

Razdioba indeksa fibroze jetre u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u odnosu na preboljenje COVID-19 i ostale parametre

Kelava, Ante Korto

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:456134>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ante Korto Kelava

**RAZDIOBA INDEKSA FIBROZE JETRE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM
BOLEŠĆU TIP 2 U ODNOSU NA PREBOLJENJE COVID-19 I OSTALE
PARAMETRE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021/2022

Mentor:

Doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.

Split, rujan 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ante Korto Kelava

**RAZDIOBA INDEKSA FIBROZE JETRE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM
BOLEŠĆU TIP 2 U ODNOSU NA PREBOLJENJE COVID-19 I OSTALE
PARAMETRE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021/2022

Mentor:

Doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.

Split, rujan 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Šećerna bolest	2
1.1.1 Definicija.....	2
1.1.2 Klasifikacija.....	2
1.1.3 Epidemiologija.....	3
1.1.4 Klinička slika.....	4
1.1.5 Dijagnoza	4
1.1.6 Liječenje	5
1.1.7 Komplikacije	9
1.2 Nealkoholna masna bolest jetre (eng. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> , NAFLD) ...	13
1.2.1 Epidemiologija.....	13
1.2.2 Klasifikacija.....	13
1.2.3. Patogeneza i rizični faktori	14
1.2.4. Klinička slika	15
1.2.5. Dijagnoza.....	15
1.2.5.1. FIB-4 indeks.....	16
1.2.6. Liječenje	17
1.2.6.1. Promjena životnih navika	17
1.2.6.2. Farmakološko liječenje.....	18
1.2.6.3. Barijatrijska kirurgija.....	19
1.3. Povezanost nealkoholne masne bolesti jetre i šećerne bolesti tip 2	19
1.4. SARS-CoV-2 infekcija.....	20
1.4.1. Epidemiologija	20
1.4.2. Klinička slika i komplikacije	20

1.4.3. Dijagnoza.....	21
1.5. Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u bolesnika sa šećernom bolesti	23
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	24
3. ISPITANICI I METODE	26
3.1. Ispitanici i opis istraživanja	27
3.2 Anketni upitnik	27
3.3. Antropometrijski parametri, COVID-19 status i laboratorijski nalazi.....	27
3.4. Statistički postupci	28
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA	42
6. ZAKLJUČCI.....	46
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	48
8. SAŽETAK	59
9. SUMMARY	61
10. ŽIVOTOPIS	64

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Mladenu Krniću na dobroj volji, posvećenom vremenu, stručnom vođenju i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija.

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACE-2 - angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*)

ADA - Američko udruženje za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*)

ALT - alanin aminotransferaza

ARDS - akutni respiratorni distress sindrom (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

AST - aspartat aminotransferaza

COVID-19 - koronavirusna bolest - 2019 (engl. *coronavirus disease - 2019*)

CRP - C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*)

DIK - diseminirana intravaskularna koagulacija

DKA - dijabetička ketoacidoza

DM - šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*)

FIB-4 - faktor fibroze jetre

HbA1C - glikozilirani hemoglobin (engl. *glycated hemoglobin*)

JIL - jedinica intenzivnog liječenja

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

KVB - kardio-vaskularna bolest

NAFLD - nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*)

NASH - nealkoholni steatohepatitis

OGTT - oralni test opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*)

PCR - lančana reakcija polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*)

SARS-CoV2 - teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SE - sedimentacija eritrocita

T1DM - šećerna bolest tip 1 (engl. *diabetes mellitus type 1*)

T2DM - šećerna bolest tip 2 (engl. *diabetes mellitus type 2*)

1.UVOD

1.1 Šećerna bolest

1.1.1 Definicija

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus* - DM) je termin kojim se opisuje heterogeni poremećaj u kojemu je glavni nalaz kronična hiperglikemija. Glavni uzroci dijabetesa su poremećena sekrecija inzulina, poremećeno djelovanje inzulina na ciljne stanice, ili pak oboje. Kronična hiperglikemija kod dijabetesa je povezana sa dugoročnim štetnim posljedicama na više organskih sustava, a pogotovo na krvne žile, srce, bubrege, oči i živce (1).

1.1.2 Klasifikacija

Dijabetes tipa 1 (T1DM) ima 5-10% svih osoba sa šećernom bolešću. Ranije se nazivao još i „juvenilni“ tip jer se uglavnom javlja u ranijoj životnoj dobi, ali može se javiti u svim dobnim skupinama. Uzrokovan je stanično posredovanom autoimunom destrukcijom β -stanica koja najčešće dovodi do potpunog nedostatka inzulina u organizmu. Markeri autoimune destrukcije β -stanica su protutijela: protutijela na inzulini, protutijela na dekarboksilazu glutamične kiseline (engl. *glutamic acid decarboxylase* (GAD)), protutijela na tirozin fosfataze IA-2 i IA-2 β . Barem jedno od protutijela je prisutno u 85-90% pacijenata. Također postoji snažna povezanost s HLA-antigenima i to sa DQA i DQB te DRB genima. Aleli DR/DQ mogu biti ili predisponirajući ili protektivni. Proces propadanja β -stanica gušterače može biti izrazito brz (češće u djece i mlađih) te sporijeg tijeka (češće u odraslih). Neki pacijenti (najčešće djeca) se mogu prezentirati ketoacidozom kao prvim simptomom bolesti. Kod drugih pacijenata tijekom bolesti može biti polagan, s blagim nezamjetnim simptomima, sve dok neki stresni pokretač ili infekcija ne ubrzaju pojavu teške hiperglikemije zbog naglog propadanja β -stanica gušterače. Uz gensku podlogu, postoji povezanost i s okolišnim faktorima koji su još nedovoljno istraženi. Pacijenti su rijetko pretili kod ovog tipa dijabetesa, ali sama pretilost ne isključuje dijagnozu. S obzirom da je riječ o autoimunoj bolesti, ti pacijenti su također skloniji drugim autoimunim bolestima kao što su Gravesova bolest, Hashimotov tiroiditis, Addisonova bolest, vitiligo, celijakija, autoimuni hepatitis, mijastenija gravis te perniciozna anemija (2,3).

Dijabetes tipa 2 (T2DM) se javlja u 90-95% svih osoba sa šećernom bolešću. Prijašnji naziv mu je bio inzulini-neovisni tip ili dijabetes odraslih. Karakteriziran je rezistencijom na inzulini i uglavnom relativnim manjkom inzulina. Većina pacijenata su pretili, a i sama pretilost dovodi do inzulinske rezistencije. Sama bolest često prolazi godinama ne-dijagnosticirana zbog

izostanka simptoma ili blagih simptoma koje pacijent ne prepoznaje. Kod ovog tipa dijabetesa izražen je veliki rizik za makrovaskularna oštećenja, dok su za tip 1 karakterističnija mikrovaskularna. Povećan rizik za razvoj ove bolesti je povezan s dobi, pretilosti i manjkom fizičke aktivnosti. Postoji značajna genska povezanost ali je kompleksna i nedovoljno istražena (4).

Gestacijski dijabetes (GDM) je dijabetes koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. Dolazi do poremećene tolerancije glukoze te bolest ima nepovoljan utjecaj na trudnoću, a kasnije i na majku i na dijete. Placentalno lučenje dijabetogenih hormona, kao što su hormon rasta, kortikotropin oslobađajući hormon, placentalni laktogen i progesteron, dovodi do povećanja inzulinske rezistencije. Nemogućnost prevladavanja inzulinske rezistencije u trudnoći unatoč hiperplaziji β -stanica dovodi do GDM. GDM nosi povećane rizike za majku i novorođenče uključujući preeklampsiju, porođajnu težinu preko 4000 grama i distociju ramena (5).

Ostali posebni tipovi šećerne bolesti imaju razne uzroke hiperglikemije, od genskih poremećaja β -stanica, genskih poremećaja djelovanja inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače, pa sve do šećernih bolesti uzrokovanih kemijskim agensima, infekcijom ili lijekovima (6).

1.1.3 Epidemiologija

U svijetu se bilježi porast učestalosti šećerne bolesti. Prema procjenama, 2014. godine od šećerne je bolesti bolovalo 387 milijuna ljudi, a smatra se da će do 2035. godine bolovati 592 milijuna ljudi. Uz visoku učestalost i broj osoba s dijagnosticiranom bolešću postoji i promjena zahvaćanja svjetske populacije. Prije se dijabetes smatrao bolešću visoko razvijenih zemalja, ali danas 2/3 osoba s dijabetesom živi u zemljama u razvoju (najviše Indija i Kina). Promjena trenda učestalosti DM se pripisuje povećanoj životnoj dobi, povećanoj prevalenciji pretilosti, sjedilačkom načinu života, nedostatku fizičke aktivnosti te starenju stanovništva. Sam dijabetes je višezročna bolest stoga se pod utjecajem okolišnih čimbenika bolest ispoljava kod osoba s genskim predispozicijama (7).

U Republici Hrvatskoj, u 2014. godini je sveukupno registrirano 260.092 osoba oboljelih od šećerne bolesti. Kada se tome pridoda i broj nedijagnosticiranih slučajeva DM, dolazi se do brojke od preko 400.000 oboljelih osoba. To je, kao i drugdje, najčešće T2DM, s

udjelom od oko 92%. Uz visoku učestalost, DM je visoko i na ljestvici po smrtnosti te je u 2014. bio na 7. mjestu vodećih uzroka smrti u RH (8).

1.1.4 Klinička slika

Simptomi šećerne bolesti uglavnom su posljedica hiperglikemije. Najčešće se javljaju učestalo mokrenje (poliurija), pojačano žeđanje (polidipsija) i pojačana glad (polifagija). Poliurija nastaje zbog osmotske diureze, koja dovodi do gubitka tekućine i posljedične polidipsije. Ako se manjak tekućine ne nadomjesti, može nastati dehidracija (ponekad i teška) i rezultirati malaksalošću, slabošću ili promjenama stanja svijesti. Polifagija uglavnom nastaje zbog staničnog gladovanja - stanice ne pretvaraju glukozu u energiju pa signaliziraju da je potrebno unijeti još energije u organizam (9). Ovakvu kliničku sliku češće nalazimo kod T1DM zbog apsolutnog manjka inzulina i naglog razvoja hiperglikemije (10). Bolesnici s T1DM se najčešće po prvi put prezentiraju sa simptomatskom hiperglikemijom ili s dijabetičkom ketoacidozom. S druge strane, bolesnici s T2DM se, najčešće, slučajno otkrivaju pri laboratorijskoj obradi zbog drugih bolesti ili pri rutinskim i sistematskim pregledima, premda i oni mogu pokazivati znakove simptomatske hiperglikemije.

Naglo mršavljenje, mučnina i povraćanje, progresivni umor i nemir, smanjena otpornost organizma na infekcije, kao i bolovi u različitim dijelovima tijela također mogu biti znakovi dijabetesa i i upućivati na dijagnozu još neotkrivene šećerne bolesti (10,11).

1.1.5 Dijagnoza

Zbog sporog razvoja simptoma, T2DM se nerijetko dijagnosticira vrlo kasno, tj. kada su već nastupile komplikacije. Dijabetesu prethodi predijabetes kojeg karakterizira asimptomatski period u kojem je poremećena tolerancija glukoze ili oštećena glukoza natašte. Prema ADA smjernicama za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti najvažnija su tri parametra: koncentracija glukoze natašte, vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c) i koncentracija glukoze u oralnom testu opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test* - OGTT). HbA1c nastaje neenzimskim vezanjem glukoze za molekulu hemoglobina u eritocitu. Glikacija je razmjerna koncentraciji glukoze u krvi, a udio HbA1c daje podatak o prosječnoj razini glukoze posljednjih 8 do 12 tjedana. Osim za postavljanje dijagnoze, vrijednosti HbA1c važne su i kod praćenja regulacije glikemije. Glukoza se mjeri ujutro natašte, nakon što bolesnik

najmanje 8 sati ništa nije jeo ni pio, osim vode. OGTT se izvodi ujutro, također nakon najmanje 8 sati gladovanja. Ispitaniku se mjeri koncentracija glukoze u krvi prije, i dva sata nakon konzumacije 75 g glukoze per os (6,12).

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti i predijabetesa prema ADA-i

	Normalno	Poremećena tolerancija glukoze- predijabetes	Šećerna bolest
HbA1c ^a (%)	<5,7	5,7-6,4	≥6,5
GUP ^b na tašte (mmol/L)	<5,6	5,6-6,9	≥7,0
OGTT ^c (mmol/L)	<7,8	7,8-11,1	≥11,1

Preuzeto i prilagođeno prema: *American Diabetes Association. Diagnosis [Internet]. Arlington: American Diabetes Association; 2022. [citirano.]. Dostupno na: <https://www.diabetes.org/a1c/diagnosis>*

Vrijednosti navedene u tablici odnose se na koncentracije u venskoj plazmi

^a glikirani hemoglobin od engl. glycated hemoglobin

^b glukoza u plazmi natašte

^c oralni test opterećenja sa 75 g glukoze od engl. oral glucose tolerance test

1.1.6 Liječenje

Pristup liječenju šećerne bolesti je multidisciplinarnan, a sastoji se od obuke bolesnika, odgovarajuće ishrane, tjelesne aktivnosti te medikamentozne terapije. Za liječenje šećerne bolesti tipa 1 potrebna je primjena inzulina, najčešće od trenutka postavljanja dijagnoze.

Liječenje šećerne bolesti tipa 2 je izazovno zbog velikog broja mogućih kombinacija lijekova i izrazite potrebe za individualiziranjem liječenja. Trenutačno se ne može u potpunosti izliječiti DMT2, ali se glikemija može kontrolirati farmakološkom terapijom. Nadalje, pouzdana kontrola glikemije nije jedini cilj pravilnog liječenja šećerne bolesti, već treba težiti i drugim važnim ciljevima kao što su smanjenje tjelesne težine, kontrola tlaka i lipida čime se u cjelini postiže prevencija ili ublažavanje i odgađanje mikro i makro-vaskularnih oštećenja. Postoji mnogo antidijabetika koji putem različitih mehanizama ostvaruju svoje učinke. Peroralni antidijabetici koji se koriste za liječenje šećerne bolesti tipa 2, prema mehanizmu

djelovanja mogu se „u grubo“ podijeliti u dvije velike skupine: lijekovi koji potiču lučenje inzulina ili β -citotropni i lijekovi koji ne potiču lučenje inzulina ili ne β -citotropni, koji antihiperглиkemijski učinak postižu drugim mehanizmima (13). U β -citotropne lijekove u užem smislu spadaju derivati sulfonilureje i glinidi, dok se u širem smislu i lijekovi temeljeni na inkretinima mogu uvrstiti u one koji potiču izlučivanje inzulina.

Metformin je predstavnik bigvanida i prva linija u liječenju DMT2. Osim što smanjuje razinu glukoze smanjenjem glukoneogeneze, ima učinak i na osjetljivost na inzulin s višestrukim djelovanjem na tkiva kao što su jetra, skeletni mišići, endotel, masno tkivo i jajnici. Metformin ima nekoliko čestih nuspojava (najčešće blagih), kao što su: gubitak teka, mučnina, nadutost, proljev te metalan okus u ustima. Najteža nuspojava je laktična acidoza, ali je rijetka. Ako se monoterapijom ne postignu terapijski ciljevi (najčešće, razina HbA1c niža od 7,0 %) obično se dodaje drugi lijek, a nerijetko se koriste kombinacije od 3, 4 pa i više antidijabetika (6).

Derivati sulfonilureje su klasa antidijabetika koji snižavaju šećer u krvi kao rezultat povećanog oslobađanja inzulina iz gušterače. Mogu se koristiti sami ili u kombinaciji s metforminom, tiazolidindionima ili drugim antidijabeticima. Sulfonilureje su derivati sulfonamida, ali nemaju antibakterijsko djelovanje. Kao što je rečeno, snižavaju razinu glukoze u krvi stimulirajući oslobađanje inzulina iz gušterače, ali kroničan učinak na glukozu u krvi je zapravo puno kompleksniji jer sulfonilureja djelovanjem i izvan gušterače utječe na glukozu u krvi, smanjujući jetreni klirens inzulina ili povećavajući osjetljivost na inzulin. Predstavnici ove skupine su gliklazid, glimepirid, glikvidon ili stariji glibenklamid. Derivati sulfonilureje su povezani s rijetkim slučajevima oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima, a najčešća nuspojava je hipoglikemija (14).

Meglitinidi su antidijabetici koji povećavaju sekreciju inzulina u β -stanicama gušterače na sličan način kao i derivati sulfonilureje, djelovanjem na iste kalijeve kanale. Predstavnici su repaglinid, nateglinid i mitiglinid. Ne sadrže sumpor kao derivati sulfonilureje pa služe kao alternativna terapija za osobe s šećernom bolesti tipa 2 koje su alergične na sumpor. Mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antidijabeticima s ciljem smanjenja postprandijalne hiperglikemije (14).

Tiazolidindioni su obitelj lijekova za dijabetes tipa 2 čije se djelovanje zasniva na povećanoj osjetljivosti na inzulin kroz jedinstveni mehanizam uključivanja takozvanog gama receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma, PPAR- γ . Vezanje liganda na PPAR- γ receptor aktivira niz gena koji su uključeni u metabolizam glukoze i masnih kiselina, a ukupni učinak je povećanje učinka inzulina. Tiazolidindioni su povezani s određenim nuspojavama kao

što su zadržavanje tekućine (time povećavaju rizik od zatajenja srca) i povećan rizik za prijelome kostiju (14,15).

Alfa glukozidaza je intestinalni enzim odgovoran za hidrolizu disaharida, što je neophodno za apsorpciju škroba, dekstrina i disaharida. Inhibicija ovog enzima uzrokuje malapsorpciju i usporavanje apsorpcije ugljikohidrata te smanjuje postprandijalni porast glukoze u krvi pa su u tu svrhu razvijeni inhibitori alfa-glukozidaze. Ova skupina antidijabetika također povećava oslobađanje GLP-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*) što doprinosi njihovom učinku na smanjenje glukoze u krvi. Najpoznatiji predstavnici ove skupine su akarboza i miglitol. Akarboza je modificirani bakterijski enzim koji se ne apsorbira znatno, a miglitol je sintetski pseudo-polisaharid koji se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Oba lijeka se uzimaju uz obrok (s prvim zalogajem) i uzrokuju malapsorpciju ugljikohidrata. Uobičajene nuspojave su nadutost, nelagoda u trbuhu te proljev (14,16).

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze (DPP-4) su obitelj antidijabetika koji pojačavaju djelovanje endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP (engl. *gastric inhibitory polypeptide*). Povećane razine GLP-1 u cirkulaciji povećavaju lučenje inzulina u gušterači, smanjuju koncentraciju glukagona te poboljšavaju kontrolu glikemije u osoba sa šećernom bolešću tipa 2. Pojava hipoglikemije je rijetka jer je mehanizam djelovanja ovisan o koncentraciji glukoze u krvi (14,17).

Agonisti GLP-1 receptora imaju mehanizam djelovanja sličan kao i endogeni inkretin GLP-1, a glavni je pojačavanje lučenja inzulina iz gušterače ovisno o glukozi. GLP-1 ima kratki poluvijek u plazmi (manje od 2 minute) te se vrlo brzo inaktivira endopeptidazama. Stoga su razvijeni sintetski agonisti GLP-1 receptora otporni na djelovanje DPP4. Mogu se podijeliti na kratkodjelujuće i dugodjelujuće. Kratkodjelujući agonisti GLP-1 receptora (kao što su eksenatid i liksisenatid) imaju kraći poluvijek eliminacije, a primijenjuju se jedan sat prije obroka. Dugodjelujući agonisti GLP-1 receptora (kao što su semaglutid i albiglutid) imaju duži poluvijek eliminacije, u rasponu od oko 12 sati do nekoliko dana, a primjenjuju se neovisno o obroku. Svi potiču lučenje inzulina i smanjuju razinu glukagona, čime se prvenstveno smanjuje glukoza u plazmi natašte (18, 19). Postoji i značajan utjecaj na smanjenje tjelesne mase, gdje veći učinak imaju dugodjelujući agonisti. Također postoji doprinos kardiovaskularnom sustavu zbog snižavanja arterijskog tlaka i poboljšanja lipidnog profila. Za razliku od DPP4 inhibitora koji postižu povećanje koncentracije inkretina na fiziološke razine, ovi lijekovi djeluju u suprafiziološkim koncentracijama što im omogućuje znatno snažniji učinak (14).

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose cotransporter 2* – SGLT2) su antidijabetici koji djeluju tako da inhibiraju reapsorpciju glukoze u proksimalnom

bubrežnom tubulu, što rezultira gubitkom glukoze u urinu i smanjenjem glukoze u serumu. Prekomjerni gubitak glukoze uzrokuje gubitak kalorija, smanjenje glukoze u serumu i blagu osmotsku diurezu. Inhibitori SGLT2 također uzrokuju nezanemarivi gubitak težine i blagi pad krvnog tlaka, što oboje pridonosi njihovom blagotvornom učinku. Također se pokazalo da empagliflozin i dapagliflozin smanjuju smrtnost u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i kardiovaskularnim bolestima. Nuspojave, kao posljedica povećane razine glukoze u urinu su mokraćne infekcije te polakisurija i poliurija. Najteža, ali rijetka komplikacija je dijabetička ketoacidoza koja se javlja u inzulinopeničnih bolesnika (20,21).

Zbog progresivne prirode šećerne bolesti tipa 2, manji dio pacijenata s DM2 treba ipak započeti terapiju inzulinom da se postignu ciljne vrijednosti glukoze u krvi, dok oko 40% bolesnika u kasnijim fazama bolesti treba inzulinsku terapiju (15). Inzulin je najpotentniji lijek u snižavanju razine glukoze u krvi, ali je povezan s nuspojavama kao što su debljanje i hipoglikemija (16). Inzulinski pripravci se prema trajanju djelovanja mogu podijeliti na kratkodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće i inzuline s bifazičnim djelovanjem. *Kratkodjelujući inzulini* se koriste za osiguravanje prandijalnog nadomjestka inzulina. Ova skupina se dijeli na humane pripravke (sekvencijom aminokiselina identične humanom inzulinu) i inzulinske analoge (s izmijenjenom sekvencom aminokiselina i/ili dodatkom pobočnih lanaca), kao što su inzulin lispro, inzulin glulizin i inzulin aspart. Humani brzodjelujući inzulini imaju dulje vrijeme apsorpcije, a ukupno vrijeme iznosi 7-8 sati. Kod brzodjelujućih inzulinskih analoga se promjenom redoslijeda aminokiselina postiglo da ne dolazi do agregacije inzulina u otopini pa je početak nastupa brži, a djelovanje kraće. Učinak je rijetko duži od 5 sati, što smanjuje rizik od kasne hipoglikemije. Njihova primjena je moguća i putem inzulinske pumpe koja omogućava kontinuiranu supkutanu primjenu inzulina. *Srednjedugodjelujući i dugodjelujući inzulini* se koriste kao *bazalni inzulin*, osiguravajući kontinuirani nadomjestak inzulina tijekom relativno dugog vremenskog perioda. Primjenjuju se jednom ili dvaput dnevno. Predstavnici su inzulin glargin i inzulin detemir te, stariji NPH inzulin. U odnosu na inzuline srednjedugog djelovanja, dugodjelujući imaju veću sigurnost zbog smanjenog rizika od noćnih hipoglikemija. Oralnoj terapiji se može dodati samo bazalni inzulin što tvori tzv. BOT (engl. *basal insulin supported oral therapy*). Neki pacijenti mogu nastaviti napredovati u stadij bolesti kada je potrebno dodatno intenzivirati liječenje, pa se uz bazalni inzulin uvodi i jedan ili više bolusnih inzulinskih pripravaka (15). *Inzulini s bifazičnim djelovanjem* su dostupni gotovi pripravci inzulina koji sadrže i bazalnu i bolusnu komponentu (predmiješani inzulini), nudeći pacijentima jednostavnije korištenje i manji broj uboda

injekcija. Izbor inzulinskih pripravaka unutar svake skupine se temelji na učinkovitosti, riziku od hipoglikemije, sklonosti debljanju, jednostavnosti korištenja i cijeni (17).

1.1.7 Komplikacije

Komplikacije šećerne bolesti se dijele na akutne i kronične. Akutne komplikacije su hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza, laktacidoza i hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje. Kronične komplikacije su uzrokovane dugotrajnom hiperglikemijom koja je dovela do ireverzibilnih oštećenja više organskih sustava.

Hipoglikemija je vrlo česta i potencijalno opasna komplikacija šećerne bolesti, a predstavlja niske koncentracije glukoze. Teško je odrediti razinu glukoze u krvi pri kojoj se javlja hipoglikemija zbog individualnih razlika među bolesnicima, ali se alarmnim smatraju vrijednosti glukoze ispod 3,9 mmol/L. Rizični faktori su terapija inzulinom i derivatima sulfonilureje, preskakanje obroka i intenzivna tjelesna aktivnost. Simptomi hipoglikemije započinju drhtavicom, vrtoglavicom, slabosti, razdražljivošću i glavoboljom, a perzistiranjem hipoglikemije može doći i do nastanka konvulzija i gubitka svijesti (18).

Dijabetička ketoacidoza (DKA) se razvija u uvjetima stresnim za organizam, kao što su infekcije i traume, jer dolazi do porasta hormona koji imaju učinak suprotan inzulinu. U tom stanju su razine inzulina smanjene, a povećana je razina glukagona što dovodi do nastanka hiperglikemije (19). Nastaje poliurija, a budući da DKA također vodi do mučnine i povraćanja povezanih s daljnim gubitkom tekućine, može nastati hipovolemija. Hipovolemija opet pogoršava hiperglikemiju jer stimulira izlučivanje glukagona i uzrokuje smanjenje bubrežnog klirensa glukoze. Hiperosmolarnost u DKA može uzrokovati komu kod nekih pacijenata jer dovodi do gubitka unutarstanične tekućine u mozgu. Kombinacija inzulinopenije i porasta drugih hormona povezanih sa stresom kao što su katekolamini, dovodi do prekomjerne lipolize i oslobađanja slobodnih masnih kiselina. Kod hiperglukagonemije, jetreni metabolizam je pomaknut prema ketogenezi, pri čemu su glavna ketonska tijela organske kiseline, aceto-acetat i β -hidroksibutirat. Ketonska tijela uzrokuju metaboličku acidozu s povećanim anionskim zjapom. Acidoza potiče Kussmaulovo disanje, a aceton koji je prisutan u malim količinama uzrokuje karakterističan dah voćnog mirisa. Još jedan simptom koji ukazuje na DKA je bol u trbuhu (20,21).

Laktacidoza je metabolička acidoza s velikim anionskim zjapom koju karakterizira razina laktata u serumu >5 mmol/L (4 mEq/L). Uzrokuje ju pojačani anaerobni metabolizam

glukoze i posljedično nakupljanje laktata u krvotoku. Laktacidoza nije komplikacija specifična za osobe sa šećernom bolesti; pokreću je precipitirajući čimbenici i najčešće se nespecifično viđa u bolesnika sa šokom. Laktacidoza povezana s metforminom specifičnija je za dijabetes, s procijenjenom incidencijom od 4,3 slučaja na 100 000 ljudi u godini kod bolesnika liječenih metforminom. Laktacidoza je rjeđa od ostalih komplikacija u bolesnika s dijabetesom koje mogu dovesti do kome, ali kada je prisutna, stopa smrtnosti može biti i do 50%. Češće se razvija u bolesnika s dijabetesom tipa 2, osobito kada je povezana sa stanjima koja mogu potaknuti nakupljanje lijeka (npr. bubrežna insuficijencija ili zatajenje) i/ili smanjenje klirensa laktata (npr. oštećenje jetre). Simptomi uključuju jaku slabost, mučninu, povraćanje i bolove u truhu. Bolesnici mogu imati anamnezu gutanja otrovne tvari, alkohola ili liječenja metforminom unatoč kontraindikacijama. Znakovi uključuju hiperpneju (Kussmaulovo disanje), promijenjen mentalni status s halucinacijama i komom, umjerenu dehidraciju, oliguriju, hipotermiju, hipotenziju i šok (22,23).

Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS) se češće viđa u osoba sa šećernom bolesti tipa 2, a također je uzrokovano inzulopenijom. Hiperosmolarno stanje nastalo zbog hiperglikemije je uglavnom potaknuto smanjenim unosom tekućine uz istovremeno postojanje bolesti kao što je infarkt miokarda, moždani udar ili infekcija. To stanje je češće kod starijih bolesnih osoba koje imaju bubrežnu insuficijenciju i ne paze na adekvatan unos vode što samo pogoršava hiperglikemiju i dehidraciju. U HHS-u obično postoji mala količina inzulina koja inhibira lipolizu, a time i ketogenezu. Hiperglikemija često prelazi 33,3 mmol/l, pri čemu je hiperosmolalnost također izraženija u HHS-u u usporedbi s DKA. Bolesnici se često javljaju kasno zbog izostanka simptoma povezanih s ketoacidozom, poput mučnine, povraćanja, boli u truhu i Kussmaulovog disanja (24,25).

Kronične komplikacije šećerne bolesti se dijele na mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije. Mikrovaskularne su, najvećim dijelom, posljedica dugogodišnje hiperglikemije. U mikrovaskularne komplikacije ubrajaju se retinopatija, nefropatija i neuropatija. Makrovaskularne komplikacije su posljedica ateroskleroze krvnih žila, uz brojne druge čimbenike, što dovodi do infarkta miokarda, moždanog udara i periferne arterijske bolesti. Dobra regulacija šećerne bolesti je ključna u smanjenju razvoja komplikacija (26), ali važna je i regulacija tlaka i lipida. Kronične komplikacije umanjuju kvalitetu života pacijenata, nastaje teško opterećenje za zdravstveni sustav i povećava se smrtnost osoba s T2DM (27). Nakon prilagodbe za dob, stopa smrtnosti osoba s T2DM je otprilike dvostruko veća od njihovih vršnjaka bez dijabetesa (28). Oko 50-80% svih pojedinaca sa T2DM umire od

kardiovaskularnih bolesti i cerebrovaskularne bolesti, a zatajenje bubrega je također među vodećim uzrocima smrti (29).

Dijabetička retinopatija (DR) je najčešći uzrok sljepoće u svijetu. U DR, gubitak vida obično se pripisuje dijabetičkom makularnom edemu (DME) koji narušava središnji vid ili proliferativnoj dijabetičkoj retinopatiji (PDR), koja može dovesti do stvaranja novih krvnih žila i fibroznog tkiva, što rezultira frakcijskim odvajanjem retine te krvarenjem u staklasto tijelo. Iako se DR tradicionalno smatra primarnom vaskulopatijom, noviji podaci sugeriraju da bi to mogla biti posljedica dijabetičke retinalne neurodegeneracije (DRN), međutim, više istraživanja je potrebno za uspostavljanje uzročne veze (30).

Pojam dijabetičke neuropatije se odnosi na heterogenu skupinu medicinskih stanja koja utječu na dijabetičku populaciju s različitim kliničkim manifestacijama. Dijagnoza se postavlja na temelju isključenja drugih bolesti u bolesnika s T2DM i simptomima i/ili znakovima disfunkcije perifernih živaca (31). To je najčešća mikrovaskularna komplikacija T2DM jer zahvaća gotovo 50% bolesnika nakon 10 godina trajanja bolesti, dok se procjenjuje da je u trenutku postavljanja dijagnoze ima 20% osoba s T2DM. Unatoč visokoj prevalenciji u dijabetičkoj populaciji, dijagnoza se često zanemaruje, jer je gotovo 50% bolesnika asimptomatsko. Ako se ne primijeti i ne liječi, stanje može rezultirati razvojem Charcotove neuroartropatije, ulceracijom stopala i konačno amputacijom stopala s velikim utjecajem na kvalitetu života i cjelokupni život (32).

Dijabetička nefropatija je česta mikrovaskularna komplikacija T2DM, koji pogađa oko 25% dijabetičke populacije (33). Štoviše, T2DM je glavni uzrok koji dovodi do završnog stadija kronične bubrežne bolesti u razvijenom svijetu, što čini 50% svih slučajeva. Nadalje, utvrđena je veza između albuminurije i kardiovaskularnih bolesti (KVB). Točnije, mikroalbuminurija se smatra nezavisnim čimbenikom rizika za KVB, dok je intervencija u fazi niske razine albuminurije postigla pozitivan i protektivan učinak na kardiovaskularni sustav. S obzirom na gore navedeno, rana dijagnoza i odgovarajuća intervencija je od velike važnosti. Dijabetička nefropatija se definira kao prisutnost promijenjene funkcije bubrega u bolesnika s dijabetesom, pod uvjetom da su isključeni drugi uzroci za kroničnu bubrežnu bolest. Prema najnovijim smjernicama Američkog udruženja za dijabetes (engl. *American Diabetes Association* - ADA), dijagnoza se temelji na nalazima smanjene procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR <60 ml/min/1,73m²) i/ili povećanog izlučivanja albumina u urinu (≥ 30 mg/g kreatinina) u trajanju duljem od 3 mjeseca. Zbog podmuklog tijeka T2DM, potrebno je u trenutku dijagnoze T2DM ustanoviti prisutnost dijabetičke nefropatije te nakon toga provjeravati stanje svake godine. Probir treba uključivati procjenu eGFR nakon mjerenja kreatinina u serumu i albumina

u mokraći. Terapija dijabetičke nefropatije se sastoji u kontroli glikemije i krvnog tlaka, primjeni ACE-inhibitora, a u slučaju zatajenja bubrega potrebni su hemodijaliza ili transplatacija bubrega (34,35).

Makrovaskularne komplikacije dijabetesa rezultat su hiperglikemije, viška slobodnih masnih kiselina i inzulinske rezistencije. Oni uzrokuju povećani oksidativni stres, aktivaciju protein kinaze, kroničnu upalu i aktivaciju receptora za krajnje produkte perzistentne glikacije što su sve čimbenici koji djeluju na endotel. Ti putovi u konačnici dovode do ateroskleroze, uzroka makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Ateroskleroza krvnih žila može dovesti do infarkta miokarda, moždanog udara i periferne arterijske bolesti (36).

Odgovarajuće liječenje mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa zahtijeva sveobuhvatnu kontrolu niza čimbenika koji se odnose na nekoliko područja uključujući prehranu, kontrolu glukoze u krvi, način života i tjelesne aktivnosti, krvni tlak i lipide (37).

1.2 Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD)

Značajne promjene u prehranbenim navikama novih generacija potiču epidemiju različitih metaboličkih poremećaja. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) je jedan takav metabolički sindrom čija učestalost raste zabrinjavajućom brzinom (38,39). Prevalencija NAFLD je veća u bolesnika s dijabetesom, pretilošću, hiperlipidemijom, hipertenzijom i hipertrigliceridemijom (40). NAFLD karakterizira prisustvo nakupljanje masti u jetri, s udjelom masti u jetrenom parenhimu većim od 5% u ljudi koji ne konzumiraju značajnu količinu alkohola. Za muškarce je to unos alkohola manji od 30 g, a za žene manje od 20 g alkohola na dan (41,42). NAFLD je karakteriziran nakupljanjem slobodnih masnih kiselina i triglicerida u hepatocitima. Iako je u početku benigna, bolest može napredovati u teže oblike kao što je nealkoholni steatohepatitis (NASH) koji pak može napredovati u cirozu jetre i hepatocelularni karcinom (43).

1.2.1 Epidemiologija

U zapadnom svijetu, 20 – 30% populacije boluje od NAFLD (44). Trenutačno, globalna prevalencija se procjenjuje na 25%, s najvišom prevalencijom na Bliskom Istoku (32%) i u Južnoj Americi (31%), zatim slijede Azija (27%), SAD (24%), Europa (23%) i Afrika s najnižom prevalencijom (14%) (45). Nažalost, raste broj dijagnosticiranih pacijenata s NAFLD-om i kod adolescenata i to s prevalencijom u rasponu od 3 – 18% (43). Prevalencija NAFLD je povećana u osoba s T2DM-om i morbidnom pretilošću. To je povezano s porastom pojavnosti pretilosti i metaboličkog sindroma u zapadnim zemljama (46).

1.2.2 Klasifikacija

NAFLD je pojam koji se koristi za opisivanje kontinuum stanja jetre tipično u rasponu od steatoze (masne jetre) do NASH (nealkoholnog steatohepatitisa), steatohepatitisa s fibrozom i ciroze. NAFLD može dovesti do oštećenja jetre i fibroze u odsutnosti drugih etiologija bolesti jetre kao što su lijekovi, virusni hepatitis i značajna konzumacija alkohola. Masna jetra (steatoza) se uglavnom otkriva slučajno, nakon neinvazivnih slikovnih pretraga, a na nju će se posumnjati uglavnom zbog ostalih metaboličkih komorbiditeta. Zapravo, do 78% pacijenata s NAFLD-om može imati normalne jetrene enzime (47). S druge strane, NASH je povezan s

patologijama kao steatoza, oštećenje hepatocita u obliku baloniranja hepatocita i pericelularnom fibrozom koja može napredovati do ciroze jetre (45). Na NASH se uglavnom posumnja u bolesnika s masnom jetrom i abnormalnim jetrenim enzimima, međutim, može se dijagnosticirati samo biopsijom jetre.

1.2.3. Patogeneza i rizični faktori

Temeljni mehanizam za razvoj i napredovanje NAFLD nije u potpunosti razjašnjen te postoji više teorija. Jedna od teorija je i teorija „dva udarca“ (engl. *two hit theory*). Prema toj teoriji, nakupljanje lipida u jetri, što je posljedica sjedilačkog načina života, prehrana s visokim udjelom masti, pretilost i inzulinska rezistencija su „prvi udarac“ koji senzibilizira i priprema jetru za „drugi udarac“. „Drugi udarac“ aktivira upalnu kaskadu i fibrogenezu (48). Međutim, brzo je postalo jasno da je ta teorija pojednostavljena, stoga je uvedena teorija „više udara“ (engl. *multi-hit theory*) koja je potpunija. Prema toj teoriji, prehranske navike, okolišni i genetski čimbenici mogu dovesti do razvoja inzulinske rezistencije, pretilosti s proliferacijom adipocita i promjene u crijevnom mikrobiomu. Inzulinska rezistencija jedan je od ključnih čimbenika u razvoju NASH-a koji rezultira povećanom jetrenom *de novo* lipogenezom i poremećenom inhibicijom lipolize masnog tkiva, što za posljedicu ima povećan protok masnih kiselina u jetru (49). Inzulinska rezistencija također potiče disfunkciju masnog tkiva s posljedičnom promijenjenom proizvodnjom i produkcijom adipokina i upalnih citokina. Masti se nakupljaju u jetri u obliku triglicerida, a povećana lipotoksičnost zbog visokih razina slobodnih masnih kiselina, slobodnog kolesterola i drugih lipidnih metabolita ima za posljedicu mitohondrijsku disfunkciju s oksidativnim stresom i proizvodnjom kisikovih radikala (50). Također, izmijenjena crijevena flora dovodi do daljnje proizvodnje masnih kiselina u crijevu, povećane propusnosti tankog crijeva i time povećava apsorpciju masnih kiselina i molekula u cirkulaciji koje doprinose aktivaciji upalnih puteva te oslobađanju proupalnih citokina kao što su IL-6 i TNF- α (51). Genetski čimbenici ili epigenetske modifikacije utječu na sadržaj masti u hepatocitima, enzimske procese i upalnu sredinu za jetru što dovodi ili do progresije u upalu i fibrozu (NASH) ili do perzistiranja u stabilnom stadiju bolesti (NAFLD) (52).

1.2.4. Klinička slika

Većina bolesnika s NAFLD-om ostaje asimptomatska dok ne razviju cirozu, a tada se počinju žaliti na kronični umor. Čak i prije razvoja ciroze, neki pacijenti se počnu žaliti na bol ili nelagodu u desnom gornjem kvadrantu koja nastaje zbog hepatomegalije i istežanja Glissonove čahure (53). Fizikalnim pregledom se može otkriti pretilost i hepatosplenomegalija. Kad se razvije ciroza jetre, može se prezentirati kožnim promjenama u obliku palmarnih eritema i spider nevusa. Nadalje, jetrena dekompenzacija se može manifestirati žuticom, ascitesom, edemima, krvarenjem iz varikoziteta jednjaka i encefalopatijom (54). Neki od kliničkih simptoma i znakova mogu biti posljedica povezanih metaboličkih stanja kao što su T2DM, hipertenzija i dislipidemija.

1.2.5. Dijagnoza

Budući da je većina pacijenata s NAFLD-om asimptomatska tijekom razdoblja kada se još nije razvila ciroza jetre, na NAFLD upozoravaju abnormalni biokemijski testovi jetrene funkcije ili abnormalni nalazi slikovnih pretraga učinjenih zbog drugih razloga (53). U biokemijskim testovima jetrene funkcije nalazimo blago do srednje povišene (1,5 do 4 puta više od referentnih vrijednosti) razine serumske alanin-transferaze (ALT) i blago povišene razine aspartat-transferaze (AST). Za razliku od bolesti jetre uzrokovane alkoholom, kod NASH-a je veće povišenje ALT od AST (AST/ALT: <1). Štoviše, u zapadnim zemljama je NAFLD najčešći uzrok slučajno pronađene abnormalne funkcije jetre na laboratorijskim nalazima (55). Međutim, ALT i AST nisu pouzdani markeri jer mogu biti normalni i kod uznapredovalog NAFLD, a s druge strane, AST:ALT raste kako NAFLD napreduje od stadija NASH prema stadiju ciroze jetre (porast AST) (56).

Slikovne studije mogu pokazati abnormalnosti koje upućuju na masnu jetru. U kliničkoj praksi se najviše koristi transabdominalni ultrazvuk, zbog njegovih karakteristika, kao što su dostupnost, niska cijena i neškodljivost. Međutim, ultrazvukom abdomena ne može se prepoznati blagu steatozu jetre te se ne može razlikovati jednostavnu steatozu, NASH i fibrozu jetre (57).

Kompjutorska tomografija (CT) je slikovna pretraga koja se također može koristiti u detekciji masne jetre, ali iziskuje ionizirajuće zračenje i ima manju senzitivnost od transabdominalnog ultrazvuka (58).

Slikovna pretraga magnetnom rezonancom (MR) uz novu tehniku mjerenja frakcije masti uz gustoću protona, PDFF (engl. *proton density fat-fraction*) može izravno mjeriti udio masti u jetri te na taj način razlikovati stadije NAFLD. Kako bolest napreduje prema fibrozi, manje je masne jetre i to se može otkriti pomoću MR-a uz tehniku PDFF-a (59).

Zlatni standard u dijagnozi bolesti masne jetre je biopsija jetre uz histološku analizu. Kako su histološke značajke alkoholne i nealkoholne bolesti jetre slične, anamneza je posebno važna u razlikovanju ova dva entiteta. Osoba s NAFLD-om ne pije alkohol ili pije alkohol povremeno u malim količinama, tj. <30 g dnevno za muškarce i <20 g dnevno za žene u posljednjih 5 godina. Dijagnoza NAFLD-a se postavlja ako osoba nema značajnu anamnezu konzumiranja alkohola i postoji nalaz masne jetre na slikovnim pretragama. Tada se postavlja pitanje ima li bolesnik jednostavnu steatozu, steatohepatitis (NASH), fibrozu ili cirozu jetre. Tu pomaže biopsija jetre koja je zlatni standard u otkrivanju histološke slike NAFLD-a. Nedostak biosije jetre je njezina invazivnost, što je povezano s komplikacijama: bol na mjestu biopsije, intraperitonealno krvarenje, subkapsularni hematoma, infekcija te slučajna ozljeda ostalih organa. Nakon biopsije jetre, pacijenti mogu biti zadržani u bolnici na promatranju, a postoji i mortalitet od 1:10000 (60). Elastografija jetre je metoda kojom se procjenjuje stupanj fibroze u jetri. Elastografija se izvodi uz pomoć ultrazvuka ili MR (61). Zbog važnosti za ovaj rad, posebno je, kao dijagnostički alat izdvojen FIB-4 indeks.

1.2.5.1. FIB-4 indeks

FIB-4 indeks je jednostavan, točan, neinvazivan i lako dostupan indeks laboratorijskih testova koji može pomoći u procjeni i evaluaciji prisutnosti fibroze jetre kod pacijenata s HCV-om (hepatitis C virus) i nealkoholnom masnom bolešću jetre (NAFLD) (62). Temelji se na dobi, razinama alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST), te broju trombocita, koji se rutinski mjere i dostupni su za gotovo sve pacijente s bolešću jetre. FIB-4 indeks proizlazi iz formule: $\text{dob (godine)} \times \text{AST [U/L]} / (\text{broj trombocita [10}^9\text{/L]} \times (\sqrt{\text{ALT [U/L]}}))$ (63). Švedska studija je pokazala da serijsko mjerenje FIB-4 unutar pet godina, značajno povećava prepoznavanje i rano uočavanje bolesnika s rizikom od teške bolesti jetre (64). FIB-4 indeks sa svojim karakteristikama za dijagnozu uznapredovale fibroze u NAFLD-u, bolji je od drugih sličnih panela i testova koji ne zahtijevaju dodatna testiranja i usporediv je s nekoliko drugih postojećih testova koji zahtijevaju dodatna testiranja. FIB-4 indeks ima, međutim,

nekoliko ozbiljnih ograničenja kao i drugi neinvazivni testovi fibroze, i nijedan od ovih testova, uključujući test FIB-4, ne može nadomjestiti potrebu za biopsijom jetre (65).

1.2.6. Liječenje

Unatoč širokoj rasprostranjenosti NAFLD/NASH-a, trenutačno nema farmakološke terapije dostupne za liječenje ovih poremećaja. Liječenje je usmjereno na usporavanje napredovanja bolesti i na liječenje metaboličkih stanja povezanih s NAFLD-om uključujući debljinu, hiperlipidemiju i DM (66). Kad pacijent postane cirotičan treba ponuditi standardno liječenje ciroze i transplantaciju jetre kod ciroze u dekompenziranom stadiju. U transplantiраној jetri opet može doći do recidiva NAFLD-a (67).

1.2.6.1. Promjena životnih navika

Kako su većina bolesnika s NAFLD-om pretili uz pridruženi metabolički sindrom, prva linija u liječenju je postupno mršavljenje. Pravilna prehrana i tjeļovježba (u trajanju od 30 minuta, 4 puta tjedno, umjerene tjeļesne aktivnosti) su poželjne metode mršavljenja (68). 5-10 % gubitka tjeļesne težine može značajno smanjiti količinu jetrene masti i poboljšati regresiju steatohepatitisa. Važna je i promjena prehrane. Visoka konzumacija šećera u zapadnim zemljama je glavni uzrok pretilosti. Prehrana bogata fruktozom koja se nalazi u zaslađenim sokovima, pekarskim pecivima, grickalicama, itd., može narušiti osjetljivost na inzulin što može dovesti do razvoja NAFLD-a. Dakle, potrošnja šećera bi trebala biti manja od 10 % ukupnog kalorijskog unosa i trebalo bi izbjegavati hranu bogatu visokofruktoznim sirupom. Zapadnjačka prehrana je također bogata zasićenim mastima i omega-6 masnim kiselinama, a postoji nedostatak omega-3 masnih kiselina (69). Omega-3 masne kiseline potiču oksidaciju i smanjuju sintezu ostalih masnih kiselina. Stoga, u prehrani bi trebale biti zastupljenije omega-3 masne kiseline koje se prirodno nalaze u maslinovom ulju, soji, sjemenkama kao što su chia i lan te ribi. Dodatak ribljeg ulja pomaže u korekciji lipidograma i smanjenju upalnih faktora metaboličkog sindroma. Jedna studija je pokazala da su prehrana i tjeļovježba bili bolji od metformina i rosiglitazona u normalizaciji ALT u NAFLD-u (70).

1.2.6.2. Farmakološko liječenje

Trenutno ne postoji specifična farmakološka terapija s dokazanom učinkovitošću za NAFLD, pa se liječenje fokusira na koegzistirajuća stanja poput dijabetesa, dislipidemije i pretilosti kako bi se smanjila inzulinska rezistencija i poboljšala funkcija jetre. Kategorije farmakoterapije možemo podijeliti na: antioksidanse, inzulin senzitivirajuće, hepatoprotektivne i druge lijekove.

Oksidacijski stres smatra se glavnim mehanizmom koji dovodi do progresije iz masne jetre (steatoze) u steatohepatitis. Antioksidans, vitamin E ima pozitivan učinak na regresiju steatoze i steatohepatitisa. Dovodi do smanjivanja jetrenih transaminaza, ali histološki ne dovodi do poboljšanja fibroze. Preporučuje se kao lijek prvog izbora u nedijabetičara s NASH-om, dokazanim biopsijom (71).

Metformin je lijek izbora u liječenju T2DM, a snižava razinu glukoze u krvi preko složenih i brojnih mehanizama koji mogu imati blagotvoran učinak na pacijente s NAFLD-om. Metformin dovodi do poboljšanja steatoze i razine jetrenih transaminaza te je također zabilježeno i histološko poboljšanje fibroze. Iako vrlo rijetko, postoje slučajevi kada je metformin imao toksičan učinak na jetru, dovodeći do ozljede jetre i razvijanja laktične acidoze (72,73).

Tiazolidindioni se vežu na PPAR- γ receptor i povećavaju transkripciju određenih gena u masnom tkivu. Imaju ogroman potencijal u bolesnika s NAFLD-om jer potiču diferencijaciju adipocita, mogu izazvati preraspodjelu masti iz jetre i mišića prema perifernom potkožnom masnom tkivu, povećavaju razinu cirkulirajućeg adiponektina te smanjuju inzulinsku rezistenciju. Pioglitazon, lijek iz skupine tiazolidindiona, je pokazao dobar učinak na razinu ALT, AST, jetrenu steatozu te na upalu jetrenih lobula, ali bez učinka na fibrozu. Očekivana nuspojava je povećanje tjelesne težine (74).

Analozi peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1) su klasa lijekova koji također imaju potencijal u bolesnika s NAFLD-om jer induciraju lučenje inzulina posredovano glukozom, smanjuju lučenje glukagona, a također smanjuju pražnjenje želuca i potiskuju apetit, potičući mršavljenje (75). Studije su pokazale da analozi GLP-1 uz gubitak težine i smanjenje HbA1c, utječu i na smanjenje inzulinske rezistencije, povećavaju sposobnost inzulina da potisne lipolizu i usporavaju progresiju fibroze. Dodatno, liraglutid je rezultirao smanjenjem de novo lipogeneze u jetri, što može imati ključnu ulogu u preokretu ili smanjenju napredovanja NAFLD-a (76).

Statini, po mehanizmu djelovanja su inhibitori reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzima A (HMG-KoA). Na taj način smanjuju sintezu kolesterola u jetri i lijek izbora su u liječenju hiperlipidemije. Studije su pokazale da su korisni u sprječavanju razvoja i napredovanja NAFLD-a te dovode do poboljšanja steatoze jetre i fibroze. Atorvastatin se pokazao uspješan u poboljšanju i biokemijskih nalaza i ultrazvučnog nalaza jetre (77).

Orlistat je reverzibilni inhibitor crijevne i pankreatične lipaze. Djeluje na način da pospješuje malapsorpciju masti i smanjuje dotok slobodnih masnih kiselina (engl. *free fat acids* - FFA) što dovodi do gubitka težine i poboljšava osjetljivost na inzulin. Orlistat ima učinak na smanjenje razine serumskih transaminaza i steatoze jetre. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja na ovom području. Trenutačno, orlistat je odobren za liječenje debljine, ali se ne preporučuje za liječenje NAFLD-a kao monoterapija (78).

1.2.6.3. Barijatrijska kirurgija

Barijatrijska kirurgija je jedna od najučinkovitijih i najuspješnijih metoda za postizanje trajnog gubitka težine kod pretilih pacijenata. Većina pacijenata koji su bili podvrgnuti barijatrijskoj kirurgiji su imali NAFLD (79). Stabilan gubitak težine povećava osjetljivost na inzulin, potiče gubitak visceralnog masnog tkiva i potencijalno se može poboljšati histologija jetre u NAFLD-u. Iako blagotvorno djelovanje uključuje poboljšanu histologiju jetre, randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je ocjenjivalo učinke barijatrijske kirurgije, zaključilo je kako liječenje NAFLD-a ovim metodama nije opravdano. Među ostalim, postoji zabrinutost zbog zatajenja jetre u bolesnika s cirozom zbog brzog gubitka težine. Iako se barijatrijska kirurgija često primjenjuje morbidno pretilih osoba s necirotičnim NAFLD zbog smanjenja pretilosti, ne preporučuje se kao primarni tretman za NAFLD (80).

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

Poznato je da NAFLD i dijabetes melitus tipa 2 (T2DM) često koegzistiraju i djeluju aditivno u smjeru štetnih (hepatičkih i ekstrahepatičkih) kliničkih ishoda. T2DM je također jedan od najvećih čimbenika rizika za brže napredovanje NAFLD-a u nealkoholni steatohepatitis, uznapredovalu fibrozu ili cirozu. Međutim, veza između NAFLD i T2DM je dvosmjerna i složenija nego što se prije vjerovalo. Snažni dokazi pokazuju da je NAFLD povezan s približno dvostruko većim rizikom od razvoja T2DM-a, bez obzira na pretilost i

druge uobičajene metaboličke čimbenike rizika. Ovaj rizik je paralelan s ozbiljnošću NAFLD-a, tako da su pacijenti s uznapredovalim stadijima fibroze jetre pod povećanim rizikom za pojavu T2DM. NAFLD pogoršava jetrenu i perifernu inzulinsku rezistenciju, potiče aterogenu dislipidemiju i uzrokuje sustavno oslobađanje proupalnih citokina i hepatokina koji mogu potaknuti razvoj T2DM. Osim toga, poboljšanje ili povlačenje NAFLD (ustanovljeno na ultrazvuku) povezano je sa smanjenjem rizika od T2DM, dodajući težinu uzročnoj povezanosti i sugerirajući da tretmani usmjereni na jetru mogu smanjiti rizik od razvoja T2DM-a (81,82). Također, kod pacijenata s T2DM i NAFLD-om postoji aditivno djelovanje na makrovaskularne promjene te je povećan rizik za pojavu makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti kao što su infarkt miokarda i ishemijski moždani udar (83). Međutim, utjecaj obje bolesti na pojavu mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti se još istražuje.

1.4. SARS-CoV-2 infekcija

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation* - WHO) je 11. ožujka proglasila izbijanje pandemije bolesti uzrokovane sa SARS-CoV2-om (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). SARS-CoV2 uzrokuje zaraznu bolest COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) (84).

1.4.1. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, do 16. lipnja 2022. u svijetu je potvrđeno ukupno 535 248 141 slučajeva zaraze SARS-CoV2-om, uključujući 6 313 229 smrtnih slučajeva (85). U Hrvatskoj je, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, do 16. lipnja 2022. potvrđeno ukupno 1 141 115 slučaj zaraze SARS-CoV2-om, uključujući 16 024 preminulih (86).

1.4.2. Klinička slika i komplikacije

Kliničke manifestacije COVID-19 nisu specifične, ali su donekle slične mnogim virusnim bolestima. Nakon razdoblja inkubacije od 4 do 14 dana, većina pojedinaca razvija

simptome koji mogu varirati od blagih do vrlo teških, te mogu dovesti do fulminantnog tijeka bolesti (87). COVID-19 se najčešće manifestira simptomima kao kašalj (46-82%), vrućica (77-98%), umor, anoreksija, mijalgija, anosmija i disgeuzija. Također se pojavljuju i grlobolja, glavobolja i rinoreja. Gastrointestinalni simptomi kao mučnina i proljev te popratni bolovi u trbuhu mogu prethoditi respiratornim simptomima u do 10% bolesnika (88). Osobe bez simptoma mogu biti pozitivne na testovima za COVID-19 (30%). Oko 30% bolesnika može razviti dispneju oko 5. dana nakon početka bolesti. Pogoršanje u drugom tjednu bolesti je tipično za bolesnike s težim oblikom bolesti. Ovi pacijenti obično zahtijevaju hospitalizaciju do 7. ili 8. dana zbog hipoksemije ili bilateralne pneumonije. Čest nalaz su povišenje jetrenih enzima i kreatinina. Većina hospitaliziranih pacijenata zahtijeva standardnu razinu njege, iako kod oko 20% pacijenata se stanje može brzo pogoršati nakon pojave dispneje i može se razviti teško zatajenje dišnog sustava. Jedna od najtežih komplikacija pacijenata s COVID-19 infekcijom je akutni respiratorni distress sindrom (ARDS, engl. *acute respiratory distress syndrome*). Povezan je s produljenom hospitalizacijom i visokim mortalitetom, osobito ako bolesnici razviju zatajenje više organskih sustava. Kod monitoriranja i liječenja ARDS-a ključna je respiratorna potpora, koja može biti u obliku ne-invazivne ventilacije visokim protokom kisika pa sve do invazivne mehaničke ventilacije (88). Postoji veća učestalost kardiovaskularnih komplikacija kao što su aritmije, hipoksemijska kardiomiopatija i akutna srčana ozljeda (22–44%) u jedinici intenzivnog liječenja bolesnika (JIL) u usporedbi s pacijentima koji nisu na intenzivnom liječenju (2%). Ove komplikacije mogu prethoditi ili se razviti tijekom višeorganskog zatajenja kod ARDS-a. Mikrovaskularne tromboze i diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) su također povezani s COVID-19. Koinfekcije s drugim virusima, posebno s virusom influence, su zabilježene u 10% pacijenata (89). Rizični čimbenici koji su povezani s lošijim ishodom bolesti su starija životna dob (>65 godina), pušenje cigareta, šećerna bolest, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, kronične plućne bolesti, maligne bolesti i stanja s imunosupresijom (88).

1.4.3. Dijagnoza

Laboratorijski testovi kao kompletna krvna slika (KKS) mogu biti normalni, ali najčešći abnormalni laboratorijski nalazi su limfopenija (63%), leukopenija (9-25%), leukocitoza (24-30%) i trombocitopenija (36%). Jetreni enzimi su povišeni kod otprilike 37% pacijenata. Upalni parametri kao sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), d-

dimeri, feritin i IL-6 također mogu biti povišeni. Prokalcitonin je uglavnom unutar normalnih vrijednosti, ali može biti povišen, poglavito u prisustvu bakterijske superinfekcije (90).

Kod radioloških metoda treba znati da do 50% pacijenata može imati normalnu rendgensku snimku prsnog koša, osobito u ranoj fazi bolesti. Međutim, kod onih pacijenata koji su razvili upalu pluća, tipični nalazi otkrivaju bilateralne periferne opacitete na snimkama pluća. CT prsnog koša visoke rezolucije (HRCT) je osjetljiviji, osobito u ranim fazama. Uobičajeni nalazi uglavnom uključuju pjegava područja poput brušenog stakla periferno i s dominacijom donjeg režnja. Mogu biti prisutna i područja konsolidacije, osobito kako bolest napreduje. Neke značajke nalikuju onima u organiziranoj upali pluća. Ovi nalazi nisu specifični za COVID-19 i mogu se vidjeti kod drugih virusnih pneumonija. Stoga se HRCT prsnog koša ne smije koristiti kao probirni test za pacijente sa sumnjom na COVID-19, ali može se koristiti za procjenu kliničkog pogoršanja (91).

Ultrazvuk je posebno koristan za one pacijente koji su na odjelu za intenzivnu njegu radi procjene pluća i otkrivanja prisutnosti mrlja, konsolidacije s plućnim bronhogramom, pleuralnog izljeva te u procjeni srčane funkcije bez izlaganja pacijenta transportu na radiološke pretrage i izlaganja pacijenta dodatnom zračenju (92).

Klinički prikaz, laboratorij, radiološke značajke i povijest izloženosti (putovanja, pozitivan kontakt itd.) trebaju izazvati sumnju na COVID-19. Međutim, treba postaviti konačnu dijagnozu mikrobiološkim ispitivanjem i potvrdom prisutnosti SARS-CoV2 RNA u kliničkim uzorcima. To je PCR test koji otkriva virusnu RNA metodom amplifikacije nukleinske kiseline. Osjetljivost testa je oko 70-75%. Uobičajeni čimbenici koji mogu utjecati na pozitivnost testa su vrsta i kvaliteta uzorka (nazofaringealni uzorak ima bolju osjetljivost od orofaringealnog), stadij i ozbiljnost bolesti. U ranim fazama, koncentracije virusa su veće u orofarinksu, dok ispljuvak i bronhoalveolarno ispiranje ima veću osjetljivost kako bolest napreduje. Negativan test ne isključuje COVID-19. Stoga, ako postoji visoka klinička sumnja na infekciju COVID-19, PCR treba ponoviti za oko 24-48 h; u međuvremenu, pacijent treba ostati u izolaciji. Također, postoji i test za brzu detekciju antigena koji direktno otkriva postojanje virusnih čestica u biološkim uzorcima. Nedostatak testa je što u uzorku može biti niska količina virusnih čestica koje test ne može detektirati pa je rezultat lažno negativan (93).

1.5. Karakteristike SARS-CoV-2 infekcije u bolesnika sa šećernom bolešću

Prisutnost šećerne bolesti (DM), i tipa 1 (T1DM) i tipa 2 (T2DM) neovisno, povećava štetne učinke COVID-19. Meta-analiza je pokazala da je udio dijabetičara kod pacijenata oboljelih od COVID-19 bio 9,7% i da su srčana bolest i dijabetes povećali rizik od smrti dvostruko više od ostalih čimbenika rizika (94).

Patofiziološke mehanizme veze između COVID-19 i DM-a treba još razjasniti, ali postoje određena saznanja. SARS-CoV2 koristi angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin converting enzyme 2* - ACE2) za ulazak u inficirane stanice i smanjuje ekspresiju ACE2, a pretpostavljeno je da prekomjerna aktivacija renin angiotenzin aldosteronskog sustava (RAAS) pridonosi štetnim učincima u bolesnika s DM-om i infekcijom COVID-19. Nadalje, mehanizmi koji su naglašeni u osoba s DM-om uključuju povećane razine upalnih citokina, lipopolisaharida i angiotenzina 2 što rezultira oštećenjem vaskularnog endotela. Povišeni ROS (engl. *reactive oxygen species*) i IL-6 (interleukin-6) sudjeluju u povećanju inzulinske rezistencije što rezultira hiperglikemijom. Pojačana je i viskoznost krvi zbog povišenog fibrinogena i D-dimera. Primijećeno je da infekcija virusom SARS-Cov2 dovodi do oštećenja β -stanica gušterače. Stoga se kod pacijenata s COVID-19 može prvi put javiti hiperglikemija ili pogoršanje postojeće bolesti s potrebom intenziviranja liječenja. Povećana brzina metabolizma, disregulacija metabolizma glukoze, pogoršanje upale i imunosna modulacija rezultiraju povećanim oksidacijskim stresom, proizvodnjom citokina, oštećenjem endotela, povećanom glukotoksičnošću što u konačnici može rezultirati teškim oblikom COVID-19-a i brzim napredovanjem sve do kardiorespiratornog zatajenja i smrti (95).

Infekcija COVID-19-om može rezultirati teškom inzulinskom rezistencijom i relativnim nedostatkom inzulina koji izaziva dijabetičku ketoacidozu (DKA) u osoba s T1DM i, rjeđe, u osoba s T2DM. Terapija kortikosteroidnim lijekovima za koju je utvrđeno da je korisna u infekciji COVID-19, može dovesti do daljnje hiperglikemije i ima potencijal precipitacije hiperosmolarnog hiperglikemijskog stanja (HHS) i DKA. U usporedbi s bolesnicima bez DM, utvrđeno je da pacijenti s T2DM imaju viši CRP, IL-6, TNF- α i prokalcitonin, ali niže T-limfocite. HbA1c, IL-6 i broj limfocita predloženi su kao čimbenici rizika za ozbiljnost infekcije COVID-19 i T2DM (95).

Infekcija COVID-19 i šećerna bolest imaju važne i klinički relevantne interakcije, što treba imati na umu, osobito s obzirom na vjerojatnost daljnje pandemije COVID-19.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je utvrditi razdiobu indeksa fibroze jetre (FIB-4) u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 u odnosu na parametre kao što su duljina trajanja šećerne bolesti, preboljenje i težina COVID-19, HbA1c i antropometrijski parametri te utvrditi postojanje međuovisnosti navedenih varijabli.

Hipoteze:

1. Indeks fibroze jetre (FIB-4) je lošiji u osoba koje su prebolile COVID-19.
2. Indeks fibroze jetre (FIB-4) je lošiji u osoba koje imaju dulje trajanje šećerne bolesti.
3. Indeks fibroze jetre (FIB-4) je lošiji u osoba koje imaju više vrijednosti HbA1c-a.
4. Indeks fibroze jetre (FIB-4) je lošiji u osoba koje su imale abnormalne vrijednosti lipida u krvi.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici i opis istraživanja

U ovom presječnom istraživanju sudjelovalo je ukupno 100 ispitanika, od kojih 48 žena i 52 muškarca. Svi uključeni ispitanici liječe se od šećerne bolesti tipa 2 u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Ispitanici su upoznati sa ciljem istraživanja prije ispunjavanja ankete, nakon čega su svi uključeni ispitanici dali informirani pristanak. Istraživanje je odobrila komisija Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (2181-147/01/06/M.S.-22-02). U istraživanje nisu uključeni bolesnici koji su odbili ispuniti anketni upitnik, bolesnici mlađi od 18 godina te bolesnici koji boluju od drugih tipova šećerne bolesti.

3.2 Anketni upitnik

Nakon detaljnog pregleda dostupne literature, sastavljen je upitnik od ukupno 18 pitanja podijeljenih u 2 skupine.

U prvoj skupini pitanja se odnose na opće podatke pacijenata i anamnezu uz uzimanje antropometrijskih mjera (starost, spol, visina, masa, indeks tjelesne mase) te podataka o duljini trajanja šećerne bolesti, preboljenju COVID-19, težina COVID-19, cjepni status protiv SARS CoV2.

U drugoj skupini pitanja popunjavaju se laboratorijski parametri na temelju zadnjeg uzorkovanja krvi unatrag 30 dana od anketiranja (AST, ALT, trombociti, HbA1c, TG, kolesterol, HDL, LDL).

3.3. Antropometrijski parametri, COVID-19 status i laboratorijski nalazi

Pri anketiranju pacijenata uzeti su antropometrijski parametri i laboratorijski nalazi rutinski izmjereni i određeni svakom pacijentu s T2DM u svrhu redovitog praćenja bolesti. ITM (indeks tjelesne mase) je definiran kao tjelesna težina podijeljena s kvadratom tjelesne visine. COVID-19 je dijagnosticiran prema smjernicama WHO-a. Težina SARS-CoV-2 infekcije je klasificirana kao blaga, srednje teška i teška. U blage slučajeve spadaju pojedinci koji imaju bilo koji od različitih znakova i simptoma COVID-19 (npr. groznica, kašalj, grlobolja, malaksalost, glavobolja, bol u mišićima, mučnina, povraćanje, proljev, gubitak okusa i mirisa), ali koji nemaju poteškoće pri disanju, dispneju. U srednje teške slučajeve spadaju pojedinci s

dišnim poteškoćama koje se prezentiraju dispnejom. U teške slučajeve spadaju osobe kojima je bila potrebna hospitalizacija (85). Iz nalaza krvi uzeti su AST, ALT, trombociti, HbA1c, TG, kolesterol, HDL, LDL. Svim pacijentima je izračunan FIB-4 indeks koji proizlazi iz formule: $\text{dob (godine)} \times \text{AST [U/L]} / (\text{broj trombocita [10}^9\text{/L]} \times \sqrt{\text{ALT [U/L]}})$. Pacijenti su raspoređeni prema već prije utvrđenim kategorijama na one s malom, srednje velikom i velikom vjerojatnošću za uznapredovalu fibrozu jetre. Vrijednosti FIB-4 indeksa su u prvoj skupini $<1,67$, u drugoj $1,67-2,67$ i u trećoj $>2,67$ (41). Kontrola glikemije pacijenta je definirana uz pomoć razine HbA1c-a. Loše regulirana šećerna bolest je definirana razinom HbA1c $>7\%$ (34). Razine lipida (TG, HDL, LDL i kolesterol) su kategorizirane u optimalnu i povišenu razinu na temelju NCEP-ATP III smjernica (48).

3.4. Statistički postupci

Statistička analiza podataka provedena je upotrebom statističkog programa MedCalc (verzija 17.4.1; Medcalc Software, Ostend, Belgija). Kvalitativni podatci prikazani su kao cijeli brojevi i postotci, a kvantitativni podatci kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon). Za procjenu normalnosti distribucije korišten je Shapiro-Wilkov test. Za analizu vrijednosti laboratorijskih parametara korišten je Mann-Whitney U-test. Usporedba između kvantitativnih varijabli je provedena koristeći Studentov t-test, dok je usporedba između kvalitativnih varijabli provedena koristeći hi-kvadrat test. Značajnost je postavljena na $P < 0,05$ za sve analize.

4. REZULTATI

Karakteristike ispitanika

U navedeno istraživanje uključeno je 100 pacijenata, od toga 52 muškarca i 48 žena. Prosječna dob pacijenata je bila 61,7 godina, najmlađi pacijent ima 27 godina, a najstariji 86 godina. Nije se pokazala značajna razlika u dobi između muškaraca i žena u ispitivanoj skupini (Tablica 1). Prosječna tjelesna masa, visina, indeks tjelesne mase (ITM), i trajanje šećerne bolesti muških i ženskih ispitanika također su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Karakteristike ispitanika (podjela po spolu)

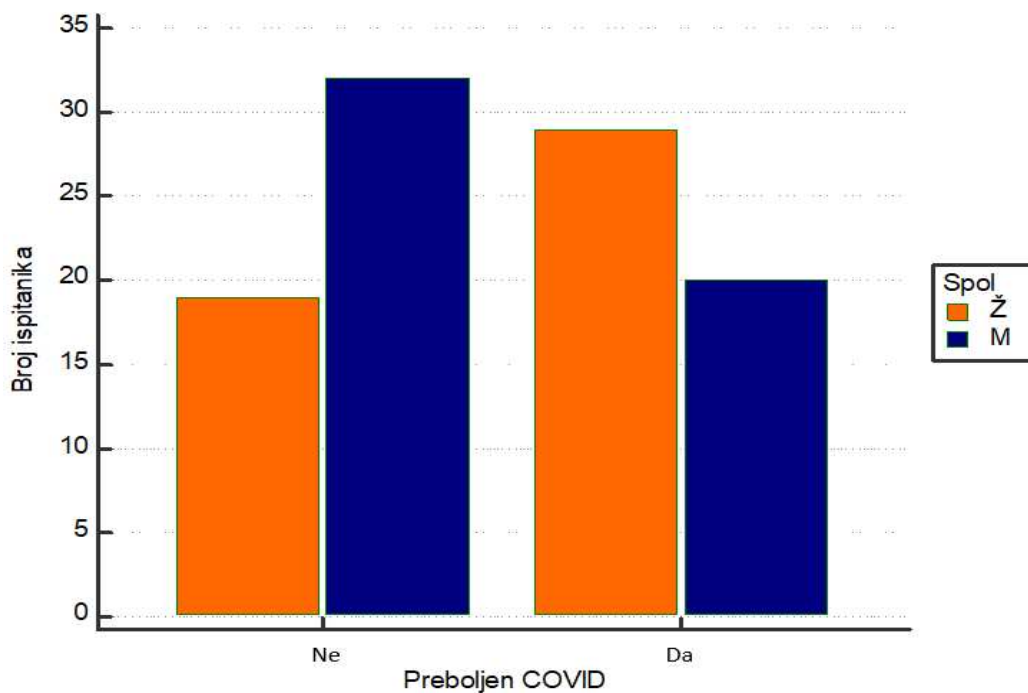
Spol	M	Ž	P
Broj ispitanika	52	48	
Dob	60,2 (11,6)	63,2 (13,9)	0,203 [†]
Tj. masa (kg)	88,8 (19,6)	77,6 (13,2)	0,016[†]
Visina (cm)	180,73 (6,44)	166,83 (4,47)	< 0,001[†]
ITM	27,10 (5,5)	27,85 (4,68)	0,464 [†]
Trajanje DM (god.)	11,54 (8,43)	14 (9,06)	0,154 [†]
Preboljen COVID-19	20	29	0,029*
Cjepni status (+)	36	35	0,686*
FIB-4	1,43 (0,59)	1,55 (0,73)	0,373 [†]
HbA1c (%)	6,94 (1,15)	6,92 (0,95)	0,920 [†]

Za kontinuirane varijable iskazane su prosječne vrijednosti uz standardne devijacije, za kategoričke iskazan je N pacijenata. † t-test, * Chi2 test.

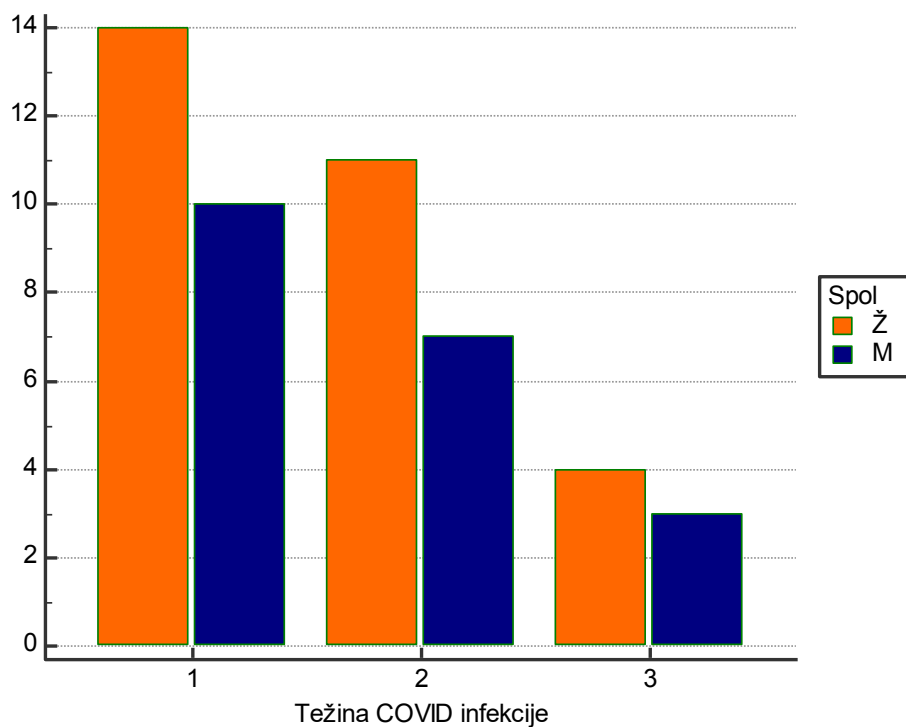
Kratice: ITM= Indeks tjelesne mase, FIB-4= indeks jetrene fibroze.

Nije se pokazala statistički značajna razlika u trajanju šećerne bolesti između muških i ženskih ispitanika (11,54 god. vs 14 god., Tablica 1). Također, nije se pokazala značajna razlika u razinama HbA1c-a između muških i ženskih ispitanika (6,94 vs 6,92, Tablica 1). Značajno je više ženskih ispitanica preboljelo COVID 19 (29 vs 20, Tablica 1, Slika 1).

Što se tiče podjele pacijenata po težini kliničke slike, najviše pacijenata je bilo s blagom težinom bolesti (24), zatim srednje teških (18), dok je ukupno samo 7 pacijenata imalo tešku kliničku sliku. Podjelu pacijenata s obzirom na težinu kliničke slike i spol možemo vidjeti na Slici 2.



Slika 1. Preboljen COVID-19 (podjela po spolu)



Slika 2. Težina kliničke slike COVID-19 (podjela po spolu)

1= blaga klinička slika, 2= srednje teška klinička slika, 3= teška klinička slika

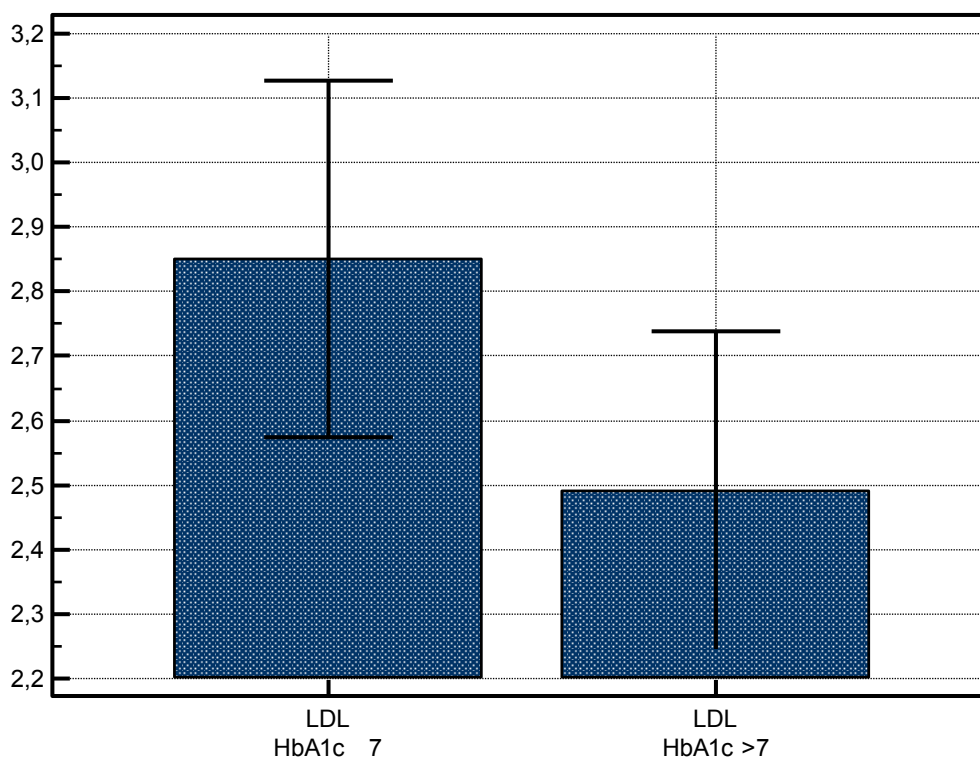
Tablica 2. Karakteristike ispitanika (podjela po HbA1c)

HbA1C	≤ 7 %	>7 %	P
Broj ispitanika	61	39	
Dob	61,31 (14,3)	62,15 (10,2)	0,200 [†]
Tj. masa (kg)	81,86 (16,5)	85,84 (19,8)	0,281 [†]
Visina (cm)	173,9 (8,6)	174,2 (9,5)	0,897 [†]
ITM	27,03 (5,03)	26,72 (5,16)	0,292 [†]
Trajanje DM (god.)	11,16 (7,9)	15,17 (9,6)	0,025[†]
Preboljen COVID-19	30 (49 %)	19 (48,7 %)	0,872*
Cjepni status (+)	40 (65,5 %)	31 (79,5 %)	0,686*
FIB-4	1,41 (0,39)	1,62 (0,70)	0,121 [†]
Tg	1,38 (0,54)	1,46 (0,57)	0,477 [†]
LDL	2,85 (1,07)	2,49 (0,76)	0,073[†]
HDL	1,43 (0,55)	1,33 (0,38)	0,313 [†]
Kolesterol	4,71 (1,15)	4,40 (0,85)	0,151 [†]

Za kontinuirane varijable iskazane su prosječne vrijednosti uz standardne devijacije (), za kategoričke iskazan je N pacijenata. † t-test, * Chi2 test.

Kratice: ITM= Indeks tjelesne mase, FIB-4= indeks jetrene fibroze, Tg= trigliceridi, LDL= „low-density lipoprotein“, HDL= „high-density lipoprotein“.

Prilikom usporedbe karakteristika ispitanika s obzirom na razine HbA1c-a (≤ 7 i >7), pokazala se statistički značajna razlika kod trajanja DM, gdje je skupina s HbA1c > 7 pokazala značajno dulje trajanje (11,16 god. vs 15,17 god., $P=0,025$, Tablica 2). Interesantno, također se pokazala značajna razlika kod LDL-kolesterola, gdje je skupina s manjim HbA1c imala veće razine LDL-a (2,85 vs 2,49, $P=0,073$, Tablica 2, Slika 3).



Slika 3. Koncentracija LDL-a (podjela po HbA1C skupinama)

FIB-4 i COVID-19

Tablica 3. Karakteristike ispitanika (podjela po preboljenju Covid-19 i FIB-4 kategorijama)

Preboljen COVID-19	Da	Ne	<i>P</i>
Fib-4 I (<1,67)	37 (75,5 %)	34 (66,6 %)	0,555*
Fib-4 II (1,67-2,67)	9 (18,3 %)	14 (27,4 %)	0,554*
Fib III (> 2,67)	3 (6,2 %)	3 (5,8 %)	0,532*

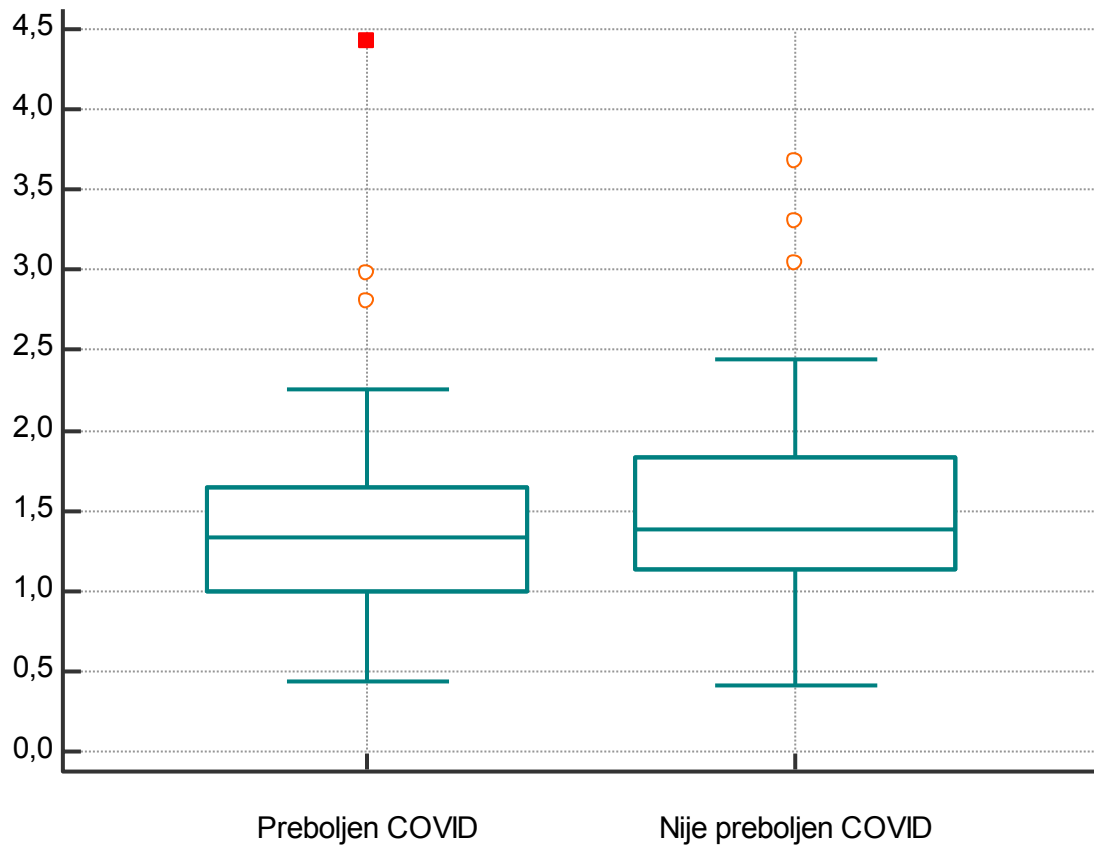
Za kontinuirane varijable iskazane su prosječne vrijednosti uz standardne devijacije (σ), za kategoričke iskazan je N pacijenata uz postotak %.

* Chi2 test.

Kratice: FIB-4= indeks jetrene fibroze.

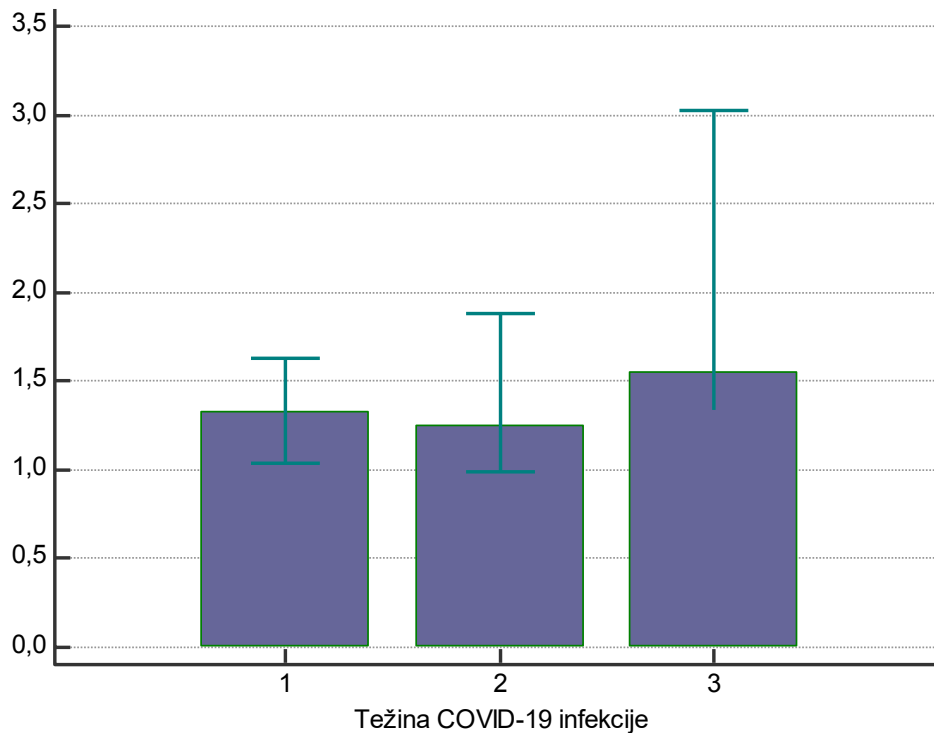
Nije se pokazala značajna razlika kod usporedbe indeksa fibroze jetre s obzirom na preboljenje COVID-19 (1,33 [IKR (interkvartilni raspon)=0,99-1,64] vs 1,38 [IKR=1,14-1,82], $P=0,539$, Slika 3).

Također, nije se pokazala značajna razlika kod usporedbe pojedinih vrijednosti indeksa fibroze jetre s obzirom na preboljenje COVID-19 infekcije (1,33 [IKR= 0,99-1,64] vs 1,38 [IKR=1,14-1,82], $P=0,539$, Slika 4).



Slika 4. FIB-4 faktor (podjela po preboljenju COVID-19)

Nadalje, nije se pokazala razlika u FIB-4 indeksu kod usporedbe pacijenata različite težine bolesti ($P=0,137$). Pacijenti blaže kliničke slike imali su prosječni FIB-4 1,32, pacijenti srednje teške kliničke slike 1,48 te pacijenti teške kliničke slike 1,90 (Slika 5).



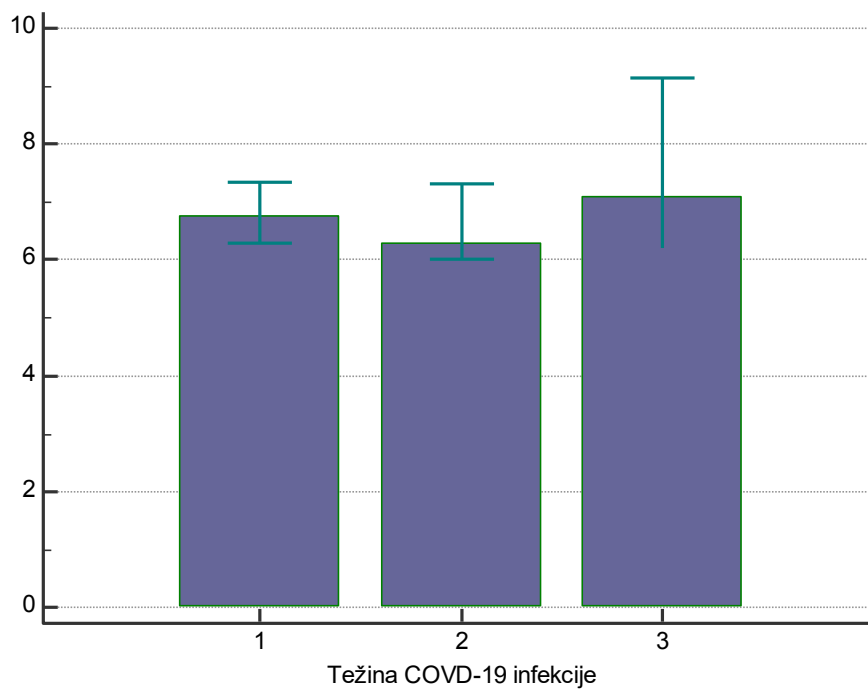
Slika 5. FIB-4 (podjela po težini COVID-19 infekcije)

1= blaga klinička slika, 2= srednje teška klinička slika, 3= teška klinička slika

Također nije se pokazala razlika kod usporedbe težine kliničke slike kod COVID-19 i različitih kategorija FIB-4 ($P=0,289$).

HbA1C i COVID-19

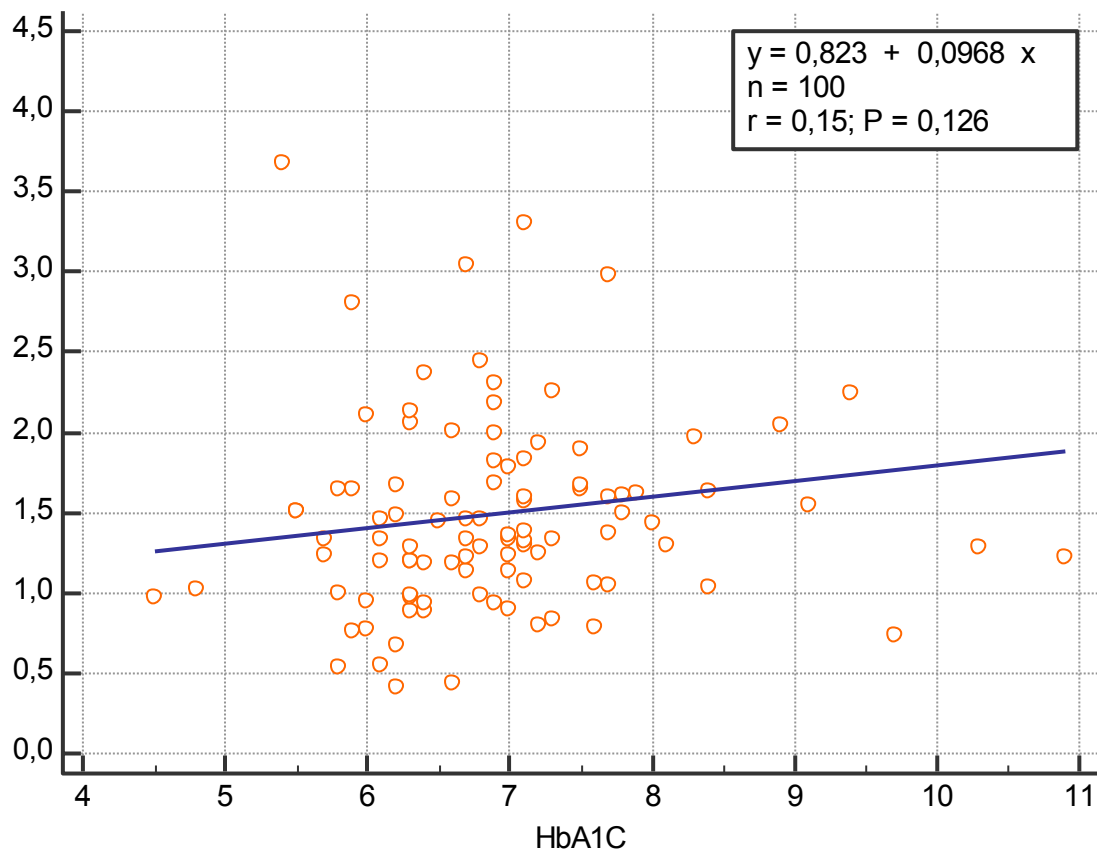
Kod usporedbe razina HbA1c-a s obzirom na težinu COVID-19, također se nije pokazala značajna razlika. Pacijenti s blažom kliničkom slikom imali su medijan HbA1c-a 6.75% [IKR=6,22-7,55], pacijenti sa srednje teškom kliničkom slikom 6.30% [IKR=6,00-7,60], te pacijenti s teškom kliničkom slikom 7,10% [IKR=6,70-8,75] (Slika 6).



Slika 6. HbA1C (podjela po težini COVID-19 infekcije)
 1= blaga klinička slika, 2= srednje teška klinička slika, 3= teška klinička slika

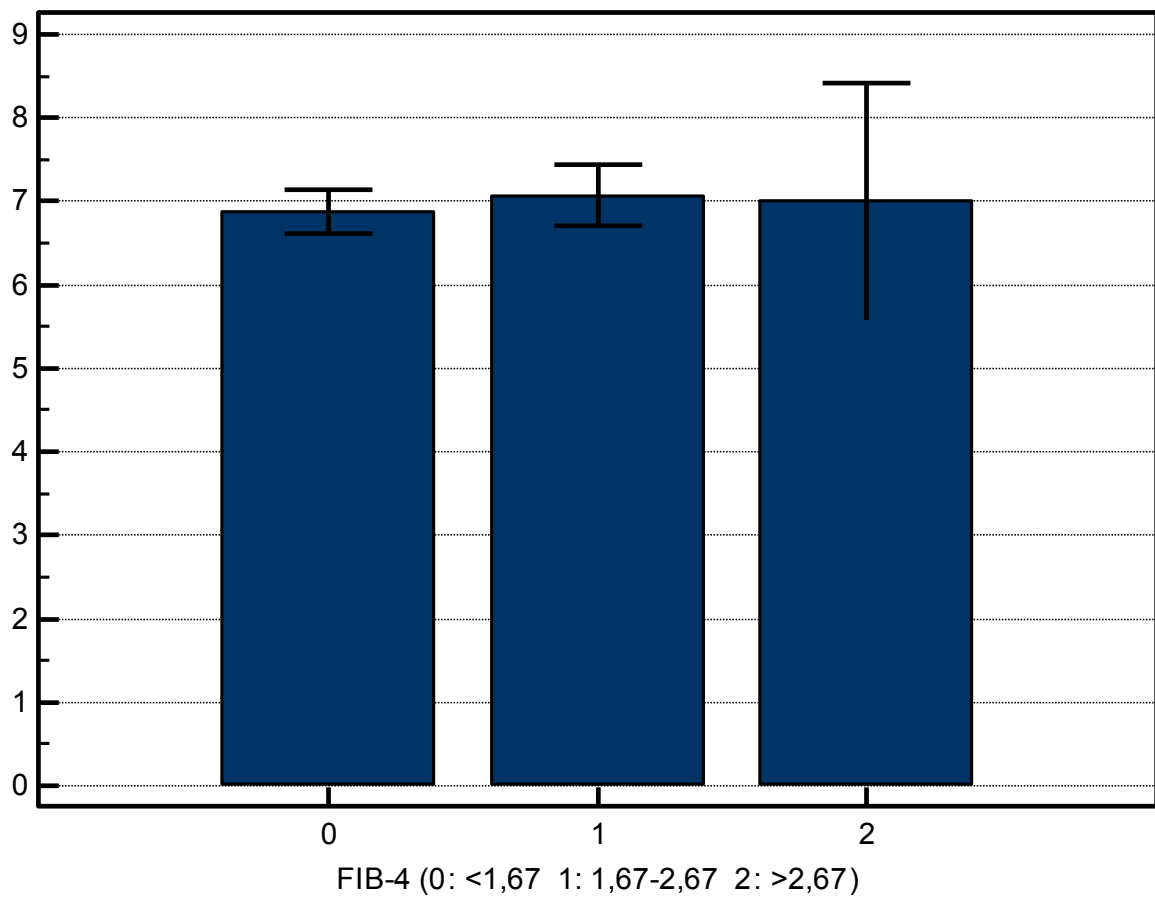
HbA1C i FIB-4

Prilikom usporedbe vrijednosti HbA1c i FIB-4 indeksa, pokazala se blaga, ali statistički neznačajna korelacija ($r=0,15$, $P=0,126$). Isto smo prikazali pomoću linearne regresije na Slici 6.



Slika 7. Odnos HbA1C i FIB-4 (linearna regresija)

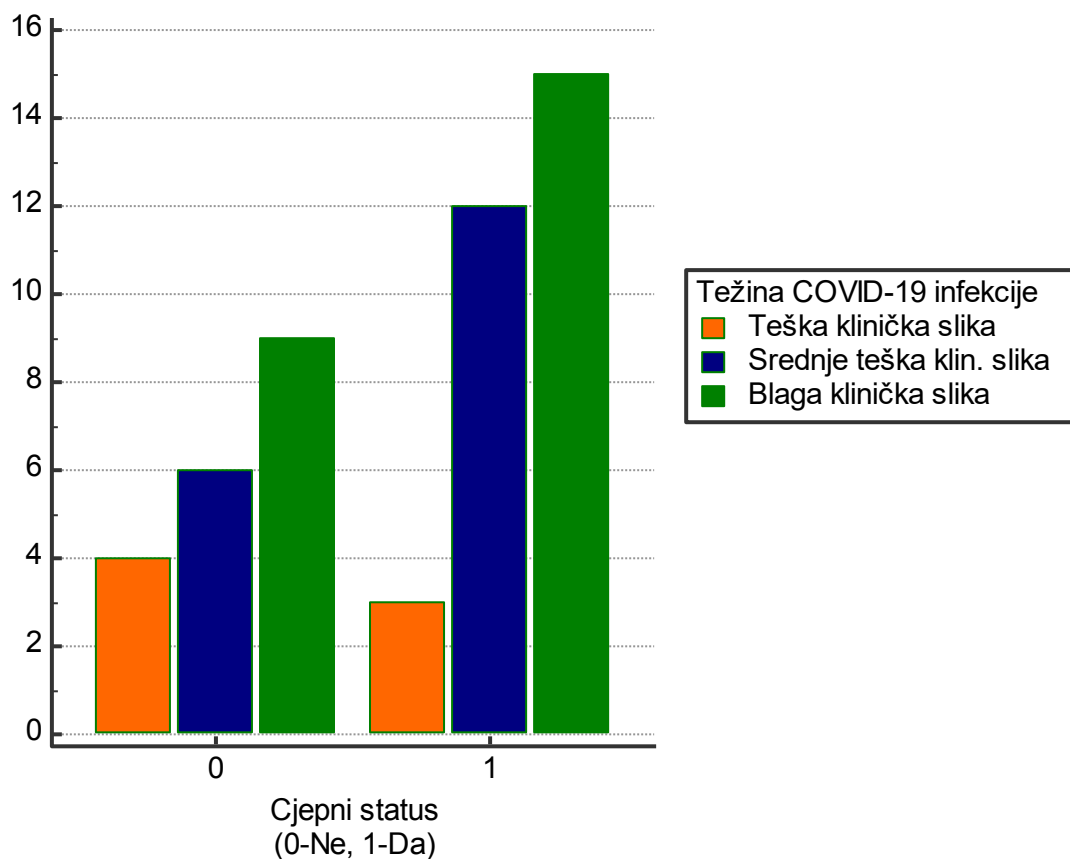
Također, nije se pokazala značajna razlika kod usporedbe HbA1c između različitih kategorija FIB-4 (6,7[6,2-7,2] vs 6,9 [6,4-7,4] vs 6,9 [5,9-7,7]; $P=0,587$, Slika 8).



Slika 8. Odnos HbA1c i različitih kategorija FIB-4

Nadalje, podijelili smo pacijente u dvije skupine s obzirom na vrijednosti HbA1c-a (<7 i \geq 7). Prilikom usporedbe kategorija FIB-4 i grupa podijeljenih po HbA1c-u također se nije pokazala značajna razlika ($P= 0,716$)

Cjepivo protiv SARS CoV-2 i težina KS

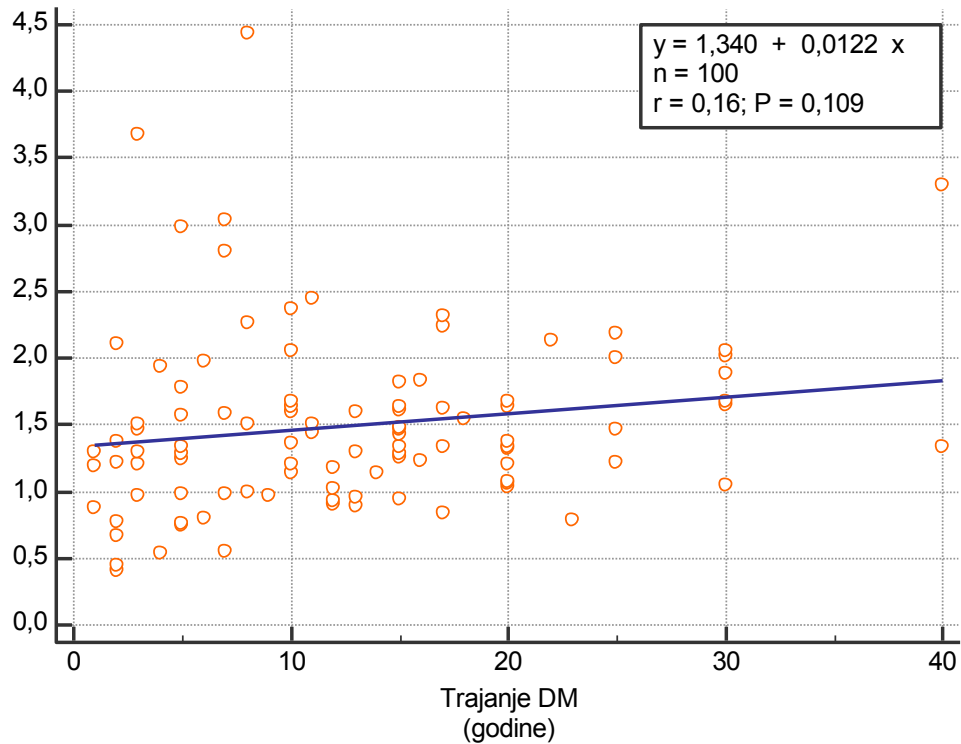


Slika 9. Usporedba cjepnog statusa ispitanika u odnosu na težinu preboljenog COVID-19.

Nije se pokazala značajna razlika u distribuciji težine bolesti između cijepljenih i necijepljenih pacijenata ($P=0,539$) (Slika 9).

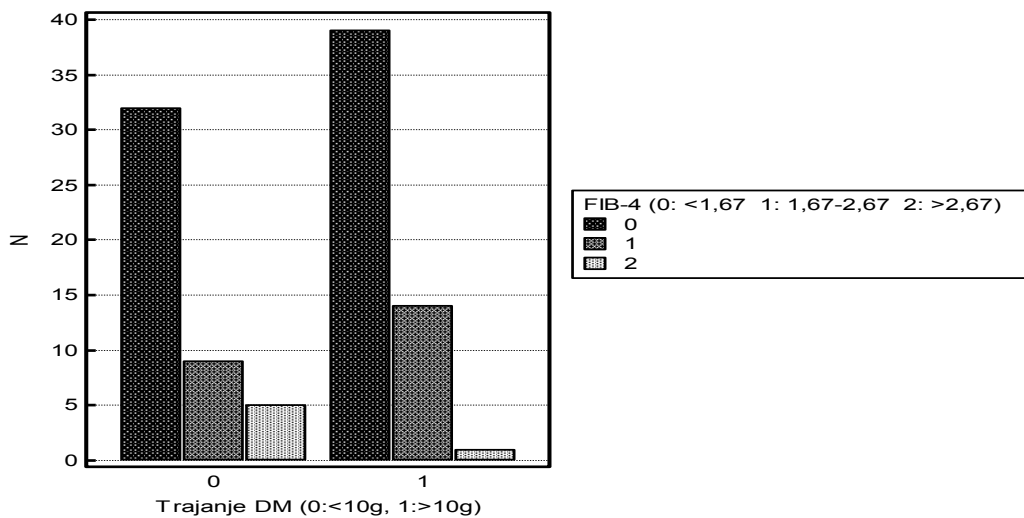
Trajanje DM i FIB-4

Kod usporedbe FIB-4 indeksa s obzirom na duljinu trajanja šećerne bolesti, također se pokazala blaga, ali statistički ne značajna korelacija (0,16 , $P=0,109$) (Slika 10).



Slika 10. Odnos trajanja DM i FIB-4

Nadalje kod usporedbe FIB-4 kategorija između pacijenata kod kojih je DM trajao dulje od 10 godina i pacijenata kod kojih je DM trajao kraće od 10 godina, pokazala se neznačajna razlika ($P=0,147$, Slika 11).



Slika 11. Podjela pacijenata s obzirom na trajanje DM i FIB-4 kategoriju

Korelacija laboratorijskih nalaza i FIB-4

Osim već poznate korelacije jetrenih parametara, trombocita i FIB-4, ispitali smo i korelacije ostalih laboratorijskih parametara s FIB-4 indeksom. Između koncentracije triglicerida i FIB-4 pokazala se negativna statistički neznačajna korelacija ($r=-0,11$, $P=0,253$). Također je negativna statistički neznačajna korelacija FIB-4 i LDL-a ($r=-0,02$, $P=0,833$), te HDL-a ($r=-0,11$, $P=0,269$) i ukupnog kolesterola ($r=-0,005$, $P=0,957$).

5. RASPRAVA

FIB-4 indeks je neinvazivni test za procjenu fibroze jetre. Više je studija pokazalo povezanost DM s NAFLD-om. Opsežan metaanalitički sustavni pregled sedam studija provedenih između 2004. i 2017. uključujući 439 biopsija jetre pacijenata s T2DM-om pokazao je da je srednja prevalencija prijavljene teške fibroze bila 22,01% (47). Također, brojna istraživanja pokazuju značajnu povezanost SARS-CoV-2 infekcije i fibroze jetre (96,97). Povećani rizik za teže ishode COVID-19 u osoba s dijabetesom dobro je poznat, kao i višeslojna povezanost ove dvije bolesti (100,101). Stoga je bilo opravdano i akademski zanimljivo učiniti istraživanje u kojem bi se ovim jednostavnim i neinvazivnim testom utvrdila pojavnost oštećenja jetre u bolesnika s šećernom bolesti u ovisnosti o preboljenju COVID-19 i drugih dokazano utjecajnih parametara povezanih uz trajanje i liječenje DM.

Kako se globalna pandemija COVID-19 razvija, nova istraživanja naglašavaju važnu ulogu fibroze jetre u težini infekcije SARS-CoV2 (96,97). U našem istraživanju 49 od 100 ispitanika je preboljelo COVID-19. Nije se pokazala statistički značajna razlika prilikom usporedbe FIB-4 indeksa u pacijenata s preboljenim COVID-19 u odnosu na one koji nisu preboljeli COVID-19. Nadalje, nije se pokazala značajna razlika u FIB-4 indeksu kod usporedbe pacijenata različite težine bolesti COVID-19. Postoji blaga tendencija (statistički neznačajna) da osobe s težom kliničkom slikom imaju viši FIB-4 indeks. To je dokazano u studiji Calapoda i suradnika, gdje je težina SARS-CoV2 infekcije povezana s višim rizikom za fibrozu (96). Prema meta-analizi Pranata i suradnika, FIB-4 indeks je povezan i s povećanom smrtnosti u pacijenata s COVID-19 (97). Kako je u našoj studiji bio izrazito mali broj (6) pacijenata oboljelih od COVID-19 s teškom kliničkom slikom (koja je obilježena hospitalizacijom), vrlo je moguće da je to razlog izostanka korelacije. Potrebno je provesti istraživanje s većim brojem pacijenata koji su preboljeli COVID-19.

Prema ADA smjernicama, razina glikiranog hemoglobina (HbA1c) $\geq 7\%$ reflektira pacijente s loše reguliranom šećernom bolesti (6). Studije pokazuju da pacijenti s lošijom regulacijom šećerne bolesti imaju povećanu učestalost NAFLD-a (98, 99). Stoga je bilo za očekivati kako će u našoj studiji pacijenti s HbA1c vrijednostima višim od 7% imati viši (lošiji) FIB-4 indeks. Usporedbom vrijednosti HbA1c i FIB-4 indeksa u našem uzorku, pokazala se blaga, ali statistički neznačajna korelacija, što također sugerira da bi bilo potrebno istraživanje sa znatno većim brojem ispitanika za dokazivanje ove hipoteze.

Studija Fernanda i suradnika je pokazala da je trajanje DM >5 godina povezano s povećanim rizikom za razvoj jetrene fibroze (98). U našem istraživanju kod usporedbe FIB-4 indeksa s obzirom na duljinu trajanja šećerne bolesti, pokazala se blaga, ali statistički neznačajna korelacija. S druge strane, kohortno istraživanje Zhanga i suradnika je utvrdilo da

je starost pacijenta (broj godina) bitniji faktor od samog trajanja DM-a za predviđanje uznapredovalih jetrenih bolesti u pacijenata s DM-om (100).

Studija Mendez-Sancheza i suradnika ukazuje na displidemiju kao glavni rizični faktor povezan s uznapredovalom jetrenom fibrozom i cirozom (101). U našem istraživanju, ispitivanjem korelacije FIB-4 indeksa i lipida u krvi (HDL, LDL, kolesterol i TG) pokazala se negativna statistički neznčajna korelacija. Istraživanje Fernanda i suradnika također nije pronašlo korelaciju FIB-4 indeksa i HDL-a, LDL-a i kolesterola. Potrebno je provesti opsežnija istraživanja s većim brojem ispitanika te detaljnije praćenje dinamike promjena laboratorijskih parametra.

Kako više studija upućuje na povećani rizik za lošiji ishod SARS-CoV2 infekcije u osoba s lošije reguliranim DM, u našem istraživanju usporedili smo i HbA1c i težinu kliničke slike COVID-19 (94, 95). Također se može govoriti o statistički neznčajnim razlikama, ali s primjetnom tendencijom da HbA1c raste usporedno s težinom kliničke slike COVID-19.

Neovisno o specifičnim ciljevima istraživanja usporedili smo kliničku sliku COVID-19 s cjepnim statusom. Brojne studije upućuju na zaštitnu ulogu cjepiva u razvoju teže kliničke slike COVID-19 (102). Iako u našem istraživanju nema statistički značajne razlike u težini kliničke slike u skupini cijepljenih i necijepljenih, jasan je signal koji upućuje na zaštitnu ulogu cjepiva, tj. među cijepljenim pacijentima više je onih koji su COVID-19 preboljeli s blagim simptomima, a manje onih koji su istu bolest preboljeli s teškim simptomima ili bili hospitalizirani. U necijepljenih je obratna situacija, tj. više je onih koji su COVID-19 preboljeli s teškim simptomima ili bili hospitalizirani, a manje onih koji su istu bolest preboljeli blagim simptomima.

Iako je ovo istraživanje donijelo neka nova saznanja o raspodjeli FIB-4 indeksa u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, važno je naglasiti njegova ograničenja. Istraživanje je provedeno na 100 ispitanika, što je premalena brojka, stoga se rezultati ovog istraživanja ne mogu poopćiti na cijelu populaciju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Nadalje, ispitanici su se razlikovali po udjelima komorbiditeta koji mogu utjecati na rezultate. Još jedno ograničenje odnosi se na FIB-4 indeks. Prvo, sastavni dijelovi FIB-4 indeksa (AST, ALT i trombociti) mogu biti pod utjecajem drugih poremećaja osim bolesti jetre. Drugo, s obzirom na to da se povišenje jetrenih enzima često prijavljuje kod infekcije SARS-CoV-2, FIB-4 može biti lažno povišen i ne mora nužno biti precizan test za procjenu fibroze jetre (103).

Zaključno se može naznačiti da istraživanje nije uspjelo dokazati početno postavljene hipoteze, uglavnom zbog malog broja ispitanika, ali za gotovo sve pretpostavljene ishode postoje statistički signali, te je za očekivati da bi istraživanje s većim brojem bolesnika potvrdilo

ove hipoteze. Neovisno o tome, FIB-4 indeks predstavlja neinvazivan, jeftin i široko dostupan alat za procjenu jetrenog statusa kako bolesnika s T2DM tako i s drugim bolestima te bi daljnjim istraživanjima trebalo utvrditi njegovu praktičnu i kliničku korisnost u svakodnevnom radu.

6. ZAKLJUČCI

1. Istraživanjem nije potvrđena hipoteza da je FIB-4 indeks lošiji u osoba koje su preboljele COVID-19.
2. FIB-4 indeks se nije značajno razlikovao u osoba različite duljine trajanja šećerne bolesti.
3. Istraživanjem nije pronađena značajna razlika FIB-4 indeksa u osoba s višim vrijednostima HbA1c-a u odnosu na one s nižim vrijednostima HbA1c-a.
4. Nije pronađena značajna razlika u FIB-4 indeksu u osoba s optimalnim razinama lipida u odnosu na one osobe koje su imale abnormalne vrijednosti lipida u krvi.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Kerner W, Brückel J, German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2014. str. 384–6.
2. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010. str. 481–97.
3. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10138):2449–62.
4. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10085):2239–51.
5. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):207–17.
6. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S15–33.
7. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137–49.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes [Internet]. Zagreb: Hrvatski Zavod Za Javno Zdravstvo; 2022[citirano 21. lipnja. 2022.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzbaepidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-iprojekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
9. Ivaničević Ž, Rumbolt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Kuzman I, Štimac D i sur. Šećerna bolest U: Ivaničević Ž, urednik. *MSD priručnik dijagnostike i terapije.* 2. izdanje. Split: Placebo d.o.o.; 2010. str. 1274–1280.
10. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res.* 2014;140(5):579–81.

11. Koršić M. Endokrini sustav i bolesti metabolizma U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina - četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada LJEVAK; 2008. str. 1244-1264.
12. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G i sur. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2019;127(S 01):S1–7.
13. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):1040–3.
14. Powers A, Alessio D. *Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia.* U: Goodman L, Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollman B, urednici. New York: McGraw-Hill; 2011. str. 1248–67.
15. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018.* *Diabetes Care.* 2018;41(Supplement_1):S73–85.
16. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2014;311(22):2315–25.
17. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA i sur. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2018;24(1):91–121.
18. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L i sur. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1384–95.
19. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill Education; 2015.
20. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism.* 2016;65(4):507–21.

21. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primer.* 2020;6(1):40.
22. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2309–19.
23. Pasquel FJ, Klein R, Adigweme A, Hinedi Z, Coralli R, Pimentel JL i sur. Metformin-associated lactic acidosis. *Am J Med Sci.* 2015;349(3):263–7.
24. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K i sur., ur. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Jun 5]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>
25. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):677–95.
26. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(1):3–10.
27. Tol A, Sharifirad G, Shojaezadeh D, Tavasoli E, Azadbakht L. Socio-economic factors and diabetes consequences among patients with type 2 diabetes. *J Educ Health Promot.* 2013;2:12.
28. Linkeviciute-Ulinskiene D, Kaceniene A, Dulskas A, Patasius A, Zabuliene L, Smailyte G. Increased Mortality Risk in People with Type 2 Diabetes Mellitus in Lithuania. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):E6870.
29. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.
30. Lynch SK, Abramoff MD. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision Res.* 2017;139:101–7.
31. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528.

32. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA i sur. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54.
33. Zelnick LR, Weiss NS, Kestenbaum BR, Robinson-Cohen C, Heagerty PJ, Tuttle K i sur. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009-2014. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017;12(12):1984–90.
34. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S105–18.
35. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117–24.
36. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Res Int*. 2017;2017:7839101.
37. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110–6.
38. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1450.
39. Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D i sur. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol*. 2016;22(43):9488–505.
40. Lonardo A, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Targher G. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: Correspondence. *Hepatology*. 2016;64(4):1388–9.
41. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M i sur. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatol Baltim Md*. 2018;67(1):328–57.

42. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361–73.
43. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):11–21.
44. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):38–45.
45. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–22.
46. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):491–7.
47. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
48. Peverill W, Powell L, Skoien R. Evolving Concepts in the Pathogenesis of NASH: Beyond Steatosis and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2014;15(5):8591–638.
49. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Pharm Des*. 2010;16(17):1941–51.
50. Cusi K. Role of Insulin Resistance and Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009;13(4):545–63.
51. Kirpich IA, Marsano LS, McClain CJ. Gut–liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2015;48(13–14):923–30.
52. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(9):815–23.

53. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2004;24(4):349–62.
54. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 2019;65:37–55.
55. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S i sur. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol.* 2012 ;56(1):234–40.
56. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician.* 2006;73(11):1961–8.
57. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M i sur. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745–50.
58. Mendler MH, Bouillet P, Le Sidaner A, Lavoine E, Labrousse F, Sautereau D i sur. Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol.* 1998;28(5):785–94.
59. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, Brenner DA, Sirlin C i sur. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(1):22–9.
60. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344(7):495–500.
61. Klibansky DA, Mehta SH, Curry M, Nasser I, Challies T, Afdhal NH. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease: Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):e184–93.
62. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V i sur. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatol Baltim Md.* 2007 Jul;46(1):32–6.

63. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J i sur. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
64. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol*. 2020;73(5):1023–9.
65. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ i sur. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009;7(10):1104–12.
66. Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1183–95.
67. Dureja P, Mellinger J, Agni R, Chang F, Avey G, Lucey M i sur. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(6):684–9.
68. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut*. 2007;56(12):1760–9.
69. Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2013;5(8):2901–23.
70. Akyüz F, Demir K, Ozdil S, Aksoy N, Poturoğlu S, Ibrişim D i sur. The effects of rosiglitazone, metformin, and diet with exercise in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2007;52(9):2359–67.
71. Yakaryilmaz F, Guliter S, Ozenirler S, Erdem O, Akyol G. Vitamin E treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A six-month, open-label study of sixteen patients. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2004;65(3):266–77.
72. Papazafiropoulou A, Melidonis A. Antidiabetic agents in patients with hepatic impairment. *World J Meta-Anal*. 2019;7(8):380–8.
73. Mazza A, Fruci B, Garinis GA, Giuliano S, Malaguarnera R, Belfiore A. The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:716404.

74. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM i sur. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–85.
75. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131–57.
76. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL i sur. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2016;64(2):399–408.
77. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):71–7.
78. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatol Baltim Md.* 2009;49(1):80–6.
79. Stephen S, Baranova A, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(2):163–71.
80. Grimm IS, Schindler W, Haluszka O. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(6):775–9.
81. Scorletti E, Byrne CD. Extrahepatic Diseases and NAFLD: The Triangular Relationship between NAFLD, Type 2-Diabetes and Dysbiosis. *Dig Dis Basel Switz.* 2016;34 Suppl 1:11–8.
82. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA i sur. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020:3920196.
83. Caussy C, Aubin A, Loomba R. The Relationship Between Type 2 Diabetes, NAFLD, and Cardiovascular Risk. *Curr Diab Rep.* 2021;21(5):15.
84. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2020;91(1):157–60.

85. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citirano 17. lipnja 2022]. Dostupno na: <https://covid19.who.int>
86. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu [Internet]. [koronavirus.hr](https://www.koronavirus.hr). [citirano 17. lipnja 2022]. Dostupno na: <https://www.koronavirus.hr/podaci/489>
87. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y i sur. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
88. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
89. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K lang, Li J i sur. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2020;58(7):1116–20.
90. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
91. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J i sur. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–34.
92. Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG), Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849–50.
93. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41–5.
94. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L i sur. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–8.

95. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11–30.
96. Calapod OP, Marin AM, Onisai M, Tribus LC, Pop CS, Fierbinteanu-Braticevici C. The Impact of Increased Fib-4 Score in Patients with Type II Diabetes Mellitus on Covid-19 Disease Prognosis. *Med Kaunas Lith*. 2021;57(5):434.
97. Pranata R, Yonas E, Huang I, Lim MA, Nasution SA, Kuswardhani RAT. Fibrosis-4 index and mortality in coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1S Suppl 1):e368–74.
98. Fernando JN, Lim-Alba R, Alba W. Factors Associated with the Severity of Findings on Hepatic Transient Elastography among Persons with Type 2 Diabetes and Fatty Liver. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2019;34(2):134–43.
99. Tanaka K, Takahashi H, Hyogo H, Ono M, Oza N, Kitajima Y i sur. Epidemiological survey of hemoglobin A1c and liver fibrosis in a general population with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2019;49(3):296–303.
100. Zhang X, Wong GLH, Yip TCF, Cheung JTK, Tse YK, Hui VWK i sur. Risk of liver-related events by age and diabetes duration in patients with diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2022;7:71
101. Méndez-Sánchez N, Cerda-Reyes E, Higuera-de-la-Tijera F, Salas-García AK, Cabrera-Palma S, Cabrera-Álvarez G i sur. Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-alcoholic steatohepatitis. *F1000Research*. 2020;9:56.
102. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL i sur. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines*. 2021;9(5):467.
103. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R i sur. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):584–99.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi razlike u razdiobi indeksa fibroze jetre (FIB-4) u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 i ispitati utjecaj drugih varijabli na FIB-4 kao što su duljina trajanja šećerne bolesti, preboljenje i težina COVID-19, HbA1c i laboratorijski parametri te utvrditi postojanje međuovisnosti navedenih varijabli.

Materijali i metode: U istraživanje je uključeno ukupno 100 ispitanika. Svi ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju liječe se od šećerne bolesti tipa 2 u Centru za dijabetes KBC-a Split. Ispitanici su ispunili anketni upitnik koji je sadržavao pitanja o općim podacima ispitanika i ispitanikove šećerne bolesti, informacije o preboljenju i težini SARS-CoV2 infekcije te informacije o cjepnom statusu. Zabilježeni su antropometrijski parametri (visina, težina i BMI) te su uzeti podaci iz laboratorijskih testova (HbA1c, ALT, AST, trombociti i lipidogram). Uz pomoć trombocita, jetrenih enzima (ALT i AST) i broja godina pacijenta, izračunat je FIB-4 indeks.

Rezultati: Nije zabilježena statistički značajna razlika prilikom usporedbe FIB-4 indeksa s obzirom na preboljenje ($P=0,539$) i težinu kliničke slike COVID-19 ($P=0,137$). Također, nije se pokazala značajna razlika kod usporedbe pojedinih vrijednosti indeksa fibroze jetre s obzirom na preboljenje ($P=0,539$) i težinu kliničke slike ($P=0,289$) COVID-19. Prilikom usporedbe vrijednosti HbA1c i FIB-4 indeksa, pokazala se blaga, ali statistički neznačajna korelacija ($P=0,126$). Također, nije se pokazala značajna razlika kod usporedbe HbA1c između različitih kategorija FIB-4 ($P=0,587$). Nije se pokazala značajna razlika u distribuciji težine bolesti između cijepljenih i necijepljenih pacijenata ($P=0,539$). Kod usporedbe razina HbA1c s obzirom na težinu COVID-19 se nije pokazala značajna razlika. Kod usporedbe FIB-4 indeksa s obzirom na duljinu trajanja šećerne bolesti, pokazala se statistički neznačajna korelacija ($P=0,109$). Između koncentracije FIB-4 i vrijednosti TG-a, LDL-a, HDL-a i ukupnog kolesterola pokazala se negativna statistički neznačajna korelacija ($P=0,253$, $P=0,833$, $P=0,269$, $P=0,957$).

Zaključci: Ovo istraživanje je pokazalo da se distribucija FIB-4 indeksa nije statistički značajno promijenila u ovisnosti o preboljenju COVID-19, težini kliničke slike COVID-19, vrijednostima HbA1c-a, duljini trajanja šećerne bolesti te o abnormalnim vrijednostima lipida u krvi. Također, nije pronađena statistički značajna razlika u distribuciji težine bolesti između cijepljenih i necijepljenih pacijenata. Nisu zabilježene ni značajno veće vrijednosti HbA1c u osoba s težom kliničkom slikom COVID-19. Postoje statistički signali za gotovo sve pretpostavljene ishode te je za očekivati da bi istraživanje s većim brojem bolesnika potvrdilo ove hipoteze.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Distribution of liver fibrosis index in patients with type 2 diabetes in relation to recovery of SARS-CoV2 infection and other parameters.

Objectives: The aim of this study was to determine the differences in the distribution of the liver fibrosis index (FIB-4) in people with type 2 diabetes and to examine the influence of other variables on FIB-4 such as the duration of diabetes, recovery and severity of COVID-19, HbA1c and laboratory parameters and determine the existence of interdependence of the mentioned variables.

Subjects and methods: A total of 100 respondents were included in the research. All subjects who took part in the research are being treated for type 2 diabetes in the Diabetes Center of KBC Split. Respondents filled out a survey questionnaire that contained questions about the respondent's general information and the respondent's diabetes, information on recovery and severity of SARS-CoV2 infection, and information on vaccination status. Anthropometric parameters (height, weight and BMI) were recorded and data from laboratory tests (HbA1c, ALT, AST, platelets and lipidogram) were taken. With the help of platelets, liver enzymes (ALT and AST) and the age of the patient, the FIB-4 index was calculated.

Results: No statistically significant difference was found when comparing the FIB-4 index with regard to recovery ($P=0.539$) and the severity of the clinical symptoms of COVID-19 ($P=0.137$). Also, no significant difference was shown when comparing individual liver fibrosis index values with regard to recovery ($P=0.539$) and the severity of the clinical symptoms ($P=0.289$) of the COVID-19. When comparing the values of HbA1c and FIB-4 index, a slight but statistically insignificant correlation was shown ($P=0.126$). Also, no significant difference was shown when comparing HbA1c between different FIB-4 categories ($P=0.587$). There was no significant difference in the distribution of disease severity between vaccinated and unvaccinated patients ($P=0.539$). When comparing HbA1c levels with regard to the severity of the COVID-19, no significant difference was shown. When comparing the FIB-4 index with regard to the duration of diabetes, a statistically insignificant correlation was shown ($P=0.109$). A statistically insignificant negative correlation was shown between the concentration of FIB-4 and the values of TG, LDL, HDL and total cholesterol ($P=0.253$, $P=0.833$, $P=0.269$, $P=0.957$).

Conclusion: This research showed that the distribution of the FIB-4 index did not change statistically significantly depending on the recovery from the COVID-19, the severity of the clinical picture of the COVID-19, the HbA1c values, the duration of diabetes and the abnormal blood lipid values. Also, no statistically significant difference was found in the distribution of disease severity between vaccinated and unvaccinated patients. No significantly higher HbA1c

values were recorded in persons with a more severe clinical picture of COVID-19. There are statistical signals for almost all assumed outcomes, and it is to be expected that research with a larger number of patients would confirm these hypotheses.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI:

Ime i prezime: Ante Korto Kelava

Datum rođenja: 5. siječnja 1998.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Preseka Petrovska 14, Općina Petrovsko

E-mail: korto.kelava@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2004.-2012. – Osnovna škola Antuna Mihanovića, Petrovsko

2012. – 2016. – Opća gimnazija, srednja škola Pregrada

2016. – 2022. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika