



Uloga nealkoholne masne bolesti jetre u bakterijskim infekcijama i sepsi

The role of non-alcoholic fatty liver disease in bacterial infections and sepsis

Juraj Krznarić¹, Maja Mijić², Ivana Štromar Knežević^{3,4}, Dora Šuk⁴, Tajana Filipić Kanižaj^{2,4}, Adriana Vince^{1,4}, Neven Papić^{1,4}

¹Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

²Klinička bolnica Merkur, Zagreb

³Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁴Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE

– epidemiologija, imunologija, komplikacije;

JETRA – imunologija;

BAKTERIJSKE INFEKCIJE – epidemiologija, etiologija;

SEPSA – epidemiologija, etiologija

Descriptors

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

– complications, epidemiology, immunology;

LIVER – immunology;

BACTERIAL INFECTIONS – epidemiology, etiology;

SEPSIS – epidemiology, etiology

SAŽETAK. Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) najčešća je kronična bolest jetre, a povezana je sa sustavnim promjenama imunskog odgovora koje potiču progresiju u nealkoholni steatohepatitis (NASH), cirozu jetre i razvoj hepatocelularnog karcinoma. Glavni rizični čimbenici za razvoj NAFLD-a jesu komponente metaboličkog sindroma, pretilost i šećerna bolest, koje su poznati rizični čimbenici za razvoj infekcija. Međutim, sve je više podataka o povezanosti NAFLD-a s bakterijskim infekcijama, neovisno o ostalim komponentama metaboličkog sindroma. Kod bolesnika s NAFLD-om opisane su češće rekurentne bakterijske infekcije, uroinfekcije, bakterijemije gastrointestinalnog ishodišta, enterokolitis *Clostridoides difficile*, kao i teža klinička slika i nepovoljni ishod pneumonije. Rastuća prevalencija NAFLD-a i NASH-a zahtjeva nove terapijske i profilaktičke pristupe bazirane na boljem razumijevanju imunopatogeneze bakterijskih infekcija u ovoj skupini bolesnika.

SUMMARY. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease associated with systemic changes in immune response that drives the progression to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). Major risk factors of NAFLD include obesity and type 2 diabetes mellitus which are associated with infections. However, there is growing evidence that NAFLD is linked with bacterial infections independently of other components of metabolic syndrome. Patients with NAFLD have been described to have more common recurrent bacterial infections, urinary tract infections, bacteremia of gastrointestinal origin, *Clostridoides difficile* enterocolitis, and more severe pneumonia. The rapidly increasing prevalence of NAFLD and NASH require novel therapeutic and prophylactic approaches based on a better understanding of immunopathogenesis of bacterial infections in these patients.

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) najčešća je kronična bolest jetre u zapadnim zemljama, s prevalencijom koja u zapadnim zemljama iznosi i do 40%.¹ Osim dobro opisane povezanosti s metaboličkim sindromom, NAFLD se danas povezuje i s razvojem kardiovaskularne bolesti, kroničnom bubrežnom bolesti i razvojem karcinoma.² Translacijska istraživanja otkrila su niz sustavnih promjena u imunskom i upalnom odgovoru koji su ključni za progresiju bolesti u nealkoholni steatohepatitis (NASH) i cirozu, a isti mehanizmi imaju važnu ulogu i u obrani od bakterijskih infekcija.² Postoji sve više podataka o povezanosti NAFLD-a s rizikom od razvoja bakterijskih infekcija, sepse i njezinih komplikacija. U ovom preglednom radu opisaćemo trenutne spoznaje o imunskoj disfunkciji u bolesnika s NAFLD-om i njihov utjecaj na razvoj, komplikacije i ishod bakterijskih infekcija.

Uloga jetre u bakterijskim infekcijama

Smatra se da je jetra odgovorna za 500 različitih fizioloških funkcija, uključujući detoksikaciju, proiz-

vodnju energije, preradu nutrijenata, hormonsku ravnotežu, imunski odgovor i koagulaciju, što je čini ključnim organom za preživljavanje u sepsi (slika 1). Jetra je ključna u procesu odstranjenja bakterija i toksina iz krvotoka. U životinjskim modelima sepse više od 60% bakterija bude eliminirano u jetri unutar prvih 10 minuta, a 80% unutar 6 sati od bakterijske inokulacije.³ Lipopolisaharid (LPS), jedan od ključnih aktivatora upalne reakcije u bakterijskoj infekciji, također se razgrađuje u jetri. Jetra proizvodi proteine akutne faze upalne reakcije koji doprinose sistemskoj aktivaciji imunskog odgovora, djelujući kao opsonini, aktivirajući neutrofile i/ili makrofage i aktivacijom antimi-krobnih funkcija sustava komplementa (tablica 1).⁴ Isto je pokazano na mišjim modelima bez odgovora akutne faze, a u kojih je mortalitet uzrokovan sepsom

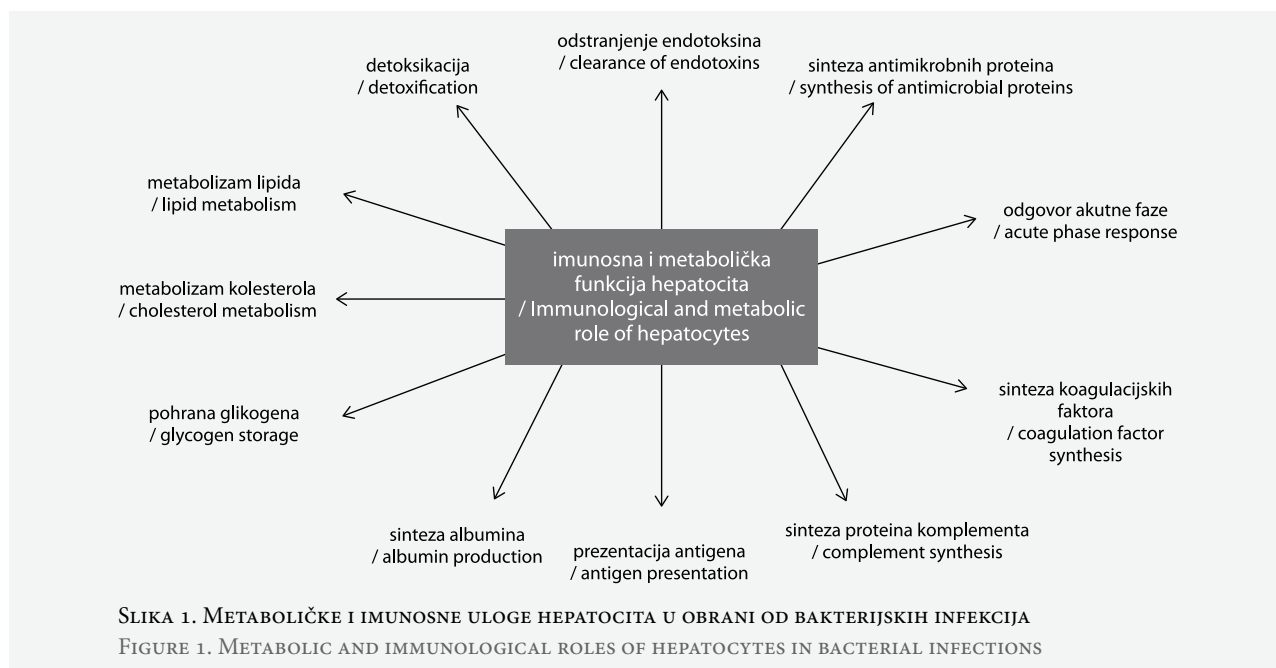
✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Neven Papić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-5784-1343>

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska 8, 10000 Zagreb,

e-pošta: npapic@bfm.hr

Primljeno 7. listopada 2020., prihvaćeno 23. travnja 2021.



značajno viši u usporedbi s divljim miševima.^{5,6} Osim što stvara upalne citokine, jetra također stvara protuupalne medijatore kao npr. interleukin-10, transformirajući čimbenik rasta β i glukokortikoide. Uravnoteženi upalni i protuupalni odgovor rezultira eliminacijom bakterija i razrješenjem upale, dovodeći do oporavka od sepsa.^{7,8}

Istraživanja su pokazala kako je disfunkcija jetre tijekom sepsa u bolesnika bez prethodne jetrene bolesti nezavisni prediktor mortaliteta (54–65%), koji je viši nego mortalitet kod sepsa komplicirane akutnom bubrežnom ili respiratornom insuficijencijom.⁸ Nadalje, bolesnici s cirozom jetre su pod povećanim rizikom razvoja bakterijskih infekcija i imaju deset puta češće bakterijemije s četverostruko višim mortalitetom u usporedbi s bolesnicima bez ciroze jetre. Progresija u septički šok u ovih bolesnika je povezana s mortalitetom i do 70%.⁷ Ova klinička zapažanja ističu važnost jetre kao imunomodulatornog organa. Stoga bi moduliranje funkcije jetre i njezina imunološkog odgovora tijekom sepsa moglo biti nova strategija za regulaciju sustavnoga imunološkog odgovora i zaštite organa od oštećenja.

NAFLD i imunosna disfunkcija

Premda patogeneza NAFLD-a još uvijek nije posve razjašnjena, dosadašnja saznanja najviše podupiru tzv. „teoriju višestrukih udarača“, što podrazumijeva djelovanje više čimbenika (inzulinska rezistencija, abnormalno otpuštanje adipokina, lipotoksičnost, imunski odgovor i brojni epigenetski čimbenici) kod genetski predisponiranih osoba.⁹ Inzulinska rezistencija (IR) uzrokuje poremećaje metabolizma masti (ubrzan lipoliza u masnim stanicama uz povećanu lipoge-

nezu u jetri), što dovodi do povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina u jetri koje se nakupljaju u obliku triglicerida (TG).⁹ Također, IR dovodi do disfunkcije masnog tkiva i posljedičnoga abnormalnog otpuštanja adipokina i citokina.⁹ Novije studije naglašavaju ulogu imunološkog odgovora kao glavnog pokretača u patogenezi NAFLD-a i razvoju hepatitisa i fibroze, što čini NAFLD multisistemskom bolesti.

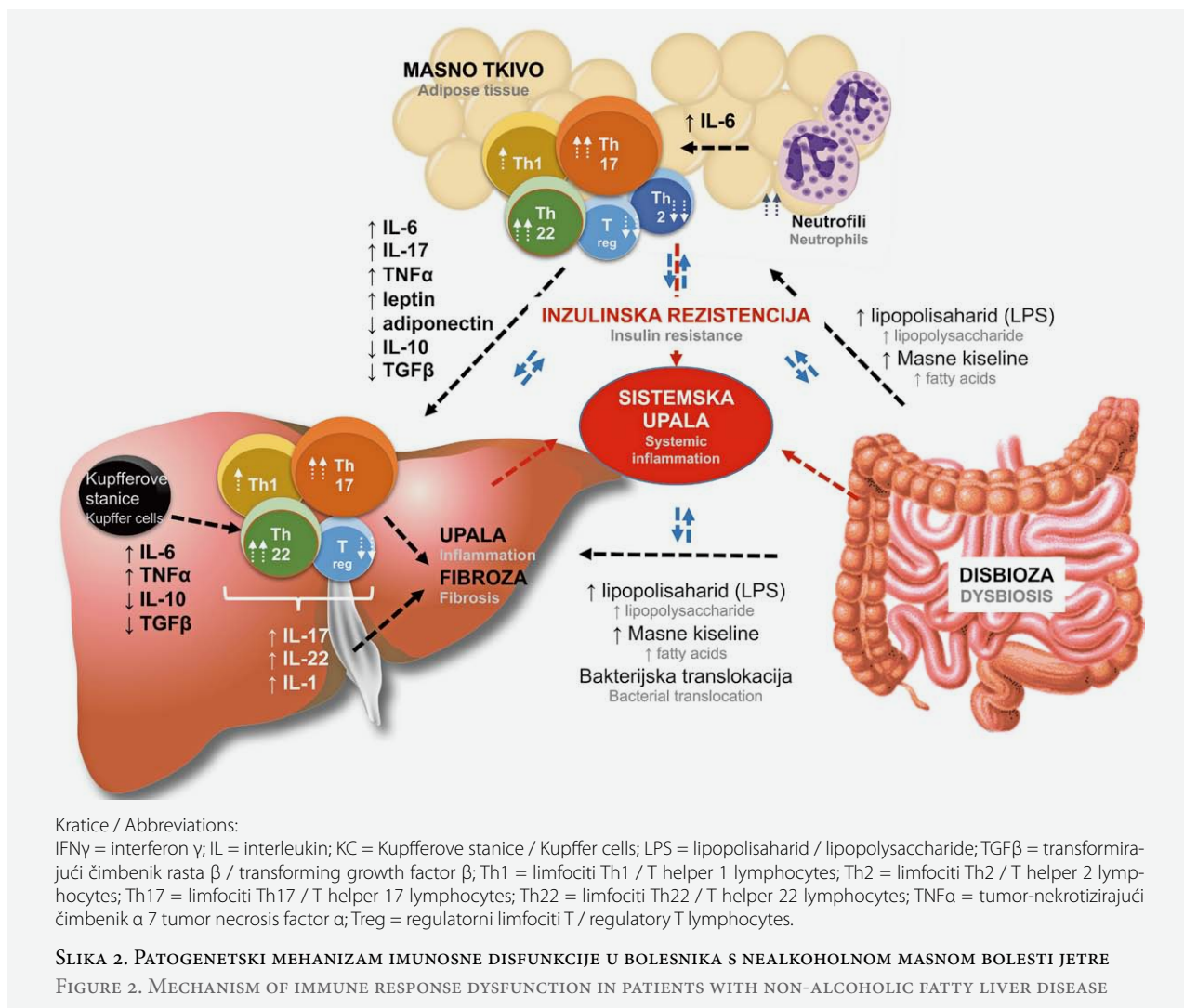
Promjene imunološkog odgovora odvijaju se na razini stanične imunosti (leukocita te određenih subpopulacija limfocita) i citokina. Bolesnici s NAFLD-om imaju više serumske koncentracije upalnih biomarkera, kao što su C-reaktivni protein (CRP) i interleukini (IL) (specifično IL-6, IL-17, leptin, tumor-nekrotizirajući čimbenik α (TNF- α) i transformirajući čimbenik rasta β (TGF- β), čije koncentracije koreliraju s pojavom i prognozom NAFLD-a.¹⁰ Omjer apsolutnog broja neutrofila i limfocita (engl. *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR) smatra se biomarkerom težine NAFLD-a te je pokazano da bolesnici s uznapredovalom upalom i fibrozom jetre imaju povećan broj neutrofila u odnosu na limfocite.¹¹ Neravnoteža broja neutrofila i limfocita ima za posljedicu neravnotežu u produkciji citokina, što posljedično dovodi do viših razina IL-6 koji potiče upalu i važnije, diferencijaciju subpopulacije limfocita Th-17.¹² Naime, dvije subpopulacije CD4+ limfocita T nastaju iz pomoćničkih limfocita T: regulacijski limfociti T (Treg) i Th17, čiji odnos pomaže održavati ravnotežu između borbe protiv mikroorganizama i imunološke supresije, a s ciljem sprječavanja oštećenja tkiva pretjeranom upalnom reakcijom.¹³ Pritom limfociti Th17 imaju snažno proupalno djelovanje, luče interleukine IL-17, IL-21 i IL22 koji sudje-

TABLICA 1. PROTEINI AKUTNE FAZE UPALNE REAKCIJE SINTETIZIRANI U JETRI
TABLE 1. SYNTHESIS OF THE ACUTE PHASE PROTEINS IN THE LIVER

Proteini akutne faze / Acute phase proteins	Biološki medijatori / Biological modifiers	Imunološka funkcija / Immune function
Proteini komplementa / Complement proteins	C3, C4, C9, protein koji veže C4b lektin koji veže manozu (MBL), inhibitor C1 esteraze / C3, C4, C9, C4b-binding protein, mannose-binding lectin, C1 esterase inhibitor	Poboljšanje fagocitoze; kemoatraktanti; degranulacija neutrofila; indukcija lize bakterijskih stanica; povećanje vaskularne permeabilnosti / enhanced phagocytosis, chemoattractants, neutrophil degranulation; bacterial cell wall lysis; vascular permeability
Upalni proteini / Inflammatory proteins	IL-6, lipopolisaharid-vezujući protein, fosfolipaza A2 / IL-6, lipopolysaccharide-binding protein and secreted phospholipase A2	Pojačavaju proupalne signale i potenciraju odgovor akutne faze jetre / enhance pro-inflammatory signals and potentiate acute response
	C-reaktívni protein, MBL, jetreni kolektin 1, fikolin-2, serumski amiloid P, serumski amiloid A / C-reactive protein, mannose-binding lectin, collectin liver 1, ficolin-2, serum amyloid P, serum amyloid A	Receptori koji prepoznaju patogene ili obrasce pridružene patogenima; aktivacija komplementa; poboljšanje fagocitoze / Secreted pathogen-recognition receptors; activation of complement; enhanced phagocytosis
Proteini negativne faze upalnog odgovora jetre / Negative acute phase proteins	Albumin, transferin, trastiretin, protein koji veže retinol, antitrombin, transkortin, inzulinu sličan čimbenik rasta 1, glikoprotein A2 HS, alfa-fetoprotein, faktor XII / albumin, transferrin, transthyretin, retinol-binding protein, antithrombin, transcortin, insulin like growth factor 1, A2 HS glycoprotein, alpha-fetoprotein, factor XII	Uspostava homeostaze, metabolizam, transporterski proteini / homeostasis, metabolism, transporter proteins
Inhibitori proteaze / Protease inhibitors	α_2 -makroglobulin, α_1 -antitripsin, α_1 -antikimotripsin / α_2 -macroglobulin, α_1 -antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin	Protuupalno djelovanje / anti-inflammatory role
Antimikrobni proteini / Antimicrobial proteins	Antimikrobni peptid 2, hepcidin / liver expressed antimicrobial peptide 2, hepcidin	Antimikrobno djelovanje / Antimicrobial activity
Faktori zgrušavanja / Clotting factors	Fibrinogen, plazminogen, protein S, protrombin, faktor VIII, faktor IX i faktor Von Willebrand, vitronektin / Fibrinogen, plasminogen, protein S, prothrombin, factor VIII, factor IX and Von Willebrand factor, vitronectin	Koagulacija i fibrinoliza / Coagulation and fibrinolysis
Proteini koji vežu željezo / Iron-binding proteins	Haptoglobin, hemopeksin, feritin, hepcidin / Haptoglobin, hemopexin, ferritin, hepcidin	Reduciraju slobodno željezo u serumu; antimikrobno djelovanje / Reduction of free iron in the serum; antimicrobial functions

luju u imunosnoj obrani od mikroorganizama, kao i u patogenezi brojnih kroničnih bolesti. IL-17 je proupalni citokin koji potiče razvoj hepatitisa i fibroze jetrenih stanica, aktivaciju neutrofila i produkciju drugih medijatora upale kao što su TNF- α , IL-1 i IL-6.^{14,15} Pojačano lučenje proupalnih citokina potiče dodatnu diferencijaciju Th17 u odnosu na regulatorne limfocite (Treg), što dovodi do hiperaktivacije sustava Th17/IL-17, čime se podržava upalna aktivnost i fibrinogeneza u jetri.¹⁶ Također, istraživanja su pokazala da bolesnici s NAFLD-om imaju sniženu koncentraciju protuupalnih i antifibrotičkih citokina poput IL-10, IL-4, IL-22 i interferona gama (IFN- γ) koji suprimiraju sazrijevanje Th17, što olakšava razvoj upale i fibroze. Pojednostavljeni patogenetski mehanizam razvoja imunosne disfunkcije prikazan je na slici 2. Upravo je neravnoteža Treg/Th17 prepoznata kao čimbenik povezan s razvojem multiorganskog zatajenja i ishoda sepsa.^{13,17}

Postavlja se pitanje jesu li bolesnici s NAFLD-om podložniji bakterijskim infekcijama te kakve su posljedice perzistentne upale na sistemski odgovor organizma na infekciju, tijekom sepsa i njezin ishod. Postoji nekoliko studija koje sugeriraju povezanost poremećaja imunosnog odgovora u bolesnika s NAFLD-om i rizika od razvoja bakterijskih infekcija: (1) pokazano je da zamjenski biomarkeri endotoksemije, serumski protein koji veže lipopolisaharid i protutijela na endotoksin koreliraju s prisutnošću NAFLD-a, fibrozom i progresijom u NASH;¹⁸ (2) promjene u razini adiponektina pokazale su se kao mogući prognostički marker ishoda teške sepsa/šoka nakon kirurških zahvata;¹⁹ (3) prema genomskom profiliranju, regulacijski molekularni putevi, mikroRNK i dugačke nekodirajuće molekule RNK povezuju sepsu s metaboličkim sindromom.²⁰ Međutim, utjecaj ovih promjena na tijek i klinički ishod bakterijskih infekcija nije posve jasan.



Ishod bakterijskih infekcija u bolesnika s NAFLD-om

Premda su komponente metaboličkog sindroma, šećerna bolest i pretilost, povezane s višim rizikom i mortalitetom kod teških bakterijskih infekcija, postoji samo nekoliko manjih studija koje su analizirale ulogu NAFLD-a u bakterijskim infekcijama.

U jednoj od prvih studija koja je ciljano istraživala povezanost NAFLD-a s rekurirajućim bakterijskim infekcijama (rBI), NAFLD je prepoznat kao rizični čimbenik za njih.²¹ U prospektivnoj opservacijskoj studiji praćeno je 247 bolesnika s NAFLD-om i 100 bolesnika bez NAFLD-a u periodu od tri godine.²¹ Najčešći tip rBI bile su infekcije urinarnog trakta, infekcije gornjih i donjih dišnih putova. Bolesnici s NAFLD-om imali su značajno više epizoda rekurirajućih bakterijskih infekcija od bolesnika bez NAFLD-a (22% naspram 8%; 2,9 naspram 2,2 epizode godišnje).²¹ U skupini bolesnika s NAFLD-om metabolički sindrom nije bio povezan s razvojem rBI, za razliku od stupnja steatoze,

niske razine serumskog 25-hidroksi vitamina D i pretilosti (BMI >30 kg/m²).²¹ Razine 25-hidroksi vitamina D u serumu bolesnika s NAFLD-om bile su značajnije niže, bez obzira na dob, spol, BMI i prisutnost metaboličkog sindroma, što je još izraženije u podskupini s rBI.²¹

Ista grupa autora istraživala je u retrospektivnoj studiji povezanost NAFLD-a s rekurirajućim uroinfekcijama u premenopausalnim ženama.²² Žene s rekurirajućim uroinfekcijama većinom su pripadale pretiloj kategoriji te su također ustanovljene niže razine vitamina 25(OH)D3 u serumu od kontrola. Multivarijantnom analizom je pokazano da je NAFLD povezan s razvojem rekurirajućih uroinfekcija, neovisno o komponentama metaboličkog sindroma.²²

Teška pneumonija stečena u općoj populaciji (engl. *community-acquired pneumonia*) i dalje je česti razlog hospitalizacije i najčešći uzrok septičkog šoka koji zahtijeva eskalaciju terapije u jedinicama intenzivnog liječenja s mortalitetom između 25% i 30%, a koji se

nije značajno smanjio s vremenom. U nekim je opservacijskim studijama zamijećen je tzv. „paradoks pretilost – preživljenje” (engl. *obesity survival paradox*) – pretili bolesnici imaju viši rizik za stjecanje pneumonije, ali s nižom smrtnošću.²³ Međutim, prema retrospektivnoj studiji koja je uključila 200 bolesnika s NAFLD-om i 361 ispitanika u kontrolnoj skupini, bolesnici s NAFLD-om su imali značajno viši mortalitet.²⁴ Prosječni BMI preminulih u NAFLD grupi bio je značajno viši od kontrola, kao i težina bolesti mjerena bodovnim sustavima CURB-65 i PSI.²⁴ Istraživanje je pokazalo da je prisutnost NAFLD-a u bolesnika s domicilnom pneumonijom povezana s 30-dnevnom smrtnošću, što je koreliralo i sa stadijem fibroze jetre.²⁴ Mogući patogenetski mehanizam ovih kliničkih opažanja dijelom objašnjava nedavno opisan mehanizam tzv. „osovina pluća – jetra” (engl. *lung-liver axis*) koji sugerira ključnu ulogu proteina akutne faze sintetiziranih u jetri u modulaciji obrane domaćina i upale plućnog parenhima.²⁵

Iako postoji obilje podataka o „osovini jetra – crijevo” (engl. *gut-liver axis*) i promjenama u crijevnom mikrobiomu za koje je dokazano da su povezane s NAFLD-om i progresijom u NASH, objavljena je samo jedna studija koja je u kohorti bolesnika s primarnom bakterijemijom gastrointestinalnog ishodišta pokazala povezanost NAFLD-a s ovim kliničkim sindromom (OR = 4.82, 95% CI 4.2–5.4).²⁶ Dvije su studije analizirale povezanost NAFLD-a s razvojem infekcije *Clostridium difficile* (CDI). U recentno objavljenoj studiji naše grupe CDI je bio značajno češći u hospitaliziranih bolesnika liječenih parenteralnom antimikrobnom terapijom koji su imali NAFLD u odnosu na bolesnike bez NAFLD-a (16,87% u odnosu na 7,36%), a to je bilo neovisno o pretilosti i šećernoj bolesti.²⁷ U drugom istraživanju, NAFLD je ustanovljen u 66% bolesnika s CDI u odnosu na 30,4% u kontrolnoj skupini hospitaliziranoj radi proljeva non-CDI, što ponovno ukazuje prema značajnoj povezanosti NAFLD-a i rizika od razvoja CDI.²⁸ Moguće objašnjenje povećanog rizika od CDI u bolesnika s NAFLD-om uključuje izmjene u mikrobiomu crijeva i poremećaj regulacije biosintetskih putova žučnih kiselina, za koje se pokazalo da igraju važnu ulogu u mehanizmu rezistencije na kolonizaciju i klijanje *Cl. difficile*.^{29,30}

Nadalje, važnost NAFLD-a za ishod sepse naglašena je u našoj kohorti bolesnika sa sepsom uzrokovanom streptokokom grupe B (BHS-B). 43% bolesnika imalo je ultrazvučno dijagnosticiranu steatozu jetre, koja je bila neovisno povezana s mortalitetom za vrijeme hospitalizacije (OR 6.64; 95%CI 1.23–47.88). Bolesnici s NAFLD-om nadalje su imali i učestalije komplikacije, poput nozokomijalnih infekcija i akutne bubrežne insuficijencije.

U bolesnika s cirozom jetre prisutnost steatoze mjerene kontroliranim parametrom atenuacije (CAP)

≥ 220 dB/m povezana je s povećanim rizikom od dekompenzacije i razvoja bakterijskih infekcija.³¹ Pokazano je i da je posttransplantacijski rizik za infekciju značajno viši u bolesnika transplantiranih zbog ciroze NASH u usporedbi s ostalim indikacijama za transplantaciju jetre.³² Polovica smrtnih ishoda u posttransplantacijskom praćenju bila je posljedica infekcije, što je znatno više od bolesnika transplantiranih radi drugih indikacija.³²

Otvorena pitanja

NAFLD i sepsa su trenutačno u fokusu medicinske istraživačke zajednice. Sepsa je heterogeni sindrom čiji je ishod uvjetovan mikrobiološkim uzročnikom, sijećlom infekcije te čimbenicima domaćina uključujući komorbiditete, genetske čimbenike, imunosupresiju te stupanj i tip imunskog odgovora domaćina. Stoga, unatoč značajnom napretku u razumijevanju patofiziologije sepse, nijedan od istraživanih novih terapijskih pristupa liječenju sepse nije pokazao benefit u konačnom ishodu liječenja (poput antagonista TLR-4, monoklonalnih protutijela anti-TNF te antagonista TNF i receptora IL-1). Navedeno ukazuje na potrebu za fokusiranjem na specifične skupine bolesnika koji bi mogli imati koristi od specifičnih intervencija. Kao što je prethodno opisano, postoje značajne korelacije, ali i nepoznanice u našem poznavanju potencijalnih biomarkera težine sepse, odgovora na terapiju i prognoze kod bolesnika s NAFLD-om. Nadalje, nisu opisani profil i stupanj ekspresije upalnih i protuupalnih medijatora u prisutnosti steatoze jetre u bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama. Ove godine započeta je Uspostavni istraživački projekt Hrvatske zaklade za znanost „Uloga imunih semaforina u nealkoholnoj masnoj bolesti jetre i sepsi” (UIP-2019-04-7194) u kojem će novoosnovana istraživačka skupina pokušati odgovoriti na dio ovih pitanja.³³

Semaforini su velika obitelj membranskih i solubilnih modifikatora bioloških odgovora, prisutni u brojnim organskim sustavima, a reguliraju razvoj organa, angiogenezu i onkogenu transformaciju. Recentna istraživanja opisuju ulogu semaforina u staničnoj imunosti i posljedičnoj jačini upalnog odgovora; dok neki suprimiraju aktivaciju i proliferaciju stanica imunskog sustava i smanjuju produkciju upalnih citokina, drugi pak stimuliraju imunski odgovor. Prethodno smo pokazali da semaforini imaju ulogu u patogenezi kroničnih virusnih hepatitisisa i da serumske koncentracije više semaforina koreliraju sa stadijem fibroze u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.^{34,35} S obzirom na njihovu ključnu ulogu u regulaciji imunskog odgovora i njihov terapijski potencijal koji je već opisan u malignim i autoimunskim bolestima, istraživači pretpostavljaju kako bi imuni semaforini mogli biti novi marker za procjenu težine sepse kod bolesnika s

NAFLD-om, što bi moglo dovesti do razvoja novih terapijskih mogućnosti.

Zaključak

NAFLD se danas smatra multisistemskom bolesti koja se sve češće povezuje s rizikom od razvoja i progresije bakterijskih infekcija u sepsu. Poremećaji imunskog sustava u ovih bolesnika dijelom objašnjavaju ova klinička zapažanja. Težina i nepovoljan ishod bakterijskih infekcija u ovoj skupini bolesnika naglašava potrebu za ranim otkrivanjem i mjerama prevencije ovoga rastućeg javnozdravstvenog problema. Bolje razumijevanje mehanizama utjecaja razvijene bolesti masne jetre na imunski sustav dovelo bi i do razvoja ciljanih terapijskih intervencija.

Zahvale

U izradi ovog rada sudjelovali su istraživači Uspostavnoga istraživačkog projekta Hrvatske zaklade za znanost „Uloga imunih semaforina u nealkoholnoj masnoj bolesti jetre i sepsi” (UIP-2019-04-7194) Anita Atelj, dr. med., Iva Butić, dr. med., Branimir Gjurašin, dr. med., Viktor Kotarski, dr. med., dr. sc. Vladimir Krajinović i doc. dr. sc. Marko Kutleša (Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević”).

LITERATURA

1. 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 Jul;64(1):73–84.
2. Sanyal AJ. Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;16(6):377–86.
3. Gonnert FA, Kunisch E, Gajda M, Lambeck S, Weber M, Claus RA i sur. Hepatic fibrosis in a long-term murine model of sepsis. *Shock*. 2012 Apr;37(4):399–407.
4. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver – guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;14(1):55–66.
5. Sakamori R, Takehara T, Ohnishi C, Tatsumi T, Ohkawa K, Takeda K i sur. Signal transducer and activator of transcription 3 signaling within hepatocytes attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice. *Hepatology*. 2007 Nov;46(5):1564–73.
6. Sander LE, Sackett SD, Dierssen U, Beraza N, Linke RP, Müller M i sur. Hepatic acute-phase proteins control innate immune responses during infection by promoting myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med*. 2010 Jul 5;207(7):1453–64.
7. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G i sur. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005 May;54(5):718–25.
8. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol*. 2014 Nov–Dec;33(6):498–510.
9. Wong VW, Chitturi S, Wong GL, Yu J, Chan HL, Farrell GC. Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;1(1):56–67.
10. Paquissi FC. Immune imbalances in non-alcoholic fatty liver disease: from general biomarkers and neutrophils to interleukin-17 axis activation and new therapeutic targets. *Front Immunol*. 2016 Nov 11;7:490.
11. Alkhoury N, Morris-Stiff G, Campbell C, Lopez R, Tamimi TA, Yerian L i sur. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012 Feb;32(2):297–302.
12. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010 Jul;40(7):1830–5.
13. Wisnoski N, Chung CS, Chen Y, Huang X, Ayala A. The contribution of CD4+ CD25+ T-regulatory-cells to immune suppression in sepsis. *Shock*. 2007 Mar;27(3):251–7.
14. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T i sur. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol*. 2007 Dec;8(12):1390–7.
15. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T i sur. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*. 2007 Sep;8(9):967–74.
16. Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q i sur. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol*. 2011 Nov;166(2):281–90.
17. Guo J, Tao W, Tang D, Zhang J. Th17/regulatory T cell imbalance in sepsis patients with multiple organ dysfunction syndrome: attenuated by high-volume hemofiltration. *Int J Artif Organs*. 2017 Oct 27;40(11):607–14.
18. Kitabatake H, Tanaka N, Fujimori N, Komatsu M, Okubo A, Kakegawa K i sur. Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 28;23(4):712–22.
19. Hillenbrand A, Xu P, Zhou S, Blatz A, Weiss M, Hafner S i sur. Circulating adipokine levels and prognostic value in septic patients. *J Inflamm (Lond)*. 2016 Sep 6;13(1):30.
20. Meydan C, Bekenstein U, Soreq H. Molecular regulatory pathways link sepsis with metabolic syndrome: non-coding RNA elements underlying the sepsis/metabolic cross-talk. *Front Mol Neurosci*. 2018 Jun 5;11:189.
21. Nseir W, Taha H, Khateeb J, Grosovski M, Assy N. Fatty liver is associated with recurrent bacterial infections independent of metabolic syndrome. *Dig Dis Sci*. 2011 Nov;56(11):3328–34.
22. Mari A, Abu Baker F. Recurrent urinary tract infection: time to recommend weight loss? *Isr Med Assoc J*. 2019 Jun;21(6):412–3.
23. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. *BMC Med*. 2014 Apr 10;12:61.
24. Nseir WB, Mograbi JM, Amara AE, Abu Elheja OH, Mahamid MN. Non-alcoholic fatty liver disease and 30-day all-cause mortality in adult patients with community-acquired pneumonia. *QJM*. 2019 Feb 1;112(2):95–9.
25. Hilliard KL, Allen E, Traber KE, Kim Y, Wasserman GA, Jones MR i sur. Activation of hepatic STAT3 maintains pulmonary defense during endotoxemia. *Infect Immun*. 2015 Oct;83(10):4015–27.
26. Nseir W, Artul S, Nasrallah N, Mahamid M. The association between primary bacteremia of presumed gastrointestinal

- origin and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2016 Mar;48(3):343–4.
27. Papić N, Jelovčić F, Karlović M, Marić LS, Vince A. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for *Clostridioides difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Mar;39(3):569–74.
 28. Nseir WB, Hussein SHH, Farah R, Mahamid MN, Khatib HH, Mograbi JM i sur. Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *QJM.* 2020 May 1;113(5):320–3.
 29. Hopkins MJ, Macfarlane GT. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol.* 2002 May;51(5):448–54.
 30. Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jul;50(2):144–58.
 31. Margini C, Murgia G, Stirnimann G, De Gottardi A, Semmo N, Casu S i sur. Prognostic significance of controlled attenuation parameter in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatol Commun.* 2018 Jul 24;2(8):929–940.
 32. Malik SM, de Vera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant.* 2009 Apr;9(4):782–93.
 33. Hrvatska zaklada za znanost. Uspostavni istraživački projekti 2019. Available from: <https://hrzz.hr/financiranje/baza-projekata/>
 34. Papić N, Maxwell CI, Delker DA, Liu S, Heale BS, Hagedorn CH. RNA-sequencing analysis of 5' capped RNAs identifies many new differentially expressed genes in acute hepatitis C virus infection. *Viruses* 2012 Apr;4(4):581–612.
 35. Papić N, Zidovec Lepej S, Gorenec L, Grgić I, Gasparov S, Filipić Kanizaj T i sur. The association of semaphorins 3C, 5A and 6D with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C. *PLoS One.* 2018 Dec 28;13(12):e0209481.