procjeni stanja jetre i stadija steatoze, fibroze i aktivnosti upale. Međutim, upravo zbog svoje invazivnosti javila se potreba za primjenom brojnih neinvazivnih metoda, koje trenutno dominiraju u dijagnostici. Posebno široku kliničku primjenu pronašla je tranzijentna elastografija. Brojne metode za *screening* i praćenja progresije bolesti su na pomolu, te se smatra da će u budućnosti imati veliki značaj. Posebno se istražuju metode genotipizacije, međutim nisu pronašle primjenu u kliničkoj praksi. Radi se na fenotipizaciji bolesti, što bi se postiglo kroz rastuća znanja iz područja genomike i metabolomike. Budući da je fibroza jetre glavni prognostički čimbenik, njena evaluacija je od iznimne važnosti. S obzirom da ne postoji univerzalni način liječenja u ovih bolesnika, pridaje se važnost personaliziranom pristupu. Liječenje komorbiditeta poboljšava histološki nalaz jetre, a promjena životnih navika i dalje je broj jedan u liječenju NAFLD-a.

## **5. Zaključak**

Nealkoholna masna bolest jetre trenutno je najučestalija jetrena bolest u svijetu, posebno u zemljama u razvoju. Moderni način života, procesuirana hrana bogata zasićenim mastima i rafiniranim ugljikohidratima, kao i sjedilački način života uvelike su pogodovali metaboličkoj disfunkciji u organizmu, čija posljedica je ujedno i ova bolest. Razumijevanje genetičkih i okolišnih čimbenika NAFLD-a i njihova distribucija kroz različita geografska područja od važnog je značaja za razvoj strategija javnog zdravstva pojedinih država. Važno je uključivanje javnozdravstvenih politika i programa, s obzirom na rastuće brojke te potencijalno negativne globalne posljedice. Zabrinjavajući podatak je pojavnost ove bolesti i u dječjoj populaciji. S obzirom da je NAFLD bolest koja progredira, moguće su ozbiljne posljedice već u pacijenata mlađe životne dobi. Promjena životnih navika, odnosno redukcijska dijeta i povećanje tjelesne aktivnosti, ključ je u smanjenju prevalencije. Stoga, potrebno je raditi na edukacijama djece i odraslih o pravilnom načinu prehrane.

## 6. Sažetak

Nealkoholna masna bolest jetre definirana je prisutnošću steatoze i metaboličkih rizičnih čimbenika te odsutnošću pretjerane konzumacije alkohola i ostalih jetrenih bolesti. Prevalencija nealkoholne masne bolesti jetre u svijetu u odraslih osoba je 25%. Brojni genetički i okolišni čimbenici se isprepliću i u svake osobe tvore individualnu kombinaciju patogenetskih čimbenika koji djeluju na pojedinca uzrokujući kliničku sliku NAFLD-a. NAFLD je heterogena bolest s različitim stopama progresije i ishodom. U većine pacijenata nealkoholna masna bolest jetre je stabilna ili sporo progresivna i neće prijeći u cirozu. NAFLD obuhvaća spektar bolesti od nealkoholne steatoze s blagom upalom ili bez upale do nealkoholnog steatohepatitisa kojeg karakterizira upala i brža progresija do fibroze. U pravilu, pacijenti s NAFLD-om su asimptomatski. Komplikacije bolesti su portalna hipertenzija, hepatocelularni karcinom, kardiovaskularne i maligne bolesti. Vodeći uzroci smrti u osoba s NAFLD-om su kardiovaskularna bolest i ekstrahepatalne maligne bolesti (kolorektalni karcinom i karcinom dojke). Razvijene su neinvazivne metode koje imaju prednost nad biopsijom, a njihova učinkovitost u procjeni stanja bolesti iznimno je visoka. Budući da nema odobrene terapije, a pronađena je povezanost između metaboličkih čimbenika (pretilost, inzulinska rezistencija, šećerna bolest, hiperlipidemija) i nastanka NAFLD-a i progresije, racionalno rješenje je usmjeravanje terapije prema liječenju metaboličkih čimbenika.

## 7. Summary

Non-alcoholic fatty liver disease is defined by presence of steatosis in association with metabolic risk factors and in absence of excessive alcohol intake or other liver diseases. World prevalence of NAFLD is 20% in adults. Genetic and environmental factors interplay and form individual combination of pathogenetic factors which cause clinically manifested NAFLD. NAFLD is heterogenous disease with different progression and different outcome. Non-alcoholic fatty liver disease is mostly stable and slowly progressive disease, and it won't cross into cirrhosis that easily. NAFLD spectrum includes mild steatosis with or without inflammation, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) characterised by inflammation and faster progression into fibrosis. Patients with NAFLD are asymptomatic. Complications of disease include portal hypertension, hepatocellular carcinoma, cardiovascular disease and malignancies such as colorectal carcinoma and breast cancer. Non-invasive diagnostic methods with high efficacy are developed and have advantage over biopsy. There is no approved therapy for NAFLD, which is why obesity, insulin resistance, diabetes type 2 and dyslipidaemia are targets in treating NAFLD.

## 8. Literatura

1. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 21. svibanj 2018.;24(19):2083–94.
2. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet.* lipanj 2021.;397(10290):2212–24.
3. Ciardullo S, Perseghin G. Prevalence of NAFLD, MAFLD and associated advanced fibrosis in the contemporary United States population. *Liver International.* 03. lipanj 2021.;41(6):1290–3.
4. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology.* svibanj 2020.;158(7):1851–64.
5. Virović Jukić L. Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje nealkoholne bolesti masne jetre. *Acta Clin Croat.* 2021.;
6. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* ožujak 2019.;92:82–97.
7. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* ožujak 2019.;70(3):531–44.
8. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, i ostali. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 20. siječanj 2018.;15(1):11–20.
9. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol.* 28. veljača 2023.;29(Suppl):S17–31.
10. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, i ostali. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* srpanj 2020.;73(1):202–9.

11. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, i ostali. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* prosinac 2023.;79(6):1542–56.
12. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, i ostali. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* svibanj 2020.;158(7):1999-2014.e1.
13. Fianchi F, Liguori A, Gasbarrini A, Grieco A, Miele L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) as Model of Gut–Liver Axis Interaction: From Pathophysiology to Potential Target of Treatment for Personalized Therapy. *Int J Mol Sci.* 17. lipanj 2021.;22(12):6485.
14. Tilg H, Adolph TE, Dudek M, Knolle P. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. *Nat Metab.* 20. prosinac 2021.;3(12):1596–607.
15. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des.* 27. veljača 2019.;24(38):4574–86.
16. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* travanj 2019.;94(4):714–26.
17. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, i ostali. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* travanj 2022.;76(4):959–74.
18. Baratta F, D’Erasmus L, Bini S, Pastori D, Angelico F, Del Ben M, i ostali. Heterogeneity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Implication for cardiovascular risk stratification. *Atherosclerosis.* rujanj 2022.;357:51–9.

19. Di Mauro S, Scamporrino A, Filippello A, Di Pino A, Scicali R, Malaguarnera R, i ostali. Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD. *Int J Mol Sci.* 02. studeni 2021.;22(21):11905.
20. 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.* 21. listopad 2020.;26(39):5919–43.
21. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 28. listopad 2019.;25(40):6053–62.
22. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan<sup>®</sup>) 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.
23. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* travanj 2019.;156(5):1264-1281.e4.
24. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, i ostali. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* svibanj 2019.;156(6):1717–30.
25. Villani R, Lupo P, Sangineto M, Romano AD, Serviddio G. Liver Ultrasound Elastography in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A State-of-the-Art Summary. *Diagnostics.* 24. ožujak 2023.;13(7):1236.
26. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA, i ostali. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with

- NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* listopad 2021.;75(4):770–85.
27. Sanyal AJ, Castera L, Wong VWS. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in NAFLD. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* srpanj 2023.;21(8):2026–39.
  28. Wong VWS, Zelber-Sagi S, Cusi K, Carrieri P, Wright E, Crespo J, i ostali. Management of <scp>NAFLD</scp> in primary care settings. *Liver International.* studeni 2022.;42(11):2377–89.
  29. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, i ostali. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol.* 17. studeni 2021.;56(11):951–63.
  30. Abushamat LA, Shah PA, Eckel RH, Harrison SA, Barb D. The Emerging Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* veljača 2024.;
  31. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, i ostali. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne).* 16. siječanj 2023.;13.
  32. Harrison SA, Taub R, Neff GW, Lucas KJ, Labriola D, Moussa SE, i ostali. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 16. studeni 2023.;29(11):2919–28.
  33. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* lipanj 2016.;64(6):1388–402.