# Prevalencija masne jetre kod bolesnika pregledanih ultrazvukom

**Reljić, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:098387

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-20**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

**Iva Reljić**

# Prevalencija masne jetre kod bolesnika pregledanih ultrazvukom

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je prijavljen i izrađen na Samostalnom kolegiju Patofiziologija s patologijom, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod stručnim vodstvom dr. sc. Ivice Grgurevića, znanstvenog suradnika.

Zahvaljujem svom mentoru dr. sc. Ivici Grgureviću, znanstvenom suradniku, na stručnom vodstvu te nesebičnom angažmanu kojim je uvelike pridonio nastanku ovog rada.
Zahvaljujem svojoj obitelji te prijateljima na bezuvjetnoj podršci i strpljenju ukazanima tijekom studija.

**SADRŽAJ:**

1.UVOD.....1

1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA JETRE.....1

1.2. KRONIČNE BOLESTI JETRE.....1

1.2.1. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) i nealkoholni steatohepatitis (NASH)....2

1.3. EPIDEMIOLOGIJA MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA.....3

1.3.1. Epidemijski razmjeri NAFLD.....3

1.3.2. Prevalencija u rizičnim skupinama.....4

1.4. ETIOLOGIJA MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA.....5

1.4.1. Uvodna razmatranja .....5

1.4.2. Čimbenici rizika.....6

1.4.2.1. Starost pacijenta.....6

1.4.2.2. Pretilost.....7

1.4.2.3. Rasa i etnička pripadnost.....7

1.4.2.4. Genetička osnova.....7

1.4.2.5. Spol.....8

1.4.2.6. Metabolička stanja.....8

1.5. PATOGENEZA MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA.....9

1.5.1. Akumulacija masti u hepatocitima.....9

1.5.2. Mehanizam progresije NAFLD u NASH.....9

1.5.3. Molekularni mehanizmi u podlozi fibrogeneze.....10

1.5.4. Upala.....11

1.5.5. Uloga masnog tkiva (središnja uloga TNF-α i adiponektina).....12

1.5.6. Oksidativni stres.....13

1.6.KLINIČKA SLIKA MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA..13

1.6.1. Simptomi.....13

1.6.2. Tijek bolesti.....14

1.7. DIJAGNOSTIČKE METODE.....15
1.7.1. Laboratorijski parametri.....15
1.7.2. Ultrazvuk.....16
1.7.3. Kompjuterizirana tomografija (CT).....18
1.7.4. Magnetna rezonanca (MR).....19
1.7.5. Biopsija jetre i patohistološka analiza.....20
1.7.6. Elastografija.....22
1.8. LIJEČENJE MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA.....22
1.8.1. Opće mjere.....22
1.8.2. Farmakološka terapija i operativni zahvati.....23
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....26
3. ISPITANICI I METODE.....27
3.1. Ispitanici.....27
3.2. Metode.....28
3.2.1. Ultrazvuk abdomena.....28
3.2.2. Statističke metode.....29
4. REZULTATI.....30
5. RASPRAVA.....36
6. ZAKLJUČAK.....40
7. LITERATURA.....41
8. SAŽETAK / SUMMARY.....45
8.1. SAŽETAK.....45
8.2. SUMMARY.....46
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

# 1. UVOD

## 1.1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA JETRE

Jetra zauzima središnje mjesto u metabolizmu odnosno funkcioniranju izmjene tvari u organizmu. Smještena je u desnom gornjem dijelu trbuha i najvećim dijelom zaštićena rebrima. Jetrene stanice (hepatociti) imaju mnoštvo metaboličkih funkcija kao što su: sinteza albumina i čimbenika zgrušavanja ovisnih o vitaminu K, odstranjenje produkata intermedijarnog metabolizma, poput bilirubina koji nastaje razgradnjom eritrocita i koji se putem žuči izlučuje u crijevo, spolnih hormona, skladištenje nekih vitamina (B12) i glikogena, metabolizam lijekova i drugih egzo- i endogenih supstanci. U jetri se stvaraju i lipoproteini važni za metabolizam i prijenos masti u krvi. **(Zeuzem, 2009)** Žuč koja nastaje u jetri značajna je za emulgiranje masti u crijevu čime se omogućava apsorpcija vitamina topljivih u mastima. U jetru se slijeva krv iz gotovo cijelog probavnog sustava putem vene porte. U samoj jetri nema živčanih vlakana, koja bi mogla sprovoditi bol. Međutim jetrena kapsula je bogato inervirana, te u slučaju njenog rastezanja (kod uvećanja jetre) dolazi do osjeta boli pod desnim rebrenim lukom.

## 1.2. KRONIČNE BOLESTI JETRE

Kronične bolesti jetre izuzetno su izazovno područje zbog brojnih prepreka u njihovom dijagnosticiranju, ali i liječenju. Klinička slika jetrenih bolesti je često nespecifična pa se samo na temelju bolesnikovih simptoma, tj. tegoba i vidljivih znakova bolesti, ne može postaviti točna dijagnoza. Kvalitetni epidemiološki podaci mogu značajno unaprijediti naše razumijevanje prirode bolesti te ukazati na koju bismo značajku bolesti mogli bolje djelovati. Postojanje kvalitetnih podataka o kroničnim bolestima jetre, kako na svjetskoj tako i na nacionalnoj razini neophodno je za usmjeravanje djelatnosti vezanih uz taj problem, međutim podaci o učestalosti obolijevanja, spolu, dobi, etničkoj pripadnosti i životnim navikama pacijanata nisu lako dostupni. Činjenica da je stanje često asimptomatsko sve dok ne nastupe ozbiljne komplikacije dodatno otežava situaciju. Praćenje prevalencije bolesti u populacijama može nam ukazati na određene genetske ili okolišne čimbenike rizika za razvoj bolesti. Epidemioloških podataka nemamo dovoljno s obzirom na ozbiljnost problema. Incidencija i prevalencija ciroze i primarnog karcinoma jetre, koji ujedno predstavljaju krajnji stadij bolesti jetre, direktno su povezani s mortalitetom. Vodeći uzroci ciroze i primarnog karcinoma jetre u

Europi su konzumacija alkohola, virusni hepatitis B, virusni hepatitis C te metabolički sindrom, a povezani su i uz prekomjernu tjelesnu težinu (pretilost). Hepatocelularni karcinom koji obuhvaća 70-90% primarnih karcinoma jetre ujedno je po učestalosti peti po redu tip karcinoma u Europi i najozbiljniji ishod ciroze jetre. Statistički gledano na 100 000 stanovnika godišnje zabilježeno je 1-13 novih slučajeva hepatocelularnog karcinoma i 1-10 smrtnih ishoda. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) karcinom jetre je odgovoran za otprilike 47 000 smrtnih ishoda u Europskoj uniji godišnje. **(Blachier i sur., 2013)** Konzumacija alkohola, koja je najistaknutiji čimbenik nastanka bolesti jetre, izrazito varira među Europskim državama. Kronični hepatitis B je po značajnosti drugi po redu uzrok nastanka ciroze i karcinoma jetre. Između 0,5 i 0.7% Eurpoljana je pogođeno navedenim. Najveća prevalencija je zabilježena u Rumunjskoj (5,6%) i Grčkoj (3,4%). Porastom edukacije i kampanjama koje potiču procjepljivanje stanovništva dolazi do pada incidencije virusnog hepatitisa B. Kronični hepatitis C je značajan čimbenik rizika za nastanak hepatocelularnog karcinoma koji se javlja čak desetljećima nakon infekcije. Od otkrića virusa u kasnim osamdesetim godinama opao je broj novih slučajeva zaraze. Stopa prevalencije virusnog hepatitisa C u posljednjem je desetljeću između 0,13 i 3,26% u europskoj populaciji, a najveća je stopa u Italiji i Rumunjskoj. Zabrinjavajuće je da 90% zaraženih osoba nije svjesno svog statusa. **(Blachier i sur., 2013)** Hepatička steatoza obuhvaća širok spektar stanja karakteriziranih akumulacijom triglicerida u citoplazmi hepatocita. Dva stanja koja uobičajeno povezujemo s masnom jetrom su alkoholna bolest jetre (ALD) i nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD). **(Schwenzer i sur., 2009)**

### 1.2.1. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) i nealkoholni steatohepatitis (NASH)

Termin nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) opisuje stanje akumulacije masti u jetri bez prisustva prekomjerne konzumacije alkohola i ostalih specifičnih uzročnika jetrene steatoze. Nekoć se nealkoholna bolest jetre smatrala relativno benignim stanjem, međutim, istraživanja provedena osamdesetih i ranih devedesetih godina devetnaestog stoljeća otkrila su potencijal progresije prema cirozi i hepatocelularnom karcinomu, a to je dovelo i do otkrića poveznice između nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) i kriptogene ciroze. **(Caldwell i Argo, 2010)** Iako su čimbenici rizika poznati i jasno definirani, mehanizam progresije bolesti slabo je poznat, a posljedično je nedostatna i terapija za ovaj patološki proces kojoj bi bila dokazana učinkovitost. Nealkoholna masna bolest jetre najčešći je uzrok kronične bolesti jetre

u općoj populaciji, a o njenoj pojavi možemo govoriti kad infiltracija masnoćom pogađa preko 5% hepatocita, a unos alkohola je manji od 20 g (2.5 U) dnevno i nema dokaza o prisutnosti drugih karakterističnih uzročnika bolesti jetre**. (Bhatia i sur., 2012)** Američko udruženje za ispitivanje bolesti jetre (AASLD) postavilo je granicu prema kojoj se dijagnoza nealkoholne masne bolesti jetre uspostavlja kad je infiltracija masti u jetru 5-10% težine same jetre. **(Chalasani i sur., 2012)**

Dijagnostika NAFLD u populacijskim studijama uglavnom se bazira na ultrazvuku kojim je moguće detektirati umjerenu i jaku steatozu, ali sa zadovoljavajućom specifičnosti i osjetljivosti tek kad masna infiltracija prelazi 33% (gledano prema patohistološkom nalazu biopsije). Osjetljivije tehnike (npr. snimanje MR-om i spektroskopija) nije moguće primjenjivati zbog troškova i problema prilikom izvođenja. Za utvrđivanje blage steatoze biopsija je još uvijek zlatni standard. O tome će biti više govora u poglavlju s dijagnostičkim tehnikama. **(Bellentani i Marino, 2009)**

## 1.3. EPIDEMIOLOGIJA MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA

### 1.3.1. Epidemijski razmjeri NAFLD

NAFLD je najučestalija bolest jetre u SAD-u, a vjerojatno i širom svijeta. Točni podaci o prevalenciji nealkoholne masne bolesti jetre i nealkoholnog steatohepatitisa manjkavi su, a nema ni podataka o promjenama prevalencije unutar populacije tijekom vremena. Podaci o prevalenciji variraju ovisno o proučavanoj populaciji i dijagnostičkim kriterijima koji su primjenjeni. **(Bellentani i Marino, 2009)**

Dallas Heart Study (kohortna studija provedena na etnički raznolikoj populaciji u SAD-u) i Dionysos study (kohortna studija provedena nad populacijom u Sjevernoj Italiji) dale su rezultate koji govore u prilog tome da 30% odraslih Amerikanaca i 25% Talijana imaju NAFLD. U prvoj studiji 79%, a u drugoj 55% pacijenata s NAFLD-om nije imalo povišene jetrene enzime. Dakle, korištenjem isključivo seroloških testova jetrenih enzima u svrhu određivanja prevalencije NAFLD-a može doći do znatne pogreške odnosno takvi rezultati prevalencije mogu biti bitno niži od stvarnih. Studije bazirane samo na određivanju jetrenih enzima govore o prevalenciji NAFLD-a 7%-11%. **(Chalasani i sur., 2012)**

NAFLD je dosegla epidemijske razmjere i u zemljama koje se inače smatraju zemljama niskog rizika. Prevalencija među odraslom populacijom u Kini i Japanu iznosi 15% odnosno 14%. Prevalencija NAFLD među djecom nije u dobro istražena, no neki podaci ukazuju da 2,6 do 9,6% djece ima NAFLD, a kod pretile djece brojke skaču na 38-53%. **(Bellentani i Marino, 2009)**

### 1.3.2. Prevalencija u rizičnim skupinama

NAFLD je učestalija kod pretilih pacijenata (76%) i među pacijentima s dijabetesom tipa II (34-74%) u usporedbi s kontrolnom skupinom (16%). **(Bellentani i Marino, 2009)** Inzulinsku rezistenciju moguće je pronaći i kod pacijenata koji nisu dijabetičari. Gledano prema homeostatskom modelu procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) kod pacijanta s utvrđenom visokom inzulinskom rezistencijom njih 90% je imalo umjerenu ili jaku steatozu. Kod pretilih pacijenata s dijabetesom tipa II vjerojatno je da će se prilikom pregleda jetre utvrditi NAFLD. Prilikom traženja poveznice između metaboličkog sindroma i nealkoholne masne bolesti jetre uočena je jaka steatoza kod 19% pacijenata koji nemaju ni jednu komponentu metaboličkog sindroma. Kod 34,8% pacijenata s jednom ili 2 komponente je utvrđena jaka steatoza te kod 41% pacijenata koji imaju 3-5 komponenti metaboličkog sindroma, a paralelno se povećavala i inzulinska rezistencija. U ovoj studiji pacijenti s nedavno utvrđenim dijabetesom (koji ne uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin) imali su prijavljenu prevalenciju jake steatoze 40,8%. **(McAvoy i sur., 2006)**

Kod izrazito pretilih pacijenata koji su podvrgnuti ugradnji želučane premosnice prevalencija NAFLD-a može dostizati 90%, a do 5% pacijenata može imati cirozu. Povišeni trigliceridi u serumu i snižen serumski HDL često su povezani s NAFLD-om. Prevalencija NAFLD-a kod osoba s displipidemijom procjenjuje se na 50%. Studije pokazuju i da prevalencija raste s godinama pacijenata (prema jednoj studiji 12,2% pacijenata u trećem desetljeću života imalo je NAFLD naspram 25,5% u šestom), a s godinama raste i progresija prema fibrozi, te mortalitet. **(Chalasani i sur., 2012)**

Učestalost varira među spolovima. U nekim je studijama ženski spol povezivan s većim rizikom razvoja bolesti i predlagano je da se snizi granica iznad koje bi se kod žena smatralo da imaju povišene jetrene enzime (trenutno je referentna vrijednost ALT za žene do 30 U/L). **(Vernon i sur., 2011)** S druge strane rezultati studije u koju je bilo uključeno 26 527 pacijenata podvrgnutih rutinskoj medicinskoj kontroli pokazuju prevalenciju 31% među muškarcima i 16% među ženama. **(Chalasani i sur., 2012)**

Dvije studije provedene nad potencijalnim donorima jetre pokazale su prevalenciju NAFLD-a od 20% i 51%. Prijavljena prevalencija nealkoholne bolesti jetre gledano ultrazvukom iznosi između 17% i 46% ovisno o promatranoj populaciji. **(Chalasani i sur., 2012)**

Dostupni podaci ukazuju na stopu prevalencije NAFLD 2-44% u općoj Europskoj populaciji (uključujući pretilu djecu) i 42,6-69,5% kod osoba s dijabetesom tipa II. **(Blachier i sur., 2013)** Vjerojatno je da 95% pretilih osoba i 75% osoba s dijabetesom tipa II imaju NAFLD što u mnogim slučajevima nije dijagnosticirano. **(Bhatia i sur., 2012)** Bazirano na različitim metodama utvrđivanja NAFLD-a procjenjuje se da prevalencija nealkoholne masne bolesti jetre u svijetu varira od 6,3% do 33% (s medijanom 20%) u općoj populaciji. Prevalencija nealkoholnog steatohepatitisa je niža i varira od 3-5%, dok podaci o kriptogenoj cirozi, koja nastaje kao posljedica progresije nealkoholnog steatohepatitisa, nisu dostupni. S obzirom na porast prevalencije dijabetesa tipa II za očekivati je i porast prevalencije nealkoholne masne bolesti jetre. **(Chalasani i sur., 2012)**

## 1.4. ETIOLOGIJA MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA

### 1.4.1. Uvodna razmatranja

Iako su faktori rizika identificirani u epidemiološkim studijama, u većini slučajeva primarno porijeklo bolesti i njena etiologija nisu u potpunosti razjašnjene. Nealkoholna masna bolest jetre povezuje se s metaboličkim sindromom koji karakteriziraju pretilost trupa, povećan obujam struka, hiperlipidemija s povišenim trigliceridima te sniženim HDL-kolesterolom, inzulinska rezistencija i hiperglikemija te sistemska hipertenzija. Pretilost, inzulinska rezistencija i diabetes mellitus tip II najčešće su prisutne komponente uz NAFLD. Pacijenti koji su pogođeni bolešću obično su u petom desetljeću života i pretili (često 20% i više iznad granice svoje idealne težine), iako se nealkoholna bolest jetre razvija i kod pacijenata s normalnom tjelesnom težinom. Diabetes mellitus neovisan o inzulinu prisutan je u do čak 75% oboljelih, iako to nije slučaj kod djece kojima je dijagnosticiran nealkoholni steatohepatitis. Kao sekundarni uzroci nealkoholne masne bolesti jetre navode se: malnutricija, brz gubitak tjelesne težine, lipodistrofija, abeta- ili hipobetalipoproteinemija, upalna bolest crijeva, sindrom kratkog crijeva, jejunalna divertikuloza, Weber-Christian-ova bolest (idiopatski lobularni panikulitis), sindrom policističnih jajnika, parcijalna lipodistrofija

ekstremiteta, ugradnja jejuno-ilealne i želučne premosnice. Terapija i lijekovi povezani s NAFLD-om: prolongirana parenteralna prehrana, coralgil, amiodaron, perheksilen malat, tiazolidindioni (glitazoni), klorokinin, glukokortikoidi, tamoksifen, blokatori kalcijevih kanala, estrogeni, dietilstilbestrol, metotreksat, tioridazin, lamivudin, valproična kiselina, tetraciklini. **(Zetterman, 2011)**

Uočena je također uloga NAFLD-a kao nezavisnog kardiovaskularnog faktora rizika. Iz svega se lako da zaključiti da pristup problemu NAFLD-a zahtijeva multidisciplinarnu suradnju. Akumulacija masti u jetri dovodi do razvoja kronične bolesti jetre. Sukladno navedenom uočavamo da je prevalencija jetrene statoze najveća upravo u populacijama s već postojećim problemima pretilosti i dijabetesa tipa II. **(Bhatia i sur., 2012)**

### 1.4.2. Čimbenici rizika

#### 1.4.2.1. Starost pacijenta

Prevalencija NAFLD-a i fibroze povezane s NAFLD-om raste s godinama pacijenta. Važno je napomenuti da stariji pacijenti imaju značajno više faktora rizika za razvoj NAFLD kao što su hipertenzija, pretilost, dijabetes i hiperlipidemija. Neki stručnjaci tvrde da se i sama patogeneza NAFLD razlikuje kod starijih pacijenata. Stariji pacijenti s NAFLD-om imaju veću vjerojatnost progresije bolesti i mortaliteta, a povećan je i rizik pridruženih stanja kao što su uznapredovala fibroza, hepatocelularni karcinom i diabetes melitus tip II. Studija provedena nad potencijalnim donorima jetre pokazala je da je starija životna dob zapravo nezavistan faktor rizika za razvoj jetrene steatoze. Kriptogena ciroza, koja se smatra posljedicom nealkoholnog steatohepatitisa, češća je kod starijih pacijanata koji uz to u anamnezi imaju dijabetes te su uz to pretili (ili su bili pretili). S druge strane kod mlađih pacijenata je uočena veća aktivnost ALT te jetrena steatoza kod pacijenata koji su imali skok vrijednosti jetrenih enzima s neutvrđenim razlogom. Povezanost između dobi pacijenta, NAFLD-a i fibroze ostaje nerazriješena do kraja. Moguće je da dob pacijenta nije odgovorna za razvoj NAFLD-a, fibroze i ciroze kod starijih pacijenata u tolikoj mjeri koliko je to zapravo trajanje same bolesti. **(Vernon i sur., 2011)**

#### 1.4.2.2. Pretilost

Pretilost značajno pridonosi ostalim faktorima pri razvoju jetrene steatoze. S obzirom na to da je jetra središnji metabolički organ za preradu i pohranu hranjivih sastojaka prilikom prevelikog unosa hrane i pojave pretilosti često će doći i do prevelikog patološkog nakupljanja masti u samoj jetri. Kod ljudi koji prekomjerno konzumiraju alkohol pretilost dvostruko povećava rizik razvoja steatoze. S obzirom na epidemiju pretilosti i činjenicu da je ugradnja želučane premosnice sve učestalija operacija (posebno u SAD-u) intraoperativne biopsije jetre postale su rutina tijekom te operacije. To je ujedno dovelo i do zaključaka koji govore u prilog povezanosti NAFLD-a i NASH-a s pretilošću. Naime, kod izrazito pretilih pacijenata koji su se odlučili podvrgnuti toj operaciji redovito su dijagnosticirana navedena stanja. **(Vernon i sur., 2011)**

#### 1.4.2.3. Rasa i etnička pripadnost

Različite studije pokazuju da prevalencija NAFLD-a varira između različitih rasa i etničkih skupina. Latinoamerikanci prednjače u prevalenciji NAFLD-a. Znatno niže stope su zabilježene kod Afroamerikanaca. Indijanci i nativna populacija Aljaske pokazuju najnižu prevalenciju koja iznosi između 0.4% i 2%. Uzrok ovim razlikama u prevalenciji NAFLD-a među populacijama nije posve razjašnjen, ali izgleda da bi tu genetika mogla igrati važnu ulogu. **(Vernon i sur., 2011)**

#### 1.4.2.4 Genetička osnova

Povećana pojavnost NAFLD-a u određenim obiteljima ukazuje na važnost genetičkih varijacija u pojavi bolesti. Najznačajniji genetički faktor koji doprinosi pojavi NAFLD je I148M alel PNPLA3 gena koji kodira adiponutrin. Kod homoziotnih nositelja ovog alela sadržaj masti u jetri je čak više od dva puta veći nego kod onih koji nisu nositelji. Ovaj alel je najučestaliji kod ljudi latinoameričkog podrijetla, a oni su ujedno i najskloniji razvoju NAFLD-a. Pojava nealkoholnog steatohepatitisa je također najčešća kod homozigota nositelja alela I148M. Druga varijanta istog gena PNPLA3-S453I dovedena je u vezu s nižim postotkom masnoće u jetri. Zanimljivo je da je ta varijanta češća kod Afroamerikanaca kod kojih je uočena i slabija pojavnost NAFLD-a. Regresijska analiza je pokazala da su ove dvije varijante sekvence gena te koje određuju 72% uočenih razlika između etničkih skupina po

pitanju postotka masnoće u jetri. To govori u prilog tome da gubitak funkcije PNPLA3 gena uzrokuje hepatičku steatozu. **(Vernon i sur., 2011)**

#### 1.4.2.5. Spol

Smatralo se da je pojava nealkoholne masne bolesti jetre učestalija kod žena. Međutim, rezultati različitih istraživanja daju kontradiktorne rezultate. U studiji u koju je bilo uključeno 26 527 pacijenata podvrgnutih rutinskoj medicinskoj kontroli masna jetra je nađena u 31% muškaraca i 16% žena **(Chalasani i sur., 2012**), a slične rezultate objavili su i neki drugi istraživači. **(Ruhl i Everhart, 2003; Fan i sur., 2005)** Ti rezultati povezuju muški spol s povišenim nivoima jetrenih enzima, prisutnošću NASH, hepatičke fibroze i općenito mortalitetom među pacijentima s dijagnostificiranom nealkoholnom masnom bolešću jetre. Manji broj istraživanja ukazuje na povezanost ženskog spola s NAFLD i fibrozom, a samo jedno istraživanje je rezultiralo tvrdnjom da je ženski spol nezavisni faktor rizika za razvoj NAFLD-a. S obzirom na ove varijacije u rezultatima istraživanja moguće je da NAFLD ima drugačiji tijek u muškaraca i žena. Neki stručnjaci sugeriraju da bi se trenutna gornja granica normalne ALT aktivnosti trebala za žene spustiti s ULN≤30 U/L na ULN≤19 U/L. **(Vernon i sur., 2011)**

#### 1.4.2.6. Metabolička stanja

NAFLD se češće pojavljuje kod pacijenata s postojećim metaboličkim sindromom, nego što se pojavljuje u općoj populaciji. Diabetes mellitus tip II je posebno usko vezan uz pojavu NAFLD-a. Kod pacijenata pregledanih ultrazvukom prevalencija NAFLD-a iznosila je 69%. Međutim, nije uočena poveznica između degenerativnih komplikacija uzrokovanih dijabetesom i prisutnosti nealkoholne masne bolesti jetre. Nealkoholna masna bolest jetre može imati bržu progresiju kod pacijenata s dijabetesom. Nadalje, kod pacijenata kojima je ultrazvukom utvrđena NAFLD, a pristali su i na biopsiju jetre, biopsija je potvrdila dijagnozu u 87% slučajeva. Važno je i naglasiti da su nealkoholni steatohepatitis i uznapredovala fibroza često dijagnosticirani pacijentima koji u anamnezi imaju dijabetes, a koji nisu pokazivali nikakve simptome ili abnormalnosti u vrijednostima jetrenih enzima. **(Vernon i sur., 2011)**

Nedavna istraživanja su pokazala da je sindrom policističnih jajnika moguća manifestacija metaboličkog sindroma. Jedna studija pokazuje da 55% žena s policističnim jajnicima ujedno ima i hepatičku steatozu te visoku HOMA-IR vrijednost. U drugoj studiji

rađenoj među ženama s policističnim jajnicima 41% ispitanica ima jetrenu steatozu i povišene jetrene enzime. U istom istraživanju prevalencija kod žena iz opće populacije, iste dobi i tjelesne mase, iznosila je 19%. Kod žena koje imaju sindrom policističnih jajnika, a ujedno su i pretile prevalencija je čak veća. Po svemu sudeći pacijentice sa sindromom policističnih jajnika imaju veći rizik za razvoj NAFLD i NASH. **(Vernon i sur., 2011)**

## 1.5. PATOGENEZA MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA

### 1.5.1. Akumulacija masti u hepatocitima

Mast se u jetri akumulira uglavnom u obliku triglicerida. Pohranjivanje triglicerida u hepatocitima kontrolirano je primarno pomoću inzulina i faktora koje lokalno proizvode različiti tipovi stanica jetre. Inzulinska rezistencija je bitno obilježje NAFLD-a i NASH-a. Procesi koji vode inzulinskoj rezistensiji su: povećano oslobađanje triglicerida (kao posljedica disbalansa uptake-a glukoze na mišićnoj razini), nepravilna supresija endogene produkcije glukoze u jetri i pojačana lipoliza u adipoznom tkivu. **(Rombouts i Marra, 2010)**

### 1.5.2. Mehanizam progresije NAFLD u NASH

Jedan od pokušaja da se objasni nastanak NAFLD i progresija obične steatoze u NASH je teorija o dva udara (two-hit hypothesis). Tom teorijom se pretpostavlja da je inzulinska rezistencija i akumulacija triglicerida u jetri ključni patogeni faktor za razvoj jetrene steatoze. Ekscesivno nakupljanje masnih kiselina i poremećaj njihova metabolizma je prvi udar koji dovodi do steatoze. Steatoza je praćena staničnom prilagodbom hepatocita i promjenama signalnih putova, a to ih čini podložnima drugom udaru. Drugi korak je narušavanje strukture hepatocita, upala i fibroza, a to se može povezati s ekspresijom proinflamatornih citokina i pojavom oksidativnog stresa te mitohondrijske disfunkcije. **(Rombouts i Marra, 2010)**

Ova hipoteza se revidirala i smatra se da je akumulacija masti u obliku triglicerida način kojim se umanjuje šteta koja bi mogla nastati zbog povećane koncentracije masnih kiselina u jetri (do koje dolazi zbog prethodno opisanih promjena u metabolizmu masti). Ovaj proces dovodi do akumulacije slobodnih masnih kiselina i lipida koji imaju veći potencijal toksičnosti (primjerice ceramidi), kod osoba koje imaju predispoziciju za to, što se u

konačnici može manifestirati kao kronično oštećenje jetre. Studija koju su proveli Yamaguchi i suradnici govori u prilog ovoj tezi. U toj se studiji pokazalo da prilikom uspješne inhibicije akumulacije triglicerida dolazi do još većeg hepatocelularnog oštećenja, oksidativnog stresa i fibroze. U ovom slučaju nivo slobodnih masnih kiselina u jetri je veći unatoč redukciji triglicerida. **(Rombouts i Marra, 2010)**

### 1.5.3. Molekularni mehanizmi u podlozi fibrogeneze

Inzulin inducira proliferaciju jetrenih zvjezdolikih Itovih stanica (Hepatic stellate cells-HSC) preko različitih signalnih puteva. Itove stanice eksprimiraju inzulinske receptore i receptore za insulin-like faktor rasta-I. Ova dva citokina su mitogeni za te stanice, a djeluju preko aktivacije fosfatidilinozitol 3-kinaze i ERK. Faktor rasta tkiva (konektivni) CTGF posreduje u aktivaciji jetrenih stelatnih stanica i produkciji izvanstaničnog matriksa, a regulira i aktivnost transformirajućeg faktora rasta β1 (TGF-β1) u procesu fibrogeneze, kod in vitro i in vivo modela. Još jedna grupa mogućih faktora su RAGE receptori (akronim od engl. receptor for advanced glycation end products) koje eksprimiraju jetrene stelatne stanice. RAGE je član imunoglobulinske superporodice molekula koje se nalaze na površini stanice. Uočena je uloga ovih receptora u procesima fibrogeneze. Upala je način na koji tkivo pokušava smanjiti nastalu štetu u tkivu. Nakupljanje leukocita u tom području rezultira amplifikacijom štete i stimuliranjem fibrogeneze putem sekrecije topljivih medijatora i produkata vezanih uz oksidativni stres. Prva linija obrane su specifični jetreni makrofagi tzv. Kupffer-ove stanice. One otpuštaju proinflamatorne i fibrogene faktore koji uključuju citokine, kemokine, superoksidni anion, dušikov oksid, eikozanoide, te lizosomalne i proteolitičke enzime. Kupfferove stanice otpuštaju i trombocitni faktor rasta (engl. platlet-derived growth factor- PDGF) i TGF-β1 koji pojačavaju fibrogenezu. Suprotan učinak imaju prirodne stanice ubojice (engl. natural killer cells- NK cells) koje djeluju negativno na fibrogenezu i potiču apoptozu aktiviranih jetrenih stelatnih stanica. Međutim, apoptoza hepatocita bi mogla biti glavni mehanizam koji dovodi do fibrogeneze i ciroze jetre. **(Rombouts i Marra, 2010)**

Apoptotička tjelešca nastala nakon apoptoze hepatocita, fagocitiraju susjedne zvjezdolike stanice jetre, koje su tada još uvijek u mirnom stanju. Ova fagocitoza apoptotičnih hepatocita dovodi do aktivacije tih stanica, a navedena aktivacija mijenja fenotip i funkciju ovih stanica. Aktivirane Itove stanice izlučuju kolagen tipa I. Kolagen tipa I je glavna vrsta kolagena koja se nagomilava kod fibroze**. (Witek i sur., 2009)** Kanabinoidi su grupa

molekula s modulirajućim učinkom na jetrenu fibrogenezu. Postoje barem dva različita tipa kanabinoidnih receptora, CB1 i CB2. Studije ukazuju na to da CB2 posreduje u procesima koji sprječavaju fibrogenezu, a CB1 vjerojatno utječe na razvoj fibroze. Zbog toga se antagonisti CB1 receptora smatraju jednom od mogućih meta u terapiji nealkoholnog steatohepatitisa. Na zvjezdolikim jetrenim stanicama eksprimiraju se oba tipa receptora, a inaktivacija CB1 receptora smanjuje koncentraciju jetrenog TGF-β1 i fibrogenezu. **(Rombouts i Marra, 2010)** Uočena je poveznica renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) i modulacije inzulinske rezistencije. Blokada RAS sustava inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatorima receptora za angiotenzin te uporaba antagonista aldosterona usporava razvoj fibroze. Angiotenzin II potiče aktivnost zvjezdolikih stanica i nastanak fibroze, a aldosteron dovodi do povišene ekspresije prokolagena tipa I i IV u zvjezdolikim stanicama jetre miša. Nakon tretmana ACE inhibitorima ili blokatorima AT receptora uočena je povišena koncentracija adiponektina. Ova terapija bi mogla biti naročito korisna kod pacijenata koji imaju metabolički sindrom i NASH, a hipertenzija se, u toj kombinaciji, često javlja kao klinički problem. **(Rombouts i Marra, 2010)**

### 1.5.4. Upala

Oštećenje hepatocita i oksidativni stres su okidači za nastanak upalnog procesa. Stres endoplazmatskog retikuluma pridonosi nastanku upalnih signala i inzulinskoj rezistenciji. Dolazi do upale u adipoznom tkivu i do povećanog nakupljanja makrofaga što dovodi do promjena u sekreciji adiponektina. Monocitni kemotaksijski protein ili MCP-1 (akronim od engl. monocyte chemoattractant protein-1) je kemokin uključen u upalni odgovor u adipoznom tkivu, a eksprimiraju ga različite stanice. Monociti i T limfociti su mete ovog kemokina. Interferencija u ekspresiji MCP-1 ili ekspresiji njegovog receptora CCR2 dovodi do modulacije inzulinske rezistencije i steatoze. U jetri je MCP-1 bitan faktor kemotaksije monocita, a izlučuju ga jetrene zvjezdolike stanice. Njegovu transkripciju kontrolira NF-κB. Kod miševa deficijentnih na monocitnom kemotaksijskom proteinu uočena je smanjena mononuklearna upala što ukazuje na značaj ovog kemokina u kontekstu steatohepatitisa,. Njegova aktivnost se veže i uz akumulaciju lipida u hepatocitima. **(Rombouts i Marra, 2010)** Ekspresija proinflamatornih citokina je pod kontrolom proinflamatornih puteva. U kontekstu NASH-a značajni kontrolni putevi su preko NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) i JNK (c-Jun N-terminalna kinaza). NF-κB je kompleks proteina, a njegova aktivacija je kontrolirana preko složenog kaskadnog sustava kinaze. NF-κB aktivira proinflamatorne i antiapoptotičke puteve. JNK je drugi signalni put usko vezan uz nastanak

upale, hepatocelularnu apoptozu i inzulinsku rezistenciju. Prilikom eksperimenta na miševima uočena je smanjena upala i fibrogeneza kod jnk1 knockout miševa (miševi s nefunkcionalnom verzijom gena). Slični rezultati su se pokazali i kod kimernih miševa s jnk1 delecijom u hematopoetskim stanicama. To dovodi do zaključka da JNK1 u Kupfferovim stanicama inducira kroničnu upalu i tako pridonosi razvoju jetrene fibroze. **(Rombouts i Marra, 2010)**

### 1.5.5. Uloga masnog tkiva (središnja uloga TNF-α i adiponektina)

Akumulacija masti u jetri praćena upalom, nekrozom i fibrozom je obilježje nealkoholnog steatohepatitisa. Adipozno tkivo je izvor bioaktivnih supstanci kao što su adipocitokini, a u njih ubrajamo TNF-α, rezistin, leptin i adiponektin. Ekspanzija adipoznog tkiva, a naročito visceralne masti, povezana je sa smanjenom osjetljivošću na inzulin, smanjenim stvaranjem antiinflamatornih faktora te sa povećanom ekspresijom pro-inflamatornih molekula. **(Rombouts i Marra, 2010)** Genska ekspresija TNF-α i receptora za TNF je povećana u jetri pacijenata koji imaju NASH u odnosu na normalnu jetru, ali i u odnosu na jetru s jednostavnom steatozom. Kako NASH napreduje paralelno raste i ekspresija. Nivo cirkulirajućeg adiponektina kod pacijenata s NASH-om je snižen u odnosu na kontrolnu skupinu. Izgleda da TNF-α i adiponektin igraju središnju ulogu u regulaciji osjetljivosti na inzulin i razvoju masne jetre te u upalnim procesima i fibrogenezi. Kod pretilih pacijenata povećan je dotok slobodnih masnih kiselina u jetru. Slobodne masne kiseline stimuliraju hepatocite i dolazi do intracelularne translokacije Bax u lizosome. Povećana lizosomalna permeabilnost dovodi do otpuštanja katepsina B, a njegova prisutnost u citosolu potiče translokaciju NF-κB u jezgru što je praćeno povećanom produkcijom i otpuštajem TNF-α. Katepsin B također uzrokuje mitohondrijsku disfunkciju koja dovodi do apoptoze hepatocita. Drugi je mehanizam, kojim bi TNF-α mogao doprinjeti steatozi i upali, preko modulacije kontrolnih proteina SREBP (engl. sterol regulatory element-binding proteins). Ti proteini aktiviraju gene koji kodiraju enzime bitne za biosintezu lipida. Kad se miševima intraperitonealno injektira TNF-α dolazi do infiltracije masti u jetru, a to se dovodi u vezu s povećanjem SREBP-1c i sintezom masnih kiselina na mRNA nivou. **(Carter-Kent i sur., 2008)** Adiponektin se pojavljuje u citoplazmi u širokom rasponu multimernih kompleksa. Svoj učinak postiže preko dva tipa receptora: AdipoR1 i AdipoR2. Neki metabolički učinci adiponektina su ovisni o aktivaciji AMP-protein kinaze, a njena aktivnost korelira isključivo s produkcijom adiponektina i jetrenim metabolizmom glukoze. Adiponektin i neki antidijabetici (primjerice metformin) aktiviraju AMP-kinazu i to dovodi do obrata u ekspresiji mnogih značajki, koje se inače vežu uz aktivirane jetrene stanice, kao što su trombocitni faktor rasta,

proliferacija i migracija stanica. Zbog toga je adiponektin potencijalna meta za buduća istraživanja nealkoholnog steatohepatitisa i ostalih jetrenih bolesti. **(Rombouts i Marra, 2010)** Leptin regulira unos hrane putem aktivnosti u hipotalamusu, a ujedno igra i važnu ulogu u procesu fibrogeneze. Aktivirane jetrene stelatne stanice pridonose ekspresiji leptina, dok su one u stanju mirovanja povezane s povećanom ekspresijom adiponektina. Jetrene stelatne stanice eksprimiraju funkcionalne receptore za leptin. Leptin suprimira apoptozu tih stanica stimulirajući proces fagocitoze faktora apoptoze. **(Rombouts i Marra, 2010)** Rezistin je također uključen u fibrogenezu. Kod glodavaca se pokazala korelacija između rezistina, inzulinske rezistencije i pretilosti dok kod ljudi taj proces nije jasno definiran. Ono što se zna jest da je nivo serumskog rezistina kod ljudi s nealkoholnom bolesti jetre povišen i korelira sa stupnjem histološkog oštećenja, ali nije vezan uz inzulinsku rezistenciju. Aktivirane jetrene stelatne stanice reagiraju na rezistin tako što povećaju ekspresiju pro-inflamatornih kemokina i NF-κB aktivaciju, a to ukazuje na pro-inflamatorni učinak rezistina i njegovu ulogu u fibrogenezi. **(Rombouts i Marra, 2010)**

### 1.5.6. Oksidativni stres

Steatoza povećava podložnost jetre oksidativnom stresu. Izvori oksidativnog stresa su mitohondrijaska disfunkcija, citokrom CYP2E1, beta-oksidacija peroksisoma u mitohondrijima i povećanje broja upalnih stanica. Jedna od posljedica oksidativnog stresa je aktivacija HSC što vodi fibrogenezi. Reaktivni aldehidi induciraju ekspresiju TGF-β i MCP-1 putem translokacije JNK. Na animalnim modelima se pokazalo da tretman različitim antioksidansima može reducirati fibrogenezu. **(Rombouts i Marra, 2010)**

## 1.6. KLINIČKA SLIKA MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA

### 1.6.1. Simptomi

Pacijenti s nealkoholnom bolešću jetre često nemaju nikakve simptome koji bi ukazivali na postojanje jetrenog oboljenja. Najčešće se problem otkrije prilikom rutinskih pretraga iz krvi gdje se pojave povišene vrijednosti jetrenih enzima. Neki pacijenti imaju kontinuiranu nelagodu, osjećaj punoće u desnom gornjem kvadrantu abdomena ili hepatomegaliju. Hepatomegalija je uobičajena pojava kod oboljelih dok su prisutnost ascitesa

ili žutice rijetki čak i kad je bolest uznapredovala. Parcijalna lipodistrofija ekstremiteta također se može naći kod pacijenata s dijagonozom NAFLD-a, a crna akantoza (acanthosis nigricans) je zabilježena kod 50% djece s nealkoholnim steatohepatitisom. NAFLD također može biti otkrivena prilikom traženja uzroka umora i malaksalosti pacijenta prilikom čega se ultrazvukom otkrije jetrena steatoza ili pak prilikom sumnje na hemokromatozu. **(Zetterman, 2011)**

### 1.6.2. Tijek bolesti

Nealkoholna masna bolest jetre je stanje sa sporom progresijom, a težina oboljenja može varirati od jednostavne steatoze do koegzistirajuće upale s nekrozom, baluningom hepatocita, različitim stupnjevima fibroze i u konačnici do ciroze jetre i povećanog rizika za razvoj hepatocelularnog karcinoma. Nealkoholni steatohepatitis predstavlja uznapredovali oblik ove bolesti gdje se uz steatozu uočava i upalna komponenta, nekroza i fibroza. Nealkoholni steatohepatitis nosi veći rizik kardiovaskularne bolesti i mortaliteta. **(Bhatia i sur., 2012)**

Okvirno jedna trećina pacijenata s nealkoholnom masnom bolešću jetre ima nealkoholni steatohepatitis. Iako istraživanja pokazuju da do razlučivanja pacijanata koji će imati nealkoholni steatohepatitis i onih koji će imati jednostavnu steatozu dolazi rano u tijeku nealkoholne bolesti jetre moguća je i tranzicija jednostavne steatoze u NASH. Kod trećine pacijenata s dijagnostificiranim NASH-om bolest će krenuti u smjeru progresije. U nedavnom istraživanju pokazalo se da je 22% tih pacijenata imalo progresiju prema fibrozi. U 46% pacijenata fibroza je ostala stabilna, a povukla se u 18% slučajeva u naredne dvije godine. Čimbenici povezani s razvojem uznapredovale fibroze su starija dob, nizak stupanj fibroze i lobularna upala na inicijalnoj biopsiji. Također je uočeno da NAFLD doprinosi ubrzanoj aterogenezi što je povezano s poćeanim kardiovaskularnim rizikom. Kod pacijanata s ranim stadijem nealkoholnog steatohepatitisa predviđa se da će kod trećine u roku 5-10 godina doći do progresije u stadij 3 ili 4 (ciroza). Hepatocelularni karcinom razvije 5%-7% pacijenata s cirozom ili uznapredovalom fibrozom. **(Zetterman, 2011)**

Među onima kod kojih bolest dođe u stadij NASH ciroze očekuje se da će 25% razviti komplikacije uzrokovane portalnom hipertenzijom u roku 3 godine. Među uzrocima smrti pacijenata s nealkoholnim steatohepatitisom kardiovaskularna bolest i maligni potencijal su značajniji od same ciroze. **(Caldwell i Argo, 2010)** Međutim, s obzirom na potencijal za razvoj ciroze među ovim pacijentima, koji je u porastu, moguće je da će se u budućnosti

situacija promijeniti. Zbog toga se NAFLD smatra hepatičkom manifestacijom metaboličkog sindroma i nezavisni prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Spora progresija NAFLD-a prema NASH-u i cirozi ili hepatocelularnom karcinomu otežava određivanje tijeka bolesti u kratkom vremenskom periodu. Pacijenti s jednostavnom steatozom imaju benignije prognoze i njihovo stanje ima tendenciju biti stabilno duži niz godina iako i kod njih postoji veći rizik razvoja karcinoma nego u općoj populaciji, ali taj rizik je i dalje znatno niži nego kod pacijenata s nealkoholnim steatohepatitisom. U svakom slučaju pacijenti s dijagnostificiranom NAFLD imaju veću stopu mortaliteta u odnosu na opću populaciju iste dobi i spola. Podaci koji jasno potkrijepljuju tezu da NAFLD napreduje do krajnjeg stadija bolesti jetre nedostaju iako kratkoročni podaci ukazuju na to da NAFLD stoji u pozadini mnogo slučajeva kriptogene ciroze. **(Caldwell i Argo, 2010)**

Prisutnost NAFLD-a utječe također na progresiju drugih jetrenih oboljenja kao što su infekcija hepatitisom C, alkoholna bolest jetre i hemokromatoza. Genetička istraživanja su potrebna da se utvrdi koliko genetička podloga pacijenta doista utječe na predispoziciju pacijenta za razvoj NAFLD-a i progresiju bolesti.

## 1.7. DIJAGNOSTIČKE METODE

### 1.7.1. Laboratorijski parametri

Različiti laboratorijski i klinički parametri mogu se koristiti u predviđanju stupnja steatoze, međutim, biopsija je u ovom trenutku zlatni standard i jedina daje egzaktnu dijagnozu. S obzirom na to da se radi o invazivnoj metodi nije je moguće koristiti u studijama koje zahvaćaju opću populaciju. Nealkoholna masna bolest jetre najčešći je uzrok povišenja jetrenih enzima i iz tog razloga testovi iz krvi nam mogu dati neke smjernice po tom pitanju. Rezultati testiranja jetrenih enzima mogu biti normalni ili pokazivati blago povišenje aspartat aminotransferaze (AST) i alaninaminotransferaze (ALT). Te vrijednosti su rijetko povišene dva ili tri puta. Većina pacijenata ima omjer AST/ALT manji od 1. Vrijednosti alkalne fosfataze i gama glutamiltranspeptidaze su normalne ili blago povišene. Serumski nivo feritina i saturacija transferina mogu biti visoki, ali ne na toliko da bi ih se povezalo s hemokromatozom. S obzirom na to da je omjer desijaliziranog transferina i ukupnog transferina povišen kod pacijenata s alkoholom masnom jetrom, a nije kod onih s nealkoholnim steatohepatitisom na tom bi se principu moglo odrediti kojoj grupi pripada

pacijent. Korisnost te informacije u kliničkoj primjeni još uvijek nije definirana. Cirkulirajući citokeratin-18 fragmenti, biljeg su jetrene apoptoze, te potencijalni biomarker za razlikovanje same steatoze od NASH-a. Taj biljeg je povišen kod pacijenata s nealkoholnim steatohepatitisom. Kod pacijenata s NAFLD-om uočen je i nizak titar antinuklearnih antitijela. **(Zetterman, 2011)**

Može se pojaviti povišena vrijednost gama glutamiltransferaze (GGT), a ona je i jedna od poveznica između nealkoholne masne bolesti jetre i kardiovaskularnog rizika. Novija istraživanja ukazuju na to da GGT može biti koristan parametar za predviđanje kardiovaskularnih bolesti. Prisustvo ovog enzima dokazano je u aterosklerotskim naslagama na zidovima krvnih žila. **(Bhatia i sur., 2012)**

### 1.7.2. Ultrazvuk

S obzirom na to da se radi o neinvazivnoj, relativno jeftinoj i široko dostupnoj metodi ultrazvuk je prihvaćen kao metoda za početni screening (pretraživanje) pacijenata u potrazi za onima koji imaju jetrenu steatozu. Tkiva u ljudskom organizmu posjeduju specifičnu akustičnu rezistenciju odnosno pružaju otpor prolasku ultrazvučne energije kroz njih. Provodljivost sredine ovisi o tom akustičnom otporu koji je proporcionalan brzini ultrazvuka i gustoći tkiva. Transmisija ultrazvučnih valova potpuno ovisi o fizičkim svojstvima tkiva. Zbog toga se ultrazvuk ne prostire samo pravocrtno nego se također prelama i reflektira. Ako postoji razlika između akustičnih otpora dvije sredine određen stupanj refleksije će se pojaviti na dodirnoj površini tih sredina. Svojstvo ultrazvuka da se prelama i reflektira od granične površine dvaju sredina različitog otpora koristi se u dijagnostičke svrhe. Ultrazvučna slika predstavlja presjek određenog dijela organa kroz koji prolazi ultrazvučni val. Ultrazvučni val prilikom izlaza iz sonde ima oblik lepeze s vrhom prema sondi. Ultrazvučnu real-time sliku sačinjava mnoštvo svijetlijih i tamnijih dijelova, a ehografska slika je realne veličine i neznatno deformirana. Ultrazvučna slika prikazuje morfologiju određenog organa. Vidljive su konture, oblik, veličina i struktura tkiva samog organa. U tumačenju ehografske slike koriste se termini koji označavaju ehogenost neke promjene u odnosu na nepromijenjeno tkivo. Strukture u kojima se s parenhimom izmjenjuju slojevi veziva ili masnog tkiva su vrlo reflektivne (ehogene) i na ekranu se uočavaju kao svijetla područja (bijela boja na slici) dok su područja ispunjena tekućinom (ciste) anehogena i na ekranu se vide kao tamna područja (crna boja na slici). **(Kirovski i sur., 2010)** Svako tkivo ili patološka promjena imaju svoju karakterističnu ehogenost no ona se za sada ne može apsolutno definirati već se uspoređuje s tkivom normalne ehogenosti i tada možemo govoriti o hipoehogenim ili hiperehogenim

strukturama. Veliki značaj u interpretaciji ehografskih slika i njihovoj dijagnostičkoj primjeni imaju tzv. tipične ultrazvučne figure. To su skupovi karakterističnih morfoloških fenomena koji s velikom vjerojatnošću ukazuju na određenu promjenu. **(Palmentieri i sur., 2006)** Na ultrazvučnoj slici hepatička steatoza se uočava kao difuzni porast ehogenosti. Jetra je homogena i svijetla. To je i očekivano s obzirom na to da akumilacija masti dovodi do pojačane parenhimske reflektivnosti. Pojačan je hepatorenalni kontrast, koji pokazuje odnos ehogenosti jetre i parenhima desnog bubrega, kao jednog od pouzdanih ultrazvučnih znakova masne jetre. Osjetljivost i specifičnost ultrazvučnog otkrivanja hepatičke steatoze su diskutabilne. Prethodno provedene studije govore u prilog tome da je osjetljivost metode 60-94% dok je specifičnost u detekciji masne jetre 66-95%. **(Schwenzer i sur., 2009)** Neke studije ukazuju na to da ultrazvuk ne može pouzdano razlučiti fibrozu od steatoze dok druge tvrde da je to moguće, a pogotovo kad se radi o višim stupnjevima fibroze. Iako ultrazvuk pokazuje prihvatljiv nivo osjetljivosti problem je što nam ne daje reproducibilne kvantitativne informacije. U većini studija gdje se promatrala infiltracija masnoće u jetru uzimala se skala od blage steatoze preko umjerene do teške (3 stupnja), a opažanje se baziralo na hiperehogenosti tkiva jetre, povećanom odstupanju amplitude odjeka izmedu jetre i bubrega, te na gubitku odjeka zidova portalnog sistema. Jedna od glavnih slabosti prilikom ultrazvučne dijagnostike je ovisnost rezultata o procjeni pojedinog dijagnostičara, a unatoč zadanim parametrima prilikom procjene značajnu ulogu igra subjektivna impresija. Zbog svega navedenog dovodi se u pitanje pouzdanost ultrazvuka kad se radi o određivanju blagih varijacija u sadržaju masti u jetri. Unatoč navedenim nedostatcima ultrazvuk kao neinvazivna metoda zauzima važno mjesto u istraživanju problema masne jetre. **(Schwenzer i sur., 2009)** Provedena je meta-analiza korištenjem PubMed-a i EMBASE-a, gdje su kao ključne riječi korištene: ultrazvuk te različite kombinacije riječi koje uključuju masnu jetru. Isključene su studije koje nisu koristile ultrazvuk za određivanje stupnja steatoze, studije koje su koristile ultrazvuk, ali nisu ga koristile u svrhu evaluacije masne infiltracije te studije u kojima su korištene ultrazvučne tehnike koje nisu uobičajene. Također su isključene studije koje su provedene u eksperimentalnim uvjetima i one provedene na animalnim modelima. Glavna zadaća ove meta-analize bilo je pregledati i sažeti dostupnu literaturu koja pruža informacije o dijagnostičkoj točnosti i pouzdanosti ultrazvuka u svrhu prepoznavanja pacijenata koji imaju masnu jetru (definirano kao umjerena do jaka steatoza u nalazu biopsije). **(Hernaez i sur., 2009)** U ovoj se meta-analizi pokazalo da je ultrazvuk precizna i pouzdana metoda za detekciju masne jetre. U usporedbi s histološkim rezultatima osjetljivost ove metode je 84,8%, a specifičnost 93,6% kad se radi o detekciji steatoze ≥20%-30% s ukupnom površinom ispod

ROC krivulje iznosa 0.93. Unatoč tome što su u individualnim studijama jako varirale osjetljivost i specifičnost ultrazvuk se pokazao kao korisna tehnika u istraživanju NAFLD-a. **(Hernaez i sur., 2009)** Ultrazvuk je u usporedbi s drugim tehnikama dostupna, neinvazivna i relativno jeftina tehnika te ga to čini tehnikom izbora za screening prisutnosti jetrene steatoze i izrazito važnom tehnikom kad se radi o populacijskim studijama. Ostale slikovne dijagnostičke tehnike (CT, MRI) imaju slične operativne karakteristike, ali uključuju veće financijske izdatke, a CT uključuje i zračenje, što ograničava njihovu široku upotrebu u ovu svrhu. **(Hernaez i sur., 2009)**

### 1.7.3. Kompjuterizirana tomografija

Računalna tomografija ili skraćeno CT (engl. *Computed tomography*) računalna je rekonstrukcija tomografirane ravnine tijela. To je slikovna radiološka metoda koja nam daje slojevni prikaz pregledavanog dijela tijela, a za nastanak slike primjenjuje se ionizirajuće-rendgensko zračenje. Za razliku od ultrazvuka CT mjeri gustoću tkiva kao funkciju prigušenja signala. Tkiva manje gustoće manje guše signal i na prikazu su tamnija od onih veće gustoće. Jetra infiltrirana masnoćom je manje gustoće i samim tim tamnija na prikazu. Za razliku od ultrazvuka hepatička atenuacija kod korištenja CT-a može biti objektivno izmjerena i izražena Hounsfieldovim jedinicama (HU). U praksi je ova apsolutna vrijednost hepatičke atenuacije nepouzdana jer većina CT uređaja nije pravilno kalibrirana u tu svrhu. Iz tog razloga većina istraživača preferira uspoređivati hepatičku atenuaciju s unutarnjim standardom koji ne sadrži masnoću (primjerice slezena). **(Mazhar i sur., 2009)** Procjena hepatičke steatoze pomoću CT-a moguća je na dva načina: preko apsolutne jetrene atenuacijske vrijednosti HU ili preko razlike u atenuaciji između jetre i slezene. Vrijednosti koje ukazuju na jetrenu steatozu uključuju apsolutnu jetrenu atenuaciju od 40 HU ili razliku atenuacije između jetre i slezene manju od -10 HU. Kod tih vrijednosti osjetljivost i specifičnost tehnike prilikom detekcije umjerene do jače steatoze (infiltracija masti ≥30% histološki promatrano) iznosi 73% do 100% odnosno 95%-100%. **(Mazhar i sur., 2009)** Kao i kod ultrazvuka nedostatak je ove tehnike činjenica da gustoća tkiva ne ovisi samo o udjelu masti. Utjecaj na jetrenu atenuaciju mogu imati također neki drugi čimbenici kao što su: željezo, bakar, glikogen, fibroza ili edem. CT je relativno neosjetljiv na blagu steatozu, a također nije prihvatljiv za kvantitativnu ocjenu sadržaja masti ili detekciju malih promjena u sadržaju masti. Zračenje, koje je neizbježan nedostatak ove tehnike, čini ju neuporabljivom u longitudinalnim studijama, a pogotovo onim studijama koje uključuju djecu. **(Mazhar i sur., 2009)**

### 1.7.4. Magnetna rezonanca (MR)

Magnetska rezonanca (MR) je među tehnikama koje smo do sada naveli na prvom mjestu što se tiče kvalitativne i kvantitativne procjene masnoće jetre. Prednost pred ostalim tehnikama daje joj mogućnost da detektira blagu steatozu, a također i male promjene u sadržaju masti. Fizikalna baza za određivanje sadržaja masti korištenjem magnetske rezonance je tzv. kemijski pomak. Rezonancijska frekvencija vodikovih jezgri ovisi jednim dijelom o kemijskoj vezi. **(Mazhar i sur., 2009)** Razlika u frekvenciji rezonancije vodikovih protona vezanih za metilenske skupine triglicerida (CH2 u lancima masnih kiselina) i protona vode iznosi otprilike 220 Hz pri jakosti magnetskog polja od 1,5 Tesla (T). Ta razlika je vrlo mala u usporedbi s apsolutnom rezonancijskom frekvencijom koja iznosi približno 64 MHz i izražava se obično preko ppm-a (parts per million). Kemijski pomak je direktno vidljiv u MR spektru i prikazuje signale u ovisnosti o njihovoj rezonancijskoj frekvenciji. Na osnovu toga moguće je odijeliti MR signal na dvije komponente (voda i mast). U jetri bez masne infiltracije uočava se samo signal koji potječe od vode. MR snimanjem prevodi se signal u strukturnu sliku koja pokazuje anatomske razlike, a MR spektroskopija prevodi signal u frekvencijski spektar koji sadrži biokemijske informacije. **(Schwenzer i sur., 2009)** Većina MR uređaja korištenih u kliničke svrhe radi na jačini magnetskog polja od 1,5 T iako je posljednjih godina postojala tendencija da se pojača snaga magnetskog polja (u svijetu je uveden značajan broj uređaja koji rade na jakosti polja od 3,0 T). Jače magnetsko polje dovodi i do boljeg razlučivanja signala na spektru (zbog kemijskog pomaka). Prilikom određivanja sadržaja masti u jetri gdje se promatraju signal vode i masti, koji su već dobro odijeljeni, pojačanje magnetskog polja nije od posebne koristi. **(Schwenzer i sur., 2009)** Najčešće korištena MR metoda snimanja prilikom dijagnostike hepatičke steatoze je metoda uz prikupljanje dva odjeka (in phase, out-of-phase). Usporedbom intenziteta signala jetre na out-of-phase i in-phase slikama dolazi se do zaključka o količini masti. Gubitak signala na out-of-phase slikama ukazuje na prisutnost masti dok izostanak gubitka signala ukazuje na odsutnost masti. Uz konstantnu kalibraciju i prilagodbu nekih postavki skenera moguće je kvantitativno izračunati frakciju signala masti prema jednostavnoj formuli: frakcija signala masti=(Sip-Sop)/(2*Sip) S-intenzitet signala jetre u arbitrarnim jedinicama, IP-in-phase-imaging, OP-out-of-phase imaging. Ova se formula može primjeniti na najsitnije dijelove slike s ciljem sastavljanja mape frakcija signala masti. Međutim, može se dogoditi da frakcija signala masti ne prezentira precizno sadržaj masti. Pogotovo kad se radi o malom sadržaju masti te u prisutnosti željeza. **(Mazhar i sur., 2009)** Karakteristike izvedbe konvencionalnog

MR uređaja slične su ili nadmašuju karakteristike ultrazvuka i CT-a. Osjetljivost i specifičnost za detekciju umjerene/jake steatoze su iznad 85% odnosno 95%., a nadilazi ostale neinvazivne metode u detekciji blage steatoze (5%-10% u histološkom nalazu) s osjetljivošću iznad 85% i specifičnošću od gotovo 100%. Unatoč izvrsnim karakteristikama ove tehnike njena široka primjena nije moguća. Visoka je cijena primjene, trajanje pretrage, kontraindicirana je primjena kod pacijenata s pacemakerom i određenim implantantima što ograničava uporabu. Također je potrebna dobra suradljivost pacijenta. **(Mazhar i sur., 2009)** Ovim neinvazivnim metodama nije moguće sa sigurnošću odijeliti jednostavnu steatozu od nealkoholnog steatohepatitisa niti odrediti stupanj fibroze.

Nealkoholna masna bolest jetre najčešće je utvrđena pacijentima bez simptoma nakon što je uočen porast vrijednosti jetrenih enzima ili prilikom snimanja jetre iz nevezanih razloga (primjerice kod sumnje na koletijazu). Ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija i konvencionalna magnetska rezonanca imaju ograničenu osjetljivost u otkrivanju blage steatoze. **(Mazhar i sur., 2009.)** Biopsija jetre se još uvijek smatra zlatnim standardom u procjeni masne infiltracije budući da odjeljuje običnu steatozu od steatohepatitisa na osnovi histološkog pregleda tkiva. Nedostatak biopsije je taj što je uzorak tkiva koji se analizira malen i ne mora značiti da je reprezentativan za čitav organ. Neinvazivne tehnike su jedine koje se mogu koristiti u epidemiološkim ili opservacijskim studijama koje su usmjerene na opću populaciju. Neinvazivne tehnike se također mogu koristiti u istraživanju lijekova za detekciju depozita masti koji nastaju kao nuspojava nekog lijeka. Nove MR tehnike nadilaze ograničenja konvencionalne magnetske rezonance u kvantifikaciji sadržaja masti u jetri. Brze su i učinkovite u procjeni frakcije masti u čitavoj jetri. Njihovom primjenom na rutinskim MR skeniranjima može se doći do široko primjenjivih informacija. **(Mazhar i sur., 2009)**

### 1.7.5. Biopsija jetre i patohistološka analiza

Biopsija jetre smatra se najegzaktnijom metodom u procjeni jetrene steatoze, steatohepatitisa i ostalih bolesti jetre. Međutim ona nosi rizik od komplikacija koji, iako je mali, nije zanemariv. Također većina pacijenata s nealkoholnom bolesti jetre imaju generalno dobre prognoze, a terapijske opcije za one koji imaju nealkoholni steatohepatitis su ograničene. Odluka o tom da li će se pacijent podvrgnuti biopsiji ovisi o individualnom slučaju. Ona je preporučena u slučaju kad njeni rezultati mogu utjecati na daljnji tijek terapije, ponašanje samog pacijenta ili kad je potrebna za uspostavu određene dijagnoze odnosno za isključiti neke druge moguće čimbenike kronične bolesti jetre. Biopsija igra bitnu ulogu u evaluaciji stupnja fibroze i predviđanju daljnjeg tijeka bolesti. Informacije o stupnju

nekroinflamatornih promjena i stadiju fibroze u steatohepatitisu su te koje najviše utječu na prognozu bolesti. Biopsija je korisna i u svrhu praćenja i kontrole terapije. **(Straub i Schirmacher, 2010)**

Do sada ni jedna druga klinička metoda nije dala tako dobre rezultate ako uzmemo u obzir osjetljivost i specifičnost. Većina seroloških testova kojima se detektira fibroza imaju nisku specifičnost i ne daju informaciju kojom bi se moglo odrediti da li se radi o cirozi ili promjenama koje ne uključuju cirozu. Oni ne ukazuju na stadij odnosno nije moguće pomoću seroloških testova točno odrediti da li se radi o blagoj fibrozi ili septalnoj, s obzirom da je osjetljivost tehnike niska (41-79%), a i specifičnost (22-96%). Bitan parametar za optimalan rezultat biopsije je uzorkovanje. Uzorak tkiva treba biti dugačak minimalno 15 mm te promjera 1,2 do 1,8 mm da bi bio reprezentativan. Kod djece i transjugularnih biopsija to često nije moguće postići. Nakon što se uzme uzorak potrebno ga je brzo fiksirati u puferiranom 2,5-4% formaldehidu (6,25-10% formalinu) da bi se osigurala optimalna kvaliteta tkiva. Nezaobilazno je prije biopsije prikupiti relevantne kliničke informacije o pacijentu koje uključuju podatke o navikama konzumacije alkohola, indeks tjelesne mase pacijenta, lijekove koje koristi, podatke o postojanju metaboličkog sindroma, drugih relevantnih bolesti, portalne hipertenzije i rezultate seroloških testiranja jetrenih enzima. Uloga biopsije jetre u diferencijaciji etiologije steatoze, posebno u smislu diferencijacije da li se radi o alkoholnim ili nealkoholnim uzrocima, treba biti razvijena u budućnosti. Proteini povezani s lipidnim kapljicama bi po tom pitanju mogli odigrati bitnu ulogu. Na lipidne kapljice se prije gledalo kao na isključivo skladišne vezikule, međutim noviji podaci ukazuju na to da bi se moglo raditi o dinamičnim organelima koji su regulirani posebnim strukturnim proteinima iz tzv. PAT porodice (perilipin, adipofilin, TIP47) koji su locirani između lipofilne jezgre lipidne kapljice i hidrofilne citoplazme. Ekspresija PAT proteina varira ovisno o tipu stanice tj. ovisno o tome da li se radi o hepatocitu ili o jetrenoj stelatnoj stanici. Ekspresija ovisi i o veličini lipidne kapljice i lokalizaciji u jetrenom lobulu što ukazuje na diferencijacijsku ulogu u sazrijevanju pa možda čak i u etiologiji lipidnih kapljica. Iz svega navedenog da se zaključiti da bi u budućnosti jetrene bolesti, koje uključuju steatozu, mogle biti specificirane pomoću tih lipidno vezanih proteina. **(Straub i Schirmacher, 2010)**

### 1.7.6. Elastografija

Nova klinička metoda koja daje obećavajuće rezultate u istraživanju je tranzijentna elastografija (poznatija pod komercijalnim nazivom FibroScan). Istraživanja su pokazala da oštećena jetra s godinama postaje tvrđa i manje elastična. Koristeći ultrazvuk uređaj FibroScan mjeri elastičnost jetre i na taj način utvrđuje stupanj oštećenja. Elastografija kao alternativa biopsiji jetre je neinvazivna metoda procjene stupnja oštećenja jetrenog tkiva. Mjerenjem nisko frekventnog zvučnog vala koji se pomiče uzduž jetre, ovaj test bilježi brzinu kojom se zvučni valovi pomiču što korelira sa stupnjem jetrene fibroze. Što je gušće (fibroznije) tkivo, to se zvučni valovi brže miču. Korištenjem ultrazvučne tehnologije ovaj test je brz i bezbolan. Osnovni je nedostatak kod korištenja elastografije bio to što se nije mogla koristiti kod pacijenata koji imaju ascites ili koji su pretili iako je izumom XL sonde to većim dijelom prevladano. Tranzijentnom elastografijom je moguće simultano detektirati i kvantificirati steatozu pomoću Controlled Attenuation Parameter (CAP) (**de Lédinghen, 2014**). Controlled Attenuation Parameter je mjera ultrazvučne atenuacije i korelira s padom amplitude ultrazvučnih valova tijekom njihovog širenja kroz tkivo jetre. Ova metoda se bazira na pretpostavci da masnoća u jetri utječe na prijenos ultrazvučnih valova. Što je više masti u tkivu jetre odnosno što je viši stupanj steatoze to je viši i CAP. Nedostatak elastografije je što na rezultate utječu i neki drugi faktori kao što su: upalni procesi, prokrvljenost, mast, kolestaza i nije u mogućnosti evaluirati strukturne promjene organa. Fibroscan može poslužiti kao dodatak u poboljšanju procjene fibroze i steatoze. **(Festi i sur., 2013)**

## 1.8. LIJEČENJE MASNE JETRE I NEALKOHOLNOG STEATOHEPATITISA

### 1.8.1. Opće mjere

U liječenju se treba usmjeriti na bolest jetre, ali i ostale metaboličke komorbditete koji redovito prate ovu bolest. Ti komorbiditeti su: pretilost, inzulinska rezistencija, diabetes mellitus tip II, hiperlipidemija. Prvi korak u liječenju trebao bi biti usmjeren na promjenu stila života. Vježbanje (barem 30 minuta umjerene fizičke aktivnosti svaki dan) i redukcija tjelesne težine prva su stavka za pretile pacijente. Kliničke informacije sugeriraju da gubitak 10% tjelesne težine može imati značajan učinak na vrijednosti jetrenih enzima i na simptome bolesti, ukoliko su prisutni, te na steatozu (gledano ultrazvukom). Pacijenti s dijabetesom moraju dobro kontrolirati glukozu u krvi, a hiperlipidemiju, ukoliko je to potrebno, može se

tretirati lijekovima. Tretmani usmjereni isključivo na liječenje bolesti jetre trebali bi biti ograničeni na pacijente s NASH-om s obzirom na to da oni koji imaju jednostavnu steatozu zapravo imaju dobru prognozu. Farmakološka terapija NASH-a je trenutno vrlo ograničena i nijedna specifična terapija nije trenutno odobrena kao učinkovit tretman. **(Centis i sur., 2010)**

### 1.8.2. Farmakoterapija i kirurško liječenje

Mete u farmakološkoj terapiji su uglavnom vezane uz inzulinsku rezistenciju i oksidativni stres. Oralni antidijabetici koji povećavaju osjetljivost na inzulin pokazuju dobar potencijal. Neke studije su pokazale potencijal metformina na redukciju inzulinske rezistencije i smanjenje vrijednosti jetrenih enzima dok druge govore u prilog tome da metformin u kombinaciji s dijetom nije ništa više učinkovit u navedenom od same dijete. U svim studijama se pokazalo da ne utječe na histološke promjene u jetri. **(Chalasani i sur., 2012)** Tiazolidindioni također su se pokazali parcijalno efektivnima. U nekolicini studija roziglitazon je pokazao pozitivan utjecaj na smanjenje vrijednosti aminotransferaza, jetrene steatoze i upale, ali ne i učinak na fibrozu. **(Chalasani i sur.,2011)**

U drugim studijama se učinak na upalne procese isključuje, te ostaje samo pozitivan učinak na nivo aminotransferaza i jetrenu steatozu. Sigurnost tiazolidindiona u dugotrajnoj uporabi je diskutabilna zbog mogućnosti izazivanja kardiovaskularnih bolesti, kongestivnog zatajenja srca, karcinoma mjehura i gubitka koštane mase. **(Chalasani i sur., 2011)**

Istražuje se potencijal ursodeoksikolične kiseline, omega-3 masnih kiselina i vitamina E. Vitamin E zbog svojih antioksidativnih svojstava pokazuje mogućnost djelovanja na histološke promjene u jetri kod pacijenata koji imaju NASH, ali ne i pridružen dijabetes. Neke meta-analize su pokazale povećan ukupni mortalitet kod pacijenata koji su uzimali visoke doze vitamina E. **(Chalasani i sur., 2011)**

Pacijenti s NAFLD-om često imaju i dislipidemiju čiji bi se tretman statinima trebao razmotriti u cilju smanjenja kardiovaskularnog rizika. Pacijentima koji imaju kroničnu bolest jetre nevoljko su se propisivali statini iako nema podataka koji bi potkrijepili tezu da ti pacijenti imaju veći rizik nastanka ozbiljnih oštećenja jetre. Izrazito pretilim pacijentima ugradnja želučane premosnice može smanjiti upalne procese u jetri, steatozu i fibrozu. **(Chalasani i sur., 2012)**

Kiruške metode koje se koriste u liječenju pretilosti,a posljedično utječu i na smanjenje jetrene steatoze (s obzirom na to da se u podlozi steatoze često nalazi prekomjerna tjelesna težina) moguće je podijeliti u 3 kategorije bazirano na mehanizmu djelovanja:

1. Restriktivne metode kojima se reducira veličina želuca i na taj način ograničava količina hrane koju osoba može unijeti. Restriktivne metode koje se najčešće koriste su: horizontalna i vertikalna gastroplastika, podesivo podvezivanje želuca i resekcija želuca (Sleeve resekcija). **(Hafeez i Ahmed, 2012)**

2. Metode bazirane na malapsorpciji koje su manje popularne od restrikrivnih jer su tehnički zahtjevnije za izvesti, a kao nuspojava se često kod pacijenata javlja deficit određenih nutrijenata. Cilj ovih metoda je zaobići pojedine segmente tankog crijeva kako bi se smanjila apsorpcija hrane. Primjer restriktivne metode bila bi biliopankreasna diverzija. **(Hafeez i Ahmed, 2012)**

3. Hibridne metode poput premosnice Roux-en-Y kojom se smanji unos hrane u želudac, ali i premosti proksimalni dio tankog crijeva. Ovom metodom 95% tankog crijeva ostaje netaknuto i na taj način se izbjegnu negativne malapsorptivne pojave poput proljeva i deficita nutrijenata. Ovo je najčešće izvođena procedura, a ujedno i najučinkovitija. **(Hafeez i Ahmed, 2012)**

Metoda Roux-en-Y premosnice pokazala se korisnom u liječenju NAFLD u većem broju provedenih istraživanja. Istraživanje koje su proveli Clark i sur. te Almeida i sur. pokazala su da je ugradnja Roux-en-Y premosnice dovela do smanjenja steatoze, upale i fibroze kod velikog dijela pacijenata uključenih u istraživanje, a s druge strane nisu uočena nikakva pogoršanja u histopatologiji jetre na follow-up biopsiji. **(Clark i sur., 2005 ; Almeida i sur., 2006)** Istraživanje Barkera i sur. također je pokazalo poboljšanje u histopatologiji jetre nakon ugradnje Roux-en-Y premosnice kod 17 /19 pretilih pacijenata koji su bili uključeni u istraživanje, međutim fibroza se pogoršala kod 2/19 pacijenata. **(Barker i sur., 2006)**

Ugradnja želučane premosnice može dovesti do smanjenja jetrene steatoze. Kod pacijenata koji su operirani, te je tijekom operacije napravljena biopsija, praćenjem se pokazalo da je kod 65/91 pacijenata reducirana infiltracija masti u jetru, a u samo 3 pacijenta postotak masti je narastao. Ovi rezultati se ne podudaraju s rezultatima pacijenata kojima je ranije, u cilju redukcije tjelesne težine i rješavanja problema pretilosti, ugrađivana intestinalna premosnica. U tim slučajevima steatoza i fibroza su se pogoršale, a kod nekih je došlo i do zatajenja jetre. Ponavljanje biopsije nakon zahvata bitno je za praćenje progresije NAFLD-a. **(Vernon i sur., 2011)**

Podesivo podvezivanje želuca na drugom je mjestu po učestalosti izvođenja kod

pacijenata s NAFLD-om. Dixon i sur. napravili su biopsiju jetre kod 36 pacijenata prilikom podvezivanja želuca i još jednu biopsiju nakon što su pacijenti izgubili na težini. Inicijalne biopsije pokazale su da je upala bila prisutna kod 23 pacijenta sa steatozom, a na follow-up biopsiji, koja je napravljenja nakon gubitka tjelesne težine, pokazalo se poboljšanje što se tiče stupnja steatoze, upale i fibroze. Na follow--up biopsiji samo su 4 pacijenta ispunjavala kriterije za NASH. Nije prijavljeno pogoršanje u histologiji jetre kod niti jednog ispitanika. **(Dixon i sur., 2004)**

To i sur. ispitivali su učinkovitost Sleeve resekcije (procedura kojom se trajno smanjuje veličina želuca). Kod 52 pretila pacijenta, koji su ispunjavali kriterije za dijagnozu metaboličkog sindroma, napravljeni se kontrolni pregledi 6, 12 i 24 mjeseca nakon zahvata. Pacijenti su imali poboljšanje u svim segmentima metaboličkog sindroma. **(To i sur., 2012)**

S obzirom na to da ne postoji točno određen algoritam za liječenje NAFLD svaki postupak koji rješava procese koji se nalaze u podlozi patofiziologije NAFLD-a može biti koristan, a to smo vidjeli na primjeru prethodno navedenih kiruških metoda koje primarno utječu na smanjenje pretilosti kod pretilih pacijenata s NAFLD-om. Na transplantaciju jetre se odlučuje kod pacijenata u krajnjem stadiju bolesti. Često se nakon transplantacije ponovno vrati NASH. Pacijenti koji su prošli transplantaciju jetre moraju strogo kontrolirati tjelesnu težinu i hiperlipidemiju kako bi spriječili recidiv bolesti.

## 2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Masna jetra je čest nalaz u naših ambulantnih bolesnika, što je odraz značajne zastupljenosti prekomjerne tjelesne težine u našoj populaciji. Ultrazvuk može poslužiti kao metoda za detekciju masne jetre. S obzirom ne to da je masna jetra jedna od sastavnica metaboličkog sindroma ovaj podatak je bitan prognostički i za daljnji postupak s bolesnikom.

Specifični ciljevi istraživanja bili su sljedeći:

1. Utvrditi prevalenciju masne jetre kod ambulantnih bolesnika koji dolaze na ultrazvučni pregled abdomena. Taj podatak bio bi pokazatelj zastupljenosti masne jetre u općoj populaciji geografske regije za čiju zdravstvenu skrb brine KB Dubrava kao tercijarna ustanova.
2. Utvrditi stupanj steatoze kod bolesnika s masnom jetrom.
3. Utvrditi odnos indeksa tjelesne mase sa težinom (stupnjem) jetrene steatoze.

# 3. ISPITANICI I METODE

## 3.1. ISPITANICI

Ovom studijom obuhvaćeni su ambulantni bolesnici koji su dolazili na ultrazvučni pregled trbuha u ultrazvučni laboratorij Zavoda za gastroenterologiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu u razdoblju od 20. siječnja. do 29. lipnja 2013. godine. S obzirom na to da smo prethodnom analizom rezultata rada našeg ultrazvučnog laboratorija uočili da se u znatnom broju nalaza opisuje masna jetra, odlučili smo u cilju kontrole kvalitete prospektivno kroz 5 sukcesivnih mjeseci analizirati kolika je ultrazvukom ustanovljena prevalencija masne jetre u ambulantnih bolesnika, te postoji li epidemiološko obrazloženje. Prilikom pripreme za UZV pregled bolesnici su intervjuirani od liječnika i sestre iz ultrazvučnog tima o sljedećim podatcima: dob, spol, tjelesna visina i težina, konzumiranje alkohola, bolesti jetre u anamnezi, bolovanje od dijabetesa, hipertenzije, uzimanje lijekova za koje je poznato da izazivaju steatozu jetre, vrijednosti Bil, AST, ALT, GGT, trombocita. Bolesnici koji nisu željeli dati navedene podatke nisu uključeni u ovu analizu. Kod dijela bolesnika nije bilo moguće doznati podatke o navedenim biokemijskim parametrima. Zbog toga je u dijelu obrade rezultata broj uključenih bolesnika koji su imali ove nalaze bio znatno manji od ukupnog broja bolesnika obuhvaćenih istraživanjem.

Na našem Zavodu ne traži se pisani informirani pristanak za UZV abdomena, već samo usmeni pristanak bolesnika, što je u skladu s preporukama krovnog stručnog društva (pisani pristanak traži se za sve invazivne procedure). Isto tako, svi uključeni bolesnici su izrazili usmenu suglasnost da se podatci dobiveni tijekom intevjua mogu koristiti u svrhu stručne analize, nakon što im je liječnik prethodno objasnio da neće biti izvrgnuti nikakvim invazivnim postupcima, da davanje ili uskrata podataka neće utjecati na algoritam njihove daljnje obrade, te da njihovi osobni podatci, tj. identitet nigdje neće biti objavljeni. Naknadno smo zaključili da bi rezultate ove analize valjalo znanstveno obraditi, radi čega je zatraženo odobrenje bolničkog Etičkog povjerenstva koje je retrogradno dozvolilo korištenje prikupljenih podataka u svrhu znanstvenog istraživanja.

U daljnjoj analizi prikupljenih podataka provedena je selekcija bolesnika na način da su iz daljnjeg istraživanja prevalencije masne jetre isključeni bolesnici sa sljedećim stanjima/bolestima koja dovode do masne jetre drugim mehanizmom u odnosu na nastanak nealkoholne masne jetre ili koja mijenjaju strukturu jetre čineći ultrazvučnu procjenu postojanja i stupnja steatoze nepouzdanom:

1. Postojanje definirane hepatobilijarne bolesti (osim NAFLD)
2. Maligne bolesti hepatobilijarnog sustava
3. Ascites
4. Lijekovi za koje se zna da dovode do steatoze jetre ( estrogeni, kortikosteroidi, amiodaron, valproat)-koji se trenutno koriste ili su korišteni unatrag 12 mjeseci,
5. Upalne bolesti crijeva
6. Infekcija virusom HIV-a
7. Kronični abuzus alkohola ( >40g/dan za muškarce i > 20 g/dan za žene)

## 3.2. METODE

### 3.2.1. ULTRAZVUK ABDOMENA

Ultrazvučni pregled rađen je kod bolesnika natašte, nakon prekonoćnog gladovanja. Bolesnici su ležali na leđima s rukama položenim uz tijelo, a na traženje liječnika stavljali bi desnu ruku pod glavu ili bi se okretali na lijevi bok, što su uobičajeni manevri za osiguranje boljeg ultrazvučnog prikaza jetre. UZV sonda je prije pregleda namazana ultrazvučnim gelom koji služi kao transmitor UZV valova od sonde do kože, čime se izbjegavaju artefakti od zraka i suhog površinskog sloja kože. UZV pregled izvođen je na aparatu Aixplorer®, proizvođača Supersonic Imagine, a korištena je konveksna abdominalna sonda SuperCurved™ SC6-1 frekvencijskog raspona 1-6 MHz. Ultrazvučne preglede su obavljala 2 liječnika s dugogodišnjim iskustvom u izvođenu abdominalnog ultrazvuka. Prikaz jetre izvođen je subkostalim i interkostalnim pristupom. Kod svakog bolesnika trebalo je na istom tomografskom presjeku prikazati desni bubreg i dio parenhima desnog režnja jetre, što je korišteno za analizu hepato-renalnog omjera ehogenosti. Masna jetra na UZV prikazu u sivoj skali izgleda ehogenije (svijetlije) u odnosu na korteks bubrega, a s povećanjem udjela masnoće u jetri UZV snop biva sve jače atenuiran, radi čega je morfološka analiza dubljih slojeva jetre lošija, tj. sukcesivno se smanjuje rezolucija pregleda s dubinom i stupnjem steatoze. Pored hepato-renalog omjera ehogenosti sub- ili interkostalnim pristupom prikazan je veći dio desnog režnja jetre na način da se na udaljenoj strani tomografskog presjeka dobije slika dijafragme i jetrenih vena što su anatomske strukture čije se sonomorfološke kvalitete boduju kod procjene stupnja steatoze. Za semikvantitativno bodovanje stupnja steatoze korišten je sljedeći bodovni sustav, kako je uz manje modifikacije već korišteno u ranijim studijama koje su se bavile ovom problematikom (**van Werven i sur., 2010**):

**UZV STUPNJEVI STEATOZE:**

0. normalna jetra (ehogenost korteksa bubrega i parenhima jetre ista; oštrar prikaz konture dijafragme i jetrenih vena);
1. jetra nešto ehogenija (svijetlija) od korteksa bubrega, s normalnom vizualizacijom dijafragme i jetrenih vena;
2. ehogenija jetra s nešto neoštrijim prikazom kontura dijafragme i jetrenih vena,
3. jako svijetla jetra, dijafragma i jetrene vene su slabo vidljive ili se ne vide.

### 3.2.2. STATISTIČKE METODE

Demografski podatci izraženi su deskriptivno. Za testiranje razlike između varijabli koje su iskazane na kontinuiranoj skali korišten je ANOVA test između više skupina, a u slučaju značajne razlike u post-hoc analizi Newman-Keuls test za testiranje razlika između dviju skupina. U slučaju kategorijskih varijabli korišten je Kruskal-Wallis test između više skupina, te $\chi^2$ test između dvije skupine. Statistički značajnom je smatrana razlika za $p<0,05$.

## 4. REZULTATI

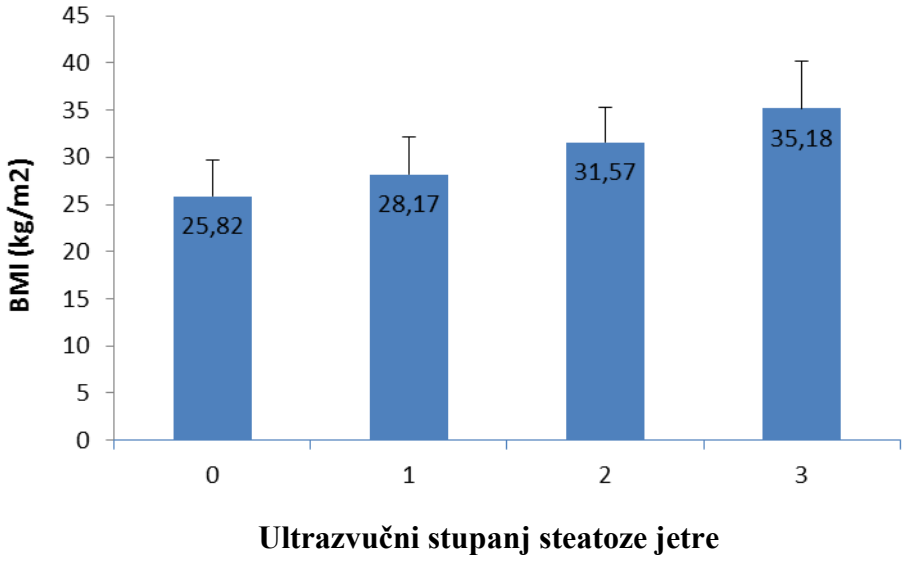
Analizom je obuhvaćen ukupno 631 pacijent, od čega 269/631 muškarca (42,63%) i 362/631 žena (57,37%), prosječne starosti 58 ±14,5 godina. Prosječna dob, tjelesna težina, visina i indeks tjelesne težine (BMI) bile su redom za muškarce: 57,7±14,8 godina; 87,2±14,5 kg; 175,7±7,4 cm; 28,2±4,1 kg/m$^2$ , a za žene: 58,3±14,3 godina; 73,1±13,7 kg; 168,6±9,1 cm; 27,4±4,9 kg/m$^2$ (Tablica 4.1).

**Tablica 4.1**. Demografske značajke ispitanika. UZV=ultrazvuk; BMI=Body mass indeks. Stupanj steatoze procijenjen ultrazvukom prema kriterijima navedenim u poglavlju Materijal i metode.

| | **Muškarci (N=269)** | **Žene (N=362)** | **Ukupno (N=631)** |
|---|---|---|---|
| **Dob (godina) (prosjek±SD)** | 57,7±14,8 | 58,3±14,3 | 58 ±14,5 |
| **Tj. težina (kg) (prosjek±SD)** | 87,2±14,5 | 73,1±13,7 | 79,1±15,7 |
| **Visina (cm) (prosjek±SD)** | 175,7±7,4 | 163,4±6,3 | 168,6±9,1 |
| **BMI (kg/m$^2$) (prosjek±SD)** | 28,2±4,1 | 27,4±4,9 | 27,7±4,6 |
| **Steatoza jetre N (%)** | 140 (52%) | 166 (45,9%) | 306 (48,5%) |
| **Stupanj steatoze 1** | 80 (29,7%) | 105 (29%) | 185 (29,3%) |
| **Stupanj steatoze 2** | 52 (19,3%) | 51 (14,1%) | 103 (16,3%) |
| **Stupanj steatoze 3** | 8 (2,9%) | 10 (2,8%) | 18 (2,9%) |

Masna jetra nađena je kod 306/631 **(**48,5%) pacijenata. Nije bilo razlike u zastupljenosti masne jetre između muškaraca i žena (52% vs 45,9%, p=0,1359). Pacijenti s masnom jetrom bili su nešto stariji (59,7 naspram 56,5 godina, p=0,672) i imali značajno viši BMI (29,7 naspram 25,8 kg/m$^2$; p<0.001) u usporedbi s pacijentima koji nisu imali masnu jetru.

Među bolesnicima s masnom jetrom njih 185/631 (29,3%) imalo je 1. stupanj steatoze, 103/631 (16,3%) 2. stupanj, a 18/631 (2,9%) bolesnika 3. stupanj steatoze. Prosječni BMI pacijenata bez steatoze iznosio je 25,82, a sa steatozom 29,73 kg/m$^2$. Prosječni BMI za bolesnike s blagom steatozom iznosio je 28,17, s umjerenom steatozom 31,57 i s jakom steatozom 35,18 kg/m$^2$ (Slika 4.1.)




**Slika 4.1.** Dijagram korelacije stupnja steatoze jetre i indeksa tjelesne težine. BMI=Body mass indeks.

Stupanj jetrene steatoze je značajno korelirao s indeksom tjelesne težine (Spearman r= 0,529, p<0.001). Nađena je značajna razlika u vrijednostima BMI između pojedinih stupnjeva steatoze (ANOVA p<0.0001). U post-hoc analizi (Newman-Keuls) razlika u BMI je bila značajna između svakog od stupnjeva posebno (p<0,001) za sve kombinacije, kako slijedi:

Stupanj steatoze 0 vs. Stupanj steatoze 1 (p=0.0016); stupanj 0 vs 2 (p=0.000022); stupanj 0 vs 3 (p=0.000008); stupanj 1 vs 2 (p=0.000013); stupanj 1 vs 3 (p=0.000022); stupanj 2 vs 3 ( p=0.00001).

Prekomjernu tjelesnu težinu (BMI ≥25 kg/m2) imalo je 451/631 (71,47%) pacijenata. Od toga 261/631 (41,36%) je imalo BMI 25-29,9 kg/m2, a 190/631 (30,11%) pacijenata je imalo BMI ≥30 kg/m2 (pretilost).

Steatozu jetre imalo je 306/631 (48,49%) pacijenata, pri čemu je njih 261/306 (85,29%) imalo BMI ≥25 kg/m2, 115/306 (37,58%) imalo je BMI 25-29.9, a 146/306 (47,71%) imalo je BMI ≥30 kg/m2. Analizirajući odnos između TT i UZV stupnja steatoze dobili smo sljedeće rezultate:

Među bolesnicima s blagom steatozom (ultrazvučni stupanj 1; N=185) povećanu tjelesnu težinu (BMI ≥25 kg/m$^2$) imalo je ukupno 144/185 (77,84%) bolesnika. Od toga 87/185 (47,03%) bolesnika imalo je BMI 25-30 kg/m$^2$, dok je 57/185 (30,81%) imalo BMI ≥30 kg/m$^2$.

Među bolesnicima s umjerenom steatozom (ultrazvučni stupanj 2; N=103) povećanu tjelesnu težinu (BMI≥25 kg/m$^2$) imalo je ukupno 100/103 (97,09%) bolesnika. Od toga je 27/103 (26,21%) imalo BMI 25-30 kg/m$^2$, dok je 73/103 (70,87%) imalo BMI ≥30 kg/m$^2$.

Među bolesnicima s teškom steatozom (ultrazvučni stupanj 3; N=18) povećanu tjelesnu težinu (BMI≥25 kg/m$^2$) imalo je ukupno 17 od 18 pacijenata (94,44%). 16/18 pacijenata imalo je BMI ≥30 kg/m2 (pretilost).

Steatozu jetre nismo utvrdili u 325/631 (51,51%) pacijenta. Među pacijentima bez steatoze 190/325 (58,46%) imalo je BMI ≥25 kg/m2. Među njima 146/325 (44,92%) pacijenata imalo je BMI 25-29.9 kg/m2, a 44/325 (13,54%) BMI ≥30 kg/m2.

Ukupan broj muškaraca uključenih u istraživanje iznosio je 269/631 (42,63%). Među muškarcima BMI ≥25 kg/m2 imalo je 211/269 (78,44%) ispitanika. Među tim muškarcima njih 127/269 (47,21%) imalo je BMI 25-29.9 kg/m2, a 84/269 (31,23%) BMI ≥ 30kg/m2.

Ukupan broj žena uključenih u istraživanje iznosio je 362/631 (57,37%). Među ženama koje su uključene u istraživanje njih 240/362 (66,30%) imalo BMI ≥25 kg/m2. Od tog broja 134/362 (37,01%) žena imale su BMI 25-29.9 kg/m2, a 106/362 (29,28%) BMI ≥ 30 kg/m2.

Među bolesnicima s prekomjernom TT (BMI ≥25 kg/m2, N=451) njih 190 (42,3%) nije imalo steatozu, dok je 261/451 (57,87%) imalo detektiranu steatozu. Među boesnicima sa steatozom 115/261 (44,06%) imalo je BMI 25-29.9 kg/m2, a 146/261 (55,94%) BMI ≥30 kg/m2.

Među bolesnicima s BMI 25-29,9 kg/m2.(261/451) steatoza je utvrđena u 115/261 (44,06%) bolesnika. Od 115 bolesnika sa steatozom, blagu steatozu (UZV stupanj 1.) imalo je 87 (75,65%), umjerenu steatozu 27 (23,48%) pacijenata a tešku steatozu 1 (0,87%) pacijent.

Među bolesnicima s BMI ≥30 kg/m2 (N=190) steatoza je utvrđena u 146 bolesnika (76,8%). Od tog broja 57 (39,04%) pacijenata imalo je blagu steatozu, 73 (50%) umjerenu steatozu, a 16 (10,96%) pacijenata tešku steatozu.

S obzirom da je poznato kako nealkoholna masna jetra nastaje na podlozi i predstavlja sastavnicu metaboličkog sindroma istražili smo u kolikog broja bolesnika se mogu naći jedna ili više komponentni metaboličkog sindroma i kakav je njihov odnos sa postojanjem i težinom steatoze jetre. Pouzdane anamnestičke podatke vezane uz postojanje dislipidemije, šećerne bolesti tipa II ili arterijske hipertenzije imali smo za 180 pacijenata (38,33% muškaraca i 67,22% žena, prosječna dob 57,13 godina, prosječan BMI 27,83 kg/m2 (od čega 67,22% BMI ≥25 kg/m2, 35,56% BMI 25-29.9 kg/m2, a 31,67% BMI ≥30 kg/m2).

U ovoj skupini ispitanika steatoza je utvrđena u 88 (48,89%) slučajeva. Prosječan BMI tih pacijenata iznosi 30,19 kg/m2. 72/88 (81,82%) pacijenata imalo je BMI ≥25, 28/72 (31,82%) imalo je BMI 25-29.9 kg/m2, a 44/88 (50,00%) imalo je BMI ≥30 kg/m2.

Prosječan BMI pacijenata koji nisu imali steatozu (N=92/180; 51,11%) bio je 25,57 kg/m2. Od toga 49 (53,26%) pacijenata imalo je BMI ≥25 kg/m2, 36 (39,13%) BMI 25-29.9 kg/m2, a 13 (14,13%) pacijenata imalo je BMI ≥30 kg/m2.

Među 88 pacijenata sa utvrđenom steatozom 53/88 (60,23%) imali su blagu steatozu (ultrazvučni stupanj 1), 27/88 (30,68%) umjerenu steatozu (ultrazvučni stupanj 2), a 8/88 (9,09%) tešku steatozu (ultrazvučni stupanj 3).

Među pacijentima s blagom steatozom 22/53 (41,51%) su bila muškarca, a 31/53 žene (58,49%). Među pacijentima s umjerenom steatozom 11/27 (40,74%) su bili muškarci, a 16/27 (59,26%) su bile žene. Među pacijentima s teškom steatozom 4/8 (50,00%) su bili mukarci i 4/8 (50,00%) žene.

Posebno smo analizirali i zastupljenost pojedinih komponenti metaboličkog sindroma u bolesnika sa ili bez utvrđene steatoze jetre. U skupini bolesnika s pouzdanim anamnestičkim podatcima (N=180), njih 35 (19,44%) nije imalo niti jednu komponentu metaboličkog sindroma, 98/180 (54,44%) imalo je 1-2 komponente, a 47/180 (26,11%) 3-4 komponente metaboličkog sindroma. Masnu jetru imalo je 8/35 (22,86%) pacijenata bez ijedne komponente metaboličkog sindroma, 42/98 (42,86%) s 1-2 komponente i 38/47 (80,85%) pacijenata s 3-4 komponente metaboličkog sindroma.

Među bolesnicima s masnom jetrom (88/180) njih 8/88 (9,09%) nije imalo niti jednu komponentu metaboličkog sindroma, 13/88 (14,77%) imalo je jednu komponentu, 29/88 (32,95%) 2 komponente, 24/88 (27,27%) 3 komponente i 14/88 (15,91%) 4 komponente metaboličkog sindroma.

Među bolesnicima bez steatoze (92/180) njih 27/92 (29,35%) nisu imali niti jednu komponentu metaboličkog sindroma, 37/92 (40,22%) imali su 1 komponentu, 19/92 (20,65%) 2 komponente, 7/92 (7,61%) 3 komponente i 2/92 (2,17%) 4 komponente metaboličkog sindroma.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da 76,84% pretilih, 74,29% dijabetičara, 63,51% pacijenata s dislipidemijom i 63,64% s arterijskom hipertenzijom ima jetrenu steatozu.

Zastupljenost masne jetre ovisno o dislipidemiji:

- Dislipidemiju je imalo 74/180 (41,11%) pacijenata od kojih u 47 (63,51%) utvrđena steatoza.
- Dislipidemiju je imalo 24 (45,28%) pacijenata s blagom steatozom, 27 (62,30%) s umjerenom steatozom, te 6 (75%) pacijenata s teškom steatozom.

Zastupljenost masne jetre ovisno o diabetes mellitusu tipa II:

- Diabetes mellitus tip II imalo je 35/180 (19,44%) pacijenata od kojih je u 26/35 (74,29%) utvrđena steatoza.
- Diabetes mellitus tip II imalo je 13 (24,53%) pacijenata s blagom steatozom, 8 (29,63%) s umjerenom steatozom i 5 (62,50%) pacijenata s teškom steatozom.

Zastupljenost masne jetre ovisno o hipertenziji:

- Arterijsku hipertenziju imalo je 87/180 (48,33%) pacijenata od kojih je u 56/88 (63,64%) utvrđena steatoza.
- Arterijsku hipertenziju imalo je 32 (60,38%) pacijenata s blagom steatozom, 18 (66,67%) pacijenata s umjerenom steatozom i 6 (75,00%) pacijenata s teškom steatozom.

Ukoliko se analizira zastupljenost steatoze prema dobnim skupinama dobivaju se sljedeći rezultati:

- 20-39 godina: 23/80 (28,75%) pacijenata imalo je steatozu
- 40-59 godina: 121/226 (53,54%) pacijenata imalo je steatozu
- ≥60 godina: 160/322 (49,69%) pacijenata imalo je steatozu

# 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju ustanovili smo da pacijenti koji dolaze na ambulantne ultrazvučne preglede abdomena imaju prekomjernu tjelesnu težinu, na što ukazuje prosječni indeks tjelesne mase (BMI) koji iznosi 27,7 kg/m$^2$. Ultrazvukom utvrđena prevalencija masne jetre u ovoj populaciji iznosi 48,5%, a stupanj steatoze jetre značajno korelira s indeksom tjelesne mase.

U utvrđivanju statusa uhranjenosti koriste se različiti pokazatelji, no jedan od najčešće korištenih i najbolje znanstveno utemeljenih je Indeks tjelesne mase (engl. Body Mass Index, BMI). Indeks tjelesne mase je usko povezan s količinom prekomjernog masnog tkiva u ljudskom tijelu, a relativno ga je jednostavno izračunati ili očitati iz tablica. Vrijednosti preporučenog BMI-a iste su za oba spola, on iznosi od 18,5 – 24,9 kg/m2 . Izračun BMI-a se temelji na odnosu tjelesne težine i kvadrata visine osobe. BMI 25 – 29,9 ukazuje na prekomjernu tjelesnu težinu, a BMI ≥ 30 na pretilost. **(Flegal i sur., 2013**). Danas smo suočeni s trendom porasta prekomjerne tjelesne težine, koji je najprije uočen u zemljama zapadne hemisfere, a s vremenom se počeo širiti i na druge regije svijeta. Istraživanja u Hrvatskoj pokazuju da oko 40% odraslih stanovnika ima prekomjernu tjelesnu težinu, a oko 20% je pretilo. **(Musić Milanović, 2010)** Podatci dobiveni u našem istraživanju su još više zabrinjavajući jer je u ispitanoj populaciji prekomjernu tjelesnu težinu imalo čak 71,4% ispitanika, od čega je 30,11% bilo pretilih (BMI≥30 kg/m2 ). Za ispravnu interpretaciju ovih rezultata treba uzeti u obzir moguću selekcijsku pogrešku s obzirom da uključeni ispitanici ne predstavljaju posve precizan presjek iz opće populacije, već se radi o donekle selekcioniranom uzorku. Uzorak je selekcioniran zbog činjenice da se radi uglavnom o osobama koje od nečega boluju, da većina uključenih bolesnika pripada jednoj geografskoj regiji za koju je po teritorijalnom principu zdravstveno nadležna KB Dubrava te da se radi o bolesnicima koji su pregledavani u jednoj, u ovom slučaju, tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi. Ukoliko znamo da je pretilost povezana s povišenim rizikom visokog krvnog tlkaka i šećerne bolesti ovi podaci mogu nam objasniti zašto je i u Hrvatskoj mortalitet od kardiovaskularnih bolesti još uvijek na prvom mjestu (Registar HZJZ). Naime, šećerna bolest i hipertenzija su uz pušenje i hipelipidemiju glavni rizični čimbenici razvoja ateroskleroze, koja predstavlja patofiziološku podlogu za nastanak bolesti koronarnih, cerebralnih i perifernih arterija, a time i nastanka infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta i okluzivnih bolesti perifernih arterija. Pretilost predstavlja zajednički patofiziološki nazivnik hiperlipidemiji, inzulinskoj rezistenciji i hipertenziji, što zajedno čini smrtonosni kvartet za koji se zadnjih desetak godina

koristi naziv metabolički sindrom. Od nedavna se spoznalo kako je i nealkoholna masna bolest jetre redovito udružena s metaboličkim sindromom. **(Zetterman, 2011).** Tražeći poveznicu između metaboličkog sindroma i nealkoholne masne bolesti jetre McAvoy i sur. uočili su kako se sa porastom broja zastupljenih komponenti metaboličkog sindroma kod bolesnika povećavaju izgledi i za masnom transformacijom jetre. Tako je primjerice značajna steatoza uočena kod 19% pacijenata koji nemaju ni jednu komponentu metaboličkog sindroma, kod 34,8% onih s 1-2 komponente te kod 41% onih koji imaju 3-5 komponenti metaboličkog sindroma, a paralelno se povećavala i inzulinska rezistencija. U ovoj studiji prevalencije pacijenti s nedavno utvrđenim dijabetesom (koji ne uzimaju oralne antidijabetike ili inzulin) imali su prijavljenu prevalenciju značajne steatoze 40,8%. **(McAvoy i sur., 2006).** Rezultati našeg istraživanja, koji govore u prilog porastu prevalencije steatoze s porastom broja komponenti metaboličkog sindroma, u skladu su s prethodno napravljenim istraživanjima Tako je u našem istraživanju masnu jetru imalo je 22,86% pacijenata koji nisu imali niti jednu komponentu metaboličkog sindroma, 42,86% pacijenata s 1-2 komponente i 80,85% pacijenata s 3-4 komponente. U obzir treba uzeti to da naši rezultati povezuju sve stupnjeve steatoze (od blage to teške) dok je u prethodno spomenutim istraživanjima isključivo analizirana skupina bolesnika s jakom steatozom.

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) nije uvijek jednostavna steatoza već u jednog dijela bolesnika (oko 30%) postoji i rizik kroničnog oštećenja jetre, tj. progresije u NASH, iz čega slijedi zarvoj fibroze i konačno ciroze. **(Schwenzer i sur., 2009)** Kod ovih bolesnika povećan je i rizik nastanka hepatocelularnog karcinoma (HCC), a također i rizik pojave kardiovaskularnih incidenata. Hepatocelularni karcinom ujedno je po učestalosti peti najčešći tip karcinoma u Europi i neželjeni ishod ciroze jetre koji je prema procjeni WHO odgovoran za oko 47 000 smrtnih ishoda u EU. **(Blachier i sur., 2013)** S obzirom da masna jetra često ne daje nikakve simptome sve dok ne dođe do ozbiljnih komplikacija postaje jasnije koji je značaj probira odnosno traženja jetrene steatoze, pogotovo u rizičnim skupinama. Dijagnostika NAFLD u populacijskim studijama uglavnom se bazira na ultrazvuku kojim je moguće detektirati umjerenu i jaku steatozu sa zadovoljavajućom specifičnosti i osjetljivosti tek kad je masnom infiltracijom pogođeno >33% hepatocita. Prethodno provedene studije govore u prilog tome da je osjetljivost metode 60-94% dok je specifičnost u detekciji masne jetre 66-95%. **(Schwenzer i sur., 2009)** Neke studije ukazuju na to da ultrazvuk ne može pouzdano razlučiti fibrozu od steatoze dok druge tvrde da je to moguće, a pogotovo kad se radi o višim stupnjevima fibroze. Hernaez i sur. su došli do rezultata da je ultrazvuk precizna i pouzdana metoda za detekciju masne jetre. U usporedbi s

histološkim rezultatima njena osjetljivost bila je 84,8%, a specifičnost 93,6% kad se radi o detekciji steatoze u kojoj je masna infiltracija ≥20%-30%. Unatoč tome što su u individualnim studijama jako varirale osjetljivost i specifičnost ultrazvuk se pokazao kao korisna tehnika u istraživanju problematike masne jetre. **(Hernaez i sur., 2009)** Međutim, s obzirom na dostupnost i neinvazivnost ultrazvuk je još uvijek najprihvatljivija metoda utvrđivanja steatoze u populacijskim studijama i rutinskoj kliničkoj praksi. Danas, međutim, postoje metode kojima se može preciznije kvantificirati steatoza jetre poput analize stupnja atenuacije ultrazvuka u masnoj jetri (Controlled Attenuation Parameter (CAP™) na posebnom aparatu koji omogućuje istovremenu kvantifikaciju steatoze i fibroze jetre (Fibroscan®) (**de Ledinghen, 2014.**). No ova metoda ne daje ultrazvučnu sliku pregledavanog organa zbog čega je manje dostupna i mnaje ekonomski isplativa u odnosu na konvencionalni ultrazvuk. Dvije studije provedene nad potencijalnim donorima jetre pokazale su prevalenciju NAFLD-a između 20% i 51%. **(Chalasani i sur., 2012)** Prijavljena prevalencija nealkoholne bolesti jetre gledano ultrazvukom iznosi između 17% i 46% ovisno o promatranoj populaciji. **(Chalasani i sur., 2012)** Na našem uzorku utvrdili smo steatozu jetre kod 48,49% pacijenata od čega je 29,30% pacijenata imalo blagu steatozu, kod 16,30% umjerenu steatozu te kod 2,90% jaku steatozu, što je usporedivo s citiranim rezultatima drugih autora. Osim toga, uočili smo porast stupnja steatoze jetre paralelno s porastom indeksa tjelesne težine odnosno pacijenti s višim stupnjem statoze imali su viši indeks tjelesne mase. To je i logično, s obzirom da pretilost predstavlja stanje povećane akumulacije masti u organizmu, koja se osim u potkožnom masnom tkivu i trbušnoj šupšljini nakuplja i u drugim organima, uključujući jetru. Iz prikazanih rezultata proizlazi kako UZV može poslužiti kao značajna metoda probira bolesnika s masnom jetrom. Na temelju UZV nalaza te laboratorijskih nalaza može se selekcionirati dio bolesnika kod kojih je potrebna daljnja obrada u cilju utvrđivanja težine oštećenja jetre, tj. preciznijeg definiranja stadija fibroze. Kod bolesnika koji imaju visok stadij fibroze ili su već u stadiju ciroze potrebno je vrlo brižno i redovno praćenje te agresivna korekcija čimbenika rizika uz striktni specijalistički nadzor.

U našem istraživanju dodatno smo obradili podatke vezane uz skupine koje su rizične za razvoj steatoze. Prema našim rezultatima kod 74,29% dijabetičara i 76,84% pretilih pacijenata je utvrđena steatoza jetre. Ovi rezultati se podudaraju s rezultatima prethodno napravljenih istraživanja koja govore u prilog tome da je NAFLD učestalija kod pretilih pacijenata (76%) i među pacijentima s dijabetesom tipa II (34-74%) u usporedbi s kontrolnom skupinom (16%). **(Bellentani i Marino, 2009)** Prethodno provedena istraživanja govore u

prilog tome da su povišeni trigliceridi u serumu i snižen serumski HDL često povezani s NAFLD-om, a prevalencija NAFLD kod osoba s displipidemijom procjenjuje se na 50%. **(Chalasani i sur., 2012)** Postotak do kojeg smo došli obradom podataka ukazuje na to da 63,51% pacijenata s dislipidemijom ujedno ima i NAFLD čime je potkrijepljena pretpostavka da su pacijenti s dislipidemijom rizična skupina pacijenata za razvoj steatoze.

Dob pacijenta je često razmatrana kao jedan od čimbenika rizika za pojavu masne jetre. Prema jednoj studiji 12,2% pacijenata u trećem desetljeću života imalo je NAFLD naspram 25,5% u šestom, a s godinama raste i progresija prema fibrozi, te mortalitet. **(Chalasani i sur., 2012)** U našem istraživanju masnu jetru imalo je 28,75% pacijenata u dobi 20-39 godina, 53,54% pacijenata u dobi 40-59 godina i 49,69% pacijenata koji su imali ≥60 godina. Ovdje je također uočljiva razlika u prevalenciji masne jetre u korist bolesnika starijih od 40 godina.

U našem istraživanju nije bilo značajne razlike u zastupljenosti steatoze između žena i muškaraca. U istraživanju Hashimota i sur. ženski se spol dovodi u vezu s većom prevalencijom jetrene steatoze. **(Hashimoto i sur., 2005)** U studiji koju su proveli Ayonrinde i sur. određivala se prevalencija masne jetre u skupini od 1170 adolescenata. Ona je iznosila 12,8%. Ispitanice su u usporedbi s ispitanicima muškog spola imale značajno višu prevalenciju masne jetre (16,3% naspram 10,1%, P=004). **(Ayonrinde i sur., 2011)** S druge strane u studiji u koju je bilo uključeno 26 527 pacijenata podvrgnutih rutinskoj medicinskoj kontroli masna jetra nađena je u 31% muškaraca i 16% žena **(Chalasani i sur., 2012**), a slične rezultate objavili su i neki drugi istraživači. **(Ruhl i Everhart, 2003; Fan i sur., 2005)**

## 6. ZAKLJUČAK

1. Prosječni hrvatski građanin iz gravitirajućeg područja koji dolazi na ultrazvučni pregled abdomena u Kliničku bolnicu Dubrava ima prekomjernu tjelesnu masu što se očituje indeksom tjelesne mase od 27,7 kg/m$^2$.

2. Ultrazvukom određena prevalencija masne jetre populaciji obuhvaćenoj ovim istraživanjem iznosi 48,5%,

3. Ultrazvukom utvrđeni stupanj steatoze jetre značajno korelira s indeksom tjelesne mase.

4. Ultrazvuk je jednostavna, neinvazivna i korisna metoda za utvrđivanje masne jetre, te procjenu stupnja steatoze koji pokazuje dobru korelaciju s indeksom tjelesne mase.

5. Rizične skupine za razvoj steatoze su: pretile osobe, dijabetičari, pacijenti s dislipidemijom te arterijskom hipertenzijom. Masna jetra nađena je u 76,84% pretilih osoba, 74,29% bolesnika s dijabetesom, 63,51% bolesnika s dislipidemijom i 63,64% bolesnika s arterijskom hipertenzijom.

6. Masna jetra utvrđena je u 22,86% bolesnika koji nisu imali niti jednu komponentu metaboličkog sindroma, 42,86% bolesnika s 1-2 komponente i 80,85% bolesnika s 3-4 komponente iz čega je razvidno da se rizik postojanja masne jetre povećava s porastom broja komponenti metaboličkog sindroma koje su zastupljene u pojedinog bolesnika.

7. Prevalencija masne jetre veća je u bolesnika iznad 40. godine života.

8. Nije uočena značajna razlika u zastupljenosti masne jetre između muškaraca i žena.

## 7. LITERATURA


- Ayonrinde OT, Olynyk JK, Beilin LJ, Mori TA, Pennell CE, de Klerk N, Oddy WH, Shipman P, Adams LA. Gender-specific differences in adipose distribution and adipocytokines influence adolescent nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2011, 53(3), 800-809.
- Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP i Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (2), 368–373.
- Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*, 2009, 8(1), Suplement: S4-S8.
- Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?. *Eur Heart J*, 2012, 33, 1190-1200.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease:a review of available epidemiological data, The European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2013, 58 (3), 593-608.
- Caldwell S, Argo C. The Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Digest Dis*, 2010, 28, 162-168.
- Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the Pathogenesis of Fatty Liver and Disease Progression to Steatohepatitis: Implications for Treatment. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(4), 1036-1042.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2012, 142, 1592-1609.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, 55 (6), 2005-2023.

- Clark JM, Alkhuraishi ARA, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res*, 2005, 13(7), 1180–1186.
- de Almeida SR, Rocha PRS, Sanches MD i sur., Roux-en-Y gastric bypass improves the nonalcoholic steatohepatitis (NASH) of morbid obesity, *Obes Surg*, 2006, 16 (3), 270–278.
- de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepont M i sur. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol*, 2014, 60, 1026-1031.
- Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR i O'Brien PE, Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*, 2004, 39 (6) 1647–1654.
- Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol*, 2005, 43, 508–514.
- Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, Scaioli E, Bonato G, Marchesini-Reggiani G, Colecchia A. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease - availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37, 392–400.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013, 309 (1), 71-82.
- Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*, 2005, 33, 72-76.
- Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic Fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance*?. J Obesity*, 2013, 2013, 839275.
- Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL,Guallar E, Clark JM. Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. *Hepatology*, 2011, 54 (3), 1082-1090.
- Kirovski G, Schacherer D, Wobser H, Huber H, Niessen C, Beer K, Scholmerich J, Hellerbrand C. Prevalence of ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in a hospital cohort and its association with anthropometric, biochemical and sonographic characteristics. *Int J Clin Exp Med*, 2010, 3 (3), 202–210.

- Mazhar SM, Shiehmorteza M, Sirlin CB. Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7, 135-140.
- McAvoy NC, Ferguson JW, Campbell IW, Hayes PC. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 2006, 6, 251-260.
- Musić Milanović S. Demografske, bihevioralne i socioekonomske odrednice debljine odraslih u Hrvatskoj. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 2010.
- Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Torella R, Persico M. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in tje diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*, 2006, 38 (7), 485-489.
- Rombouts K, Marra F. Molecular Mechanisms of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Digest Dis*, 2010, 28, 229-235.
- Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003,124, 71–79.
- Schattenberg JM, Galle PR. Animal Models of Non-Alcoholic Steatohepatitis: Of Mice and Man. *Digest Dis*, 2010, 28, 247-254.
- Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*, 2009, 51, 433-455.
- Straub BK, Schirmacher P. Pathology and Biopsy Assessment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Digest Dis*, 2010, 28, 197-202.
- van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, ten Kate FJ, van Gulik TM, Stoker J. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology*, 2010, 256 (1), 159-168.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34, 274-285.
- Witek RP, Stone WC, Karaca FG, Syn WK, Pereira TA, Agboola KM, Omenetti A, Jung Y, Teabery V, Choi SS, Guy CD, Pollard J, Charlton P, Diehl AM. Pan-caspase inhibitor vx-166 reduces fibrosis in an animal model of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2009, 50, 1421-1430.

- Zetterman RK. The Emerging Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Medscape Gastroenterology, 2011., http://www.medscape.com/viewarticle/735888, pristupljeno 15. 2. 2015.
- Zeuzem S. Hepatitis B: Risks, prevention, and treatment, ELPA, 2007., http://www.elpa-info.org/tl_files/elpa_downloads/ELPA_HBV_2007-English_Web.pdf, pristupljeno 14. 2. 2015.

# 8. SAŽETAK/SUMMARY

## 8.1. SAŽETAK

Jetra je središnji organ u izmjeni tvari u organizmu. Klinička slika jetrenih bolesti je često nespecifična pa se jetrena steatoza u većini slučajeva otkrije prilikom obavljanja pretraga nevezanih uz samu steatozu. Jetrena steatoza obuhvaća širok spektar stanja karakteriziranih akumulacijom triglicerida u citoplazmi hepatocita. Dva stanja koja uobičajeno povezujemo s masnom jetrom su alkoholna bolest jetre (ALD) i nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD). Nealkoholna masna bolest jetre je najčešći uzrok kronične bolesti jetre u općoj populaciji. S obzirom na mogućnost napredovanja prema nealkoholnom steatohepatitisu, fibrozi, kriptogenoj cirozi, hepatocelularnom karcinomu te s obzirom na povećan rizik kardiovaskularnih incidenata među pacijentima kod kojih je utvrđena NAFLD kao imperativ se nameće pravovremena i pouzdana dijagnostika masne jetre. Ciljevi našeg istraživanja bili su (1) utvrditi prevalenciju masne jetre u ambulantnih bolesnika koji dolaze na ultrazvučni pregled abdomena što bi bio pokazatelj zastupljenosti masne jetre u općoj populaciji geografske regije za čiju zdravstvenu skrb brine KB Dubrava kao tercijarna ustanova; (2) utvrditi stupanj steatoze kod bolesnika s masnom jetrom i (3) utvrditi odnos indeksa tjelesne mase sa težinom (stupnjem) jetrene steatoze. Analizom je obuhvaćeno ukupno 631 pacijenta, od čega 269/631 muškarca (42,63%) i 362/631 žena (57,37%), prosječne starosti 58 ±14,5 godina. Prosječna dob, tjelesna težina, visina i indeks tjelesne težine (BMI) bile su redom za muškarce: 57,7±14,8 godina; 87,2±14,5 kg; 175,7±7,4 cm; 28,2±4,1 kg/m$^2$ , a za žene: 58,3±14,3 godina; 73,1±13,7 kg; 168,6±9,1 cm; 27,4±4,9 kg/m$^2$ . Ultrazvukom određena prevalencija masne jetre iznosila je 48,5%, a utvrđeni stupanj steatoze značajno je korelirao s indeksom tjelesne mase. Masna jetra nađena je u 76,84% pretilih osoba, 74,29% bolesnika s dijabetesom, 63,51% bolesnika s dislipidemijom i 63,64% bolesnika s arterijskom hipertenzijom, te su ovo rizične skupine za razvoj steatoze. Masna jetra utvrđena je u 22,86% bolesnika koji nisu imali niti jednu komponentu metaboličkog sindroma, 42,86% bolesnika s 1-2 komponente i 80,85% bolesnika s 3-4 komponente iz čega je razvidno da se rizik razvoja masne jetre povećava s porastom broja komponenti metaboličkog sindroma koje su zastupljene u pojedinog bolesnika. Prevalencija masne jetre veća je u bolesnika iznad 40. godine života. Nije uočena značajna razlika u zastupljenosti masne jetre između muškaraca i žena. Može se zaključiti da je ultrazvuk jednostavna, neinvaziva i korisna metoda za utvrđivanje masne jetre, te procjenu stupnja steatoze koji pokazuje dobru korelaciju s indeksom tjelesne mase.

## 8.2. SUMMARY

The liver plays central role in metabolic homeostasis as well as removing toxins. Liver disease is either asymptomatic or the symptoms are limited. In most cases, liver steatosis is detected during medical screening unrelated to the steatosis. Liver steatosis includes a wide spectrum of conditions characterized by triglyceride accumulation in the cytoplasm of hepatocytes. Two conditions usually linked to steatosis are alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic liver diesease (NAFLD). NAFLD is the common cause of chronic liver disease in the general population. With respect to its potential for progression towards non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, cryptogenic cirrhosis, hepatocellular carcinoma and higher risks of cardiovascular incidents among patients with NAFLD, detection in a timely manner and reliable diagnosis is imperative. The main goals of our research were (1) to assess the prevalence of liver steatosis in our group of subclinical patients who were submitted to ultrasound examination (an indicator of liver steatosis prevalence in the general population of the region monitored by KB Dubrava, a tertiary health institution); (2) to determine the degree of steatosis among patients with fatty liver and (3) to determine the relationship between the patients' body mass index and the degree of steatosis. The analysis included 631 patients. 269 of 631 were men (42,63%) and 362 of 631 women (57,31%), the average age of the patients was: 58±14,5 years. The average age, height, weight and body mass index (BMI) for men were: 57,7±14,8 years; 87,2±14,5 kg; 175,7±7,4 cm; 28,2±4,1 kg/m$^2$, for women: 58,3±14,3 years; 73,1±13,7 kg; 168,6±9,1 cm; 27,4±4,9 kg/m$^2$ . The ultrasound screening revealed that the prevalence of liver steatosis was 48,5%, and degree of steatosis found significantly correlated with body mass index. Fatty liver was found among 76,84% of overweight patients; 74,29% patients with diabetes mellitus type II; 63,51% patients with dyslipidemia and among 63,64% patients with hypertension. These groups are considered to be at high risk of developing steatosis. Fatty liver was detected in 22,86% patients without any component of metabolic syndrome, among 42,86% patients with 1-2 components of metabolic syndrome and among 80,85% patients with 3-4 components. This shows there is a clear correlation between the risk of steatosis development and the number of metabolic syndrome components occurring in patients' anamnesis. The prevalence of liver steatosis is higher among patients over the age of 40. No significant differences in the prevalence of liver steatosis were found with respect to gender. We can conclude that the ultrasound is a useful, common, and non-invasive method for the detection of fatty liver disease and for the estimation of the degree of steatosis, showing a substantial correlation with body mass index.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Samostalni kolegij (Patofiziologija s patologijom)
Ante Kovačića 1,
10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

**PREVALENCIJA MASNE JETRE KOD BOLESNIKA PREGLEDANIH ULTRAZVUKOM**

**Iva Reljić**

## SAŽETAK

Jetra je središnji organ u izmjeni tvari u organizmu. Klinička slika jetrenih bolesti je često nespecifična pa se jetrena steatoza u većini slučajeva otkrije prilikom obavljanja pretraga nevezanih uz samu steatozu. Jetrena steatoza obuhvaća širok spektar stanja karakteriziranih akumulacijom triglicerida u citoplazmi hepatocita. Dva stanja koja uobičajeno povezujemo s masnom jetrom su alkoholna bolest jetre (ALD) i nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD). Nealkoholna masna bolest jetre je najčešći uzrok kronične bolesti jetre u općoj populaciji. S obzirom na mogućnost napredovanja prema nealkoholnom steatohepatitisu, fibrozi, kriptogenoj cirozi, hepatocelularnom karcinomu te s obzirom na povećan rizik kardiovaskularnih incidenata među pacijentima kod kojih je utvrđena NAFLD kao imperativ se nameće pravovremena i pouzdana dijagnostika masne jetre. Ciljevi našeg istraživanja bili su (1) utvrditi prevalenciju masne jetre u ambulantnih bolesnika koji dolaze na ultrazvučni pregled abdomena što bi bio pokazatelj zastupljenosti masne jetre u općoj populaciji geografske regije za čiju zdravstvenu skrb brine KB Dubrava kao tercijarna ustanova; (2) utvrditi stupanj steatoze kod bolesnika s masnom jetrom i (3) utvrditi odnos indeksa tjelesne mase sa težinom (stupnjem) jetrene steatoze. Analizom je obuhvaćeno ukupno 631 pacijenta, od čega 269/631 muškarca (42,63%) i 362/631 žena (57,37%), prosječne starosti 58 ±14,5 godina. Prosječna dob, tjelesna težina, visina i indeks tjelesne težine (BMI) bile su redom za muškarce: 57,7±14,8 godina; 87,2±14,5 kg; 175,7±7,4 cm; 28,2±4,1 kg/m$^2$ , a za žene: 58,3±14,3 godina; 73,1±13,7 kg; 168,6±9,1 cm; 27,4±4,9 kg/m$^2$ . Ultrazvukom određena prevalencija masne jetre iznosila je 48,5%, a utvrđeni stupanj steatoze značajno je korelirao s indeksom tjelesne mase. Masna jetra nađena je u 76,84% pretilih osoba, 74,29% bolesnika s dijabetesom, 63,51% bolesnika s dislipidemijom i 63,64% bolesnika s arterijskom hipertenzijom, te su ovo rizične skupine za razvoj steatoze. Masna jetra utvrđena je u 22,86% bolesnika koji nisu imali niti jednu komponentu metaboličkog sindroma, 42,86% bolesnika s 1-2 komponente i 80,85% bolesnika s 3-4 komponente iz čega je razvidno da se rizik razvoja masne jetre povećava s porastom broja komponenti metaboličkog sindroma koje su zastupljene u pojedinog bolesnika. Prevalencija masne jetre veća je u bolesnika iznad 40. godine života. Nije uočena značajna razlika u zastupljenosti masne jetre između muškaraca i žena. Može se zaključiti da je ultrazvuk jednostavna, neinvaziva i korisna metoda za utvrđivanje masne jetre, te procjenu stupnja steatoze koji pokazuje dobru korelaciju s indeksom tjelesne mase.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 46 stranica, 1 grafički prikaz, 1 tablica i 34 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku

Ključne riječi: masna jetra, NAFLD, nealkoholni steatohepatitis, NASH, ultrazvuk jetre, prevalencija,epidemiologija i patofiziologija NAFLD-a, metabolički sindrom i NAFLD

Mentor: **Dr. sc. Ivica Grgurević,** *znanstveni suradnik Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ivica Grgurević**, *znanstveni suradnik Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Dr. sc. Vesna Bačić-Vrca**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

**Dr. sc. Stela Bulimbašić,** *znanstvena suradnica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen: lipanj 2015.

# Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Independent course (Pathophysiology and Basic Pathology)
Ante Kovačića 1,
10 000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

**PREVALENCE OF NAFLD AMONG PATIENTS SUBMITTED TO ULTRASOUND EXAMINATION**

**Iva Reljić**

## SUMMARY

The liver plays a central role in metabolic homeostasis as well as removing toxins. Liver disease is either asymptomatic or the symptoms are limited. In most cases, liver steatosis is detected during medical screening unrelated to the steatosis. Liver steatosis includes a wide spectrum of conditions characterized by triglyceride accumulation in the cytoplasm of hepatocytes. Two conditions usually linked to steatosis are alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic liver diesease (NAFLD). NAFLD is the common cause of chronic liver disease in the general population. With respect to its potential for progression towards non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, cryptogenic cirrhosis, hepatocellular carcinoma and higher risks of cardiovascular incidents among patients with NAFLD, detection in a timely manner and reliable diagnosis is imperative. The main goals of our research were (1) to assess the prevalence of liver steatosis in our group of subclinical patients who were submitted to ultrasound examination (an indicator of liver steatosis prevalence in the general population of the region monitored by KB Dubrava, a tertiary health institution); (2) to determine the degree of steatosis among patients with fatty liver and (3) to determine the relationship between the patients' body mass index and the degree of steatosis. The analysis included 631 patients. 269 of 631 were men (42,63%) and 362 of 631 women (57,31%), the average age of the patients was: 58±14,5 years. The average age, height, weight and body mass index (BMI) for men were: 57,7±14,8 years; 87,2±14,5 kg; 175,7±7,4 cm; 28,2±4,1 kg/m$^2$, for women: 58,3±14,3 years; 73,1±13,7 kg; 168,6±9,1 cm; 27,4±4,9 kg/m$^2$ . The ultrasound screening revealed that the prevalence of liver steatosis was 48,5%, and degree of steatosis found significantly correlated with body mass index. Fatty liver was found among 76,84% of overweight patients; 74,29% patients with diabetes mellitus type II; 63,51% patients with dyslipidemia and among 63,64% patients with hypertension. These groups are considered to be at high risk of developing steatosis. Fatty liver was detected in 22,86% patients without any component of metabolic syndrome, among 42,86% patients with 1-2 components of metabolic syndrome and among 80,85% patients with 3-4 components. This shows there is a clear correlation between the risk of steatosis development and the number of metabolic syndrome components occurring in patients' anamnesis. The prevalence of liver steatosis is higher among patients over the age of 40. No significant differences in the prevalence of liver steatosis were found with respect to gender. We can conclude that the ultrasound is a useful, common, and non-invasive method for the detection of fatty liver disease and for the estimation of the degree of steatosis, showing a substantial correlation with body mass index.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Thesis includes: 46 pages, 1 figure, 1 table and 34 references. Original is in Croatian language.

Keywords: fatty liver, NAFLD, non-alcoholic steatohepatitis, liver ultrasound, prevalence, epidemiology and patophysiology of NAFLD, metabolic syndrome and NAFLD

Mentor: **Ivica Grgurević, PhD,** *Associate Research Scientist, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Ivica Grgurević, PhD,** *Associate Research Scientist, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

**Vesna Bačić-Vrca, PhD,** *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

**Stela Bulimbašić, PhD,** *Associate Research Scientist, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis was accepted: June 2015.