

57. *European Medicine Agency*. Torisel : EPAR – Product Information. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf. Datum pristupa: 19. 4. 2016.
58. *Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR i sur.* A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. *Leukemia* 2011;25:341–7.
59. *Hess G.* Temsirolimus, Bendamustine and Rituximab for Relapsed Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma (BERT). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01078142?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=temsirolimus&rank=1>. Datum pristupa: 19. 4. 2015.
60. *Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS i sur.* Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4867–74.
61. *Goy A, Bernstein SH, Kahl BS i sur.* Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520–5.
62. *Food and Drug Agency.* FDA approves bortezomib (Velcade) for the treatment of patients with mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy. Dostupno na: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm094929.htm>. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
63. *Skarbnik AP, Smith MR.* Therapies for mantle cell lymphoma: current challenges and a brighter future. *Discov Med* 2013;15:177–87.
64. *Goy A, Sinha R, Williams ME i sur.* Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013;31:3688–95.
65. *Trněný M, Lamy T, Walewski J i sur.* Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016;17:319–31.
66. *Food and Drug Agency.* FDA Approves Lenalidomide. Dostupno na: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm355438.htm>. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
67. *Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N i sur.* Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012;13:716–23.
68. *Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP i sur.* Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88–94.
69. *Wang ML, Rule S, Martin P i sur.* Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.
70. *Wang ML, Blum KA, Martin P i sur.* Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015 Aug 6;126(6):739–45.
71. *Food and Drug Agency.* Imbruvica. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s002tbl.pdf. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
72. *European Medicines Agency.* Imbruvica : EPAR – All Authorised presentations. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
73. *Northwestern University.* Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242097?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=ibrutinib&rank=1>. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
74. *City of Hope Medical Center.* Bortezomib and Rituximab in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Have Previously Undergone Stem Cell Transplantation. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01267812?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=bortezomib&rank=1>. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
75. *Swiss Group for Clinical Cancer Research.* Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02356458?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=ibrutinib&rank=2>. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
76. *National Cancer Institute (NCI).* Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01955499?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=lenalidomide&rank=31>. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
77. *European Medicines Agency.* EMA reviews cancer medicine Zydelig. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002487.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Datum pristupa: 21. 4. 2015.

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE – MULTISISTEMSKA BOLEST?

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – A MULTISYSTEM DISEASE?

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, LIDIJA ORLIĆ, DAVOR ŠTIMAC, VOJKO MAVRINAC,
ANTUN FERENČIĆ, ANAMARIJA RUNDIĆ, VESNA BABIĆ, SANDRA MILIĆ*

Deskriptori: Nealkoholna masna bolest jetre – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Ciroza jetre – etiologija, dijagnoza; Hepatocelularni karcinom – etiologija; Tumori jetre – etiologija; Jetra – patologija, biopsija; Tranzijentna elastografija

Sažetak. S porastom incidencije debljine i metaboličkog sindroma raste i incidencija nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Osim što ovi bolesnici imaju znatan rizik od progresije u terminalni stadij kronične bolesti jetre, poznato je da imaju i povećan rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma. S druge strane, posljednjih godina sve je veći broj publikacija koje govore u prilog tomu da NAFLD nije samo bolest ograničena na jetru, nego je udružena s nizom izvanjetrenih bolesti i stanja, a najčešće s kardiovaskularnim bolestima, kroničnom bubrežnom bolesti i šećernom bolesti tipa II. Posljedično, NAFLD je postao rastući javnozdravstveni problem. Brojni supspecijalisti,

* **Zavod za gastroenterologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; Vojko Mavrinac, dr. med.; prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med.; Anamarija Rundić, bacc. med. tech.; Vesna Babić, bacc. med. tech.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (Antun Ferenčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Mikolašević, Zavod za gastroenterologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

Primljeno 17. studenoga 2015., prihvaćeno 20. listopada 2016.

kao i liječnici obiteljske medicine trebali bi biti svjesni navedenih potencijalnih izvanjetrenih manifestacija NAFLD-a s obzirom na dostupnost brojnih metoda za probir u kliničkoj praksi. Navedeno je važno kako bi se potencijalne izvanjetrene manifestacije NAFLD-a detektirale u ranim stadijima, a time i prevenirala ili barem usporila progresija pojedinih bolesti.

Descriptors: Non-alcoholic fatty liver disease – diagnosis, complications, physiopathology; Liver cirrhosis – etiology, diagnosis; Carcinoma, hepatocellular – etiology; Liver neoplasms – etiology; Liver – pathology; Biopsy; Elasticity imaging techniques

Summary. With the increasing incidence of obesity and metabolic syndrome the incidence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing as well. These patients have a significant risk of progression to the end-stage liver disease, but also these patients are at increased risk of developing hepatocellular carcinoma. In recent years there is a growing number of publications that support the idea that NAFLD is not just a disease that is limited to the liver, but is associated with a number of extrahepatic manifestations. For example, NAFLD increases the risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. Consequently NAFLD has become a growing public health problem. A number of sub-specialists as well as primary care physicians should be aware of these potential extrahepatic associations, given the availability of numerous methods for screening in clinical practice. The above approach is important in order to recognize potentially modifiable events in the early stages, and thus manage them and at least prevent the progression of certain diseases.

Liječ Vjesn 2016;138:353–358

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) nastaje kao posljedica komponenta metaboličkog sindroma (MS). Smatra se da do 90% ovih bolesnika ima barem jednu od komponenta MS-a, a da njih 35 – 70% ispunjava sve dijagnostičke kriterije za njegovu dijagnozu. NAFLD je klinički sindrom koji obuhvaća nekoliko stanja: jednostavnu steatozu (5% masnoća od ukupne mase jetrenog parenhima), nekroinflamatorni oblik, odnosno nealkoholni steatohepatitis (NASH) s fibrozom jetre ili bez nje, cirozu jetre i hepatocelularni karcinom (HCC). S porastom incidencije debljine i metaboličkog sindroma (MS) raste i incidencija nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) te je ona postala najčešća kronična bolest jetre u razvijenim zemljama.¹⁻³ NAFLD je trenutačno treća najčešća indikacija za transplantaciju jetre; pretpostavlja se da će do 2030. postati najčešći uzrok terminalne bolesti jetre, a time i najčešća indikacija za liječenje njezinom transplantacijom. Nedavno objavljena metaanaliza koja je obuhvatila 40 studija pokazuje da NASH povećava rizik od smrtnog ishoda kao posljedica bolesti jetre 5 – 10 puta. Iako smo nekada jednostavnu steatozu smatrali nevažnim nalazom, danas znamo da i ovi bolesnici vrlo vjerojatno imaju povećan rizik od razvoja HCC-a.⁴ S druge strane, posljednjih je godina sve veći broj publikacija koje govore u prilog tomu da NAFLD nije samo bolest ograničena na jetru, nego je udružena s nizom izvanjetrenih bolesti i stanja, a najčešće s kardiovaskularnim bolestima (KVB), kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) i šećernom bolesti tipa II (DM II). Pojedine studije istraživale su povezanost između NAFLD-a i drugih kroničnih bolesti kao što su adenomatozni polipi kolona i kolorektalni karcinom, endokrinopatije (hipotireoza, sindrom policističnih jajnika, osteoporoza) i *sleep apnea* sindrom. Posljedično, jetrena je manifestacija MS-a ili NAFLD-a postala rastući javnozdravstveni problem. Brojni suspecijalisti (gastroenterolozi, nefrolozi, kardiolozi, endokrinolozi...), kao i liječnici obiteljske medicine, trebali bi biti svjesni navedenih potencijalnih izvanjetrenih manifestacija NAFLD-a s obzirom na dostupnost brojnih metoda za probir u kliničkoj praksi (HbA1C, serumski kreatinin, albuminurija...). Navedeno je važno kako bismo potencijalne izvanjetrene manifestacije NAFLD-a detektirali u ranim stadijima, a time i prevenirali ili barem usporili progresiju pojedinih bolesti.¹⁻⁶

U ovome preglednom članku osvrnut ćemo se na bolesti koje se posljednjih godina ekstenzivno istražuju u kontekstu nealkoholne masne bolesti jetre.

Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti na globalnoj su razini najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta, čemu u više od 75% slučajeva pridonosi koronarna bolest srca. Na smanjenje ovako velike stope incidencije KVB-a može se utjecati modifikacijom životnih navika, a to znači uklanjanje i modificiranje rizičnih čimbenika: prestanak pušenja, zdrava prehrana, tjelesna aktivnost, pravodobno i efektivno liječenje komorbiditeta koji uključuju DM II, pretilost, dislipidemiju i hipertenziju.¹ Posljednjih desetak godina publiciran je veći broj studija koje govore o povezanosti NAFLD-a i KVB-a.⁷⁻¹⁶ Pokazalo se da su KVB uz samu bolest jetre najčešći uzrok povećanog mortaliteta u bolesnika s NAFLD-om. Brojna retrospektivna i prospektivna istraživanja pokazala su da bolesnici s NAFLD-om oni s patohistološki verificiranim NASH-om imaju određeni stupanj disfunkcije endotela,⁷ dijastoličku disfunkciju lijevog ventrikula,¹⁷ povećanu debljinu intime i medije karotidnih arterija i veću prevalenciju karotidnih aterosklerotskih plakova u usporedbi s osobama koje nemaju NAFLD-a.⁹ Tri velika presječna istraživanja^{16,18,19} koja su obuhvatila više od 20.000 ispitanika pokazala su da je NAFLD detektiran ultrazvučno udružen s povećanim rizikom od razvoja koronarne bolesti srca. Nalaz NAFLD-a u studiji Wonga i sur.¹⁶ bio je udružen s težim stupnjem koronarne bolesti srca detektirane koronarografijom. Nije sasvim jasno je li stupanj težine bolesti jetre povezan s povećanjem rizika od KVB-a. Neke retrospektivne studije, s relativno dugim periodom praćenja i patohistološki detektiranim NAFLD-om/NASH-om, jasno su pokazale da je mortalitet od KVB-a bio znatno veći u bolesnika s NAFLD-om. Zanimljivo, neke od tih studija našle su povezanost između NASH-a i rizika od KVB-a, ali nisu našle vezu između jednostavne steatoze i rizika od KVB-a.^{2,24}

Danas se pretpostavlja da NAFLD nije samo pokazatelj povećanoga kardiovaskularnog rizika, nego se vjeruje da je aktivno uključen u proces ateroskleroze.⁷⁻¹⁶ Unatoč ekstenzivnim istraživanjima točan patofiziološki mehanizam koji povezuje NAFLD i KVB nije sasvim jasan, odnosno nije posve jasno je li NAFLD samo pokazatelj zajedničkih kardiometaboličkih rizičnih čimbenika ili aktivno sudjeluje u

procesu ateroskleroze. Kardiovaskularne bolesti i NAFLD dijele neke zajedničke kardiometaboličke rizične čimbenike kao što su: neadekvatna prehrana, smanjena tjelesna aktivnost, centralna pretilost, periferna i hepatalna inzulinska rezistencija (IR) te ostale komponente MS-a (dijabetes, hipertenzija i dislipidemija).^{2,20} Sve je veći broj publikacija koje su pokazale da je NAFLD udružen s povećanim rizikom od KVB-a, neovisno o ostalim kardiometaboličkim rizičnim čimbenicima.^{1,15,21} Smatra se da je supkronična upala ključni čimbenik koji pokreće i ubrzava razvoj ateroskleroze, a brojna su istraživanja pokazala da bolesnici s NAFLD-om imaju povišenu razinu proupalnih citokina i prokoagulantnih čimbenika. Slijedom navedenoga stanje supkronične upale i pojačanog oksidativnog stresa najčešće je prihvaćen patofiziološki mehanizam koji povezuje NAFLD i KVB.^{1,2} Navedenomu u prilog govori i nedavno objavljeno istraživanje Al Rifaia i sur.¹⁵ koje je obuhvatilo 3976 bolesnika i pokazalo da je NAFLD povezan s parametrima upale i rizikom od KVB-a neovisno o ostalim kardiometaboličkim rizičnim čimbenicima.

Zaključak: Temeljem istraživanja u posljednjih desetak godina postalo je očito da je NAFLD nezavisni prediktor povećanog rizika od KVB-a. Moguće je da su bolesnici s fibrozom i patohistološki verificiranim NASH-om u većem riziku nego bolesnici s jednostavnom steatozom. Brojni autori predlažu redoviti *screening* na KVB kod bolesnika s NAFLD-om. Svakako su potrebna daljnja istraživanja koja će nam odgovoriti na pitanje je li primjena bodovnih sustava za procjenu rizika od KVB-a (npr. *Framingham Risk Score* i *Reynolds Risk Score*) dobra za procjenu rizika od KVB-a u populaciji bolesnika s NAFLD-om. Buduća će istraživanja odgovoriti na pitanje možemo li liječenjem bolesti jetre, odnosno prevencijom progresije jednostavne steatoze u fibrozu jetre i NASH modificirati povećani rizik od KVB-a u bolesnika s NAFLD-om.

Šećerna bolest tipa II

S porastom incidencije pretilosti raste i incidencija šećerne bolesti tipa II. Pretpostavlja se da će do 2030. godine 500 milijuna ljudi diljem svijeta ima šećernu bolest, od čega će 90% bolesnika imati DM tipa II kao posljedicu porasta broja prehranjenih i pretilih osoba, kao i starenja populacije.¹

Poznato je da je DM tipa II jedan od rizičnih čimbenika razvoja NAFLD-a. Velika studija iz Italije koja je obuhvatila 167.621 osobu sa šećernom bolešću u dobi od 30 do 89 godina pokazuje da osobe s tom bolešću imaju tri puta veći rizik umiranja od kroničnih bolesti jetre, ponajprije nealkoholne i nevirusne etiologije, odnosno od NAFLD-a.²² Brojna su istraživanja pokazala da je NAFLD i nezavisni prediktor razvoja DM-a tipa II te da se taj rizik povećava proporcionalno sa stupnjem težine bolesti jetre. Veliko istraživanje koje je obuhvatilo 12.000 ispitanika tijekom perioda praćenja od pet godina pokazalo je da su pretilost, masna jetra i IR povezani s dvostruko većim rizikom od razvoja DM-a tipa II, a ispitanici koji su imali sve tri komponente MS-a imali su 14 puta veći rizik od razvoja DM-a tipa II.²³ Ekstedt i sur.²⁴ u svojoj su prospektivnoj studiji (prosječno vrijeme praćenja bilo je 13,7 godina) analizirali 129 pacijenata s patohistološki verificiranim NAFLD-om. Od 129 analiziranih bolesnika 42 su imala patohistološki verificiran NASH te se u 30 ovih bolesnika (71%) razvio DM tipa II tijekom perioda praćenja. Također, u 46% bolesnika s inicijalnim nalazom jednostavne steatoze razvio se DM tipa II tijekom perioda praćenja, a u tri bolesnika razvio se HCC i sve troje je imalo DM tipa II.

Danas nije sasvim jasno smanjuje li sprečavanje progresije bolesti jetre rizik od razvoja DM-a tipa II ili poboljšava kontrolu glikemije u bolesnika s masnom jetrom i DM-om tipa II. Pretpostavlja se da bi rezolucija bolesti jetre mogla smanjiti rizik od nastanka DM-a tipa II putem smanjenja lučenja dijabetogenih citokina; proteina koji veže retinol (RBP-4), fetuina-A, čimbenika rasta fibroblasta (FGF) i upalnih biomarkera (C-reaktivni protein, faktor tumorske nekroze alfa i interleukin6).²

Pretilost i DM tipa II poznati su rizični čimbenici nastanka HCC-a. Prema dostupnoj literaturi, DM tipa II povećava rizik od razvoja HCC-a 2,9 puta.²⁵ Posljednjih godina postalo je očito da bolesnici s NASH-om imaju povećan rizik od nastanka HCC-a i bez stadija ciroze jetre. Povezanost između jednostavne steatoze i rizika od razvoja HCC-a manje je jasna iako se spekulira da je i jednostavna steatoza jetre rizični čimbenik za nastanak ovog tumora jetre.² Prema studiji Wonga i sur.,²⁶ bolesnici koji su imali HCC u sklopu NASH-a bili su pretili i imali su visoku incidenciju DM-a tipa II. Također, bolesnici s „kriptogenom” cirozom jetre imali su visoku prevalenciju debljine i DM-a tipa II. Posljedično, u 25,4% bolesnika s kriptogenom cirozom razvio se NAFLD, a u 15,7% njih razvio se NASH tijekom dvije godine nakon transplantacije jetre.²⁷ Nedavna su istraživanja pokazala jasnu povezanost između nealkoholne masne jetre i HCC-a. Prevalencija histološki potvrđene steatoze jetre i steatohepatitisa jest oko 54% te 15% u bolesnika s HCC-om koji nemaju znakove ciroze jetre.²⁸

Točan patofiziološki mehanizam koji povezuje NAFLD/NASH, DM tipa II i HCC nije sasvim jasan, ali pretpostavlja se da supkronična upala u bolesnika s NAFLD-om/NASH-om, metabolički stres i IR koji se nalazi i kod bolesnika s DM-om tipa II povezuju NAFLD/NASH, DM tipa II i HCC.² Inzulinska rezistencija posreduje nastanak DM-a tipa II i NAFLD-a, a povezana je s povećanim oslobađanjem slobodnih masnih kiselina i proupalnih citokina, uključujući faktor tumorske nekroze faktor (TNF) alfa, leptin i interleukin 6 (IL-6), kao i slobodne radikale kisika koji promoviraju odlaganje masti u jetri i potiču upalu. Još jedan od predloženih patofizioloških mehanizama u nastanku i progresiji NAFLD-a i DM-a tipa II te HCC-a jest poremećaj crijevne mikrobiote. U tijeku su istraživanja koja će odgovoriti na pitanje možemo li modifikacijom crijevne mikrobiote utjecati na progresiju NAFLD-a, razvoj DM-a tipa II i pojavnost HCC-a.²

Zaključak: NAFLD je udružen s dva do pet puta većim rizikom od razvoja DM-a tipa II. Mnogi autori preporučuju probir na DM tipa II u bolesnika s NAFLD-om bilo periodičnom (godišnjom) analizom jednostavnih laboratorijskih testova kao što su određivanje serumske glukoze natašte i postprandijalno ili određivanje razine Hb1Ac. Doduše, potrebna su daljnja istraživanja o pouzdanosti primjene Hb1Ac kao metode probira za DM tipa II u bolesnika s NAFLD-om te istraživanja koja će odgovoriti na pitanje je li pojava fibroze jetre i NASH-a udružena s većim rizikom od razvoja DM-a tipa II u odnosu prema jednostavnoj steatozi. Daljnja će istraživanja odgovoriti i na pitanje o nužnosti probira na HCC kod ovih bolesnika.

Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB), sa svim svojim komplikacijama, velik je javnozdravstveni problem s prevalencijom u općoj populaciji od 4,3 do 13% uz očekivani godišnji porast prevalencije od 7%.³⁰ S obzirom na to da je KBB udružen sa znatnim morbiditetom, mortalitetom, ali i veli-

kim ekonomskim opterećenjem, brojna su istraživanja danas usmjerena detekciji potencijalno sprečivih rizičnih čimbenika.³¹ Ta je činjenica potakla nedavna istraživanja o povezanosti između KBB-a i NAFLD-a.^{32–38} Prema većini do sada provedenih istraživanja, NAFLD povećava rizik od razvoja KBB-a te je stupanj težine bolesti jetre proporcionalan stupnju težine bubrežnog oštećenja. Provedena su istraživanja vrlo heterogena te su se za detekciju bolesti jetre rabili jetreni parametri (aminotransferaze i gama-glutamil transferaze), ultrazvuk abdomena, MR abdomena, ultrazvučna elastografija s CAP-om i biopsija jetre.² Svakako, najveću težinu povezanosti između NAFLD-a i KBB-a daju istraživanja koja su za detekciju bolesti jetre rabila patohistološku verifikaciju. Npr. Targher i sur.³⁸ pokazali su da bolesnici s patohistološki dokazanim NASH-om imaju oštećenu bubrežnu funkciju (smanjenu glomerularnu filtraciju i veću učestalost abnormalne albuminurije) u usporedbi s kontrolnom skupinom te da je stupanj težine bolesti jetre povezan sa stupnjem bubrežnog zatajenja. Navedena opažanja bila su nezavisna od tradicionalnih čimbenika rizika od razvoja KBB-a, IR-a i komponenta MS-a. Musso i sur.³⁵ potvrdili su u nedavno publiciranoj metaanalizi, koja je obuhvatila ukupno 63.902 ispitanika, da su pojava i težina NAFLD-a znatno povezane s nastankom i težinom KBB-a.

Prema dostupnoj literaturi još nije sasvim jasno je li NAFLD samo pokazatelj povećanog rizika od razvoja KBB-a ili je aktivno uključen u patogenezu KBB-a. Pretpostavlja se da mehanizmi koji povezuju NAFLD i KBB potječu od inflamiranoga visceralnog masnog tkiva koje je izvor brojnih patogenih medijatora uključenih u proces ateroskleroze, razvoja IR-a i NAFLD-a. U ovom kontekstu jetra je, s jedne strane, „meta“ sustavnih poremećaja, ali i „izvor“ daljnje produkcije brojnih proupalnih i prokoagulantnih medijatora koji sudjeluju u patogenezi ateroskleroze i nastanka, odnosno progresije KBB-a. NAFLD može pridonijeti razvoju i napredovanju KBB-a poticanjem aterogene dislipidemije i sistemskog/jetrenog IR-a, razvojem disglukemije (povećane produkcije glukoze u jetri), kao i produkcijom brojnih potencijalno patogenih medijatora (tj. proupalnih citokina biomarkeri, prokoagulantnih i profibrogenskih čimbenika) u sistemsku cirkulaciju.^{1,2,33}

Zaključak: NAFLD (posebice NASH) povezan je s većom učestalošću KBB-a (20 do 60% pacijenata). Masna jetra, detektirana s pomoću abdominalnog ultrazvuka, povezana je s dvaput većim rizikom od razvoja KBB-a. Svakako su potrebna daljnja prospektivna istraživanja koja će odgovoriti na pitanje je li NAFLD samo pokazatelj povećanog rizika od razvoja KBB-a ili je aktivno uključen u njegovu patogenezu. Također, buduća će istraživanja odgovoriti na pitanje hoće li liječenje bolesti jetre u konačnici spriječiti ili odgoditi razvoj i napredovanje KBB-a. Do tada, a temeljem dosadašnjih saznanja o povezanosti između NAFLD-a i KBB-a, bolesnici s NAFLD-om svakako bi imali korist od redovitoga (godišnjeg) probira na KBB koji bi mogao uključivati analizu jednostavnih laboratorijskih parametara kao što su određivanje serumskog kreatinina i albuminurije.

Adenomatozni polipi kolona i kolorektalni karcinom

Karcinom debelog crijeva (CRC) jedan je od najčešćih tumora i drugi uzrok smrti od karcinoma u svijetu. Upalne bolesti crijeva i genetski čimbenici (nasljedna polipoza kolona i Gardnerov sindrom) dobro su poznati čimbenici rizika od razvoja CRC-a. Istraživanja provedena posljednjih godina pokazala su da čak 75 – 95% svih oblika CRC-a

nema genetsku podlogu ili ona vrlo malo utječe na razvoj invazivnih adenokarcinoma te se razvoj CRC-a povezuje sa „životnim navikama“ (prehrana, smanjena tjelesna aktivnost, pretilost...). Polipi debelog crijeva smatraju se pretečama (prekursorima) invazivnog adenokarcinoma. Otkrivanje tumora u što ranijem stadiju pruža mogućnost izlječenja. Pokazalo se da je preventivna kolonoskopija povezana sa znatno nižim mortalitetom od CRC-a. Stoga su preventivni kolonoskopski pregledi i pravodobna detekcija preteča CRC-a (polipa) i polipektomija nužni radi smanjenja razvoja invazivnih karcinoma.^{39–43} Traženje novih čimbenika povećanog rizika od razvoja i polipa kolona i njegova karcinoma u središtu je interesa brojnih istraživača, radi provođenja preventivnih kolonoskopskih pregleda kod osoba s povećanim rizikom. Brojne do sada provedene studije podupiru teoriju da su osobe s MS-om u povećanom riziku od obolijevanja od CRC-a te da je IR povezan s povećanim rizikom od obolijevanja od CRC-a. MS ili sindrom inzulinske rezistencije uključuje: hipertenziju, dislipidemiju, šećernu bolest, pretilost i kroničnu upalu. Proizlazi da MS nastaje kao posljedica današnjeg „modernog načina“ života. Navedenomu u prilog govore i istraživanja koja su pokazala da neki od čimbenika IR-a (inzulin i čimbenik rasta 1 i 2 sličan inzulinu) promoviraju progresiju prekursora CRC-a (polipa kolona) u invazivni adenokarcinom. Stoga pojedini autori smatraju da su kod bolesnika oboljelih od šećerne bolesti nužne učestalije endoskopske pretrage debelog crijeva.^{40–43}

Istraživanja provedena posljednjih godina upozorila su na važnost MS-a, IR-a i kronične upale u patogenezi CRC-a. Također, smatra se i da snižena razina adiponektina sudjeluje u malignoj alteraciji stanica kolona. S druge strane, jetra je glavni organ odgovoran za stvaranje različitih čimbenika upale i disfunkcije endotela. Upravo je zato glavna posljedica NAFLD-a pojačana produkcija različitih promotora upale (TNF- α , TGF- β , IL-6, CRP-a itd.) i prokoagulantnih čimbenika (inhibitor aktivacije plazminogena, fibrinogen itd.) iz „upaljene jetre“, što vodi stanju supkronične upale, povećanom oksidativnom stresu i disfunkciji endotela, a smatra se da je navedeno odgovorno za proaterogeni učinak NAFLD-a. Bolesnici s NAFLD-om imaju sniženu razinu protektivnih adipokina i adiponektina. Slijedom navedenoga čimbenici koji bi povezivali NAFLD, polipe kolona i CRC bili bi: IR, kronična upala, oksidativni stres i snižena razina adiponektina. Povišena sistemska razina različitih medijatora upale iz hepatocita i neparenhimnih stanica jetre, uključujući Kupfferove i stelatne stanice, povezivala bi NAFLD, polipe kolona i CRC.^{1,2,39–43} Posljednjih godina sve je veći broj publikacija koje govore u prilog tomu da je NAFLD nezavisni čimbenik rizika od razvoja i adenomatoznih polipa i CRC-a.^{39–45} Npr. Lee i sur.⁴⁴ analizirali su 5517 ispitanika, od kojih su 833 imala NAFLD detektiran s pomoću ultrazvuka abdomena. Pokazali su da su bolesnici s NAFLD-om imali dva puta veći rizik od pojave adenomatoznih polipa i tri puta veći rizik od razvoja CRC-a. Težinu navedenog hipotezi o povećanom riziku od razvoja CRC-a kod bolesnika s NAFLD-om dala je studija Wonga i sur.⁴⁵ kojoj je za detekciju NAFLD-a upotrijebljena patohistološka verifikacija. Prisutnost NAFLD-a bila je udružena s povećanom incidencijom adenomatoznih polipa i prekanceroznih lezija kolona. Zanimljivo je da prema njihovoj studiji bolesnici s jednostavnom steatozom nisu imali povećan rizik. Autori ovog istraživanja zaključili su da je prisutnost NAFLD-a povezana s visokom učestalošću adenoma kolona i njegovih uznapredovalih neoplazma. Najveći broj adenoma bio je lokaliziran u desnom kolonu. Autori ovog istraži-

vanja snažno podupiru probir na CRC u ovih visokorizičnih bolesnika.

Zaključak: Do sada provedena istraživanja, iako su vrlo heterogena, upućuju na moguću povezanost između NAFLD-a i rizika od razvoja adenoma polipa i CRC-a. Buduća su istraživanja svakako nužna za potvrdu rizika od CRC-a i uznapredovalih adenoma u populaciji bolesnika s NAFLD-om. Daljnja će istraživanja odgovoriti na pitanje je li probir na CRC nuždan u ovih bolesnika i je li nuždan probir na CRC u mladih bolesnika s MS-om, odnosno NAFLD-om. Također će odgovoriti na pitanje trebaju li bolesnici s NAFLD-om učestaliju i raniju primjenu preventivnih kolonoskopskih pregleda, radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta od CRC-a.

Sindrom policističnih jajnika

Pojedina istraživanja upućuju na mogućnost da bolesnice s NAFLD-om imaju povećan rizik od razvoja policističnih jajnika, neovisno o njihovom indeksu tjelesne mase. Iako povezanost između NAFLD-a i policističnih jajnika nije jasna, presječna studija iz Australije koja je obuhvatila 50 bolesnica pokazala je da bolesnice s NAFLD-om imaju veću učestalost policističnih jajnika. U 50% njihovih ispitanica NAFLD je bio detektiran s pomoću ultrazvuka abdomena, a u 50% ispitanica bio je verificiran patohistološki.⁴⁶ Slične rezultate publicirali su nedavno Vassilatou i sur.⁴⁷ koji su našli visoku prevalenciju sindroma policističnih jajnika u preuhranjenih i pretilih premenopausalnih bolesnica s NAFLD-om.

Zaključak: Nema dovoljno istraživanja da bi se potvrdila povezanost između NAFLD-a i policističnih jajnika. Stoga su potrebna daljnja istraživanja koja će potvrditi ili opovrgnuti povezanost između NAFLD-a i rizika od razvoja sindroma policističnih jajnika.

Opstruktivni sleep apnea sindrom (OSAS)

Nedavno publicirana metaanaliza koja je analizirala 18 presječnih studija (više od 2000 ispitanika) pokazala je da je opstruktivni *sleep apnea* sindrom (OSAS) povezan s povećanim rizikom (neovisno o dobi, spolu i indeksu tjelesne mase) od razvoja masne jetre (OR 2,99), NASH-a (OR 2,37) i uznapredovale fibroze jetre (OR 2,30).⁴⁸ Recentnija studija Coreya i sur.⁴⁹ obuhvatila je 213 bolesnika koji su bili podvrgnuti barijatrijskoj kirurgiji i tada im je učinjena i biopsija jetre. U njihovoj analizi prisutnost OSAS-a bila je udružena s povišenim aminotransferazama, prisutnošću NASH-a i njegovom uznapredovalom histologijom. Agrawal i sur.⁵⁰ pokazali su da je stupanj težine OSAS-a udružen s fibrozom jetre kod bolesnika s NAFLD-om.

Zaključak: Do sada provedena istraživanja upućuju na povezanost između NAFLD-a i OSAS-a, no potrebna su daljnja istraživanja koja će potvrditi ili opovrgnuti povezanost između NAFLD-a i OSAS-a i koja će odgovoriti na pitanje o nužnom probiru na NAFLD kod bolesnika s OSAS-om i obrnuto.

Endokrinopatije

Nekoliko se endokrinopatija povezuje s NAFLD-om, poput deficijencije hormona rasta, hipogonadizma, hipopituitarizma, hiperkortizolemije i hipotireoidizma.⁵¹ Povezanost NAFLD-a i navedenih endokrinopatija do sada je temeljena na nekoliko serija slučajeva ili retrospektivnih istraživanja, stoga su svakako potrebna daljnja istraživanja o ovoj temi.

Osteoporoza

Poznato je da je osteoporoza udružena s IR-om, odnosno s centralnom pretilošću, šećernom bolesti i MS-om. Na tragu navedenoga, posljednjih godina pojedini su autori istraživali povezanost između osteoporoze i jetrene manifestacije MS-a, odnosno NAFLD-a. U studiji Moon i sur.⁵² prisutnost NAFLD-a bilo je udružena sa smanjenom gustoćom kostiju (engl. *bone mineral density* – BMD) u području lumbalne kralježnice. Nedavno publicirana metaanaliza Targhera i sur.⁵³ potvrdila je povezanost između NAFLD-a i sniženog BMD-a. No, svakako su potrebna daljnja istraživanja o ovoj temi prije donošenja jasnih zaključaka o povezanosti ovih dvaju stanja.

Probir na izvanjetrene manifestacije nealkoholne masne bolesti jetre

Unatoč brojnim istraživanjima i dokazima koji govore u prilog tomu da NAFLD (osobito NASH) nije samo bolest ograničena na jetru, nego je povezana s nizom izvanjetrenih bolesti i stanja za sada ne postoje preporuke stručnih društava o nužnom probiru na barem najučestalije bolesti koje se povezuju s NAFLD-om. Svakako će buduća istraživanja morati odgovoriti na pitanje o javnozdravstvenoj i ekonomskoj koristi od probira na bolesti za koje danas postoje brojni dokazi da su povezane s NAFLD-om. Također, buduća će istraživanja odgovoriti na pitanje možemo li liječenjem bolesti jetre spriječiti nastanak KBB-a, KVB-a i DM-a tipa II, ali i drugih kroničnih bolesti koje se povezuju s nealkoholnom masnom jetrom, odnosno usporediti njihovu progresiju. Daljnja će istraživanja odgovoriti i na pitanje trebaju li bolesnici s NAFLD-om učestaliju i raniju primjenu preventivnih kolonoskopskih pregleda, radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta od CRC-a. Do završetka takvih istraživanja, kao i do donošenja preporuka o nužnom probiru, mislimo da bi bolesnici s NAFLD-om svakako imali za sada korist od jednogodišnjeg probira na KBB i DM tipa II, te na KVB s pomoću jednostavnih i lako dostupnih kliničkih i laboratorijskih parametara. U sklopu probira na DM tipa II preporučujemo periodičnu (jednogodišnju) analizu jednostavnih laboratorijskih testova kao što je određivanje serumske glukoze natašte i postprandijalno ili određivanje razine Hb1Ac. Analiza serumskog kreatinina i urina (albuminurija) prikladne su i jednostavne metode probira na KBB. I na kraju periodično (barem jedanput na godinu) mjerenje arterijskog tlaka, određivanje lipidnog profila, mjerenje tjelesne težine i određivanje centralne pretilosti, anamneza pušenja i bavljenja fizičkom aktivnošću (kao i njezino poticanje) za sada su dobre metode probira na KVB. S obzirom na morbiditet i mortalitet koji prati CRC, svakako bi bolesnici s NAFLD-om imali koristi od procjene rizičnih čimbenika kao npr. pozitivna obiteljska anamneza, pušenje, konzumacija alkohola, prisutnost DM-a tipa II i pretilosti, kao i periodične analize prisutnosti subjektivnih simptoma u vezi s kolonom.

LITERATURA

1. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174–97.
2. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol* 2015;62(1S):S47–S64.
3. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL i sur. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–73.
4. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617–49.

5. *Anstee QM, Targher G, Day CP.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–44.
6. *Targher G, Chonchol MB, Byrne CD.* CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64:638–52.
7. *Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S i sur.* Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473–80.
8. *Assy N, Dajbre A, Farah R, Grosovski M, Marmor A.* Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2010;254:393–400.
9. *Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045–50.
10. *Targher G, Lorenzo B, Padovani R i sur.* Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006;29:1325–30.
11. *Francazani AL, Burdick L, Raselli S i sur.* Carotid artery intima media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008;121:72–8.
12. *Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldello A.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544–60.
13. *Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO.* Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists. *J Obes* 2012;483135.
14. *Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ i sur.* Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2005;35:369–74.
15. *Al Rifai M, Silverman MG, Nasir K i sur.* The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2015;239:629–33.
16. *Wong VW, Wong GL, Yip GW i sur.* Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011;60(12):1721–7.
17. *Goland S, Shimoni S, Zornitzki T i sur.* Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:949–55.
18. *Kim D, Choi S-Y, Park EH i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56:605–13.
19. *Sung K-C, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD.* Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012;35:2359–64.
20. *Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F i sur.* Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology* 2010;139:448–55.
21. *Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM.* Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–65.
22. *Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E.* Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1020–25.
23. *Sung KC, Jeong WS, Wild SH, Byrne CD.* Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:717–22.
24. *Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL i sur.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–73.
25. *Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA.* Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011;54:463–71.
26. *Wong RJ, Cheung R, Ahmed A.* Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology* 2014;59:2188–95.
27. *Ong J, Younossi ZM, Reddy V i sur.* Cryptogenic cirrhosis and post-transplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001;7:797–801.
28. *Alexander J, Torbenson M, Wu TT, Yeh MM.* Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: a clinical and pathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:848–54.
29. *Khan FZ, Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A.* Advances in hepatocellular carcinoma: Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7:2155–61.
30. *Gilbertson DT, Liu J, Xue JL i sur.* Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3736–41.
31. *James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M.* Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010;375:1296–309.
32. *Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E.* Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: is there a link? *J Hepatol* 2011;54:1020–29.
33. *Targher G, Chonchol MB, Byrne CD.* CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis* 2014;64:638–52.
34. *Targher G, Mantovani A, Pichiri I i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1729–36.
35. *Musso G, Gambino R, Tabibian JH i sur.* Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11(7):e1001680.
36. *Orlic L, Mikolasevic I, Bagic Z, Racki S, Stimac D, Milic S.* Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease-is there a link? *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:847539.
37. *Mikolasevic I, Racki S, Bubic I, Jelic I, Stimac D, Orlic L.* Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:305–10.
38. *Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M.* Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2166–271.
39. *Shen H, Lipka S, Kumar A, Mustacchia P.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systemic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:440–6.
40. *Lin XF, Shi KQ, You J i sur.* Increased risk of colorectal malignant neoplasm in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a large study. *Mol Biol Rep* 2014;41:2989–97.
41. *You J, Huang S, Huang GQ i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease: a negative risk factor for colorectal cancer prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e479.
42. *Stadlmayr A, Aigner E, Steger B i sur.* Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med* 2011;270:41–9.
43. *Hwang ST, Cho YK, Park JH i sur.* Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:562–7.
44. *Lee YI, Lim Y-S, Park HS.* Colorectal neoplasms in relation to nonalcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:91–5.
45. *Wong VW, Wong GL, Tsang SW i sur.* High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011;60:829–36.
46. *Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD.* An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:243–7.
47. *Vassilatou E, Vassiliadi DA, Salambasis K i sur.* Increased prevalence of polycystic ovary syndrome in premenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2015. [u postupku objavljivanja]
48. *Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R.* Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:417–31.
49. *Corey KE, Misdrayi J, Gelrud L i sur.* Obstructive sleep apnea is associated with nonalcoholic steatohepatitis and advanced liver histology. *Dig Dis Sci* 2015;60:2523–28.
50. *Agrawal S, Duseja A, Aggarwal A i sur.* Obstructive sleep apnea is an important predictor of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a tertiary care center. *Hepatol Int* 2015;9:283–91.
51. *Hazlehurst JM, Tomlinson JW.* Mechanisms in Endocrinology: Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2013;15:830–5.
52. *Moon SS, Lee YS, Kim SW.* Association of nonalcoholic fatty liver disease with low bone mass in postmenopausal women. *Endocrine* 2012;42:423–9.
53. *Targher G, Lonardo A, Rossini M.* Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest* 2015;38:817–25.