

Prevalencija steatoze i fibroze jetre kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

Lauš, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:372226>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Karla Lauš

**PREVALENCIJA STEATOZE I FIBROZE
JETRE KOD OBOLJELIH OD ŠEĆERNE
BOLESTI TIP 2**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Karla Lauš

**PREVALENCIJA STEATOZE I FIBROZE
JETRE KOD OBOLJELIH OD ŠEĆERNE
BOLESTI TIP 2**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentorica rada: Izv.prof.dr.sc. Silvija Canecki Varžić, dr.med.

Rad ima 45 listova i 20 tablica.

Predgovor radu

Želim zahvaliti svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Silviji Canecki – Varžić, dr. med. na prihvaćanju mentorstva, pristupačnosti, uloženom vremenu, savjetima i prenesenom znanju, kako tijekom pisanja ovog diplomskog rada, tako i tijekom studiranja.

Zahvaljujem se svim djelatnicima Zavoda za endokrinologiju na poticaju i susretljivosti.

Hvala mojim prijateljima i kolegama na podršci, svim zajedničkim trenucima i lijepim uspomenama.

Posebno hvala mojoj obitelji i Marku na beskrajnoj ljubavi, strpljenju, podršci i ohrabrenju tijekom cijelog mog školovanja.

Hvala što ste vjerovali u mene.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Šećerna bolest	1
1.1.1. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2	1
1.1.2. Epidemiologija šećerne bolesti tipa 2	2
1.1.3. Komplikacije šećerne bolesti	2
1.1.4. Dijagnoza šećerne bolesti	4
1.1.5. Liječenje šećerne bolesti tipa 2	4
1.2. Metabolički posredovana masna bolest jetre	5
1.2.1. Dijagnoza MAFLD-a	5
1.2.2. Liječenje MAFLD-a	6
2. CILJEVI	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode	8
3.3.1. Hepatic steatosis indeks	8
3.3.2. APRI indeks	9
3.3.3. Fib-4 indeks	9
3.3.4. BARD score	9
3.3.5. NAFLD fibrosis score	9
3.4. Statističke metode	10
4. REZULTATI	11
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČAK	32
7. SAŽETAK	33
8. SUMMARY	34
9. LITERATURA	35
10. ŽIVOTOPIS	44

1. UVOD

1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest naziv je za skupinu metaboličkih poremećaja kojima je glavno obilježje hiperglikemija. Nastaje zbog kompleksne interakcije okolišnih i genetskih čimbenika. Ovisno o etiologiji, faktori koji utječu na pojavljivanje hiperglikemije su smanjena sekrecija inzulina, smanjeno iskorištenje glukoze i povećana proizvodnja glukoze. U slučaju neliječene ili loše regulirane hiperglikemije dolazi do oštećenja, te na kraju i zatajenja brojnih organa (1). Američko dijabetološko društvo (ADA, od engl. *American Diabetes Association*) danas šećernu bolest dijeli u četiri skupine:

1. šećerna bolest tipa 1
2. šećerna bolest tipa 2
3. gestacijska šećerna bolest
4. drugi specifični tipovi (2).

Klasifikacija šećerne bolesti bitna je kako bi oboljele osobe mogle dobiti terapiju prilagođenu svom tipu šećerne bolesti, no ponekad je teško osobu smjestiti u jednu kategoriju pa je za liječenje bitnije poznavanje patofiziologije hiperglikemije te ju sukladno tome liječiti (2,3).

1.1.1. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2

Patofiziologiju šećerne bolesti tipa 2 obilježavaju inzulinska rezistencija, poremećaj lučenja inzulina iz β -stanica Langerhansovih otočića, poremećaj metabolizma masti, pretjerana proizvodnja glukoze u jetrenim stanicama te kronična sustavna upala niske aktivnosti (1,4). Kod dijela oboljelih od ovog tipa šećerne bolesti također postoji autoimuno oštećenje β -stanica Langerhansovih otočića te kod tih pojedinaca ranije dođe do potrebe za uvođenjem inzulina u terapiju (5).

Kod razvoja bolesti prvo dolazi do pojave inzulinske rezistencije čija su dva glavna uzroka povećane plazmatske koncentracije slobodnih masnih kiselina i čimbenika tumorske nekroze α (TNF- α). Adipociti osim što otpuštaju SMK, citokine (među kojima najviše TNF- α) i adipokine, privlače makrofage koji također otpuštaju citokine i time podržavaju kroničnu sustavnu upalu niske aktivnosti (1,6,7). SMK i TNF- α uzrokuju poremećaj inzulinskog signalnog puta tako što

dovode do fosforilacije različitih molekula koje u njemu sudjeluju te posljedično uzrokuju inzulinsku rezistenciju (8,9). Inzulinsku rezistenciju stanice gušterače pokušavaju ispraviti pojačanim lučenjem inzulina što dovodi do početne kompenzatorne hiperinzulinemije. Takvo stanje može trajati duži niz godina, te nakon nekog vremena dolazi do gubitka funkcije β -stanica uzrokovane zamorom uslijed dugotrajne i prekomjerne produkcije inzulina te apoptozom β -stanica uzrokovane gluko/lipotoksičnošću (9, 10, 11). Također, apoptozi pridonosi i taloženje amiloida u Langerhansovim otočićima koje je prisutno kod velikog broja oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (12). Kako dolazi do gubitka funkcije β -stanica, postepeno se smanjuje lučenje inzulina te se taj kompenzacijski mehanizam gubi i dolazi do razvoja hiperglikemije (9, 13).

1.1.2. Epidemiologija šećerne bolesti tipa 2

Šećerna bolest poprima razmjere globalne epidemije jer broj oboljelih u svijetu eksponencijalno raste posljednjih desetljeća (1). Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije iz 2021. godine 537 milijuna odraslih u dobi od 20 do 79 godina boluju od šećerne bolesti. Predviđa se da će taj broj narasti na 643 milijuna do 2030. godine i 783 milijuna do 2045. godine. Godišnje zbog šećerne bolesti umre 6.7 milijuna osoba, a troškovi zdravstva vezani uz šećernu bolest na svjetskoj razini iznose 966 milijardi dolara, što je porast od 316 % u zadnjih 15 godina (14). Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2022. bilo 388.213 oboljelih od šećerne bolesti, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj samo 60 % oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih bliže 500.000 (15).

1.1.3. Komplikacije šećerne bolesti

Komplikacije šećerne bolesti tradicionalno su podijeljene na makrovaskularne (koronarna bolest srca, periferna vaskularna bolest i cerebrovaskularna bolest) i mikrovaskularne (dijabetička nefropatija, neuropatija, retinopatija) komplikacije (16). Ostale nevaskularne komplikacije uključuju promjene na koži, infekcije, gubitak sluha i povećan rizik od demencije i oštećenja kognitivne funkcije (1).

Kardiovaskularne bolesti primarni su uzrok smrti kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (17). Na povećan pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti kod oboljelih ne utječu samo hiperglikemija i inzulinska rezistencija već i ostali kardiovaskularni rizici koji su često prisutni uz šećernu bolest tipa 2, kao što su dislipidemija, hipertenzija, pretilost i smanjena fizička aktivnost (1). Zbog toga, kod liječenja kardiovaskularnih komplikacija nije dovoljna samo kontrola glikemije već i liječenje pridruženih rizičnih faktora (18).

Mikrovaskularne komplikacije također su važan uzrok pobola i smanjene kvalitete života kod oboljelih (19). One se obično razvijaju godinama, no mogu se otkriti i u trenutku dijagnoze, posebno kod tipa 2 šećerne bolesti. Kao i kod makrovaskularnih komplikacija, uzrok mikrovaskularnih komplikacija ne leži samo u hiperglikemiji, već velik utjecaj imaju i faktori poput hipertenzije, dislipidemije, pušenja i trajanja šećerne bolesti koji igraju važnu ulogu u razvoju bolesti i njezinom napredovanju (20).

Dijabetička nefropatija je kronična komplikacija šećerne bolesti i vodeći uzrok završnog stadija kronične bubrežne bolesti u svijetu. Glavni rizični faktori za razvoj dijabetičke nefropatije su kronična hiperglikemija i hipertenzija (21). Razvije se u približno 40 % bolesnika nakon 10 godina od postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2. Dugo je asimptomatska, a obilježja su joj perzistentna albuminurija i postupni pad glomerularne filtracije (22). Glavni ciljevi terapije dijabetičke nefropatije su očuvanje bubrežne funkcije, kontrola glikemije i arterijskog tlaka (21).

Dijabetička neuropatija najčešća je komplikacija šećerne bolesti i uzrokuje gubitak senzorne funkcije praćen boli koji najčešće počinje u donjim ekstremitetima (23). Razlikujemo perifernu i autonomnu neuropatiju te ovisno o zahvaćenosti živaca razlikujemo polineuropatiju i mononeuropatiju. Najčešći oblik neuropatije je distalna simetrična senzomotorna polineuropatija i u najvećoj mjeri zahvaća noge, no mogu biti zahvaćeni bilo koji somatski živci. Kod dijabetičke neuropatije važno je pravodobno početi sa terapijskim mjerama koje uključuju kontrolu glikemije, dislipidemije i hipertenzije te izbjegavanje pušenja i korištenje vitamina B u svrhu neuroprotekcije (9, 24).

Dijabetička retinopatija je mikroangiopatija koja dovodi do postepenog gubitka vida kod oboljelih od šećerne bolesti. Vodeći je uzrok sljepoće i poremećaja vida u svijetu (25). Dijabetičku retinopatiju dijelimo na neproliferativnu dijabetičku retinopatiju i na proliferativnu dijabetičku retinopatiju (26). Neproliferativnu dijabetičku retinopatiju čini raniji stadij bolesti i obilježavaju je prisutnost aneurizmi, krvarenja i eksudacije (27). Proliferativna dijabetička retinopatija kasni je stadij bolesti i nastaje kada dođe do rasta novih kapilara, odnosno neovaskularizacije unutar mrežnice. Takve fragilne novonastale krvne žile često krvare u staklasto tijelo te može doći do nastanka fibroze unutar mrežnice i njezine ablacije (28). Temelj liječenja dijabetičke retinopatije je regulacija glikemije, hipertenzije i dislipidemijem. Uz to, danas se još koriste liječenje fotokoagulacijom i anti-VEGF terapija (9, 29).

1.1.4. Dijagnoza šećerne bolesti

Šećerna bolest dijagnosticira se mjerenjem povišene glukoze u plazmi (GUP) ili mjerenjem povišenog glikiranog hemoglobina (HbA1C) u krvi. Prema smjernicama koje je objavila ADA 2024. godine dijagnoza se može postaviti ako je izmjeren GUP-a natašte ≥ 7.0 mmol/L, ako je nakon 2 sata tijekom testa opterećenja glukozom (OGTT, engl. *oral glucose tolerance test*) GUP $\geq 11,1$ mmol/L ili ako je kod osoba koje imaju klasične simptome hiperglikemije (polidipsija, poliurija, polifagija, neobjašnjiv gubitak na težini) slučajno određen GUP $\geq 11,1$ mmol/L (2, 9).

1.1.5. Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Osnovni cilj liječenja šećerne bolesti je kontrola glikemije kako bi se spriječilo napredovanje bolesti i razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija (9). Prema smjernicama iz 2024., ciljna vrijednost HbA1C-a kod oboljelih je < 7 mmol/L. Vrijednosti niže od toga su korisne u slučaju da se mogu postići bez učestalih hipoglikemija i bez većih nuspojava liječenja (30).

Prvu liniju liječenja šećerne bolesti tipa 2 čini promjena životnog stila. Ovdje je bitna edukacija i podrška oboljelima uz uvođenje dijetoterapije i povećanje tjelesne aktivnosti. Pravilna prehrana i tjelesna aktivnost dovode do smanjenja tjelesne težine što smanjuje inzulinsku rezistenciju i poboljšava regulaciju glikemije (31).

U trenutku postavljenja dijagnoze šećerne bolesti počinje se sa farmakološkom terapijom. Metformin spada u lijekove koji primarno smanjuju koncentraciju glukoze u krvi i prvi je lijek izbora u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Ukoliko je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi, odabire se oralni antihiperglikemik u skladu sa potrebama i zdravstvenim stanjem pojedinca. U obzir se trebaju uzeti učinkovitost lijeka, kardiovaskularne bolesti, djelovanje na tjelesnu masu, rizik od hipoglikemije, nuspojave, cijenu i dostupnost lijeka te preferencije oboljele osobe (9, 31).

U slučaju da se ne može postići zadovoljavajuća kontrola glikemije ili da je pri dijagnozi bolesti HbA1C ≥ 10 %, uz oralne antihiperglikemike uvodi se i inzulin (9). Inzulinsku terapiju s vremenom zahtjeva velik broj oboljelih zbog progresivne prirode bolesti i sekundarnog razvoja relativnog manjka inzulina kod dugogodišnje bolesti (1, 9).

1.2. Metabolički posredovana masna bolest jetre

Metabolički posredovana masna bolest jetre (eng. MAFLD, *Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*), prije poznata kao nealkoholna masna bolest jetre (eng. NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*), najčešća je metabolička bolest jetre u svijetu (32). Predstavlja spektar patohistoloških promjena koje mogu gradirati od jednostavnog nakupljanja triglicerida u hepatocitima – steatoze, sve do fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma (1). Istraživanja su pokazala kako šećerna bolest tipa 2 ubrzava progresiju bolesti prema fibrozi te da kod oboljelih od MAFLD-a i šećerne bolesti postoji povećan rizik za razvoj kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularnih poremećaja te mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti koje osim što smanjuju kvalitetu života oboljelih, značajno utječu na povećanje smrtnosti (33, 34). U ranim fazama MAFLD je uglavnom asimptomatska bolest što odgađa dijagnozu i predstavlja rizik za oboljele (32).

1.2.1. Dijagnoza MAFLD-a

Dijagnoza MAFLD-a postavlja se na temelju prisutnosti steatoze u više od 5 % hepatocita s pridruženim metaboličkim poremećajima kao što su pretilost i šećerna bolest tipa 2 te kod osoba uredne tjelesne težine kod kojih su prisutna barem dva rizična čimbenika kao što su hipertenzija, dislipidemija, povišen CRP i HOMA (eng. *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) indeks ili opseg struka ≥ 108 cm za muškarce i ≥ 88 cm za žene (35).

Trenutno je zlatni standard za dijagnozu MAFLD-a i dalje biopsija jetre koja, unatoč svojoj točnosti, predstavlja bolnu, invazivnu pretragu sa rizikom od intraperitonealnog krvarenja. Uz to, kod biopsije jetre imamo uvid u samo jedan mali dio jetrenog parenhima. Zbog toga se sve više istražuju neinvazivne dijagnostičke metode. Jedna od neinvazivnih metoda su biopsy-free scoring sistemi (BFSS, eng. *Biopsy-free scoring systems*) koji koriste biokemijske pokazatelje za izračun rizika postojanja steatoze i fibroze. BFSS su trenutno predmet brojnih istraživanja koja su pokazala kako bi se njihovim korištenjem moglo izbjeći 38 – 80 % biopsija jetre (32). Još jedna od često spominjanih neinvazivnih metoda je i FibroScan, odnosno tranzientna elastografija. Koristi se procjenu čvrstoće jetre i time procjenu stupnja steatoze ili fibroze (36). To je bezbolna i brza metoda, visoke točnosti, no njezino korištenje kod oboljelih sa centralnom pretilosti je ograničeno (37).

1.2.2. Liječenje MAFLD-a

Trenutno nema specifične terapije za liječenje MAFLD-a te se naglasak stavlja na promjenu životnog stila, kontrolu hipertenzije, dislipidemije i glikemije. Posebno korisni u liječenju su se pokazali lijekovi za šećernu bolest kao što su pioglitazon, inhibitori natrij-glukoza kotransportera 2 (SGLT2, od engl. *sodium-glucose transport protein 2*) te agonisti GLP-1 (od engl. *glucagon-like peptid-1*) receptora tako što pomažu pri smanjenju upale, tjelesne težine i samim time inzulinske rezistencije. Unatoč tome što se pokazalo kako korištenje SGLT2 inhibitora kod liječenja MAFLD-a uzrokuje poboljšanje histološkog nalaza i biomarkera steatoze i fibroze slično kao korištenje pioglitazona, trenutno se od lijekova za liječenje šećerne bolesti u smjernicama za liječenje MAFLD-a nalazi samo pioglitazon (38).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

- ispitati prevalenciju steatoze i fibroze jetre kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2
- ispitati povezanost steatoze i fibroze jetre s kliničkim karakteristikama bolesnika te s razvitkom kardiovaskularnih komplikacija

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ustroj studije je presječna studija s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

Ispitanici u ovom istraživanju bili su bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 koji su u jednogodišnjem razdoblju bili hospitalizirani na Zavodu za endokrinologiju, KBC-a Osijek. Očekivana veličina uzorka bila je 100 ispitanika. Isključni kriteriji su bili druga etiologija jetrene bolesti (virusi, toksini, lijekovi) i korištenje lijekova za šećernu bolest koji mogu utjecati na razvoj steatoze i fibroze (SGLT2 inhibitori, pioglitazon, agonisti GLP-1 receptora, inzulin). Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek i Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek.

3.3. Metode

Iz bolničkog informacijskog sustava i medicinske dokumentacije Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek prikupili su se podatci o bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2 koji su u jednogodišnjem razdoblju bili hospitalizirani na Zavodu za endokrinologiju. Prikupljeni podaci bili su upisani u posebno izrađenu tablicu za prikupljanje podataka te su podatci ostali anonimni. Analizirala su se sljedeća obilježja: spol, dob, tjelesna masa, tjelesna visina, opseg struka, indeks tjelesne mase (ITM), duljina trajanja šećerne bolesti, razina glukoze natašte, postotak glikiranog hemoglobina, ureja, kreatinin, bilirubin, kolesterol, lipoprotein visoke gustoće, lipoprotein niske gustoće, trigliceridi, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama-glutamilttransferaza (GGT), alkalna fosfataza, trombociti, inzulin. Procjena razvitka steatoze i fibroze jetre učinila se izračunom Fib-4 score-a, Hepatic steatosis indeksa, BARD score-a, APRI indeksa te NAFLD fibrosis score-a.

3.3.1. Hepatic steatosis indeks

Ovaj indeks procjenjuje postojanje steatoze na temelju ITM-a, AST/ALT omjera, prisutnosti šećerne bolesti tipa 2 i spola. Jednadžba koju smo koristili za računanje glasi ovako: Hepatic steatosis indeks = $8 \cdot \text{AST/ALT} + \text{BMI} + 2$ (ako je ispitanik ženskog spola) + 2 (ako ispitanik boluje od šećerne bolesti tipa 2). Istraživanja su pokazala kako je površina ispod krivulje (AUC, od engl. *Area Under Curve*) ovog indeksa 0,75 što upućuje na to da poprilično dobro odvaja pozitivne od negativnih slučajeva (32).

3.3.2. APRI indeks

Ovaj indeks koristi se za procjenu postojanja naprednog stupnja fibroze kod ispitanika. Jednadžba koju smo koristili za izračun glasi: $APRI \text{ indeks} = (AST/\text{gornja granica za AST}) \cdot (100 / \text{trombociti})$. AUC ovog indeksa iznosi 0,71 što ga također čini poprilično točnim neinvazivnim dijagnostičkim testom, te su istraživanja potvrdila njegovu vrijednost u procjenjivanju naprednog stupnja fibroze (32, 39).

3.3.3. Fib-4 indeks

Ovaj indeks za procjenu prisustva fibroze koristi dob ispitanika, AST, ALT i trombocite. Jednadžba koju smo koristili za računanje glasi: $Fib-4 = (\text{dob} \cdot AST) / (\text{trombociti} \cdot \sqrt{ALT})$. Fib-4 indeks ima AUC od 0,80 do 0,86 što ga čini dobrim neinvazivnim testom za procjenu fibroze (32).

3.3.4. BARD score

BARD score računa se koristeći ITM, prisutnost šećerne bolesti i AST/ALT omjer koji zajedno čine markere metaboličkog sindroma. Koristi se za procjenu naprednog stupnja fibroze i ciroze te mu je AUC 0,76. U kliničkoj praksi i dalje se najviše koristi za isključivanje naprednog stupnja fibroze zbog svoje velike negativne prediktivne vrijednosti od 0,96. Jednadžba kojom ga računamo glasi: $BARD \text{ score} = ITM \geq 28 \text{ (da} = 1, \text{ ne} = 0) + AST/ALT \text{ omjer} \geq 0.8 \text{ (da} = 2, \text{ ne} = 0) + \text{šećerna bolest tipa 2 (da} = 1, \text{ ne} = 0)$ (32, 40).

3.3.5. NAFLD fibrosis score

NAFLD fibrosis score koristi se za procjenu prisustva naprednog stadija fibroze i za izračun koristi dob, hiperglikemiju, IMT, trombocite, albumin i AST/ALT omjer. Jednadžba kojom smo ga izračunali glasi ovako: $NAFLD \text{ fibrosis score} = -1.675 + 0,037 \cdot \text{dob} + 0,094 \cdot ITM + 1.13 \cdot \text{hiperglikemija (da} = 1, \text{ ne} = 0) + 0.99 \cdot (AST/ALT \text{ omjer}) - 0.013 \cdot \text{trombociti} - 0.66 \cdot \text{albumin}$. AUC ovog neinvazivnog testa iznosi 0,77 (32).

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirane varijable su opisane medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kontinuiranim podacima testirane su Mann Whitneyevim U testom. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 142 ispitanika od kojih su 62 (43,7 %) muškarci, a 79 (55,6 %) je žena (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema spolu

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	62 (43,7)
Žene	79 (55,6)

Medijan dobi ispitanika je 59 godina, u rasponu od 21 do 84 godine. Vrijednost indeksa tjelesne mase je medijana $30,9 \text{ kg/m}^2$, u rasponu od $23,8 \text{ kg/m}^2$ do $56,2 \text{ kg/m}^2$. Vrijednosti sistoličkog tlaka kreću se od 90 mmHg do 210 mmHg, a dijastoličkog od 60 mmHg do 120 mmHg (Tablica 2).

Tablica 2. Mjere sredine i raspršenja dobi, tjelesne visine i mase, indeksa tjelesne mase te vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob (godine)	59 (54 - 68)	21 – 84
Opseg struka (cm)	101 (94 – 111)	79,5 – 149
Tjelesna masa (kg)	85 (75,8 – 96,3)	59 – 162
Tjelesna visina (cm)	164 (158 - 172)	146 - 195
ITM* (kg/m^2)	30,9 (28,1 – 34,6)	23,8 – 56,2
Sistolički tlak (mmHg)	135 (120 – 146,6)	90 – 210
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (75 - 90)	60 – 120

*ITM – indeks tjelesne mase

S obzirom na prisutne rizike, najučestalija je hipertenzija kod 97 (75,8 %) ispitanika, s trajanjem medijana 10 godina, u rasponu od godinu dana do 33 godine (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema rizicima

Rizici [n (%)]	
Pušenje	17 (15,6)
Alkohol	13 (11,9)
Hipertenzija	97 (75,8)
Pretilost	82 (57,7)
<hr/>	
Trajanje hipertenzije (godine)	10 (4 - 15,5)
[Medijan (interkvartilni raspon)]	

Novodijagnosticiranu šećernu bolest ima 15 (11 %) ispitanika. Trajanje šećerne bolesti je medijana 8 godina u rasponu od najmanje 0,1 godinu do 33 godine (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanici prema novodijagnosticiranim slučajevima i prema trajanju šećerne bolesti

Novodijagnosticirana šećerna bolest [n (%)]	15 (11)
Trajanje (godine)	8 (4 - 15)
[Medijan (interkvartilni raspon)]	

Terapiju šećerne bolesti ima 113 (85,6 %) ispitanika, i to najučestalije metformin kod 64 (51,6 %) ispitanika, glimepirid kod 54 (43,5 %) ispitanika te dijeta za 42 (33,9 %) ispitanika (Tablica 5).

Tablica 5. Terapija šećerne bolesti

	Broj (%) ispitanika
Terapija šećerne bolesti	113 (85,6)
Vrsta terapije:	
Dijeta	42 (33,9)
Metformin	64 (51,6)
Glimepirid	54 (43,5)
Glikvidon	3 (2,4)
Gliklazid	36 (29)
Repaglinid	6 (4,8)
Sitagliptin	32 (25,8)
Glibenklamid	3 (2,4)
Akarboza	2 (1,6)

Polineuropatija, kao komplikacija šećerne bolesti, bilježi se kod 72 (67,3 %) ispitanika, nefropatija kod 23 (20,9 %), a kod 21 (16,5 %) ispitanika kao komplikacija šećerne bolesti bilježi se cerebrovaskularni inzult (Tablica 6).

Tablica 6. Komplikacije šećerne bolesti

	Broj (%) ispitanika
Komplikacije šećerne bolesti	
Retinopatija	15 (14,4)
Polineuropatija	72 (67,3)
Nefropatija	23 (20,9)
Cerebrovaskularni inzult	21 (16,5)
Akutni infarkt miokarda	9 (7,4)
Angina pektoris	12 (9,9)
Periferna vaskularna bolest	9 (7,3)

Terapiju hiperlipidemije ima 87 (65,9 %) ispitanika, i to najučestalija je terapija atorvastatinom kod 47 (54 %) ispitanika, te simvastatin kod 24 (27,6 %) ispitanika. Terapija hipertenzije je kod 69 (58,5 %) ispitanika ACE inhibitori / ARB, a za 27 (26 %) beta blokatori (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema terapiji hiperlipidemije i hipertenzije

	Broj (%) ispitanika
Terapija hiperlipidemije	87 (65,9)
Vrsta terapije:	
Atorvastatin	47 (54)
Simvastatin	24 (27,6)
Rosuvastatin	5 (5,7)
Fluvastatin	5 (5,7)
Fenofibrat	5 (5,7)
Terapija hipertenzije	
ACE inhibitori* /ARB†	69 (58,5)
Beta blokatori	27 (26)

*angiotenzin konvertirajući enzim (od engl. *angiotensin converting enzyme*),

†antagonisti receptora angiotenzina II (od engl. *angiotensin II receptor blocker*)

Vrijednosti biokemijskih pokazatelja prikazane su u Tablici 8.

Tablica 8. Mjere sredine i raspršenja biokemijskih pokazatelja

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Leukociti ($10^9/L$)	6,7 (5,8 – 8,3)	3,9 – 21,7
Trombociti ($10^9/L$)	211,5 (182,3 – 252,8)	88 – 397
Ca serum (mmol/L)	2,4 (2,3 – 2,4)	2,1 – 2,9
P serum (mmol/L)	1,1 (1 – 1,3)	0,7 – 2,3
Ca urin (mmol/24h)	3,4 (2,2 – 4,9)	0,6 – 12,2
Proteini (g/L)	71,3 (67,8 – 74,3)	62,6 – 82,7
Albumini (g/L)	42,5 (40,7 – 45,2)	29,5 – 49,1
ALP* (U/L)	68 (55 – 83)	32 – 211
CRP [†] (mg/L)	3,1 (1,3 – 5,6)	0,4 – 144,3
Fibrinogen (g/L)	3,7 (3,2 – 4,5)	2,3 – 8,1
PAI-1 [‡] (ng/ml)	3,9 (2,9 – 5,3)	0,5 – 8,6
Kolesterol (mmol/L)	5 (4,3 – 6,1)	2,8 – 16,5
Trigliceridi (mmol/L)	2,1 (1,6 – 2,7)	0,6 – 43,3
HDL [§] (mmol/L)	1,1 (1 – 1,3)	0,5 – 5,7
LDL (mmol/L)	2,9 (2,2 – 3,7)	0,9 – 9,8
HbA1c [¶] (%)	9,8 (7,2 – 11,2)	5,4 – 15,6
Inzulin (pmol/L)	9,9 (7,2 – 15,3)	1,4 – 115,1
C – peptid (nmol/L)	1033 (724 – 1403)	136 – 3016
Ukupni testosteron (nmol/L)	2,1 (1,1 – 11,6)	0,21 – 881
Estradiol (pmol/L)	130 (73,7 – 171)	31 – 1248
SHBG** (nmol/L)	23,4 (15,6 – 33,8)	4,9 – 65,2
DHEAS ^{††} (μ mol/L)	1,9 (1,3 – 4,2)	0,5 – 17
Kortizol (nmol/L)	496,5 (349,5 – 636)	190 – 1413
Klirens kreatinina (ml/s/1,73 m ²)	2 (1,5 – 2,4)	0,6 – 4,2

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
24h albumini (mg/24h)	11,7 (5,9 – 26,8)	0,3 – 1542,8
24h proteini (mg/24h)	132 (95 – 197)	3,3 – 3548
Sedimentacija eritrocita (mm/3.6ks)	18 (9,3 – 28,8)	2 – 116
AST ^{‡‡} (U/l)	20 (17 – 28)	10 – 109
ALT ^{§§} (U/L)	26 (20 – 42)	5 – 163
Kreatinin (µmol/L)	66 (54,8 – 79)	37 – 235
Ureja (mmol/L)	280 (234 – 347)	123 – 586
GUP (mmol/L)	9,8 (7,1 – 13,6)	3,8 – 21,1
TSH ^{¶¶} (ml/Ul)	2,6 (1,7 – 443,3)	0,6 – 989
Bilirubin (µmol/L)	12 (9 – 15)	6 – 32
GGT ^{***} (U/L)	31,5 (20 – 45)	9 – 281

*ALP – alkalna fosfataza, †CRP – C-reaktivni protein, ‡PAI-1 - inhibitor plazminogen aktivatora 1 (od engl. *plasminogen activator inhibitor-1*), §HDL – lipoprotein visoke gustoće (od engl. *high density lipoprotein*), ¶LDL - lipoprotein niske gustoće (od engl. *low density lipoprotein*), ¶HbA1c – glikirani hemoglobin, ** SHBG - hormon koji veže spolne hormone (od engl. *sex hormone binding globuline*), ††DHEAS - dehidroepiandrosteron-sulfat, ‡‡AST – aspartat aminotransferaza, §§ALT – alanin aminotransferaza, ||GUP – glukoza u plazmi, ¶¶TSH – tireostimulirajući hormon, ***GGT – gama-glutamilttransferaza

Procjena razvitka steatoze i fibroze učinjena je izračunom Fib-4 score-a, Hepatic steatosis indeksa, BARD score-a, APRI score-a te NAFLD fibrosis score-a, čije su vrijednosti prikazane u Tablici 9.

Tablica 9. Mjere sredine i raspršenja pokazatelja razvitka steatoze i fibroze

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Fib-4 score	1,2 (0,9 – 1,5)	0,24 – 7
Hepatic steatosis index	42,8 (39,6 – 48,5)	7,8 – 67,9
NAFLD fibrosis score	0,1 (-0,9 – 0,7)	-3,3 – 3,6
BARD score	2 (2 - 4)	1 – 4
APRI score	0,3 (0,2 – 0,4)	0 – 1,6

S obzirom na dobivene vrijednosti steatoza se bilježi kod 78 (54,9 %) ispitanika, a fibroza kod 8 (5,6 %) ispitanika (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema tome imaju li steatozu ili fibrozu

	Broj (%) ispitanika
Steatoza	78 (54,9)
Fibroza	8 (5,6)

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema terapiji šećerne bolesti u odnosu na prisutnost steatoze (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela ispitanika prema terapiji za šećernu bolest u odnosu na prisutnost steatoze

	Broj (%) ispitanika prema steatozi			<i>P</i> *
	Ne (n = 52)	Da (n = 74)	Ukupno (n = 126)	
Terapija šećerne bolesti	46 (88,5)	63 (85,1)	109 (86,5)	0,59
Vrsta terapije:				
Dijeta	18 (37,5)	21 (29,6)	39 (32,8)	0,37
Metformin	26 (54,2)	35 (49,3)	61 (51,3)	0,60
Glimepirid	22 (45,8)	31 (43,7)	53 (44,5)	0,82
Glikvidon	2 (4,2)	1 (1,4)	3 (2,5)	0,56
Gliklazid	16 (33,3)	18 (25,4)	34 (28,6)	0,34
Repaglinid	2 (4,2)	4 (5,6)	6 (5)	> 0,99
Sitagliptin	9 (18,8)	22 (31)	31 (26,1)	0,14
Glibenklamid	1 (2,1)	2 (2,8)	3 (2,5)	> 0,99
Akarboza	0 (0)	2 (2,8)	2 (1,7)	0,52

*Fisherov egzakti test

Ispitanici na simvastatinu su značajnije više oni koji nemaju steatozu (Fisherov egzakti test, $P = 0,03$), dok prema drugoj terapiji hiperlipidemije nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema steatozi (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela ispitanika prema terapiji hiperlipidemije u odnosu na prisutnost steatoze

	Broj (%) ispitanika prema steatozi			P*
	Ne (n = 52)	Da (n = 74)	Ukupno (n = 126)	
Terapija hiperlipidemije	30 (58,8)	52 (69,3)	82 (65,1)	0,22
Vrsta terapije				
Atorvastatin	14 (46,7)	29 (55,8)	43 (52,4)	0,43
Simvastatin	13 (43,3)	11 (21,2)	24 (29,3)	0,03
Rosuvastatin	1 (3,3)	4 (7,7)	5 (6,1)	0,65
Fluvastatin	1 (3,3)	3 (5,8)	4 (4,9)	> 0,99
Fenofibrat	2 (6,7)	3 (5,8)	5 (6,1)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

Nema značajne povezanosti steatoze i cerebrovaskularnog inzulta, akutnog infarkta miokarda, angine pektoris i periferne vaskularne bolesti (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela ispitanika prema kardiovaskularnim bolestima u odnosu na prisutnost steatoze

	Broj (%) ispitanika prema steatozi			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Cerebrovaskularni inzult	9 (17,3)	12 (16,9)	21 (17,1)	0,95
Akutni infarkt miokarda	3 (6)	4 (5,9)	7 (5,9)	> 0,99
Angina pektoris	8 (16,3)	3 (4,4)	11 (9,4)	0,05
Periferna vaskularna bolest	6 (12)	3 (4,3)	9 (7,5)	0,16

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema terapiji šećerne bolesti u odnosu na prisutnost fibroze (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela ispitanika prema terapiji za šećernu bolest u odnosu na prisutnost fibroze

	Broj (%) ispitanika prema fibrozi			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Terapija šećerne bolesti	97 (85,8)	5 (71,4)	102 (85)	0,28
Vrsta terapije				
Dijeta	39 (37,1)	0	39 (34,8)	0,09
Metformin	53 (50,5)	2 (28,6)	55 (49,1)	0,44
Glimepirid	46 (43,8)	2 (28,6)	48 (42,9)	0,70
Glikvidon	2 (1,9)	1 (14,3)	3 (2,7)	0,18
Gliklazid	30 (28,6)	2 (28,6)	32 (28,6)	> 0,99
Repaglinid	6 (5,7)	0	6 (5,4)	> 0,99
Sitagliptin	24 (22,9)	3 (42,9)	27 (24,1)	0,36
Glibenklamid	3 (2,9)	0	3 (2,7)	> 0,99
Akarboza	2 (1,9)	0	2 (1,8)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema kardiovaskularnim bolestima u odnosu na prisutnost fibroze (Tablica 15).

Tablica 15. Raspodjela ispitanika prema kardiovaskularnim bolestima u odnosu na prisutnost fibroze

	Broj (%) ispitanika prema fibrozi			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Cerebrovaskularni inzult	16 (14,7)	3 (37,5)	19 (16,2)	0,12
Akutni infarkt miokarda	8 (7,7)	0	8 (7,1)	> 0,99
Angina pektoris	10 (9,7)	0	10 (9)	> 0,99
Periferna vaskularna bolest	8 (7,5)	0	8 (7)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema terapiji hiperlipidemije u odnosu na

prisutnost fibroze (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela ispitanika prema terapiji hiperlipidemije u odnosu na prisutnost fibroze

	Broj (%) ispitanika prema fibrozi			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Terapija hiperlipidemije	71 (62,8)	4 (57,1)	75 (62,5)	> 0,99
Vrsta terapije				
Atorvastatin	35 (49,3)	3 (75)	38 (50,7)	0,62
Simvastatin	21 (29,6)	1 (25)	22 (29,3)	> 0,99
Rosuvastatin	5 (7)	0	5 (6,7)	> 0,99
Fluvastatin	4 (5,6)	0	4 (5,3)	> 0,99
Fenofibrat	3 (4,2)	1 (25)	4 (5,3)	0,20

*Fisherov egzaktini test

Ispitanici sa steatozom, u odnosu na ispitanike bez steatoze, imaju značajno niže vrijednosti leukocita (Mann Whitney U test, $P = 0,04$), CRP-a (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) te fibrinogena (Mann Whitney U test, $P = 0,01$), a značajno više vrijednosti ALT-a (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) (Tablica 17).

Ispitanici s fibrozom, u odnosu na one koji nemaju fibrozu, imaju značajno više vrijednosti PAI-1 (Mann Whitney U test, $P = 0,03$), AST-a (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), ALT-a (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) te GGT (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), a značajno niže vrijednosti HDL-a (Mann Whitney U test, $P = 0,01$) (Tablica 18).

Tablica 17. Biokemijski pokazatelji u odnosu na prisutnost steatoze

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na steatozu		<i>P</i> *
	Ne	Da	
Leukociti (10 ⁹ /L)	7,1 (6 - 8,7)	6,4 (5,5 - 7,8)	0,04
Trombociti (10 ⁹ /L)	212,5 (190,75 - 262,25)	208 (176,25 - 258)	0,40
Ca serum (mmol/L)	2,4 (2,32 - 2,43)	2,39 (2,31 - 2,44)	0,82
P serum (mmol/L)	1,1 (0,95 - 1,27)	1,08 (0,97 - 1,26)	0,81
Ca urin (mmol/24h)	2,88 (1,42 - 4,11)	3,63 (2,23 - 6,17)	0,06
Proteini (g/L)	72,25 (68,23 - 75,2)	71 (67,78 - 73,7)	0,18
Albumini (g/L)	42,3 (40,05 - 45,05)	42,9 (41,1 - 45,43)	0,49
ALP [†] (U/L)	63 (50 - 82,5)	71 (58 - 83)	0,18
CRP [‡] (mg/L)	4,3 (2 - 9,35)	2 (1,1 - 4,5)	< 0,001
Fibrinogen (g/L)	4 (3,4 - 4,9)	3,45 (3,2 - 4,2)	0,01
PAI-1 [§] (ng/mL)	3,7 (2,7 - 5,2)	4 (2,95 - 5,25)	0,42
Kolesterol (mmol/L)	4,98 (4,27 - 6,19)	5,09 (4,35 - 6,08)	0,74
Trigliceridi (mmol/L)	2,14 (1,61 - 2,67)	2,11 (1,57 - 2,71)	0,97
HDL (mmol/L)	1,15 (0,98 - 1,3)	1,08 (0,97 - 1,3)	0,57
LDL [¶] (mmol/L)	2,99 (2,33 - 3,66)	2,83 (2,2 - 3,73)	0,54
HbA1c ^{**} (%)	9,8 (7,3 - 11)	9,8 (6,98 - 11,2)	0,80
Inzulin (pmol/L)	9,1 (6,98 - 14,88)	10,58 (7,7 - 15,32)	0,66
C - peptid (nmol/L)	1017 (755 - 1433)	1146 (677 - 1408,75)	0,97
Ukupni testosteron (nmol/L)	3,1 (1,01 - 13,27)	2,05 (1,26 - 13,14)	0,91
Estradiol (pmol/L)	143,5 (116,25 - 186,75)	111,5 (72,3 - 165)	0,12
SHBG ^{††} (nmol/L)	21,7 (13,8 - 29,53)	24 (16,1 - 38,1)	0,25
DHEAS ^{‡‡} (μmol/L)	1,72 (1,25 - 4,18)	2,07 (1,36 - 3,66)	0,80
Kortizol (nmol/L)	477 (339 - 648)	496,5 (345,25 - 638,75)	0,70
Klirens kreatinina (ml/s/1,73 m ²)	1,92 (1,42 - 2,33)	2,06 (1,61 - 2,41)	0,35

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na steatozu		P*
	Ne	Da	
24h albumini (mg/24h)	9,2 (6,08 - 27,05)	12,4 (5,8 - 26,1)	0,81
24h proteini (mg/24h)	124 (95 - 186)	132 (93,5 - 199,5)	0,90
Sedimentacija eritrocita (mm/3.6ks)	20,5 (12 - 38,5)	16 (8 - 27,75)	0,09
AST ^{§§} (U/L)	19 (16 - 26,75)	21 (17 - 29)	0,27
ALT (U/L)	23 (17 - 32,5)	31 (22 - 43,5)	< 0,001
Kreatinin (μmol/L)	65,5 (54,25 - 78,75)	66 (55 - 79)	0,97
Ureja (mmol/L)	280 (236,75 - 348,75)	280 (231,25 - 344)	0,70
GUP ^{¶¶} (mmol/L)	10,6 (7,05 - 14,28)	9,15 (6,95 - 13,6)	0,38
TSH ^{***} (ml/UI)	2,42 (1,33 - 134,78)	2,77 (1,93 - 569)	0,25
Bilirubin (μmol/L)	12 (9,5 - 14,5)	12 (9 - 15)	0,80
GGT ^{†††} (U/L)	31 (20 - 43)	33 (22 - 48)	0,59

*Mann Whitney U test, †ALP – alkalna fosfataza, ‡CRP – C-reaktivni protein, §PAI-1 - inhibitor plazminogen aktivatora 1 (od engl. plasminogen activator inhibitor-1), †HDL – lipoprotein visoke gustoće (od engl. high density lipoprotein), †LDL - lipoprotein niske gustoće (od engl. low density lipoprotein), **HbA1c – glikirani hemoglobin, ††SHBG - hormon koji veže spolne hormone (od engl. sex hormone binding globuline), ††DHEAS - dehidroepiandrosteron-sulfat, ††AST – aspartat aminotransferaza, ††ALT – alanin aminotransferaza, ††GUP – glukoza u plazmi, †††TSH – tireostimulirajući hormon, †††GGT – gama-glutamilttransferaza

Tablica 18. Biokemijski pokazatelji u odnosu na prisutnost fibroze

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	s obzirom na fibrozu		
	Ne	Da	
Leukociti (10 ⁹ /L)	6,9 (5,8 - 8,48)	6,5 (5,33 - 8,25)	0,45
Trombociti (10 ⁹ /L)	212,5 (187,25 - 261,5)	167 (150 - 229,25)	0,06
Ca serum (mmol/L)	2,39 (2,31 - 2,43)	2,41 (2,27 - 2,51)	0,62
P serum (mmol/L)	1,09 (0,97 - 1,26)	0,93 (0,81 - 1,17)	0,08
Ca urin (mmol/24h)	3,54 (1,76 - 4,74)	3,33 (2,32 - 5,13)	0,81
Proteini (g/L)	71,6 (67,95 - 74,35)	71,2 (68,93 - 76,48)	0,74
Albumini (g/L)	42,5 (40,75 - 45)	41,7 (34,35 - 47,2)	0,81
ALP [†] (U/L)	68 (55 - 83)	66 (48,5 - 160)	0,84
CRP [‡] (mg/L)	2,9 (1,3 - 5,6)	7,4 (2,3 - 19,85)	0,15
Fibrinogen (g/L)	3,8 (3,3 - 4,6)	3,3 (2,7 - 4)	0,07
PAI-1 [§] (ng/mL)	3,8 (2,85 - 4,95)	6,55 (3,9 - 7,35)	0,03
Kolesterol (mmol/L)	5,11 (4,32 - 6,3)	5,09 (4,73 - 5,96)	0,71
Trigliceridi (mmol/L)	1,97 (1,53 - 2,6)	2,65 (1,98 - 4,53)	0,09
HDL (mmol/L)	1,15 (1 - 1,31)	0,97 (0,8 - 1,08)	0,01
LDL [¶] (mmol/L)	2,87 (2,23 - 3,81)	3,1 (2,47 - 3,78)	0,66
HbA1c ^{**} (%)	9,6 (6,75 - 11,2)	10,1 (7,85 - 11,38)	0,55
Inzulin (pmol/L)	10,45 (7,19 - 15,15)	9,4 (7,13 - 26,74)	0,73
C - peptid (nmol/L)	1033 (689 - 1390)	970,5 (663,75 - 794,1)	0,78
Ukupni testosteron (nmol/L)	3,37 (1,2 - 14,23)	1,04 (0,55 - 25,8)	0,50
Estradiol (pmol/L)	120 (73,7 - 182,5)	87,5 (28,5 - 109,2)	0,36
SHBG ^{††} (nmol/L)	23,5 (16,05 - 38,05)	24,65 (17,48 - 25,95)	0,87
DHEAS ^{‡‡} (μmol/L)	1,9 (1,35 - 3,89)	1,31 (0,92 - 7,49)	0,24
Kortizol (nmol/L)	505 (353 - 659)	430 (287,25 - 364,2)	0,54
Klirens kreatinina (ml/s/1,73 m ²)	1,95 (1,49 - 2,34)	2,02 (1,4 - 2,49)	0,95

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	s obzirom na fibrozu		
	Ne	Da	
24h albumini (mg/24h)	11,8 (5,8 - 28,2)	20,7 (7,68 - 307,63)	0,34
24h proteini (mg/24h)	132 (97 - 201)	142 (94 - 208)	>0,99
Sedimentacija eritrocita (mm/3.6ks)	18 (8,25 - 28,75)	25,5 (15,75 - 61,5)	0,14
AST ^{§§} (U/L)	20 (16 - 27,25)	71 (48,5 - 96,75)	< 0,001
ALT (U/L)	25 (19 - 36,5)	73 (43,75 - 135,25)	< 0,001
Kreatinin (μmol/L)	66 (55,75 - 79)	66 (55,75 - 98,5)	0,59
Ureja (mmol/L)	276 (231,5 - 340)	319 (219 - 389)	0,65
GUP ^{¶¶} (mmol/L)	9,05 (6,5 - 13,83)	10,4 (8,2 - 14,65)	0,48
TSH ^{***} (ml/UI)	2,52 (1,65 - 474)	2,58 (2 - 11,6)	0,99
Bilirubin (μmol/L)	12 (9 - 15)	14,5 (12,5 - 16,5)	0,12
GGT ^{†††} (U/L)	29 (20,5 - 41,5)	153 (61 - 266)	< 0,001

*Mann Whitney U test, †ALP – alkalna fosfataza, ‡CRP – C-reaktivni protein, §PAI-1 - inhibitor plazminogen aktivatora 1 (od engl. plasminogen activator inhibitor-1), †HDL – lipoprotein visoke gustoće (od engl. high density lipoprotein), †LDL - lipoprotein niske gustoće (od engl. low density lipoprotein), **HbA1c – glikirani hemoglobin, ††SHBG - hormon koji veže spolne hormone (od engl. sex hormone binding globuline), ††DHEAS - dehidroepiandrosteron-sulfat, §§AST – aspartat aminotransferaza, ††ALT – alanin aminotransferaza, ††GUP – glukoza u plazmi, ***TSH – tireostimulirajući hormon, †††GGT – gama-glutamiltransferaza

Nema značajne razlike u dobi ispitanika, indeksu tjelesne mase i trajanju šećerne bolesti u odnosu na prisutnost steatoze (Tablica 19.).

Tablica 19. Dob ispitanika, indeks tjelesne mase i trajanje šećerne bolesti u u odnosu na prisutnost steatoze

	Medijan (interkvartilni raspon) prema steatozi		<i>P</i> *
	Ne	Da	
Dob (godine)	61 (53 – 71)	58 (54 – 65)	0,16
ITM (kg/m ²)	31,5 (28,08 – 34,61)	30,5 (27,98 – 34,69)	0,68
Trajanje šećerne bolesti (godine)	9 (5 – 16)	7 (3 – 13)	0,19

*Mann Whitney U test, †ITM – indeks tjelesne mase

Nema značajne razlike u dobi ispitanika, indeksu tjelesne mase i trajanju šećerne bolesti u odnosu na prisutnost fibroze (Tablica 20.).

Tablica 20. Dob ispitanika, indeks tjelesne mase i trajanje šećerne bolesti u odnosu na prisutnost fibroze

	Medijan (interkvartilni raspon) prema fibrozi		<i>P</i> *
	Ne	Da	
Dob (godine)	59 (54 – 69)	58 (51 – 73)	0,74
ITM (kg/m ²)	30,46 (28,1 – 34,5)	33,69 (30,24 – 35,4)	0,20
Trajanje šećerne bolesti (godine)	9 (4 – 15)	5 (0,6 – 13,3)	0,17

*Mann Whitney U test

5. RASPRAVA

Ovo istraživanje provedeno je na 142 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 od kojih su 62 (43,7 %) muškarci i 79 (55,6 %) žene. Medijan dobi ispitanika je 59 godina, što je u skladu s očekivanjima za ovaj tip šećerne bolesti. Unatoč sve češćem dijagnosticiranju tipa 2 kod djece i u mlađoj životnoj dobi (41 - 43), većina istraživanja pokazuje da i dalje najveći broj oboljelih čine osobe srednje i starije životne dobi (44 - 46).

Kod 97 (75,8 %) ispitanika zabilježena je hipertenzija, dok je pretilost zabilježena kod nešto manje ispitanika, njih 82 (57,7 %), no i dalje je značajna. Prema istraživanju provedenom u SAD-u čak polovica američkih državljana boluje od hipertenzije, dok se u populaciji oboljelih od šećerne bolesti taj udio povećava na dvije trećine. Takvi rezultati sukladni su rezultatima ovog istraživanja i nisu iznenađujući obzirom na to da hipertenzija spada u važne rizike za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (47). Iz uske povezanosti pretilosti i razvoja ovog tipa šećerne bolesti proizlazi i da je porast prevalencije pretilosti od značajnog doprinosa i sve većoj prevalenciji šećerne bolesti (48). ADA u svojim stručnim smjernicama za 2024. godinu navodi pretilost kao kroničnu i progresivnu bolest sa brojnim metaboličkim, fizičkim i psihosocijalnim komplikacijama. Jedan od alata koji se koristi pri dijagnozi pretilosti je indeks tjelesne mase (ITM). Kod korištenja ITM-a treba biti oprezan jer on nije jedini faktor koji se kod dijagnoze mora uzeti u obzir jer lako može doći do pogreške u klasifikaciji npr. kod osoba velike mišićne mase. Zato je izuzetno važno pri dijagnozi obratiti pozornost na postotak masnog tkiva, raspored masnog tkiva i cjelokupno zdravlje osobe (2). U ovom istraživanju medijan ITM-a bio je 30,9 kg/m², a raspon je bio od 23,8 kg/m² do 56,2 kg/m². Slične rezultate dobili su u istraživanjima u SAD-u gdje je postotak pretilih u populaciji oboljelih od šećerne bolesti bio 57,7 %, 43,6 % u Kanadi dok je u Australiji 67 % oboljelih imalo prekomjernu tjelesnu težinu ili bilo pretilo (49 - 51).

Mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti znatno pridonose pobolu i smrtnosti, te stvaraju veliki pritisak na zdravstveni sustav. Retinopatija, nefropatija i neuropatija vodeći su uzroci sljepoće, završnog stadija kronične bubrežne bolesti i amputacija donjih ekstremiteta u svijetu (52). Od mikrovaskularnih komplikacija u ovom istraživanju najviše ispitanika imalo je polineuropatiju, njih 72 (67,3 %), njih 23 (20,9 %) imalo je nefropatiju, dok je retinopatiju imalo njih 15 (14,4 %). Takvi rezultati su djelomično u skladu sa drugim istraživanjima gdje je praćena prevalencija mikrovaskularnih komplikacija u sličnoj populaciji. U analizi koju su proveli Sainsbury i sur. navedeno je da u Australiji najčešću mikrovaskularnu komplikaciju također čini

neuropatija, zatim slijede nefropatija i retinopatija (53). Visoku prevalenciju neuropatije (71,5 %) pronašli su i Janghorbani i sur. čije je istraživanje provedeno u Iranu (54). S druge strane, Alnaim i sur. u svome su istraživanju u Saudijskoj Arabiji pronašli kako je nefropatija (80,2 %) najčešća mikrovaskularna komplikacija, zatim retinopatija (32,7 %) i na kraju neuropatija (8,4 %) (55). Takva razlika u prevalenciji komplikacija u različitim istraživanjima i dijelovima svijeta rezultat je kompleksne interakcije genetskih i kulturnih čimbenika, te dostupnosti zdravstvene njege.

Od makrovaskularnih komplikacija pronađenih u ovom istraživanju najčešći je cerebrovaskularni inzult koji je zabilježen kod 21 (16,5 %) ispitanika. INTERSTROKE studija koja je provedena u 22 države pokazala je kako je rizik za nastanak cerebrovaskularnog inzulta 35 % veći kod oboljelih od šećerne bolesti nego kod zdravih pojedinaca. Također, šećerna bolest povezana je sa gorim ishodom, većim stupnjem invalidnosti nakon inzulta i sa većom šansom ponovnog nastanka inzulta (18). To su dokazali i van Wijk i sur. u studiji provedenoj u Danskoj gdje je kod ispitanika koji su već preboljeli cerebrovaskularni inzult ili tranzitornu ishemijsku ataku pronađeno da je rizik za razvoj ponovnog inzulta 2,1 puta veći kod oboljelih od šećerne bolesti u usporedbi sa ispitanicima koji od nje ne boluju (56). U istraživanju koje su proveli Khan i sur. na Floridi prevalencija cerebrovaskularnog inzulta među oboljelima od šećerne bolesti bila je 11,2 %. Zanimljivo je da su u njihovo istraživanje bili uključeni i ispitanici sa predijabetesom među kojima je prevalencija cerebrovaskularnog inzulta bila 7,8 %, što upućuje na to da već i oštećena tolerancija glukoze i oštećena glukoza natašte predstavljaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (57).

Terapiju šećerne bolesti koristi 113 (85,6 %) ispitanika, a najčešći je metformin kod 64 (51,6 %) ispitanika. Takav rezultat je očekivan obzirom na to da je metformin i dalje lijek prvog izbora u liječenju šećerne bolesti zbog svoje učinkovitosti, sigurnosti i relativno niske cijene (58, 59).

Za MAFLD se smatra kako je to jetrena manifestacija metaboličkog sindroma koji je usko povezan sa šećernom bolešću tipa 2, inzulinskom rezistencijom i kardiovaskularnim bolestima te je najčešća kronična jetrena bolest u svijetu (60). Povezanost između steatoze, inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2 tema je brojnih istraživanja i vrlo je važno pravodobno postaviti dijagnozu šećerne bolesti kod oboljelih od MAFLD-a i obrnuto. Istraživanja su pokazala kako ispitanici koji su istovremeno oboljeli od MAFLD-a i šećerne bolesti imaju veću šansu za razvoj komplikacija i brže napredovanje jetrene bolesti (33, 61). Procjena razvitka steatoze i fibroze jetre kod ispitanika u ovom istraživanju učinjena je izračunom Fib-4 score-a, Hepatic steatosis indeksa, BARD score-a, APRI score-a i NAFLD

fibrosis score-a te je prema tim vrijednostima steatoza zabilježena kod 78 (54,9 %) ispitanika, a fibroza kod 8 (5,6 %) ispitanika. Takvi rezultati sukladni su rezultatima drugih istraživanja u tome području. Binet i sur. u svome su istraživanju koristeći Fatty liver indeks (eng. FLI, fatty liver index), Hepatic steatosis indeks, NAFLD ridge score, NAFLD fibrosis score, APRI score, Fib-4 score i VCTE zabilježili MAFLD kod 86,9 % ispitanika, fibrozu kod 11,3 % ispitanika te su 4,2 % ispitanika imala cirozu jetre (61). Slične rezultate dobili su Bergram i sur. u istraživanju provedenom u Švedskoj gdje su koristeći NAFLD ridge score, NAFLD fibrosis score i Fib-4 score procijenili rizik da ispitanik ima steatozu 71 - 97 %, dok je procjena fibroze bila 29 - 65 % (62). Zanimljivo istraživanje proveli su Younossi i sur. koji su prikupili podatke iz 20 država iz cijelog svijeta te donijeli zaključak kako je globalna prevalencija MAFLD-a kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 55 %, sa najvećom prevalencijom zabilježenom u Europi od 68 %, dok je prevalencija u općoj populaciji svijeta 25.2 % (63). Na temelju ovih istraživanja lako se može zaključiti kako je prevalencija MAFLD-a veća među oboljelima od šećerne bolesti tipa 2 nego u općoj populaciji. Uzrok tome je slična patofiziologija koja uključuje inzulinsku rezistenciju, upalu i oksidativni stres te pretilost koja je veliki rizični faktor za razvoj obje bolesti.

U ovom istraživanju nije pronađena značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema tome koriste li terapiju šećerne bolesti u odnosu na prisutnost steatoze i fibroze, no ti rezultati nisu u skladu s drugim istraživanjima na tu temu. Obzirom na poveznice u patofiziologiji i to da inzulinska rezistencija ima važnu ulogu u razvoju MAFLD-a, lijekovi za šećernu bolest se često koriste i u njegovom liječenju (64). Petit i sur. istraživali su učinak liraglutida na liječenje MAFLD-a te su zabilježili značajno smanjenje tjelesne mase, pad HbA1C-a i poboljšanje histološkog nalaza (65). Newsome i sur. su istraživali učinak semaglutida na liječenje steatoze, steatohepatitisa i fibroze te su otkrili kako semaglutid značajno smanjuje razine ALT-a i CRP-a kod pretilih ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2. Također, otkrili su kako semaglutid ima pozitivan utjecaj na smanjenje upale i propadanja stanica kod ispitanika sa steatohepatitisom, no nije uspio značajno poboljšati stupanj fibroze kod ispitanika koji su je već razvili (66). Predmet brojnih istraživanja bili su i SGLT2 inhibitori. Retrospektivna analiza koju su proveli Colosimo i sur. pokazala je značajno poboljšanje biomarkera steatoze i fibroze, što upućuje na poboljšanje obje bolesti (67). To su potvrdili i Kahl i sur. u svome istraživanju gdje su ispitanici koji su koristili empagliflozin 24 tjedna imali značajno bolji histološki nalaz i kontrolu glikemije od ispitanika na placebo (68). Važno je spomenuti i pioglitazon koji je jedini lijek za šećernu bolest koji se nalazi u smjernicama za liječenje MAFLD-a jer je dokazano da već pri manjim dozama značajno utječe na smanjenje steatoze, upale i inzulinske rezistencije kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (69). Razlog što se rezultati našeg istraživanja ne slažu sa ostalim

istraživanjima na istu temu leži u tome što je kod ispitanika u našem istraživanju najčešći lijek za šećernu bolest bio metformin čija učinkovitost i sigurnost kod oboljelih od MAFLD-a nije potpuno jasna. Većina istraživanja učinkovitosti metformina kod oboljelih od MAFLD-a ne pokazuje zadovoljavajuće poboljšanje steatoze i fibroze jetre u usporedbi s drugim lijekovima za šećernu bolest. Također, nakon metformina najčešći lijekovi u ovom istraživanju bili su derivati sulfonilureje koji su se kao i metformin u istraživanjima pokazali kao lošija opcija u liječenju MAFLD-a (70). Neka istraživanja čak ističu kako korištenje derivata sulfonilureje pogoduje napredovanju bolesti prema steatohepatitisu i fibrozi (71).

Prema terapiji hiperlipidemije većinom nema značajnih razlika između ispitanika koji imaju steatozu ili fibrozu i onih koji ju nemaju. Iznimka je simvastatin na kojem je značajno više ispitanika koji nemaju steatozu. Postoje brojna istraživanja koja dokazuju kako je korištenje statina povezano sa smanjenim rizikom za nastanak MAFLD-a, ali i sa smanjenim rizikom za napredovanje bolesti prema fibrozi (72). Slično istraživanje proveli su i Nascimbene i sur. isključivo na ispitanicima sa šećernom bolesti te su došli do istog zaključka kako statini smanjuju rizik od napredovanja MAFLD-a (71).

Nadalje, u ovom istraživanju nije pronađena značajna povezanost steatoze ili fibroze jetre sa razvojem kardiovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, no veliki broj srodnih studija pokazuje suprotno. Prema Gutiérrez-Cuevas i sur. MAFLD povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija tako što povećava inzulinsku rezistenciju, potiče nastanak dislipidemije, te potiče oslobađanje brojnih proaterogenih, prokoagulantnih i proupalnih čimbenika (73). Istraživanje u Republici Koreji koje su proveli Seo i sur. pokazalo je kako su se kod ispitanika koji su bolovali samo od MAFLD-a razvile kardiovaskularne komplikacije neovisno o prisustvu drugih metaboličkih bolesti (74). Pogotovo je zanimljivo istraživanje koje su proveli Simon i sur. 2021. u Švedskoj gdje su pratili ispitanike sa MAFLD-om koji na početku istraživanja nisu imali kardiovaskularne komplikacije 13,6 godina. Na kraju istraživanja zaključili su kako je učestalost velikih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti značajno veća kod oboljelih od MAFLD-a i kako se učestalost povećava napredovanjem bolesti (75).

Od biokemijskih pokazatelja analiziranih u ovom istraživanju zabilježeno je kako ispitanici sa steatozom imaju statistički značajno povišen ALT u usporedbi s ispitanicima bez steatoze, dok su C-reaktivni protein (CRP) i fibrinogen sniženi. Takvi rezultati mogu biti posljedica toga što u ovom istraživanju nije rađen visoko-osjetljivi CRP test. Kod ispitanika s fibrozom uz ALT povišeni su i AST, GGT te inhibitor plazminogen aktivatora 1 (PAI-1, od eng.

plasminogen activator inhibitor-1). Obzirom na to da se ALT, AST i GGT otpuštaju u cirkulaciju prilikom oštećenja jetre i propadanja hepatocita očekivano je da će napretkom bolesti njihove vrijednosti biti visoke. PAI-1, kao pokazatelj upale, puno je osjetljiviji od fibrinogena. Levine i sur. u svome su istraživanju naveli kako je PAI-1, koji ima ulogu u metabolizmu lipida, općenito povišen kod oboljelih od MAFLD-a te kako sve više dokaza upućuje na to da PAI-1 ima ulogu u njegovoj patogenezi. Unatoč tome što sve više istraživanja upućuje na njihovu povezanost, mehanizam kojim su MAFLD i PAI-1 povezani nije u potpunosti jasan i daljnja istraživanja su potrebna (76).

Iako u ovom istraživanju nije pronađena značajna razlika u dobi ispitanika, indeksu tjelesne mase i trajanju šećerne bolesti u odnosu na prisutnost steatoze ili fibroze, postoje istraživanja koja upućuju drugačije. Algahtani i sur. ističu kako za je povezanost MAFLD-a i starije životne dobi odgovorno više faktora. Prvi je taj da s godinama značajno opada sposobnost samoobnavljanja jetre. Nadalje, s godinama se povećava učestalost rizičnih faktora za nastanak MAFLD-a kao što su hipertenzija, šećerna bolest tipa 2, pretilost te dislipidemija zbog čega je važno pratiti stariju populaciju kako bi se postavila pravodobna dijagnoza. Unatoč tome, prevalencija MAFLD-a među starijim ljudima varira (77). U istraživanju koje su Eguchi i sur. proveli u Japanu ukazuju na to da je najveća prevalencija MAFLD-a zapravo u srednjoj životnoj dobi te se nakon toga smanjuje (78). ITM je također zabilježen kao faktor rizika u brojnim studijama od kojih je jedna i ona koju su proveli Wang i sur. gdje su zabilježili kako porastom ITM-a proporcionalno raste i rizik za razvitak MAFLD-a te kako dugotrajne visoke vrijednosti ITM-a predstavljaju poseban rizik za razvoj bolesti (79). Povezanost trajanja šećerne bolesti sa MAFLD-om dokazali su Xinrong i sur. koji u zabilježili kako su rizik za napredovanje bolesti i povećana smrtnost proporcionalni trajanju šećerne bolesti (43).

Ograničenja ovog istraživanja su mali broj ispitanika koji su obrađeni u istoj bolnici tako da ne moraju predstavljati reprezentativan uzorak šire populacije oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Također, kako je ovo presječna studija podatci koje smo prikupili odnose se na kratak vremenski period te unatoč tome što možemo dokazati prevalenciju steatoze i fibroze u tom trenutku, ne možemo znati kako će se ti uvjeti mijenjati s vremenom. Kako u trenutku pisanja ovog rada do sad nije provedeno slično istraživanje na području Republike Hrvatske, bilo bi dobro u budućnosti provesti longitudinalno istraživanje koji bi pratilo oboljele tijekom godina kako bi mogli pratiti napredovanje steatoze i fibroze te zaključiti sa većom sigurnošću utjecaj šećerne bolesti tipa 2 na taj proces.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Procijenjena prevalencija steatoze kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 je 54,9 %
- Procijenjena prevalencija fibroze je nešto manja, no i dalje značajna sa zahvaćenih 5,6 % oboljelih od šećerne bolesti tipa 2
- U ovom istraživanju nije uočena značajna povezanost steatoze i fibroze sa razvitkom kardiovaskularnih komplikacija
- Ispitanici sa steatozom imaju statistički značajno više vrijednosti ALT-a i niže vrijednosti leukocita, CRP-a i fibrinogena
- Ispitanici sa fibrozom imaju statistički značajno više vrijednosti PAI-1, ALT-a, AST-a i GGT-a, dok su im razine HDL-a snižene

7. SAŽETAK

Cilj : Ispitati prevalenciju steatoze i firoze jetre kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, ispitati povezanost steatoze i fibroze s kliničkim karakteristikama bolesnika kao i s razvitkom kardiovaskularnih komplikacija

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima

Ispitanici i metode: Ispitanici u ovom istraživanju bili su bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 koji su u jednogodišnjem razdoblju bili hospitalizirani na Zavodu za endokrinologiju, KBC-a Osijek. Isključni kriterij je bio druga etiologija jetrene bolesti (virusi, toksini, lijekovi).

Rezultati: Od 142 ispitanika kod njih 78 (54,9 %) zabilježena je steatoza, dok je fibroza zabilježena kod 8 (5,6 %). Nije dokazana povezanost steatoze i fibroze sa razvitkom kardiovaskularnih komplikacija te sa indeksom tjelesne mase, dobi i trajanjem šećerne bolesti. Ispitanici sa steatozom pokazuju značajno više vrijednosti ALT-a ($P < 0,001$), a značajno niže vrijednosti leukocita ($P = 0,04$), CRP-a ($P < 0,001$) te fibrinogena ($P = 0,01$). Dok ispitanici sa fibrozom pokazuju značajno više vrijednosti PAI-1 ($P = 0,03$), ALT-a ($P < 0,001$), AST-a ($P < 0,001$) i GGT-a ($P < 0,001$), a značajno niže vrijednosti HDL-a ($P = 0,01$).

Zaključak: Steatoza i fibroza jetre učestale su kod oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Provođenje probira na metabolički posredovanu masnu bolest jetre (MAFLD, engl. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) neinvazivnim dijagnostičkim testovima pomoglo bi otkrivanju bolesti u još reverzibilnoj fazi te smanjilo broj invazivnih procedura, odnosno biopsija.

Ključne riječi: MAFLD, prevalencija, šećerna bolest tipa 2

8. SUMMARY

Objective: To investigate the prevalence of steatosis and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to examine the association of steatosis and fibrosis with clinical characteristics of the patients and with the development of cardiovascular complications.

Study Design: Cross-sectional study with historical data

Subjects and Methods: The subjects in this study were patients with T2DM who were hospitalized in the Department of Endocrinology, Osijek General Hospital, during a one-year period. The exclusion criterion was other etiology of liver disease (viruses, toxins, drugs).

Results: Steatosis was recorded in 78 (54.9%) of the 142 subjects, while fibrosis was recorded in 8 (5.6%). No association was found between steatosis and fibrosis with the development of cardiovascular complications, body mass index, age, and duration of diabetes. Subjects with steatosis showed significantly higher ALT values ($P < 0.001$), and significantly lower leukocyte ($P = 0.04$), CRP ($P < 0.001$), and fibrinogen ($P = 0.01$) values. While subjects with fibrosis showed significantly higher PAI-1 ($P = 0.03$), ALT ($P < 0.001$), AST ($P < 0.001$), and GGT ($P < 0.001$) values, and significantly lower HDL ($P = 0.01$) values.

Conclusion: Steatosis and liver fibrosis are common in patients with T2DM. Screening for metabolically mediated fatty liver disease (MAFLD) with non-invasive diagnostic tests could help detect the disease in its still reversible phase and reduce the number of invasive procedures, i.e. biopsies.

Key-words: MAFLD, prevalence, type 2 diabetes mellitus

9. LITERATURA

1. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 21st ed. New York: McGraw Hill; 2022.
2. ElSayed NA, Grazia Aleppo, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins B, Laya Ekhlaspour, et al. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care [Internet]. 2023 Dec 11;47(Supplement_1):S20–42. Dostupno na adresi: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S20/153954/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2013;37(Supplement_1):S81–90.
4. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes. 2017 Dec 15;66(2):241–55
5. Brooks-Worrell BM, Boyko EJ, Palmer JP. Impact of Islet Autoimmunity on the Progressive β -Cell Functional Decline in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2014 Sep 19;37(12):3286–93.
6. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: from Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes & Metabolism Journal [Internet]. 2021 Dec 30;46(1). Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831809/>
7. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
8. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Cellular Biochemistry. 2017 Jun 22;119(1):105–10.
9. Mihić D, Mirat J, Včev A. Interna medicina. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
10. Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. Current Diabetes Reports. 2019 Aug 9;19(9).
11. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: Fuel Excess and β -Cell Dysfunction. Endocrine Reviews. 2008 May;29(3):351–66.
12. Jurgens CA, Toukatly MN, Fligner CL, Udayasankar J, Subramanian SL, Zraika S, et al. β -Cell Loss and β -Cell Apoptosis in Human Type 2 Diabetes Are Related to Islet

- Amyloid Deposition. *The American Journal of Pathology* [Internet]. 2011 Jun 1;178(6):2632–40.
13. Lupi R, Del Prato S. β -cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. *Diabetes & Metabolism*. 2008 Feb;34:S56–64.
 14. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021* [Internet]. IDF Diabetes Atlas. 2022. Dostupno na adresi: <https://diabetesatlas.org/>. Datum pristupa: 4.5.2024.
 15. Dijabetes [Internet]. www.hzjz.hr. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>. Datum pristupa: 4.5.2024.
 16. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018 Dec 8;14(2):88–98.
 17. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Current Vascular Pharmacology*. 2019 Apr 5;18(2).
 18. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Research International* [Internet]. 2017;2017:1–9. Dostupno na adresi: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/7839101/>. Datum pristupa:29.5.2024.
 19. Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Medicine*. 2023 Oct 6;102(40):e35285–5.
 20. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2021 Sep;50(3):431–55.
 21. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Bellini MI, editor. *BioMed Research International*. 2021 Jul 8;2021:1–17.
 22. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2021 Nov;18(6):147916412110588.
 23. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2019 Jun 13;5(1).

- Dostupno na adresi: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0092-1>. Datum pristupa: 21.6.2024.
24. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism* [Internet]. 2021 Oct 1;123:154867. Dostupno na adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049521001670?casa_token=NtZrd6ocmVQAAAAA:pmfZEJMIyTM0d8jWHck5-n63a4rPJavkngU6rlrv74dBpKJZjH71td2GKMoJeWOjgHKoTX_DQ. Datum pristupa: 21.6.2024.
 25. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Jan 9;13.
 26. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clinical Medicine*. 2022 Mar;22(2):112–6.
 27. Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2015 Sep;42(3):451–64.
 28. Chaudhary S, Zaveri J, Becker N. Proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Disease-a-Month*. 2021 May;67(5):101140.
 29. El Rami H, Barham R, Sun JK, Silva PS. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Seminars in Ophthalmology*. 2016 Oct 4;32(1):67–74.
 30. ElSayed NA, Grazia Aleppo, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins B, Laya Ekhlaspour, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023 Dec 11;47(Supplement_1):S111–25.
 31. ElSayed NA, Grazia Aleppo, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins B, Laya Ekhlaspour, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023 Dec 11;47(Supplement_1):S158–78.
 32. Segura-Azuara N de, Varela-Chinchilla CD, Trinidad-Calderón PA. MAFLD/NAFLD biopsy-free scoring systems for hepatic steatosis, Nash, and fibrosis diagnosis. *Frontiers in Medicine*. 2022 Jan 13;8. doi:10.3389/fmed.2021.774079
 33. Kosmalski M, Śliwińska A, Drzewoski J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or Type 2 Diabetes Mellitus—The Chicken or the Egg Dilemma. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Apr 1;11(4):1097. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/4/1097>. Datum pristupa: 15.6.2024
 34. Kaya E, Yilmaz Y. Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021 Oct 19;10(2):329–38.

35. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2020 Jul 1;73(1):202–9. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278004/>. Datum pristupa: 22.6.2024.
36. Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics* [Internet]. 2020 Nov 1;10(11):940. Dostupno na adresi: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/11/940/htm>. Datum pristupa: 22.6.2024.
37. Amernia B, Moosavy SH, Banookh F, Zoghi G. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterology* [Internet]. 2021 Dec;21(1). Dostupno na adresi: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12876-021-02038-3>. Datum pristupa 22.6.2024.
38. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Feb 26;22(5):2350. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652942/#:~:text=They%20include%20some%20glucose%2Dlowering>. Datum pristupa: 22.6.2024.
39. Marella HK, Yala Kirthi Reddy, Jiang Y, Ganguli S, Pradeep S. B. Podila, Snell PG, et al. Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scoring Systems in African American and White Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2020 Apr 1 [cited 2023 May 26];11(4):e00165–5. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263664/>. Datum pristupa: 21.6.2024.
40. Cichoż-Lach H, Celiński K, Prozorow-Król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Medical Science Monitor* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 8];18(12):CR735–40. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560810/#:~:text=The%20BARD%20score%20was%20composed>. Datum pristupa: 21.6.2024.
41. Haddad JA, Haddad AN. The past decade in type 2 diabetes and future challenges. *Hormones*. 2018 Dec;17(4):451–9.
42. Buttermore E, Campanella V, Priefer R. The increasing trend of Type 2 diabetes in youth: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 2021 Sep 1;15(5):102253. Dostupno na:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402121002733>. Datum pristupa: 4.6.2024.
43. Yang Y, Han K, Tae Seo Sohn, Nam Hoon Kim. Young-onset type 2 diabetes in South Korea: a review of the current status and unmet need. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2021 Sep 1;36(5):1049–58.
 44. Akhtar S, Nasir JA, Ali A, Asghar M, Majeed R, Sarwar A. Prevalence of type-2 diabetes and prediabetes in Malaysia: A systematic review and meta-analysis. Romiti GF, editor. *PLoS One* [Internet]. 2022 Jan 27;17(1):e0263139. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8794132/>. Datum pristupa: 4.6.2024.
 45. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2021 Sep;50(3):337–55.
 46. Khan MA, Hashim MJ, King J, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2020 Mar 10;10(1):107–11.
 47. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2022 Apr;49(2).
 48. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2023 Apr 21;14(1161521). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10161731/>. Datum pristupa: 4.6.2024.
 49. Ogura E. Obesity in hospitalized type 2 diabetes patients: A descriptive study. *Medical Science Monitor*. 2013;19:359–65.
 50. Baillot A, Pelletier C, Dunbar P, Geiss L, Johnson JA, Leiter LA, et al. Profile of adults with type 2 diabetes and uptake of clinical care best practices: Results from the 2011 Survey on Living with Chronic Diseases in Canada – Diabetes component. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014 Jan;103(1):11–9.
 51. Tijs L, Hunter J, Molodysky E. Annual trends in diabetes screening and management in Australia: A secondary analysis of Medicare Benefits Schedule data. *Australian Journal of General Practice*. 2021 Oct 1;50(10):766–72.
 52. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E, et al. The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. *Current Diabetes Reviews*. 2022 May;18(4).

53. Sainsbury E, Shi Y, Flack J, Colagiuri S. The diagnosis and management of diabetes in Australia: Does the “Rule of Halves” apply?. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Dec;170:108524.
54. Mohsen Janghorbani, Rezvanian H, Kachooei A, Ghorbani A, Chitsaz A, Izadi F, et al. Peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus in Isfahan, Iran: prevalence and risk factors. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006 Dec 1;114(6):384–91.
55. Alnaim MM, Alrasheed A, Alkhateeb AA, Aljaafari MM, Alismail A. Prevalence of microvascular complications among patients with type 2 diabetes mellitus who visited diabetes clinics in Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Oct 17];44(2):211–7. Dostupno na: <https://smj.org.sa/content/44/2/211>. Datum pristupa: 10.6.2024.
56. van Wijk I, Kappelle L, van Gijn J, Koudstaal P, Franke C, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *The Lancet*. 2005 Jun;365(9477):2098–104.
57. Khan MM, Roberson S, Reid K, Jordan M, Odoi A. Prevalence and predictors of stroke among individuals with prediabetes and diabetes in Florida. *BMC Public Health*. 2022 Feb 6;22(1).
58. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*. 2020 Sep 8;42(1).
59. Triggle CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism* [Internet]. 2022 Aug 1;133:155223. Dostupno na adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049522001019>. Datum pristupa: 15.6.2024.
60. Boeriu A, Dobru D, Fofiu C. Non-Invasive Diagnostic of NAFLD in Type 2 Diabetes Mellitus and Risk Stratification: Strengths and Limitations. *Life* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2023 Nov 27 [cited 2024 Feb 8];13(12):2262. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38137863> Datum pristupa: 15.6.2024.
61. Binet Q, Loumaye A, Hermans MP, Lanthier N. A Cross-sectional Real-life Study of the Prevalence, Severity, and Determinants of Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Patients. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2023 Jun 30;000(000).

62. Bergram M, Nasr P, Iredahl F, Kechagias S, Rådholm K, Ekstedt M. Low awareness of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes in Swedish Primary Health Care. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021 Oct 7;57(1):60–9.
63. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2019 Oct;71(4):793–801.
64. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022;13:1087260. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36726464/>. Datum pristupa: 19.6.2024.
65. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. The Lira-NAFLD study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Oct 12;jc.2016-2775.
66. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 13;384(12).
67. Colosimo S, Ravaioli F, Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Barbanti FA, et al. Effects of antidiabetic agents on steatosis and fibrosis biomarkers in type 2 diabetes: A real-world data analysis. *Liver International*. 2021 Feb 10;41(4):731–42.
68. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019 Sep 20;43(2):298–305.
69. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, Carli F, Vetrani C, Masulli M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021 Aug;178:108984.
70. Jang H, Kim Y, Lee DH, Joo SK, Koo BK, Lim S, et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA internal medicine* [Internet]. 2024 Feb 12;e238029. Dostupno na adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38345802/>. Datum pristupa: 20.6.2024.

71. Nascimbeni F, Aron-Wisniewsky J, Pais R, Tordjman J, Poitou C, Charlotte F, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterology*. 2016 Mar;3(1):e000075.
72. Lee JI, Lee HW, Lee KS, Lee HS, Park JY. Effects of Statin Use on the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Nested Case-Control Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2021 Jan 1;116(1):116. Dostupno na adresi: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2021/01000/Effects_of_Statin_Use_on_the_Development_and.23.aspx. Datum pristupa: 20.6.2024.
73. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Oct 27;22(21):11629. Dostupno na adresi: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms222111629>. Datum pristupa: 20.6.2024.
74. Seo BS, Roh JH, Lee JH, Lee H, Young Min Kim, Yoon YH, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease revealed after comprehensive control of metabolic risk factors: a nationwide population-based study in Korea. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2021 Mar 12;33(1S):e375–82.
75. Simon TG, Roelstraete B, Hagström H, Sundström J, Ludvigsson JF. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. *Gut* [Internet]. 2022 Sep 1;71(9):1867–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34489307/>
76. Levine JA, Oleaga C, Eren M, Amaral AP, Shang M, Lux E, et al. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia. *Scientific reports*. 2021 Jan 11;11(1).
77. Alqahtani SA, Schattenberg JM. NAFLD in the Elderly. *Clinical Interventions in Aging*. 2021 Sep;Volume 16:1633–49.
78. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *Journal of Gastroenterology*. 2012 Feb 11;47(5):586–95.
79. Wang S, Zhang J, Zhang HL, Zhu GL, Yang YY, Wu SL. [A cohort study on the correlation between body mass index trajectories and new-onset non-alcoholic fatty liver disease]. *PubMed*. 2020 Jul 20;28(7):597–602.

80. Zhang X, Yip TCF, Tse YK, Hui VWK, Li G, Lin H, et al. Duration of type 2 diabetes and liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease: A landmark analysis. *Hepatology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Mar 11];78(6):1816. Dostupno na adresi:
https://journals.lww.com/hep/abstract/2023/12000/duration_of_type_2_diabetes_and_liver_related.19.aspx. Datum pristupa: 21.6.2024.

10. ŽIVOTOPIS**Osobni podatci:**

Ime i prezime: Karla Lauš

Datum rođenja: 22.5.1999.

Obrazovanje:

- 2006. – 2014. Osnovna škola August Šenoa, Osijek
- 2014. – 2018. III. gimnazija Osijek
- 2018. – 2024. Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Izvannastavne aktivnosti:

2023. – 2024. Članica Studentske sekcije za endokrinologiju i dijabetologiju

2023. – 2024. Tajnica Studentske sekcije za endokrinologiju i dijabetologiju

2023. – 2024. Članica Studentske sekcije za anesteziologiju Osijek

2018. – 2024. aktivna članica studentske udruge CroMSIC

2019. – Voditeljica radionica o mentalnom zdravlju u srednjim školama – „Pogled u sebe“

2023. - 18th Croatian Student Summit, CROSS18, poster prezentacija *Diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with pembrolizumab*

2023., 2024. – Koautorica na međunarodnom kongresu translacijske medicine studenata i mladih liječnika „OSCON“ u Osijeku

- *Neurotransmitter modulation by the gut microbiota*

- *Thyroid gut axis – The influence of the intestinal microbiota on thyroid function*

2023. – Volonterka na 27. Danima internista Slavonije i Baranje

2023. – Sudjelovala na tečaju - Croatian Endocrine Society's Postgraduate Course in Obesity

Objavljeni radovi:

Centner H, Lauš K, Schönberger E, Gradinjan Centner M, Bartulić A. KARCINOM GUŠTERAČE – UTJECAJ GENETSKIH I OKOLIŠNIH ČIMBENIKA. Hrana u zdravlju i bolesti [Internet]. 2023 [pristupljeno 22.06.2024.];12(1):16-20. Dostupno na:

<https://hrcak.srce.hr/306280>

Lauš K, Centner H, Schönberger E, Canecki-Varžić S. Diabetes Mellitus and diabetic ketoacidosis associated with pembrolizumab. Liječnički vjesnik [Internet]. 2023 [pristupljeno 22.06.2024.];145(Supp 2):62-62. <https://doi.org/10.26800/LV-145-supl2-CR31>