Jetrene komplikacije šećerne bolesti tipa 1

Aničić, Marina Natalija

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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:105:481044

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirna Natalija Aničić

Jetrene komplikacije šećerne bolesti tipa 1

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mirna Natalija Aničić

Jetrene komplikacije šećerne bolesti tipa 1

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

Autorica disertacije je Mirna Natalija Aničić, dr. med., specijalist pedijatar-subspecijalist gastroenterologije u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i asistentica Katedre za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor disertacije je prof dr. sc. Jurica Vuković, dr. med., specijalist pedijatar- subspecijalist gastroenterologije, pročelnik Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, predstojnik Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i pročelnik Katedre za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Disertacija je izrađena u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru i učitelju prof.dr.sc Jurici Vukoviću na neiscrpnoj inspiraciji, motivaciji i podršci tijekom cjelokupne edukacije iz pedijatrije te na velikoj pomoći prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se liječnicama (dr.sc. Neveni Krnić, dr. Aniti Špehar Uroić i dr.sc. Katji Dumić Kubat) i medicinskim sestrama (Biserki Štajnkler, bacc.med.techn. i Jasni Radanović, bacc.med.techn.) Zavoda za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju na pomoći tijekom izrade rada.

Zahvaljujem se prof. Marijani Ćorić, dr. Martini Zidanić i prof. Ivici Sijekavici na ukazanoj pomoći.

Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji na ljubavi, strpljenju i podršci tijekom godina, posebno mom ujaku.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

1. UVOD 1
   1.1. Šećerna bolest tipa 1 1
      1.1.1. Etiologija i patogeneza 1
      1.1.2. Patofiziologija 3
   1.2. Jetrene komplikacije šećerne bolesti tipa 1 5
      1.2.1. Mauriacov sindrom 6
      1.2.2. Glikogenska hepatopatija 7
      1.2.3. Nealkoholna steatoza jetre / steatohepatitis 12
   1.3. Pridružene autoimune bolesti 17
   1.4. Ograničena pokretljivost zglobova 17
2. HIPOTEZA 19
3. CILJEVI 20
4. ISPITANICI I METODE 21
   4.1. Ispitanici 21
   4.2. Metode istraživanja 21
      4.2.1. Anamnestički podaci i klinički pregled 22
      4.2.2. Laboratorijski testovi 23
      4.2.3. Slikovne pretrage 26
      4.2.4. Biopsija jetre 27
   4.3. Statističke metode 28
5. REZULTATI 29
   5.1. Deskriptivne karakteristike pacijenta 29
      5.1.1. Glikemijska regulacija 29
   5.2. Laboratorijske karakteristike pacijenata 31
      5.2.1. Vrijednosti transaminaza 31
      5.2.2. Vrijednosti lipidograma 34
   5.3. Slikovne karakteristike pacijenata 39
      5.3.1. Ultrazvuk 39
   5.4. Pridružene autoimune bolesti 44
   5.5. Kronične dijabetičke komplikacije 44
   5.6. MR jetre i patohistološki nalazi 49
      5.6.1. Osjetljivost i specifičnost MR-a u odnosu na PHD jetre 51
6. RASPRAVA 55
   6.1. Glikemijska regulacija 55
   6.2. Jetrene komplikacije- učestalost 56

6.3. Regulacija ŠB1 u odnosu na laboratorijske vrijednosti transaminaza i lipidograma 63
6.4. Usporedba ultrazvučnih karakteristika ispitanika s glikemijskom kontrolom i laboratorijskim nalazima 64
6.5. Pridružene autoimune bolesti 65
6.6. Kronične dijabetičke komplikacije 65
6.7. MR jetre i patohistološki nalazi 66
7. ZAKLJUČCI 70
8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU 73
9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU 74
10. POPIS LITERATURE 76
11. BIOGRAFIJA 91

POPIS KRATICA

AGLM- protutijela na glatku muskulaturu

ALP- alkalna fosfataza

ALT- alanin aminotransferaza

APTV- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

AST- aspartat aminotransferaza

ANA- anti nuklearna protutijela

anti TG- protutijela na tireoglobulin

anti TPO- protutijela na peroksidazu štitnjače

anti tTg- protutijela na tkivnu transglutaminazu

cAMP- ciklički adenozin monofosfat

ChREBP- engl. Carbohydrate Responsive Element-Binding Protein

CMV- citomegalovirus

CT- kompjutorizirana tomografija

CTLA4- engl. Cytotoxic T-lymphocyte- Associated protein 4

DGP- deamidirani glijadinski peptid

DKA- dijabetička ketoacidoza

EBV- Epstein-Barr virus

fT4- slobodni tiroksin

GAD65- protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (od engl. Glutamic Acid Decarboxylase)

GGT- gama glutamiltransferaza

GH- glikogenska hepatopatija

GLUT-2- transporter glukoze-2

HAV- hepatitis A virus

HbA1c- glikozilirani hemoglobin

HBV- hepatitis B virus

HCV- hepatitis C virus

HDL- lipoprotein visoke gustoće (od engl. High-Density Lipoprotein)

I-A2- protutijela na tirozin fosfatazu (od engl. Insulinoma-Associated Antigen 2)

IAA- protutijela na inzulin (od engl. Insulin Associated Antibodies)

ICA- protutijela na Langerhansove otočiće (od engl. Islet Cell Antibodies)

IgA- imunoglobulin A

IgG- imunoglobulin G

IGF-1- faktor rasta 1 sličan inzulinu (od engl. Insulin-like Growth Factor 1)

IgM- imunoglobulin M

INR- međunarodni normalizirani omjer (od engl. International Normalized Ratio)

INS- engl. Insulin Structural Gene

IRS-1- engl. Insulin Receptor Substrate 1

ISPAD- engl. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

ITM- indeks tjelesne mase

KLF6- engl. Kruppel Like Factor 6

LDL- lipoprotein niske gustoće (od engl. Low-Density Lipoprotein)

LKM-1- protutijela na mitohondrije jetre i bubrega (od engl. Liver Kidney Microsomal type 1)

LysoPC- lizofosfatidilkolin (od engl. Lysophosphatidylcholine)

MR- magnetska rezonanca

NAFL- nealkoholna masna jetra (od engl. Non-alcoholic fatty liver)

NAFLD- nealkoholna steatoza jetre (od engl Non-alcoholic fatty liver disease)

NASH- nealkoholni steatohepatitis (od engl. Non-alcoholic steatohepatitis)

OGTT- pokus oralnog opterećenja glukozom

PAS- perjodna kiselina Schiff (od engl. Periodic acid-Schiff)

PHD- patohistološki nalaz

PHKG2- katalitička podjedinica glikogen fosforilaza kinaze (od engl. Phosphorylase Kinase Catalytic Subunit Gamma 2)

PNPLA3- engl. Patatin-like Phospholipase domain-containing protein 3

PTPN22- engl. Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 22

PV- protrombinsko vrijeme

SLA/LP- protutijela na topljivi jetreni antigen/jetra-pankreas (od engl. Soluble Liver Antigen/Liver-Pancreas)

SOD2- engl. Superoxide Dismutase 2

SREBP-1c- engl. Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c

ŠB1- šećerna bolest tipa 1

ŠB2- šećerna bolest tipa 2

TSH- tiroidni stimulirajući hormon

UZV- ultrazvuk

VLDL- lipoprotein vrlo niske gustoće (od engl. Very Low-Density Lipopoprotein)

ZnT8- protutijela na izoformu 8 transportera cinka 8 (engl. Zinc Transporter isoform 8)

1. UVOD

1.1. Šećerna bolest tipa 1

1.1.1. Etiologija i patogeneza

Šećerna bolest tipa 1 (ŠB1) metabolička je bolest karakterizirana nedostatkom inzulina i ovisnosti o primjeni egzogenog inzulina. Riječ je o kroničnom autoimunom poremećaju koji se potaknut okolišnim čimbenicima pojavljuje u genetski predisponiranih pojedinaca.

Bolest nije rijetka u dječjoj dobi, a učestalost se razlikuje ovisno o geografskoj raspodjeli i etničkoj pripadnosti. Prema procjenama Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation-IDF) 542 000 djece diljem svijeta boluje od ŠB1, dok je broj novootkrivenih pacijenata 86 000 godišnje (1). Incidencija značajno varira prema geografskim regijama i u porastu je za 2-4% godišnje. Postoji pad incidencije od polova prema ekvatoru. U Kini i Venezueli incidencija je svega 0.1 na 100 000 djece godišnje, dok u Finskoj iznosi 40.9 na 100 000 (1). Skandinavske zemlje i Ujedinjeno Kraljevstvo bilježe najveću stopu oboljelih od ŠB1 u Europi (1). U Hrvatskoj imamo incidenciju od 17,4 na 100 000 djece u dobi od 0-14 godina (2). Ukupno je registrirano oko 1500 djece koja se liječe od ŠB1, a godišnje prosječno otkrijemo 160-180 novih bolesnika.

Nisu zabilježene razlike u incidenciji ovisno o spolu. Iako se u više od 85% slučajeva pojavljuje sporadično, članovi obitelji bolesnika imaju povećan rizik razvoja ŠB1 u odnosu na opću populaciju pa tako braća i sestre imaju 6% doživotni rizik u usporedbi s rizikom opće populacije koji iznosi 0.4%. Ukoliko majka boluje od ŠB1 rizik da dijete oboli je 3-4%, ako otac boluje rizik raste na 6-9%, a kad oboje imaju ŠB1 rizik je gotovo 30% (3).

ŠB1 češće se pojavljuje uz pojedine kromosomopatije poput sindroma Down, Turner, Klinefelter, Prader-Willi, Wolfram.

Utvrđeno je više od 40 genskih lokusa koji su povezani s razvojem ŠB1, a njihova uloga je primarno vezana uz regulaciju imunološkog odgovora. Najznačajnija povezanost primijećena je s HLA DR/DQ regijom na kratkom kraku 6. kromosoma (6p21.31), čime možemo objasniti više od 50% genetske

predispozicije za pojavu ŠB1. HLA-DR3-DQ2 i HLA-DR4-DQ8 prisutni su u 90-95% djece koja boluju od ŠB1. Smatra se da HLA- DR2 i DQ6 imaju protektivnu ulogu.

Ostali geni koji su povezani s razvojem ŠB1 su INS (Insulin Structural Gene) na kromosomu 11p15.5 čija alelna varijacija (varijabilni broj tandemskih ponavljanja) povećava ili smanjuje rizik nastanka bolesti; PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 22) i CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte- Associated protein 4) koji su usko vezani za funkciju T limfocita te imaju važnu ulogu u nastanku autoimunosti.

Najznačajnijim od okolišnih čimbenika smatraju se virusne infekcije (Coxsackie, Epstein-Barr, zaušnjaci, rubeola, citomegalovirus) kao okidači ili modifikatori autoimunog odgovora te neke tvari u prehrani (proteini kravljeg mlijeka, nitrozamini). Smatra se da dojenje ima protektivni učinak, a u tijeku su klinička ispitivanja o ulozi omega-3 nezasićenih masnih kiselina u mogućoj prevenciji ŠB1 kod djece sa značajnom genetskom predispozicijom.

ŠB1 autoimuna je bolest karakterizirana stvaranjem protutijela na proteinske epitope na površini ili unutar β stanica gušterače koja se mogu detektirati i prije početka klinički manifestne bolesti, a prisutna su u više od 90% pojedinaca koji će razviti bolest. Nalazimo protutijela na inzulin (IAA - Insulin Associated Antibodies), protutijela na tirozin fosfatazu (I-A2- insulinoma-associated antigen 2), protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (GAD65- Glutamic Acid Decarboxylase), protutijela na Langerhansove otočiće (ICA- Islet Cell Antibodies) te protutijela na transporter cinka 8 (ZnT8-Zinc Transporter isoform 8) (1). ICA protutijela nalazimo u oko 70-80% djece s novootkrivenom ŠB1, a titar im opada nakon postavljanja dijagnoze. IAA vidimo u oko 60% djece, a prilikom njihovog određivanja uzorak krvi je potrebno uzeti prije uvođenja inzulina, obzirom da bolesnici koji u terapiji dobivaju inzulin također mogu razviti protutijela na inzulin koja se ne mogu razlikovati od gore navedenih laboratorijskim testovima. Ta protutijela obično prva detektiramo u mlađe djece s povećanim rizikom za razvoj ŠB1. GAD65 protutijela prisutna su u 70-80% novootkrivenih bolesnika i obično dugo ostaju pozitivna. IA-2 se javljaju u oko 60% bolesnika, a ZnT8 u 60-80% (1).

Smatra se da su protutijela biljeg autoimunosti, a ne primarno patogena. Važna je i uloga B limfocita zbog njihove sposobnosti da se ponašaju kao antigen prezentirajuće stanice potrebne za rast CD4+ dijabetogenih limfocita.

Nekoliko preventivnih studija (ENDIT, DPT-1, DAISY) pokazale su da prisutnost više protutijela značajno povećava rizik progresije u klinički manifestnu ŠB1 unutar 10 godina. Značajna je bila i dob pojavljivanja protutijela, pa su tako djeca koja su razvila protutijela prije 3. godine života imala bržu progresiju prema manifestnoj bolesti.

Primjećeno je i da neke metaboličke promjene prethode autoimunom zbivanju te da potencijalno mogu služiti kao vrlo rani biljezi bolesti. Tako je utvrđeno da bolesnici sa ŠB1 imaju smanjenu razinu jantarne (sukcinske) kiseline i fosfatidilkolina kod rođenja te povećane koncentracije proupalnog lysoPCs (lizofosfatidilkolina) nekoliko mjeseci prije razvoja protutijela.

Djeca koja su razvila protutijela do 2. godine života imala su dvostruko niže koncentracije metionina u usporedbi s onima koja su razvila protutijela kasnije ili ih nisu nikad razvila.

Bolest se klinički manifestira nakon što je uništeno više od 90% svih β stanica gušterače, a taj proces može trajati godinama.

Tipični simptomi ŠB1 su poliurija, nikturija, polidipsija, polifagija, gubitak na tjelesnoj masi, a ponekad bolesnici mogu imati osjećaj slabosti i zamućen vid. Simptomi su obično prisutni nekoliko dana do tjedana prije postavljanja dijagnoze no nekad mogu biti prisutni i mjesecima.

Mlađa djeca se češće prezentiraju naglim nastupom dijabetičke ketoacidoze kojoj obično prethodi neki okidač poput akutne infektivne bolesti.

1.1.2. Patofiziologija

Inzulin je mala bjelančevina koju sintetiziraju β stanica gušterače, a sastoji se od dva lanca aminokiselina međusobno povezanih disulfidnim vezama. U krvi cirkulira potpuno nevezan te ima kratko poluvrijeme života, oko 6 minuta, tako da se kroz 10-15 minuta gotovo u potpunosti odstrani

iz krvotoka (4). Dio inzulina koji se ne veže na receptore u ciljnim stanicama razgrađuje se većim dijelom u jetri, a manjim u bubrezima, mišićima i drugim tkivima, djelovanjem enzima inzulinaze.

Inzulinski receptor sastoji se od dvije alfa podjedinice smještene izvan stanice te dvije beta podjedinice koje prodiru kroz staničnu membranu u citoplazmu. Inzulin se veže za alfa podjedinicu što uzrokuje autofosforilaciju beta podjedinice čime dolazi do aktivacije tirozin kinaze. Time započinje kaskada staničnih fosforilacija koja povećava ili smanjuje aktivnost enzima koji posreduju u učincima inzulina na metabolizam glukoze, bjelančevina i masti. Nosači za glukozu pomiču se do stanične membrane te olakšavaju ulazak glukoze u stanicu i to već nekoliko sekundi po vezanju inzulina čime membrane 80% stanica u tijelu (posebice mišićnih i masnih) postaju izrazito propusne za glukozu. Glukoza se u stanicama fosforilira i postaje supstrat za uobičajene metaboličke funkcije ugljikohidrata. Također zbog djelovanja inzulina stanična membrana postaje propusnija za brojne aminokiseline te ione kalija i fosfata što uzrokuje njihov povećani prijenos u stanicu (4). Inzulin potiče brzo uzimanje, pohranu i iskorištavanje glukoze u gotovo svim tkivima u organizmu, a osobito u mišićima, masnom tkivu i jetri. Inzulin snižava razinu glukoze u krvi i omogućava njen ulazak u stanice te potiče pretvorbu glukoze u glikogen (glikogenezu) radi stvaranja zaliha ugljikohidrata. Pohrana glukoze u jetri u obliku glikogena događa se sljedećim mehanizmima: inaktivacijom jetrene fosforilaze (glavnog enzima za razgradnju glikogena u glukozu), povećavanjem aktivnosti glukokinaze čime je jetrenim stanicama omogućeno povećano uzimanje glukoze- enzim potiče početnu fosforilaciju glukoze, a kad je jednom fosforilirana privremeno ostaje zarobljena u jetrenim stanicama, jer takva ne može difundirati kroz staničnu membranu. Treći mehanizam je povećanje aktivnosti glikogen sintetaze- enzima koji pospješuje sintezu glikogena odnosno polimerizaciju monosaharida u molekule glikogena (4).

Inzulin onemogućuje otpuštanje pohranjene glukoze iz glikogena (glikogenolizu) i usporava razgradnju masti u trigliceride, slobodne masne kiseline i ketone. Također potiče stvaranje zalihe masti. Dodatno inzulin inhibira razgradnju proteina u svrhu prozvodnje glukoze (glukoneogenezu) u jetri i bubregu.

Metabolički učinci nedostatka inzulina su sljedeći:

- hiperglikemija koju uzrokuje smanjena oksidacija glukoze u mišićnom i masnom tkivu
- pojačan katabolizam i smanjena sinteza bjelančevina
- porast aminokiselina u plazmi koje postaju suspstrat za glukoneogenezu
- lipoliza i oslobađanje slobodnih masnih kiselina; njihov višak pospješuje nastanak kolesterola i fosfolipida te povećanje njihove plazmatske koncentracije
- proizvodnja acetoctene kiseline i ketonskih tijela što uzrokuje ketozu i acidozu

Nedostatak inzulina uzrokuje hiperglikemiju, a kada koncentracija glukoze u krvi premaši bubrežni prag izlučivanja javlja se glukozurija. Osmotska diureza pospješuje poliuriju koja dovodi do polidipsije, te ukoliko gubitak tekućine nije kompenziran i do razvoja dehidracije. Zbog nemogućnosti iskorištavanja glukoze kao izvora energije proces se usmjerava prema pojačanoj oksidaciji masnih kiselina, lipolizi i povećanoj proizvodnji ketonskih tijela koja se ne mogu u dovoljnoj mjeri iskoristiti što vodi u acidozu, ketonemiju i ketonuriju.

1.2. Jetrene komplikacije šećerne bolesti tipa 1

ŠB1 ubraja se u češće kronične bolesti djece, a također je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u odraslih. Glavni uzrok morbiditeta su kronične komplikacije koje nastaju kao posljedica loše regulacije bolesti, stoga je za prevenciju ili barem odgodu pojave istih važno od trenutka postavljanja dijagnoze voditi računa o dobroj kontroli bolesti.

Komplikacije ŠB1 dijelimo na akutne (rane) i kronične (kasne). Akutne komplikacije su hipoglikemija, hiperglikemija i dijabetička ketoacidoza, a od kroničnih odnosno kasnih najznačajnije su mikrovaskularne (retinopatija, nefropatija, neuropatija) i makrovaskularne komplikacije (cerebrovaskularne, ishemijske kardiovaskularne i periferne vaskularne bolesti) koje su i glavni uzrok mortaliteta. Ranija dob prilikom pojave bolesti podrazumijeva da će djeca duže vremensko razdoblje biti izložena „dijabetičkom miljeu'' što povećava rizik za razvoj kroničnih komplikacija. Ima puno

argumenata u prilog mišljenju da se kasne komplikacije mogu barem dijelom spriječiti ili njihov nastanak značajno odložiti dobrom kontrolom bolesti.

1.2.1. Mauriacov sindrom

Dugo se smatralo se da su navedene komplikacije jedine koje se javljaju u ŠB1, dok se jetrena bolest spominjala tek u kontekstu Mauriacovog sindroma kojeg karakteriziraju zaostatak u rastu, kušingoidni izgled, dislipidemija, hepatomegalija i kašnjenje u spolnom razvoju . Prvi put ga je opisao Pierre Mauriac 1930. godine kao rijetku komplikaciju loše kontrolirane ŠB1 u djece i adolescenata koji su bili liječeni tada jedinim dostupnim preparatom- kratko djelujućim inzulinom (5). Uvođenjem dugodjelujućih inzulina koji su omogućili postizanje bolje glikemijske kontrole stekao se dojam da su pacijenti s Mauriacovim sindromom „nestali''. No u zadnja dva desetljeća ponovo se u literaturi sve više opisuju bolesnici s pojedinim obilježjima Mauriacovog sindroma, jer unatoč modernim režimima primjene inzulina i dalje zbog nepridržavanja istih jedan dio pacijenata ima lošu glikemijsku kontrolu (6, 7). Iako etiologija nije u potpunosti razjašnjena smatra se da je zaostatak u rastu posljedica neadekvatnog iskorištenja glukoze u tkivima, smanjene razine IGF-1 (faktor rasta 1 sličan inzulinu) i hormona rasta ili rezistencije hormonskih receptora, povećana razina kortizola dovodi do kašnjenja u pubertetskom razvoju, dok je hepatomegalija uzrokovana nakupljanjem glikogena u hepatocitima (8, 9, 10).

Sve češće srećemo bolesnike sa ŠB1 i izoliranim zahvaćenjem jetre, bez drugih obilježja Mauriacovog sindroma.

Tako su prepoznata dva entiteta u bolesnika s loše reguliranom ŠB1 koji zahvaćaju jetru- glikogenska hepatopatija (GH) i nealkoholna steatoza jetre (NAFLD) koja može progredirati u smjeru nealkoholnog steatohepatitisa (NASH).

1.2.2. Glikogenska hepatopatija

Glikogensku hepatopatiju (GH) karakteriziraju povišene transaminaze i hepatomegalija uzrokovana prekomjernim nakupljanjem glikogena u hepatocitima (11). Taj naziv prvi je put predložio Torbenson 2006. godine za opis stanja koje izolirano zahvaća jetru, bez drugih (ekstrahepatalnih) obilježja Mauriacovog sindroma (12).

Prava incidencija i prevalencija GH posebice u pedijatrijskoj populaciji su nepoznate jer u literaturi nalazimo opise pojedinačnih slučajeva ili serija slučajeva bolesnika s tim stanjem, a studije koje obuhvaćaju veći broj bolesnika temeljem kojih bismo mogli steći uvid u pojavnost GH u bolesnika sa ŠB1 su malobrojne i nedostatne. Studija koju su proveli Harman i sur. na odraslim pacijentima sa ŠB1 navodi prevalenciju GH od 14%. (13). Iako u ranijim opisima serija slučajeva nije primjećena spolna predilekcija (14), sistematskim pregledom literature Sherigar navodi podatak da je 62% svih pacijenata s GH bilo ženskog spola, a 38% muškog (11). GH se u pravilu javlja kod pacijenata čija je ŠB1 dulje vrijeme loše regulirana, jer se smatra da su dugotrajna hiperglikemija i hiperinzulinemija glavni preduvjeti za nakupljanje glikogena, no opisano je i nekoliko slučajeva pojave GH kod novootkrivenih pacijenata nakon terapijske primjene većih doza inzulina (15, 16).

Dijabetička ketoacidoza (DKA) može se smatrati pokazateljem loše glikemijske kontrole jer ju karakteriziraju značajna hiperglikemija i posljedična terapijska intervencija višim dozama inzulina, stoga kod pacijenata koji imaju češće epizode DKA možemo očekivati značajniji rizik pojave GH (17). Giordano i sur. navode podatak da se GH u gotovo 40% opisanih slučajeva javila u stanju DKA (18).

Kod pacijenata sa ŠB1 i lošom glikemijskom kontrolom prisutna su dva glavna čimbenika koji utječu na prekomjerno odlaganje glikogena u jetri: hiperglikemija i hiperinzulinemija (posljedično egzogenoj primjeni većih doza inzulina) (18, 19, 20, 21).

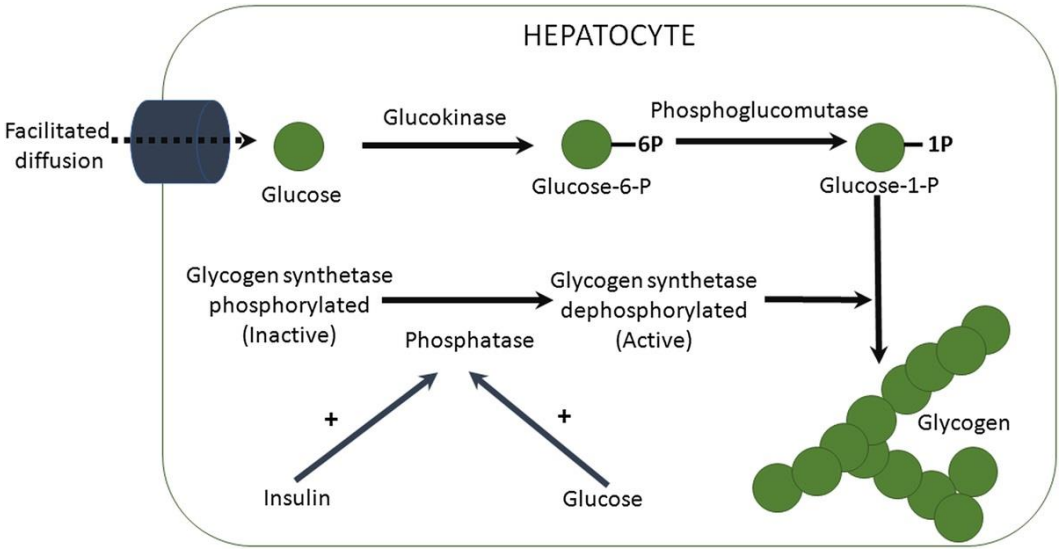
U stanju hiperglikemije glukoza olakšanom difuzijom tj. pasivno ulazi u hepatocite putem GLUT-2 transportera (transporter glukoze-2), neovisno o inzulinu. Enzim glukokinaza ireverzibilno fosforilira glukozu u glukoza-6-fosfat čime je onemogućeno njeno otpuštanje i ona ostaje zarobljena u

hepatocitima. Liječenje hiperglikemije visokim dozama inzulina potiče polimerizaciju zarobljene glukoze odnosno glukoza 6-fosfata u glikogen pomoću enzima glikogen sintetaze.

Enzim postoji u aktivnom defosforiliranom obliku i u neaktivnom fosforiliranom obliku. Enzim fosfataza potiče pretvorbu glikogen sintetaze iz neaktivnog u aktivni oblik, a glavni čimbenici koji utječu na koncentraciju i aktivnost fosfataze su povišene razine glukoze i inzulina (22).

Proizvodnja glikogena perzistira još neko vrijeme nakon što razina inzulina opada za vrijeme čega je inhibirana glikogenoliza (23).

Enzim koji katalizira prvi korak u razgradnji glikogena je glikogen fosforilaza kojeg aktivira fosforilaza kinaza u prisutnosti adrenalina i glukagona putem cAMP-a (ciklički adenozin monofosfat). Glukoza inaktivira fosforilaza kinazu.



Slika 1. Sinteza glikogena (preuzeto iz literaturnog navoda br. 61)

Čini se da su zapravo značajne fluktuacije glukoze u krvi odgovorne za nastanak GH, a posljedica su razvoja „začaranog kruga'' kojeg vidimo u pacijenata s lošom regulacijom ŠB1 (24). Hiperglikemija se javlja zbog neredovitog davanja inzulina, ona se potom pokušava izregulirati primjenom većih doza inzulina što nerijetko pacijente dovodi u stanje hipoglikemije te potrebe za uzimanjem više glukoze što združeno dovodi do nakupljanja glikogena u jetri (25).

Zašto se GH ne razvija kod svih već samo kod manjeg broja pacijenata sa ŠB1 i lošom glikemijskom kontrolom nije sasvim razjašnjeno, stoga su neki autori pokušali pronaći objašnjenje u mutacijama gena koji kodiraju proteine za regulaciju aktivnosti enzima koji sudjeluju u metabolizmu glikogena. Tako je MacDonald opisao adolescenta s Mauriacovim sindromom i mutacijom PHKG2 (katalitička podjedinica glikogen fosforilaza kinaze) koja dovodi do inhibicije enzimske aktivnosti fosfokinaza kompleksa što ometa glikogenolizu i dovodi do povećanja količine glikogena u hepatocitima (26). S obzirom da je i majka dječaka imala istu mutaciju, no bez ŠB1 i hepatomegalije zaključeno je da mutacija sama po sebi nije uzrokovala GH, već da je u kombinaciji s hiperglikemijom dovela do inhibicije glikogenolize i prekomjernog nakupljanja glikogena što je rezultiralo značajnom hepatomegalijom. Tomihira i sur. proučavali su gensku strukturu enzima glikogen fosforilaze te pokušali pronaći mutacije koje bi mogle uzrokovati nakupljanje glikogena u hepatocitima, no nisu utvrdili moguću gensku podlogu (27).

GH se klinički prezentira s bolovima u trbuhu, obično ispod desnog rebrenog luka, ponekad praćenih povraćanjem i lošim općim stanjem (28), iako pacijenti mogu biti i u potpunosti asimptomatski samo uz laboratorijske znakove jetrene lezije. Hepatomegalija je prisutna u više od 90% slučajeva, razvija se unutar nekoliko dana do tjedana, a primijećeno je relativno brzo smanjenje veličine jetre po stabilizaciji glikemije (11).

U nekoliko slučajeva opisana je i pojava ascitesa (12, 29, 30) uz urednu sintetsku funkciju jetre, za koju se smatra da je bila uzrokovana kompresijom sinusoida otečenim hepatocitima prepunjenih glikogenom.

Oštećenje jetre laboratorijski se očituje hepatocelularnim obrascem uz porast AST i ALT koje su najčešće oko 1,5-10xN (N-iznad gornje granice normale), no ponekad mogu dosezati i do 100xN oponašajući akutni hepatitis. Smatra se da je porast transaminaza uzrokovan „curenjem'' enzima iz oštećene membrane hepatocita, a ne smrću stanica, što potvrđuju i patohistološki nalazi biopsija jetre tih pacijenata u kojima nema znakova nekroze hepatocita (12).

Nekoliko studija opisalo je izraženiji porast AST-a u odnosu na ALT, uglavnom u odraslih pacijenata (17, 31, 32). Sintetska funkcija jetre je očuvana. Ponekad je u laboratorijskim nalazima prisutan miješani ili kolestatski obrazac uz povišene vrijednosti GGT i ALP (33, 34, 35, 36, 37).

Neki autori primjetili su značajan porast laktata u laboratorijskim nalazima pacijenata s GH i izvan epizode DKA (6, 38, 39, 40, 41, 42). Iako mehanizam nastanka nije sasvim jasan, smatra se da bi porast laktata mogao biti uzrokovan smanjenom glukoneogenezom i nedostatnom pretvorbom piruvata u glukozu.

U pojedinim slučajevima spominju se i prolazna povišenja amilaza i lipaza bez drugih kliničkih i slikovnih kriterija za pankreatitis (29), a kod nekih pacijenata primjećena su pozitivna ANA ili AGLM protutijela bez znakova sistemne bolesti ili histoloških karakteristika autoimunog hepatitisa (43, 44, 45, 46, 47, 48).

Osim laboratorijskih pretraga koje ukazuju na jetreno oštećenje u dijagnostici GH koristimo i slikovne metode. Ultrazvučni pregled (UZV) smatra se dobrim prvim korakom obzirom da je brz i neinvazivan. Njime možemo utvrditi veličinu jetre i prisutnost hepatomegalije, detektirati promjene u ehogenosti (hiperehogenost, hipoehogenost), no zbog nedovoljne specifičnosti same pretrage ne možemo razlikovati jesu li te promjene uzrokovane nakupljanjem glikogena ili masti što predstavlja glavnu diferencijalno dijagnostičku dvojbu (49). Nekoliko grupa autora predložilo je druge slikovne metode poput CT-a i MR-a kao potencijalne neinvazivne slikovne pretrage kojima bi se moglo razlikovati GH od NAFLD-a.

Upotrebom CT-a jedan dio istraživača (50, 51, 52, 53) primijetio je povećanu gustoću jetre kao posljedicu nakupljanja glikogena, a smanjenu gustoću u pacijenata s masnom jetrom, dok su drugi

pronašli smanjenu gustoću jetre u pacijenata s nakupljanjem glikogena (16); slikovne pretrage potvrđene su patohistološkim nalazom. Zbog toga se doima da je osjetljivost CT-a ograničena u detektiranju nakupljanja glikogena (54). Također CT svakako nije slikovna metoda izbora u djece i adolescenata zbog štetnosti ionizirajućeg zračenja.

Murata i sur. prvi su predložili upotrebu MR-a u slikovnoj dijagnostici GH, uz tvrdnju da kod pacijenata s GH nema razlike u intenzitetu signala u gradijentnim sekvencama snimanja u fazi i izvan faze (izointenzno u gradijentnim sekvencama snimanja u fazi i izvan faze) (16), dok jetra u NAFLD-u pokazuje značajnu razliku intenziteta signala u istim sekvencama snimanja (nizak intenzitet u sekvencama snimanja izvan faze), što je utvrđeno i u nekim ranijim istraživanjima koji uspoređuju slikovne nalaze kod pacijenata s masnom jetrom na MR-u i PHD nalaz bioptata jetre sa odličnom korelacijom (55).

U još nekoliko uglavnom pojedinačnih slučajeva opisana je upotreba MR-a kao dopuna dijagnostici GH, hepatomegalija je bila uniforman nalaz, a neki autori su opisali i nepostojanje razlike u signalu u gradijentnim sekvencama snimanja u fazi i izvan faze snimanja. U većini tih slučajeva bili su prikazani odrasli pacijenti (56, 57, 58), tek u par djeca (59, 60).

Glushko i sur. opisali su slučaj fokalnog nakupljanja glikogena u jetri kod 19-godišnjeg mladića s loše reguliranom ŠB1 što je prvi takav slučaj koji se spominje u literaturi (61). Promjenu su prikazali s više slikovnih metoda (MR, CT) uz histološku potvrdu, a interesantno je da se uz poboljšanje glikemijske kontrole lezija povukla, a zatim ponovo javila tijekom pogoršanja osnovne bolesti što bi govorilo u prilog reverzibilnosti, ali i mogućem recidivu GH uz lošu metaboličku kontrolu.

Prilikom dijagnostike GH potrebno je svakako isključiti postojanje virusnih, autoimunih i drugih mogućih uzroka povišenih transaminaza (nedostatak alfa 1 antitripsina, Wilsonova bolest, nasljedna hemokromatoza, celijakija).

Zlatni standard za dijagnosticiranje GH je biopsija jetre kojom se prikazuju karakteristične morfološke promjene: 1) svijetli, balonirani hepatociti zbog obilnog nakupljanja glikogena, 2) nepostojanje ili vrlo blaga steatoza, 3) izostanak upale i nekroze, 4) uredna arhitektura hepatocita bez

značajne fibroze (12, 28). Nakupine glikogena najbolje se prikazuju PAS (Periodic acid-Schiff) bojanjem, a nakon dodatka enzima dijastaze dolazi do razgradnje glikogena što ostavlja karakterističan izgled praznih stanica („ghost cells'') (12, 42, 62).

Biopsija jetre jedina je pretraga kojom sa sigurnošću možemo isključiti glavnu diferencijalno dijagnostičku dilemu- NAFLD odnosno NASH što je bitno uzevši u obzir drugačiji klinički tijek odnosno dugoročnu prognozu tih stanja.

Uočeno je da u većine bolesnika već nakon nekoliko tjedana dobre metaboličke kontrole ŠB1 nestaju klinički simptomi te dolazi do normalizacije laboratorijskih nalaza. Neki autori spominju razdoblje od 2-14 tjedana (24, 30, 63), iako drugi navode da je potrebno duže razdoblje, od barem 6 mjeseci, za rezoluciju hepatomegalije (22).

1.2.3. Nealkoholna steatoza jetre / steatohepatitis

NAFLD (nealkoholna steatoza jetre) uključuje spektar jetrenih bolesti, u odsutstvu konzumiranja alkohola, čiji raspon seže od obične steatoze (nakupljanje masti u>5% hepatocita) prema steatohepatitisu do fibroze i konačno ciroze. NAFL (nealkoholna masna jetra) označava nakupljanje triglicerida u jetri odnosno prisutnost steatoze (makrovezikularne) bez patohistološki dokazanog oštećenja hepatocita i bez znakova fibroze, dok je NASH (nealkoholni steatohepatitis) karakteriziran steatozom i prisutnošću upale te oštećenjem hepatocita s fibrozom ili bez nje, uz značajan rizik progresije prema cirozi. NAFLD i NASH prije svega nalazimo kod pretile djece i adolescenata te ga smatramo jetrenom manifestacijom metaboličkog sindroma. NAFLD je jedan od najčešćih uzroka kronične jetrene bolesti kod djece i odraslih usko vezan za porast incidencije pretilosti koju pratimo zadnjih par desetljeća. Teško je definirati pravu prevalenciju NAFLD-a u djece obzirom da su za postavljanje dijagnoze različite studije koristile različite uglavnom neinvazivne dijagnostičke metode (klinički pregled, ITM, ultrazvuk jetre, vrijednosti transaminaza ili kombinaciju navedenih), dok se jedinom sasvim pouzdanom pretragom još uvijek smatra biopsija jetre koja nije pogodna za velike populacijske studije obzirom na invazivnost i visok trošak. Smatra se da je prevalencija NAFLD-a

oko 10% u općoj pedijatrijskoj populaciji, a doseže i do 70% u pretile djece i djece s metaboličkim sindromom (64). Primijećeno je i da je NAFLD češći u dječaka što može biti posljedica utjecaja spolnih hormona.

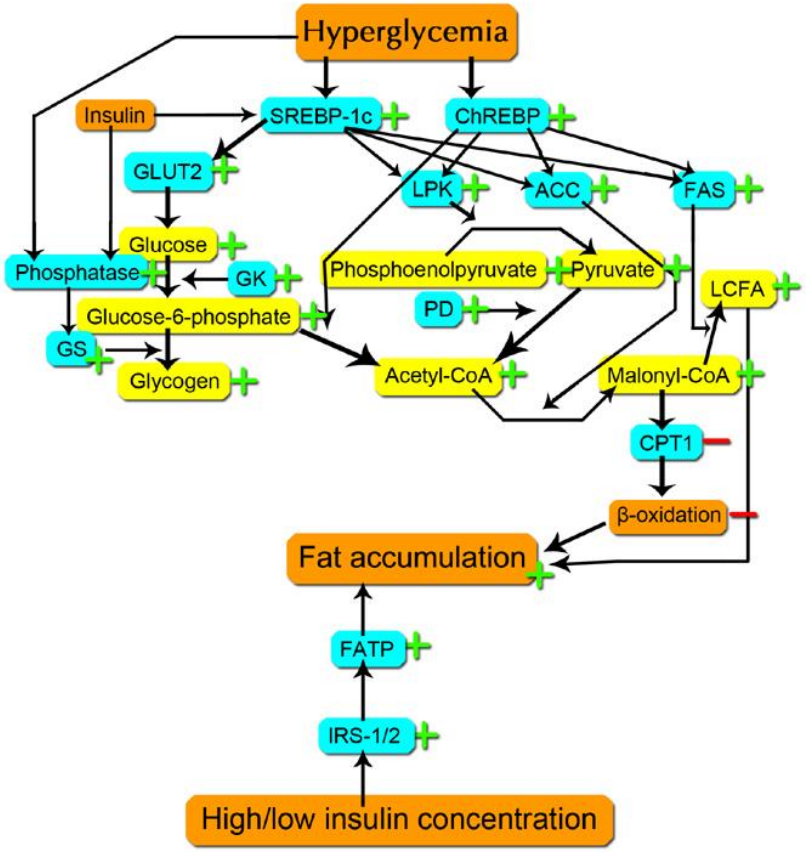
Patofiziologija NAFLD-a/NASH-a objašnjava se hipotezom „višestrukih udaraca“. Prvim udarcem smatraju se inzulinska rezistencija i poremećen metabolizam lipida. Hiperinzulinemija uzrokovana inzulinskom rezistencijom rezultira steatozom jer stimulira lipogenezu, koči oksidaciju slobodnih masnih kiselina, smanjuje jetrenu sekreciju VLDL-a (lipoprotein vrlo niske gustoće) te povećava ponudu slobodnih masnih kiselina zbog povećane lipolize u masnom tkivu. Nakon razvoja steatoze, jetra postaje osjetljivija za „druge udarce“ koji uključuju djelovanje bakterijskih toksina iz crijeva, neravnotežu adipocitokina, disfunkciju mitohondrija, oksidativna oštećenja, poremećenu apoptozu hepatocita, otpuštanje proupalnih medijatora iz oštećenih organela i aktivaciju Kupfferovih stanica. Ovi brojni čimbenici združenim djelovanjem mogu potaknuti upalu, apoptozu i fibrozu što konačno dovodi do progresivne jetrene bolesti (65). Osim okolišnih faktora, koji uzrokuju pretilost i pogoduju razvoju inzulinske rezistencije, poput prehrane bogate zasićenim mastima i šećerima (posebice fruktoze i saharoze) te sjedilačkog načina života, smatra se da i polimorfizmi gena koji su uključeni u metabolizam lipida, regulaciju inzulina i glukoze, oksidativni stres i proces fibrogeneze značajno utječu na patogenezu NAFLD-a.

Tako je utvrđena povezanost polimorfizma I148M za protein uključen u metabolizam lipida PNPLA3 (Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) sa stupnjem steatoze, povišenim jetrenim enzimima i utjecajem na progresiju stupnja histološkog oštećenja u NASH-u, odnosno progresiju jetrene bolesti. Polimorfizmi SOD2 (Superoxide dismutase 2) proteina odgovornog za antioksidativnu aktivnost mitohondrija, KLF6 (Kruppel Like Factor 6) proteina uključenog u regulaciju fibrogenetskog procesa u zvjezdastim (Ito) stanicama te IRS-1 (Insulin receptor substrate 1) također su povezani sa stupnjem oštećenja i progresije steatohepatitisa u fibrozu (64).

Malobrojne su studije o NAFLD-u kod djece sa ŠB1, spominje se prevalencija oko 10%.

U odraslih pacijenata koji boluju od ŠB2 prevalencija NAFLD-a iznosi i do 75%, dok u pacijenata sa ŠB1 30-40% (66).

Pacijenti sa ŠB1 i lošom glikemijskom kontrolom često imaju povišene trigliceride i LDL (lipoprotein niske gustoće). Međutim čak i kod dobro reguliranih pacijenata primjećene su kvalitativne promjene lipoproteina poput povećanog omjera kolesterol-trigliceridi u VLDL česticama, povećana količina triglicerida u HDL (lipoprotein visoke gustoće) i LDL česticama, povećana oksidacija LDL-a itd. Kvalitativne promjene lipoproteina utječu na njihovu funkciju te se smatra da su one odgovorne za steatozu u ŠB1. Mišljenje je da se pojava steatoze u ŠB1 može objasniti sljedećim: 1) atipičnim omjerom lipoproteina i njihovom izmijenjenom funkcijom koji bi mogli biti odgovorni za nedovoljnu sekreciju triglicerida iz jetre putem VLDL-a, 2) hiperglikemijom koja potiče transkripcijske faktore odgovorne za metaboličke funkcije jetri kao što su ChREBP (Carbohydrate Responsive Element-BindingProtein) i SREBP-1c (Sterol Regulatory Element-BindingProtein 1c) te na taj način promovira lipogenezu, te 3) steatoza se razvija i u stanjima hiperglikemije kada glukoza neovisno o inzulinu ulazi u jetru putem GLUT-2 transportera te se višak šećera pretvara u mast (67).



Slika 2. Pretpostavljeni mehanizam unutarstaničnih procesa koji dovode do steatoze jetre u ŠB1 (preuzeto iz literaturnog navoda br. 67)

Kratice: SREBP-1c: sterol regulatory element-binding protein 1c, ChREBP: carbohydrate responsive element-binding protein, GLUT2: transporter glukoze-2, LPK: jetrena piruvat kinaza, ACC: acetil-CoA karboksilaza, FAS: sintetaza masne kiseline, GK: glukokinaza, PD: piruvat dehidrogenaza, GS: glikogen sintetaza, CPT1: karnitin palmitoil transferaza 1, FATP: transportni protein masih kiselina, IRS: supstrat inzulinskog receptora, LCFA: dugolančane masne kiseline

U bolesnika s NAFLD-om prisutne su povišene transaminaze, prekomjerna tjelesna masa i hiperlipidemija. Klinički se očituje napuhnutošću, nejasnim bolovima u trbuhu (obično ispod desnog rebrenog luka), a gotovo 70% bolesnika je asimptomatsko. Njih obično otkrijemo slučajnim nalazom hepatomegalije i/ili blago povišenih jetrenih enzima.

Pri sumnji na NAFLD potrebno je kombinirati laboratorijske pretrage jetrenih enzima (AST, ALT, GGT, ALP), lipidograma (uk.kolesterol, trigliceride, LDL, HDL) te uključiti antropometrijske parametre poput ITM i opsega struka koji je dobar pokazatelj visceralne debljine. Najčešće su povišeni AST i ALT, obično ne više od 3xN (68), a njihova vrijednost je obično viša u pacijenata s NASH-om nego kod onih s NAFLD-om (69).

Budući da do masne infiltracije mogu dovesti i brojne druge jetrene bolesti, prije postavljanja dijagnoze NAFLD-a potrebno je isključiti infektivne, metaboličke i autoimune bolesti jetre, te oštećenje jetre lijekovima.

Od slikovnih metoda ultrazvuk je prva metoda probira asimptomatskih pacijenata s povišenim transaminazama za koje sumnjamo da imaju NAFLD, kao i onih s klinički utvrđenom hepatomegalijom uz uredne nalaze transaminaza. Ultrazvučnom pretragom vidi se hiperehogena jetra koja je često povećana. Ultrazvuk nije dovoljno osjetljiv u detekciji blage do umjerene steatoze. CT je precizan u semikvantitativnoj dijagnozi makrovezikularne steatoze ukoliko je ona veća od 30% (68), no obzirom na štetne učinke ionizirajućeg zračenja nije dijagnostička opcija kod djece.

Od ostalih neinvazivnih metoda MR ima najveću osjetljivost i specifičnost u otkrivanju stupnja steatoze (osjetljivost 95,8% za otkrivanje histološki potvrđene steatoze >5%, specifičnost 100%), bez rizika od zračenja (55).

Glavno ograničenje svih slikovnih metoda je nemogućnost razlikovanja NAFLD od NASH-a (68). Definitivni korak u postavljanju dijagnoze je biopsija jetre kojom nalazimo steatozu, balonsku degeneraciju, upalu i fibrozu jetre različitog stupnja (70).

Klinički je gotovo nemoguće razlikovati pacijente s GH i NAFLD/NASH-om obzirom da se gotovo jednako prezentiraju (bolovi u trbuhu, hepatomegalija, povišene transaminaze), međutim većina pacijenata s NAFLD/NASH-om ima prekomjernu tjelesnu težinu dok oni s GH obično imaju normalan ITM. Važno je prepoznati i razlikovati bolesnike s GH i NASH-om obzirom da NASH ima potencijal prelaska u cirozu u 20% slučajeva (71) za razliku od GH za koju se danas smatra da je

stanje koje uz dobru metaboličku kontrolu prolazi bez posljedičnih oštećenja jetre (12, 25, 72). Dosad nije opisan niti jedan slučaj GH koji je doveo ciroze ili akutne jetrene insuficijencije.

Glikogenska hepatopatija i NAFLD/NASH kao jetrene komplikacije bolesnika sa ŠB1 u literaturi su opisane tek u pojedinačnim slučajevima (23, 25, 50, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81) stoga su njihova incidencija i prevalencija još nedovoljno poznate. Većina autora se slaže da se radi o stanjima koja nisu u dovoljnoj mjeri dijagnosticirana jer nisu ni prepoznata (12, 56). Svi naglašavaju važnost aktivnog traganja za jetrenim komplikacijama u tih bolesnika.

1.3. Pridružene autoimune bolesti

Poznato je da je uz ŠB1 povećana učestalost drugih autoimunih bolesti kao što su celijakija, autoimuni tiroiditis, Addisonova bolest i autoimuni poliglandularni sindrom 1 i 2.

Učestalost celijakije u pacijenata sa ŠB1 iznosi 1,6-10%. Obzirom da je gotovo 85% djece s pozitivnim protutijelima asimptomatsko (1), preporuča se aktivni probir koji uključuje određivanje titra protutijela na tkivnu transglutaminazu (anti tTg IgA) te razinu ukupnog IgA. Ukoliko su protutijela opetovano pozitivna potrebno je učiniti ezofagogastroduodenoskopiju radi uzimanja uzoraka tankog crijeva i patohistološke analize te kad je postavljena dijagnoza celijakije doživotno provoditi strogu bezglutensku dijetu.

Pozitivna anti-tiroidna protutijela (anti TG i anti TPO) zabilježena su u 11,4% pacijenata mlađih od 12 godina te u 22,6% pacijenata u dobi od 12-18 godina (1). 3-8% pacijenata ima poremećenu funkciju štitnjače uz povišene vrijednosti TSH, te subkliničku ili simptomatsku hipotireozu.

1.4. Ograničena pokretljivost zglobova

Ograničena pokretljivost zglobova karakterizirana je pojavom fleksijskih kontraktura primarno malih zglobova šaka (proksimalni i distalni interfalangealni) i stopala, no ponekad može progredirati te zahvatiti i druge veće zglobove (lakat, koljeno, rame, zglobove kralješnice).

Česta je komplikacija ŠB1, javlja se u 8% do 58% pacijenata, a većina studija navodi prevalenciju 30% do 40% (82, 83). U početku je najčešće asimptomatska, no s vremenom pacijenti primjećuju oslabljenu snagu hvata i smanjenu sposobnost izvođenja finih pokreta uz osjećaj ukočenosti i nespretnosti. Smatra se da je povezana s lošom metaboličkom kontrolom kao i s povećanim rizikom za pojavu retinopatije i nefropatije, odnosno da je rani pokazatelj ovih komplikacija (84, 85).

Promjene nastaju kao posljedica složene interakcije vaskularne ishemije i promjena u strukturi kolagena. Neenzimatska glikozilacija kolagena posljedica je dugotrajne hiperglikemije, a rezultira abnormalno umreženim kolagenima koji su vrlo otporni na mehaničku i enzimsku razgradnju i taj se kolagen nakuplja u vezivnom tkivu pacijenata sa ŠB1. Glikozilirani kolagen može vezati i druge neglikozilirane proteine (npr. albumin, imunoglobuline, koagulacijske proteine) i doprinijeti povećanom nakupljanju u ekstracelularnom matriksu.

Klinička procjena ograničene pokretljivosti zglobova pomoću jednostavnih testova prema Grgiću i Rosenbloomu (82, 86) trebala bi biti dio rutinskog pregleda pacijenata sa ŠB1, a pozitivan test bi trebao uputiti liječnike na moguće postojanje mikrovaskularnih ili makrovaskularnih komplikacija.

2. HIPOTEZA

Bolesnici s loše reguliranom ŠB1 neovisno o dužini trajanja bolesti razvijaju jetrene komplikacije.

3. CILJEVI

OPĆI CILJ:

U populaciji djece koja boluju od ŠB1 otkriti one s manifestnom ili latentnom jetrenom bolešću.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Usporediti pojavnost jetrenih komplikacija obzirom na stupanj regulacije i dužinu trajanja osnovne bolesti.

2. Utvrditi o kojim se jetrenim komplikacijama radi (kronični hepatitis, glikogenska hepatopatija, nealkoholni steatohepatitis).

3. Ispitati povezanost kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 1 s jetrenim komplikacijama.

4. Odrediti specifičnost i osjetljivost MR u dijagnozi glikogenske hepatopatije i nealkoholne steatoze u usporedbi s nalazom biopsije jetre.

4. ISPITANICI I METODE

Provedena je longitudinalna presječna (eng. cross-sectional) studija u kojoj smo analizirali anamnestičke, kliničke i laboratorijske podatke te slikovne, a u nekih i patohistološke karakteristike jetrenog tkiva u bolesnika sa ŠB1.

4.1. Ispitanici

U studiju smo uključili 154 djece i adolescenata (77 ženskog i 77 muškog spola) u dobi od 1-25 godina koji boluju od ŠB 1 najkraće godinu dana.

Svi ispitanici bili su hospitalizirani ili ambulantno praćeni u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb.

Dijagnostička obrada učinjena je u Zavodima za endokrinologiju i dijabetes te gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za pedijatriju u razdoblju od 1.svibnja 2014. do 30. svibnja 2020.

Isključni kriteriji za uvrštavanje u istraživanje bili su sljedeći:

- djeca i adolescenti koji boluju od ŠB1 kraće od godinu dana
- djeca i adolescenti sa ŠB1 i nekom od ranije poznatom jetrenom bolešću
- bolesnici koji uz ŠB1 imaju neku drugu pridruženu bolest radi koje uzimaju hepatotoksične lijekove.

Prije uključenja u studiju svaki ispitanik (ili skrbnik, u slučaju maloljetnih ispitanika) potpisao je informirani pristanak o sudjelovanju u istraživanju.

Studija je odobrena od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičkog povjerenstva KBC Zagreb.

4.2. Metode istraživanja

U svih bolesnika prikupljeni su anamnestički podaci, podaci iz medicinske dokumentacije, te je izvršen klinički pregled. U sklopu redovite godišnje kontrole pacijenata s ŠB1 rutinski se rade sljedeći laboratorijski nalazi iz uzorka periferne vene: AST, ALT, GGT, ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL, LDL, HbA1c, TSH, fT4, anti TPO, anti Tg, IgA, IgM, IgG, anti tTg.

Za procjenu postojanja bubrežnih komplikacija uzeta su 2 uzorka 24 satnog urina radi kvantifikacije albuminurije. Radi procjene postojanja očnih komplikacija učinjen je pregled oftalmologa - biomikroskopski i pregled očne pozadine.

Ispitanicima kojima su pronađena odstupanja u nalazima jetrenih enzima učinjene su daljnje laboratorijske pretrage u svrhu otkrivanja stanja jetrene funkcije te utvrđivanja etiologije navedenog stanja: PV, APTV, INR, fibrinogen, albumin, ceruloplazmin, bakar u serumu i 24h urinu, željezo, feritin, indeks saturacije transferina, alfa-1 antitripsin, tkivna nespecifična protutijela (AGLM, LKM-1, SLA/LP) i serologija na najčešće hepatotropne viruse- HAV, HBV, HCV, EBV, CMV).

Svim ispitanicima učinjen je UZV abdomena u kontroliranim uvjetima.

Ispitanicima kojima smo temeljem laboratorijskih nalaza povišenih transaminaza i UZV pregleda utvrdili postojanje jetrene lezije učinjen je MR jetre kao dodatna slikovna metoda procjene jetrenog oštećenja.

Ispitanicima kojima smo kliničkim, laboratorijskim i slikovnim pretragama (UZV i MR) verificirali karakteristične promjene jetrenog parenhima učinjena je perkutana biopsija jetre.

Sve navedene laboratorijske pretrage i postupci dio su uobičajene obrade bolesnika sa sumnjom na jetrenu bolest.

Bolesnike smo pratili tijekom godine dana.

4.2.1. Anamnestički podaci i klinički pregled

U bolesnika sa ŠB1 podaci za analizu prikupljeni su osobnim strukturiranim intervjuom prilikom bolničkog liječenja i/ili ambulantnih pregleda, kao i iz postojeće medicinske dokumentacije (povijesti bolesti). Prikupljeni su sljedeći podaci: dob i spol bolesnika, duljina trajanja ŠB1, index tjelesne mase (ITM), broj ketoacidoza u promatranom razdoblju, postojanje kroničnih komplikacija i pridruženih autoimunih bolesti, terapija koju bolesnici primjenjuju (inzulinska pumpa ili intenzivirana terapija inzulinskim analozima). Patološki indeks tjelesne mase definiran je kao >25 kg/m2. Kliničkim pregledom koji je obavio uvijek isti ispitivač palpacijom abdomena procijenjeno je postojanje

hepatomegalije te je ista definirana palpiranjem jetre ispod donjeg ruba desnog rebrenog luka u mediklavikularnoj liniji uz procjenu veličine izražene u centimetrima.

Tijekom pregleda učinjen je i test ograničene pokretljivosti malih zglobova šaka (prema Grgiću i Rosenbloomu, engl. „prayer sign") (82, 86) koji je definiran kao pozitivan ukoliko pacijent ne može u potpunosti postići kontakt cjelokupne površine suprotnog dlana kada su dlanovi čvrsto pritisnuti jedan prema drugome (ruke su u položaju kao za vrijeme molitve), a označava prisutnost fleksornih kontraktura malih zglobova šake.

4.2.2. Laboratorijski testovi

Svim ispitanicima su iz uzoraka periferne krvi u dva navrata određene koncentracije jetrenih enzima (AST, ALT, GGT) radi probira podliježeće jetrene bolesti.

Vrijednosti jetrenih enzima definirane su kao povišene ukoliko su bile iznad gornje granice referentnih vrijednosti za spol i dob. Vrijednosti enzima uspoređene su s referentnim vrijednostima prema spolu i dobi, te su za svakog ispitanika klasificirane kao normalne ili povišene.

Učinjena je analiza i izračunavanje prevalencije povišenih vrijednosti jetrenih enzima, usporedba prevalencije povišenih vrijednosti među pojedinim enzimima, analiza prema stupnju regulacije ŠB1 te povezanosti povišenih jetrenih enzima s prisutnosti drugih kroničnih komplikacija ŠB1.

Analizirali smo povezanost povišenih jetrenih enzima i slikovnih metoda prikaza jetre (ultrazvuk).

Koncentracije masnoća u krvi (ukupni kolesterol, trigliceridi, HDL, LDL), određene su u dva navrata, standardnim postupkom nakon 12 satnog gladovanja, a vrijednosti su definirane kao povišene ukoliko su bile iznad gornje granice referentnih vrijednosti za spol i dob. Učinjena je analiza i izračunavanje prevalencije povišenih vrijednosti masnoća u krvi, usporedba prevalencije povišenih vrijednosti među pojedinim lipidima, analiza prema stupnju regulacije ŠB1 te povezanosti povišenih vrijednosti masnoća s prisutnosti drugih kroničnih komplikacija ŠB1. Analizirali smo povezanost povišenih vrijednosti masnoća u krvi i slikovnih metoda prikaza jetre (ultrazvuk). Za probir na postojanje autoimune bolesti štitnjače učinjeni su TSH, fT4, anti TPO, anti Tg.

Probir na celijakiju učinjen je prema važećim smjernicama (87) te su mjerene vrijednosti ukupnog IgA i anti tTg, a kod pacijenata sa selektivnim manjkom IgA učinjen je DGP IgG.

Svim ispitanicima izmjerene su dvije vrijednosti HbA1c u promatranom razdoblju.

Prema vrijednostima HbA1c određen je stupanj glikemijske kontrole ŠB1, te su vrijednosti ≥ 7,51% karakterizirane kao loša regulacija.

Prema stupnju glikemijske kontrole pacijenti su podijeljeni u 4 skupine:

Stalno dobro regulirani- u oba mjerenja HbA1c ≤ 7,50 %

Pogoršanje nakon 12 mjeseci- prva izmjerena vrijednost HbA1c ≤ 7,50 %, a druga ≥ 7,51%

Stalno loše regulirani- u oba mjerenja HbA1c ≥ 7,51%

Poboljšanje nakon 12 mjeseci- prva izmjerena vrijednost HbA1c ≥ 7,51 %, a druga ≤ 7,50 %

Sve hematološke i biokemijske analize čiji su rezultati korišteni u studiji učinjene su u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku, Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja i Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb i Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Gornje granice referentnih vrijednosti pojedinih jetrenih biokemijskih testova prema dobi i spolu

AST (U/L): Referentni interval :

muški, ženski	0-2 g.	26 - 75
muški, ženski	3-7 g.	24 - 49
muški, ženski	8-12 g.	14 - 39
muški	13-18 g.	11 - 38
ženski	13-18 g.	14 - 32
muški	≥20 g.	11 - 38
ženski	≥20 g.	8 - 30

ALT (U/L): Referentni interval:

muški, ženski	0-2 g.	11 - 46
muški, ženski	3-7 g.	9 - 20
muški, ženski	8-12 g.	11 - 37
muški	13-18 g.	10 - 33
ženski	13-18 g.	10 - 29
muški	≥ 20 g.	12 - 48
ženski	≥20 g.	10 - 36

GGT (U/L): Referentni interval:

djeca	0-3 mj.	15-132
	3-12 mj.	1-39
	1-7 g.	4-22
	8-19 g.	10-27
odrasli	muškarci : 11-55	
	žene : 9-35	

Kolesterol (mmol/L): Preporučene vrijednosti:

muški, ženski	djeca	< 4,7
muški, ženski	odrasli	< 5,0

HDL (mmol/L): Preporučene vrijednosti:

muški	odrasli	> 1,00
ženski	odrasli	> 1,20

LDL (mmol/L): Preporučene vrijednosti

	muški, ženski	odrasli	<3,0

Trigliceridi (mmol/L): Preporučene vrijednosti

	muški, ženski	odrasli	< 1,70

Manifestna jetrena bolest definirana kao povišena vrijednost aminotransferaza u barem jednom mjerenju uz patološki ili uredan ultrazvučni nalaz.

Perzistentno manifestna jetrena bolest definirana je kao patološke vrijednosti aminotransferaza u oba mjerenja.

Latentna jetrena bolest definirana je kao patološki nalaz UZV uz uredan nalaz aminotransferaza.

4.2.3. Slikovne pretrage

Ultrazvuk abdomena

Ultrazvučni pregled vršen je na jednom UZV aparatu- Acuson X600, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Njemačka , istom konveksnom ultrazvučnom sondom CH5-2, (2.5-5.0 MhZ) i provodio ga je uvijek isti ispitivač koji nije imao uvid u ispitanikove osobne podatke niti njegov zdravstveni karton.

Ultrazvučnim pregledom procjenjivali smo sljedeće:

Jetra: veličina, ehogenost, prisutnost fokalnih lezija, izgled i veličinu intrahepatalnih žučnih vodova

Žučni mjehur: veličina, debljina stijenke, ispunjenost sadržajem

Portalna i hepatalne vene: širina, prohodnost

Slezena: veličina, ehogenost, prisutnost fokalnih lezija

Bubrezi i mokraćni mjehur: veličina, prisutnost anomalija kanalnog sustava

Prisutnost slobodne tekućine u abdomenu

Kraniokaudalnu veličinu jetre mjerili smo u srednjoj klavikularnoj liniji te analizirali u odnosu na normalnu veličinu za dob (88).

Ehogenost smo definirali kao normalnu (uredan nalaz), hipoehogenu te hiperehogenu u odnosu na normalni parenhim.

Magnetska rezonanca (MR) abdomena

Pretraga je učinjena na uređaju 1.5 T magnet (Magnetom Avanto, Siemens Medical Systems, Erlangen, Njemačka). Korištene su sljedeće tehnike snimanja : aksijalni i koronalni presjeci u T2 mjerenoj slici (T2WI), gradijentne sekvence snimanja u fazi i izvan faze u aksijalnim presjecima (engl. in phase/out of phase), T2 mjerena slika sa supresijom masti u aksijalnim presjecima (T2FS) i Dixon tehnika snimanja.

Pretraga je učinjena u onih ispitanika kojima smo temeljem laboratorijskih nalaza i UZV pregleda utvrdili postojanje jetrene lezije.

Nalaze MR očitavao je jedan ispitivač koji nije imao uvid u ispitanikove osobne podatke niti njegov zdravstveni karton.

4.2.4. Biopsija jetre

Perkutana biopsija jetre učinjena je Menghinijevom tehnikom uz prethodni prikaz ultrazvukom, u prisvjesnoj sedaciji uz primjenu lokalnog anestetika oko mjesta uboda. Riječ je o uobičajenom postupku u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod etiološki nerazjašnjene bolesti jetre. Biopsija jetre predstavlja jedinu pouzdanu metodu razlučivanja između GH, NAFLD-a i NASH-a. Preparate je analizirao isti patolog, a procjenjivana su sljedeća patohistološka obilježja:

prisutnost i postotak steatoze, baloniranost hepatocita, lobularna i portalna upala, Malloryev hijalin, acidofilna (apoptotična) tjelešca, glikogenizirane jezgre, nakupljanje željeza, te perisinusoidalna, portalna i premoštavajuća fibroza. Učinjeno je i PAS bojanje uz primjenu enzima dijastaze.

4.3. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora Microsoft Office Excel. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone, a razlike između nezavisnih skupina su analizirane Mann-Whitney U testom, odnosno Kruskal-Wallisovim testom s post-hoc Mann-Whitney U testom kada su analizirane razlike između skupina. U post-hoc testiranje uzimale su se samo prethodno značajne vrijednosti dobivene Kruskal-Wallisovim testom. Razlike u kategorijskim kliničkim karakteristikama između ispitivanih skupina (regulacija ŠB1) analizirane su Fisher-Freeman-Haltonovim testom. Razlike u dinamici pojedinih vrijednosti (razlika na početku i nakon 12 mjeseci) analizirana je Wilcoxonovim testom za svaku ispitivanu skupinu. Izračunati su specifičnost i osjetljivost MR te ostali dijagnostički pokazatelji (pozitivna i negativna prediktivna vrijednost, preciznost mjerenja, površina ispod ROC krivulje (AUC) u dijagnozi GH i NAFLD-a u usporedbi s nalazom biopsije jetre. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se koristila licencirana programska podrška MedCalc Statistical Software version 19.4.0 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2020).

5. REZULTATI

Provedeno je ispitivanje kliničkih, laboratorijskih i slikovnih karakteristika pacijenata temeljem kojih smo tražili znakove jetrene bolesti.

5.1. Deskriptivne karakteristike pacijenta

U razdoblju od 1. svibnja 2014. do 30. svibnja 2020. ukupno je pregledano 154 bolesnika (77 ženskog i 77 muškog spola), u dobi od 2 do 20 godina (medijan 15 godina). Prosječna dob bila je 14,2 godine. Prosječna dužina trajanja ŠB1 bila je 7,7 ± 4,14 godina (medijan 7 godina), a raspon trajanja bolesti od 1 do 18 godina.

Patološki indeks tjelesne mase imalo je ukupno 17 pacijenata (11,0%), od toga 7 muških (41,2%) i 10 ženskih (58,8%).

Na intenziviranoj terapiji inzulinskim analozima bilo je 121 (78,6%) od 154 pacijenata, a 33 je primalo inzulin putem pumpe.

U 15 (9,7%) od 154 pacijenata kliničkim pregledom smo detektirali hepatomegaliju.

5.1.1. Glikemijska regulacija

Raspodjela pacijenata prema kriteriju regulacije bolesti u promatranom razdoblju bila je sljedeća:

U skupini stalno dobro reguliranih bilo je ukupno 23 pacijenta (14,9%), od toga 10 muškog i 13 ženskog spola.

U skupini onih s pogoršanom metaboličkom kontrolom bilo je ukupno 12 pacijenata (7,8%), 8 muškog i 4 ženskog spola.

U skupini onih s poboljšanom metaboličkom kontrolom bilo je 10 pacijenata (6,5%), 2 muškog i 8 ženskog spola.

U skupini pacijenata koji su cijelo vrijeme praćenja imali lošu glikemijsku regulaciju bilo ih je ukupno 109 (70,8%), 57 muškog i 52 ženskog spola.

Tablica 1. Opisna statistika skupina razvrstanih po obrascu glikemičke regulacije s obzirom na dob, duljinu trajanja ŠB1, ITM i bazalnu dozu inzulina

HbA1c skupine		N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Dob (godine)	Stalno dobro regulirani	23	2,00	18,00	11,00	13,00	16,00
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	7,00	18,00	10,25	14,50	17,00
	Stalno loše regulirani	109	4,00	20,00	12,00	15,00	16,00
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	11,00	20,00	14,00	16,00	18,00
Duljina trajanja ŠB1(godine)	Stalno dobro regulirani	23	1,00	12,00	5,00	7,00	10,00
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	1,00	13,00	2,25	5,50	10,75
	Stalno loše regulirani	109	1,00	17,00	4,00	7,00	11,00
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	5,00	18,00	8,25	12,00	12,50
ITM (kg/m2)	Stalno dobro regulirani	23	15,60	26,00	17,30	19,60	22,30
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	14,80	27,50	15,88	18,75	21,10
	Stalno loše regulirani	109	13,40	35,60	17,90	20,30	23,30
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	17,40	23,60	19,18	21,15	23,23
Bazalna doza inzulina (i.j/kg/dan)	Stalno dobro regulirani	14	0,37	0,70	0,39	0,43	0,52
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	9	0,17	0,73	0,22	0,31	0,52
	Stalno loše regulirani	89	0,14	1,05	0,33	0,44	0,55
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	7	0,11	0,81	0,31	0,48	0,57

Tablica 2. Rezultati Kruskal-Wallisovog testa (razlike između ispitivanih skupina u varijablama prikazanim u Tablici 1)

	Kruskal-Wallis H	df	P
Dob (godine)	4,703	3	0,195
Duljina trajanja ŠB1	6,672	3	0,083
ITM (kg/m2)	2,376	3	0,498
Bazalna doza inzulina (i.j/kg/dan)	2,383	3	0,497

Bolesnici su razvrstani u skupine prema obrascu glikemijske regulacije i deskriptivno prikazani u Tablici 1. s obzirom na dob, duljinu trajanja ŠB1, ITM i bazalnu dozu inzulina. Razlika između skupina prikazana je u Tablici 2. iz koje je razvidno da između njih nije bilo značajnih razlika.

5.2. Laboratorijske karakteristike pacijenata

5.2.1. Vrijednosti transaminaza

Ukupno 29 (18,8%) od 154 pacijenata imalo je povišene transaminaze u barem jednom od mjerenja, odnosno manifestnu jetrenu bolest.

Povišenu vrijednost AST u prvom mjerenju imalo je 15 pacijenata, a u drugom 18 pacijenata.

Povišenu vrijednost ALT u prvom mjerenju imalo je 16 pacijenata, a u drugom 15 pacijenata.

Povišenu vrijednost GGT u prvom mjerenju imalo je 12 pacijenata, a u drugom 12 pacijenata.

Patološke vrijednosti transaminaza u oba mjerenja (odnosno perzistentno manifestnu jetrenu bolest) imalo je: 8 pacijenata (AST), 7 pacijenata (ALT), 5 pacijenata (GGT)

Četiri pacijenta imala su u oba mjerenja patološke vrijednosti AST, ALT i GGT.

Tablica 3. Kumulativni prikaz vrijednosti transaminaza u svih ispitanika na početku istraživanja i nakon 12 mjeseci

		N	%
AST početak	Normalne vrijednosti	139	90,3%
	Patološki nalaz	15	9,7%
AST nakon 12 mj.	Normalne vrijednosti	136	88,3%
	Patološki nalaz	18	11,7%
ALT početak	Normalne vrijednosti	138	89,6%
	Patološki nalaz	16	10,4%
ALT nakon 12 mj.	Normalne vrijednosti	139	90,3%
	Patološki nalaz	15	9,7%
GGT početak	Normalne vrijednosti	142	92,2%
	Patološki nalaz	12	7,8%
GGT nakon 12 mj.	Normalne vrijednosti	142	92,2%
	Patološki nalaz	12	7,8%

Tablica 4. Odnos obrasca glikemijske regulacije i razine transaminaza

HbA1c skupine		N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
AST početak	Stalno dobro regulirani	23	13,00	336,00	19,00	24,00	28,00
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	11,00	39,00	16,25	20,00	25,75
	Stalno loše regulirani	108	13,00	212,00	18,00	21,00	26,00
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	14,00	29,00	15,75	19,50	25,50
AST 12 mj.	Stalno dobro regulirani	22	14,00	45,00	20,00	22,50	27,25
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	11	16,00	44,00	18,00	25,00	26,00
	Stalno loše regulirani	104	13,00	289,00	18,00	21,00	27,00
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	9	16,00	43,00	17,50	19,00	25,00
ALT početak	Stalno dobro regulirani	23	10,00	545,00	13,00	17,00	22,00
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	9,00	23,00	12,00	17,00	18,75
	Stalno loše regulirani	109	7,00	383,00	12,00	15,00	20,00
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	7,00	29,00	10,75	15,00	19,50
ALT 12 mj.	Stalno dobro regulirani	22	8,00	60,00	13,75	16,50	23,00
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	10,00	53,00	14,00	15,00	22,75
	Stalno loše regulirani	104	6,00	477,00	12,00	16,00	21,00
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	9	6,00	54,00	9,00	12,00	20,00
GGT početak	Stalno dobro regulirani	23	5,00	78,00	9,00	11,00	14,00
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	5,00	23,00	8,00	9,50	10,75
	Stalno loše regulirani	109	7,00	430,00	10,00	11,00	14,50
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	7,00	18,00	7,75	10,50	14,00
GGT 12 mj.	Stalno dobro regulirani	22	6,00	27,00	9,00	12,00	13,25
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	3,00	61,00	7,25	10,50	13,50
	Stalno loše regulirani	105	6,00	607,00	10,00	12,00	16,00
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	9	7,00	14,00	8,00	9,00	11,50

Distribucija vrijednosti transaminaza prikazana je po skupinama s obzirom na obrazac glikemijske regulacije (Tablica 4.). Potom su analizirane razlike između skupina gdje se pokazalo da postoji značajna razlika u odnosu na vrijednosti GGT izmjerene nakon 12 mj. (Tablica 5., P=0,031). Post-hoc analizom utvrđeno je da se ta razlika značajno očituje između skupine stalno loše reguliranih (medijan 12,0 (10,0-16,0) u odnosu na skupinu bolesnika s poboljšanom regulacijom ŠB1 nakon 12 mjeseci (medijan 9,0 (8,0-11,5), (Tablica 6., P=0,009).

Tablica 5. Rezultati Kruskal-Wallisovog testa (razlike između ispitivanih skupina u varijablama prikazanim u Tablici 4)

	Kruskal-Wallis H	df	P
AST početak	2,871	3	0,412
AST 12 mj.	1,935	3	0,586
ALT početak	2,580	3	0,461
ALT 12 mj.	3,028	3	0,387
GGT početak	6,723	3	0,081
GGT 12 mj.	8,842	3	**0,031**

Tablica 6. Mann-Whitney U post-hoc test značajnih razlika iz Tablice 5

	GGT 12 mj.
Stalno dobro regulirani vs. Pogoršanje nakon 12 mjeseci	0,503
Stalno dobro regulirani vs. Stalno loše regulirani	0,262
Stalno dobro regulirani vs. Poboljšanje nakon 12 mjeseci	0,105
Pogoršanje nakon 12 mjeseci vs. Stalno loše regulirani	0,129
Pogoršanje nakon 12 mjeseci vs. Poboljšanje nakon 12 mjeseci	0,496
Stalno loše regulirani vs. Poboljšanje nakon 12 mjeseci	**0,009**

Rezultati zavisnog Wilcoxonovog testa (razlike između početnih i završnih vrijednosti tijekom praćenja od 12 mjeseci unutar svake ispitivane skupine) prikazani su u Tablici 7. U skupini koja je imala pogoršanje regulacije ŠB1 nakon 12 mjeseci zabilježeno je značajno povećanje vrijednosti GGT (P=0,046).

Tablica 7. Rezultati zavisnog Wilcoxonovog testa (razlike između početnih i završnih vrijednosti tijekom praćenja od 12 mjeseci unutar svake ispitivane skupine) za varijable prikazane u Tablici 4

HbA1c skupine		Z	P
AST 12 mj. - AST početak	Stalno dobro regulirani	-0,384	0,701
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	-1,696	0,090
	Stalno loše regulirani	-0,417	0,676
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	-0,178	0,859
ALT 12 mj. - ALT početak	Stalno dobro regulirani	-0,565	0,572
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	-0,670	0,503
	Stalno loše regulirani	-0,610	0,542
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	-1,602	0,109
GGT 12 mj. - GGT početak	Stalno dobro regulirani	-0,263	0,792
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	-1,993	**0,046**
	Stalno loše regulirani	-1,620	0,105
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	-1,362	0,173

5.2.2. Vrijednosti lipidograma

Perzistentno patološki lipidogram, odnosno patološke vrijednosti u oba mjerenja zabilježene su kod: 16 pacijenata (povišen kolesterol), 12 pacijenata (povišeni trigliceridi), 7 pacijenata (snižen HDL), 16 pacijenata (povišen LDL). Jedan pacijent imao je u oba mjerenja patološke vrijednosti kolesterola, triglicerida, HDL i LDL.

Povišenu vrijednost kolesterola u prvom mjerenju imalo je 24 pacijenata, a u drugom 23 pacijenta.

Povišenu vrijednost triglicerida u prvom mjerenju imalo je 13 pacijenata, a u drugom 19 pacijenata.

Sniženu vrijednost HDL u prvom mjerenju imalo je 14 pacijenata, a u drugom 15 pacijenata.

Povišenu vrijednost LDL u prvom mjerenju imalo je 19 pacijenata, a u drugom 20 pacijenata.

Tablica 8. Vrijednosti lipidograma svih ispitanika na početku istraživanja i nakon 12 mjeseci.

		N	%
Kolesterol početak	Normalne vrijednosti	130	84,4%
	Patološki nalaz	24	15,6%
Kolesterol nakon 12 mj.	Normalne vrijednosti	131	85,1%
	Patološki nalaz	23	14,9%
TGT početak	Normalne vrijednosti	141	91,6%
	Patološki nalaz	13	8,4%
TGT nakon 12 mj.	Normalne vrijednosti	135	87,7%
	Patološki nalaz	19	12,3%
HDL početak	Normalne vrijednosti	140	90,9%
	Patološki nalaz	14	9,1%
HDL nakon 12 mj.	Normalne vrijednosti	139	90,3%
	Patološki nalaz	15	9,7%
LDL početak	Normalne vrijednosti	135	87,7%
	Patološki nalaz	19	12,3%
LDL nakon 12 mj.	Normalne vrijednosti	134	87,0%
	Patološki nalaz	20	13,0%

Na početku istraživanja najčešća patološka vrijednost bila je vrijednost kolesterola – u 15,6% ispitanika, a kao najučestalija patološka vrijednost ostala je i nakon 12 mjeseci – u 14,9% ispitanika.

Tablica 9. Opisna statistika skupina svrstanih po obrascu glikemijske regulacije s obzirom na vrijednosti lipidograma

HbA1c skupine		N	Min	Max	Centile		
					25.	Medijan	75.
Kolesterol početak	Stalno dobro regulirani	23	2,60	5,60	3,70	4,20	4,60
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	3,00	5,20	3,78	4,15	4,50
	Stalno loše regulirani	108	2,90	10,50	3,83	4,25	4,80
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	2,90	5,60	3,90	4,50	5,13
Kolesterol 12 mj.	Stalno dobro regulirani	21	2,80	5,00	3,55	4,20	4,60
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	3,20	6,50	4,30	4,50	5,03
	Stalno loše regulirani	104	2,50	12,10	3,80	4,30	4,90
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	9	2,80	5,00	3,80	4,40	4,65
TGT početak	Stalno dobro regulirani	23	0,44	1,39	0,53	0,73	0,84
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	0,42	1,55	0,55	0,65	0,85
	Stalno loše regulirani	108	0,49	8,86	0,77	0,93	1,16
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	0,58	1,41	0,70	0,84	1,20
TGT 12 mj.	Stalno dobro regulirani	21	0,42	1,60	0,62	0,71	0,89
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	0,45	3,88	0,59	0,96	1,40
	Stalno loše regulirani	104	0,40	7,61	0,75	0,94	1,42
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	9	0,42	1,21	0,49	0,69	0,74
HDL početak	Stalno dobro regulirani	23	0,99	2,56	1,21	1,78	2,06
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	0,87	2,58	1,42	1,81	2,09
	Stalno loše regulirani	108	0,60	2,48	1,26	1,54	1,73
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	1,13	2,42	1,43	1,57	2,02
HDL 12 mj.	Stalno dobro regulirani	21	0,98	2,42	1,25	1,50	1,87
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	1,11	2,42	1,44	1,72	1,89
	Stalno loše regulirani	104	0,78	2,37	1,25	1,47	1,70
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	9	1,16	2,01	1,40	1,64	1,73
LDL početak	Stalno dobro regulirani	23	1,02	2,93	1,81	2,14	2,36
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	1,14	3,36	1,76	2,05	2,48
	Stalno loše regulirani	108	1,32	8,00	1,88	2,18	2,71
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	10	1,33	3,32	1,71	2,48	2,94
LDL 12 mj.	Stalno dobro regulirani	21	1,15	2,90	1,71	2,13	2,61
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	12	1,25	3,79	1,84	2,55	2,72
	Stalno loše regulirani	104	1,02	8,90	1,84	2,20	2,75
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	9	1,31	3,14	1,88	2,32	2,73

Opisna statistika ispitivanih skupina s obzirom na lipidogram prikazana je u Tablici 9. Značajne razlike između skupina zabilježene su u razini triglicerida na početku (P<0,001) i nakon 12 mjeseci (P<0,001; Tablica 10). Te razlike su analizirane post-hoc u Tablici 11. iz koje je razvidno da se one odnose na značajne razlike u vrijednostima triglicerida koje u skupini stalno loše reguliranih u odnosu na skupinu dobro reguliranih perzistiraju na početku i nakon 12 mj. praćenja. Značajne razlike u dinamici vrijednosti nakon 12 mjeseci (dobivene zavisnim Wilcoxonovim testom, Tablica 12.) vidljive su u skupini s pogoršanom regulacijom ŠB1 i to za kolesterol (P=0,035), trigliceride (P=0,007), i LDL (P=0,023). Interesantan je značajan pad vrijednosti HDL-a zabilježen je i u skupini stalno dobro reguliranih (P=0,010).

Tablica 10. Rezultati Kruskal-Wallisovog testa (razlike između ispitivanih skupina u varijablama prikazanim u Tablici 9)

	Kruskal-Wallis H	**df**	**P**
Kolesterol početak	1,279	3	0,734
Kolesterol 12 mj.	3,548	3	0,315
TGT početak	22,096	3	**<0,001**
TGT 12 mj.	18,195	3	**<0,001**
HDL početak	6,770	3	0,080
HDL 12 mj.	4,319	3	0,229
LDL početak	1,766	3	0,622
LDL 12 mj.	1,496	3	0,683

Tablica 11. Mann-Whitney U post-hoc test značajnih razlika iz Tablice 10

	TGT početak	**TGT 12 mj.**
Stalno dobro regulirani vs. Pogoršanje nakon 12 mjeseci	0,781	0,160
Stalno dobro regulirani vs. Stalno loše regulirani	**<0,001**	**0,001**
Stalno dobro regulirani vs. Poboljšanje nakon 12 mjeseci	0,074	0,230
Pogoršanje nakon 12 mjeseci vs. Stalno loše regulirani	**0,001**	0,667
Pogoršanje nakon 12 mjeseci vs. Poboljšanje nakon 12 mjeseci	0,060	0,082
Stalno loše regulirani vs. Poboljšanje nakon 12 mjeseci	0,487	**0,002**

Tablica 12. Rezultati zavisnog Wilcoxonovog testa (razlike između početnih i završnih vrijednosti tijekom praćenja od 12 mjeseci unutar svake ispitivane skupine) za varijable prikazane u Tablici 9

HbA1c skupine		**Z**	**P**
Kolesterol 12 mj. - Kolesterol početak	Stalno dobro regulirani	-0,818	0,413
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	-2,105	**0,035**
	Stalno loše regulirani	-0,709	0,478
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	-1,785	0,074
TGT 12 mj. - TGT početak	Stalno dobro regulirani	-1,443	0,149
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	-2,707	**0,007**
	Stalno loše regulirani	-1,728	0,084
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	-1,956	0,051
HDL 12 mj. - HDL početak	Stalno dobro regulirani	-2,577	**0,010**
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	-0,935	0,350
	Stalno loše regulirani	-1,464	0,143
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	-1,125	0,260
LDL 12 mj. - LDL početak	Stalno dobro regulirani	-0,052	0,958
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	-2,275	**0,023**
	Stalno loše regulirani	-1,066	0,286
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	-0,889	0,374

5.3. Slikovne karakteristike pacijenata

5.3.1. Ultrazvuk

U 33 (21,4%) od 154 pacijenata otkrili smo povećanu jetru UZV mjerenjem.

U 42 (27,3%) od 154 pacijenata detektirana je promjena ehogenosti (u 26 bila je riječ o hiperehogenoj, a u 16 hipoehogenoj jetri).

Ukupno 11 pacijenata (7,1%) od 154 imalo je i UZV povećanu jetru i promjenu ehogenosti, od toga 9 hiperehogenu, a 2 hipoehogenu.

Tablica 13. Učestalost detektabilnih promjena jetre u svih ispitanika

		N	%
Hepatomegalija klinički	Ne	139	90,3%
	Da	15	9,7%
UZV veličina jetre	Normalne vrijednosti	121	78,6%
	Patološki nalaz	33	21,4%
UZV Hiper/hipoehogenost	Normalan nalaz	112	72,7%
	Patološki nalaz	42	27,3%
MR-hepatomegalija	Ne	4	28,6%
	Da	10	71,4%
MR-promjena u intenzitetu signala	Ne	12	85,7%
	Da	2	14,3%
PHD GH	Ne	2	20,0%
	Da	8	80,0%
PHD Steatoza	Ne	9	90,0%
	Da	1	10,0%
PHD Fibroza	Ne	8	80,0%
	Da	2	20,0%

Tablica 14. Razlike u kategorijskim kliničkim karakteristikama vezanih za jetrene promjene između ispitivanih skupina prema regulaciji HbA1c: Fisher-Freeman-Haltonov test

		HbA1c skupine								P
		Stalno dobro regulirani		Pogoršanje nakon 12 mjeseci		Stalno loše regulirani		Poboljšanje nakon 12 mjeseci		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Hepatomegalija klinički	Ne	22	95,7%	10	83,3%	98	89,9%	9	90,0%	0,643
	Da	1	4,3%	2	16,7%	11	10,1%	1	10,0%	
UZV Veličina jetre patološki	Normalne vrijednosti	21	91,3%	9	75,0%	82	75,2%	9	90,0%	0,305
	Patološki nalaz	2	8,7%	3	25,0%	27	24,8%	1	10,0%	
UZV Hiper/hipoehogenost	Normalan nalaz	17	73,9%	8	66,7%	78	71,6%	9	90,0%	0,643
	Patološki nalaz	6	26,1%	4	33,3%	31	28,4%	1	10,0%	

Tablica 14 prikazuje razlike u kategorijskim kliničkim karakteristikama vezanih za jetrene promjene između ispitivanih skupina prema regulaciji HbA1c. Nije bilo značajnih razlika između skupina.

Tablica 15. Osjetljivost, specifičnost i površina ispod ROC krivulje (AUC) laboratorijskih nalaza u odnosu na patološki UZV nalaz veličine jetre

		UZV Veličina jetre patološki		Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	AUC
		Ne	Da			
AST početak patološki	Ne	112	27	18,18%	92,56%	0,554
	Da	9	6			
AST 12 mj. patološki	Ne	109	27	18,18%	90,08%	0,541
	Da	12	6			
ALT početak patološki	Ne	111	27	18,18%	91,73%	0,550
	Da	10	6			
ALT 12 mj. patološki	Ne	112	27	18,18%	92,56%	0,554
	Da	9	6			
GGT početak patološki	Ne	114	28	15,15%	94,21%	0,547
	Da	7	5			
GGT 12 mj. patološki	Ne	116	26	21,21%	95,86%	0,585
	Da	5	7			
Kolesterol početak patološki	Ne	106	24	27,27%	87,60%	0,574
	Da	15	9			
Kolesterol 12 mj. patološki	Ne	112	19	42,42%	92,56%	0,675
	Da	9	14			
TGT početak patološki	Ne	117	24	27,27%	96,69%	0,620
	Da	4	9			
TGT 12 mj. patološki	Ne	116	19	42,42%	95,86%	**0,691**
	Da	5	14			
HDL početak patološki	Ne	114	26	21,21%	94,21%	0,577
	Da	7	7			
HDL 12 mj. patološki	Ne	111	28	15,15%	91,73%	0,534
	Da	10	5			
LDL početak patološki	Ne	111	24	27,27%	91,73%	0,595
	Da	10	9			
LDL 12 mj. patološki	Ne	113	21	36,36%	93,39%	0,649
	Da	8	12			

Osjetljivost, specifičnost i površina ispod ROC krivulje (AUC) laboratorijskih nalaza u odnosu na patološki UZV nalaz veličine jetre prikazani su u Tablici 15. Najbolji odnos osjetljivosti i specifičnosti imaju trigliceridi nakon 12 mjeseci s osjetljivošću od 42,4% i specifičnošću od 95,8%.

Tablica 16. Osjetljivost, specifičnost i površina ispod ROC krivulje (AUC) laboratorijskih nalaza u odnosu na patološki UZV nalaz hiper/hipoehogenosti jetre

		UZV Hiper/hipoehogenost jetre		Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	AUC
		Ne	Da			
AST početak patološki	Ne	107	32	23,81%	95,54%	0,597
	Da	5	10			
AST 12 mj. patološki	Ne	103	33	21,43%	91,96%	0,567
	Da	9	9			
ALT početak patološki	Ne	105	33	21,43%	93,75%	0,576
	Da	7	9			
ALT 12 mj. patološki	Ne	104	35	16,67%	92,86%	0,548
	Da	8	7			
GGT početak patološki	Ne	109	33	21,43%	97,32%	0,590
	Da	3	9			
GGT 12 mj. patološki	Ne	107	35	16,67%	95,54%	0,561
	Da	5	7			
Kolesterol početak patološki	Ne	101	29	30,95%	90,18%	**0,606**
	Da	11	13			
Kolesterol 12 mj. patološki	Ne	100	31	26,19%	89,29%	0,577
	Da	12	11			
TGT početak patološki	Ne	108	33	21,43%	96,43%	0,589
	Da	4	9			
TGT 12 mj. patološki	Ne	103	32	23,81%	91,96%	0,579
	Da	9	10			
HDL početak patološki	Ne	104	36	14,29%	92,86%	0,536
	Da	8	6			
HDL 12 mj. patološki	Ne	105	34	19,05%	93,75%	0,564
	Da	7	8			
LDL početak patološki	Ne	103	32	23,81%	91,96%	0,579
	Da	9	10			
LDL 12 mj. patološki	Ne	102	32	23,81%	91,07%	0,574
	Da	10	10			

Osjetljivost, specifičnost i površina ispod ROC krivulje (AUC) laboratorijskih nalaza u odnosu na patološki UZV nalaz hiper/hipoehogenosti jetre prikazan je u Tablici 16. Najbolji odnos osjetljivosti

i specifičnosti ima kolesterol na početku istraživanja s osjetljivošću od 30,9% i specifičnošću od 90,18%.

Tablica 17. Odnos vrijednosti transaminaza obzirom na veličinu jetre

Vrijednosti transaminaza tijekom 12 mjeseci		UZV Veličina jetre patološki				P
		Normalne vrijednosti		Patološki nalaz		
		N	%	N	%	
AST	Stalno dobre vrijednosti	105	81,4%	24	18,6%	0,151
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	7	70,0%	3	30,0%	
	Stalne patološke vrijednosti	5	62,5%	3	37,5%	
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	4	57,1%	3	42,9%	
ALT	Stalno dobre vrijednosti	106	81,5%	24	18,5%	0,116
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	5	62,5%	3	37,5%	
	Stalne patološke vrijednosti	4	57,1%	3	42,9%	
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	6	66,7%	3	33,3%	
GGT	Stalno dobre vrijednosti	111	82,2%	24	17,8%	**0,010**
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	3	42,9%	4	57,1%	
	Stalne patološke vrijednosti	2	40,0%	3	60,0%	
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	5	71,4%	2	28,6%	

Obzirom na veličinu jetre značajne promjene transaminaza zabilježene su kod GGT – stalno dobre vrijednosti prevladavaju kod normalne veličine jetre, dok kod patološke veličine jetre prevladava i patološka vrijednost GGT.

Tablica 18. Odnos vrijednosti transaminaza obzirom na UZV nalaz hiper/hipoehogenosti

Vrijednosti transaminaza tijekom 12 mjeseci		UZV Hiper/hipoehogenost				P
		Normalne vrijednosti		Patološki nalaz		
		N	%	N	%	
AST	Stalno dobre vrijednosti	101	78,3%	28	21,7%	**0,002**
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	6	60,0%	4	40,0%	
	Stalne patološke vrijednosti	3	37,5%	5	62,5%	
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	2	28,6%	5	71,4%	
ALT	Stalno dobre vrijednosti	100	76,9%	30	23,1%	**0,027**
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	5	62,5%	3	37,5%	
	Stalne patološke vrijednosti	3	42,9%	4	57,1%	
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	4	44,4%	5	55,6%	
GGT	Stalno dobre vrijednosti	105	77,8%	30	22,2%	**0,001**
	Pogoršanje nakon 12 mjeseci	4	57,1%	3	42,9%	
	Stalne patološke vrijednosti	1	20,0%	4	80,0%	
	Poboljšanje nakon 12 mjeseci	2	28,6%	5	71,4%	

Obzirom na UZV nalaz hiper/hipoehogenosti značajne su razlike u svim transaminazama: stalno dobre vrijednost prevladavaju kod normalnih nalaza jetre, dok kod patoloških nalaza jetre prevladavaju i patološki nalazi transaminaza.

5.4. Pridružene autoimune bolesti

Dvanaest (7,8%) od 154 pacijenata imalo je autoimuni tiroiditis koji je zahtijevao supstitucijsku terapiju. Pozitivna antitiroidna protutijela pronađena su u 72 (46,7%) od 154 pacijenata uz uredne vrijednosti hormona štitnjače. Osam (5,2%) od 154 pacijenata imalo je glutensku enteropatiju.

5.5. Kronične dijabetičke komplikacije

4 (2,6%) od 154 pacijenata imala su retinopatiju

3 (1,9%) od 154 pacijenata imala su mrenu.

3 (1,9%) od 154 pacijenata imala su nefropatiju.

13 (8,4%) od 154 pacijenata imalo je mikroalbuminuriju.

49 (32,7%) od 150 pacijenata imalo je ograničenu pokretljivost zglobova.

Tablica 19. Razlike u kategorijskim kliničkim karakteristikama vezanih za karakteristike osnovne bolesti, pridružene autoimune bolesti i dijabetičke komplikacije između ispitivanih skupina prema regulaciji HbA1c: Fisher-Freeman-Haltonov test

		HbA1c skupine NOVO								P
		Stalno dobro regulirani		Pogoršanje nakon 12 mjeseci		Stalno loše regulirani		Poboljšanje nakon 12 mjeseci		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Spol	Muški	10	43,5%	8	66,7%	57	52,3%	2	20,0%	0,138
	Ženski	13	56,5%	4	33,3%	52	47,7%	8	80,0%	
Inzulinska pumpa	Ne	16	69,6%	9	75,0%	89	81,7%	7	70,0%	0,449
	Da	7	30,4%	3	25,0%	20	18,3%	3	30,0%	
Ketoacidoza	Ne	23	100,0%	11	91,7%	100	91,7%	9	90,0%	0,467
	Da	0	0,0%	1	8,3%	9	8,3%	1	10,0%	
ITM patološki	Normalne vrijednosti	21	91,3%	10	83,3%	96	88,1%	10	100,0%	0,687
	Patološki nalaz	2	8,7%	2	16,7%	13	11,9%	0	0,0%	
Autoimuni tiroiditis	Ne	12	52,2%	6	50,0%	49	45,0%	3	30,0%	0,890
	Da	2	8,7%	1	8,3%	8	7,3%	1	10,0%	
	Latentna bolest	9	39,1%	5	41,7%	52	47,7%	6	60,0%	
Glutenska enteropatija	Ne	22	95,7%	10	83,3%	104	95,4%	10	100,0%	0,282
	Da	1	4,3%	2	16,7%	5	4,6%	0	0,0%	
Dijabetička nefropatija	Ne	22	95,7%	12	100,0%	107	98,2%	10	100,0%	0,648
	Da	1	4,3%	0	0,0%	2	1,8%	0	0,0%	
Mikroalbuminurija	Ne	21	91,3%	11	91,7%	101	92,7%	8	80,0%	0,431
	Da	2	8,7%	1	8,3%	8	7,3%	2	20,0%	
Retinopatija	Ne	23	100,0%	12	100,0%	105	96,3%	10	100,0%	1,000
	Da	0	0,0%	0	0,0%	4	3,7%	0	0,0%	
Mrena	Ne	23	100,0%	12	100,0%	106	97,2%	10	100,0%	1,000
	Da	0	0,0%	0	0,0%	3	2,8%	0	0,0%	
Ograničena pokretljivost zglobova	Ne	16	69,6%	7	63,6%	70	66,0%	8	80,0%	0,857
	Da	7	30,4%	4	36,4%	36	34,0%	2	20,0%	

Razlike u kategorijskim kliničkim karakteristikama vezanih za karakteristike osnovne bolesti, pridružene autoimune bolesti i dijabetičke komplikacije između ispitivanih skupina prema regulaciji HbA1c prikazane su u Tablici 19. Nije bilo značajnih razlika između skupina.

Tablica 20. Odnos pojave ketoacidoza, jetrenih komplikacija i kroničnih komplikacija: Fisher-Freeman-Haltonov test

		Ketoacidoza				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Dijabetička nefropatija	Ne	140	97,9%	11	100,0%	1,000
	Da	3	2,1%	0	0,0%	
Mikroalbuminurija	Ne	130	90,9%	11	100,0%	0,600
	Da	13	9,1%	0	0,0%	
Retinopatija	Ne	140	97,9%	10	90,9%	0,259
	Da	3	2,1%	1	9,1%	
Mrena	Ne	141	98,6%	10	90,9%	0,201
	Da	2	1,4%	1	9,1%	
Ograničena pokretljivost zglobova	Ne	94	67,6%	7	63,6%	0,750
	Da	45	32,4%	4	36,4%	
Hepatomegalija klinički	Ne	132	92,3%	7	63,6%	**0,013**
	Da	11	7,7%	4	36,4%	
PHD GH	Ne	2	28,6%	0	0,0%	1,000
	Da	5	71,4%	3	100,0%	
PHD Steatoza	Ne	6	85,7%	3	100,0%	1,000
	Da	1	14,3%	0	0,0%	
UZV Veličina jetre patološki	Normalne vrijednosti	114	79,7%	7	63,6%	0,251
	Patološki nalaz	29	20,3%	4	36,4%	
UZV Hiper/hipoehogenost	Normalan nalaz	106	74,1%	6	54,5%	0,172
	Patološki nalaz	37	25,9%	5	45,5%	

Odnos pojave ketoacidoza, jetrenih i kroničnih komplikacija prikazan je u Tablici 20. Jedina značajna razlika bila je u učestalosti klinički prisutne hepatomegalije koja je bila značajno češća kod ispitanika koji su imali bar jednu epizodu ketoacidoze (P=0,013).

Tablica 21. Razlike u učestalosti promatranih karakteristika u odnosu na ograničenu pokretljivost zglobova: Fisher-Freeman-Haltonov test

		Ograničena pokretljivost zglobova				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Autoimuni tiroiditis	Ne	48	47,52%	18	36,73%	0,404
	Da	7	6,93%	5	10,20%	
	Latentna bolest	46	45,54%	26	53,06%	
Glutenska enteropatija	Ne	95	94,06%	47	95,92%	1,000
	Da	6	5,94%	2	4,08%	
Hepatomegalija klinički	Ne	94	93,07%	43	87,76%	0,354
	Da	7	6,93%	6	12,24%	
UZV Hiper/hipoehogenost	Ne	75	74,26%	35	71,43%	0,244
	Hiperehogenost	18	17,82%	6	12,24%	
	Hipoehogenost	8	7,92%	8	16,33%	
MR-hepatomegalija	Ne	2	28,57%	2	33,33%	1,000
	Da	5	71,43%	4	66,67%	
MR-promjena u intenzitetu signala	Ne	6	85,71%	6	100,00%	1,000
	Da	1	14,29%	0	0,00%	
PHD GH da/ne	Ne	1	20,00%	0	0,00%	1,000
	Da	4	80,00%	4	100,00%	
PHD Steatoza	Ne	5	100,00%	4	100,00%	na
	Da	0	0,00%	0	0,00%	
PHD Fibroza	Ne	4	80,00%	4	100,00%	1,000
	Da	1	20,00%	0	0,00%	
UZV Veličina jetre patološki	Normalne vrijednosti	78	77,23%	39	79,59%	0,853
	Patološki nalaz	23	22,77%	10	20,41%	
ITM	Normalne vrijednosti	89	88,12%	47	95,92%	0,147
	Patološki nalaz	12	11,88%	2	4,08%	

Razlike u učestalosti promatranih karakteristika u odnosu na ograničenu pokretljivost zglobova prikazane su u Tablici 21. Nije bilo značajnih razlika.

Tablica 22. Razlike u učestalosti vrijednosti transaminaza i lipidograma u odnosu na ograničenu pokretljivost zglobova: Fisher-Freeman-Haltonov test

		Ograničena pokretljivost zglobova				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
AST početak patološki	Normalne vrijednosti	92	91,10%	44	89,80%	0,773
	Patološki nalaz	9	8,90%	5	10,20%	
AST 12 mj. patološki	Normalne vrijednosti	92	91,10%	40	81,60%	0,112
	Patološki nalaz	9	8,90%	9	18,40%	
ALT početak patološki	Normalne vrijednosti	93	92,10%	42	85,70%	0,252
	Patološki nalaz	8	7,90%	7	14,30%	
ALT 12 mj. patološki	Normalne vrijednosti	94	93,10%	41	83,70%	0,086
	Patološki nalaz	7	6,90%	8	16,30%	
GGT početak patološki	Normalne vrijednosti	94	93,10%	45	91,80%	0,750
	Patološki nalaz	7	6,90%	4	8,20%	
GGT 12 mj. patološki	Normalne vrijednosti	96	95,00%	42	85,70%	0,059
	Patološki nalaz	5	5,00%	7	14,30%	
Kolesterol početak patološki	Normalne vrijednosti	86	85,10%	42	85,70%	1,000
	Patološki nalaz	15	14,90%	7	14,30%	
Kolesterol 12 mj. patološki	Normalne vrijednosti	86	85,10%	42	85,70%	1,000
	Patološki nalaz	15	14,90%	7	14,30%	
TGT početak patološki	Normalne vrijednosti	95	94,10%	43	87,80%	0,207
	Patološki nalaz	6	5,90%	6	12,20%	
TGT 12 mj. patološki	Normalne vrijednosti	92	91,10%	39	79,60%	0,066
	Patološki nalaz	9	8,90%	10	20,40%	
HDL početak patološki	Normalne vrijednosti	91	90,10%	45	91,80%	1,000
	Patološki nalaz	10	9,90%	4	8,20%	
HDL 12 mj. patološki	Normalne vrijednosti	92	91,10%	43	87,80%	0,567
	Patološki nalaz	9	8,90%	6	12,20%	
LDL početak patološki	Normalne vrijednosti	88	87,10%	44	89,80%	0,791
	Patološki nalaz	13	12,90%	5	10,20%	
LDL 12 mj. patološki	Normalne vrijednosti	89	88,10%	42	85,70%	0,794
	Patološki nalaz	12	11,90%	7	14,30%	

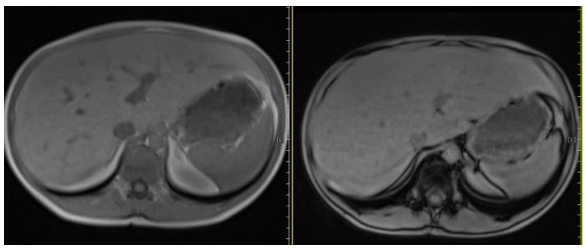
Razlike u učestalosti vrijednosti transaminaza i lipidograma u odnosu na ograničenu pokretljivost zglobova prikazane su u Tablici 22. Nije bilo značajnih razlika.

5.6. MR jetre i patohistološki nalazi

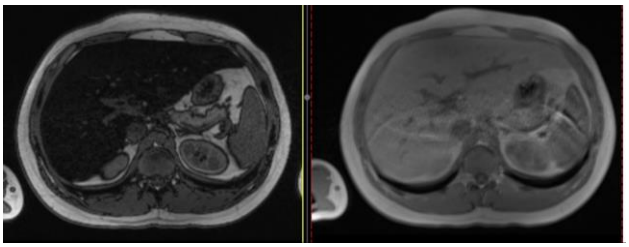
Ukupno 9 ispitanika zadovoljilo je kriterije za biopsiju jetre temeljem patoloških laboratorijskih nalaza te slikovnih promjena (UZV i MR). Svi su imali su lošu glikemijsku regulaciju (prosječna vrijednost HbA1c bila je 10.05±1.8%), a prosječna dužina trajanja ŠB1 bila je 7.6 godina.

Klinička hepatomegalija pronađena je u 5, a od toga ih se troje prezentiralo bolovima ispod desnog rebrenog luka. Pri MR pregledu hepatomegalija je zabilježena u 8 ispitanika, uz smanjen intenzitet signala jetre u T2WI (T2 mjerenoj slici) u usporedbi sa slezenom, no bez razlike u intenzitetu signala u gradijentnim sekvencama snimanja u fazi i izvan faze. Kod tih pacijenata utvrdili smo patohistološki GH, a jedan pacijent imao je i elemente NASH-a.

Kod jednog pacijenta MR je pokazao umjerenu hepatomegaliju sa razlikom u intenzitetu signala u sekvencama snimanja u fazi i izvan faze, odnosno značajnim gubitkom signala izvan faze, što je morfološki MR znak jetrene steatoze, potvrđene i patohistološki. Pacijenti s GH nisu imali prisutnu fibrozu, osim jednog koji je imao prisutne i elemente NASH-a uz blagu fibrozu. Pacijent s NAFLD-om je imao prisutan umjeren stupanj fibroze.



Slika 3. MR pacijenta s GH



Slika 4. MR pacijenta s NAFLD

Tablica 23. Karakteristike pacijenata

No	Dob (god)	Trajanje ŠB1 (god)	HbA1c %	AST, ALT (U/L)	GGT (U/L)	Uk.kolesterol, trigliceridi (mmol/L)	Klinička hepatomegalija	UZV-veličina jetre, ehogenost	MR veličina jetre (kranio kaudalna), razlika u intenzitetu signala (u fazi /izvan faze)	PHD
1	17.1	5.5	11.5	212, 194	253	7.7, 7.61	5 cm	17.5 cm, Hiperehogena	24 cm, hipertrofija lijevog režnja, bez promjene signala- GH	GH, 10% makrovezikularna steatoza
2	18.9	10.3	11	941, 535	590	8.6, 4.75	Ne	18 cm, Hiperehogena	15.5 cm, bez promjene signala- GH	GH, 15% makrovezikularna steatoza
3	17.8	13.7	11.6	266, 217	83	7.2, 5.61	Ne	16.2 cm, Hipoehogena	22.6 cm, hipertrofija lijevog režnja, bez promjene signala- GH	GH, 15% makro i mikrovezikularna steatoza
4	11.7	4.6	10.4	1027, 278	50	4.6, 2.15	8 cm	11.7 cm, Hipoehogena	13 cm, bez promjene signala- GH	GH, 10% makrovezikularna steatoza
5	16.6	3.5	7.7	50, 74	76	5.4, 2.13	Ne	N/A, Hiperehogena	20 cm, razlika u intenzitetu signala, nizak intenzitet, gubitak signala izvan faze- masna jetra	NAFLD, makro i mikrovezikularna steatoza u 80% hepatocita, fibroza 3/6
6	12.5	7.9	12.8	165, 183	310	3.9, 1.82	3 cm	13.7 cm, Hiperehogena	18 cm, bez promjene signala- GH	GH, 5% makrovezikularna steatoza
7	12.5	1.8	8.2	168, 137	50	5.1, 1.01	3 cm	15.5 cm, Difuzno hipo i hiper ehogena	15.4 cm, bez promjene signala- GH	GH, 30% makrovezikularna steatoza
8	15.9	13	8.5	49, 61	46	5.3, 2.06	Ne	N/A, Hiperehogena	18 cm, bez promjene signala- GH	GH+ NASH, 10% makrovezikularna steatoza, blaga perisinusoidalna fibroza
9	18.8	7.8	8.8	100, 104	63	6.2, 2.30	1 cm	17.7 cm Hiperehogena	20 cm, bez promjene signala- GH	GH, 15% makrovezikularna steatoza

5.6.1. Osjetljivost i specifičnost MR-a u odnosu na PHD jetre

Tablica 24. Dijagnostički parametri MR nalaza hepatomegalije u odnosu na PHD nalaz steatoze jetre

		MR-hepatomegalija	
		Ne	**Da**
PHD Steatoza	Ne	0	8
	Da	0	1

Osjetljivost	100%	2,500% to 100,000%
Specifičnost	0,00%	0,000% to 36,942%
AUC	0,5	0,173 to 0,827
Pozitivni Likelihood Ratio	1	1,000 to 1,000
Negativni Likelihood Ratio		
Pozitivna prediktivna vrijednost	11%	11,111% to 11,111%
Negativna prediktivna vrijednost		
Preciznost	11%	0,281% to 48,250%

Dijagnostički parametri MR nalaza hepatomegalije u odnosu na PHD nalaz steatoze jetre prikazani su u Tablici 24. Osjetljivost pretrage bila je 100% dok je specifičnost bila 0%.

Tablica 25. Dijagnostički parametri MR nalaza hepatomegalije u odnosu na PHD nalaz GH

		MR-hepatomegalija	
		Ne	**Da**
PHD GH	Ne	0	1
	Da	0	8

Osjetljivost	100,00%	63,058% to 100,000%
Specifičnost	0,00%	0,000% to 97,500%
AUC	0,5	0,173 to 0,827
Pozitivni Likelihood Ratio	1	1,000 to 1,000
Negativni Likelihood Ratio		
Pozitivna prediktivna vrijednost	88,89%	88,889% to 88,889%
Negativna prediktivna vrijednost		
Preciznost	88,89%	51,750% to 99,719%

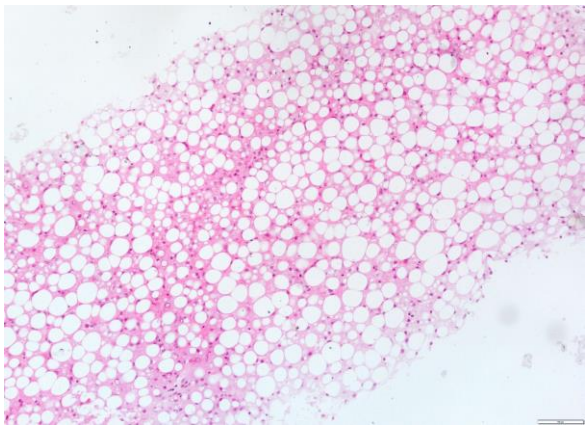
Dijagnostički parametri MR nalaza hepatomegalije u odnosu na PHD nalaz nalaz GH prikazani su u Tablici 25. Osjetljivost pretrage bila je 100% dok je specifičnost bila 0%.

Tablica 26. Dijagnostički parametri MR nalaza promjene u intenzitetu signala u odnosu na PHD nalaz steatoze jetre

		MR-promjena u intenzitetu signala	
		Ne	**Da**
PHD Steatoza	Ne	8	0
	Da	0	1

Osjetljivost	100,00%	2,500% to 100,000%
Specifičnost	100,00%	63,058% to 100,000%
AUC	1	0,664 to 1,000
Pozitivni Likelihood Ratio		
Negativni Likelihood Ratio	0	
Pozitivna prediktivna vrijednost	100,00%	
Negativna prediktivna vrijednost	100,00%	
Preciznost	100,00%	66,373% to 10<0,001%

Tablica 26. prikazuje dijagnostičke parametre MR nalaza promjene u intenzitetu signala u odnosu na PHD nalaz steatoze jetre. Osjetljivost pretrage bila je 100% dok je specifičnost bila 100%.



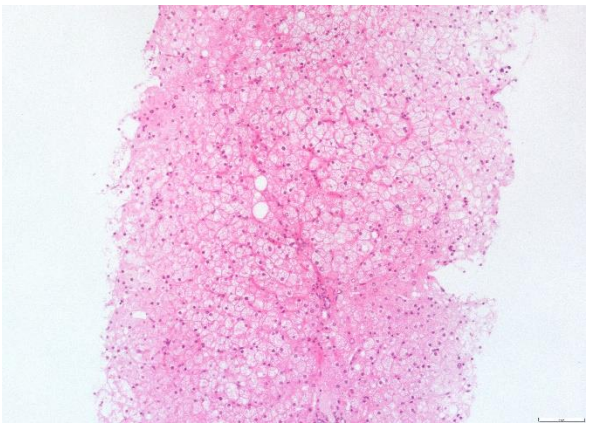
Slika 5. Hematoksilin-eozin bojanje, 100x povećanje, makro i mikrovezikularna steatoza u 80% hepatocita.

Tablica 27. Dijagnostički parametri MR nalaza promjene u intenzitetu signala u odnosu na PHD nalaz GH

		MR-promjena u intenzitetu signala	
		Ne	**Da**
PHD GH	Ne	0	1
	Da	8	0

Osjetljivost	0,00%	0,000% to 36,942%
Specifičnost	0,00%	0,000% to 97,500%
AUC	0	0,000 to 0,336
Pozitivni Likelihood Ratio	0	
Negativni Likelihood Ratio		
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,00%	
Negativna prediktivna vrijednost	0	
Preciznost	0,00%	0,000% to 33,627%

Dijagnostički parametri MR nalaza promjene u intenzitetu signala u odnosu na PHD nalaz GH prikazani su u Tablici 27. Osjetljivost i specifičnost je bila 0%.



Slika 6. Hematoksilin-eozin bojanje, 100x povećanje, svijetli hepatociti s obilnim nakupinama glikogena- GH.

6. RASPRAVA

6.1. Glikemijska regulacija

Šećerna bolest tip 1 jedna je od najčešćih kroničnih bolesti u djece koja zahtijeva doživotnu terapiju inzulinom. Održavanje optimalne glikemijske kontrole da bi se smanjila odnosno odgodila pojava kratkoročnih i dugoročnih komplikacija koje zahvaćaju brojne organske sustave veliki je izazov posebice u djece pubertetske dobi i adolescenata. Prema ISPAD-ovim smjernicama iz 2009. željena vrijednost HbA1c je do 7,5%, a sve vrijednosti iznad te smatraju se lošom glikemijskom kontrolom. Iste vrijednosti su razdjelnica i u našem laboratoriju stoga smo kategorizirali pacijente prema tim kriterijima. Najnovije ISPAD-ove smjernice iz 2018. preporučuju još niže ciljane vrijednosti HbA1c (do 7,0%), no za određene skupine pacijenata (npr. onih sklonih hipoglikemijama) i dalje su poželjne vrijednosti do 7,5% (89).

Istraživanje smo proveli u kohorti djece i adolescenata koji boluju od ŠB1 tijekom njihove redovite godišnje kontrole i među njima smo detektirali najveći broj kontinuirano loše reguliranih, čak 109 (70,8%), dok je u skupini stalno dobro reguliranih bilo tek 23 pacijenta (14,9%). Ispitanici čija se kontrola tijekom godine dana poboljšala odnosno pogoršala nisu se značajno razlikovali brojem - 10 (6,5%) u odnosu na 12 (7,8%) pacijenata. Tako veliki broj loše reguliranih pacijenata možemo djelomično objasniti time što je prosječna dob ispitanika bila 14,2 godine (medijan 15 godina) što je doba brojnih i složenih psihofizičkih i socijalnih promjena koje zbirno utječu na redovitost i dosljednost u regulaciji glikemije. Iako je poznato da dužina trajanja bolesti utječe na glikemijsku kontrolu, u našem istraživanju taj podatak nije dosegnuo statističku značajnost (P=0,083). S druge strane tako veliki postotak loše reguliranih pacijenta svakako implicira još intenzivniju edukaciju te redovitost dolazaka na kontrolne preglede. Manji broj pacijenata imao je povećan ITM (17 pacijenata; 11,0%), a isti nije bio vezan uz stupanj regulacije ŠB1.

6.2. Jetrene komplikacije- učestalost

Kod sve više pacijenata posebice loše reguliranih primjećujemo promjene koje zahvaćaju jetru, a odnose se uglavnom na stanja koje se očituju akumulacijom glikogena ili masti u hepatocitima. Ranije se mislilo da su ta stanja rijetkost, no zadnjih par desetljeća se navode sve češće.

Literatura koja opisuje pacijente s ŠB1 i promjenama koje zahvaćaju jetru u velikoj je mjeri ograničena na prikaze slučajeva ili serije pacijenata koji su se uglavnom prezentirali simptomatskom jetrenom disfunkcijom uslijed metaboličke dekompenzacije u ketoacidozi (15, 24, 90). Nedostatak prospektivnih studija nam onemogućava da utvrdimo točnu prevalenciju te tijek i dugoročnu prognozu jetrenih promjena kod pacijenata sa ŠB1.

Nalazimo tri studije koje su pokušale utvrditi prevalenciju kod odraslih pacijenata (13, 91, 92), te četiri studije u koje je su bili uključeni pedijatrijski pacijenti (90, 93, 94, 95). Metodološki nejasno učinjene studije u populaciji odraslih mogu nam donekle poslužiti kao orijentir u smislu da je legitimno promatrati jetrenu bolest kao moguću komplikaciju ŠB1.

Za izdvojiti su dvije studije koje su pokušale utvrditi prevalenciju zahvaćenosti jetre kod odraslih pacijenata sa ŠB1. Leeds i sur. (91) uključili su 911 pacijenata sa ŠB1 te 963 pacijenta sa ŠB2 (za usporedbu) te su im tijekom redovne godišnje kontrole izmjerili BMI i izvadili sljedeće laboratorijske nalaze: HbA1c, ALT, ALP, bilirubin, albumin, ukupni kolesterol, trigliceride, HDL. Pacijentima s povišenim ALT-om ponovljeno je mjerenje, a ukoliko se nalaz ne bi normalizirao za 6 tjedana učinjena je daljnja laboratorijska dijagnostika (za utvrđivanje uzroka jetrene lezije) i ultrazvučni pregled. Povišena vrijednost ALT-a definirana je prema spolu (>54 IU/L kod žena, >63 IU/L kod muškaraca). Učinjena je analiza različitih parametara (dob, spol, HbA1c, kolesterol, trigliceride, BMI) za tri ,,cut off'' vrijednosti ALT-a. Kod najnižeg ,,cut off-a ''(ALT >30 IU/L za muškarce, ALT >19 IU/L za žene) pronađeno je 34,5% pacijenata sa ŠB1 te 51,4% pacijenata sa

SB2 čije su vrijednosti bile iznad navedenih. Kod „cut off-a'' (ALT>50 IU/L) utvrđena je prevalencija od 4,3% kod pacijenata sa ŠB1, te 8,2% kod pacijenata sa ŠB2, a kod najvišeg „cut off-a'' (ALT>60 IU/L) tek 1,9% pacijenata sa ŠB1 te 3,7% pacijenata sa ŠB2. Kod najnižeg „cut off-a'' povišena vrijednost ALT-a korelirala je s višim vrijednostima kolesterola, triglicerida te porastom životne dobi. Kod srednjeg i najvišeg „cut off-a'' porast ALT-a korelirao je samo s porastom triglicerida. Trend porasta HbA1c nije korelirao s porastom ALT-a (P=0,1). Od ukupno 911 pacijenata sa ŠB1 pronađeno ih je 39 s ALT>50 IU/L i njima je ponovljeno mjerenje unutar razdoblja od 3 mjeseca. U 22/39 vrijednosti su se normalizirale, a od preostalih 17 dvoje su bili redoviti konzumenti alkohola, jedan pacijent je imao primarnu bilijarnu cirozu, a jednom je otkrivena hemokromatoza. Preostalih 13 pacijenata (kojima su isključene druge bolesti) imalo je prisutne promjene na ultrazvuku- devetoro masnu jetru, dva pacijenta fibrozu, a dvije pacijentice su imale multiple metastaze-obje su ranije imale rak dojke. Biopsija jetre učinjena je jednom pacijentu, histološki nalaz je upućivao na nespecifični hepatitis.

Zaključeno je da prevalencija povišenog ALT-a uvelike ovisi o „cut-off'' vrijednostima. Prevalencija povišenog ALT-a značajno je niža kod pacijenata sa ŠB1 u odnosu na one sa ŠB2. Zaključeno je da je povišen ALT povezan s rizičnim faktorima vezanim uz NAFLD.

Harman i sur. (13) pokušali su utvrditi povezanost dijabetesa i kronične jetrene bolesti. Proučavajući uzorke biopsija jetre kod pacijenata sa ŠB1 i ŠB2, utvrdili su da je od 4641 pacijenta kod njih 57 učinjena biopsija jetre, kao i kod 270 od 9571 pacijenata sa ŠB2. Glikogenska hepatopatija utvrđena je u 8 (14%) ŠB1 pacijenata u odnosu na 1 (1.8%) pacijenta sa ŠB2. NAFLD je utvrđen u 11 pacijenata (19,3%) sa ŠB1, u odnosu na 23 (40,4%) sa ŠB2. Od ostalih uzroka jetrenih bolesti u pacijenata sa ŠB1 utvrđeno je sljedeće: hepatitis C u 7 (12,3%), autoimuni hepatitis u 7 (12,3%), metatstatska bolest u 7 pacijenata (12,3%), alkoholni hepatitis u 6 (10,5%).

Ciroza je utvrđena u 14 pacijenata (24,6%), u podlozi su bili autoimuni hepatits u 5, alkoholni hepatits u 5, kronični C hepatitis u 3 i NASH u 1 pacijenta. Utvrđena je gotovo 1,9 puta veća incidencija ciroze kod pacijenata sa ŠB1 mlađih od 55 godina u odnosu na opću populaciju u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Metodologija studija rađenih kod djece također se razlikovala, kao i načini utvrđivanja jetrene lezije, tako da su neki autori određivali vrijednosti transaminaza i radili ultrazvučni pregled, dok su drugi u dijagnostički postupak uključili i biopsiju jetre kod izabranih pacijenata.

Al Hussaini i sur. (90) pokušali su utvrditi prevalenciju jetrenih komplikacija u djece sa ŠB1, mjereći pritom AST, ALT, GGT, ALP, uk proteine, albumin, HbA1c, uk kolesterol i trigliceride. Svim ispitanicima učinjen je UZV (procjena veličine i ehogenosti) te onima s detektabilim promjenama i dodatna laboratorijska obradu za isključenje ostalih uzroka jetrene bolesti (celijakiju, autoimune, metaboličke i virusne bolesti jetre). Kriterij za biopsiju jetre bilo je povišenje AST-a ili ALT-a >1.2xN i hepatomegalija i/ili hiperehogena jetra na UZV-u. Ukoliko su promjene bile primjećene isključivo ultrazvučno, a transaminaze su bile uredne, nije učinjena biopsija. Loša metabolička kontrola definirana je kao HbA1c>10%. Ukupno je pregledano 106 djece, od kojih je u 7 pacijenata bolest bila novootkrivena. Dužina trajanja bolesti bila je od 0-8 godina (srednja vrijednost 2,2± 2,1 godinu). Srednja vrijednost HbA1c bila je 10,7±2,4%; 61,3% pacijenata je imalo vrijednosti >10%. Niti jedan pacijent nije imao povišene transaminaze. Ukupno 22 djece imalo je patološki nalaz UZV-a, svi su bili asimptomatski. Desetoro djece imalo je ultrazvučno hepatomegaliju, od kojih niti jedan nije imao hiperlipidemiju. Dvanaestoro djece imalo je hiperehogenu jetru, od toga dvoje hiperlipidemiju, a 4 celijakiju. Šest mjeseci nakon postizanja bolje glikemijske kontrole ponovljen je UZV- 60% pacijenata s hepatomegalijom i 58% pacijenata s hiperehogenom jetrom imalo je uredan nalaz. Ukupno je u 21% pacijenata sa ŠB1

pronađena ultrazvučno promijenjena jetra, te je zaključeno da se radi o nakupljanju glikogena ili masti, što nije potvrđeno patohistološkim korelatom. Pacijenti s hiperehogenom jetrom imali su višu srednju vrijednost HbA1c u odnosu na pacijente s urednim nalazom (12,1% naprema 10,7%), što nije doseglo statističku značajnost (P=0,09) moguće zbog malog broja pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike što se tiče dobi, dužine trajanja dijabetesa, doze inzulina, lipidograma i HbA1c između pacijenata s ultrazvučnim promjenama jetre i onima koji su imali uredan nalaz.

Uočeno je da je skupina pacijenata s hepatomegalijom imala veći broj hipoglikemijskih epizoda i koristila je više srednje doze inzulina u usporedbi s grupom pacijenata bez hepatomegalije. Zaključeno je da jetrena bolest u pacijenata sa ŠB1 može biti „tiha'' ukoliko ju se aktivno ultrazvučno ne traži, s tim da UZV naravno ne može otkriti podliježeću patologiju.

Aydin i sur. (95) određivali su vrijednosti transaminaza, lipidograma i HbA1c u pacijenata sa ŠB1 uz ultrazvučni pregled jetre. Pacijentima s patološkim laboratorijskim ili ultrazvučnim promjenama učinjena je dodatna obrada radi isključenja drugih jetrenih bolesti. Loša kontrola bolesti definirana je vrijednošću HbA1c 9-11% (u 42 pacijenta; 38,2%), a jako loša HbA1c>11% (34 pacijenta; 30,9%). Pregledano je 110 pacijenata u dobi između 8 i 18 godina, te su u njih 17 (15,5%) pronašli hepatopatiju (definiranu kao ultrazvučno promijenjena jetra s ili bez povišenih transaminaza), od toga je 6 pacijenata bilo loše kontrolirano, a 11 vrlo loše.

Šesnaestoro od 85 pacijenata u pubertetu, te samo 1 od 25 prepubertalnih pacijenata je imao hepatopatiju. Loša metabolička kontrola u dijabetičara povezana je s porastom dobi, jer dulje trajanje dijabetesa otežava metaboličku kontrolu.

Što se tiče prisutnosti jetrenih promjena i dužine trajanja bolesti (<24 ili >48 mjeseci) nije bilo statistički značajne razlike. Niti jedan pacijent s dobrom glikemijskom kontrolom nije imao promjene na jetri. Također kolesterol, trigliceridi i dijastolički tlak bili su značajnije viši u loše

reguliranih. Hepatopatija je povezana s lošom glikemijskom kontrolom neovisno o dobi, pubertetskom statusu i trajanju bolesti, te bi se mogla smatrati „subakutnom'' komplikacijom. Samo dvoje pacijenata (1,8%) imalo je povišene transaminaze. Zaključak je da bi se UZV pregled trebao uključiti u probir jetrenih komplikacija obzirom da transaminaze nisu dovoljno osjetljiv pokazatelj.

El Karaksy i sur. (93) uključili su 692 djece sa ŠB1 (od kojih je 1/5 bila novo dijagnosticiranih- unutar 6 mjeseci) te su određivali ALT, anti HCV, klinički pregled s pitanjem hepatomegalije i UZV abdomena. Onima kojima je pronađena hepatomegalija, povišen ALT, pozitivan anti HCV ili patološki ultrazvučni nalaz detaljnije su obrađeni na postojanje drugih jetrenih bolesti, uz dva mjerenje HbA1c (unutar godine dana). Dobra metabolička kontrola definirana je vrijednošću HbA1c< 7,6%, suboptimalna 7,6-9%, a loša >9%. 48,3% pacijenata imalo je optimalnu kontrolu, 23,3% suboptimalnu, a 28,3% lošu.

Otkrili su 60/692 (8,7%) djece s jetrenim „abnormalnostima''. Od ukupnog broja djece obuhvaćene probirom 1,9% imalo je klinički povećanu jetru, 3,9% povišen ALT, 4,5% patološki nalaz UZV-a, 4,5% pozitivan anti HCV. Od djece s povišenim ALT-om (njih ukupno 27) 7 je imalo HCV infekciju (pozitivan anti HCV i HCV RNA), 5 preboljelu HCV infekciju (pozitivan anti HCV i negativan HCV RNA), u 3 je dokazan akutni hepatitis A , u 3 glikogenska hepatopatija, 1 autoimuni hepatitis. U ostalih 8 nije utvrđen uzrok (nije rađena ni biopsija) i nakon poboljšanja metaboličke kontrole kod svih se ALT normalizirao nakon 4 tjedna.

40% pacijenata s povišenim ALT-om je imalo HbA1c >9%, u usporedbi s 20% onih s normalnim ALT-om razlika nije bila statistički značajna (P=0,20).

Biopsija jetre učinjena je kod ukupno 5 pacijenata- 3 su imali GH (te pridružena sljedeća stanja- HCV infekciju, HAV infekciju i AIH), a dvoje pacijenata s pozitivnim HCV RNA kronični

hepatitis. Usporedba HbA1c u djece dijabetičara s jetrenim promjenama i onima bez, pokazala je više vrijednosti (8,1% naprema 7,6%).

Elsayed i sur. (94) ispitivali su vrijednosti transaminaza uz ultrazvučni pregled jetre i fibroscan. 9/107 ispitanika (8,4%) imalo je povišene transaminaze. HbA1c i promjene na fibroscanu su bile značajno više kod pacijenata s povišenim transaminazama.

Zaključno, u dvije studije (Al Hussaini i Aydin) koje su ispitale 106 i 110 pacijenata njih 21% i 15,5% imalo je promjene na UZV-u, od toga u prvoj studiji nitko, a u drugoj 2 pacijenata prolazno povišene transaminaze. U studiji El Karaksy koja je uključila 692 pacijenata u 8,7% pronađene su ,,jetrene abnormalnosti'' od toga u 4,5% patološki UZV, a u 3,9% povišene transaminaze.

Metodološki nedostatci navedenih studija su što niti jedna nije utvrdila točan uzrok povišenih jetrenih enzima i patoloških ultrazvučnih promjena, već su one samo detektirane, a pretpostavljeno je da je uzrok tome masna jetra ili GH. Obzirom da ta dva stanja imaju različitu dugoročnu prognozu važno je utvrditi o kojem od njih se točno radi. Osim ultrazvučnog pregleda u niti jednoj studiji nije rađena dodatna slikovna obrada (MR ili CT) koja bi mogla doprinjeti boljem razlučivanju između ta dva stanja. Biopsija jetre učinjena je u samo jednoj studiji (El Karaksy) u svega 5 pacijenata. Od toga su u tri pacijenta s GH također pronađene i druge bolesti poput AIH te HCV i HBV infekcija koje svakako uzrokuju i povišenje transaminaza i patološki nalaz ultrazvuka pa je teško reći da je to posljedica GH. Laboratorijski i ultrazvučni probir učinjen je samo u jednom navratu, čime je vjerojatno dio pacijenta s patološkim vrijednostima transaminaza ili patološkim ultrazvukom propušten, što bi moglo objasniti značajno manji broj (postotak) pacijenata s patološkim nalazom nego u našem istraživanju.

Također vrijednosti HbA1c koje su kategorizirane kao loša kontrola bolesti varirale su od 9-11%, što je značajno iznad ISPAD-ovih preporuka o glikemijskoj kontroli.

U našem istraživanju sve pacijente smo pratili kroz godinu dana što je razdoblje tijekom kojeg može doći do značajnih promjena u metaboličkoj kontroli. Kod svih pacijenata smo uspoređivali dva laboratorijska mjerenja transaminaza i lipidograma s glikemijskom kontrolom te smo time dobili širi uvid u dinamiku kretanja tih parametara u odnosu na regulaciju bolesti.

Obzirom da su jetreni enzimi zbog kratkog poluvremena života doista dinamičan parametar svakako je veća šansa da ćemo iste pronaći povišenima ukoliko se nalaz ponovi više od jednom.

Također kod svih pacijenata s patološkim nalazom transaminaza i promjenama na ultrazvuku smo i drugom slikovnom metodom (MR jetre) pokušali utvrditi patognomonične promjene, koje smo u konačnici potvrdili biopsijom jetre. Iako se radi o relativno malom broju pacijenata koji su zadovolji sve kriterije za biopsiju jetre, ovo je prema našim saznanjima zasad najveći broj pacijenata sa ŠB1 kod kojih imamo korelat MR-a jetre i patohistološkog nalaza.

Utvrdili smo da je 29 (18,8%) od 154 pacijenata imalo povišene transaminaze u barem jednom od mjerenja, odnosno ono što smo definirali kao manifestnu jetrenu bolest, što je značajno više nego u dosad objavljenim studijama (1,8%, 3,9%, 8,4%).

U 15 (9,7%) od 154 pacijenata kliničkim pregledom smo detektirali hepatomegaliju.

Kod nešto većeg broja djece utvrdili smo patološke promjene na ultrazvuku, 33 (21,7%) od 152 djece imalo je povećanu jetru, a njih 42 (27,3%) od 154 promjenu ehogenosti (26 hiperehogenu, 16 hipoehogenu jetru). Jedanaestero (7,2%) od 152 djece imalo je i ultrazvučno povećanu jetru i promjenu ehogenosti.

Uredne transaminaze u oba mjerenja uz ultrazvučno povećanu jetru imalo je 24 (15,8%) od 152, a promjenu ehogenosti njih 30 (19,5%) od 154. Taj podatak upućuje da je gotovo petina pacijenata bila u kategoriji latentne jetrene bolesti, odnosno da bismo te pacijente propustili ukoliko bismo

im tijekom probira jetrenih komplikacija promatrali samo vrijednosti jetrenih enzima bez ultrazvučnog pregleda.

6.3. Regulacija ŠB1 u odnosu na laboratorijske vrijednosti transaminaza i lipidograma

U našem istraživanju nismo utvrdili statistički značajnu razliku u vrijednostima jetrenih enzima (AST i ALT) u odnosu na regulaciju ŠB1, no značajna razlika između skupina zabilježena je za vrijednost GGT nakon 12 mjeseci (tj. u drugom mjerenju) i to se odnosilo na razliku između skupine stalno loše reguliranih (medijan HbA1c 12,0% (10,0-16,0%) u odnosu na skupinu ispitanika sa poboljšanom glikemijskom kontrolom nakon 12 mjeseci (medijan HbA1c 9,0% (8,0-11,5%). U skupini ispitanika čija se regulacija ŠB1 pogoršala, zabilježeno je značajno povećanje vrijednosti GGT (P=0,046). Prema tim rezultatima GGT bi mogao biti osjetljiv laboratorijski pokazatelj jetrene bolesti koja se razvija u skupini loše reguliranih bolesnika sa ŠB1, svakako superiorniji u odnosu na dinamiku AST-a i ALT-a, ne ulazeći u uzročno posljedičnu vezu porasta GGT-a i loše regulacije.

Promatrajući vrijednosti triglicerida i glikemijsku kontrolu među odabranim skupinama, zabilježene su značajno više vrijednosti u skupini loše reguliranih i pogoršanih ispitanika (P<0,001).

Tijekom praćenja zabilježena je značajna razlika u dinamici vrijednosti kolesterola (P=0,035), triglicerida (P=0,007) i LDL-a (P=0,023) u skupini pacijenata čija se glikemijska kontrola pogoršala. Kao i u brojnim studijama (96, 97) i mi smo dokazali utjecaj metaboličke regulacije na hiperlipidemiju.

Interesantan podatak koji smo zabilježili je statistički značajan pad vrijednosti HDL-a u skupini stalno dobro reguliranih pacijenata (P=0,010), što je suprotno očekivanom i teško objasniti, no svakako otvara mogućnost za daljnja istraživanja.

6.4. Usporedba ultrazvučnih karakteristika ispitanika s glikemijskom kontrolom i laboratorijskim nalazima

Nismo utvrdili korelaciju između kliničke hepatomegalije niti ultrazvučnih promjene jetre sa stupnjem regulacije ŠB1.

Ispitavši osjetljivost, specifičnost i površinu ispod ROC krivulje (AUC) laboratorijskih nalaza u odnosu na patološku veličinu jetre na UZV utvrdili smo da najbolji odnos osjetljivosti i specifičnosti imaju trigliceridi (osjetljivost 42,4%, specifičnost 95,8%).

Promatrajući osjetljivost, specifičnost i površinu ispod ROC krivulje (AUC) laboratorijskih nalaza u odnosu na patološki UZV nalaz hiper/hipoehogenosti jetre utvrdili smo da najbolji odnos osjetljivosti i specifičnosti ima kolesterol (osjetljivost 30,9% , specifičnost 90,2%).

Kad smo promatrali sve ispitanike i kategorizirali ih prema vrijednostima transaminaza u skupine te uspoređivali s ultrazvučnim promjenama utvrdili smo sljedeće: patološka veličina jetre korelirala je sa patološkom vrijednosti GGT-a, a nalaz hiper/hipoehogenosti sa svim transaminazama (AST, ALT, GGT) odnosno njihovim patološkim vrijednostima. To upućuje da su pacijenti s patološkim vrijednostima transaminaza imali i prisutne ultrazvučne promjene.

6.5. Pridružene autoimune bolesti

Učestalost pacijenata s autoimunim tiroiditisom na susptitucijskoj terapiji bio je 7,8% što se podudara sa podacima iz literature. Utvrdili smo visok postotak ispitanika s pozitivnim antitiroidnim protutijelima uz uredne vrijednosti hormona štitnjače (46,7%).

Kod 5,2% pacijenata detektirali smo glutensku enteropatiju, što također odgovara literaturnim podacima.

6.6. Kronične dijabetičke komplikacije

Unatoč velikom postotku loše reguliranih pacijenata pronašli smo relativno mali broj kroničnih komplikacija, što možemo objasniti umjereno dugim prosječnim trajanjem ŠB1 (7,7 godina) te kratkim vremenskim razdobljem tijekom kojeg smo pratili pacijente (godina dana).

Od očnih komplikacija njih 2,6% imalo je retinopatiju, a 1,9% mrenu.

Od bubrežnih komplikacija 1,9% imalo je nefropatiju, a 8,4% mikroalbuminuriju.

32,7% pacijenata imalo je ograničenu pokretljivost zglobova.

Nismo pronašli korelaciju između glikemijske regulacije i pridruženih autoimunih bolesti te kroničnih dijabetičkih komplikacija, vjerojatno zbog malog broja pacijenata, osobito onih s nefopatijom i retinopatijom.

Uspoređujući odnos pojave ketoacidoza s jetrenim i kroničnim komplikacijama jedina značajna razlika primijećena je u učestalosti klinički prisutne hepatomegalije koja je bila značajno češća kod ispitanika koji su imali bar jednu epizodu ketoacidoze (P=0,013). Obzirom da se DKA može smatrati surogatom loše metaboličke kontrole, nije neobično očekivati da će ti pacijenti imati veći

rizik za razvoj jetrenih komplikacija. Mukewar je pokazao da su pacijenti s GH imali veću učestalost epizoda DKA u odnosu na pacijente bez GH (61% naprema 32%; P=0,02) (17).

Nismo utvrdili povezanost između ograničene pokretljivosti zglobova s jetrenim komplikacijama kao niti pridruženim autoimunim bolestima. Ne postoji veza između nastanka jetrenih komplikacija i ograničene pokretljivosti zglobova jer je neenzimatska glikozilacija temelj ograničene pokretljivosti zglobova i kroničnih komplikacija, a ne i nastanka jetrenih.

6.7. MR jetre i patohistološki nalazi

Svi pacijenti kojima smo patohistološki dokazali GH na MR-u su imali hepatomegaliju i nisu imali razliku u intenzitetu signala jetrenog parenhima u gradijentnim sekvencama snimanja u fazi i izvan faze, za razliku od pacijenta s NAFLD-om koji je imao karakterističan gubitak intenziteta signala u sekvenci snimanja izvan faze, tipično za steatozu.

Ova saznanja potvrđuju da je hepatomegalija, uz niži intenzitet signala jetre u T2 mjerenoj slici u odnosu na slezenu, ali bez promjena u intenzitetu signala jetrenog parenhima u gradijentnim sekvencama snimanja u fazi i izvan faze MR karakteristika nakupljanja glikogena u jetri.

Naši rezultati potvrđuju saznanja dosad u literaturi opisanih par prikaza slučajeva u kojima je uspoređivan nalaz MR-a i patohistološka analiza jetre; hepatomegalija je bila uniforman nalaz, a neki su također opisali izointenzitet u skevencama snimanja u fazi i izvan faze (16, 56, 57, 58, 59, 60). Ovime smo pokazali da promjene na MR-u pozitivno koreliraju s patohistološkim nalazom, odnosno da MR može razlikovati nakupljanje masti od nakupljanja glikogena i na taj način razlikovati GH od NAFLD-a.

Temeljem ovih saznanja MR bi mogao zamijeniti ili barem odgoditi biopsiju jetre u inicijalnom dijagnostičkom procesu kod pacijenata sa povišenim transaminazama i lošom glikemijskom

regulacijom. Ukoliko bismo na MR-u pronašli gore opisane promjene koje upućuju na GH poboljšanje glikemijske kontrole bilo bi obavezno prije bilo kakve daljnje invazivne dijagnostike. Nakon razdoblja normalizacije transaminaza i poboljšanja glikemijske kontrole bila bi preporuka ponoviti MR radi usporedbe. Ako bismo i na MR-u detektirali normalizaciju veličine jetre to bi dodatno potvrdilo reverzibilnost samog procesa i dokazalo da je GH makar u svojoj inicijalnoj manifestnosti akutna komplikacija loše regulirane šećerne bolesti, koja je u toj fazi oporavljiva.

Ukoliko bi MR pokazao znakove steatoze, bilo bi preporučljivo učiniti biopsiju s obzirom da jedino na taj način možemo razlikovati NAFLD od NASH-a, što je važno zbog drugačije prognoze.

Kod dvoje pacijenata s GH pronašli smo visok titar pozitivnih AGLM protutijela (1:160 i 1:640) bez drugih laboratorijskih i histoloških znakova autoimunog hepatitisa, a pacijent s NAFLD-om je imao pozitivna c-ANCA 1:40 and PR3 ANCA 25 (normalno<20). U literaturi je dosad opisano nekoliko slučajeva izolirano pozitivnih ANA ili AGLM protutijela u značajnom titru kod pacijenata s dokazanom GH (43, 44, 45, 46, 47, 48), no nije utvrđena njihova uloga.

Kako je autoimuni hepatitis također diferencijalno dijagnostička dvojba kod pacijenata sa ŠB1 i patološkim transaminazama u tim slučajevima biopsija jetre je neophodna (48).

Jednoj pacijentici smo laboratorijski i histološki dokazali autoimuni hepatitis, ona nije uvrštena u skupinu pacijenata kojima smo uspoređivali MR i patohistološki nalaz.

Iako se GH po svojim kliničkim i laboratorijskim karakteristikama doima kao reverzibilna komplikacija ŠB1 izravno poveziva s lošom regulacijom bolesti nedostatnost naših znanja o njenom kliničkom tijeku onemogućuje nam egzaktno zaključivanje o mogućem dugoročnom utjecaju i eventualnom doprinosu u razvoju kronične jetrene bolesti. Jedno od istraživanja koje je postavilo to pitanje temeljem dobivenih rezultata je retrospektivna kohortna studija od Fitzpatrick i sur. koji su učinili biopsiju jetre u 19 djece sa ŠB1 i povišenim transaminazama te su kod svih

pronašli tipične znakove GH, njih 8 imalo je značajnu steatozu, a blagu fibrozu imalo je 14 ispitanika (73,7%), od toga je dvoje imalo premoštavajuću fibrozu (6). Nije navedeno jesu li svi pacijenti sa steatozom imali i fibrozu. Torbenson je kod 14 pacijenta s GH pronašao blagu steatozu u dva pacijenta, blagi steatohepatitis u jednog te blagu fibrozu u dva (12). Ove studije ne doprinose mnogo našem znanju jer su metodološki neusporedive. Za odgovor na to pitanje svakako će biti potrebne longitudinalne studije koje će pratiti takve pacijente i kod prelaska u odraslu dob.
U našem istraživanju pacijenti s GH nisu imali prisutnu fibrozu, osim jednog koji je uz GH imao i elemente NASH-a uz blagu fibrozu. Pacijent s NAFLD-om je imao prisutan umjeren stupanj fibroze.

Učestalost jetrenih promjena u naših bolesnika sa ŠB1 koje bi potpadale pod uobičajenu dijagnozu kroničnog hepatitisa (dva puta zaredom povišene aminotransferaze više od 2x) neovisno o postojanju hepatomegalije i/ili ultrazvučno uočljivih promjena jetrenog parenhima nisu ni približno tako rijetke kako se mislilo. Nejasno je koje od njih su uvjetno rečeno akutna komplikacija, a koje kronična s još nedovoljno jasno definiranim potencijalom za razvoj značajne jetrene bolesti. Naravno da se to odnosi posebice na GH koja pokazuje elemente akutne komplikacije, a historijski se prvo počela prepoznavati kao posljedica dugoročno loše regulirane ŠB1. Druge jetrene bolesti (od ranije jasno definirani entiteti) ne javljaju se s povećanom učestalošću u našoj kohorti. Čini se temeljem naših rezultata da ih nedvojbeno moramo aktivno tražiti. Za probir jetrene bolesti u ŠB1 nije dovoljno samo izvaditi transaminaze (pogotovo ne samo jednom, jer mogu biti normalne) već je neophodno učiniti i UZV jetre („tiha'' hepatopatija).

Kako je jetra organ neposredno involviran u većinu metaboličkih procesa ovisnih o inzulinu nije neobično da naše istraživanje potvrđuje da i ona posljedično može privremeno ili trajno bivati

oštećena u pacijenata sa SB1, posebice onih loše reguliranih. Stoga ističemo kako je to potrebno osvijestiti i aktivnim pristupom uz probir i kroz dugoročno praćenje tih pacijenata pokušati produbiti naša saznanja o mogućim dugoročnim zdravstvenim posljedicama, utjecaju na kvalitetu života, a u perspektivi i potencijalnim novim terapijama. Temeljem trenutnih spoznaja iznimno je važno iznova naglasiti potrebu za dugoročnom optimalnom glikemijskom kontrolom.

7. ZAKLJUCCI

1. Jetrene komplikacije kod pacijenata sa ŠB1 puno su češće nego što se mislilo. Utvrdili smo značajno veću prevalenciju povišenih transaminaza te patoloških ultrazvučnih nalaza kod pacijenata sa ŠB1 od dosad opisanog u literaturi: 9,7% imalo je klinički utvrđenu hepatomegaliju, 18,8% povišene transaminaze, 21,7% ultrazvučno povećanu jetru te 27,3% promijenjenu ehogenost.

2. Gotovo petina pacijenata imala je ultrazvučno detektirane promjene uz uredan nalaz transaminaza, što upućuje da je izolirani laboratorijski probir nedovoljan.

3. Probir jetrene bolesti u pacijenata sa ŠB1 treba uključivati laboratorijske pretrage i ultrazvučni pregled.

4. Dinamika vrijednosti GGT-a pokazala se kao značajan pokazatelj izravne povezanosti s obrascem glikemijske regulacije te bi potencijalno mogla biti osjetljiviji marker jetrenog oštećenja od AST-a i ALT-a u pacijenata sa ŠB1.

5. Nakon utvrđivanja prisutnosti jetrenih promjena u pacijenata sa ŠB1 potrebno je laboratorijskim pretragama isključiti postojanje drugih jetrenih bolesti, a potom učiniti MR jetre. U našem istraživanju MR je pokazao dobru korelaciju s histološkim nalazom te bi mogao poslužiti kao dobra neinvazivna metoda za razlikovanje nakupljanja masti od nakupljanja glikogena.

Temeljem ovih saznanja MR bi mogao zamijeniti/odgoditi biopsiju jetre u inicijalnom dijagnostičkom procesu. Ukoliko bi promjene na MR-u ukazivale na prisutnost steatoze biopsija bi bila neophodna.

6. Od jetrenih promjena koje smo histološki dokazali 8 pacijenata imalo je GH, od kojih jedan GH uz elementa NASH-a, jedan pacijent NAFLD, dok je histološki nalaz u jedne pacijentice ukazao na elemente autoimune bolesti jetre. Nema dvojbe da to dokazuje da je GH daleko najučestalija jetrena bolest u pacijenata sa ŠB1.

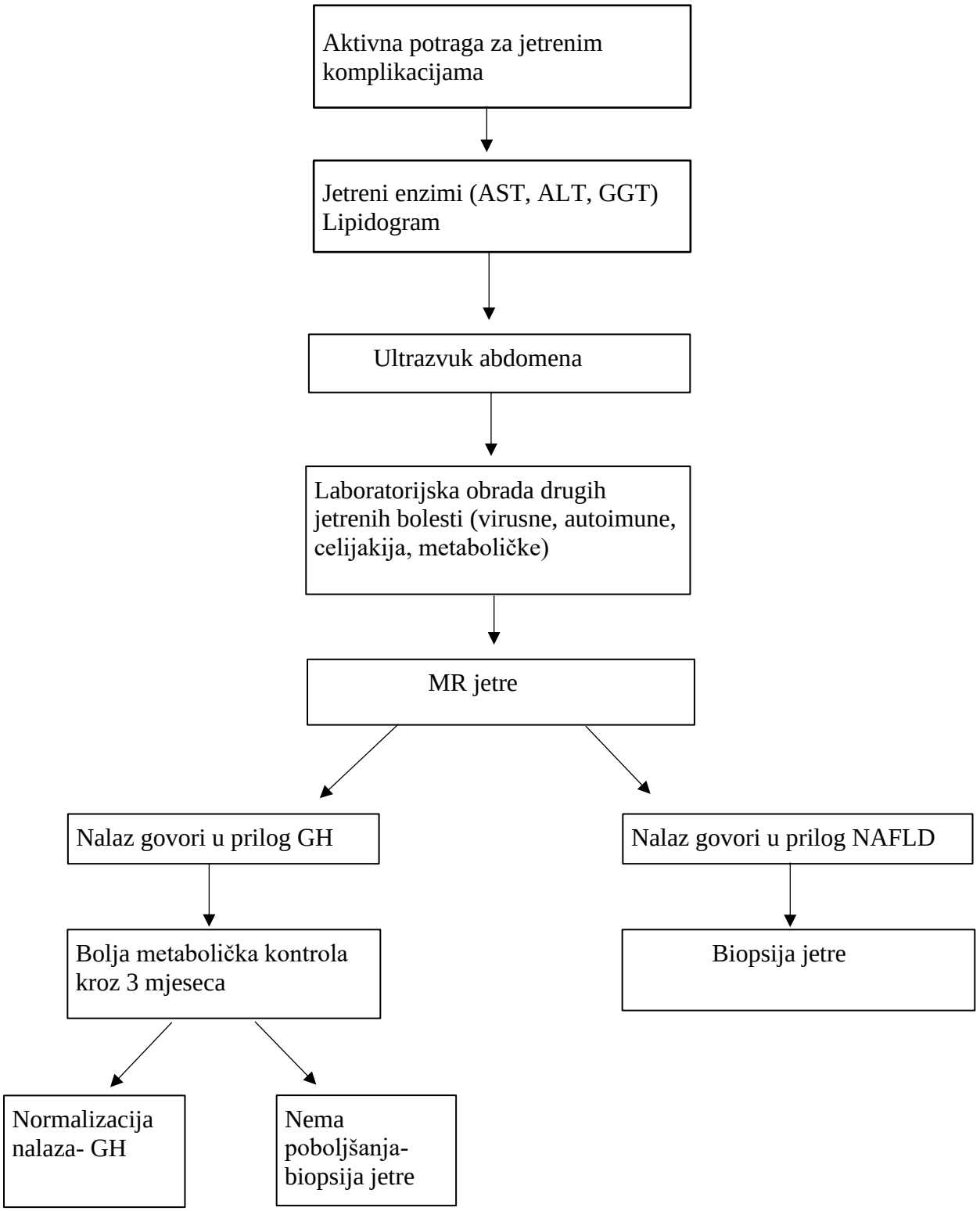
7. Dijabetička ketoacidoza, kao surogat marker loše glikemijske kontrole, pozitivno je korelirala s kliničkom hepatomegalijom što također sugerira da su loše regulirani pacijenti skloni razvoju jetrenih komplikacija.

8. Nismo utvrdili povezanost ograničene pokretljivosti zglobova s jetrenim komplikacijama kao niti pridruženim autoimunim bolestima.

9. Potrebno je aktivno tražiti i otkrivati jetrene komplikacije u pacijenata sa ŠB1 i potom tijekom dugoročnog praćenja utvrditi njihov značaj u cjelini.

10. I u ovom slučaju se potvrđuje da je optimiziranje glikemijske kontrole jedini, ali teško provediv imperativ.

Predloženi algoritam probira jetrenih bolesti i dijagnostičke obrade kod pacijenata sa SB1



8. KRATKI SADRZAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

U loše reguliranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 (ŠB1) sporadično je primijećena pojava jetrenih komplikacija od kojih se izdvajaju dva entiteta: glikogenska hepatopatija (GH) i nealkoholna steatoza jetre (NAFLD)/steatohepatitis (NASH).

Cilj istraživanja bio je utvrditi prevalenciju jetrenih komplikacija u djece i adolescenata sa ŠB1, otkriti o kojim se komplikacijama radi te vidjeti postoji li poveznica s kroničnim komplikacijama ili pridruženim autoimunim bolestima. Također jedan od ciljeva bio je pokušati utvrditi mogu li se GH i NAFLD razlikovati neinvazivnom metodom poput MR-a.

Pacijentima koji boluju od ŠB1 duže od godinu dana učinili smo laboratorijski i ultrazvučni probir na prisustvo jetrene bolesti. Onima s detektiranim promjenama učinili smo daljnju laboratorijsku obradu radi isključivanja drugih potencijalnih uzroka jetrene lezije. Izabranim pacijentima učinili smo MR jetre i biopsiju. Utvrdili smo značajno veću prevalenciju povišenih transaminaza te patoloških ultrazvučnih nalaza od dosad opisanog u literaturi: 9,7% imalo je klinički utvrđenu hepatomegaliju, 18,8% povišene transaminaze, 21,7% ultrazvučno povećanu jetru te 27,3% promijenjenu ehogenost. MR jetre pokazao je dobru korelaciju s histološkim nalazom te bi mogao poslužiti kao neinvazivna metoda za razlikovanje nakupljanja masti od nakupljanja glikogena. Prema histološkim nalazima 8 pacijenata imalo je GH, a samo jedan NAFLD što pokazuje da je GH daleko najučestalija jetrena bolest u pacijenata sa ŠB1. Nismo utvrdili povezanost jetrenih komplikacija s kroničnim komplikacijama niti pridruženim autoimunim bolestima. Zaključno jetrene komplikacije u pacijenata sa ŠB1 su daleko češće nego se mislilo. Moramo ih aktivno tražiti združenim laboratorijskim i ultrazvučnim probirom te tijekom dugoročnog praćenja utvrditi njihov značaj u cjelini.

9. KRATKI SADRZAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

Hepatic complications in type 1 diabetes mellitus

Mirna Natalija Aničić, Zagreb 2020.

In poorly regulated patients with type 1 diabetes mellitus (DM1), hepatic complications were sporadically observed and two entities were most commonly found: glycogen hepatopathy (GH) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / steatohepatitis (NASH).

The aim of the study was to determine the prevalence of hepatic complications in children and adolescents with DM1 and detect them, and to investigate if there is a correlation with chronic complications or associated autoimmune diseases. Also, one of the goals was to determine if GH and NAFLD could be differentiated non-invasively with MRI.

We performed laboratory and ultrasound screening for the presence of liver disease in patients suffering from DM1 for more than a year. In those with detected changes, we performed further laboratory testing to rule out other potential liver disease. We performed liver MRI and biopsy in selected patients. We found a significantly higher prevalence of elevated transaminases and pathological ultrasound findings than previously described in the literature: 9.7% had clinically established hepatomegaly, 18.8% elevated transaminases, 21.7% ultrasound-enlarged liver and 27.3% changes in echogenicity. Liver MRI showed a good correlation with pathohistological findings and could be used as a non-invasive method to distinguish fat from glycogen accumulation. According to histological findings, 8 patients had GH, and only one NAFLD, which confirms that GH is by far the most common liver disease in patients with DM1. We did not establish correlation of hepatic complications with chronic complications or associated autoimmune diseases. In conclusion, hepatic complications in patients with DM1 are more

common than previously thought. We must actively search for them by combined laboratory and ultrasound screening and try to determine their significance during long-term monitoring.

10. POPIS LITERATURE

1. Ambler GR, Cameron FJ, Joshi K, Wherrett DK. Diabetes Mellitus. U:Dattani MT, Brook, CGD, ur. Brook's clinical pediatric endocrinology, izd.7. Oxford:John Wiley & Sons Ltd; 2020. Str. 583-626.

2. Dumić M. Dijabetes melitus. U: Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija, izd.8. Zagreb: Školska knjiga;2016. Str. 633-644.

3. Dumić M. Šećerna bolest u djece. Izd 4. Zagreb: Cro-graf; 2011. str 98.

4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija, izd 10. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. Str 884-892.

5. Mauriac P. Gros ventre, hépatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline. Gas Hebd Med Bordeaux. 1930;26:402-10.

6. Fitzpatrick E, Cotoi C, Quaglia A, Sakellariou S, Ford-Adams ME, Hadzic N. Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. Arch Dis Child. 2014;99(4):354-7.

7. Dias J, Martins S, Carvalho S, Marques O, Antunes A. Mauriac syndrome still exists. Endocrinol Nutr. 2013;60:245-8.

8. Kocova M, Milenkova L. Old syndrome-new approach: Mauriac syndrome treated with continuous insulin delivery. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18785510.

9. Franzese A, Iorio R, Buono P, Mascolo M, Mozzillo E, Valerio G. Mauriac syndrome still exists. Diabetes Res Clin Pract. 2001;54:219-21.

10. Gutch M, Philip R, Saran S, Tyagi R, Gupta KK. Re-emergence of a rare syndrome: A case of Mauriac syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(Suppl 1):S283-S285.

11. Sherigar JM, Castro J, Yin YM, Guss D, Mohanty SR. Glycogenic hepatopathy: A narrative review.World J Hepatol. 2018;10(2):172-85.

12. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, i sur. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. Am J Surg Pathol. 2006;30(4):508-13.

13. Harman DJ, Kaye PV, Harris R, Suzuki A, Gazis A, Aithal GP. Prevalence and natural history of histologically proven chronic liver disease in a longitudinal cohort of patients with type 1 diabetes. Hepatology. 2014;60(1):158-68.

14. Aluko A, Enofe I, Burch J, Yam J, Khan N. Hepatocellular glycogen accumulation in the setting of poorly controlled type 1 diabetes mellitus: case report and review of the literature. Case Reports Hepatol. 2020;2020:9368348.

15. Carcione L, Lombardo F, Messina MF, Rosano M, De Luca F. Liver glycogenosis as early manifestation in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab. 2003;16(3):182-4.

16. Murata F, Horie I, Ando T, Isomoto E, Hayashi H, Akazawa S, i sur. A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-onset fulminant type 1 diabetes: the role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI. Endocr J. 2012;59(8):669-76.

17. Mukewar S, Sharma A, Lackore KA, Enders FT, Torbenson MS, Kamath PS, i sur. Clinical, biochemical, and histopathology features of patients with glycogenic hepatopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(6):927-33.

18. Giordano S, Martocchia A, Toussan L, Stefanelli M, Pastore F, Devito A, i sur. Diagnosis of hepatic glycogenosis in poorly controlled type 1 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014 Dec 15;5(6):882-8.

19. Lombardo F, Passanisi S, Gasbarro A, Tuccari G, Ieni A, Salzano G. Hepatomegaly and type 1 diabetes: a clinical case of Mauriac's syndrome. Ital J Pediatr. 2019;45(1):3.

20. Lin YC, Kao CH. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes mellitus. Liver Int. 2012;32(8):1294.

21. Atmaca M, Ucler R, Kartal M, Seven I, Alay M, Bayram I, Olmez S. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes mellitus. Case Reports Hepatol. 2015;2015:236143.

22. Julián MT, Alonso N, Ojanguren I, Pizarro E, Ballestar E, Puig-Domingo M. Hepatic glycogenosis: An underdiagnosed complication of diabetes mellitus? World J Diabetes. 2015;6(2):321-5.

23. Aljabri KS, Bokhari SA, Fageeh SM, Alharbi AM, Abaza MA. Glycogen hepatopathy in a 13-year-old male with type 1 diabetes. Ann Saudi Med. 2011;31(4):424-7.

24. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. J Paediatr Child Health. 2000;36(5):449-52.

25. Jeong HR, Shim YS, Kim YB, Lee HS, Hwang JS. Glycogenic hepatopathy in a Korean girl with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014;19(1):49-52.

26. MacDonald MJ, Hasan NM, Ansari IU, Longacre MJ, Kendrick MA, Stoker SW. Discovery of a genetic metabolic cause for Mauriac syndrome in type 1 diabetes. Diabetes. 2016;65(7):2051-9.

27. Tomihira M, Kawasaki E, Nakajima H, Imamura Y, Sato Y, Sata M, i sur. Intermittent and recurrent hepatomegaly due to glycogen storage in a patient with type 1 diabetes: genetic analysis of the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL). Diabetes Res Clin Pract. 2004;65(2):175-82.

28. Khoury J, Zohar Y, Shehadeh N, Saadi T. Glycogenic hepatopathy. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2018;17(2):113-8.

29. Silva M, Marques M, Cardoso H, Rodrigues S, Andrade P, Peixoto A, i sur. Glycogenic hepatopathy in young adults: a case series. Rev Esp Enferm Dig. 2016;108(10):673-6.

30. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. Medicine (Baltimore). 1996;75(6):327-33.

31. Parmar N, Atiq M, Austin L, Miller RA, Smyrk T, Ahmed K. Glycogenic hepatopathy: thinking outside the box. Case Rep Gastroenterol. 2015;9(2):221-6.

32. Cha JH, Ra SH, Park YM, Ji YK, Lee JH, Park SY, i sur. Three cases of glycogenic hepatopathy mimicking acute and relapsing hepatitis in type I diabetes mellitus. Clin Mol Hepatol. 2013;19(4):421-5.

33. Sherigar JM, Darouichi Y, Guss D, Mohanty SR. An unusual presentation of glycogenic hepatopathy with bridging fibrosis. ACG Case Rep J. 2018;25;5:e31.

34. Irani NR, Venugopal K, Kontorinis N, Lee M, Sinniah R, Bates T. Glycogenic hepatopathy is an under-recognised cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. Intern Med J. 2015;45(7):777-9.

35. Topaloğlu Ö, Sezer SD, Demir B, Akarken D. Mauriac Syndrome: Case report and review of the literature. Turk J Endocrinol Metab.2017;21.131-5.

36. Asada S, Kawaratani H, Mashitani T, Kaya D, Nishigori M, Kubo T, i sur. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes mellitus. Intern Med. 2018;57(8):1087-92.

37. García-Suárez C, Álvarez Suárez B, Castro Ortiz E, González Soler R, Dacal Rivas A, Martí Marques E, i sur. Glycogenic hepatopathy: a rare and reversible cause of elevated transaminases in diabetic patients. Case report. Rev Esp Enferm Dig. 2015;107(2):111-2.

38. Deemer KS, Alvarez GF. A Rare Case of Persistent Lactic Acidosis in the ICU: Glycogenic hepatopathy and Mauriac syndrome. Case Rep Crit Care. 2016;2016:6072909.

39. Brouwers MC, Ham JC, Wisse E, Misra S, Landewe S, Rosenthal M, i sur. Elevated lactate levels in patients with poorly regulated type 1 diabetes and glycogenic hepatopathy: a new feature of Mauriac syndrome. Diabetes Care. 2015;38(2):e11-e12.

40. Malikowski T, Al-Bawardy B, Oxentenko AS. Abnormal liver tests and persistent lactic acidosis in an 18-year-old woman. Gastroenterology. 2017;152(5):947-9.

41. Pinto MJF, Melo N, Flores L, Cunha F. Mauriac Syndrome: A rare complication of type 1 diabetes mellitus. Eur J Case Rep Intern Med. 2018;5(12):000969.

42. Saadi T. Glycogenic hepatopathy: a rare disease that can appear and resolve rapidly in parallel with glycemic control. Isr Med Assoc J. 2012;14(4):269-70.

43. Shah ND, Sasatomi E, Baron TH. Acute and relapsing hepatitis caused by glycogenic hepatopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(6):A23-A24.

44. Martin J, Tomlinson P. Hepatic complications in poorly controlled type 1 diabetes mellitus: a case report. N Z Med J. 2014;127(1392):95-7.

45. Messeri S, Messerini L, Vizzutti F, Laffi G, Marra F. Glycogenic hepatopathy associated with type 1 diabetes mellitus as a cause of recurrent liver damage. Ann Hepatol. 2012;11(4):554-8.

46. Merino Palacios C, Primo Vera J, Fernández Chinchilla J, Ferrando Marco J, Aragó Galindo M, García Ferrer L. Hypertransaminasemia in poorly-controlled type-1 diabetes mellitus. Rev Esp Enferm Dig. 2004;96(10):730-1.

47. Lui DT, Woo YC, Chow WS, Lee CH, Lee AC, Leung EK, i sur. Glycogenic hepatopathy as an unusual etiology of deranged liver function in a patient with type 1 diabetes: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(17):e15296.

48. Azariadis K, Gatselis NK, Koukoulis GK, Dalekos GN. Glycogenic hepatopathy as a cause of severe deranged liver enzymes in a young patient with type 1 diabetes mellitus. BMJ Case Rep. 2019;12(3):e228524.

49. Vo HTD, Klein G, Loizides A, Zhou P, Liu Q, Pan DH. Glycogen hepatopathy in children with poorly controlled type 1 diabetes. IJCRI. 2011;2(9):1-4.

50. Sweetser S, Kraichely RE. The bright liver of glycogenic hepatopathy. Hepatology. 2010;51(2):711-2.

51. Ikarashi Y, Kogiso T, Hashimoto E, Yamamoto K, Kodama K, Taniai M, i sur. Four cases of type 1 diabetes mellitus showing sharp serum transaminase increases and hepatomegaly due to glycogenic hepatopathy. Hepatol Res. 2017;47(3):E201-E209.

52. Tamai A, Tazoe S, Iida H, Kurihara K, Sakura T, Ohara M, i sur. Hepatic glycogenosis in a type 1 diabetes mellitus patient with ketoacidosis. Endocrinol Metab. 2018; 2(1):112.

53. Kempke J, Tofteland N. Glycogenic hepatopathy: a complication of type 1 diabetes mellitus. Kansas Journal of Medicine. 2013;6(3):106-9.

54. Kant R, Loper H, Verma V, Malek R, Drachenberg C, Munir K. Glycogenic hepatopathy with persistent hepatomegaly in a patient with uncontrolled type 1 diabetes. J Endocrinol Metab. 2015;5(1-2):189-91.

55. Pacifico L, Martino MD, Catalano C, Panebianco V, Bezzi M, Anania C, i sur. T1-weighted dual-echo MRI for fat quantification in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2011;17(25):3012-9.

56. Imtiaz KE, Healy C, Sharif S, Drake I, Awan F, Riley J, i sur. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes: an underrecognized condition. Diabetes Care. 2013;36(1):e6-e7.

57. Patita M, Nunes G, Alves de Matos A, Coelho H, Fonseca C, Fonseca J. Mauriac syndrome: a rare hepatic glycogenosis in poorly controlled type 1 diabetes. GE Port J Gastroenterol. 2019;26(5):370-4.

58. Xu J, Dhall D, Sundaram V. An enlarging liver in a young diabetic male. Gastroenterology. 2015;149(6):e8-e10.

59. Chandel A, Scarpato B, Camacho J, McFarland M, Mok S. Glycogenic hepatopathy: resolution with minimal glucose control. Case Reports Hepatol. 2017;2017:7651387.

60. Saikusa M, Yatsuga S, Tonan T, Koga Y. Glycogenic hepatopathy and non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes patients. Pediatr Int. 2013;55(6):806-7.

61. Glushko T, Kushchayev SV, Trifanov D, Salei A, Morales D, Berry G, i sur. Focal Hepatic Glycogenosis in a Patient With Uncontrolled Diabetes Mellitus Type 1. J Comput Assist Tomogr. 2018;42(2):230-5.

62. Sumida Y, Yoneda M. Glycogen Hepatopathy: An under-recognized hepatic complication of uncontrolled type 1 diabetes mellitus. Intern Med. 2018;57(8):1063-4.

63. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, i sur. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in Type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2008;22(5):325-8.

64. Della Corte C, Mosca A, Lucidi V, Alterio A, Nobili V. Non-alcoholic steatohepatitis in childhood. U: Kelly DA, ur. Diseases of the liver and biliary system in children, izd 4. Oxford:John Wiley & Sons Ltd; 2017. Str. 227-239.

65. La Grasta Sabolić L. Metaboličke posljedice debljine. U: Stipančić G, Žaja O, Jureša V, ur. Debljina i poremećaji u jedenju-lice i naličje istog problema. Zagreb:Medicinska naklada; 2014. Str. 53-9.

66. Targher G, Mantovani A, Bonora E.Diabetes and NAFLD. U:Bonora E, DeFronzo RA, ur.Diabetes. Complications, comorbidities and related disorders. Cham: Springer International Publishing AG; 2018. Str. 496-521.

67. Regnell SE, Lernmark Å. Hepatic steatosis in type 1 diabetes. Rev Diabet Stud. 2011;8(4):454-67.

68. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2008;134(6):1682-98.

69. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. Exp Diabetes Res. 2012;2012:145754.

70. Čubelić S, Mišak Z, Gašparov S, Kolaček S. Nealkoholni steatohepatits u djece. Liječ Vjesn. 2004;126:197–200.

71. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. Clin Liver Dis. 2007;11(1):75-104.

72. Sayuk GS, Elwing JE, Lisker-Melman M. Hepatic glycogenosis: an underrecognized source of abnormal liver function tests?. Dig Dis Sci. 2007;52(4):936-8.

73. van den Brand M, Elving LD, Drenth JP, van Krieken JH. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of elevated serum transaminases in diabetes mellitus. Neth J Med. 2009;67(11):394-6.

74. Butts GT, Hairston FJ, Bishop PR, Nowicki MJ. Massive hepatomegaly in poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr. 2014;164(1):214-214.e1.

75. Hudacko RM, Manoukian AV, Schneider SH, Fyfe B. Clinical resolution of glycogenic hepatopathy following improved glycemic control. J Diabetes Complications. 2008;22(5):329-30.

76. Jin HY, Kang DY, Choi, JH. Hepatic glycogenosis in a patient with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. Korean Journal of Pediatrics. 2009;52:1279.

77. Bua J, Marchetti F, Faleschini E, Ventura A, Bussani R. Hepatic glycogenosis in an adolescent with diabetes. J Pediatr. 2010;157(6):1042.

78. Bassett JT, Veerappan GR, Lee DH. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of increased aminotransferase levels in a diabetic patient. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(11):A26.

79. Dantuluri S, Karthik V, Stahlschmidt J, Davison S. Glycogenic hepatopathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(3):307.

80. Jardim J, Trindade E, Carneiro F, Dias, JA. Hepatomegaly in Type 1 Diabetes Mellitus: When to suspect of glycogenic hepatopathy? J Med Cases. 2013;4(11):726-8.

81. Al Sarkhy AA, Zaidi ZA, Babiker AM. Glycogenic hepatopathy, an underdiagnosed cause of relapsing hepatitis in uncontrolled type 1 diabetes mellitus. Saudi Med J. 2017;38(1):89-92.

82. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, McCallum M. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. N Engl J Med. 1981;305:191-4.

83. Seibold JR. Digital sclerosis in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Arthritis Rheum. 1982;25:1357-61.

84. Francia P, Anichini R, Seghieri G, De Bellis A, Gulisano M. History, prevalence and assessment of limited joint mobility, from stiff hand syndrome to diabetic foot ulcer prevention: a narrative review of the literature. Curr Diabetes Rev. 2018;14(5):411-6.

85. Frost D, Beischer W. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: associations with microangiopathy and subclinical macroangiopathy are different in men and women. Diabetes Care. 2001 Jan;24(1):95-9.

86. Grgic A, Rosenbloom AL, Weber FT, Giordano B, Malone JI, Shuster JJ. Joint contracture-common manifestation of childhood diabetes mellitus. J Pediatr. 1976;88(4):584-8.

87. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, i sur. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(1):136-60.

88. Özdikici M. Normal values of liver size by ultrasonography in children in the Eastern Anatolia region. Revista Argentina Anatomía Online. 2017;8(1):19-22.

89. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, i sur. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:Glycemic control targets and glucose monitoring for children,adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19(27):105–114.

90. Al-Hussaini AA, Sulaiman NM, Alzahrani MD, Alenizi AS, Khan M. Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. BMC Pediatr. 2012;12:160.

91. Leeds JS, Forman EM, Morley S, Scott AR, Tesfaye S, Sanders DS. Abnormal liver function tests in patients with Type 1 diabetes mellitus: prevalence, clinical correlations and underlying pathologies. Diabet Med. 2009;26(12):1235-41.

92. West J, Brousil J, Gazis A, Jackson L, Mansell P, Bennett A, i sur. Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. QJM. 2006;99(12):871-6.

93. El-Karaksy HM, Anwar G, Esmat G, Mansour S, Sabry M, Helmy H, i sur. Prevalence of hepatic abnormalities in a cohort of Egyptian children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2010;11(7):462-70.

94. Elsayed MH, Hamza MT, Elsaeed MM, Thabet RAF. Liver disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. QJM Int J Med. 2020;113(1):i215.

95. Aydin F, Gerenli N, Dursun F, Atasoy TO, Kalin S, Kirmizibekmez H. Hepatopathies in children and adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab.2019; 32(2):121-6.

96. Mona HM, Sahar SA, Hend SM, Nanees AA. Dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: Relation to diabetes duration, glycemic control, body habitus, dietary intake and other epidemiological risk factors. Gaz Egypt Paediatr Assoc. 2015;63(2):63-8.

97. Al-Naama LM, Kadhim M, Al-Aboud MS. Lipid profile in children with insulin dependent diabetes mellitus. JPMA. 2002;52(1):29-34.

11. BIOGRAFIJA

Mirna Natalija Aničić rođena je 22.kolovoza 1984. u Zagrebu. Pohađala je Klasičnu gimnaziju koju je završila 2002.godine. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2008. godine. Tijekom studija bila je demonstrator na Katedri za patologiju (2005.-2007.) i Katedri za pedijatriju (2007.-2008.). Pripravnički staž odradila je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb od 2008. do 2009. godine. Specijalizaciju iz pedijatrije obavila je od 2010. do 2014. godine na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Po završetku specijalizacije radi kao specijalist pedijatar na Zavodu za intenzivno liječenje djece, a od 2015. godine na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. 2018. godine postaje subspecijalist gastroenterologije. U suradničkom je zvanju asistent na Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu od prosinca 2016.godine.

Sudjeluje u provođenju dodiplomske nastave engleskog studija „Pedijatrija“ , a od 2016.g. je nastavnik dodiplomskog predmeta „Temelji liječničkog umijeća".

Predavač je na nekoliko poslijediplomskih studija („Pedijatrija“, „Hitna medicina“ , „Anesteziologija i reanimatologija“).

Kao autor ili koautor publicirala je više znanstvenih i stručnih radova.

Član je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog pedijatrijskog društva, Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu i ESPGHAN-a (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition).