

# Uloga adiponektina i leptina u novonastaloj šećernoj bolesti nakon transplantacije jetre

---

Košuta, Iva

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:922335>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Košuta**

**Uloga adiponektina i leptina u  
novonastaloj šećernoj bolesti nakon  
transplantacije jetre**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Košuta**

**Uloga adiponektina i leptina u  
novonastaloj šećernoj bolesti nakon  
transplantacije jetre**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2020.**

Disertacija je izrađena na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur i Kliničkom zavodu za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu dijagnostiku Kliničke bolnice Merkur.

Voditelji rada: izv. prof. dr. sc. Anna Mrzljak, dr. med. i dr. sc. Marijana Vučić Lovrenčić

Iskreno se zahvaljujem mentoricama izv. prof. dr. sc. Anni Mrzljak i dr. sc. Marijani Vučić Lovrenčić bez čijeg znanja, strpljenja i podrške ne bi bilo ove disertacije.

Zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za unutarnje bolesti i Kliničkog zavoda za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu Kliničke bolnice Merkur za nesebičnu pomoć u izradi ovog rada. Također, zahvaljujem se djelatnicima Zavoda za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb na podršci i razumijevanju u završnim koracima izrade ove disertacije.

Hvala mojoj obitelji i Radovanu na ljubavi, strpljenju i podršci.

“The story so far:

In the beginning the Universe was created.

This has made a lot of people very angry and been widely regarded as a bad move.

Douglas Adams, *The Restaurant at the End of the Universe*

## Sadržaj

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Uvod i svrha rada.....                                                                                                   | 1  |
| 1.1. Ortotopna transplantacija jetre.....                                                                                   | 1  |
| 1.1.1. Indikacije i kontraindikacije za transplantaciju jetre.....                                                          | 1  |
| 1.1.2. Imunosupresija nakon transplantacije jetre.....                                                                      | 2  |
| 1.1.2.1. Kalcineurinski inhibitori.....                                                                                     | 2  |
| 1.1.2.2. Antimetaboliti.....                                                                                                | 3  |
| 1.1.2.3. mTOR inhibitori (engl. <i>mammalian Target Of Rapamycin</i> ).....                                                 | 4  |
| 1.1.2.4. Kortikosteroidi.....                                                                                               | 4  |
| 1.1.3. Komplikacije nakon transplantacije jetre.....                                                                        | 5  |
| 1.1.3.1. Rane komplikacije.....                                                                                             | 5  |
| 1.1.3.2. Kasne komplikacije.....                                                                                            | 5  |
| 1.2. Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije - NODAT (engl. <i>New Onset Diabetes After Transplantation</i> )..... | 6  |
| 1.2.1. Definicija i dijagnoza NODAT-a.....                                                                                  | 6  |
| 1.2.2. Incidencija NODAT-a.....                                                                                             | 6  |
| 1.2.3. Rizični čimbenici za razvoj NODAT-a.....                                                                             | 7  |
| 1.2.4. Patogeneza NODAT-a.....                                                                                              | 9  |
| 1.2.4.1. Inzulinska rezistencija.....                                                                                       | 10 |
| 1.2.4.2. Funkcija beta-stanica.....                                                                                         | 12 |
| 1.2.5. Utjecaj NODAT-a na ishode transplantacijskog liječenja.....                                                          | 12 |
| 1.3. Adipocitokini.....                                                                                                     | 13 |
| 1.3.1. Adiponektin.....                                                                                                     | 14 |

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.3.2. Leptin.....                                                                                     | 16 |
| 1.4. Svrha rada.....                                                                                   | 17 |
| 2. Hipoteza.....                                                                                       | 19 |
| 3. Ciljevi rada.....                                                                                   | 20 |
| 4. Ispitanici i metode.....                                                                            | 21 |
| 4.1. Ustroj istraživanja.....                                                                          | 21 |
| 4.2. Antropometrijska mjerenja i laboratorijske analize.....                                           | 24 |
| 4.2.1. Antropometrijske varijable.....                                                                 | 24 |
| 4.2.2. Uzorkovanje i pohrana biološkog materijala.....                                                 | 24 |
| 4.2.3. Rutinske laboratorijske analize.....                                                            | 25 |
| 4.2.4. Analize adipocitokina.....                                                                      | 25 |
| 4.2.4.1. Adiponektin.....                                                                              | 26 |
| 4.2.4.2. Leptin.....                                                                                   | 27 |
| 4.2.5. Procjena težine jetrene bolesti.....                                                            | 29 |
| 4.2.6. Procjena inzulinske osjetljivosti, funkcije beta-stanica i indeksa inzulinske rezistencije..... | 29 |
| 4.3. Statistička analiza.....                                                                          | 29 |
| 5. Rezultati.....                                                                                      | 31 |
| 5.1. Osnovne karakteristike ispitanika.....                                                            | 31 |
| 5.2. Metabolički parametri prije transplantacije jetre.....                                            | 34 |
| 5.3. Preživljenje nakon transplantacije jetre.....                                                     | 43 |
| 5.4. Imunosupresivni protokol nakon transplantacije jetre.....                                         | 45 |
| 5.5. NODAT.....                                                                                        | 47 |

|                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.5.1. Incidencija i rizični čimbenici.....                                                                                                                      | 47  |
| 5.5.2. Neželjeni događaji i NODAT.....                                                                                                                           | 59  |
| 5.6. Dinamika cirkulirajućih adipocitokina i indeksa inzulinske rezistencije nakon transplantacije jetre.....                                                    | 60  |
| 5.7. Odnos koncentracije adiponektina i leptina s biljezima inzulinske rezistencije tj. funkcije beta-stanica gušterače prije i nakon transplantacije jetre..... | 65  |
| 5.7.1. Prediktivna vrijednost adiponektina i leptina za razvoj NODAT-a.....                                                                                      | 70  |
| 5.7.2. Utjecaj imunosupresivnog protokola na profil adipocitokina.....                                                                                           | 70  |
| 6. Rasprava.....                                                                                                                                                 | 71  |
| 7. Zaključci.....                                                                                                                                                | 82  |
| 8. Sažetak na hrvatskom jeziku.....                                                                                                                              | 83  |
| 9. Sažetak na engleskom jeziku.....                                                                                                                              | 85  |
| 10. Popis literature.....                                                                                                                                        | 87  |
| 11. Životopis.....                                                                                                                                               | 108 |



## POPIS SKRAĆENICA

|                |                                                                                                  |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADIPOQ         | kodirajući gen za adiponektin (engl. <i>adiponectin, C1Q and collagen domain containing</i> )    |
| AOR            | prilagođen omjer rizika (engl. <i>adjusted odds ratio</i> )                                      |
| ASO            | akutno stanično odbacivanje                                                                      |
| AZA            | azatioprin                                                                                       |
| BMI            | indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i> )                                             |
| CCC            | kolangiocelularni karcinom (engl. <i>cholangiocellular carcinoma</i> )                           |
| CNI            | kalcineurinski inhibitor (engl. <i>calcineurin inhibitor</i> )                                   |
| CTP/CP         | Child-(Turcotte)-Pugh klasifikacija težine jetrene bolesti                                       |
| eAG            | prosječna vrijednost glikemije (engl. <i>average glucose estimates</i> )                         |
| FKBP12         | FK506-vezujući protein mase 12 kDa (engl. <i>FK506-binding protein of 12 kDa</i> )               |
| FRB domena     | FKBP12-rapamicin vezujuća domena (engl. <i>FKBP12-rapamycin binding</i> )                        |
| GUP            | glikemija u plazmi                                                                               |
| HAT            | tromboza jetrene arterije (engl. <i>hepatic artery thrombosis</i> )                              |
| HbA1c          | hemoglobin A1c                                                                                   |
| HBV            | hepatitis B virus                                                                                |
| HCC            | hepatocelularni karcinom (engl. <i>hepatocellular carcinoma</i> )                                |
| HCV            | hepatitis C virus                                                                                |
| HDL-kolesterol | kolesterol u lipoproteinima visoke gustoće (engl. <i>high density lipoprotein-cholesterol</i> )  |
| HEHE           | jetreni epitelioidni hemangioendoteliom (engl. <i>hepatic epithelioid hemangioendothelioma</i> ) |

|                |                                                                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HLA            | ljudski leukocitni antigen (engl. <i>human leukocyte antigen</i> )                                                                  |
| HMW            | visoka molekularna masa (engl. <i>high molecular weight</i> )                                                                       |
| HOMA2-B        | procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. <i>homeostatic model assessment2-estimated beta cell function</i> )    |
| HOMA2-IS       | procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. <i>homeostatic model assessment2-estimated insulin sensitivity</i> ) |
| HOMA2-IR       | indeks inzulinske rezistencije HOMA2 modelu (engl. <i>homeostatic model assessment2-estimated insulin resistance index</i> )        |
| IFCC           | Međunarodna federacija za kliničku kemiju (engl. <i>international federation of clinical chemistry</i> )                            |
| IGF-1          | inzulinu nalik faktor rasta (engl. <i>insulin like growth factor</i> )                                                              |
| IL2            | interleukin 2                                                                                                                       |
| IMPDH          | inozin monofosfat dehidrogenazu                                                                                                     |
| IQR            | međučetvrtinski raspon (engl. <i>Interquartile range</i> )                                                                          |
| IRI            | indeks inzulinske rezistencije                                                                                                      |
| JAK-STAT3      | prema engl. <i>janus kinase/signal transducer and activator of transcription</i>                                                    |
| KOL            | ukupni kolesterol                                                                                                                   |
| LDL-kolesterol | kolesterol u lipoproteinima niske gustoće (engl. <i>low density lipoprotein-cholesterol</i> )                                       |
| LMW            | niska molekularna masa (engl. <i>low molecular weight</i> )                                                                         |
| LEP-R          | leptinski receptor (engl. <i>leptin receptor</i> )                                                                                  |
| MAP            | srednji arterijski tlak (engl. <i>mean arterial pressure</i> )                                                                      |
| MDRD           | procjena bubrežne funkcije (engl. <i>modification in diet of renal disease</i> )                                                    |

|        |                                                                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MELD   | prognostički model preživljavanja jetrene bolesti (engl. <i>model for end stage liver disease</i> )                    |
| MMF    | mikofenolat mofetil                                                                                                    |
| MMW    | srednja molekularna masa (engl. <i>middle molecular wight</i> )                                                        |
| mTOR   | ciljna molekula rapamicina u sisavaca (engl. <i>mammalian target of rapamycin</i> )                                    |
| NAFLD  | nealkoholna masna bolest jetre (engl. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> )                                       |
| NASH   | nealkoholni steatohepatitis                                                                                            |
| NET    | neuroendokrini tumor                                                                                                   |
| NFAT   | kalcineurinski signalni put (engl. <i>nuclear factor of activated T-cells</i> )                                        |
| NGSP   | nacionalni program standardizacije glikohemoglobina (engl. <i>national glycohemoglobin standardization programme</i> ) |
| NODAT  | novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (engl. <i>new-onset aiabetes after transplantation</i> )              |
| oGTT   | test oralne podnošljivosti glukoze (engl. <i>oral glucose tolerance test</i> )                                         |
| OR     | omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i> )                                                                               |
| OTJ    | ortotopna transplantacija jetre                                                                                        |
| PSC    | primarni sklerozirajući kolangitis (engl. <i>primary sclerosing cholangitis</i> )                                      |
| PBC    | primarni bilijarni kolangitis (engl. <i>primary biliary cholangitis</i> )                                              |
| PTLD   | poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (engl. <i>post-transplant lymphoproliferative disorder</i> )       |
| PV-INR | protrombinsko vrijeme-internacionalni normirajući omjer                                                                |
| SD     | standardna devijacija                                                                                                  |
| ŠB     | šećerna bolest                                                                                                         |
| TGC    | trigliceridi                                                                                                           |

TMB            3,3',5,5'-tetrametilbenzidin

TNF-alfa        tumor nekrotizirajući faktor alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha*)

# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Ortotopna transplantacija jetre

Ortotopna transplantacija jetre (OTJ) je etablirana metoda liječenja terminalne faze kroničnih jetrenih bolesti, primarnih jetrenih malignoma i akutnog jetrenog zatajenja s odličnim dugoročnim ishodom. (1) Zahvaljujući usavršenoj kirurškoj tehnici, razvoju učinkovite imunosupresivne terapije te adekvatnom probiru bolesnika postignuti su značajni uspjesi u preživljenju presađaka i bolesnika. (1) Također, osim oporavka zdravlja, transplantacija jetre često dovodi do oporavka fizičke i radne sposobnosti bolesnika. (2)

### 1.1.1. Indikacije i kontraindikacije za transplantaciju jetre

Transplantacijsko liječenje razmatra se kod pacijenata s očekivanim trajanjem života manjim od godine dana uslijed uznapredovale parenhimske bolesti jetre ili kod bolesnika s neprihvatljivom kvalitetom života uzrokovanom jetrenim bolestima. (3) Indikacije za transplantaciju uključuju terminalnu fazu kronične jetrene bolesti - dekompenziranu cirozu, hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) te akutno zatajenje jetre. (3)

Bolesti koje dovode do terminalne faze jetrenog zatajenja uključuju kronične virusne hepatitis (hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV)), alkoholnu bolest jetre, nealkoholnu masnu bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), autoimuni hepatitis (AIH), metaboličke poremećaje poput Wilsonove bolesti i hemokromatoze te kolestatske jetrene bolesti - primarni biliarni kolangitis (engl. *primary biliary cholangitis*, PBC) i primarni sklerozirajući kolangitis (engl. *primary sclerosing cholangitis*, PSC). (3,4) Nerijetko, jetrena ciroza komplicirana je hepatocelularnim karcinomom koji nije kontraindikacija za transplantacijsko liječenje ukoliko se radi o tumorima unutar kriterija bez vaskularne invazije ili ekstrahepatalnog širenja. (5)

Akutno jetreno zatajenje najčešće uzrokovano lijekovima ili virusima, te predstavlja indikaciju za urgentnu transplantaciju jetre. Postoji niz kriterija za odabir bolesnika sa (sub)akutnim jetrenim zatajenjem, a najčešće korišteni u europskim centrima su King's College i Clichy kriteriji. (3,6)

### **1.1.2. Imunosupresija nakon transplantacije jetre**

Preživljenje presatka i bolesnika nakon transplantacije solidnog organa ovisi o potiskivanju imunološkog sustava primatelja. (7) Budući da je terapija imunosupresivima doživotna, bolesnici su nakon transplantacije pod rizikom od razvoja nuspojava ovih lijekova koje uključuju metaboličke, bubrežne, infektivne i neoplastičke komplikacije. (7–9) Ipak, aloreaktivnost je najizraženija u prvim tjednima nakon transplantacije, (10) što s vremenom dopušta smanjenje doza imunosupresivnih lijekova.

Iako postoje varijacije između pojedinih transplantacijskih centara, uobičajeni imunosupresivni protokol uključuje induksijsku imunosupresiju pomoću visokih doza glukokortikoida ili antitimocitnog globulina ili monoklonskih protutijela, te imunosupresiju održavanja najčešće kombinaciju kortikosteroida, kalcineurinskog inhibitora (ciklosporina ili takrolimusa) i antimetabolita (azatioprina (AZA) ili mikofenolat mofetila (MMF)). (7)

#### **1.1.2.1. Kalcineurinski inhibitori**

Kalcineurinski inhibitori (engl. *calcineurin inhibitors*, CNIs) temelj su imunosupresivne terapije nakon transplantacije jetre. Ciklosporin i takrolimus vežu se za citoplazmatske receptore - ciklofilin, odnosno FK-vezujući protein 12. Nastali spojevi dovode do inhibicije djelovanja kalcineurina, središnjeg enzima u signalizaciji i proliferaciji T-limfocita. Inhibicija kalcineurina onemogućuje transkripciju interleukin 2 (IL2) gena te na taj način inhibira proizvodnju interleukina u T-limfocitima. Između inhibitora kalcineurina, takrolimus je lijek izbora

zahvaljujući nižoj stopi smrtnosti u 1. i 3. godini nakon transplantacije jetre, smanjenoj stopi odbacivanja i smanjenoj stopi odbacivanja otpornog na steroide u usporedbi s ciklosporinom. (11,12)

Nuspojave kalcineurinskih inhibitora su česte zbog visoke toksičnosti i uskog terapijskog prozora. Broj i jačina nuspojava često su povezane s ukupnom izloženosti koja se definira duljinom trajanja terapije i koncentracijom lijeka u krvi. Bolesnici koji uzimaju ciklosporin mogu razviti arterijsku hipertenziju, nefrotoksičnost, hiperlipidemiju, hiperplaziju gingiva, neurotoksičnost i hirsutizam. Bolesnici koji uzimaju takrolimus mogu razviti arterijsku hipertenziju, neurotoksičnost, nefrotoksičnost, glavobolje, hepatotoksičnost, poremećaje metabolizma glukoze, pruritus, leukocitozu, hiperkalemiju i hipomagnezemiju. (13,14) Toksičnost lijekova se potencijalno može smanjiti sniženjem doze lijeka, no često uz dodatak imunosupresivne terapije drugog mehanizma djelovanja kako bi se spriječilo odbacivanje presatka.

#### **1.1.2.2. Antimetaboliti**

Glavni predstavnici ove skupine lijekova su azatioprin i mikofenolat mofetil. Aktivni metabolit AZA je 6-merkaptopurin koji inhibira enzim inozin monofosfat dehidrogenazu (IMPDH) i smanjuje sintezu purina, utječući na proliferaciju T- i B-limfocita. Mikofenolna kiselina aktivan je metabolit MMF-a i selektivan je, nekompetitivni inhibitor IMPDH. Upotreba antimetabolita u porastu zbog tendencije smanjivanja doze CNI-a uslijed razvoja nuspojava poput nefrotoksičnosti. Od uvođenja MMF je postao više korišten antimetabolit, u većini slučajeva zamjenjujući AZA. Najčešće nuspojave ove skupine lijekova uključuju gastrointestinalne poremećaje i mijelotoksičnost.

#### **1.1.2.3. mTOR inhibitori**

mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitori, sirolimus i njegov derivat everolimus čine skupinu imunosupresiva za koje se nadalo da će prevladati ograničavajuće čimbenike kalcineurinskih inhibitora i mikofenolat mofetila: nefrotoksičnost, kronično odbacivanje presatka i negativan utjecaj na metabolizam glukoze. Nakon što uđe u stanicu, sirolimus se velikim afinitetom veže za ubikvitarnu peptidil-prolinsku izomerazu FKBP12 (engl. *FK506-binding protein of 12 kDa*), a taj kompleks rapamicin-FKBP12 se veže za domenu FRB (engl. *FKBP12-rapamycin binding*) na molekuli mTOR-a što koči aktivnost enzima mehanizmom koji još nije razjašnjen. (15)

mTOR inhibitori osim imunosupresivnih polučuju i antineoplastične učinke. U glavne neželjene učinke ubrajaju se mijelotoksičnost, hiperlipidemija i nastanak perifernih edema. Također, zbog usporenog cijeljenja rana nije preporučljiva upotreba mTOR inhibitora u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. (15)

#### **1.1.2.4. Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi imaju brojne ciljeve inhibicije imunološkog odgovora. Između ostaloga uzrokuju stabilizaciju lizosomskih membrana, inhibiraju izražaj antigena u dendritičkim stanicama, smanjuju broj cirkulirajućih CD4<sup>+</sup> T-limfocita, smanjuju transkripciju interleukina-1 kao i o interleukinima ovisnu aktivaciju limfocita. (16,17)

Primjena kortikosteroida povezana je s velikim brojem nuspojava, čija težina obično korelira s ukupnom dnevnom dozom i trajanjem steroidne terapije. (18) Nuspojave steroida uključuju kušingoidan izgled, centralnu pretilost, hirzutizam, pojavu akni, oslabljeno cijeljenje rana, pojavu strija i modrica, intoleranciju glukoze, poremećaj elektrolita, retenciju tekućine,



periferni edemi, povećani apetit, krvarenje iz probavnog trakta, avaskularnu nekrozu kostiju, kataraktu, glaukom, gubitak vidne oštine. U češće nuspojave steroidne terapije ubraja se krvarenje iz probavnog trakta, steroidna miopatija i osteoporoza. (19–21)

Ozbiljne nuspojave steroida javljaju se uglavnom nakon 2 mjeseca korištenja terapije, a većina imunosupresivnih protokola nakon transplantacije rano ukidaju steroidnu terapiju upravo kako bi se umanjili njihovi negativni učinci.

### **1.1.3. Komplikacije nakon transplantacije jetre**

Ovisno o vremenu nastanka, komplikacije nakon transplantacije se dijele na rane i kasne.

#### **1.1.3.1. Rane komplikacije**

U ranom poslijetransplantacijskom periodu (< 6 mjeseci nakon OTJ) komplikacije su najčešće vezane uz operativni zahvat i uključuju krvarenje, primarnu afunkciju presatka, trombozu jetrenog krvožilja, pojavu bilijarnih striktura ili bilijarnog 'leak'-a. U ovom periodu također se javlja akutno stanično odbacivanje kao i oportunističke infekcije, oboje najčešće kao posljedica neadekvatne imunosupresije.

#### **1.1.3.2. Kasne komplikacije**

U kasne komplikacije (> 6 mjeseci nakon OTJ) ubrajaju se recidivi osnovne bolesti (HBV, HCV, PSC, PBC, nealkoholni steatohepatitis (NASH), AIH, HCC, kolangiocelularni karcinom (engl. *cholangiocellular carcinoma*, CCC.), alkoholna bolest jetre), pojava metaboličkog sindroma ili njegovih sastavnica, kronično odbacivanje, bilijarne strikture, pojava *de novo* malignoma, neuro- i nefrotoksičnost vezana uz kroničnu imunosupresivnu terapiju te razvoj infekcija.

## **1.2. Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije - NODAT**

### **1.2.1. Definicija i dijagnoza NODAT-a**

Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije, (NODAT, engl. *New Onset Diabetes After Transplantation*) je pojava šećerne bolesti nakon transplantacije solidnog organa u prethodno euglikemičnih bolesnika. Javlja se izolirano ili kao jedna od sastavnica poslijetransplantacijskog metaboličkog sindroma. Ovaj entitet opisao je prvi Thomas Starzl 1964. godine kod primatelja bubrežnog presatka. (22)

Konsenzusom stručnjaka iz područja dijabetologije i transplantacije, 2003. donesene su smjernice za dijagnostiku i liječenje NODAT-a. (23,24) Prema smjernicama, dijagnoza NODAT-a temelji se na definiciji šećerne bolesti Svjetske zdravstvene organizacije (SZO; *World Health Organization, WHO*). (24,25).

### **1.2.2. Incidencija NODAT-a**

Dosadašnja istraživanja opisuju širok raspon incidencije NODAT-a u prvih 12 mjeseci nakon transplantacije solidnih organa te ona iznosi između 2,5-50%. (26) Razlozi ovako širokog raspona dijelom leže u neadekvatnoj definiciji bolesti prije 2013. godine do kada su se u istraživanjima koristili različiti kriteriji, kao i o vrsti imunosupresivnog protokola, odnosno vrsti transplantiranog organa. NODAT se razvija kod 2,5-25% primatelja jetrenih presadaka, 4-25% primatelja bubrežnih presadaka, 4-40% primatelja srčanih presadaka i 30-50% primatelja plućnih presadaka. (26–29)

Također, za napomenuti je da je incidencija NODAT-a u porastu budući da se transplantacijskom liječenju danas podvrgavaju sve stariji bolesnici koji imaju i sve značajnije komorbiditete. (30)

### 1.2.3. Rizični čimbenici za razvoj NODAT-a

Rizični čimbenici za razvoj NODAT-a mogu se podijeliti na one na koje nije moguće utjecati, te na one na koje je potencijalno moguće utjecati. (31) Također, rizični čimbenici mogu dodatno klasificirati u kategoriju 'klasičnih', neovisnih o transplantaciji i onih specifičnih transplantacijskom liječenju.

Rizični čimbenici na koje nije moguće utjecati uključuju:

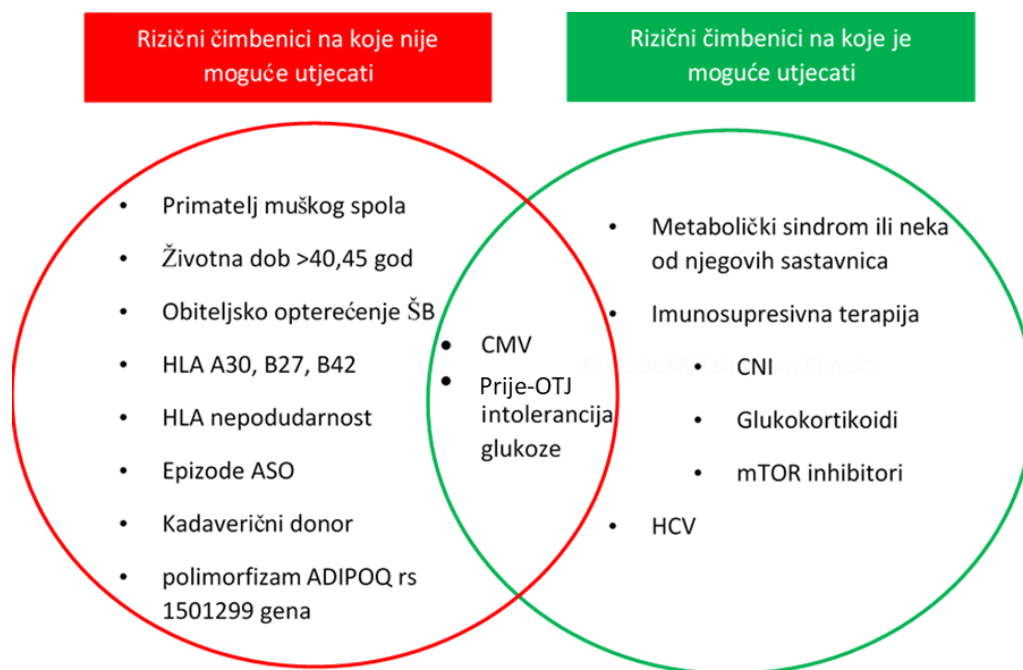
*Obiteljska anamneza šećerne bolesti.* Slično kao kod šećerne bolesti tipa 2 smatra se da genetski i okolišni čimbenici doprinose razvoju NODAT-a. Postoje snažni dokazi da pojedinci s pozitivnom obiteljskom anamnezom šećerne bolesti imaju značajno povišeni rizik od nastanka NODAT-a. Prema pojedinim istraživanjima relativni rizik je i do sedam puta veći. (23) Zabilježena je povećana prevalencija NODAT-a kod primatelja s pozitivnom obiteljskom anamnezom na šećernu bolest neovisno o vrsti transplantiranog solidnog organa. U španjolskom multicentričnom presječnom istraživanju koje je uključilo 1410 primatelja bubrežnih, 489 jetrenih, 207 srčanih i 72 plućnih presađaka, pozitivna obiteljska anamneza bila je povezana s 50% višim rizikom razvoja NODAT-a (OR 1,5). (32)

*Životna dob.* Cosio i suradnici dokazali su da je kod primatelja koji su u trenu transplantacije bili stariji od 45 godina, života rizik razvoja NODAT-a 2,2 puta veći nego kod mlađih primatelja ( $p < 0,01$ ). (30) Slično je potvrdila i istraživačka skupina Kasiske i suradnika koji su dokazali značajnu povezanost starije životne dobi prilikom transplantacije i NODAT-a. U usporedbi s primateljima starosti od 18 do 44 godine, primatelji u dobnoj skupini od 45 do 59 godina imali su 1,9 puta veći relativni rizik ( $p < 0,01$ ), a primatelji u dobnoj skupini  $\geq 60$  godina 2,09 puta veći relativni rizik razvoja NODAT-a ( $p < 0,01$ ). (33)

*Genetski faktori.* U istraživanju iz 2017. Cen i suradnici navode da je uz stariju životnu dob, indeks tjelesne mase i višu koncentraciju takrolimusa u 1 mjesecu nakon transplantacije upravo GG genotip ADIPOQ (engl. *Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing*) gena značajno učestaliji kod oboljelih od NODAT-a nego kod zdravih kontrola nakon transplantacije jetre (56 % vs 39 %,  $p = 0.014$ ). (26)

Drugi rizični čimbenici uključuju muški spol primatelja, pojedine podtipove ljudskog leukocitnog antigena, nepodudarnost ljudskog leukocitnog antigena između primatelja i donora, kadaveričnog donora i epizode akutnog staničnog odbacivanja nakon transplantacije. (26,34–37)

Rizični čimbenici na koje je moguće utjecati uključuju pojavu jedne ili više sastavnica metaboličkog sindroma nakon transplantacije kao i intoleranciju glukoze u prijetransplantacijskom periodu. Neizbježna posljedica transplantacijskog liječenja svakako je i doživotna imunosupresija, sa značajnim negativnim učincima svih lijekova ove skupine na homeostazu glukoze. Također, postoje indicije da je poslijetransplantacijska infekcija citomegalovirusom povezana s razvojem NODAT-a, no o tome su za sada objavljeni kontradiktorni podaci. (37,38) Do sada opisani rizični faktori za razvoj NODAT-a prikazani su na Slici 1.



**Slika 1.** Rizični čimbenici za razvitak NODAT-a.

HLA - ljudski leukocitni antigen (engl. *Human Leukocyte Antigen*); ASO - akutno stanično odbacivanje; ADIPOQ - kodirajući gen za adiponektin (engl. *Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing*); CMV - citomegalovirus; OTJ - ortotopna transplantacija jetre; CNI - kalcineurinski inhibitor (engl. *calcineurin inhibitor*); mTOR - ciljna molekula rapamicina u sisavaca (engl. *mammalian Target Of Rapamycin*); HCV - hepatitis C virus

#### 1.2.4. Patogeneza NODAT-a

Patogeneza NODAT-a slična je onoj šećerne bolesti tipa 2. (23,39) Osnovni mehanizmi uključuju pojavu inzulinske rezistencije koju disfunkcionalne beta-stanice gušterače ne mogu prevladati adekvatnom sintezom i sekrecijom inzulina. (40,41) Postoji čitav niz rizičnih faktora zajedničkih klasičnoj šećernoj bolesti tip 2 i NODAT-u poput pretilosti, kronične HCV infekcije ili obiteljskog opterećenja. Ipak, hiperglikemija nakon transplantacije javlja se brže, te brže prerasta u šećernu bolest nego li je uobičajeno kod klasične šećerne bolesti tipa 2. Ovo se dešava zahvaljujući specifičnim rizičnim faktorima vezanim uz transplantaciju, prvenstveno imunosupresivnom lijekovima. (33,42)

Dijabetogeni učinak glukokortikoida nastaje zahvaljujući pojavi inzulinske rezistencije kao i pojačavanjem glukoneogeneze u jetri te smanjenom unosu i sintezi glikogena u mišićnim stanicama. (43–47) Temelj trajne imunosupresivne terapije čine kalcineurinski inhibitori takrolimus i ciklosporin, koji dijabetogene učinke polučuju izazivanjem inzulinske rezistencije, ali i smanjenjem sekrecije inzulina. (48–50) Navedeno se objašnjava činjenicom da kalcineurinski signalni put poznat i kao NFAT (engl. *nuclear factor of activated T-cells*) također sudjeluje u regulaciji staničnog rasta i funkcioniranja beta-stanica gušterače, te logično inhibitorna terapija smanjuje preživljenje beta-stanica. (49) Učinci takrolimusa na poremećaje glikemije izraženiji su u odnosu na ciklosporin. (51–53) Predloženi mehanizmi sirolimusom inducirane hiperglikemije uključuju narušenu inhibiciju inzulinom posredovane supresije hepatalne proizvodnje glukoze i direktnu beta-citotoksičnost. (54)

#### **1.2.4.1 Inzulinska rezistencija**

Koncept inzulinske rezistencije prvi puta se spominje prije 70-tak godina kada njome tumače velike interindividualne razlike u učincima inzulina na unos glukoze u stanice oboljelih od šećerne bolesti. (55,56) Daljnja istraživanja dokazala su da rezistencija na periferne učinke inzulina igra ključnu ulogu u brojnim bolestima, uključujući esencijalnu hipertenziju, koronarnu bolest, sindrom policističnih jajnika, nealkoholnu masnu bolest jetre, pojedine vrste karcinoma i opstruktivnu apneju u spavanju. (57)

Uslijed neadekvatnog odgovora perifernih tkiva na učinke inzulina, javlja se kompenzatorna hiperinzulinemija koja nastaje kao posljedica hipersekrecije inzulina iz beta-stanica gušterače. Upravo je hiperinzulinemija odgovorna za većinu šetnih učinaka koji se pripisuju inzulinskoj rezistenciji, pogotovo prilikom djelovanja visoke razine inzulina na tkiva koja zadržavaju normalnu osjetljivost na inzulin ili su preosjetljiva na učinke inzulina.

Mišićno tkivo najveći je potrošač glukoze. Inzulinom posredovani unos glukoze u mišićna tkiva varira i do šest puta u zdravih pojedinaca. (58) Što je otpornije mišićno tkivo na učinke inzulina, veći su zahtjevi na proizvodnju inzulina u beta-stanicama gušterače kako bi se spriječio razvoj dijabetesa tipa 2. Većina bolesnika s inzulin rezistentnim mišićnim tkivom ne razvija šećernu bolest tipa 2, već ostaju inzulin rezistentni s ili bez hiperinzulinemije te urednom ili gotovo urednom razinom glikemije. (59). Razina inzulinske rezistencije u masnom tkivu je u korelaciji s rezistencijom u mišićnom tkivu. Inzulinska rezistencija u mišićnom i masnom tkivu rezultira povišenim koncentracijama slobodnih masnih kiselina i inzulina u cirkulaciji što pak utječe na jetru gdje se povećava sinteza i sekrecija triglicerida. Tako započinje patofiziološki slijed koji rezultira aterogenim profilom lipoproteina koji doprinosi riziku pojave kardiovaskularne bolesti. (60)

Usprkos pojavi inzulinske rezistencije u mišićnom i masnom tkivu, pojedina tkiva poput bubrega zadržavaju normalnu osjetljivost na inzulin. (61) Kompenzatorna hiperinzulinemija uslijed inzulinske rezistencije u mišićnom tkivu, djeluje na bubreg tako da se zadržava voda i sol. Ovo može objasniti zašto postojanje inzulinske rezistencije predviđa pojavu esencijalne hipertenzije. Nadalje, hiperinzulinemija smanjuje klirens urata. Simpatički živčani sustav također zadržava normalnu inzulinsku osjetljivost, a hiperinzulinemija dovodi do pojačane aktivnosti simpatikusa, što u kombinaciji s pojačanom retencijom vode i soli dalje doprinosi razvoju esencijalne hipertenzije. (62) Također, kronična hiperinzulinemija direktno ili indirektno, putem interakcije s inzulinom sličnim čimbenikom rasta (engl. *insulin like growth factor*, IGF-1) doprinosi i većoj prevalenciji pojedinih vrsta karcinoma povezanih s inzulinskom rezistencijom.

Inzulinska rezistencija definirana je neadekvatnim odgovorom perifernih tkiva na učinke inzulina. Kao posljedica, izostaje učinak inzulina na supresiju glukoneogeneze i povećani unos

glukoze u stanice perifernih tkiva. (63) Kako bi se prebrodila inzulinska rezistencija i osigurao normalni metabolizam, povećava se proizvodnja i otpuštanje inzulina što dovodi da stanja kompenzatorne hiperinzulinemije. (64) Ova metabolička disfunkcija dovodi do skupine abnormalnosti s ozbiljnim kliničkim posljedicama koje uključuju šećernu bolest tipa 2, sindrom policističnih jajnika i kardiovaskularne bolesti. (65) Nadalje, inzulinska rezistencija sudjeluje u nastanku jetrene steatoze i fibroze kao i bržeg napredovanja jetrenih bolesti. (66) Kod bolesnika oboljelih od kroničnog C hepatitisa, inzulinska rezistencija je identificirana kao rizični faktor za tešku steatozu te je povezana i sa značajnim stupnjem fibroze, neovisno o steatozi. (67–69)

#### **1.2.4.2 Funkcija beta-stanica**

Funkcija i masa beta-stanica gušterače smanjene su kod klinički manifestnog dijabetesa, što prati i pogoršanje kontrole glikemije. Kod dijabetesa tipa 1 ovaj fenomen je izraženiji i nastaje zbog autoimunog mehanizma gdje autoreaktivni T-limfociti uništavaju beta-stanice. Pretpostavlja se da je 70-90% mase beta-stanica već nestalo u trenu kliničke manifestacije bolesti, koja je često nagla i praćena akutnom metaboličkom dekompenzacijom. Kod šećerne bolesti tipa 2 klinička prezentacija je varijabilna - od asimptomatske, s blagom hiperglikemijom, do teške hiperglikemije praćene ketoacidozom.

#### **1.2.5 Utjecaj NODAT-a na ishode transplantacijskog liječenja**

Rizik razvoja šećerne bolesti kod primatelja solidnih organa devet puta je veći nego u dobro uparenih kontrola, a od kroničnih komplikacija nakon transplantacije jetre upravo NODAT ima najveći negativni utjecaj na dugoročno preživljenje i kvalitetu života. (70,71) Naime, pojava NODAT-a povezana je s povišenim rizikom razvoja infekcija, kardiovaskularnih bolesti, odbacivanja i gubitka presađak, kao i povećanom stopom bubrežnog zatajenja i skraćenim



trajanjem života. Također, zabilježeno je i brže napredovanje fibroze kod pacijenata s kroničnom HCV infekcijom i NODAT-om. (38,70,72–75)

### 1.3 Adipocitokini

Proučavajući mogućnost pretvorbe steroidnih hormona u masnome tkivu, Siiteri 1987. godine prvi put sugerira mogućnost endokrine aktivnosti stanica masnoga tkiva, adipocita. (76) Era istraživanja adipocitokina, biološki aktivnih peptida i hormona koje proizvodi masno tkivo, započinje otkrićem leptina 1994. godine. (77) Masno tkivo danas se smatra aktivnim endokrinim organom, gdje adipociti i stanice imunološkog sustava (uglavnom makrofazi) izlučuju biološki aktivne proteine s autokrinim, parakrinim i endokrinim djelovanjem skupnog naziva adipocitokini. (78,79) Adipocitokini igraju ključnu ulogu u regulaciji energetske homeostaze i inzulinske rezistencije te sudjeluju u regulaciji metabolizma proteina i ugljikohidrata. (77,80–84) U patološkim stanjima poput pretilosti adipocitokinski profil mijenja se iz protupalnog u proupalni, što doprinosi razvoju brojnih patofizioloških stanja poput inzulinske rezistencije, dislipidemije, nealkoholne masne bolesti jetre i ateroskleroze. (78)

Učinkovitost adipocitokinske regulacije metabolizma najbolje je prikazana u opisima tzv. FIRKO miševa, genetski modificiranih na način da im nedostaje inzulinska signalizacija u adipocitima. Usprkos nedostatku inzulinske signalizacije, ovi miševi su zahvaljujući adipocitokinskim signalnim putevima mršavije konstitucije, osjetljivi na učinke leptina i otporni na razvoj pretilosti. (85) Također, očekivani životni vijek im je 20% duži u odnos na *wild type* miševe. (86)

Osim adipocitokina, među najbitnije produkte masnog tkiva ubrajaju se kemokini (tumor-nekrotizirajući faktor-alfa, interleukin-6, interleukin-1 i CC-kemokinski ligand 2), medijatori

koagulacije (plazminogen-aktivator inhibitora tip 1) te pojedine komponente sustava komplementa (C1 i C2). Ovi spojevi su signalne komponente imunološkog sustava i ne smatraju se adipocitokinima u užem smislu riječi. Svakako, sposobnost izlučivanja ovih medijatora iz masnog tkiva dokaz je povezanosti imunološkog i metaboličkog sustava. Najzastupljeniji, najbolje istraženi i vjerojatno najznačajniji adipocitokini u ljudskom organizmu su adiponektin i leptin. (79,87)

### **1.3.1 Adiponektin**

Adiponektin je proteinski hormon koji se sastoji od 241 aminokiseline. Izlučuje se najvećim dijelom iz bijelog masnog tkiva, te pojačava inzulinsku osjetljivost i ostvaruje protupalno djelovanje. (88–90) Ranije je nazivan Acrp30, AdipoQ, apM1 ili GBP28 budući da su ga istovremeno različitim metodama otkrile četiri istraživačke skupine. (89,91–93) Kodiran je ADIPOQ genom smještenom na dugom kraku 3. kromosoma (3q27.3). Gen je izražen isključivo u bijelom i smeđem masnom tkivu. Adiponektin strukturno nalikuje kolagenu tip VIII, kolagenu tip X i C1q komponenti komplementa. (79,94) Do sada su klonirana dva adiponektinska receptora, AdipoR1 i AdipoR2, od čega je AdipoR2 izražen gotovo isključivo u jetri. (95) Adiponektin spontano agregira u veće strukture te cirkulira u raznim oblicima multimeru. Najzastupljeniji oblici su: trimeri niske molekularne mase (engl. *low-molecular weight (LMW) trimer*), heksameri srednje molekularne mase (engl. *middle-molecular weight (MMW) hexamer*), te adiponektin visoke molekularne mase (engl. *high-molecular weight (HMW) multimer*), multimerne strukture koje se sastoje od 12 do 18 adiponektinskih podjedinica. (96,97)

Izražaj gena za adiponektin smanjen je u životinjskim modelima pretilosti i inzulinske rezistencije. (91) Također, snižena razina adiponektina uz narušenu inzulinsku osjetljivost

prethode razvoju šećerne bolesti tipa 2 u Rhesus majmuna, životinjskom modelu pretilosti praćene sklonošću obolijevanja od šećerne bolesti. (98)

U istraživanjima na ljudima koncentracija adiponektina u serumu negativno korelira s BMI-om, postotkom potkožnog masnog tkiva, koncentracijom inzulina i triglicerida natašte. (99) Adiponektin posjeduje snažna protuupalna svojstva i ostvaruje značajne metaboličke učinke budući da modulira upalno djelovanje endotelних stanica inhibicijom djelovanja i supresijom funkcije makrofaga dok također smanjuje tjelesnu težinu i povećava jetrenu i perifernu inzulinsku osjetljivost. (89,96,100–102)

Koncentracija adiponektina u serumu je snižena u pretilih osoba, posebice kod onih s visceralnim tipom pretilosti i negativno korelira s inzulinskom rezistencijom. (103–105) Prospektivna i longitudinalna istraživanja pokazala su da je niža razina adiponektina povezana s većom incidencijom šećerne bolesti. (90,105–108) Adiponektin, ali ne i proupalni parametri poput C-reaktivnog proteina i interleukina-6, pokazao se značajno povezanim s razvojem šećerne bolesti tipa 2 u Pima indijanaca. (109) Hipoadiponektinemija također je neovisno povezana s metaboličkim sindromom i to jače od brojnih proupalnih parametara. (110) Snižena koncentracija adiponektina također je opažena u brojnim stanjima povezanim s inzulinskom rezistencijom, poput kardiovaskularnih bolesti i arterijske hipertenzije. (111,112)

Kod ljudi, jedan od genskih lokusa povezan sa sklonošću razvoja šećerne bolesti tip 2 upravo je kromosom 3q27, gdje je lociran AdipoQ gen. (113,114) Tako i genetički i metabolički podaci upućuju na ulogu adiponektina u patogenezi šećerne bolesti tip 2. Također, snižena koncentracija adiponektina prethodi nastanku šećerne bolesti u životinjskom modelu dijabetesa. (115) Sukladno tome, veća koncentracija adiponektina mogla bi djelovati zaštitno u smislu razvoja šećerne bolesti tipa 2.

### 1.3.2 Leptin

Leptin (grč. λεπτος, mršav) je proteinski hormon koji se sastoji od 167 aminokiselina. Leptin je hormon koji u najvećoj mjeri potječe iz masnoga tkiva, strukturno povezan s proupalnim citokinima, zadužen za regulaciju sitosti i energetske homeostaze. (77,116,117) Razina leptina u cirkulaciji i masnom tkivu ovisi o količini masnog tkiva kao i trenutnoj energetske homeostazi; koncentracija cirkulirajućeg leptina ovisi i o ukupnim tjelesnim energetske zaliham kao i akutnim promjenama energetske unosa. (118)

U normalnim okolnostima niska razina leptina signalizira glad i uzrokuje adaptivni odgovor organizma u vidu smanjenja potrošnje energije. (116,119) Kod glodavaca kojima nedostaje gen koji kodira leptin ili leptinski receptor razvija se pretilost, hiperfagija, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, narušena tolerancija glukoze i, u nekim slučajevima, kronična hiperglikemija. Kod ljudi kojima nedostaje leptinski gen ili receptor za leptin uslijed rijetkih mutacija također je evidentna pretilost. Iako narušenost homeostaze glukoze nije tako izražena kod glodavaca, istodobno je često prisutna hiperinzulinemija. Terapija rekombinantnim leptinom ublažava navedene metaboličke abnormalnosti, kako kod životinja, tako i u ljudi.

Pored dobro opisane uloge leptina u regulaciji unosa hrane i potrošnji energije, postoje dokazi da leptin sudjeluje u regulaciji osovine inzulin-glukoza, tj. regulaciji glikemije i osjetljivosti na djelovanje inzulina. (120) U prethodno opisanim životinjskim modelima deficijencije leptina (inzulinski rezistentni miševi s razvijenim dijabetesom), supstitucijska terapija leptinom dovela je do normalizacije glikemije i razine inzulina neovisno o unosu hrane i tjelesnoj težini. (121–124) Nadalje, učinci leptina proučavani su i u genetskim bolestima poput lipodistrofije koja nastaju zbog mutacija gena odgovornih za adipogenezu. Klinička slika sastoji se od teške inzulinske rezistencije i šećerne bolesti u nepretilih osoba. Supstitucijska terapija leptinom u životinjskom

modelu (glodavci) ali i kod pacijenata oboljelih od lipodistrofije, ublažila je ovaj karakteristični fenotip inzulinske rezistencije i šećerne bolesti. (125–128) Ova istraživanja upućuju na značajnu ulogu leptina u regulaciji glikemije, koja se dijelom može objasniti modelom adipo-inzularne osovine, dvostrukog sustava negativne povratne sprege koji djeluje između masnog tkiva i gušterače, s leptinom i inzulinom kao glavnim molekularnim posrednicima. (129)

Cirkulirajući leptin prolazi krvno-moždanu barijeru te ostvaruje svoj učinak vežući se na leptinske receptore (LEP-R) hipotalamusa. Slijedi aktivacija nekoliko signalnih putova koji potiču aktivaciju JAK-STAT3 (engl. *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription*) transkripcije odgovorne za regulaciju energetske homeostaze i aktivacijom fosfatidilinozitol 3-kinaze, odgovorne za regulaciju unosa hrane i homeostaze glukoze. U konačnici, vezivanje leptina za LEP-R uzrokuje smanjen unos hrane i povećanu potrošnju energije. (130). Paradoksalno, kod šećerne bolesti tipa 2 izostaju očekivani centralni učinci leptina što se objašnjava pojavom centralne leptinske rezistencije. (131). Osim toga, u šećernoj bolesti tipa 2 dokazano je i supresivno djelovanje visokih koncentracija leptina na beta-stanice gušterače, odnosno deregulacija adipo-inzularne osovine. (129)

#### **1.4 Svrha rada**

Transplantacija jetre postala je metoda izbora za liječenje terminalne faze kroničnih jetrenih bolesti i hepatocelularnog karcinoma. Moderna imunosupresivna terapija omogućila je povoljne dugoročne ishode, ali uz cijenu pojave kroničnih komplikacija. Upravo NODAT ima najveći negativni utjecaj na preživljenje presađaka i bolesnika nakon transplantacije višestruko povišujući rizik od infektivnih komplikacija, kardiovaskularnih bolesti i brže progresije fibroze jetrenog presađaka. (70,132) U kontekstu sve veće potrebe za donorskim organima zbog rastuće incidencije kroničnih jetrenih bolesti kao i sve širim indikacijama za transplantacijsko liječenje u znanstveni

fokus dolaze komplikacije nakon transplantacije koje dovode do smanjenja preživljenja presađaka i bolesnika.

Uloga adipocitokina u razvoju šećerne bolesti u transplantiranoj populaciji slabo je istražena. Većina istraživanja provedena je na populaciji bolesnika nakon transplantacije bubrega, pri čemu su se niske prijetransplantacijske razine adiponektina pokazale kao nezavisni faktor rizika za razvoj NODAT-a. (133,134) Uloga adipocitokina u populaciji bolesnika s terminalnom bolesti jetre, a osobito nakon transplantacije jetre slabo je poznata. Rezultati istraživanja na populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom ne mogu se ekstrapolirati na populaciju bolesnika s transplantiranom jetrom s obzirom na razlike u patofiziologiji osnovne bolesti, zahvaćenost drugih organskih sustava, komorbiditete i različite imunosupresivne protokole.

Boljim razumijevanjem incidencije, rizičnih tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika, kao i uloge adipocitokina za razvoj poslijetransplantacijske šećerne bolesti, optimiziralo bi se praćenje i liječenje transplantiranih bolesnika. Aktualni veliki trud znanstvene zajednice, u koje bi se uklopilo i ovo istraživanje, ima svoj konačni cilj smanjenje mortaliteta i morbiditeta bolesnika nakon transplantacije jetre.

## **2. HIPOTEZA**

Prijetransplantacijske koncentracije adipocitokina u serumu kandidata za OTJ (snižena koncentracija adiponektina, a povišena koncentracija leptina) povezane su s povišenim rizikom obolijevanja od NODAT-a, te su stoga pouzdani biljeg za razvoj NODAT-a.

Poslijetransplantacijske koncentracije adipocitokina u serumu bolesnika liječenih OTJ (snižena koncentracija adiponektina, a povišena koncentracija leptina) su u korelaciji s inzulinskom rezistencijom i funkcijom beta-stanica.

### **3. CILJEVI RADA**

- Ustanoviti incidenciju NODAT-a tijekom prve godine nakon OTJ
- Odrediti rizične faktore za nastanak šećerne bolesti nakon OTJ
- Evaluirati odnos između novonastale šećerne bolesti i razvoja neželjenih događaja - epizoda akutnog odbacivanja, infektivnih komplikacija i kardiovaskularnih incidenta unutar godine dana od OTJ
- Odrediti utjecaj imunosupresivnog protokola na serumsku koncentraciju adipocitokina
- Utvrditi prediktivnu vrijednost adipocitokina kao nezavisnih faktora rizika za nastanak šećerne bolesti nakon OTJ
- Evaluirati odnos između koncentracije adiponektina i leptina s biljezima inzulinske rezistencije, tj. funkcije beta-stanica gušterače prije i nakon OTJ



## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj istraživanja**

Ovo prospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur u Zagrebu. U istraživanje su uključena 152 punoljetna bolesnika liječena transplantacijom jetre, neovisno o etiologiji jetrenog zatajenja. Svim kandidatima učinjena je opsežna prijetransplantacijska obrada radi utvrđivanja podobnosti za transplantaciju kao i procjena inicijalnog metaboličkog statusa. Obrada je uključivala opsežnu anamnezu, fizikalni status te laboratorijske, morfološke i endoskopske metode.

Kod bolesnika transplantiranih zbog dekompenzirane ciroze, dijagnoza je postavljena na temelju histoloških i/ili kliničkih kriterija. Klinički kriteriji uključivali su laboratorijske/morfološke znakove ciroze, kao i postojanje komplikacija ciroze poput varicealnog krvarenja, ascitesa ili jetrene encefalopatije. Dijagnoza ciroze naknadno je potvrđena histološki analizom eksplantiranog organa.

U istraživanje su uključeni punoljetni kandidati koji su privolu za sudjelovanjem u istraživanju dali u pisanom obliku. U istraživanje nisu uključivani kandidati koji su prethodno liječeni transplantacijom solidnog organa ili kandidati za simultanu transplantaciju više solidnih organa (npr. simultana transplantacija bubrega i jetre). Također u istraživanje nisu uključeni pacijenti s postojećom šećernom bolesti što je definirano uzimanjem peroralnih hipoglikemika i/ili inzulina kao i dokazanom šećernom bolesti za vrijeme prijetransplantacijske obrade, definirano prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, kako slijedi: (135)

- Simptomi šećerne bolesti- poliurija, polidipsija, gubitak tjelesne težine + slučajna vrijednost glukoze u plazmi (GUP)  $\geq 11,1$  mmol/l
- ili
- GUP natašte (minimalno 8 sati gladovanja)  $\geq 7,0$  mmol/l ili slučajna vrijednost GUP  $\geq 11,1$  mmol/l u dva uzastopna mjerenja kroz dva dana kod osoba bez simptoma šećerne bolesti
- ili
- GUP natašte  $\geq 7,0$  mmol/l ili GUP  $\geq 11,1$  mmol/L tijekom peroralnog testa opterećenja s 75 g glukoze
- ili
- HbA1c  $\geq 6,5\%$

Pacijenti su potom praćeni u razdoblju od godine dana nakon transplantacije jetre, uz procjenu kliničkog i metaboličkog statusa 3, 6 i 12 mjeseci nakon operativnog zahvata.

Prije transplantacije jetre prikupljeni su sljedeći demografski, klinički i laboratorijski podaci:

- Dob, spol, indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), krvni tlak, obiteljska anamneza za šećernu bolest, etiologija jetrene bolesti; alkoholna, virusna (HBV, HCV), kolestatska, metabolička, maligna (npr. HCC) i drugo;
- Dva uzastopna mjerenja glukoze u plazmi natašte.
- Koncentracija inzulina i c-peptida u serumu natašte
- HbA1c i procjena prosječne glikemije (eAG)

- Procjena inzulinske osjetljivosti i funkcije beta-stanica (HOMA-2-model (engl. *Homeostasis Model Assessment*))
- Koncentracija kreatinina u serumu, procjena bubrežne funkcije (glomerularne filtracije - GF) pomoću *Modification in Diet of Renal Disease* (MDRD) formule
- Lipidogram (koncentracija ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola (engl. *High Density Lipoprotein*), LDL-kolesterola (engl. *Low Density Lipoprotein*) i triglicerida u serumu)
- Koncentracija adiponektina i leptina u serumu.

Nakon transplantacije, klinički i laboratorijski parametri prikupljani su u definiranim vremenskim točkama, 3, 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije jetre:

- BMI, krvni tlak, GUP natašte, HbA1c, koncentracija inzulina, c-peptida i procjena inzulinske osjetljivosti i funkcije beta-stanica (HOMA2 - model)
- Koncentracija kreatinina u serumu, procjena bubrežne funkcije pomoću MDRD formule
- Lipidogram (koncentracija ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida u serumu)
- Koncentracija adiponektina i leptina u serumu
- Vrsta/e imunosupresivnog lijeka, razina imunosupresivnog lijeka
- Praćenje neželjenih događaja - epizode akutnog odbacivanja, infektivne komplikacije, kardiovaskularni incidenti, smrt;

Svi biokemijski pokazatelji korišteni u istraživanju analizirani su u Kliničkom zavodu za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu KB Merkur, kliničkom laboratoriju akreditiranom prema međunarodnoj normi *ISO 15189:2012 „Medical laboratories- Requirements for quality and*

*competence*“. Virološki pokazatelji određeni su u serološkom i molekularnom laboratoriju Zavoda za transfuziju u Zagrebu.

Dijagnoza novonastale šećerne bolesti nakon transplantacije postavljena je od strane specijalista dijabetologa, a vodeći se smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije. (135) Istraživanje je provedeno u skladu s principima Helsinške deklaracije i odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Merkur u prosincu 2013.

## **4.2. Antropometrijska mjerenja i laboratorijske analize**

### **4.2.1. Antropometrijske varijable**

Tjelesna težina i visina određene su profesionalnom medicinskom vagom s visinomjerom, u laganoj odjeći i bez obuće. Iz navedenih mjera izračunom određen je BMI pomoću formule - tjelesna težina/tjelesna visina<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>).

### **4.2.2. Uzorkovanje i pohrana biološkog materijala**

Venska krv uzorkovana je pomoću jednokratnih vakuum-epruveta (Becton Dickinson, SAD) ujutro, nakon prekonocnog posta u trajanju od najmanje 8 sati. Uzorci seruma i plazme za laboratorijske pretrage odvojeni su od stanica nakon koagulacije i centrifugiranja (3000 g, 10 min). Rutinske laboratorijske analize učinjene su u svježim uzorcima biološkog materijala. Analize adiponektina i leptina učinjene su iz pohranjenih (-70°C) alikvota seruma po prikupljanju dovoljnog broja uzoraka za maksimalnu iskoristivost mikrotitarskih pločica formata 12 x 8 jažica. Uvjeti pohrane uzoraka biološkog materijala bili su sustavno nadzirani i održavani sukladno postupcima kliničkog laboratorija akreditiranog prema međunarodnoj normi HR-EN ISO 15189:2012 „*Medical laboratories- Requirements for quality and competence*“.

#### 4.2.3. Rutinske laboratorijske analize

Koncentracija glukoze u venskoj plazmi izmjerena je referentnom metodom s heksokinazom na automatskom analizatoru (AU680, Beckman Coulter, SAD).

Koncentracije inzulina i c-peptida u serumu određene su specifičnim metodama automatizirane kemiluminiscentne imuno-analize (Advia Centaur XP, Siemens Healthineers, USA). Funkcija beta-stanica, osjetljivost tkiva na inzulin i indeks inzulinske rezistencije procijenjeni su iz koncentracije glukoze i inzulina natašte pomoću HOMA2 kalkulatora (dostupan na: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>).

Koncentracija HbA1c je izmjerena u punoj krvi s dodatkom K3EDTA kao antikoagulansa, i to turbidimetrijskom imuno-inhibicijskom metodom (HbA1c Gen 3, Cobas Integra 400 Plus, Roche Diagnostic, Švicarska) sljedivom prema referentnom sustavu Međunarodne federacije za kliničku kemiju (engl. *International Federation of Clinical Chemistry – IFCC*), uz izvještavanje rezultata u jedinicama (%) sukladnim Nacionalnom programu standardizacije glikohemoglobina (engl. *National Glycohemoglobin Standardization Programme, NGSP*).

Koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola i triglicerida u serumu određene su rutinskim laboratorijskim metodama na automatskom analizatoru (AU680, Beckman Coulter, SAD), a LDL-kolesterola računski pomoću Freidwaldove jednadžbe:  $[\text{LDL-kolesterol (mmol/L)}] = [\text{ukupni kolesterol (mmol/L)}] - [\text{HDL-kolesterol}] - [\text{trigliceridi (mmol/L)}]/2,2$ .

#### 4.2.4. Analize adipocitokina

Koncentracije adipocitokina određene su izravnim (engl. sandwich) enzim-imunokemijskim postupcima na mikrotitarskim pločicama (12 x 8 jažica), uz optičku detekciju

koja je izmjerena na bikromatskom spektrofotometru - čitaču mikrotitarskih pločica (StatFax2100, Awareness Technologies Inc., SAD).

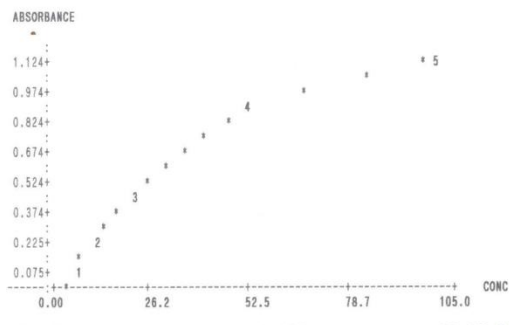
#### **4.2.4.1. Adiponektin**

Analize adiponektina u serumu izrađene su enzim-imunokemijskim postupkom koristeći Human Adiponectin ELISA High Sensitivity reagents (Biovendor, Češka). U navedenoj metodi se uzorci seruma, zajedno s uzorcima kontrolnog materijala i kalibracijskih standarda inkubiraju u jažicama mikrotitarske pločice presvučenima poliklonskim antitijelima protiv humanog adiponektina. Nakon 1-satne inkubacije i ispiranja nevezanih komponenti, u jažice se dodaje sekundarno poliklonsko antitijelo konjugirano s enzimom (peroksidaza iz hrena). Nakon 1-satne inkubacije i ispiranja nevezanih komponenti, u jažice se dodaje substrat peroksidaze (3,3',5,5'-tetrametilbenzidin, TMB) čijom oksidacijom nastaje plavo obojeni produkt. Dodatkom kiseline u jažice reakcija se zaustavlja, a boja produkta mijenja u žutu. Intenzitet absorbancije, izmjeren spektrofotometrijski (450/630 nm) je razmjeran koncentraciji adiponektina koja se očitava iz kalibracijske krivulje konstruirane iz apsorbancija standarda u 5 koncentracijskih točaka (5.0-100.0 mg/L, Slika 2.).

Metoda je specifična za humani adiponektin, ima mjerni raspon od 0,47-500 mg/L i ukupnu nepreciznost (koeficijent varijacije) 6,0%.

USER TEST# 36 : ADN405  
 POINT TO POINT MODE 8 PAGE 1  
 LOT NUMBER: E-13-052 EXP. DATE: 06/2014 USER:   
 WAVELENGTHS=405NM 630NM  
 BLANK MUST BE WELL #1  
 CALIBRTR#1= 5.00  
 CALIBRTR#2= 10.00  
 CALIBRTR#3= 20.00  
 CALIBRTR#4= 50.00  
 CALIBRTR#5= 100.00  
 DUPLICATE CALIBRTS  

| PLTE/WELL | SAMPLE ID      | ABS   | MEAN  | CONC   | INTERPRET. |
|-----------|----------------|-------|-------|--------|------------|
| 1A-       | 1 Blank        | 0.013 |       | 0.00   |            |
| 1B-       | 1 CALIBRATOR 1 | 0.107 |       | 5.00   |            |
| 1C-       | 1 CALIBRATOR 1 | 0.103 | 0.105 | 5.00   |            |
| 1D-       | 1 CALIBRATOR 2 | 0.266 |       | 10.00  |            |
| 1E-       | 1 CALIBRATOR 2 | 0.262 | 0.264 | 10.00  |            |
| 1F-       | 1 CALIBRATOR 3 | 0.478 |       | 20.00  |            |
| 1G-       | 1 CALIBRATOR 3 | 0.475 | 0.476 | 20.00  |            |
| 1H-       | 1 CALIBRATOR 4 | 0.899 |       | 50.00  |            |
| 1A-       | 2 CALIBRATOR 4 | 0.904 | 0.901 | 50.00  |            |
| 1B-       | 2 CALIBRATOR 5 | 1.149 |       | 100.00 |            |
| 1C-       | 2 CALIBRATOR 5 | 1.135 | 1.142 | 100.00 |            |
| 1D-       | 2 1            | 0.530 |       | 23.76  |            |
| 1E-       | 2 2            | 0.929 |       | 55.77  |            |
| 1F-       | 2 3            | 0.527 |       | 23.55  |            |
| 1G-       | 2 4            | 0.949 |       | 59.82  |            |
| 1H-       | 2 5            | 1.034 |       | 77.60  |            |



**Slika 2.** Tipična kalibracijska krivulja enzim-imunokemijske metode za adiponektin.

#### 4.2.4.2. Leptin

Analize leptina u serumu izrađene su enzimimunokemijskim postupkom koristeći Human Leptin ELISA reagens (Biovendor, Češka).

U navedenoj metodi se uzorci seruma, zajedno s uzorcima kontrolnog materijala i kalibracijskih standarda inkubiraju u jažicama mikrotitarske pločice presvučenima poliklonskim antitijelima protiv humanog leptina. Nakon 1-satne inkubacije i ispiranja nevezanih komponenti, u jažice se dodaje sekundarno poliklonsko antitijelo konjugirano s enzimom (peroksidaza iz hrena). Nakon 1-satne inkubacije i ispiranja nevezanih komponenti, u jažice se dodaje substrat peroksidaze (3,3',5,5'-tetrametilbenzidin, TMB) čijom oksidacijom nastaje plavo obojeni produkt.

Dodatkom kiseline u jažice reakcija se zaustavlja, a boja produkta mijenja u žutu. Intenzitet absorpcije, izmjeren spektrofotometrijski (450/630 nm) je razmjeran koncentraciji leptina koja se očitava iz kalibracijske krivulje konstruirane iz apsorbancija standarda u 6 koncentracijskih točaka (1,0-50,0 µg/L, Slika 3.).

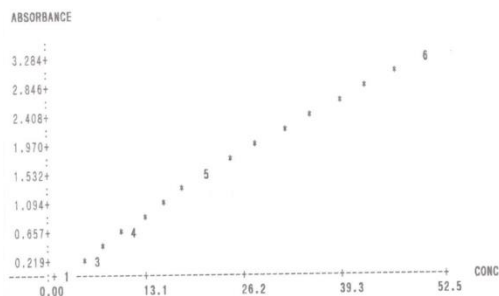
Metoda je specifična za humani leptin, ima mjerni raspone od 0,2-50,0 µg /L i ukupnu nepreciznost (koeficijent varijacije) 6,6 %.

TEST ENDED

TEST ENDED

USER TEST# 14 : LEPTIN      MODIFIED: 04/14/15  
 POINT TO POINT MODE 8      PAGE 1      04/25/15  
 LOT NUMBER: E 14-304      EXP. DATE: 09/10/15      USER: \_\_\_\_\_  
 WAVELENGTHS=450NM 630NM  
 BLANK MUST BE WELL #1  
 CALIBRTR#1= 1.00  
 CALIBRTR#2= 2.00  
 CALIBRTR#3= 5.00  
 CALIBRTR#4= 10.00  
 CALIBRTR#5= 20.00  
 CALIBRTR#6= 50.00  
 DUPLICATE CALIBRTS

| PLTE/WELL | SAMPLE ID    | ABS    | MEAN  | CONC  | INTERPRET. |
|-----------|--------------|--------|-------|-------|------------|
| 1A-       | 1 Blank      | 0.004  |       | 0.00  |            |
| 1B-       | 1 CALIBRATOR | 0.015  |       | 1.00  |            |
| 1C-       | 1 CALIBRATOR | 0.013  | 0.014 | 1.00  |            |
| 1D-       | 1 CALIBRATOR | 0.078  |       | 2.00  |            |
| 1E-       | 1 CALIBRATOR | 0.069  | 0.073 | 2.00  |            |
| 1F-       | 1 CALIBRATOR | 0.296  |       | 5.00  |            |
| 1G-       | 1 CALIBRATOR | 0.321  | 0.308 | 5.00  |            |
| 1H-       | 1 CALIBRATOR | 0.734  |       | 10.00 |            |
| 1A-       | 2 CALIBRATOR | 0.758  | 0.746 | 10.00 |            |
| 1B-       | 2 CALIBRATOR | 1.569  |       | 20.00 |            |
| 1C-       | 2 CALIBRATOR | 1.534  | 1.552 | 20.00 |            |
| 1D-       | 2 CALIBRATOR | >3.00* |       | 50.00 |            |
| 1E-       | 2 CALIBRATOR | >3.00* | 3.336 | 50.00 |            |
| 1F-       | 2 1          | 0.361  |       | 5.60  |            |
| 1G-       | 2 2          | 1.512  |       | 19.50 |            |
| 1H-       | 2 3          | 0.364  |       | 5.64  |            |



**Slika 3.** Tipična kalibracijska krivulja enzim-imunokemijske metode za leptin.



#### 4.2.5. Procjena težine jetrene bolesti

Procjena težine jetrene bolesti određivana je pomoću Child-Pugh ljestvice i MELD ljestvice (engl. *Model for End-stage Liver Disease*). (136,137) Child-Pugh ljestvica određuje se bodovanjem pet kliničkih odrednica bolesti - ukupni bilirubin, protrombinsko vrijeme-internacionalni normirajući omjer (PV-INR), ascites, hepatalna encefalopatija. Po jedan, dva ili tri boda dodjeljuju se svakom parametru, s time da tri boda označuju najteži stupanj. Za bolesnike s  $\geq 7$  bodova smatra se da imaju dekompenziranu cirozu, tj. da spadaju u Child-Pugh B ili C skupinu, dok za bolesnike s  $<7$  bodova smatra se da imaju kompenziranu cirozu, tj. da spadaju u Child-Pugh A skupinu. (136) MELD ljestvica prognostički je model za procjenu preživljenja bolesnika s cirozom koji uključuje vrijednosti ukupnog bilirubina, INR-a i kreatinina. (138)

#### 4.2.6. Procjena inzulinske osjetljivosti, funkcije beta-stanica i indeksa inzulinske rezistencije

Inzulinska osjetljivost (HOMA2-S), funkcija beta-stanica (HOMA2-B) i indeks inzulinske rezistencije (IRI, engl. *insulin resistance index*) izračunate su iz bazalnih koncentracija glukoze i inzulina, uz pomoć HOMA-2 kalkulatora (inačica 2.2.2, Diabetes Trials Unit, University of Oxford, dostupan na: <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>).

Bazalnim uvjetima smatra se uzorkovanje ujutro, nakon cjelonoćnog posta. Klasifikacija ispitanika u podgrupe inzulinske osjetljivosti i inzulinske rezistencije izvršena je na razini IRI od 1,7. (139)

#### 4.3. Statistička analiza

Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilksovim testom. Za testiranje razlika između grupa numeričkih varijabli korišteni su parametrijski testovi (t-test) u slučaju normalne raspodjele, odnosno neparametrijski testovi (Mann-Whitney U ili Kruskal-

Walis) u slučaju odstupanja od normalne raspodjele. Distribucije su prikazane grafički i tablično. Za usporedbu grupa prema nominalnim kategorijskim varijablama korišten je  $\chi^2$  test ili Fisher-ov egzaktni test. Proporcije (incidencije) prikazane su s pripadajućim intervalima pouzdanosti dobivenih Wald-ovom metodom. Za utvrđivanje faktora rizika za novonastalu šećernu bolest korištena je bivarijatna logistička regresija kojima su se dobili standardizirani omjer izgleda (engl. *adjusted odds ratio*, OR), dok je za utvrđivanje faktora rizika za pojavu inzulinske rezistencije oboljelih od ciroze jetre korištena multivarijatna logistička regresija. Analiza incidencije novonastale šećerne bolesti, preživljenja transplantiranog bolesnika provedena je Kaplan-Meier-ovom metodom i Cox-ovom regresijom. Razina statističke značajnosti za ovo istraživanje određena je na  $\alpha=0,05$ . Za obradu podataka korišten je programski paket SPSS ver. 17.01 (SPSS ID: 729038 i programski paket MedCalc Statistical Software ver. 18.11.6 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Osnovne karakteristike ispitanika

Istraživanje je provedeno u razdoblju od prosinca 2013. do travnja 2018. Uključena su 152 bolesnika liječena transplantacijom jetre. U istraživanoj kohorti analizirano je 107 (70%) muškaraca i 45 (30%) žena. Prosječna starost iznosila je  $57 \pm 10,3$  godina (raspon od 18 do 77 godina).

Vodeća indikacija za transplantacijsko liječenje bila je ciroza, u većine bolesnika uzrokovana alkoholnom bolesti jetre (57%) ili kroničnim virusnim B ili C hepatitisom (22%). Također, u istraživanje su uključena i 24 (16%) necirotična bolesnika. Osnovne kliničke karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 1. Etiologija jetrenih bolesti prikazana je u tablici 2 za bolesnike s cirozom, odnosno u tablici 3 za bolesnike bez ciroze.

Većina bolesnika s cirozom transplantirana je u dekompenziranoj fazi bolesti (Child-Pugh B i C skupina), dok je indikacija za transplantaciju bolesnika s kompenziranom cirozom (Child-Pugh A) bila neresektibilni hepatocelularni karcinom ( $n=6$ ). Također, petero bolesnika sa klinički dekompenziranom cirozom jetre tj. recidivirajućim varicealnim krvarenjima uvršteno je u Child-Pugh skupinu A, sukladno klasifikacijskim kriterijima (ukupni zbroj bodova  $<7$ ). . Prosječan MELD zbroj prilikom transplantacije iznosio je  $17 \pm 7$  a prosječan CTP zbroj iznosio je  $9,4 \pm 2,3$ .

Hepatocelularni karcinom je bio prisutan kod ukupno 42 (28%) ispitanika, većinom muškaraca ( $n=34$ ). Većina bolesnika oboljelih od hepatocelularnog karcinoma bolovala je i od ciroze jetre ( $n=35$ ), najčešće na etiološkoj podlozi alkoholne, ( $n=15$ ) odnosno virusne bolesti jetre ( $n=20$ ).

**Tablica 1.** Osnovne karakteristike ispitivane populacije (N=152).

| Karakteristike                        | Vrijednosti |    |
|---------------------------------------|-------------|----|
| Dob (godina)                          |             |    |
| Sr. vrijednost±SD                     | 57±10,28    |    |
| medijan i raspon                      | 59 (10-77)  |    |
| MELD zbroj                            |             |    |
| Sr. vrijednost±SD                     | 17±6,6      |    |
| medijan i raspon                      | 15 (6-40)   |    |
|                                       | N           | %  |
| Spol                                  |             |    |
| Muškarci                              | 107         | 70 |
| Žene                                  | 45          | 30 |
| Ciroza                                | 128         | 84 |
| CTP-A                                 | 14          | 11 |
| CTP-B                                 | 43          | 34 |
| CTP-C                                 | 71          | 55 |
| HCC                                   | 42          | 28 |
| Pušenje                               |             |    |
| Ne                                    | 101         | 67 |
| Da                                    | 31          | 20 |
| Bivši                                 | 20          | 13 |
| Obiteljska anamneza na šećernu bolest |             |    |
| Negativna                             | 104         | 69 |
| Pozitivna                             | 8           | 5  |
| Nepoznato                             | 40          | 26 |

Sr. vrijednost - srednja vrijednost; SD - standardna devijacija; MELD zbroj - prognostički model preživljavanja jetrene bolesti (engl. *Model for End Stage Liver Disease*); CTP klasa - oznaka težine bolesti prema Child-Turcotte-Pugh klasifikaciji; HCC - hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*)

**Tablica 2.** Etiologija bolesti jetre kod ispitanika s cirozom.

| Etiologija                     | N          | %          |
|--------------------------------|------------|------------|
| <b>Alkoholna bolest jetre</b>  | <b>73</b>  | <b>57</b>  |
| <b>Virusne bolesti jetre</b>   | <b>28</b>  | <b>22</b>  |
| HBV                            | 6          | 5          |
| HCV                            | 22         | 17         |
| <b>Autoimune bolesti jetre</b> | <b>12</b>  | <b>9,5</b> |
| PBC                            | 9          | 7          |
| PSC                            | 1          | 0,7        |
| AIH                            | 2          | 1,3        |
| <b>NASH</b>                    | <b>1</b>   | <b>0,7</b> |
| <b>Kriptogena bolest jetre</b> | <b>12</b>  | <b>9,5</b> |
| <b>Ostalo</b>                  | <b>2</b>   | <b>1,3</b> |
| <b>Ukupno</b>                  | <b>128</b> | <b>100</b> |

HBV - hepatitis B virus; HCV - hepatitis C virus; PBC - primarni bilijarni kolangitis (engl. *primary biliary cholangitis*, PBC); PSC - primarni sklerozirajući kolangitis) i primarni sklerozirajući kolangitis (engl. *primary sclerosing cholangitis*, PSC); AIH - autoimuni hepatitis; NASH - nealkoholni steatohepatitis

**Tablica 3.** Etiologija bolesti jetre kod ispitanika bez ciroze jetre.

| Etiologija                    | N         | %          |
|-------------------------------|-----------|------------|
| <b>Primarni tumori jetre</b>  | <b>15</b> | <b>63</b>  |
| HCC                           | 7         |            |
| CCC                           | 6         |            |
| Adenom                        | 1         |            |
| HEHE                          | 1         |            |
| <b>Metastatski tumori</b>     | <b>2</b>  | <b>8</b>   |
| NET                           | 2         |            |
| <b>Akutno zatajenje jetre</b> | <b>4</b>  | <b>17</b>  |
| Budd-Chiarijev sindrom        | 1         |            |
| Toksično                      | 1         |            |
| Nepoznat uzrok                | 2         |            |
| <b>Drugi uzroci</b>           | <b>3</b>  | <b>12</b>  |
| Policistična bolest jetre     | 1         |            |
| Ostalo                        | 2         |            |
| <b>Ukupno</b>                 | <b>24</b> | <b>100</b> |

HCC - hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*); CCC - kolangiocelularni karcinom (engl. *cholangiocellular carcinoma*); HEHE - jetreni epitelioidni hemangioendoteliom (engl. *hepatic epithelioid hemangioendothelioma*); NET - neuroendokrini tumor

## 5.2. Metabolički parametri prije transplantacije jetre

Metabolički parametri ukupne istraživane populacije prikazani su u tablici 4.

Od 152 uključena ispitanika, 121 (80%) bilo je inzulinski rezistentno.

Inzulinski rezistentna (neosjetljiva) skupina imala je značajno veći BMI ( $p=0,001$ ), funkciju beta-stanica ( $p<0,001$ ) i indeks inzulinske rezistencije ( $p<0,001$ ) te više koncentracije leptina ( $p<0,001$ ), glukoze natašte ( $p<0,001$ ), inzulina ( $p<0,001$ ) i c-peptida ( $p<0,001$ ) u odnosu na inzulinski osjetljivu skupinu. Vrijednosti inzulinske osjetljivosti ( $p<0,001$ ) i triglicerida ( $p=0,02$ ) bile su značajno niže u inzulinski rezistentnoj, u odnosu na inzulinski osjetljivu skupinu. (Tablica 5).

Žene su imale značajno višu razinu eAG ( $p=0,048$ ), leptina ( $p=0,006$ ) i adiponektina ( $p=0,012$ ) te značajno niži BMI ( $p<0,001$ ) i serumske koncentracije glukoze ( $p=0,018$ ) od muškaraca (Tablica 6).

U odnosu na bolesnike bez ciroze, oboljeli od ciroze su imali značajno više razine adiponektina ( $p=0,002$ ) i c-peptida ( $p=0,026$ ) te niže razine eAG ( $p=0,001$ ), HbA1c ( $p=0,001$ ), triglicerida ( $p<0,001$ ) te ukupnog i LDL-kolesterola ( $p=0,017$ ) (Tablica 7).

Iako nije nađena značajna razlika u indeksu inzulinske rezistencije u odnosu na dijagnozu ciroze, kod bolesnika s cirozom izdvojili su se specifični rizični faktori za pojavu inzulinske rezistencije.

Prosječan indeks inzulinske rezistencije u skupini bolesnika s cirozom iznosio je  $3,3\pm 2,3$ . Kao što je prikazano u tablici 8, inzulinska rezistencija povezana je sa značajno nižom koncentracijom triglicerida te višom koncentracijom leptina i glukoze te višim BMI-om. Pronađena je srednje jaka

korelacija između indeksa inzulinske rezistencije i leptina ( $\rho=0,484$ ,  $p<0,001$ ), kao i slaba ali značajna korelacija između indeksa inzulinske rezistencije i BMI-a ( $\rho=0,300$ ,  $p=0,001$ ), GUP-a ( $\rho=0,354$ ,  $p<0,001$ ) i HbA1c ( $\rho=0,202$ ,  $p=0,023$ ).

Nadalje, multivarijatnom logističkom regresijskom analizom leptin (OR 1,25,  $p=0,003$ ) i trigliceridi (OR 0,36,  $p=0,032$ ) su izdvojeni kao nezavisni čimbenici rizika za pojavu inzulinske rezistencije u bolesnika s cirozom, dok su dob i spol identificirani kao biološki čimbenici zabune (engl. *confounding factors*), kao što je prikazano u tablici 9. Model logističke regresije bio je značajan sa  $\chi^2=57,49$  ( $p<0,01$ ). Model je objasnio 57% varijacije u IRI i točno je klasificirao 90% slučajeva.

Nisu pronađene značajne razlike koncentracija leptina, glikemije natašte, inzulina i inzulinske rezistencije prema stadiju uznapredovalosti jetrene bolesti (CTP-A vs. CTP-B vs. CTP-C), dok su se MELD zbroj ( $p=0,001$ ), adiponektin ( $p<0,001$ ), srednji arterijski tlak ( $p<0,001$ ), HbA1c ( $p<0,001$ ), c-peptid ( $p=0,048$ ), trigliceridi ( $p=0,006$ ), kolesterol ( $p<0,001$ ), HDL-kolesterol ( $p=0,003$ ) i LDL-kolesterol ( $p=0,008$ ) značajno razlikovali (Tablica 10). Nađena je umjereno jaka korelacija između MELD zbroja i c-peptida kako u inzulinski rezistentnoj, tako i u populaciji bolesnika s cirozom osjetljivih na djelovanje inzulina ( $\rho=0,573$ ,  $p<0,005$ , odnosno  $\rho=0,559$ ,  $p<0,001$ ).

**Tablica 4.** Metaboličke karakteristike ispitivane populacije (N=152).

|                            | Srednja vrijednost | SD    | Minimum | Maksimum |
|----------------------------|--------------------|-------|---------|----------|
| Leptin (µg/L)              | 12,16              | 12,53 | 0,61    | 58,10    |
| Adiponektin (mg/L)         | 18,64              | 13,98 | 0,40    | 137,20   |
| MAP (mmHg)                 | 91,57              | 13    | 62      | 130      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 26,55              | 4,69  | 15,94   | 44,19    |
| GUP (mmol/L)               | 5,30               | 0,72  | 3,30    | 6,90     |
| HbA1c (%)                  | 4,86               | 0,51  | 3,40    | 6,10     |
| eAG (mmol/L)               | 5,60               | 3,95  | 2,30    | 39,00    |
| Inzulin (pmol/L)           | 152,19             | 94,66 | 18,00   | 505,00   |
| c-peptid (nmol/L)          | 1,17               | 0,80  | 0,40    | 5,30     |
| HOMA2-B (%)                | 197,33             | 87,97 | 36,30   | 495,40   |
| HOMA2-IS (%)               | 44,61              | 29,55 | 3,90    | 242,50   |
| IRI                        | 3,12               | 1,876 | 0,40    | 9,80     |
| Trigliceridi (mmol/L)      | 1,09               | 0,97  | 0,28    | 8,60     |
| Kolesterol ukupni (mmol/L) | 3,80               | 2,33  | 0,30    | 20,10    |
| HDL-kolesterol (mmol/L)    | 0,93               | 0,46  | 0,16    | 2,38     |
| LDL-kolesterol (mmol/L)    | 2,55               | 2,21  | 0,20    | 18,50    |

SD - standardna devijacija; MAP - srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*); BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); GUP - glikemija u plazmi; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. *average glucose estimates*); HOMA2-B - procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije



**Tablica 5.** Usporedba parametara inzulinski osjetljivih (IO) i inzulinski rezistentnih (IR) ispitanika.

|                               | IO (n=31)<br>sr.<br>vrijednost±SD | IR (n=121)<br>sr.<br>vrijednost±SD | p                |
|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------|
| Dob (godine)                  | 54,91±6,73                        | 57,66±10,38                        | NS               |
| MELD zbroj                    | 17,81±8,84                        | 16,41±5,89                         | NS               |
| <b>Leptin (µg/L)</b>          | <b>4,60±4,65</b>                  | <b>14,10±13,17</b>                 | <b>&lt;0,001</b> |
| Adiponektin (mg/L)            | 16,44±10,50                       | 19,21±14,73                        | NS               |
| MAP (mmHg)                    | 89,68±15,55                       | 92,06±12,26                        | NS               |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>24,26±3,63</b>                 | <b>27,14±4,65</b>                  | <b>0,001</b>     |
| <b>GUP (mmol/L)</b>           | <b>4,84±0,78</b>                  | <b>5,41±0,66</b>                   | <b>&lt;0,001</b> |
| HbA1c(%)                      | 4,75±0,44                         | 4,89±0,53                          | NS               |
| eAG (mmol/L)                  | 6,11±6,14                         | 5,47±3,18                          | NS               |
| <b>Inzulin (pmol/L)</b>       | <b>60,37±15,74</b>                | <b>175,71±92,08</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>c-peptid (nmol/L)</b>      | <b>0,91±0,95</b>                  | <b>1,23±0,75</b>                   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>HOMA2-B (%)</b>            | <b>145,20±69,29</b>               | <b>210,69±87,50</b>                | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>HOMA2-IS (%)</b>           | <b>87,40±33,86</b>                | <b>33,64±14,76</b>                 | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>IRI</b>                    | <b>1,24±0,28</b>                  | <b>3,61±1,80</b>                   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Trigliceridi (mmol/L)</b>  | <b>1,63±1,68</b>                  | <b>0,95±0,62</b>                   | <b>0,02</b>      |
| Kolesterol ukupni (mmol/L)    | 3,61±1,83                         | 3,86±2,45                          | NS               |
| HDL-kolesterol (mmol/L)       | 0,77±0,33                         | 0,98±0,48                          | NS               |
| LDL-kolesterol (mmol/L)       | 2,47±1,29                         | 2,57±2,39                          | NS               |

MELD - prognostički model preživljavanja jetrene bolesti (engl. Model for End Stage Liver Disease); MAP - srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*); BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); GUP - glikemija u plazmi; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. *average glucose estimates*); HOMA2-B - procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije, NS – nije značajno (engl. *non-significant*)

**Tablica 6.** Usporedba parametara između spolova.

|                               | Žene (n=45)<br>sr. vrijednost±SD | Muškarci (n=107)<br>sr. vrijednost±SD | p                |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Dob (godine)                  | 54,96±11,69                      | 58,00±9,54                            | NS               |
| MELD zbroj                    | 16,67±6,27                       | 16,70±6,75                            | NS               |
| <b>Leptin (µg/L)</b>          | <b>15,14±12,72</b>               | <b>10,91±12,29</b>                    | <b>0,006</b>     |
| <b>Adiponektin (mg/L)</b>     | <b>21,54±10,83</b>               | <b>17,43±14,99</b>                    | <b>0,012</b>     |
| MAP (mmHg)                    | 92,65±16,20                      | 91,12±11,42                           | NS               |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>24,35±3,71</b>                | <b>27,47±4,64</b>                     | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>GUP (mmol/L)</b>           | <b>5,08±0,72</b>                 | <b>5,38±0,71</b>                      | <b>0,018</b>     |
| HbA1c (%)                     | 4,75±0,51                        | 4,91±0,51                             | NS               |
| <b>eAG (mmol/L)</b>           | <b>5,70±5,13</b>                 | <b>5,56±3,37</b>                      | <b>0,048</b>     |
| Inzulin (pmol/L)              | 150,48±102,91                    | 152,91±91,47                          | NS               |
| c-peptid (nmol/L)             | 1,16±0,68                        | 1,17±0,85                             | NS               |
| HOMA2-B (%)                   | 205,10±90,57                     | 194,08±87,08                          | NS               |
| HOMA2-IS (%)                  | 47,86±30,88                      | 43,234±29,01                          | NS               |
| IRI                           | 3,17±2,26                        | 3,11±1,70                             | NS               |
| Trigliceridi (mmol/L)         | 1,15±0,89                        | 1,07±1,01                             | NS               |
| Kolesterol ukupni (mmol/L)    | 4,36±3,35                        | 3,59±1,76                             | NS               |
| HDL kolesterol (mmol/L)       | 1,05±0,61                        | 0,8±0,39                              | NS               |
| LDL kolesterol (mmol/L)       | 3,28±3,42                        | 2,27±1,45                             | NS               |

SD - standardna devijacija; MAP - srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*); BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); GUP - glikemija u plazmi; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. *average glucose estimates*); HOMA2-B - procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije, NS - nije značajno (engl. *non-significant*)

**Tablica 7.** Usporedba parametara između bolesnika bez ciroze (BC) i bolesnika s cirozom (C).

|                                   | BC (n=24)<br>sr. vrijednost±SD | C (n=128)<br>sr.vrijednost±SD | p                |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Dob (godine)                      | 54,16±15,75                    | 57,65±8,87                    | NS               |
| MELD zbroj                        | 15,68±9,28                     | 16,88±5,99                    | NS               |
| Leptin (µg/L)                     | 11,39±12,66                    | 12,31±12,55                   | NS               |
| <b>Adiponektin (mg/L)</b>         | <b>12,75±9,82</b>              | <b>19,75±14,39</b>            | <b>0,002</b>     |
| MAP (mmHg)                        | 96,47±14,13                    | 90,66±12,60                   | NS               |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 25,89±3,21                     | 26,67±4,81                    | NS               |
| GUP (mmol/L)                      | 5,29±0,72                      | 5,29±0,73                     | NS               |
| <b>HbA1c (%)</b>                  | <b>5,17±0,41</b>               | <b>4,80±0,51</b>              | <b>0,001</b>     |
| <b>eAG (mmol/L)</b>               | <b>5,65±0,66</b>               | <b>5,59±4,30</b>              | <b>0,001</b>     |
| Inzulin (pmol/L)                  | 134,81±100,71                  | 155,44±9,54                   | NS               |
| <b>c-peptid (nmol/L)</b>          | <b>0,99±0,85</b>               | <b>1,20±0,79</b>              | <b>0,026</b>     |
| HOMA2-B (%)                       | 180,52±96,16                   | 200,49±86,39                  | NS               |
| HOMA2-IS (%)                      | 53,729±32,98                   | 42,89±28,68                   | NS               |
| IRI                               | 2,88±2,24                      | 3,17±1,81                     | NS               |
| <b>Trigliceridi (mmol/L)</b>      | <b>2,21±1,93</b>               | <b>0,92±0,56</b>              | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Kolesterol ukupni (mmol/L)</b> | <b>5,34±3,92</b>               | <b>3,56±1,90</b>              | <b>0,004</b>     |
| HDL ukupni (mmol/L)               | 0,93±0,42                      | 0,94±0,47                     | NS               |
| <b>LDL ukupni (mmol/L)</b>        | <b>4,23±4,44</b>               | <b>2,28±1,46</b>              | <b>0,017</b>     |

SD - standardna devijacija; MELD- prognostički model preživljavanja jetrene bolesti (engl. Model for End Stage Liver Disease); MAP - srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*); BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); GUP - glikemija u plazmi; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. *average glucose estimates*); HOMA2-B - procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije; NS – nije značajno (engl. *non-significant*)

**Tablica 8.** Usporedba parametara unutar populacije bolesnika s cirozom, prema postojanju inzulinske rezistencije (IR = inzulin-rezistentni, IO = inzulin-osjetljivi).

| Ispitivana varijabla          | Cirotični ispitanici ukupno<br>(n=126) |                    | IR<br>(n=104)      | IO<br>(n=22)      | p                |
|-------------------------------|----------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|
|                               | Median±IQR                             | Raspon             | Medijan±IQR        | Median±IQR        |                  |
| Dob (godine)                  | 58,38±12                               | 32-77              | 58,63±12           | 55,95±13          | 0,203            |
| MELD zbroj                    | 15,43±7                                | 7-38               | 14,95±7            | 16,44±8           | 0,386            |
| <b>Leptin (µg/L)</b>          | <b>7,55±15,34</b>                      | <b>0,66-58,10</b>  | <b>9,58±16,18</b>  | <b>3±2,45</b>     | <b>&lt;0,001</b> |
| Adiponektin (mg/L)            | 16,26±18,04                            | 3,01-137,17        | 16,95±18,08        | 14,15±15,58       | 0,951            |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>26,06±5,81</b>                      | <b>15,94-44,19</b> | <b>26,86±5,28</b>  | <b>22,86±5,01</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>GUP (mmol/L)</b>           | <b>5,3±1,0</b>                         | <b>3,3-6,9</b>     | <b>5,4±0,9</b>     | <b>4,63±1,0</b>   | <b>&lt;0,001</b> |
| HbA1c (%)                     | 4,8±0,6                                | 3,4-6,0            | 4,8±0,8            | 4,7±0,5           | 0,163            |
| <b>Inzulin (pmol/L)</b>       | <b>113,0±118,1</b>                     | <b>18,0-731,5</b>  | <b>155,0±115,6</b> | <b>68,1±20,0</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>C-peptid (nmol/L)</b>      | <b>0,97±0,66</b>                       | <b>0,39-5,32</b>   | <b>1,05±0,67</b>   | <b>0,57±0,44</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>HOMA2-IRI</b>              | <b>2,5±2,3</b>                         | <b>0,40-15,90</b>  | <b>3,3±2,3</b>     | <b>1,4±0,45</b>   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Trigliceridi (mmol/L)</b>  | <b>0,75±0,59</b>                       | <b>0,28-3,88</b>   | <b>0,72±0,53</b>   | <b>1,00±1,14</b>  | <b>0,035</b>     |
| Kolesterol- ukupni (mmol/L)   | 3,2±2,0                                | 0,3-12,7           | 3,1±2,0            | 3,35±2,03         | 0,787            |
| HDL- kolesterol (mmol/L)      | 0,91±0,6                               | 0,16-2,38          | 0,94±0,63          | 0,8±0,6           | 0,106            |
| LDL- kolesterol (mmol/L)      | 2,00±1,6                               | 0,20-10,8          | 1,9±1,7            | 2,1±1,8           | 0,626            |

IQR - međuetvrtinski raspon (engl. *interquartile range*); MELD - prognostički model preživljavanja jetrene bolesti (engl. *Model for End Stage Liver Disease*); BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); GUP - glikemija u plazmi; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. *average glucose estimates*); HOMA2-B - procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije

**Tablica 9.** Multivarijatna logistička regresija - čimbenici rizika za pojavu inzulinske rezistencije u populaciji bolesnika s cirozom.

| Ispitivana varijabla | Omjer izgleda | 95% Raspon pouzdanosti | p            |
|----------------------|---------------|------------------------|--------------|
| CTP zbroj            | 0,954         | 0,777-1,171            | 0,651        |
| Dob                  | 1,018         | 0,956-1,084            | 0,581        |
| Spol                 | 2,284         | 0,647-8,069            | 0,199        |
| <b>Leptin</b>        | <b>1,247</b>  | <b>1,076-1,447</b>     | <b>0,003</b> |
| Adiponektin          | 1,001         | 0,969-1,041            | 0,802        |
| HbA1c                | 1,779         | 0,690-4,893            | 0,233        |
| <b>Trigliceridi</b>  | <b>0,357</b>  | <b>0,139-0,917</b>     | <b>0,032</b> |
| Kolesterol           | 1,079         | 0,832-1,399            | 0,569        |
| HDL-kolesterol       | 2,757         | 0,874-8,701            | 0,084        |
| LDL-kolesterol       | 0,979         | 0,708-1,355            | 0,900        |

CTP zbroj - Child-Turcotte-Pugh klasifikacija težine jetrene bolesti

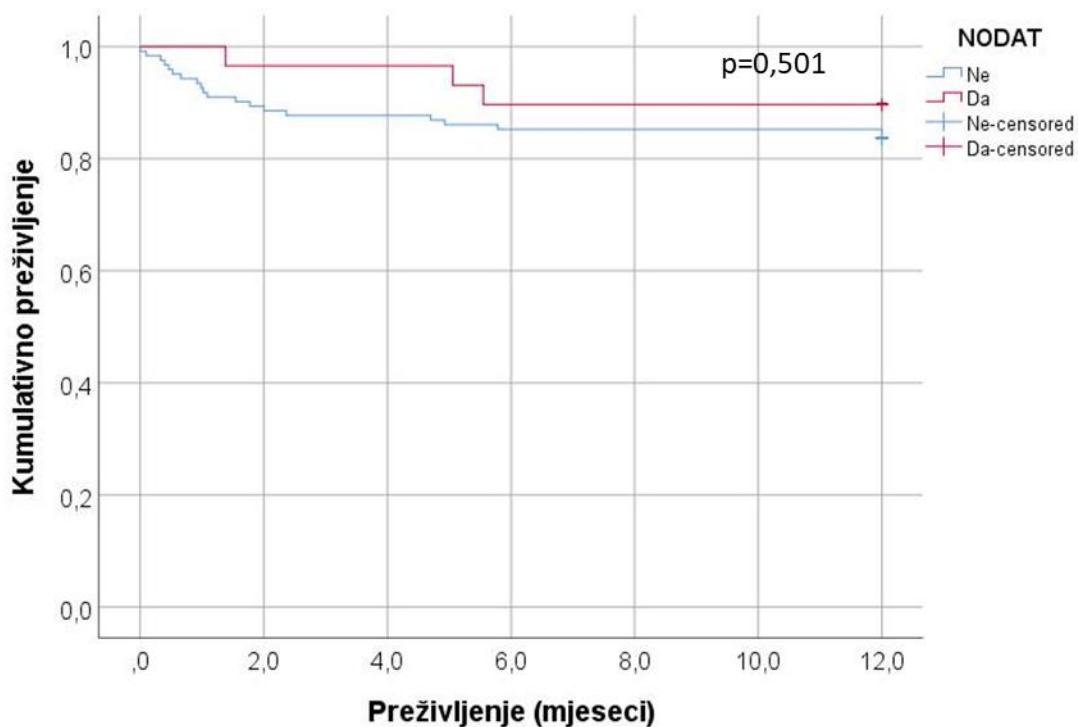
**Tablica 10.** Usporedba parametara unutar populacije bolesnika s cirozom prema stupnju uznapredovalosti bolesti.

|                                   | CTP A (n=14)<br>sr. vrijednost $\pm$ SD | CTP B (n=43)<br>sr. vrijednost $\pm$ SD | CTP C (n=71)<br>sr. vrijednost $\pm$ SD | p                |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|
| Dob (godine)                      | 60,86 $\pm$ 5,77                        | 57,38 $\pm$ 8,99                        | 57,24 $\pm$ 9,25                        | NS               |
| <b>MELD zbroj</b>                 | <b>9,48<math>\pm</math>1,79</b>         | <b>14,23<math>\pm</math>4,34</b>        | <b>20,09<math>\pm</math>5,23</b>        | <b>&lt;0,001</b> |
| Leptin ( $\mu$ g/L)               | 12,01 $\pm$ 12,82                       | 10,18 $\pm$ 12,36                       | 13,83 $\pm$ 12,75                       | NS               |
| <b>Adiponektin (mg/L)</b>         | <b>9,31<math>\pm</math>4,80</b>         | <b>16,41<math>\pm</math>9,55</b>        | <b>24,25<math>\pm</math>16,44</b>       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>MAP (mmHg)</b>                 | <b>102,33<math>\pm</math>11,32</b>      | <b>90,58<math>\pm</math>13,26</b>       | <b>88,15<math>\pm</math>11,26</b>       | <b>&lt;0,001</b> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 26,35 $\pm$ 4,50                        | 26,04 $\pm$ 4,15                        | 27,05 $\pm$ 5,25                        | NS               |
| GUP (mmol/L)                      | 5,29 $\pm$ 0,61                         | 5,41 $\pm$ 0,83                         | 5,25 $\pm$ 0,69                         | NS               |
| <b>HbA1c (%)</b>                  | <b>5,29<math>\pm</math>0,33</b>         | <b>4,97<math>\pm</math>0,46</b>         | <b>4,61<math>\pm</math>0,48</b>         | <b>&lt;0,001</b> |
| eAG (mmol/L)                      | 5,86 $\pm$ 0,524                        | 6,15 $\pm$ 5,18                         | 5,21 $\pm$ 4,13                         | NS               |
| Inzulin (pmol/L)                  | 159,51 $\pm$ 87,02                      | 153,01 $\pm$ 95,55                      | 159,09 $\pm$ 98,90                      | NS               |
| <b>c-peptid (nmol/L)</b>          | <b>0,75<math>\pm</math>0,24</b>         | <b>1,20<math>\pm</math>0,81</b>         | <b>1,30<math>\pm</math>0,83</b>         | <b>0,048</b>     |
| HOMA2-B (%)                       | 192,62 $\pm$ 56,98                      | 191,19 $\pm$ 76,99                      | 209,24 $\pm$ 97,49                      | NS               |
| HOMA2-IS (%)                      | 40,63 $\pm$ 24,55                       | 42,17 $\pm$ 23,12                       | 43,40 $\pm$ 32,62                       | NS               |
| IRI                               | 3,32 $\pm$ 1,79                         | 3,06 $\pm$ 1,72                         | 3,29 $\pm$ 2,02                         | NS               |
| <b>Trigliceridi (mmol/L)</b>      | <b>1,09<math>\pm</math>0,32</b>         | <b>1,11<math>\pm</math>0,61</b>         | <b>0,78<math>\pm</math>0,53</b>         | <b>0,006</b>     |
| <b>Kolesterol ukupni (mmol/L)</b> | <b>4,69<math>\pm</math>1,46</b>         | <b>4,13<math>\pm</math>1,93</b>         | <b>2,99<math>\pm</math>1,74</b>         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>HDL-kolesterol (mmol/L)</b>    | <b>1,22<math>\pm</math>0,52</b>         | <b>1,02<math>\pm</math>0,36</b>         | <b>0,80<math>\pm</math>0,48</b>         | <b>0,003</b>     |
| <b>LDL-kolesterol (mmol/L)</b>    | <b>2,96<math>\pm</math>1,03</b>         | <b>2,63<math>\pm</math>1,75</b>         | <b>1,92<math>\pm</math>1,22</b>         | <b>0,008</b>     |

MELD - prognostički model preživljavanja jetrene bolesti (engl. *Model for End Stage Liver Disease*); MAP - srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*); BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); GUP - glikemija u plazmi; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. *average glucose estimates*); HOMA2-B - procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije; NS – nije značajno (engl. *non-significant*)

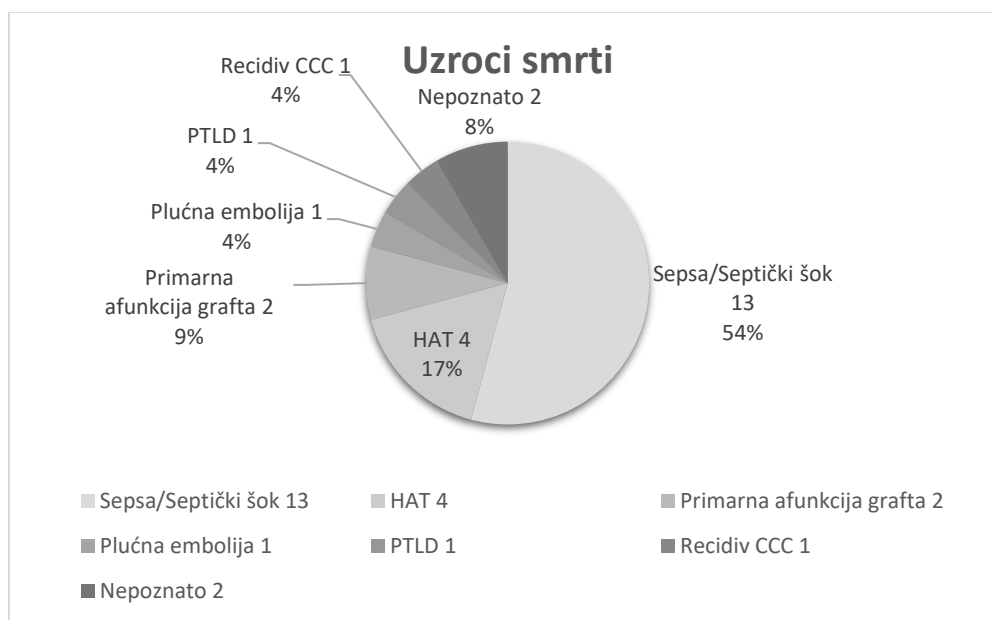
### 5.3. Preživljenje nakon transplantacije jetre

Preživljenje tijekom prvih 12 mjeseci nakon transplantacije iznosilo je 84,8%, bez značajne razlike između bolesnika s i bez NODAT-a (Slika 4).



**Slika 4.** Preživljenje tijekom prvih 12 mjeseci nakon transplantacije ('log rank' test: 0,453;  $p=0,501$ )

U razdoblju praćenja preminulo je 19 muškaraca i 5 žena, a vodeći uzrok smrti bilo je multiorgansko zatajenje uslijed sepse i septičkog šoka, od čega je preminulo ukupno 13 bolesnika. Drugi vodeći uzrok smrti bila je tromboza jetrene arterije od koje su preminula 4 bolesnika. Očekivano, najviša stopa smrtnosti zabilježena je u prva tri poslijetransplantacijska mjeseca, kada je preminulo 20 bolesnika. Nadalje, dvoje bolesnika preminulo je do šestog, te dodatnih dvoje do 12. poslijetransplantacijskog mjeseca. Uzroci smrti prikazani su na slici 5.



**Slika 5.** Uzroci smrti 12 mjeseci nakon transplantacije jetre

CCC - kolangiocelularni karcinom (engl. *cholangiocellular carcinoma*); HAT - tromboza jetrene arterije (engl. *hepatic artery thrombosis*); PTLD - poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (engl. *post-transplant lymphoproliferative disorder*)



#### **5.4. Imunosupresivni protokol nakon transplantacije jetre i utjecaj imunosupresivnog protokola na razinu adipocitokina**

Trojna imunosupresija započeta je odmah po operativnom zahvatu te se sastojala od kalcineurinskog inhibitora (ciklosporina ili takrolimusa), mofetil mikofenolata i kortikosteroida (prednizon). Odabir kalcineurinskog inhibitora bio je diskrecijsko pravo vodećeg anesteziologa u trenu transplantacije. Po otpustu iz bolnice, ciljna koncentracija ciklosporina iznosila je 75-100 ng/mL, odnosno 8-12 ng/mL takrolimusa. Prednizon je ordiniran u dozi od 20 mg jednom dnevno uz postupnu redukciju do ukidanja nakon 3. mjeseca (osim kod bolesnika transplantiranih zbog akutoimunog hepatitisa), te mikofenolat mofetil 1500 mg dva puta dnevno uz postupnu redukciju tijekom godine dana. Ovisno o funkciji jetrenog presatka, postojanju nuspojava imunosupresivne terapije ili infektivnih komplikacija kod ispitanika su postepeno smanjivane doze imunosupresivnih lijekova.

U prvoj kontrolnoj točki (3 mj. nakon OTJ) zabilježen je imunosupresivni protokol za 132 ispitanika. Svi bolesnici primali su kalcineurinski inhibitor, od čega 67 takrolimus (51%), a 65 ciklosporin (49%,  $p=NS$ ). Od navedenih, 126 bolesnika primalo je i mikofenolat mofetil (95,5%), a 37 i prednizon (28%).

U drugoj kontrolnoj točki (6 mj. nakon OTJ) zabilježen je imunosupresivni protokol za 130 bolesnika. Od navedenih, dva bolesnika primala su mTOR inhibitor everolimus (2%) dok je preostalih 128 bolesnika primalo kalcineurinski inhibitor - 69 takrolimus (53%), a 59 ciklosporin (45%). Od navedenih, 121 bolesnika primalo je i mikofenolat mofetil (93%), a troje i prednizon (2%).

U trećoj završnoj kontrolnoj točki (12 mj. nakon TJ) zabilježen je imunosupresivni protokol za 128 bolesnika. Od navedenih, četiri bolesnika primala su mTOR inhibitor everolimus (3%) dok je preostalih 124 bolesnika primalo kalcineurinski inhibitor - 66 takrolimus (52%), a 58 ciklosporin (45%). Od navedenih, 101 bolesnika primalo je i mikofenolat mofetil (78%), a troje i prednizon (2%).

Dokazana je značajna razlika koncentracije leptina 6 mjeseci nakon transplantacije ovisno o vrsti CNI terapije, s nižom koncentracijom leptina u skupini koja je primala takrolimus. Koncentracije adiponektina nisu se razlikovale između bolesnika koji su primali ciklosporin ili takrolimus. Navedeni rezultati su prikazani u tablici 11.

**Tablica 11.** Razlika koncentracije adiponektina i leptina ovisno o vrsti kalcineurinskog inhibitora (ciklosporin vs. takrolimus).

| Nakon OTJ                 | Ciklosporin<br>(sr.vr. $\pm$ SD) | Takrolimus<br>(sr.vr. $\pm$ SD) | p            |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------|
| <b>Adiponektin (mg/L)</b> |                                  |                                 |              |
| 3 mj.                     | 10,94 $\pm$ 6,13                 | 11,10 $\pm$ 5,52                | 0,45         |
| 6 mj.                     | 12,09 $\pm$ 6,40                 | 10,71 $\pm$ 7,35                | 0,418        |
| 12 mj.                    | 10,24 $\pm$ 5,61                 | 9,62 $\pm$ 5,73                 | 0,836        |
| <b>Leptin (ug/L)</b>      |                                  |                                 |              |
| 3 mj.                     | 6,69 $\pm$ 10,98                 | 6,37 $\pm$ 6,58                 | 0,195        |
| <b>6 mj.</b>              | <b>8,36<math>\pm</math>10,22</b> | <b>5,95<math>\pm</math>8,01</b> | <b>0,036</b> |
| 12 mj.                    | 9,32 $\pm$ 13,06                 | 9,09 $\pm$ 10,58                | 0,439        |

OTJ – ortotopna transplantacija jetre; Sr.vr – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; mj - mjesec

## 5.5. NODAT

### 5.5.1. Incidencija i rizični čimbenici

Incidencija NODAT-a tijekom prve godine nakon OTJ iznosila je 19,1%. Oboljelo je 29 bolesnika, od čega 22 muškarca i 7 žena.

Gledajući etiologiju bolesti, pojava NODAT-a uočena je značajno češće kod bolesnika transplantiranih zbog alkoholne bolesti jetre (Tablica 12). U ovoj skupini čak 19 (26%) ispitanika razvilo je NODAT, za razliku od 10 (12,7%) transplantiranih zbog ostalih etiologija ( $p=0,041$ ).

**Tablica 12.** Pojavnost NODAT-a ovisno o alkoholnoj etiologiji jetrene bolesti ( $p=0,041$ ).

|            |                       | NODAT (N/%) |               | Etil ukupno<br>(N/%) |
|------------|-----------------------|-------------|---------------|----------------------|
|            |                       | Ne          | Da            |                      |
| Etil (N/%) | Ne                    | 69/45%      | <b>10/7%</b>  | 79/52%               |
|            | Da                    | 54/36%      | <b>19/12%</b> | 73/48%               |
|            | NODAT<br>ukupno (N/%) | 123/81%     | <b>29/19%</b> |                      |

Razlika u pojavnosti NODAT-a nije pronađena kod transplantiranih zbog bolesti virusne (p=0,326), autoimune (p=0,309) ili kriptogene (p=0,714) etiologije jetrene bolesti. (Tablice 13-15) Također, NODAT nije bio učestaliji kod oboljelih od HCC-a (p=0,415), kod bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom na šećernu bolest (p=0,698), pušača (p=0,906) ili bolesnika s cirozom (p=0,419). (Tablice 16-19).

**Tablica 13.** Pojavnost NODAT-a ovisno o virusnoj etiologiji jetrene bolesti (p=0,326).

|               |                    | NODAT (N/%) |               | HBV/HCV ukupno (N/%) |
|---------------|--------------------|-------------|---------------|----------------------|
|               |                    | Ne          | Da            |                      |
| HBV/HCV (N/%) | Ne                 | 95/63%      | <b>25/16%</b> | 120/79%              |
|               | Da                 | 28/18%      | <b>4/2%</b>   | 32/21%               |
|               | NODAT ukupno (N/%) | 123/81%     | 29/19%        |                      |

**Tablica 14.** Pojavnost NODAT-a ovisno o autoimunoj etiologiji jetrene bolesti (p= 0,309).

|                               |                    | NODAT (N/%) |                 | Autoimune bolesti jetre (N/%) |
|-------------------------------|--------------------|-------------|-----------------|-------------------------------|
|                               |                    | Ne          | Da              |                               |
| Autoimune bolesti jetre (N/%) | Ne                 | 110/72,5%   | <b>28/18,5%</b> | 138/91%                       |
|                               | Da                 | 13/8,5%     | <b>1/0,5%</b>   | 14/9%                         |
|                               | NODAT ukupno (N/%) | 123/81%     | 29/19%          |                               |

**Tablica 15.** Pojavnost NODAT-a ovisno o kriptogenoj etiologiji jetrene bolesti (p=0,714).

|                  |                       | NODAT (N/%) |               | Kriptogena (N/%) |
|------------------|-----------------------|-------------|---------------|------------------|
|                  |                       | Ne          | <b>Da</b>     |                  |
| Kriptogena (N/%) | Ne                    | 113/74%     | <b>26/17%</b> | 139/91%          |
|                  | Da                    | 10/7%       | <b>3/2%</b>   | 13/9%            |
|                  | NODAT<br>ukupno (N/%) | 123/81%     | 29/19%        |                  |

**Tablica 16.** Pojavnost NODAT-a ovisno o postojanju hepatocelularnog karcinoma (p=0,415).

|           |                       | NODAT (N/%) |               | HCC (N/%) |
|-----------|-----------------------|-------------|---------------|-----------|
|           |                       | Ne          | <b>Da</b>     |           |
| HCC (N/%) | Ne                    | 88/58%      | <b>22/14%</b> | 110/72%   |
|           | Da                    | 35/23%      | <b>7/5%</b>   | 42/28%    |
|           | NODAT<br>ukupno (N/%) | 123/81%     | 29/19%        |           |

**Tablica 17.** Pojavnost NODAT-a ovisno o obiteljskoj anamnezi na šećernu bolest (p=0,698).\*

|                          |                    | NODAT (N/%) |               | Ob. anamneza na ŠB (N/%) |
|--------------------------|--------------------|-------------|---------------|--------------------------|
|                          |                    | Ne          | Da            |                          |
| Ob. anamneza na ŠB (N/%) | Ne                 | 83/74%      | <b>21/19%</b> | 104/93%                  |
|                          | Da                 | 7/6%        | <b>1/1%</b>   | 8/7%                     |
|                          | NODAT ukupno (N/%) | 90/81%      | 22/19%        |                          |

\*napomena: za 40 bolesnika nepoznat je podatak o postojanju šećerne bolesti u obitelji te su izostavljeni iz statističke analize

**Tablica 18.** Pojavnost NODAT-a ovisno o pušačkom statusu (p=0,906).\*

|              |                    | NODAT (N/%) |                 | Pušači (N/%) |
|--------------|--------------------|-------------|-----------------|--------------|
|              |                    | Ne          | Da              |              |
| Pušači (N/%) | Ne                 | 82/53,5%    | <b>19/12,5%</b> | 101/66%      |
|              | Da                 | 41/27,5%    | <b>10/6,5%</b>  | 51/34%       |
|              | NODAT ukupno (N/%) | 123/81%     | 29/19%          |              |

\* napomena: bivši pušači ubrojani su u pušače

**Tablica 19.** Pojavnost NODAT-a ovisno o postojanju ciroze (p=0,419).

|              |                       | NODAT (N/%) |               | Ciroza (N/%) |
|--------------|-----------------------|-------------|---------------|--------------|
|              |                       | Ne          | <b>Da</b>     |              |
| Ciroza (N/%) | Ne                    | 21/14%      | <b>3/2%</b>   | 24/66%       |
|              | Da                    | 102/67%     | <b>26/17%</b> | 128/34%      |
|              | NODAT<br>ukupno (N/%) | 123/81%     | 29/19%        |              |

Zamijećena je značajna razlika u sljedećim parametarima između bolesnika koji su oboljeli od NODAT-a i onih koji nisu: BMI prije i BMI 6 mjeseci nakon OTJ (p=0,02 odnosno p=0,02); glikemija natašte prije transplantacije, 3, 6 i 12 mjeseci nakon OTJ (p=0,04, p=<0,001, p=0,01, p<0,001); HbA1c 12 mjeseci nakon OTJ (p<0,001), prosječna glikemija (eAG) 12 mjeseci nakon transplantacije (p<0,001); funkcija beta-stanica 3, 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije (p<0,001, p=0,01, p=0,01); trigliceridi 12 mjeseci nakon transplantacije (p=0,02). Rezultati su prikazani u tablici 20.

**Tablica 20.** Razlike u istraživanim parametrima između bolesnika koji su razvili NODAT i bolesnika koji nisu razvili NODAT.

|                                | Ispitanici bez NODAT-a (n=123) |             |                      | Ispitanici s NODAT-om (n=29) |             |                      | p           |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------|----------------------|------------------------------|-------------|----------------------|-------------|
|                                | Mean                           | SD          | Min - Maks           | Mean                         | SD          | Min - Maks           |             |
| Dob pri OTJ (godine)           | 56,09                          | 10,68       | 17,53 - 76,67        | 61,39                        | 7,02        | 46,65 - 76,69        | 0,69        |
| <b>BMI0 (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>26,10</b>                   | <b>4,31</b> | <b>15,94 - 39,10</b> | <b>28,44</b>                 | <b>5,32</b> | <b>20,20 - 44,19</b> | <b>0,02</b> |
| BMI1 (kg/m <sup>2</sup> )      | 25,56                          | 4,09        | 17,01 - 39,45        | 27,41                        | 4,54        | 20,52 - 39,45        | 0,06        |
| <b>BMI2 (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>25,78</b>                   | <b>4,43</b> | <b>16,51 - 39,45</b> | <b>27,43</b>                 | <b>3,43</b> | <b>21,14 - 32,03</b> | <b>0,02</b> |
| BMI3 (kg/m <sup>2</sup> )      | 26,44                          | 4,67        | 18,07 - 40,16        | 28,31                        | 4,96        | 20,20 - 35,18        | 0,08        |
| CTP zbroj                      | 9,38                           | 2,36        | 5,00 - 14,00         | 9,27                         | 2,05        | 5,00 - 13,00         | 0,64        |
| Adiponektini                   |                                |             |                      |                              |             |                      |             |
| Leptin0 (µg/L)                 | 11,88                          | 12,51       | 0,61 - 58,10         | 13,38                        | 12,75       | 1,13 - 48,19         | 0,38        |
| Leptin1 (µg/L)                 | 9,10                           | 9,12        | 0,80 - 47,96         | 8,26                         | 9,26        | 0,74 - 49,77         | 0,93        |
| Leptin2 (µg/L)                 | 10,42                          | 8,41        | 1,00 - 35,70         | 8,54                         | 11,00       | 0,90 - 57,90         | 0,16        |
| Leptin3 (µg/L)                 | 12,75                          | 12,39       | 0,60 - 51,29         | 13,03                        | 10,84       | 1,10 - 49,88         | 0,45        |
| Adiponektin0 (mg/L)            | 17,90                          | 10,38       | 2,20 - 40,56         | 21,81                        | 23,92       | 0,40 - 137,17        | 0,51        |
| Adiponektin1 (mg/L)            | 11,83                          | 5,74        | 2,35 - 31,04         | 11,38                        | 6,09        | 4,53 - 33,60         | 0,47        |
| Adiponektin2 (mg/L)            | 12,06                          | 6,63        | 2,38 - 36,99         | 13,05                        | 8,20        | 2,30 - 37,47         | 0,79        |
| Adiponektin3 (mg/L)            | 10,82                          | 5,46        | 2,07 - 26,86         | 10,86                        | 5,85        | 1,10 - 23,99         | 0,87        |
| A/L0 (mg/µg)                   | 4,83                           | 7,74        | 0,22 - 57,74         | 4,87                         | 8,85        | 0,05 - 43,00         | 0,58        |
| A/L1(mg/µg)                    | 3,08                           | 4,23        | 0,13 - 19,64         | 3,08                         | 4,09        | 0,33 - 15,73         | 0,94        |
| A/L2(mg/µg)                    | 2,32                           | 2,88        | 0,08 - 15,48         | 3,42                         | 4,47        | 0,32 - 18,38         | 0,30        |
| A/L3(mg/µg)                    | 2,20                           | 4,47        | 0,12 - 41,22         | 1,31                         | 1,09        | 0,22 - 4,38          | 0,53        |
| Metabolizam glukoze            |                                |             |                      |                              |             |                      |             |
| <b>GUP0 (mmol/L)</b>           | <b>5,23</b>                    | <b>0,73</b> | <b>3,25 - 6,85</b>   | <b>5,55</b>                  | <b>0,63</b> | <b>4,65 - 6,55</b>   | <b>0,04</b> |
| <b>GUP1 (mmol/L)</b>           | <b>5,43</b>                    | <b>0,77</b> | <b>4,05 - 8,85</b>   | <b>6,54</b>                  | <b>3,17</b> | <b>4,65 - 21,25</b>  | <b>0,00</b> |
| <b>GUP2 (mmol/L)</b>           | <b>5,47</b>                    | <b>0,83</b> | <b>0,00 - 6,90</b>   | <b>6,15</b>                  | <b>1,11</b> | <b>4,35 - 9,10</b>   | <b>0,01</b> |
| <b>GUP3 (mmol/L)</b>           | <b>5,49</b>                    | <b>0,67</b> | <b>3,85 - 7,35</b>   | <b>6,76</b>                  | <b>1,98</b> | <b>4,90 - 14,50</b>  | <b>0,00</b> |
| HbA1c0(%)                      | 4,85                           | 0,52        | 3,40 - 6,10          | 4,90                         | 0,50        | 4,00 - 5,60          | 0,67        |
| HbA1c1(%)                      | 5,17                           | 0,44        | 4,30 - 6,80          | 5,44                         | 1,14        | 4,00 - 10,20         | 0,15        |
| HbA1c2 (%)                     | 5,11                           | 0,43        | 4,00 - 6,10          | 5,30                         | 1,05        | 3,90 - 9,60          | 0,55        |
| <b>HbA1c3 (%)</b>              | <b>5,13</b>                    | <b>0,49</b> | <b>3,60 - 6,60</b>   | <b>5,80</b>                  | <b>1,67</b> | <b>4,80 - 2,90</b>   | <b>0,00</b> |
| eAG0 (mmol/L)                  | 5,69                           | 4,38        | 2,30 - 39,00         | 5,22                         | 0,79        | 3,80 - 6,30          | 0,80        |
| eAG1 (mmol/L)                  | 5,63                           | 0,69        | 4,30 - 8,20          | 6,09                         | 1,83        | 3,80 - 13,70         | 0,13        |
| eAG2 (mmol/L)                  | 5,56                           | 0,69        | 3,80 - 7,10          | 5,92                         | 1,69        | 3,60 - 12,70         | 0,39        |
| <b>eAG3 (mmol/L)</b>           | <b>5,58</b>                    | <b>0,78</b> | <b>3,10 - 7,90</b>   | <b>6,67</b>                  | <b>2,67</b> | <b>5,10 - 18,00</b>  | <b>0,00</b> |
| Inzulin0 (pmol/L)              | 153,02                         | 98,02       | 18,00 - 505,00       | 148,66                       | 80,27       | 37,40 - 389,56       | 0,79        |
| Inzulin1 (pmol/L)              | 75,13                          | 34,01       | 6,50 - 193,50        | 78,95                        | 45,98       | 16,70 - 223,10       | 0,83        |
| Inzulin2 (pmol/L)              | 85,46                          | 41,88       | 6,40 - 221,40        | 84,52                        | 53,94       | 16,10 - 228,00       | 0,51        |
| Inzulin3 (pmol/L)              | 93,69                          | 68,32       | 7,40 - 485,60        | 89,36                        | 51,73       | 40,80 - 267,20       | 0,84        |
| c-peptid0 (nmol/L)             | 1,20                           | 0,84        | 0,35 - 5,32          | 1,03                         | 0,55        | 0,45 - 2,55          | 0,32        |



|                               | Ispitanici bez NODAT-a (n=123) |               |                        | Ispitanici s NODAT-om (n=29) |              |                       |             |
|-------------------------------|--------------------------------|---------------|------------------------|------------------------------|--------------|-----------------------|-------------|
|                               | Mean                           | SD            | Min - Maks             | Mean                         | SD           | Min - Maks            | p           |
| c-peptid1 (nmol/L)            | 2,88                           | 21,31         | 0,12 - 212,70          | 0,73                         | 0,47         | 0,30 - 2,42           | 0,27        |
| c-peptid2 (nmol/L)            | 0,72                           | 0,30          | 0,11 - 1,62            | 0,69                         | 0,33         | 0,31 - 1,51           | 0,54        |
| HOMA2-B0 (%)                  | 203,70                         | 91,23         | 36,30 - 495,40         | 170,36                       | 67,40        | 54,10 - 305,40        | 0,11        |
| <b>HOMA2-B1 (%)</b>           | <b>122,56</b>                  | <b>50,97</b>  | <b>9,50 - 330,90</b>   | <b>91,09</b>                 | <b>33,30</b> | <b>25,80 - 163,70</b> | <b>0,00</b> |
| <b>HOMA2-B2 (%)</b>           | <b>143,17</b>                  | <b>152,81</b> | <b>28,70 - 1442,00</b> | <b>98,35</b>                 | <b>37,57</b> | <b>34,80 - 181,50</b> | <b>0,01</b> |
| <b>HOMA2-B3 (%)</b>           | <b>128,03</b>                  | <b>46,59</b>  | <b>36,50 - 285,20</b>  | <b>95,56</b>                 | <b>40,32</b> | <b>35,50 - 160,90</b> | <b>0,01</b> |
| HOMA2-IS0 (%)                 | 45,20                          | 30,36         | 3,90 - 242,50          | 42,07                        | 26,18        | 6,30 - 115,70         | 0,64        |
| HOMA2-IS1 (%)                 | 74,76                          | 47,98         | 7,90 - 274,40          | 82,31                        | 61,06        | 10,20 - 283,60        | 0,95        |
| HOMA2-IS2 (%)                 | 75,47                          | 81,36         | 21,40 - 731,90         | 83,81                        | 66,14        | 18,50 - 306,10        | 0,72        |
| HOMA2-IS3 (%)                 | 67,77                          | 39,41         | 13,60 - 283,30         | 59,96                        | 22,84        | 12,40 - 98,10         | 0,88        |
| IRI0                          | 3,10                           | 1,89          | 0,40 - 9,80            | 3,22                         | 1,84         | 0,90 - 9,70           | 0,55        |
| IRI1                          | 1,81                           | 1,36          | 0,20 - 12,70           | 1,94                         | 1,80         | 0,40 - 9,80           | 0,96        |
| IRI2                          | 1,82                           | 0,86          | 0,10 - 4,70            | 1,88                         | 1,25         | 0,30 - 5,40           | 0,73        |
| IRI3                          | 1,96                           | 1,17          | 0,40 - 7,40            | 2,11                         | 1,53         | 1,00 - 8,10           | 0,91        |
| Lipidogram                    |                                |               |                        |                              |              |                       |             |
| Trigliceridi0 (mmol/L)        | 1,05                           | 0,74          | 0,28 - 4,28            | 1,27                         | 1,62         | 0,39 - 8,60           | 0,83        |
| Trigliceridi1 (mmol/L)        | 1,88                           | 3,00          | 0,51 - 27,96           | 1,74                         | 0,82         | 0,64 - 4,40           | 0,23        |
| Trigliceridi2 (mmol/L)        | 1,64                           | 1,43          | 0,50 - 13,51           | 1,59                         | 0,54         | 0,87 - 2,75           | 0,58        |
| <b>Trigliceridi3 (mmol/L)</b> | <b>1,44</b>                    | <b>0,55</b>   | <b>0,54 - 3,84</b>     | <b>1,88</b>                  | <b>0,77</b>  | <b>0,76 - 3,49</b>    | <b>0,02</b> |
| Kolesterol-uk.0 (mmol/L)      | 3,82                           | 2,46          | 0,30 - 20,10           | 3,72                         | 1,74         | 1,60 - 8,80           | 0,93        |
| Kolesterol-uk.1 (mmol/L)      | 4,95                           | 1,43          | 0,92 - 9,70            | 4,88                         | 1,46         | 2,70 - 8,00           | 0,65        |
| Kolesterol-uk.2 (mmol/L)      | 4,93                           | 1,58          | 2,70 - 15,20           | 4,68                         | 1,16         | 2,60 - 6,90           | 0,55        |
| Kolesterol-uk.3 (mmol/L)      | 4,95                           | 1,17          | 2,30 - 8,50            | 5,18                         | 1,28         | 2,80 - 7,80           | 0,36        |
| HDL-kolesterol0 (mmol/L)      | 0,91                           | 0,46          | 0,16 - 2,38            | 1,02                         | 0,48         | 0,33 - 2,14           | 0,40        |
| HDL-kolesterol1 (mmol/L)      | 1,17                           | 0,46          | 0,10 - 3,30            | 1,10                         | 0,40         | 0,52 - 2,27           | 0,37        |
| HDL-kolesterol2 (mmol/L)      | 1,12                           | 0,37          | 0,35 - 2,30            | 1,15                         | 0,50         | 0,38 - 2,77           | 0,97        |
| HDL-kolesterol3 (mmol/L)      | 1,26                           | 0,41          | 0,38 - 2,90            | 1,23                         | 0,50         | 0,71 - 3,05           | 0,41        |
| LDL-kolesterol0 (mmol/L)      | 2,62                           | 2,38          | 0,20 - 18,50           | 2,25                         | 1,28         | 0,70 - 5,90           | 0,73        |
| LDL-kolesterol1 (mmol/L)      | 3,14                           | 1,19          | 0,50 - 7,70            | 3,08                         | 1,08         | 1,60 - 5,70           | 0,77        |
| LDL-kolesterol2 (mmol/L)      | 3,55                           | 4,36          | 1,10 - 41,00           | 2,80                         | 0,80         | 1,20 - 4,40           | 0,44        |
| LDL-kolesterol3 (mmol/L)      | 3,08                           | 0,94          | 1,30 - 6,07            | 3,05                         | 1,00         | 0,60 - 4,64           | 0,62        |
| Preživljenje (mjeseci)        | 10,83                          | 5,42          | 0,00 - 50,86           | 11,17                        | 2,55         | 1,38 - 12,00          | 0,50        |

A/L - omjer adiponektina i leptina; BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); GUP - glikemija u plazmi; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. *average glucose estimates*); HOMA2-B- procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS- procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije; 0 označava mjerenje prije transplantacije, 1 označava mjerenje 3 mjeseca nakon transplantacije, 2 označava mjerenje 6 mjeseci nakon transplantacije, 3 označava mjerenje 12 mjeseci nakon transplantacije

Univarijatnom logističkom regresijom identificirani su sljedeći rizični faktori za razvoj NODAT-a (Tablica 21): alkoholna etiologija jetrene bolesti (OR 2,43, 95% CI: 1,04-5,65), prijetransplantacijski BMI (OR 1,1, 95% CI: 1,02-1,21) te funkcija beta-stanica 3 mjeseca (OR 0,98, 95% CI: 0,97-0,99), 6 mjeseci (OR 0,99, 95% CI 0,97-1,00) i 12 mjeseci (OR 0,98, 95% CI 0,97-0,99) nakon transplantacije.

Nakon prilagodbe za dob i spol, alkoholna etiologija jetrene bolesti više se nije pokazala značajnim faktorom rizika, već prijetransplantacijski BMI (OR 1,1, 95% CI: 1,02-1,22), i BMI 12 mjeseci nakon transplantacije (OR: 1,15, 95% CI: 1,01-1,31). Funkcija beta-stanica 3 mjeseca (OR 0,98, 95% CI: 0,97-0,99), 6 mjeseci (OR 0,99, 95% CI 0,97-1,00) i 12 mjeseci (OR 0,98, 95% CI 0,97-1,00) nakon transplantacije, identificirane su kao rizični faktori i nakon prilagodbe za dob i spol (Tablica 22).

**Tablica 21.** Čimbenici rizika za razvoj NODAT-a (univarijatna logistička regresija, bez prilagodbe za dob i spol).

| <b>NODAT</b>                                        | <b>Omjer izgleda</b> | <b>Standardna pogreška</b> | <b>Z</b> | <b>P</b> | <b>95% raspon pouzdanosti</b> |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|----------|----------|-------------------------------|
| <b>Spol</b>                                         | 1,41                 | 0,67                       | 0,71     | 0,48     | 0,55 - 3,57                   |
| <b>Dob</b>                                          | 1,07                 | 0,03                       | 2,46     | 0,01     | 1,01 - 1,12                   |
| <b>BMI0</b>                                         | 1,11                 | 0,05                       | 2,38     | 0,02     | 1,02 - 1,21                   |
| <b>BMI1</b>                                         | 1,12                 | 0,06                       | 1,81     | 0,07     | 0,99 - 1,23                   |
| <b>BMI2</b>                                         | 1,09                 | 0,06                       | 1,70     | 0,09     | 0,99 - 1,22                   |
| <b>BMI3</b>                                         | 1,08                 | 0,06                       | 1,55     | 0,12     | 0,98 - 1,20                   |
| <b><i>Obiteljska anamneza na šećernu bolest</i></b> |                      |                            |          |          |                               |
| <b>NE</b>                                           | 0,56                 | 0,61                       | -0,52    | 0,60     | 0,66 - 4,84                   |
| <b>DA</b>                                           | 0,84                 | 0,40                       | -0,37    | 0,72     | 0,33 - 2,16                   |
| <b><i>Pušač</i></b>                                 |                      |                            |          |          |                               |
| <b>NE</b>                                           | 1,04                 | 0,54                       | 0,07     | 0,95     | 0,37- 2,88                    |
| <b>DA</b>                                           | 1,08                 | 0,66                       | 0,12     | 0,90     | 0,32 - 3,60                   |
| <b><i>Etiologija jetrene bolesti</i></b>            |                      |                            |          |          |                               |
| <b>Alkohol</b>                                      | 2,43                 | 1,05                       | 2,06     | 0,04     | 1,04 - 5,65                   |
| <b>HBV, HCV</b>                                     | 0,54                 | 0,31                       | -1,05    | 0,29     | 0,17 - 1,69                   |
| <b>HCC</b>                                          | 0,80                 | 0,38                       | 0,47     | 0,64     | -0,31 - 2,04                  |
| <b>Autoimuna</b>                                    | 0,30                 | 0,32                       | -1,13    | 0,26     | 0,04 - 2,41                   |
| <b>Kriptogena</b>                                   | 1,30                 | 0,90                       | 0,38     | 0,70     | 0,34 - 5,07                   |
| <b>Ostalo</b>                                       | 0,24                 | 0,25                       | 1,36     | 0,17     | 0,03 - 1,88                   |
| <b><i>Težina jetrene bolesti</i></b>                |                      |                            |          |          |                               |
| <b>Ciroza</b>                                       | 1,78                 | 1,17                       | 0,88     | 0,38     | 0,49 - 6,44                   |
| <b>CTP zbroj</b>                                    | 0,98                 | 0,09                       | -0,22    | 0,83     | 0,81 - 1,18                   |
| <b>CTP-B</b>                                        | 2,23                 | 1,87                       | 0,96     | 0,34     | 0,43 - 11,50                  |
| <b>CTP-C</b>                                        | 1,46                 | 1,19                       | 0,46     | 0,65     | 0,29 - 7,26                   |
| <b>MELD</b>                                         | 0,97                 | 0,03                       | -0,86    | 0,39     | 0,91 - 1,04                   |
| <b><i>Adipocitokini</i></b>                         |                      |                            |          |          |                               |
| <b>Leptin0</b>                                      | 1,01                 | 0,02                       | 0,58     | 0,56     | 0,98 - 1,04                   |
| <b>Leptin1</b>                                      | 0,99                 | 0,03                       | -0,42    | 0,68     | 0,94 - 1,04                   |
| <b>Leptin2</b>                                      | 0,97                 | 0,03                       | -0,91    | 0,36     | 0,92 - 1,03                   |
| <b>Leptin3</b>                                      | 1,00                 | 0,02                       | 0,09     | 0,93     | 0,96 - 1,04                   |
| <b>Adiponektin0</b>                                 | 1,02                 | 0,01                       | 1,25     | 0,21     | 0,99 - 1,04                   |
| <b>Adiponektin1</b>                                 | 0,99                 | 0,04                       | 0,36     | 0,72     | 0,91 - 1,06                   |
| <b>Adiponektin2</b>                                 | 1,02                 | 0,03                       | 0,62     | 0,53     | 0,96 - 1,08                   |
| <b>Adiponektin3</b>                                 | 1,00                 | 0,05                       | 0,03     | 0,98     | 0,92 - 1,09                   |
| <b><i>Metabolizam glukoze</i></b>                   |                      |                            |          |          |                               |
| <b>Inzulin0</b>                                     | 1,00                 | 0,01                       | 0,22     | 0,82     | -1,00 - 1,00                  |
| <b>Inzulin1</b>                                     | 1,00                 | 0,01                       | 0,47     | 0,64     | 0,99 - 1,01                   |
| <b>Inzulin2</b>                                     | 1,00                 | 0,01                       | 0,09     | 0,93     | 0,99 - 1,01                   |
| <b>Inzulin3</b>                                     | 1,00                 | 0,001                      | 0,27     | 0,78     | 0,99 - 1,01                   |
| <b>C-peptid0</b>                                    | 0,71                 | 0,23                       | -1,03    | 0,31     | 0,37 - 1,36                   |
| <b>C-peptid1</b>                                    | 0,91                 | 0,51                       | -0,16    | 0,87     | 0,31 - 2,74                   |
| <b>C-peptid2</b>                                    | 0,77                 | 0,59                       | -0,34    | 0,73     | 0,17 - 3,43                   |
| <b>C-peptid3</b>                                    | 1,86                 | 0,78                       | 1,49     | 0,14     | 0,82- 4,22                    |
| <b>HOMA2-B0</b>                                     | 0,99                 | 0,01                       | -1,81    | 0,07     | 0,99 - 1,00                   |

|                                 | <b>Omjer izgleda</b> | <b>Standardna pogreška</b> | <b>Z</b> | <b>P</b> | <b>95% raspon pouzdanosti</b> |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------|----------|----------|-------------------------------|
| <b>HOMA2-B1</b>                 | 0,98                 | 0,01                       | -2,84    | 0,01     | 0,97 - 0,99                   |
| <b>HOMA3-B2</b>                 | 0,98                 | 0,01                       | -2,54    | 0,01     | 0,97– 1,00                    |
| <b>HOMA4-B3</b>                 | 0,98                 | 0,01                       | -2,78    | 0,01     | 0,97 - 0,99                   |
| <b>HOMA2-IS0</b>                | 1,00                 | 0,01                       | -0,51    | 0,61     | 0,98 - 1,01                   |
| <b>HOMA2-IS1</b>                | 1,00                 | 0,01                       | 0,66     | 0,51     | 0,99 - 1,01                   |
| <b>HOMA2-IS3</b>                | 0,99                 | 0,01                       | 0,87     | 0,38     | 0,98 - 1,01                   |
| <b>IRI0</b>                     | 1,03                 | 0,11                       | 0,31     | 0,76     | 0,84 - 1,28                   |
| <b>IRI1</b>                     | 1,06                 | 0,15                       | 0,40     | 0,69     | 0,80 - 1,39                   |
| <b>IRI2</b>                     | 1,06                 | 0,25                       | 0,26     | 0,79     | 0,67 - 1,69                   |
| <b>IRI3</b>                     | 1,09                 | 0,20                       | 0,49     | 0,62     | 0,76 - 1,57                   |
| <b>Imunosupresivna terapija</b> |                      |                            |          |          |                               |
| <b>CNI1</b>                     | 0,69                 | 0,31                       | 0,83     | 0,41     | 0,29 - 1,65                   |
| <b>razina CNI1</b>              | 1,00                 | 0,01                       | 1,10     | 0,27     | 0,99 - 1,00                   |
| <b>MMF1</b>                     | 1,33                 | 1,49                       | 0,25     | 0,80     | 0,15 - 11,90                  |
| <b>prednizon</b>                | 1,34                 | 0,63                       | 0,63     | 0,53     | 1,54 - 3,364                  |

NODAT - novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (engl. *new-onset diabetes after transplantation*); HBV - hepatitis B virus; HCV - hepatitis C virus; HCC - hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*); CTP zbroj- Child Turcotte Pugh zbroj; MELD - prognostički model preživljavanja jetrene bolesti (engl. *Model for End Stage Liver Disease*); BMI - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); HOMA2-B - procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije; CNI - kalcineurinski inhibitor; MMF - mofetil mikofenolat; 0 označava mjerenje prije transplantacije, 1 mjerenje 3 mjeseca nakon transplantacije, 2 mjerenje 6 mjeseci nakon transplantacije, 3 mjerenje 12 mjeseci nakon transplantacije

**Tablica 22.** Čimbenici rizika za razvoj NODAT-a (univarijatna logistička regresija, s prilagodbom za dob i spol).

| NODAT                                        | AOR<br>(dob/spol) | Standardna<br>pogreška | Z            | p           | 95% raspon<br>pouzdanosti |
|----------------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------|-------------|---------------------------|
| <b>BMI0</b>                                  | <b>1,10</b>       | <b>0,05</b>            | <b>2,33</b>  | <b>0,02</b> | <b>1,02 - 1,22</b>        |
| <b>BMI1</b>                                  | 1,11              | 0,07                   | 1,76         | 0,08        | 0,99 - 1,25               |
| <b>BMI2</b>                                  | 1,11              | 0,06                   | 1,80         | 0,07        | 0,99 - 1,25               |
| <b>BMI3</b>                                  | <b>1,15</b>       | <b>0,08</b>            | <b>2,18</b>  | <b>0,03</b> | <b>1,01 - 1,31</b>        |
| <i>Obiteljska anamneza na šećernu bolest</i> |                   |                        |              |             |                           |
| <b>NE</b>                                    | 0,61              | 0,69                   | -0,43        | 0,67        | 0,07 - 5,64               |
| <b>DA</b>                                    | 0,81              | 0,34                   | 0,42         | -0,67       | 0,31 - 2,13               |
| <i>Pušač</i>                                 |                   |                        |              |             |                           |
| <b>NE</b>                                    | 1,38              | 0,76                   | 0,58         | 0,56        | 0,47 - 4,06               |
| <b>DA</b>                                    | 0,80              | 0,51                   | -0,35        | 0,73        | 0,23- 2,79                |
| <i>Etiologija jetrene bolesti</i>            |                   |                        |              |             |                           |
| <b>Alkohol</b>                               | 2,27              | 1,05                   | 1,77         | 0,08        | 0,92 - 5,60               |
| <b>HBV, HCV</b>                              | 0,57              | 0,34                   | -0,94        | 0,35        | 0,18 - 1,84               |
| <b>HCC</b>                                   | 0,56              | 0,29                   | -1,13        | 0,26        | 0,21 - 1,52               |
| <b>Autoimuna</b>                             | 0,40              | 0,45                   | -0,82        | 0,41        | 0,05 - 3,54               |
| <b>Kriptogena</b>                            | 1,58              | 1,17                   | 0,62         | 0,54        | 0,37 - 6,76               |
| <b>Ostalo</b>                                | 0,26              | 0,28                   | -1,25        | 0,21        | 0,03 - 2,13               |
| <i>Težina jetrene bolesti</i>                |                   |                        |              |             |                           |
| <b>Ciroza</b>                                | 1,71              | 1,16                   | 0,79         | 0,43        | 0,45 - 6,44               |
| <b>CTP zbroj</b>                             | 1,00              | 0,10                   | 0,01         | 0,99        | 0,82 - 1,21               |
| <b>MELD</b>                                  | 0,97              | 0,04                   | -0,84        | 0,40        | 0,90 - 1,04               |
| <i>Metabolički parametri</i>                 |                   |                        |              |             |                           |
| <b>Leptin0</b>                               | 1,01              | 0,02                   | 0,40         | 0,69        | 0,98 - 1,04               |
| <b>Leptin1</b>                               | 0,10              | 0,03                   | -0,12        | 0,91        | 0,94 - 1,05               |
| <b>Leptin2</b>                               | 0,98              | 0,04                   | -0,71        | 0,48        | 0,91 - 1,04               |
| <b>Leptin3</b>                               | 1,02              | 0,02                   | 0,67         | 0,51        | 0,97 - 1,06               |
| <b>Adiponektin0</b>                          | 1,02              | 0,02                   | 1,33         | 0,18        | 0,99 - 1,05               |
| <b>Adiponektin1</b>                          | 1,01              | 0,04                   | 0,17         | 0,87        | 0,93 - 1,09               |
| <b>Adiponektin2</b>                          | 1,04              | 0,04                   | 0,97         | 0,33        | 0,97 - 1,11               |
| <b>Adiponektin3</b>                          | 1,01              | 0,05                   | 0,17         | 0,87        | 0,92 - 1,11               |
| <b>Inzulin0</b>                              | 1,00              | 0,01                   | -0,47        | 0,64        | 0,99 - 1,00               |
| <b>Inzulin1</b>                              | 1,00              | 0,01                   | 0,63         | 0,53        | 0,99 - 1,03               |
| <b>Inzulin2</b>                              | 1,00              | 0,01                   | 0,12         | 0,91        | 0,99 - 1,01               |
| <b>Inzulin3</b>                              | 1,00              | 0,01                   | 0,03         | 0,98        | 0,99 - 1,01               |
| <b>C-peptid0</b>                             | 0,67              | 0,24                   | -1,12        | 0,26        | 0,34 - 1,34               |
| <b>C-peptid1</b>                             | 0,96              | 0,42                   | -0,09        | 0,93        | 0,41 - 2,27               |
| <b>C-peptid2</b>                             | 0,66              | 0,54                   | -0,51        | 0,61        | 0,13 - 3,28               |
| <b>C-peptid3</b>                             | 1,97              | 0,88                   | 1,51         | 0,13        | 0,82 - 4,73               |
| <b>HOMA2-B0</b>                              | 0,99              | 0,01                   | -1,89        | 0,06        | 0,99 - 1,00               |
| <b>HOMA2-B1</b>                              | <b>0,98</b>       | <b>0,01</b>            | <b>-2,86</b> | <b>0,01</b> | <b>0,97 - 0,99</b>        |
| <b>HOMA3-B2</b>                              | <b>0,99</b>       | <b>0,01</b>            | <b>-1,96</b> | <b>0,05</b> | <b>0,97 - 0,99</b>        |
| <b>HOMA4-B3</b>                              | <b>0,98</b>       | <b>0,01</b>            | <b>-2,57</b> | <b>0,01</b> | <b>0,97 - 0,99</b>        |
| <b>HOMA2-IS0</b>                             | 1,00              | 0,01                   | -0,30        | 0,76        | 0,98 - 1,01               |
| <b>HOMA2-IS1</b>                             | 1,00              | 0,01                   | 0,53         | 0,59        | 0,99 - 1,01               |

|                                        | <b>AOR<br/>(dob/spol)</b> | <b>Standardna<br/>pogreška</b> | <b>Z</b> | <b>p</b> | <b>95% raspon<br/>pouzdanosti</b> |
|----------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------|----------|-----------------------------------|
| <b>HOMA2-IS2</b>                       | 1,00                      | 0,01                           | -0,09    | 0,93     | 0,99 - 1,01                       |
| <b>HOMA2-IS3</b>                       | 0,99                      | 0,01                           | -0,71    | 0,48     | 0,98 - 1,01                       |
| <b>IRI0</b>                            | 1,02                      | 0,12                           | 0,15     | 0,88     | 0,81 - 1,28                       |
| <b>IRI1</b>                            | 1,20                      | 0,19                           | 0,93     | 0,35     | 0,84 - 1,61                       |
| <b>IRI2</b>                            | 1,10                      | 0,26                           | 0,39     | 0,70     | 0,69 - 1,75                       |
| <b>IRI3</b>                            | 1,12                      | 0,22                           | 0,59     | 0,56     | 0,76 - 1,65                       |
| <b><i>Imunosupresivna terapija</i></b> |                           |                                |          |          |                                   |
| <b>CNI1</b>                            | 0,81                      | 0,38                           | 0,44     | 0,66     | 0,33 - 2,03                       |
| <b>razina CNI1</b>                     | 0,99                      | 0,01                           | -0,91    | 0,36     | 0,99 - 1,00                       |
| <b>MMF1</b>                            | 1,57                      | 1,79                           | 0,39     | 0,69     | 0,17 - 14,75                      |
| <b>prednizon</b>                       | 1,76                      | 0,87                           | 1,14     | 0,26     | 0,67 - 4,65                       |

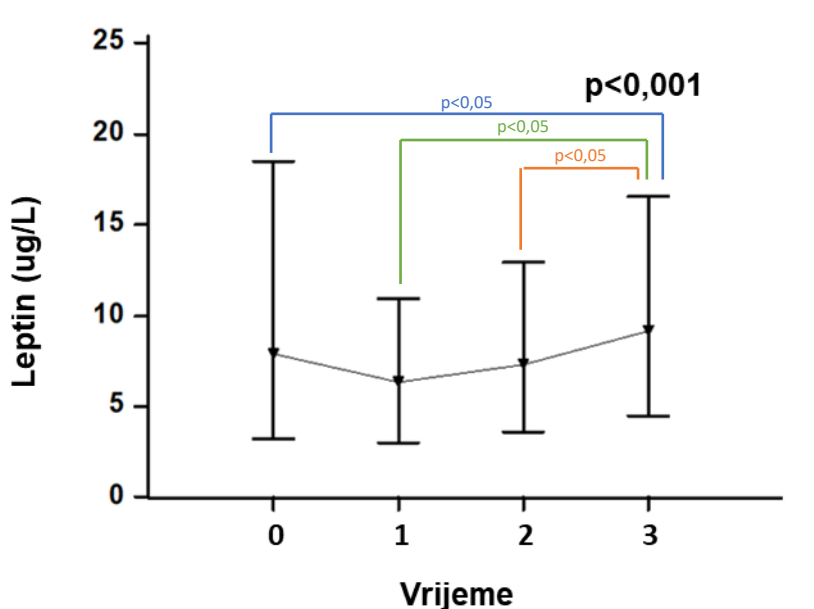
NODAT - novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (engl. new-onset diabetes after transplantation); AOR - prilagođen omjer rizika (engl. *adjusted odds ratio*); HCC - hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*); MELD - prognostički model preživljavanja jetrene bolesti (engl. Model for End Stage Liver Disease); BMI - indeks tjelesne mase (engl. body mass index); HOMA2-B - procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (prema engl. Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function); HOMA2-IS- procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (prema engl. Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity); IRI - indeks inzulinske rezistencije; CNI - kalcineurinski inhibitor; MMF - mofetil mikofenolat; 0 označava mjerenje prije transplantacije, 1 mjerenje 3 mjeseca nakon transplantacije, 2 mjerenje 6 mjeseci nakon transplantacije, 3 mjerenje 12 mjeseci nakon transplantacije

### 5.5.2. Neželjeni događaji i NODAT

U periodu praćenja zabilježeno je 18 histološki dokazanih epizoda akutnog staničnog odbacivanja presadaka, 26 značajnih infektivnih komplikacija (definiranih kao pneumonija i/ili urinarna infekcija liječena hospitalno ili razvoj sepse/septičkog šoka), a 6 ispitanika podvrgnuto je retransplantaciji. Nije pronađena statistički značajna povezanost između NODAT-a i akutnog staničnog odbacivanja ( $p=0,089$ ); infektivnih komplikacija ( $p=0,450$ ) ili retransplantacije ( $p=0,074$ ). Tijekom perioda praćenja zabilježen je tek jedan kardiovaskularni incident zbog čega nije bila moguća statistička analiza povezanosti s NODAT-om. Također, nije zabilježena veća incidencija NODAT-a kod pacijenata koji su preminuli u prvoj poslijetransplantacijskoj godini (Slika 4)

## 5.6. Dinamika cirkulirajućih adipocitokina i indeksa inzulinske rezistencije nakon transplantacije jetre

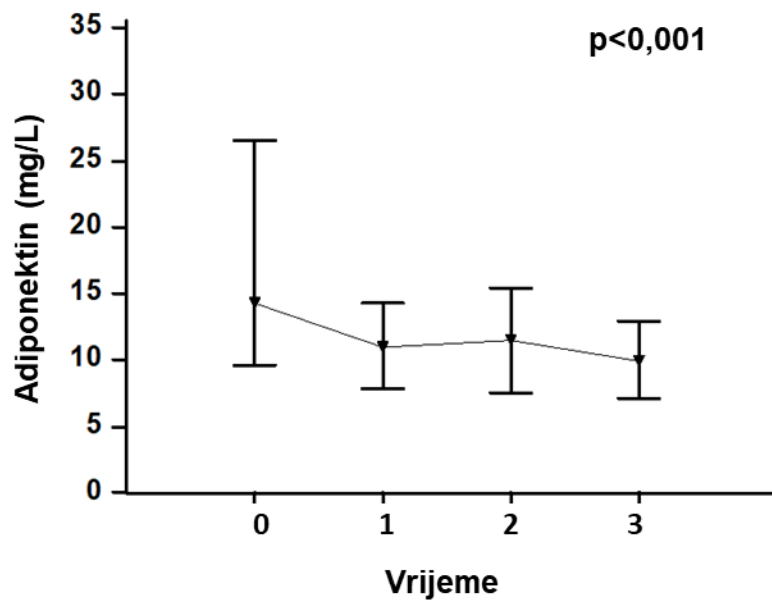
Medijani i međučetvrtinski rasponi leptina iznosili su : 7,18  $\mu\text{g/L}$  (3,54  $\mu\text{g/L}$  – 20,03  $\mu\text{g/L}$ ) prije transplantacije (Točka 0); 6,37 $\mu\text{g/L}$  (3,24  $\mu\text{g/L}$  – 10,36  $\mu\text{g/L}$ ) 3 mjeseca nakon transplantacije (Točka 1); 6 mjeseci nakon transplantacije 7,20  $\mu\text{g/L}$  (3,88  $\mu\text{g/L}$  – 11,18  $\mu\text{g/L}$ ) te 9,20  $\mu\text{g/L}$  (4,27  $\mu\text{g/L}$  – 17,20  $\mu\text{g/L}$ ) 12 mjeseci nakon transplantacije (Točka 3). Friedmanovim testom dvostruke analize varijance rangova dokazana je značajna razlika u koncentracijama leptina između promatranih točki ( $p < 0,001$ , Slika 6). *Post-hoc* analizom dokazana je statistički značajna razlika između koncentracija leptina 12 mjeseci nakon transplantacije i svih preostalih promatranih vremenskih intervala (prije transplantacije, 3 i 6 mjeseci nakon transplantacije,  $p < 0,05$ ).



**Slika 6.** Kretanje koncentracije leptina prije (vrijeme 0) i 3, 6 i 12 mjeseci (vrijeme 1, 2 i 3) nakon transplantacije. Medijan (IQR)=7,18 (3,54 – 20,03)<sub>0</sub> vs. 6,37 (3,24 – 10,36)<sub>1</sub> vs. 7,20 (3,88 – 11,18)<sub>2</sub> vs. 9,20 (4,27 – 17,20)<sub>3</sub>  $\mu\text{g/L}$ ;  $p < 0,001$ ; (Friedman ANOVA).

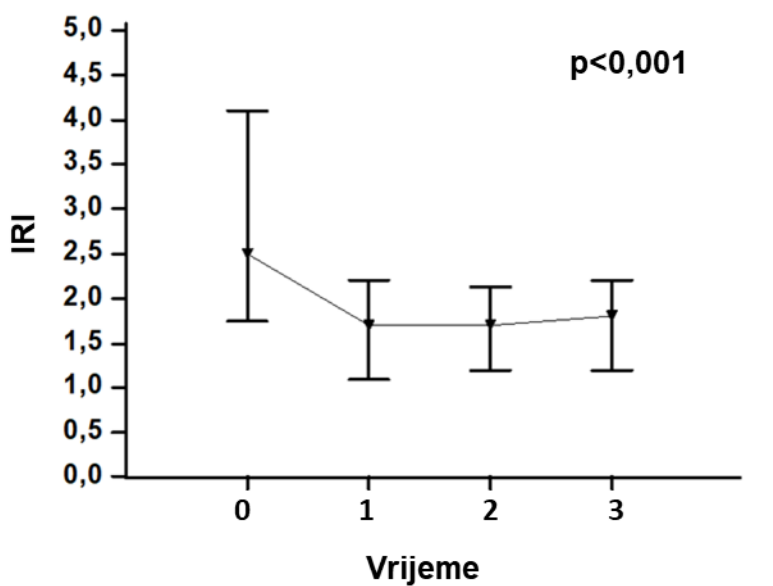


Medijani i međučetvrtinski rasponi adiponektina iznosili su: 14,17 mg/L (9,05 mg/L – 26,97 µg/L) prije transplantacije (Točka 0); 10,93 mg/L (8,00 mg/L – 14,52 mg/L) 3 mjeseca nakon transplantacije (Točka 1); 6 mjeseci nakon transplantacije 11,56 mg/L (7,72 mg/L – 14,99 mg/L) te 9,73 mg/L (6,89 mg/L – 12,99 mg/L) 12 mjeseci nakon transplantacije (Točka 3). Friedmanovim testom dvostruke analize varijance rangova dokazana je značajna razlika u koncentracijama adiponektina između promatranih točki ( $p < 0,001$ , Slika 7). *Post hoc* analizom dokazana je statistički značajna razlika između koncentracija adiponektina prije transplantacije i 3, 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije; između koncentracije adiponektina 3 mjeseca nakon transplantacije naspram koncentracijama adiponektina prije transplantacije i 6 mjeseci nakon transplantacije; između koncentracija adiponektina 6 mjeseci nakon transplantacije i koncentracija adiponektina prije transplantacije i 3 i 12 mjeseci nakon transplantacije te na kraju značajna razlika između koncentracija adiponektina 12 mjeseci nakon transplantacije u odnosu na koncentracije prije transplantacije i 6 mjeseci nakon transplantacije ( $p < 0,05$ ).



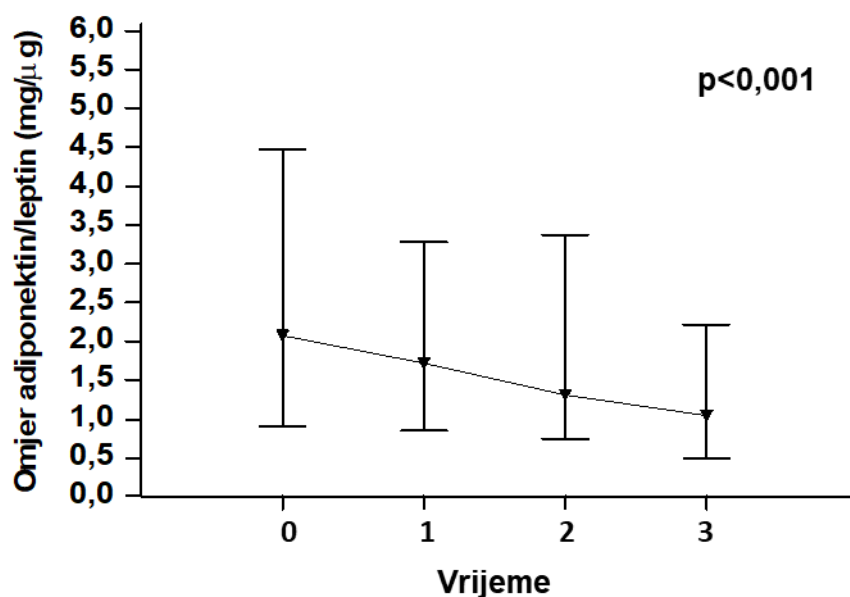
**Slika 7.** Kretanje koncentracije adiponektina prije (vrijeme 0) i 3, 6 i 12 mjeseci (vrijeme 1, 2 i 3) nakon transplantacije. Medijan (IQR)=14,17 (9,05-26,97)<sub>0</sub> vs. 10,93 (8,00 – 14,52)<sub>1</sub> vs. 11,56 (7,72 – 14,99)<sub>2</sub> vs. 9,73 (6,89 – 12,99)<sub>3</sub> mg/L;  $p < 0,001$ ; (Friedman ANOVA).

Medijani i međučetvrtinski rasponi indeksa inzulinske rezistencije bili su: 2,7 (1,8 – 4,4) prije transplantacije (Točka 0); 1,7 (1,1 – 2,3) 3 mjeseca nakon transplantacije (Točka 1); 6 mjeseci nakon transplantacije 1,7 (1,2 – 2,1) te 1,7 (1,2 – 2,3) 12 mjeseci nakon transplantacije (Točka 3). Friedmanovim testom dvostruke analize varijance rangova dokazana je značajna razlika indeksa inzulinske rezistencije između promatranih točki ( $p < 0,001$ , Slika 8). *Post hoc* analizom dokazana je statistički značajna razlika indeksa inzulinske rezistencije prije transplantacije te 3, 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije ( $p < 0,05$ ).



**Slika 8.** Kretanje indeksa inzulinske rezistencije (IRI) prije (vrijeme 0) i 3, 6 i 12 mjeseci (točke 1, 2 i 3) nakon transplantacije. Medijan (IQR)=2,7 (1,8 – 4,4)<sub>0</sub> vs. 1,7 (1,1 – 2,3)<sub>1</sub> vs. 1,7 (1,2 – 2,1)<sub>2</sub> vs. 1,7 (1,2 – 2,3)<sub>3</sub>;  $p < 0,001$ ; (Friedman ANOVA).

Medijani i međučetvrtinski rasponi omjera adiponektina i leptina su kako slijedi: 2,08 mg/ $\mu$ g (0,91 mg/ $\mu$ g – 4,3 mg/ $\mu$ g) prije transplantacije (Točka 0); 1,7 mg/ $\mu$ g (1,0 mg/ $\mu$ g – 3,1 mg/ $\mu$ g) 3 mjeseca nakon transplantacije (Točka 1); 6 mjeseci nakon transplantacije 1,4 mg/ $\mu$ g (0,8 mg/ $\mu$ g – 3,0 mg/ $\mu$ g) te 1,0 mg/ $\mu$ g (0,5 mg/ $\mu$ g – 2,4 mg/ $\mu$ g) 12 mjeseci nakon transplantacije (Točka 3). Friedmanovim testom dvostruke analize varijance rangova dokazana je značajna razlika omjera adiponektina i leptina između promatranih točki ( $p < 0,001$ , Slika 9). *Post hoc* analizom dokazana je statistički značajna razlika omjera adiponektina i leptina 12 mjeseci nakon transplantacije u odnosu na omjer adiponektina i leptina prije transplantacije te 3 i 6 mjeseci nakon transplantacije.



**Slika 9.** Kretanje omjera adiponektin/leptin prije (vrijeme 0) i 3, 6 i 12 mjeseci (vrijeme 1, 2 i 3) nakon transplantacije. Medijan (IQR) = 2,08 (0,91 – 4,3)<sub>0</sub> vs. 1,7 (1,0 – 3,1)<sub>1</sub> vs. 1,4 (0,8 – 3,0)<sub>2</sub> vs. 1,0 (0,5 – 2,4)<sub>3</sub> mg/ $\mu$ g;  $p < 0,001$ ; (Friedman ANOVA).

### **5.7. Odnos koncentracije adiponektina i leptina s biljezima inzulinske rezistencije i funkcije beta-stanica gušterače prije i nakon transplantacije jetre**

U prijetransplantacijskom periodu pronađena je značajna korelacija koncentracije leptina s BMI-om ( $p<0,001$ ), inzulinemijom ( $p<0,001$ ), funkcijom beta-stanica ( $p<0,001$ ), inzulinskom osjetljivošću/inzulinskom rezistencijom ( $p<0,001/p<0,001$ ) i razinom HDL-kolesterola ( $p=0,004$ ). Nadalje, opisana je značajna korelacija koncentracije adiponektina s HbA1c ( $p<0,001$ ), eAG ( $p<0,001$ ), razine triglicerida ( $p<0,001$ ), ukupnog kolesterola ( $p=0,031$ ) (Tablica 23)

Tri mjeseca nakon transplantacije pronađena je korelacija između leptina i inzulinemije ( $p<0,001$ ), funkcije beta-stanica ( $p=0,002$ ), inzulinske osjetljivosti/inzulinske rezistencije ( $p<0,001/p<0,001$ ), razine kolesterola ( $p=0,022$ ), HDL-kolesterola ( $p=0,006$ ) i LDL-kolesterola ( $p=0,02$ ). Nadalje, koncentracija adiponektina korelirala je s BMI-om ( $p=0,04$ ), razinom ukupnog kolesterola ( $p=0,013$ ) i HDL-kolesterola ( $p=0,004$ ). (Tablica 24)

Šest mjeseci nakon transplantacije razina leptina korelirala je s inzulinemijom ( $p=0,018$ ), c-peptidom ( $p=0,02$ ), funkcijom beta-stanica ( $p=0,001$ ), inzulinskom osjetljivosti/inzulinskom rezistencijom ( $p=0,014/p=0,014$ ), razinom ukupnog kolesterola ( $p=0,011$ ) i LDL-kolesterola ( $p=0,008$ ). (Tablica 25)

Dvanaest mjeseci nakon transplantacije razina leptina korelirala je s BMI-om ( $p=0,003$ ), inzulinemijom ( $p<0,001$ ), c-peptidom ( $p=0,035$ ), funkcijom beta-stanica ( $p=0,017$ ), inzulinskom osjetljivosti/inzulinskom rezistencijom ( $p=0,001/p=0,001$ ), razinom kolesterola ( $p=0,004$ ), HDL-kolesterolom ( $p=0,017$ ) i LDL-kolesterolom ( $p=0,018$ ). (Tablica 26)

**Tablica 23.** Korelacije adipocitokina leptina i adiponektina s metaboličkim parametrima prije transplantacije jetre.

|                |              |                     | Adiponektin | BMI0           | HbA1c0              | eAG0                | Inzulin<br>0   | C-<br>peptid<br>0 | HOMA2<br>-B0   | HOMA2<br>-IS0   | IRI0          | TGC0                | KOL0               | HDL0          | LDL0       |
|----------------|--------------|---------------------|-------------|----------------|---------------------|---------------------|----------------|-------------------|----------------|-----------------|---------------|---------------------|--------------------|---------------|------------|
| Spearmanov rho | Leptin0      | Koef.<br>korelacije | 0,031       | <b>0,385**</b> | 0,026               | -0,041              | <b>0,470**</b> | 0,153             | <b>0,396**</b> | <b>-0,458**</b> | <b>0,460*</b> | -0,096              | 0,031              | <b>0,247*</b> | 0,002      |
|                |              | p                   | 0,704       | <b>0,000</b>   | 0,748               | 0,618               | <b>0,000</b>   | 0,060             | <b>0,000</b>   | <b>0,000</b>    | <b>0,000</b>  | 0,269               | 0,719              | <b>0,004</b>  | 0,979      |
|                |              | N                   | 152         | <b>152</b>     | 152                 | 152                 | <b>152</b>     | 152               | <b>152</b>     | <b>152</b>      | <b>152</b>    | 134                 | 135                | <b>132</b>    | 131        |
|                | Adiponektin0 | Koef.<br>korelacije | 1,000       | -<br>0,079     | -<br><b>0,470**</b> | -<br><b>0,451**</b> | -0,028         | 0,157             | -0,039         | 0,010           | -0,008        | -<br><b>0,305**</b> | -<br><b>0,185*</b> | -0,112        | -<br>0,119 |
|                |              | p                   |             | 0,331          | <b>0,000</b>        | <b>0,000</b>        | 0,728          | 0,054             | 0,636          | 0,904           | 0,921         | <b>0,000</b>        | <b>0,031</b>       | 0,203         | 0,176      |
|                |              | N                   | 152         | 152            | <b>152</b>          | <b>152</b>          | 152            | 152               | 152            | 152             | 152           | <b>134</b>          | <b>135</b>         | 132           | 131        |

BMI - indeks tjelesne mase, prema engl. *body mass index*; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. *average glucose estimates*); HOMA2-B-procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function*); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. *Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity*); IRI - indeks inzulinske rezistencije; TGC - trigliceridi; KOL - ukupni kolesterol; HDL - HDL-kolesterol; LDL – LDL-kolesterol

**Tablica 24.** Korelacije adipocitokina leptina i adiponektina s metaboličkim parametrima 3 mjeseca nakon transplantacije jetre.

|                |              |                  | Adiponektin1 | BMI1           | HbA1c1 | eAG1   | Inzulin1       | c-peptid1 | HOMA1-B2       | HOMA1-IS2       | IRI1           | TGC1  | KOL1          | HDL1           | LDL1          |
|----------------|--------------|------------------|--------------|----------------|--------|--------|----------------|-----------|----------------|-----------------|----------------|-------|---------------|----------------|---------------|
| Spearmanov rho | Leptin1      | Koef. korelacije | 0,056        | <b>0,206*</b>  | -0,045 | -0,033 | <b>0,417**</b> | 0,170     | <b>0,275**</b> | <b>-0,335**</b> | <b>0,326**</b> | 0,158 | <b>0,213*</b> | <b>0,256**</b> | <b>0,217*</b> |
|                |              | <i>p</i>         | 0,538        | <b>0,027</b>   | 0,619  | 0,720  | <b>0,000</b>   | 0,059     | <b>0,002</b>   | <b>0,000</b>    | <b>0,000</b>   | 0,092 | <b>0,022</b>  | <b>0,006</b>   | <b>0,020</b>  |
|                |              | N                | 125          | <b>115</b>     | 123    | 123    | <b>123</b>     | 124       | <b>122</b>     | <b>122</b>      | <b>122</b>     | 115   | <b>115</b>    | <b>115</b>     | <b>115</b>    |
|                | Adiponektin1 | Koef. korelacije | 1,000        | <b>-0,191*</b> | -0,065 | -0,042 | -0,106         | 0,031     | -0,062         | 0,103           | -0,106         | 0,050 | <b>0,231*</b> | <b>0,265**</b> | 0,129         |
|                |              | <i>p</i>         |              | <b>0,040</b>   | 0,478  | 0,642  | 0,243          | 0,736     | 0,499          | 0,259           | 0,243          | 0,593 | <b>0,013</b>  | <b>0,004</b>   | 0,170         |
|                |              | N                | 125          | <b>115</b>     | 123    | 123    | 123            | 124       | 122            | 122             | 122            | 115   | <b>115</b>    | <b>115</b>     | 115           |

BMI - indeks tjelesne mase, prema engl. body mass index; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. average glucose estimates); HOMA2-B-procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity); IRI - indeks inzulinske rezistencije; TGC - trigliceridi; KOL - ukupni kolesterol; HDL - HDL-kolesterol; LDL – LDL-kolesterol

**Tablica 25.** Korelacije adipocitokina leptina i adiponektina s metaboličkim parametrima 6 mjeseci nakon transplantacije jetre.

|                |              |                  | Adiponektin2 | BMI2            | HbA1c2 | eAG2   | Inzulin2       | c-peptid2     | HOMA2-B2       | HOMA2-IS2      | IRI2          | TGC2   | KOL2          | HDL2  | LDL2           |
|----------------|--------------|------------------|--------------|-----------------|--------|--------|----------------|---------------|----------------|----------------|---------------|--------|---------------|-------|----------------|
| Spearmanov rho | Leptin2      | Koef. korelacije | 0,008        | 0,167           | -0,039 | -0,044 | <b>0,228*</b>  | <b>0,227*</b> | <b>0,305**</b> | <b>-0,237*</b> | <b>0,236*</b> | 0,084  | <b>0,249*</b> | 0,134 | <b>0,257**</b> |
|                |              | <i>p</i>         | 0,936        | 0,089           | 0,685  | 0,654  | <b>0,018</b>   | <b>0,020</b>  | <b>0,001</b>   | <b>0,014</b>   | <b>0,014</b>  | 0,395  | <b>0,011</b>  | 0,177 | <b>0,008</b>   |
|                |              | N                | 110          | 104             | 109    | 107    | <b>108</b>     | <b>105</b>    | <b>107</b>     | <b>107</b>     | <b>108</b>    | 104    | <b>104</b>    | 103   | <b>104</b>     |
|                | Adiponektin2 | Koef. korelacije | 1,000        | <b>-0,253**</b> | 0,004  | -0,017 | <b>-0,189*</b> | -0,175        | -0,147         | 0,188          | -0,177        | -0,053 | 0,050         | 0,169 | -0,018         |
|                |              | <i>p</i>         |              | <b>0,009</b>    | 0,964  | 0,861  | <b>0,050</b>   | 0,074         | 0,131          | 0,052          | 0,067         | 0,593  | 0,613         | 0,087 | 0,854          |
|                |              | N                | 110          | <b>104</b>      | 109    | 107    | <b>108</b>     | 105           | 107            | 107            | 108           | 104    | 104           | 103   | 104            |

BMI - indeks tjelesne mase, prema engl. body mass index; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. average glucose estimates); HOMA2-B-procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity); IRI - indeks inzulinske rezistencije; TGC - trigliceridi; KOL - ukupni kolesterol; HDL - HDL-kolesterol; LDL – LDL-kolesterol “Don't Panic.”— Douglas Adams, *The Hitchhiker's Guide to the Galaxy*



**Tablica 26.** Korelacije adipocitokina leptina i adiponektina s metaboličkim parametrima 12 mjeseci nakon transplantacije jetre

|                |              |                  | Adiponektin3 | BMI3          | HbA1c3 | eAG3   | Inzulin3      | c-peptid3     | HOMA2-B3      | HOMA2-IS3       | IRI3          | TGC3   | KOL3          | HDL3          | LDL3          |
|----------------|--------------|------------------|--------------|---------------|--------|--------|---------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|--------|---------------|---------------|---------------|
| Spearmanov rho | Leptin3      | Koef. korelacije | 0,022        | <b>0,305*</b> | 0,059  | 0,063  | <b>,355**</b> | <b>0,203*</b> | <b>0,232*</b> | <b>-0,305**</b> | <b>0,313*</b> | 0,183  | <b>0,283*</b> | <b>0,234*</b> | <b>0,233*</b> |
|                |              | <i>p</i>         | 0,822        | <b>0,003</b>  | 0,542  | 0,519  | <b>0,000</b>  | <b>0,035</b>  | <b>0,017</b>  | <b>0,001</b>    | <b>0,001</b>  | 0,066  | <b>0,004</b>  | <b>0,017</b>  | <b>0,018</b>  |
|                |              | N                | 108          | <b>96</b>     | 108    | 108    | <b>108</b>    | <b>108</b>    | <b>106</b>    | <b>106</b>      | <b>104</b>    | 102    | <b>103</b>    | <b>103</b>    | <b>103</b>    |
|                | Adiponektin3 | Koef. korelacije | 1,000        | -0,171        | -0,087 | -0,088 | -0,158        | -0,082        | -0,073        | 0,150           | -0,161        | -0,082 | 0,041         | <b>0,333*</b> | -0,095        |
|                |              | <i>p</i>         |              | 0,097         | 0,373  | 0,363  | 0,102         | 0,398         | 0,456         | 0,124           | 0,103         | 0,411  | 0,679         | <b>0,001</b>  | 0,339         |
|                |              | N                | 108          | 96            | 108    | 108    | 108           | 108           | 106           | 106             | 104           | 102    | 103           | <b>103</b>    | 103           |

BMI - indeks tjelesne mase, prema engl. body mass index; eAG - prosječna vrijednost glikemije (engl. average glucose estimates); HOMA2-B-procijenjena funkcija beta-stanica prema HOMA2 modelu (engl. Homeostatic Model Assessment2-estimated beta cell function); HOMA2-IS - procijenjena inzulinska osjetljivost prema HOMA2 modelu (engl. Homeostatic Model Assessment2-estimated insulin sensitivity); IRI - indeks inzulinske rezistencije; TGC - trigliceridi; KOL - ukupni kolesterol; HDL - HDL-kolesterol; LDL – LDL-kolesterol

### **5.7.1. Prediktivna vrijednost adiponektina i leptina za razvoj NODAT-a**

U ispitivanoj skupini značajni prediktori NODAT-a su alkoholna etiologija jetrene bolesti, te BMI prije i nakon transplantacije te funkcija beta-stanica gušterače (HOMA2-B) 3, 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije. Nakon standardizacije za dob i spol kao prediktivni faktori izdvojili su se prije- i poslijetransplantacijski BMI kao i funkcija beta-stanica gušterače (HOMA2-B) 3, 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije. U ovome istraživanju adiponektin i leptin (prije i nakon transplantacije) nisu se pokazali kao značajni prediktori razvoja NODAT-a.

### **5.7.2. Utjecaj imunosupresivnog protokola na profil adipocitokina**

U ovom istraživanju dokazana je značajna razlika koncentracije leptina 6 mjeseci nakon transplantacije ovisno o vrsti CNI terapije, s nižom koncentracijom leptina u skupini koja je primala takrolimus. Navedeno nije potvrđeno nakon godine dana praćenja. Također, nije dokazana razlika učestalosti NODAT-a između ispitanika čiji imunosupresivni protokol je uključivao takrolimus u odnosu na ispitanike čiji imunosupresivni protokol je uključivao ciklosporin (Tablica 11). Osim toga, nije zabilježena razlika u smrtnosti ovisno o vrsti CNI-om. Nije bila moguća analiza utjecaja mTOR inhibitora na adipocitokinski profil ili pojavnost NODAT-a s obzirom da je ovu vrstu imunosupresije primalo tek troje bolesnika i to nakon više od 6 mjeseci praćenja.

## 6. RASPRAVA

Porastom morbiditeta uzrokovanog jetrenim bolestima, broj bolesnika na listama čekanja u stalnom je porastu. (1,140,141) Jedan od akutnih vodećih izazova transplantacijske medicine osigurati je dovoljan broj donorskih organa. (140) Dodatni pritisak na ograničene donorske resurse čini i populacija transplantiranih bolesnika sa zatajenjem funkcije presatka uslijed recidiva osnovne bolesti ili nastanka komplikacija koje u konačnici dovode do ponovne transplantacije. Zahvaljujući usavršenoj kirurškoj tehnici i modernim imunosupresivnim protokolima, prebrođena je većina neposrednih poslijetransplantacijskih komplikacija, te su u fokusu interesa današnje transplantacijske zajednice upravo poboljšanje dugoročnih ishoda. S obzirom da od kroničnih poslijetransplantacijskih komplikacija upravo NODAT nosi najveći negativni utjecaj na preživljenje bolesnika i presađaka, jasna je potreba za točnim definiranjem njegove incidencije kao i specifičnih rizičnih čimbenika odgovornih za njegov nastanak. (70)

Ovo istraživanje uključilo je više od 150 bolesnika transplantiranih zbog raznovrsnih etiologija jetrenog zatajenja. Uključeni su bolesnici s kroničnim parenhimskim jetrenim bolestima kao i oni s akutnim jetrenim zatajenjem, čime je dobro zastupljena uobičajena populacija bolesnika liječenih transplantacijom jetre. U istraživanje su uključeni isključivo bolesnici s normoglikemijom prije transplantacije. Preživljenje bolesnika nakon transplantacije jetre istraživane populacije iznosilo je 84,8%, što je sukladno jednogodišnjem preživljenju od 83% prema Europskom registru za transplantaciju jetre. (142)

Incidencija NODAT-a u istraživanoj populaciji iznosila je 19,1% što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima u kojima se kreće od 2,5% do 25%. (143) Razlozi ovako širokog raspona su multifaktorijalni i uključuju varijabilne karakteristike istraživane populacije poput:

dobi prilikom transplantacije, etiologije jetrene bolesti, individualnog hereditarnog opterećenja, vrste imunosupresivnog protokola, ali i neujednačenih dijagnostičkih kriterija za postavljanje dijagnoze NODAT-a. (36,143) Razmjerno visoka incidencija NODAT-a u našoj populaciji mogla bi biti odraz razmjerno duge upotrebe glukokortikoida nakon transplantacije, gdje je preko 25% ispitanika 3 mjeseca nakon transplantacije i dalje koristilo prednizon. Iako je dobrobit ranog ukidanja glukokortikoida na poslijetransplantacijske metaboličke profile neosporna, oprečni su podatci o sigurnosti ovakvih protokola za funkciju jetrenog presatka. (144) U randomiziranom multicentričnom istraživanju na *de novo* transplantiranim ispitanicima, Saliba i suradnici pokazali su da ukidanje glukokortikoida prvog poslijetransplantacijskog dana (uz modifikaciju doze mofetil mikofenolata i kalcineurinskog inhibitora) nema reperkusija na stopu akutnog staničnog odbacivanja. (145) Međutim drugo istraživanje na sličnoj skupini ispitanika kod kojih je steroidna terapija prekinuta nakon 14 dana ukazuje na višu stopu akutnog staničnog odbacivanja; zabilježene su 32 epizode histološki dokazanog akutnog staničnog odbacivanja u odnosu na 22 epizode akutnog odbacivanja kod bolesnika sa 'standardnim' trajanjem steroida ( $p=0,03$ ). (144)

Nadalje, visokoj incidenciji NODAT-a u našoj kohorti doprinosi i udio transplantiranih zbog kronične HCV infekcije (17%). Hepatitis C infekcija pogoduje razvoju poremećaja glikemije u prije- i poslijetransplantacijskom razdoblju. (35,36,146) Ipak, u populaciji obuhvaćenoj ovim istraživanjem nije dokazana učestalija pojavnost NODAT-a kod bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisima, niti je potvrđena uloga HCV infekcije kao rizičnog čimbenika za njegov nastanak. (36) Ovo opažanje može se objasniti činjenicom da u istraživanje nisu uključivani bolesnici s prijetransplantacijskim poremećajima glikemije, pa tako niti oboljeli od HCV infekcije s intolerancijom glukoze, čime se mogla stvoriti svojevrsna pristranost. Osim toga, svi bolesnici u ovom istraživanju bolovali su od HCV genotip 1 infekcije (podaci nisu prikazani), najčešćeg

genotipa u Republici Hrvatskoj, koji je značajno manje 'dijabetogen' od genotipa 3 koji se naj snažnije povezuje s razvojem inzulinske rezistencije te pojavom steatoze i fibroze jetre. (68,147,148)

Ovim istraživanjem dokazana je viša incidencija NODAT-a kod bolesnika transplantiranih zbog alkoholne ciroze u odnosu na druge etiologije. (Tablica 12). Ovo je sukladno do sada objavljenim istraživanjima koja dovode u spregu alkoholnu bolest jetre i pojavu NODAT-a nakon transplantacije jetre i transplantacije bubrega. (149–151) Navedeno se može objasniti utjecajem alkohola na glavne odrednice nastanka šećerne bolesti - inzulinsku rezistenciju i funkciju beta-stanica gušterače. Iako je umjerena konzumacija alkohola povezana s inzulin-senzitivirajućim svojstvima, kronična i/ili prekomjerna konzumacija dovodi do pojave inzulinske rezistencije te direktnim inhibitornim djelovanjem na učinke inzulina. (152,153) Također, dobro su poznati toksični učinci alkohola na parenhim gušterače, uključujući i njenu endokrinu funkciju. (149) Ipak, ove rezultate treba interpretirati s oprezom- broj bolesnika s alkoholnom jetrenom cirozom značajno je veći od bolesnika s nealkoholnom cirozom što je moglo dovesti do naginjanja rezultata u navedenom smjeru. Nadalje, alkoholna jetrena bolest nije potvrđena kao rizični čimbenik logističkom regresijom.

U ovom istraživanju nisu potvrđeni literaturni navodi o jačem dijabetogenom učinku takrolimusa u odnosu na ciklosporin. (36) Podjednak broj ispitanika primao je ciklosporin i takrolimus te nije zamijećena razlika u pojavnosti NODAT-a između ovih skupina, niti se terapija takrolimusom pokazala kao rizični faktor za nastanak NODAT-a (Tablice 21 i 22). U ovom istraživanju terapija takrolimusom bila je povezana s nižim razinama leptina 6 mjeseci nakon transplantacije. Također u ovom istraživanju nije dokazana značajna razlika BMI-a između bolesnika na takrolimusu i onih na ciklosporinu premda postoje radovi koji dovode u spregu

koncentraciju takrolimusa u krvi i indeks tjelesne mase. (154) Ove dvije skupine statistički značajno su se razlikovale u dobi prilikom transplantacije, MELD zbroju, srednjoj vrijednosti krvnoga tlaka 6 mjeseci nakon transplantacije i koncentraciji leptina. Budući da povezanost terapije takrolimusom i nižih razina leptina u krvi nije potvrđena u rezultatima 3 ili 12 mjeseci nakon transplantacije, pitanje je značaja ovog rezultata. U našem istraživanju koncentracija adiponektina nije bila povezana s vrstom kalcineurinske terapije koju su bolesnici primali.

Hipoteza o povezanosti povišene razine leptina, odnosno snižene razine adiponektina prije ili nakon transplantacije s razvojem NODAT-a nije potvrđena ovim istraživanjem. Ipak, dobiveni rezultati pružaju nove podatke o moguće važnoj metaboličkoj ulozi ovih adipocitokina u prije- i poslijetransplantacijskom razdoblju.

Ovo istraživanje daje zanimljiv uvid u metaboličke poremećaje koji prethode transplantaciji jetre. Većina ispitanika (80%) pokazivala je znakove inzulinske rezistencije neovisno o spolu ili postojanju ciroze. Kod bolesnika s cirozom, stadij bolesti (dekompenzirana vs. kompenzirana ciroza) nije imao nikakvog utjecaja na razinu inzulinske rezistencije koja je bila jednako distribuirana kroz sve stadije bolesti (Tablica 10).

Ovo opažanje sukladno je dosadašnjim istraživanjima da je inzulinska rezistencija rani događaj u razvoju kronične jetrene bolesti koji prethodi nastanku ciroze. (155,156) Inzulinska rezistencija u uznapredovalim parenhimskim bolestima jetre posljedica je najmanje dva patofiziološka mehanizma. Uslijed fibroze jetrenog parenhima i smanjene hepatocelularne funkcije dolazi do nedostatnog klirensa inzulina. Nadalje, kod pojave značajne portalne hipertenzije dolazi do razvoja porto-sistemske cirkulacije (tzv. 'shunt'-ova) čime se uobičajeni protok krvi kroz jetru usmjerava u sistemsku cirkulaciju nizom kolaterala, te se smanjuje klirensa

inzulina s posljedičnom hiperinzulinemijom, desenzitizacijom inzulinskih receptora i pojavom inzulinske rezistencije.

U ovom istraživanju razina adiponektina u prijetransplantacijskom razdoblju značajno je korelirala s napredovanjem jetrene bolesti, tj. bolesnici s dekompenziranom cirozom jetre imali su veće koncentracije adiponektina (Tablica 10). Ipak, usprkos dobro poznatoj inzulinsenzitizirajućoj ulozi ovog adipocitokina, nije zabilježen zaštitni učinak rastućih koncentracija adiponektina na koncentraciju inzulina ili stupanj inzulinske rezistencije. Naime, parametri inzulinske rezistencije i funkcije beta-stanica bili su podjednako raspodijeljeni po svim stadijima bolesti i nisu korelirali s koncentracijom adiponektina.

Ostaje za razjasniti je li hiperadiponektinemija posljedica jednostavnog 'nakupljanja' adiponektina uslijed njegovog reduciranog klirensa zbog fibrozno promijenjenog jetrenog parenhima ili se radi o kompenzatornom mehanizmu u uvjetima hiperinzulinemije i povišene inzulinske rezistencije čime se ipak pokušava postići metabolička homeostaza lučenjem ovog inzulinsenzitizirajućeg adipocitokina.

U prilog mogućoj kompenzatornoj ulozi povišenih vrijednosti adiponektina govori i negativna povezanost njegove koncentracije s razinom HbA1c, što upućuje na barem djelomično očuvan utjecaj adiponektina na glukoregulaciju kod cirotičnih pacijenata u ispitivanoj populaciji. (157) U poslijetransplantacijskom razdoblju zabilježen je značajan pad razine adiponektina kao i indeksa inzulinske rezistencije (Slike 7 i 8), s kontinuirano nižom koncentracijom adiponektina unutar prvih 12 mjeseci. Međutim, nije zabilježena povezanost prije ili poslije-transplantacijskih razina adiponektina s nastankom NODAT-a.

Iako ovim istraživanjem nije dokazana pretpostavljena uloga povišene koncentracije leptina kao čimbenika rizika NODAT-a, rezultati snažno sugeriraju na značajnu ulogu leptina u nastanku inzulinske rezistencije u uznapredovaloj parenhimskoj bolesti jetre.

Naime, bolesnici s cirozom i inzuliskom rezistencijom imali su značajno višu razinu leptina i glukoze natašte, kao i viši BMI, u odnosu na inzulinske bolesnike (Tablica 8). Nadalje, upravo je leptin identificiran kao nezavisni čimbenik rizika za pojavu inzulinske rezistencije u ovoj populaciji (Tablica 9). Iako ustroj istraživanja ne omogućava pouzdano zaključivanje o uzročno-posljedičnoj vezi, rezultati upućuju na moguće mehanizme povezanosti leptina i inzulinske rezistencije u oboljelih od ciroze jetre.

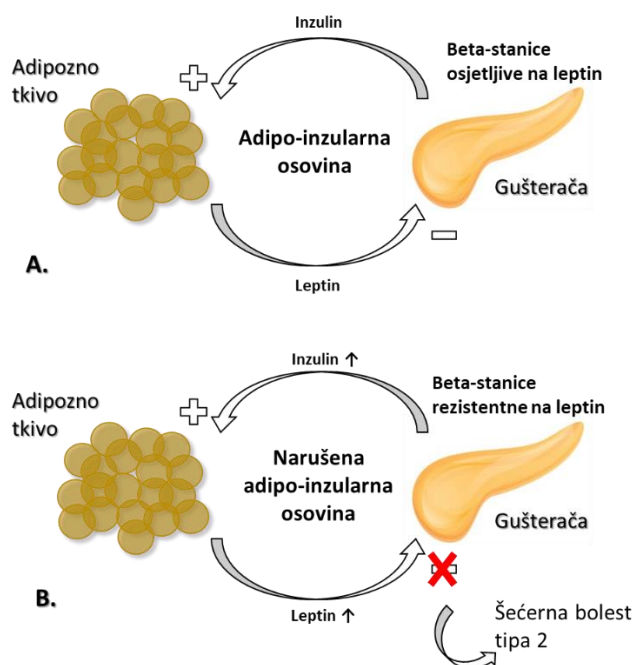
Leptin je adipocitokin strukturno povezan s proupalnim citokinima, uključen u regulaciju sitosti i energetske homeostaze. (77,116) U fiziološkim okolnostima, niska razina leptina signalizira glad i uzrokuje adaptivni odgovor organizma kako bi se smanjila potrošnja energije. (117,119) Glodavci kojima manjka kodirajući gen za leptin ili leptinski receptor karakterizirani su pretilošću, hiperfagijom, inzulinskom rezistencijom, hiperinzulinemijom, poremećenom tolerancijom glukoze i kroničnom hiperglikemijom. U ljudi s rijetkim mutacijama koje dovode do nedostatka leptina ili leptinskog receptora također je evidentna pretilost i narušena tolerancija glukoze. Terapija rekombiniranim leptinom kod leptinski-deficijentnih glodavaca i ljudi dovodi do popravka svih navedenih metaboličkih abnormalnosti. (158)

U kroničnim bolestima jetre leptin doprinosi procesu fibrogeneze te čini poveznicu između pretilosti i/ili kronične upale i nastanka fibroze. (159) Leptin djeluje kao mitogen na aktivirane zvjezdolike jetrene stanice (engl. *stellate cells*) te dodatno potiče sintezu proupalnih i profibrotičkih faktora. Također, leptin promovira proizvodnju transformirajućeg faktora rasta-beta u Kupfferovim stanicama čime se dodatno doprinosi napredovanju fibroze. Aktivirane zvjezdolike



stanice same su u mogućnosti proizvoditi leptin čime se mehanizmom pozitivne povratne sprega pogoršava oštećenje jetre. (160–162)

U cirozi jetre, završnom putu procesa fibrogeneze, uloga leptina nije do kraja razjašnjena. Dosadašnja istraživanja opisala su povišene, nepromijenjene ili pak snižene razine leptina u usporedbi s necirotičnom populacijom, a razlike se nisu mogle objasniti etiologijom ili stadijem bolesti. Moguća povezanost između leptina i inzulinske rezistencije objašnjava se narušenom adipo-inzularnom osovinom. Ona se sastoji od dvostruke hormonske povratne petlje koja uključuje beta-stanice gušterače koje izlučuju inzulin i masno tkivo koje izlučuje većinu cirkulirajućeg leptina. (129,163–165) Inzulin utječe na masno tkivo tako da stimulira proizvodnju i otpuštanje leptina, a leptin negativnom povratnom spregom inhibira izlučivanje inzulina (Slika 10).



**Slika 10.** Shematski prikaz adipo-inzularne osovine. Prilagođeno prema Seufert, Diabetes 2004. (159)

Ova negativna povratna sprega ostvaruje se kroz nekoliko mehanizama: 1) direktnom supresijom izlučivanja inzulina iz beta-stanica gušterače, 2) protudjelovanjem na anaboličke učinke inzulina, 3) regulacijom autonomnog živčanog sustava i periferne osjetljivosti na inzulin, ovisno o tjelesnoj masi i 4) signaliziranjem sitosti od strane leptina izlučenog u želucu. (166) Kod porasta tjelesne težine rastu koncentracije inzulina i leptina u cirkulaciji, što dovodi do pojave tkivne neosjetljivosti na oba hormona što se naziva inzulinskom, odnosno leptinskom rezistencijom. Iako i inzulinska i leptinska rezistencija rastu paralelno s porastom tjelesne težine, one ne nastaju istodobno. Dokazano je da hiperinzulinemija predhodi i uzrokuje hiperleptinemiju s posljedičnom rezistencijom tkiva na učinke oba hormona. (166,167)

U provedenom istraživanju, koncentracija leptina korelirala je s inzulinskom rezistencijom, koncentracijama inzulina i indeksom tjelesne mase. Moglo bi se zaključiti da je porast koncentracije leptina jednostavno odraz povećane tjelesne mase te da adipozniji cirotični bolesnici imaju više razine inzulina s posljedično višim razinama leptina. Ipak, iako je dokazana korelacija između indeksa tjelesne mase i koncentracije leptina, treba imati na umu da kod bolesnika s cirozom BMI slabo odražava tjelesnu konstituciju. Glavna karakteristika dekompenzirane ciroze je poremećen portalni krvotok s posljedičnim razvojem ascitesa i anasarke. Uz navedeno, smatra se da i do 70% bolesnika oboljelih od ciroze razvija sarkopeniju tj. gubitak mišićne mase i funkcije. Metabolički poremećaji koji dovode do razvoja sarkopenije u cirozi nisu do kraja razjašnjeni, no zna se da je pojava sarkopenije povezana s većim rizikom dekompenzacije jetrene bolesti, većim brojem komplikacija te finalno većim mortalitetom. (168) Stoga BMI nije pouzdana mjera adipoziteta bolesnika s cirozom, a posebice ne kod dekompenziranog stadija bolesti.

Hiperleptinemija u cirozi vjerojatno nastaje kao odgovor na hiperinzulinemiju koja je posljedica smanjenog klirensa inzulina uslijed narušene hepatocelularne funkcije te poremećene

porto-sistemske cirkulacije. (155,156) Deregulacijom adipo-inzularne osovine zatvara se krug u kojem se, uz inzulinsku, razvija i leptinska rezistencija, a hiperleptinemija dalje potiče inzulinsku rezistenciju. To su dokazali i rezultati ovog istraživanja, u kojem je leptin identificiran kao značajan faktor rizika za inzulinsku rezistenciju kod bolesnika s cirozom. Porast koncentracije leptina od 1  $\mu\text{mol/L}$  povećava omjer izgleda za pojavu inzulinske rezistencije za 1,25 puta, uz interval pouzdanosti od 1,08-1,45.

Nadalje, ovo istraživanje pokazuje da nakon transplantacije dolazi do metaboličke normalizacije, odnosno brzog i značajnog pada inzulinske rezistencije, što je najjače izraženo u prvim mjesecima (Slika 8). Također, koncentracije adiponektina i leptina značajno se smanjuju nakon transplantacije, s tim da je tendencija pada za adiponektin održana i u 12. mjesecu nakon transplantacije, dok koncentracija leptina u 12. mjesecu poslije transplantacije opet počinje rasti, što je praćeno i porastom inzulinske rezistencije. Neka istraživanja povezuju omjer adiponektina i leptina (A/L omjer) s pojavom inzulinske rezistencije i dijabetesa, no navedeno nije potvrđeno ovim istraživanjem. (169)

Iako ovim istraživanjem nije potvrđena hipoteza da prije- ili poslijetransplantacijske razine adipocitokina utječu na pojavu NODAT-a, u završnoj točki jednogodišnjeg praćenja uočava se ponovna metabolička deregulacija karakterizirana porastom razine leptina i inzulinske rezistencije.

Ovaj rezultat upućuje na moguću povezanost adipocitokina s nastankom NODAT-a u duljem vremenskom razdoblju, koju bi trebalo istražiti u longitudinalnom praćenju kroz više godina. Valja naglasiti da se značajna pozitivna korelacija između koncentracija leptina i inzulina, odnosno funkcije beta-stanica opaža kako u prije, tako i u svim točkama poslijetransplantacijskog praćenja. Navedeno bi moglo biti posljedica izostanka uspostave negativne povratne sprege između leptina i inzulina, odnosno, kontinuitetom poremećaja adipo-inzularne osovine, s moguće

značajnim utjecajem na pojavu NODAT-a u srednje- i dugoročnom razdoblju nakon transplantacije.

Dio dosadašnjih istraživanja ukazuje na disfunkciju beta-stanica gušterače, a ne na inzulinsku rezistenciju kao glavni mehanizam nastanka NODAT-a. (40,41). Grancini i sur. pokazali su da je pojava šećerne bolesti kod bolesnika s cirozom primarno posredovana disfunkcijom beta-stanica. (170) Nadalje, eksperimentalni podaci ukazuju na izravni učinak upalnih medijatora – citokina, koji se stvaraju tijekom progresije nealkoholne masne bolesti jetre, na hiperplaziju i iscrpljivanje beta-stanica posljedično inzulinskoj rezistenciji. (171) Također, u kliničkim uvjetima dokazano je da žustra korekcija hiperglikemije u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju štiti od nastanka NODAT-a, vjerojatno kroz zaštitu beta-stanica gušterače. (172) Slom funkcije beta-stanica dokazano igra značajnu ulogu u nastanku klasične šećerne bolesti tipa 2, a vjerojatno i u nastanku NODAT-a, gdje utjecaj mogu imati i dodatne specifične nokse na beta-stanice, poput imunosupresiva iz skupine kalcineurinskih inhibitora. (173,174) Na to upućuju i rezultati ovog istraživanja, u kojem je procijenjena funkcija beta-stanica identificirana kao faktor rizika za NODAT, i to kontinuirano tijekom poslijetransplantacijskog praćenja, iako je transplantacijom jetre značajno umanjena inzulinska rezistencija kod bolesnika.

U kontekstu NODAT-a, međutim, ne bi trebalo zanemariti niti perioperativni stres uzrokovan anestezijom i kirurškim zahvatom koji dovodi do pojačanog lučenja katekolamina i proupalnih citokina koji također djeluju kao antagonisti inzulina i uzrokuju hiperglikemiju. (175,176) Navedeno ima direktne implikacije na terapiju NODAT-a u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, kada bi razumno bilo odmah primijeniti terapiju inzulinom. (24)

Na kraju, valja istaknuti nekoliko nedostataka ovog istraživanja. Ono je obuhvatilo samo kandidate za transplantaciju jetre s urednim vrijednostima glikemije. Euglikemija je definirana

vrijednostima glukoze natašte  $< 6,1$  mmol/L u dva navrata, no nije provedeno ispitivanje testom oralne podnošljivosti glukoze (engl. *oral glucose tolerance test, oGTT*) zbog čega je moguće da je u istraživanje uključen i dio bolesnika s poremećenom tolerancijom glukoze u prijetransplantacijskom periodu. Inzulinska osjetljivost/rezistencija derivirane su matematički pomoću HOMA-2 kalkulatora iz vrijednosti glukoze i inzulina natašte, dok se zlatnim standardom za ispitivanje inzulinske osjetljivosti/rezistencije smatra tzv. 'euglikemijski hiperinzulinemijski clamp'. Riječ je o dinamičkom testiranju gdje se konstantnom infuzijom inzulina postiže hiperinzulinemija, a paralelno se održava euglikemija trajnom primjenom glukoze varirajućim brzinama. Mjerenjem GUP-a u vrlo kratkim intervalima moguće je procijeniti osjetljivost tkiva na djelovanje inzulina. Ova vrsta testiranja teško je izvediva u kliničkom okruženju, a s etičkog aspekta i upitna u populaciji teških bolesnika - kandidata za transplantaciju jetre. Prilikom interpretacije rezultata treba imati na umu da je istraživanje provedeno na populaciji transplantiranih pacijenata. Budući da je u Republici Hrvatskoj najčešća indikacija za transplantaciju alkoholna bolest jetre, od koje većinom oboljevaju muškarci, ovo se odrazilo na sastav istraživane populacije.

Zaključno, rezultati ovog istraživanja pokazuju da je nastanak NODAT-a u prvoj godini nakon transplantacije vjerojatno posljedica narušene funkcije beta-stanica gušterače, a ne inzulinske rezistencije. S obzirom na značajan utjecaj leptina na inzulinsku rezistenciju prije, i ponovni razvoj hiperleptinemije godinu dana nakon transplantacije, poremećaj metabolizma adipocitokina moguće je povezan s nastankom NODAT-a u kasnijem poslijetransplantacijskom razdoblju, što bi trebalo istražiti longitudinalnim praćenjem kroz dulje vremensko razdoblje.

## 7. ZAKLJUČCI

- Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (NODAT) učestala je komplikacija nakon transplantacije jetre s incidencijom od 19,1% u prvoj poslijetransplantacijskoj godini. U ovom razdoblju dijagnoza NODAT-a nije povezana s povišenom stopom komplikacija poput infektivnih epizoda, akutnim staničnim odbacivanjem ili povećanom stopom smrtnosti.
- Jetrena ciroza je inzulinski-rezistentno stanje neovisno o stadiju bolesti (kompenzirana naspram dekompenzirane ciroze) što upućuje da nastanak inzulinske rezistencije prethodi pojavi ciroze.
- Povišene koncentracije adiponektina, adipocitokina s inzulinsenzitivirajućim djelovanjem, u prije- ili poslijetransplantacijskom razdoblju (do godinu dana) nemaju protektivan učinak kod razvoja NODAT-a.
- Snižene koncentracije leptina, adipocitokina povezanog s razvojem inzulinske rezistencije i šećerne bolesti, u prije- ili poslijetransplantacijskom razdoblju nisu povezane s razvojem NODAT-a. Ipak, kod cirotičnih bolesnika porast koncentracija leptina u prijetransplantacijskom razdoblju pokazao se kao rizični čimbenik za nastanak inzulinske rezistencije.
- Nastanak NODAT-a u prvoj godini nakon transplantacije vjerojatno je posljedica narušene funkcije beta-stanica gušterače. Poremećaj adipocitokina moguće dovodi do nastanka NODAT-a u kasnijem razdoblju, no za navedenu tvrdnju potrebna su daljnja istraživanja.

## 8. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

**Uvod i ciljevi:** Najveći negativni utjecaj na dugoročno preživljenje pacijenata s ortotopno transplantiranom jetrom (OTJ) nosi novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (NODAT). Patogeneza NODAT-a slična je kao kod šećerne bolesti tipa 2, te uključuje pojavu inzulinske rezistencije i disfunkcije beta-stanica gušterače. U općoj populaciji dokazan je utjecaj adipocitokina (adiponektina i leptina), aktivnih produkata masnog tkiva, na inzulinsku rezistenciju i pojavu šećerne bolesti tipa 2, dok je njihova uloga slabo istražena kod transplantiranih pacijenata.

**Pacijenti i metode:** U istraživanje uključeni su bolesnici podvrgnuti transplantaciji jetre bez prethodne intolerancije glukoze ili šećerne bolesti. Evaluirani su metabolički parametri (uključno s adiponektinom i leptinom) prije te 3, 6 i 12 mjeseci nakon OTJ kako bi se ustanovila incidencija i rizični čimbenici za pojavu NODAT-a.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 152 bolesnika, od kojih je 29 (19,1%) razvilo NODAT u prvoj godini nakon transplantacije. Viša incidencija NODAT-a zabilježena je kod bolesnika transplantiranih zbog alkoholne bolesti jetre, gdje 19 (26%) ispitanika razvilo NODAT, za razliku od 10 (12,7%) ispitanika u preostaloj istraživanoj populaciji ( $p=0,041$ ). Preživljenje u prvoj poslijetransplantacijskoj godini iznosilo je 84,8%, bez utjecaja NODAT-a na stopu preživljenja. Također, pojava NODAT-a u istraživanoj populaciji nije bila povezana s povećanom stopom odbacivanja presađak, infektivnih komplikacija ili kardiovaskularnih incidenata. Nakon prilagodbe za dob i spol, kao rizični čimbenici za razvoj NODAT-a izdvojili su se prijetransplantacijski BMI (OR 1,1, 95% CI: 1,02-1,22), BMI 12 mjeseci nakon transplantacije (OR: 1,15, 95% CI: 1,01-1,31), kao i funkcija beta-stanica nakon 3 mjeseca (OR 0,98, 95% CI: 0,97-0,99), 6 mjeseci (OR 0,99, 95% CI 0,97-1,00) i 12 mjeseci (OR 0,98, 95% CI 0,97-1,00)

nakon transplantacije. Uloga istraživanih adipocitokina, adiponektina i leptina, u razvoju NODAT-a nije se pokazala značajnom, no u populaciji bolesnika s cirozom leptin se izdvojio kao rizični čimbenik za pojavu inzulinske rezistencije. Porast koncentracije leptina od 1  $\mu\text{mol/L}$  povećava omjer izgleda za pojavu inzulinske rezistencije za 1,25 puta, uz interval pouzdanosti od 1,08-1,45.

**Zaključci:** Iako je NODAT učestala komplikacija nakon transplantacije jetre, ovim istraživanjem nije dokazana njegova povezanost s povišenom stopom neželjenih ishoda. Također, ovim istraživanjem nije dokazana pretpostavljena uloga adiponektina i leptina u nastanku NODAT-a u prvoj godini nakon transplantacije. Nastanak NODAT-a u prvoj godini nakon transplantacije vjerojatno nije podsljedica inzulinske rezistencije već narušene funkcije beta-stanica gušterače. Poremećaj adipocitokina moguće dovodi do nastanka NODAT-a u kasnijem razdoblju, no za navedenu tvrdnju potrebna su daljnja istraživanja.



## 9. NASLOV I SAŽETAK NA ENGLESKOM JEZIKU

### THE ROLE OF ADIPOCYTOKINES IN DEVELOPMENT OF NEW ONSET DIABETES AFTER LIVER TRANSPLANTATION

**Introduction and aims:** The development of new-onset diabetes after transplantation (NODAT) has the highest negative impact on long-term survival after liver transplantation (LT). The pathogenesis of NODAT is most likely similar to that of diabetes mellitus type 2 with insulin resistance and beta-cell dysfunction being the main detrimental factors. The dysregulation of adipocytokines (adiponectin and leptin), the active products of adipose tissue, are well established factors in the occurrence of insulin resistance and diabetes in the general population, but their role in liver-transplant patients remains elusive.

**Patients and methods:** Patients undergoing liver transplantation for acute or chronic liver failure, without previous glucose intolerance or overt diabetes, were included in the study. Metabolic parameters (including adiponectin and leptin concentrations) were evaluated prior and 3-, 6- and 12-months after LT, to determine the incidence and risk factors for NODAT.

**Results:** The study included 152 subjects, of which 29 (19,1%) developed NODAT in the first year after LT. The alcoholic liver disease patients had a higher NODAT incidence with 19 (26%), compared to 10 (12,7%) patients in the remaining population ( $p=0,041$ ). Survival rates in the first year were 84,8%, regardless of NODAT development. Furthermore, the occurrence of NODAT was not associated with higher acute graft rejection rates, infectious complications or cardiovascular incidents. After adjustments for gender and age, the risk factors for NODAT occurrence were as follows: pre-transplant BMI (OR 1,1, 95% CI: 1,02-1,22), BMI 12 months

post-LT (OR: 1,15, 95% CI: 1,01-1,31), and beta-cell function 3 months (OR 0,98, 95% CI: 0,97-0,99), 6 months (OR 0,99, 95% CI 0,97-1,00) and 12 months (OR 0,98, 95% CI 0,97-1,00) post-transplant. Adiponectin and leptin levels in the pre- or post-LT setting were not associated with NODAT development. However, rising leptin concentrations were established as a risk factor for the occurrence of insulin resistance in cirrhotic patients. Leptin elevations of 1  $\mu\text{mol/L}$  increased the odds ratio of insulin resistance occurrence 1,25 times, with the confidence interval 1,08-1,45.

**Conclusions:** NODAT was a frequent complication in the first-year after liver transplant, but no association between NODAT and adverse events was established. Levels of adiponectin and leptin had no influence on NODAT occurrence in the first year after LT. This might be due to the fact that beta-cell dysfunction, rather than insulin resistance, is the main pathophysiologic mechanism of NODAT in the early post-transplant course. Further research is needed to determine whether there is a role of adiponectin and leptin in the occurrence of NODAT in the long-term period following liver transplantation.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675–88.
2. Hirschfield GM, Gibbs P, Griffiths WJH. Adult liver transplantation: What non-specialists need to know. *BMJ*. 2009;338:b1670.
3. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433-85.
4. Sleisenger, M. H., Feldman, M., Friedman, L. S. & Brandt, L. J. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management (9th ed.). 2010; Philadelphia , PA: Saunders/Elsevier.
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.
6. Williams R, Schalm SW, O’Grady JG. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342(8866):273-5.
7. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: Towards a logical approach in liver transplantation. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005;139(1):2-10.
8. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101:S1–56.
9. Clavien PA, Muller X, de Oliveira ML, Dutkowski P, Sanchez-Fueyo A. Can

immunosuppression be stopped after liver transplantation? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(7):531-7.

10. Knechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2009;29(1):91-101.

11. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1578-85.

12. O'Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, et al. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: Poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transplant.* 2007;7(1):137-41.

13. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Br Med J.* 2005; 331(7520):810

14. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;(4):CD005161.

15. Tsang CK, Qi H, Liu LF, Zheng XF. Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases. *Drug Discov Today.* 2007;12(3-4):112-24.

16. Oppong E, Cato ACB. Effects of glucocorticoids in the immune system. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 872:217-33.

17. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.*

2017;17(4):233-47.

18. Koehler PJ. Use of corticosteroids in neuro-oncology. *Anticancer Drugs*. 1995;6(1):19-33.
19. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(1):23-43.
20. Chan K, Mok C. Glucocorticoid-Induced Avascular Bone Necrosis: Diagnosis and Management. *Open Orthop J*. 2012;6:449-57.
21. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:99-126.
22. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB de, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):149-52.
23. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation*. 2003;75(10 Suppl):SS3-24.
24. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19(3):291-8.
25. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002;25(3):583-92.
26. Cen C, Fang HX, Yu SF, et al. Association between ADIPOQ gene polymorphisms and the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(6):602-9.
27. Maskey R. New-onset diabetes after transplant (NODAT). *Kathmandu Univ Med J*

(KUMJ). 2014;12(48):301-5.

28. Baid S, Cosimi AB, Lin Farrell M, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: Risk factors, temporal, relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation*. 2001;72(6):1066-72.

29. Ye X, Kuo HT, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011;25(6):885-91.

30. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001;59(2):732-7.

31. Pham PT, Pham PM, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:175-86.

32. Martínez-Castelao A, Hernández MD, Pascual J, et al. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: A spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3813-6.

33. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(2):178-85.

34. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2005;80(10):1419-24.

35. Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes

mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82(12):1673-6.

36. Li DW, Lu TF, Hua XW, et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6329-40.

37. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*. 1997;64(7):979-83.

38. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int*. 2006;69(3):588-95.

39. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: Prevalence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2012;93(12):1189-95.

40. Hagen M, Hjelmessaeth J, Jenssen T, Morkrid L, Hartmann A. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2154-9.

41. Nam JH, Mun JI, Kim SI, et al.  $\beta$ -cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation*. 2001;71(10):1417-23.

42. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2003;3(5):590-8.

43. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-

induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119-24.

44. Olefsky JM, Johnson J, Liu F, Jen P, Reaven GM. The effects of acute and chronic dexamethasone administration on insulin binding to isolated rat hepatocytes and adipocytes. *Metabolism*. 1975;24(4):517-27.

45. Qi D, Rodrigues B. Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(3):E654-67.

46. Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al. Pancreatic  $\beta$  cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997;100(8):2094-8.

47. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes*. 2005;54(4):1090-9.

48. Chakkera HA, Mandarino LJ. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation*. 2013;95(5):647-52.

49. Soleimanpour SA, Crutchlow MF, Ferrari AM, et al. Calcineurin signaling regulates human islet  $\beta$ -cell survival. *J Biol Chem*. 2010;285(51):40050-9.

50. Herold KC, Nagamatsu S, Buse JB, Kulsakdinun P, Steiner DF. Inhibition of glucose-stimulated insulin release from  $\beta$ TC3 cells and rodent islets by an analog of FK506. *Transplantation*. 1993;55(1):186-92.

51. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1506-14.



52. No authors listed. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet*. 1994;344(8920):423-8.
53. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65(1):142-5.
54. Yang SB, Lee HY, Young DM, et al. Rapamycin induces glucose intolerance in mice by reducing islet mass, insulin content, and insulin sensitivity. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(5):575-85.
55. Himsworth HP. The syndrome of diabetes mellitus and its causes. *Lancet*. 1949;1(6551):465-73.
56. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. 1936. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1594-8.
57. Cobin RH, Goodman NF. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on menopause- 2017. Update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-80.
58. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000;23(2):171-5.
59. Reaven GM. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the Insulin Resistance Syndrome. *Cell Metab*. 2005;1(1):9-14.

60. Reaven GM. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(1):49-62.
61. Reaven GM. The kidney: An unwilling accomplice in syndrome X. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(6):928-31.
62. Reaven GM. Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease: Similarities and Differences. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(4):238-43.
63. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995;75(3):473–86.
64. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology.* 2005;42(5):987-1000.
65. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sglt-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016;22(6):753–62.
66. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 2005;54(8):1003–8.
67. Cammà C, Bruno S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43(1):64–71.
68. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C:

Association With Genotypes 1 and 4, Serum HCV RNA Level, and Liver Fibrosis.

Gastroenterology. 2008;134(2):416–23.

69. Petta S, Cammà C, Di Marco V, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1136–44.

70. Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: Prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(8):2181–7.

71. Wyzgał J, Paczek L, Sańko-Resmer J, et al. Insulin resistance in kidney allograft recipients treated with calcineurin inhibitors. *Ann Transplant*. 2007;12(2):26-9.

72. Valderhaug TG, Hjelmæsæth J, Hartmann A, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011;54(6):1341-9.

73. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: Predisposing factors, incidence and management. *Liver Int*. 2010;30(7):948-57.

74. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002;73(6):901-6.

75. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: Results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1420-7.

76. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(1 Suppl):277-82.

77. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning

of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425–32.

78. Kim J, Bajaj M. Normal Adipose Tissue Biology: Adipocytokines and Inflammation. In: *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. 1. Izdanje. Elsevier, 2014, str 488.

79. Tsochatzis E, Papatheodoridis G V., Archimandritis AJ. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2629-40.

80. Havel PJ. Update on Adipocyte Hormones: Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S143-51.

81. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Molecular and Cellular Endocrinology : Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129-39.

82. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: An update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):355-65.

83. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Rationale for the existence of additional adipostatic hormones. *FASEB J*. 2001;15(11):1996-2006.

84. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Control of body weight: a physiologic and transgenic perspective. *Diabetologia*. 2003;46(2):143-72.

85. Blüher M, Michael MD, Peroni OD, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell*. 2002;3(1):25-38.

86. Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*. 2003;299(5606):572-4.

87. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
88. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277(29):25863-6.
89. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7(8):947-53.
90. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226–8.
91. Liang P. AdipoQ Is a Novel Adipose-specific Gene Dysregulated in Obesity. *J Biol Chem*. 1996;271(18):10697-703.
92. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;425(3):556-9.
93. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*. 1996;120(4):803-12.
94. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol*. 1998;8(6):335-8.
95. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762-9.
96. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of

soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96(5):1723-32.

97. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003;278(41):40352-63.

98. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 2001;50(5):1126-33.

99. Bełtowski J. Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit*. 2003;9(2):55-61.

100. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000;102(11):1296-301.

101. Shklyaev S, Aslanidi G, Tennant M, et al. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 25;100(24):14217-22.

102. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(4):2005-10.

103. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79-83.

104. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a Biomarker of the Metabolic Syndrome. *Circ J*. 2004;68(11):975-81.
105. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2003;52(10):1274-8.
106. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-8.
107. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: The Funagata study. *Diabetes Care*. 2003; 26(7):2015-20.
108. Snehalatha C, Mukesh B, Simon M, Viswanathan V, Haffner SM, Ramachandran A. Plasma Adiponectin Is an Independent Predictor of Type 2 Diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3226-9.
109. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1745-51.
110. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(4):871-6
111. Piecha G, Adamczak M, Chudek J, Więcek A. Indapamide decreases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(3):187-94.

112. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men. *J Am Med Assoc.* 2004;291(14):1730-7.
113. Katakami N, Kaneto H, Matsuoka T, et al. Adiponectin G276T gene polymorphism is associated with cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2012;220(2):437-42.
114. Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, et al. Adiponectin Gene Polymorphisms and Adiponectin Levels Are Independently Associated with the Development of Hyperglycemia during a 3-Year Period: The Epidemiologic Data on the Insulin Resistance Syndrome Prospective Study. *Diabetes.* 2004;53(4):1150-7.
115. Benrick A, Chancón B, Micallef P, et al. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(34):7187-96
116. Friedman J. Fat in all the wrong places. *Nature.* 2002;415(6869):268-9.
117. Friedman J. The long road to leptin. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4727-34.
118. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: The role of leptin in human physiology: Emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):93-100.
119. Ahlma RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 1996;382(6588):250–2.
120. Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the Central Nervous System Control of Glucose Metabolism. *Physiol Rev.* 2011;91(2):389-411.
121. Dubuc PU. The development of obesity, hyperinsulinemia, and hyperglycemia in ob/ob mice. *Metabolism.* 1976;25(12):1567-74.



122. Wyse BM, Dulin WE. The influence of age and dietary conditions on diabetes in the db mouse. *Diabetologia*. 1970;6(3):268-73.
123. Pelleymounter M, Cullen M, Baker M, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 1995;269(5223):540–3.
124. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*. 1996;45(4):531-5.
125. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Leon LR, Vinson C, Reitman ML. Leptin and diabetes in lipoatrophic mice. *Nature*. 2000;403(6772):850.
126. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature*. 1999;401(6748):73-6.
127. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109(10):1345–50.
128. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies - New insights into metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):522-34.
129. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(1):E1–14.
130. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: Hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*. 1999;22(2):221-32.
131. Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-

induced obesity: Central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*. 2015;64(1):35–46.

132. Pham PTT, Edling KL, Chakkera HA, Pham PCT, Pham PMT. Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: An overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:379-87.

133. Bayés B, Lauzurica R, Granada ML, et al. Adiponectin and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78(1):26-30.

134. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, et al. Obesity, adiponectin and inflammation as predictors of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(2):416-22.

135. WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. 2006.

136. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.

137. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–70.

138. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.

139. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35(2):373–9.

140. Jadlowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4438-45.
141. Arulraj R, Neuberger J. Liver transplantation: Filling the gap between supply and demand. *Clin Med (Lond)*. 2011;11(2):194-8.
142. Patient and graft survival following liver transplantation. European Liver Transplantation Registry Data Dostupno na: [www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html](http://www.eltr.org/Evolution-of-LTs-in-Europe.html)
143. Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H, Bismuth M, Assenat E. Long-term outcomes of liver transplantation: Diabetes mellitus. *Liver Transpl*. 2009;15 Suppl 2:S79-82.
144. Pageaux GP, Calmus Y, Boillot O, et al. Steroid withdrawal at day 14 after liver transplantation: A double-blind, placebo-controlled study. *Liver Transpl*. 2004;10(12):1454-60.
145. Saliba F, Rostaing L, Gugenheim J, et al. Corticosteroid-sparing and optimization of mycophenolic acid exposure in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and tacrolimus: A randomized, multicenter study. *Transplantation*. 2016;100(8):1705-13.
146. Sampaio Pères DP, Cheinquer H, Wolf FH, Cheinquer N, Falavigna M, Sampaio Pères LD. Prevalence of insulin resistance in chronic hepatitis C genotype 1 and 3 patients. *Ann Hepatol*. 2013;12(6):871-5.
147. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology*. 2006;44(6):1648-55.
148. Vilibic-Cavlek T, Kucinar J, Kaic B, et al. Epidemiology of hepatitis C in Croatia in the European context. *World J Gastroenterol*. 2015;21(32):9476-93.

149. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: From pathogenesis to management. *Liver Transpl.* 2005;11(6):612-20.
150. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, Basu A, Cosio FG, Kudva YC. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabet Med.* 2012;29(7):e1-12.
151. Zelle DM, Agarwal PK, Ramirez JLP, et al. Alcohol consumption, new onset of diabetes after transplantation, and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2011;92(2):203-9.
152. Paulson QX, Hong J, Holcomb VB, Nunez NP. Effects of body weight and alcohol consumption on insulin sensitivity. *Nutr J.* 2010;9:14.
153. Lindtner C, Scherer T, Zielinski E, et al. Binge drinking induces whole-body insulin resistance by impairing hypothalamic insulin action. *Sci Transl Med.* 2013;5(170): 170-14.
154. van Gelder T, de Winter BCM, Hesselink DA, et al. Overweight Kidney Transplant Recipients Are at Risk of Being Overdosed Following Standard Bodyweight-Based Tacrolimus Starting Dose. *Transplant Direct.* 2017;3(2):e129.
155. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol.* 1989;8(1):107-14.
156. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: Prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology.* 1998;28(1):141–9.
157. Liu Q, Yuan B, Lo KA, Patterson HC, Sun Y, Lodish HF. Adiponectin regulates

expression of hepatic genes critical for glucose and lipid metabolism. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(36):14568–73.

158. D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab.* 2017;6(9):1052-1065.

159. Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 20, *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18070-91.

160. Duan XF, Tang P, Li Q, Yu ZT. Obesity, adipokines and hepatocellular carcinoma. *Int J of Cancer.* 2013;133(8):1776-83.

161. Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, et al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2005;42(6):1339–48.

162. Honda H, Ikejima K, Hirose M, et al. Leptin is required for fibrogenic responses induced by thioacetamide in the murine liver. *Hepatology.* 2002;36(1):12–21.

163. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic  $\beta$ -cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;224(2):522–7.

164. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millot M, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature.* 1995;377(6549):527-9.

165. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne M a, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes.* 1997;46:313–6

166. Borer KT. Counterregulation of insulin by leptin as key component of autonomic

regulation of body weight. *World J Diabetes*. 2014;5(5):606-29.

167. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest*. 1997;100(5):1107-13.

168. Ponziani FR, Gasbarrini A. Sarcopenia in patients with advanced liver disease. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):681-91.

169. Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meerri A, Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):99.

170. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, et al. Contribution of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease. *J Hepatol*. 2015;63(6):1484–90.

171. El Ouaamari A, Kawamori D, Dirice E, et al. Liver-Derived Systemic Factors Drive  $\beta$  Cell Hyperplasia in Insulin-Resistant States. *Cell Rep*. 2013;3(2):401-10.

172. Hecking M, Haidinger M, Döller D, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):739-49.

173. Triñanes J, Rodriguez-Rodriguez AE, Brito-Casillas Y, et al. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic  $\beta$  Cells. *Am J Transplant*. 2017;17(11):2829-40

174. Øzbay LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jørgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol*. 2011;162(1):136-46.

175. Nistrup Madsen S, Engquist A, Badawi I, Kehlet H. Cyclic AMP, glucose and cortisol in

plasma during surgery. Horm Metab Res. 1976;8(6):483-5.

176. Ewaldsson CA, Hahn RG.  $\beta$ 2-adrenergic responsiveness in vivo during abdominal surgery. Br J Anaesth. 1998;81(3):343-7.

## 11. ŽIVOTOPIS

Iva Košuta, dr.med., rođena je 16.05.1985. godine u Washington D.C.-u. Maturirala je 2003. godine u Privatnoj klasičnoj gimnaziji. U srpnju 2009. diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 2011. godine upisuje poslijediplomski studij 'Biomedicina i zdravstvo' na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Od 2012. do 2018. radi kao specijalizant gastroenterologije u Kliničkoj bolnici Merkur, te u travnju 2018. polaže specijalistički ispit.

Trenutno radi na Zavod za intenzivnu medicinu, Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Do sada je objavila 12 znanstveno-stručnih radova, od kojih je 5 objavljeno u časopisima indeksiranim u Current Contentsu. Izlaganjima je sudjelovala na više domaćih i međunarodnih gastroenteroloških i transplantacijskih kongresa.