

# VITAMIN D I NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE - RETROSPEKTIVNA STUDIJA

---

**Matulić, Sara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:492617>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Sara Matulić

VITAMIN D I NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE -

RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Sara Matulić

VITAMIN D I NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE -

RETROSPEKTIVNA STUDIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivana Mikolašević, dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Vanja Licul, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)

2. izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar

3. izv. prof. dr. sc. Iva Bilić Čače

Rad sadrži \_\_\_ 33 \_\_\_ stranica, \_\_\_ 8 \_\_\_ slika, \_\_\_ 3 \_\_\_ tablica, \_\_\_ 52 \_\_\_ literaturnih navoda.

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ALP - alkalna fosfataza

ALT - alanin-aminotransferaza

AST - aspartat-aminotransferaza

BMI - indeks tjelesne mase (eng. body mass index)

CAP - parametar steatoze (eng. controlled attenuation parameter)

CRP – C- reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija (eng. Computerized tomography)

eGFR- brzina glomerularne filtracije (eng. estimated glomerular filtration rate)

GGT - gama-glutamil transferaza

HBA1C – hemoglobin A1c

HDL - lipoprotein visoke gustoće

HOMA – eng. Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance

LDL - lipoprotein niske gustoće

LSM - parametar fibroze (eng. liver stiffness measurement)

M - medium

MASLD - metabolički poremećaj povezan sa steatotičnom bolešću jetre (eng. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

MASH – stetaohepatitis povezan s metaboličkom disfunkcijom ( eng. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)

MetALD – stanje povezano s MASLD-om i umjerenom konzumacijom alkohola (eng. metabolic dysfunction alcohol liver disease)

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

NASH - nealkoholni steatohepatitis (eng. non-alcoholic steatohepatitis)

XL – eng. extra large

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Nealkoholna masna bolest jetre</b> .....	1
<b>1.1.1. Stupnjevi MASLD-a</b> .....	1
<b>1.1.2. Patogeneza MASLD-a</b> .....	2
<b>1.1.3. Dijagnoza i klinička slika</b> .....	3
<b>1.1.4. Transijentna elastografija</b> .....	3
<b>1.1.5. Liječenje MASLD-a</b> .....	4
<b>1.1.6. MASLD i hepatocelularni karcinom</b> .....	5
<b>1.2. Vitamin D</b> .....	5
<b>1.2.1. Metabolizam vitamina D</b> .....	5
<b>1.2.2. Djelovanje vitamina D</b> .....	6
<b>1.2.3. Deficit vitamina D</b> .....	7
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	8
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	8
<b>4. REZULTATI</b> .....	10
<b>5. RASPRAVA</b> .....	17
<b>5.1. Poveznica između vitamina D i MASLD-a</b> .....	17
<b>5.3. Osvrt na meta-analize</b> .....	17
<b>5.2. Usporedba naših rezultata s recentnim studijama</b> .....	18
<b>8. ZAKLJUČAK</b> .....	20
<b>9. SAŽETAK</b> .....	21
<b>10. SUMMARY</b> .....	22
<b>11. LITERATURA</b> .....	24

# 1. UVOD

## 1.1. Nealkoholna masna bolest jetre

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) ili po novoj nomenklaturi preimenovana u metabolički poremećaj povezan sa steatotičnom bolešću jetre (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) predstavlja vodeću bolest jetre današnjice. Gledajući definiciju NAFLD-a, u osnovi bolesti nalazi se steatoza jetrenog parenhima u odsustvu uzimanja alkohola u količinama štetnim za jetru. Nova terminologija povlači za sobom i modifikaciju definicije pa je u njoj hepatalna steatoza sekundarna metaboličkoj disfunkciji. Da bi se zadovoljili kriteriji MASLD-a, uz steatozu jetre potreban je barem jedan od pet metaboličkih rizičnih faktora, a to su: poremećaj regulacije glukoze, DM tip 2, pretilost, hipertenzija ili dislipidemija (1-3). Prema analizi koju su proveli Hagström i suradnici, u njihovoj kohorti, 99,5% pacijenata s NAFLD-om zadovoljilo je kriterije i za MASLD (4). MASLD je bolest koja zbog svoje prevalencije od 30% u općoj populaciji nije zanemariva te ako u to uračunamo činjenicu da može direktno preći u hepatocelularni karcinom i preskočiti sve stadije između, važnost tretiranja ovog stanja jasno je vidljiva (1).

### 1.1.1. Stupnjevi MASLD-a

Pojam masna jetra predstavlja hepatalnu steatozu vidljivu na biopsiji ili radiološkim prikazom. Ona uz MASLD obuhvaća još par pojmova, MASH i MetALD. U MASH-u histološki su prisutni znakove upale i hepatocelularne ozljede, a uz to pacijent može imati i cirozu. Na preparatu se mogu vidjeti balonirajući hepatociti i fibroza. Za MetALD uz kriterije MASLD-a u anamnezi treba biti prisutna i umjerena konzumacija alkohola (muškarci 20-50g dnevno; žene 30-60g dnevno) (1,5).



### 1.1.2. Patogeneza MASLD-a

Inicijalne teorije za NASH su bile bazirane na hipotezi „2 udarca“. U njoj prvi „udarac“ predstavlja akumulacija triglicerida u jetri što povećava njenu podložnost ozljedi koja je posredovana upalnim citokinima, oksidacijskim stresom ili mitohondrijalnom disfunkcijom te naposljetku rezultira fibrozom ili steatohepatitisom (6). U kroničnoj ozljedi jetre razvoj ciroze ovisi o učinkovitosti regeneracije hepatocita, tako da bi „treći udarac“ predstavljala stanična smrt s oštećenom proliferacijom stanica (7).

Promjena naziva iz NAFLD u MASLD je donijela sa sobom i drugačiji pristup patogenezi ovog stanja. Rizični čimbenici za MASLD uključuju pretilost, inzulinsku rezistenciju, hipertenziju i hipertrigliceridemiju. Može se reći da su poremećaji metabolizma lipida primarni uzrok masne jetre. Uska povezanost jetre i masnog tkiva odnosi se na sintezu i uptake lipida u jetri. Masne kiseline se otpuste u krvotok iz masnog tkiva i transportiraju u jetru vezane za proteine plazme. Postoji nekoliko transportera u membrani koji facilitiraju njihov prijenos (8). Također, za dva enzima u de novo procesu stvaranja lipida, acetil-CoA karboksilaza i sintazu masnih kiselina, otkriveno je da su elevirani kod MASLD pacijenata.

Koncept lipotoksičnosti je nedavno spomenut i opisuje disregulaciju metabolizma lipida u jetri i posljedično hepatocelularnu ozljedu. Do ozljede dolazi aktivacijom upalnih puteva; stres endoplazmatskog retikula, aktivacija upalnih vezikula i smrt stanice (9)

Još jedan mogući put patogeneze MASLD-a je ferroptaza i disbioza crijevne mikrobiote. Ferroptaza je prema radu iz 2020. opisana kao: „...nedavno identificirani oblik regulirane stanične smrti koji se od ostalih poznatih oblika stanične smrti razlikuje morfološki, biokemijski i genetski. Glavna svojstva ferroptoze uključuju slobodno redoks aktivno željezo i posljedičnu, o željezu ovisnu, peroksidaciju polinezasićenih masnih kiselina u fosfolipidima staničnih membrana te gubitak aktivnosti glutathion peroksidaze 4, što rezultira akumulacijom lipidnih,

reaktivnih kisikovih spojeva.“(10) . Talijanska studija pokazala je da kod pacijenata s MASLD -om postoji povećana permeabilnost crijeva te prekomjerni rast bakterija u tankom crijevu (eng. small intestinal bacterial overgrowth,SIBO). Obje te stvari su korelirale s ozbiljnošću steatoze, ali ne i s prisutnošću MASH-a (11).

### **1.1.3. Dijagnoza i klinička slika**

Kako je većina pacijenata asimptomatska, na ovu bolest posumnjat ćemo kod prisutne masne jetre na slikovnim pretragama, neobjašnjive elevacije jetrenih enzima (aminotransferaze povišene 2-4 puta; ALT viših vrijednosti od AST-a), prisutnih dva ili više metaboličkih faktora rizika ili kod rodbine u prvom koljenu pacijenta s MASLD cirozom. Neki od simptoma koji se mogu javiti kod pacijenata su umor, nejasna bol u desnom gornjem kvadrantu ili opća slabost (1,2,5).

Za definitivnu dijagnozu potrebno je isključiti druge bolesti jetre te slikovno ili histološki dokazati steatozu. Biopsija je i dalje zlatni standard, no ona je ipak invazivna i skupa metoda, a mogućnost pogreške i dalje prisutna. Ultrazvuk s druge strane nije invazivan i skup, no loše je senzitivnosti te previše ovisi o subjektivnosti operatera. Magnetna rezonanca i CT su u usporedbi objektivnije metode s većom mogućnosti određivanja stupnja steatoze. Njihovi nedostaci su manja dostupnost i skupoća za MR, a izlaganje radijaciji i slabija senzitivnost za blagu steatozu za CT (5). Kao još jedna neinvazivna pretraga, dostupna je transijentna elastografija.

### **1.1.4. Transijentna elastografija**

Elastografija mjeri elastičnost tkiva, što je zapravo tendencija tkiva da se odupire deformaciji primijenjenom silom ili da se vrati u svoj prvobitan položaj nakon što maknemo tu silu (12). Fibroscan® sistem funkcioniра na temelju transijentne elastografije. Ona je jednodimenzionalna tehnika, a koristi se već više od deset godina za procjenu tvrdoće jetre.

Tvrdoća jetre se izražava kao liver stiffness measurement te se izražava u kilopaskalima (kPa) s normalnim vrijednostima oko 5,5 kPa. (13,14)

Nove verzije Fibroscan® sistema dopuštaju mjerenje opadanja amplitude ultrazvučnog signala u jetri koristeći kontrolirani atenuacijski parametar ili controlled attenuation parameter (CAP). On se izražava u decibelima po metru i razmjer mu se kreće od 100 do 400 i povezan je s količinom masnoće u jetri. U sistemu se mogu koristiti različite probe s različitim frekvencijama ultrazvuka. M proba ima frekvenciju od 3,5 MHz-a, a XL proba frekvenciju od 2,5 MHz-a. Ovisno o distanci uređaj dopušta biranje između te dvije probe. Na primjer, M proba će se koristiti za dubinu od 2,5 do 6,5 cm od kapsule jetre do kože (15).

Kod Fibroscan uređaja softver određuje automatski je li mjerenje uspješno ili ne i sam odabire koja proba bi se trebala koristiti. Program određuje interkvartilni raspon ili IQR čiji bi broj trebao biti manji od 30 posto ili 1/3 medijana kako bi se za očitavanje moglo reći da je visoke kvalitete (16).

Prednosti transijentne elastografije su njena široka dostupnost o point-of-care tehnika. Slabosti su nedostatak gray-scale slikovnog vođenja potrebne za određivanje pozicije za uzimanje mjerenja i nemogućnost vizualizacije i izbjegavanja većih žila i masa na mjestu mjerenja. Također uređaj je potrebno recalibrirati svakih 6-12 mjeseci (15).

### **1.1.5. Liječenje MASLD-a**

Unatoč trenutnim saznanjima o ovom stanju, specifična terapija ne postoji. Opće smjernice se sastoje od promjene životnog stila u svrhu gubitka kilograma na temelju tjelesne aktivnosti i zdrave prehrane, zatim kontroliranja glavnih kardiometaboličkih rizika i korekcije promjenjivih rizika koji potpomažu u progresiji MASLD-a. Na posljednjem mjestu se nalazi prevencija hepatalnih i ekstrahepatalnih komplikacija. U zadnjem desetljeću počinju se istraživati

potencijalni lijekovi koji bi mogli imati pozitivan učinak kao što su GLP-1 agonisti, SGLT2 inhibitori, statini, FXR agonisti te antioksidansi u koje spada i vitamin D (17).

### **1.1.6. MASLD i hepatocelularni karcinom**

Hepatocelularni karcinom (HCC) odgovoran je za 90 posto primarnih karcinoma jetre. Te je šesti najčešći tip karcinoma u svjetskoj populaciji, a treći najčešći uzrok smrti povezane s rakom. (18) U kontekstu MASLD-a važno ga je spomenuti jer se najčešće razvije iz povijest kronične bolesti jetre. Prije je kronični virusni hepatits bio predvodnik, no sad ga je zahvaljujući dobrom liječenju zamijenio MASLD (19). Njegova prevalencija raste s godinama te 4406 prijavljenih hepatocelularnih karcinoma u SAD-u u podlozi ima upravo MASLD kao kroničnu jetrenu bolest. (20) Stoga je važno shvatiti MASLD kao stanje s ozbiljnim posljedicama ukoliko se ne proba tretirati.

## **1.2. Vitamin D**

Vitamin D kolektivan je naziv za kolekalciferol (D3) i ergokalciferol (D2) koji su oboje prekursori za regulatorne hormone u metabolizmu kalcija i fosfata. On je liposolubilna spoj prisutan u vrlo malom broju namirnica, zbog čega je glavni izvor tog vitamina dermalna sinteza. U oba slučaja sintetizirani vitamin D nije biološki aktivan te ga je potrebno enzimatski konvertirati u aktivan metabolit 1,25-dihidroksikolekalciferol . Ti procesi odvijaju se u jetri i bubrezima (21).

### **1.2.1. Metabolizam vitamina D**

Pod utjecajem UV fotona u koži se stvara kolekalciferol D3 iz 7-dehidrokolesterola. U jetri se on pretvara u 25-hidroksikolekalciferol uz pomoć CYP2R1 enzima te mehanizmom povratne

sprege regulira vlastitu koncentraciju u plazmi. Zatim, u proksimalnim kanalićima bubrega dolazi do pretvorbe 25-hidroksikolekalciferola u 1,25-dihidroksikolekalciferol. Za tu pretvorbu potreban je hormon PTH, a koncentracija kalcijevih iona također je usko povezana s ovim procesom. Povišena razina kalcija koči lučenje PTH bez kojeg praktički nema proizvodnje 1,25-dihidroksikolekalciferola (22).

### **1.2.2. Djelovanje vitamina D**

U svijetu znanosti sve više se priča o ulogama vitamina D, gdje se onim klasičnim poput uloge u homeostazi minerala i kostiju, pridodaju i potencijalne uloge u diferencijaciji stanica, regulaciji upale i imunomodulaciji (23).

Otkrivena prisutnost receptora vitamina D (VDR-ovi) u tkivima prostate, mozga, dojki, gušterače, debelog crijeva i stanicama imunološkog sustava nameće pitanje opsežnosti njegovih funkcija u našem organizmu (24). Vitamin D i njegovi metaboliti su transportirani od mjesta produkcije do ciljnih tkiva pomoću vitamin-D-binding proteina ili DBP. DBP ima visok afinitet za povezivanje s vitaminom D i time pridonosi održavanju njegove adekvatne razine u krvi. Drugi transporter, s nešto manjim afinitetom je albumin. Omjer vezanosti vitamina za ta dva receptora može utjecati na biodostupnost, tako što je onaj vezan za DBP dostupniji, nego onaj vezan za albumin. DBP posjeduje i antioksidativna i protuupalna svojstva te je čak otkriveno da regulira imunološke funkcije i metabolizam kalcija (25).

Pozitivno modificira rizik od hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa, a upravo kardiovaskularne bolesti primarni su uzrok smrti kod pacijenata s MASLD-om (24,26). Nedavne studije otkrile su ulogu vitamina D na jetrenu patofiziologiju potencijalno ometajući fibrozu jetrenog parenhima (27). Također, brojni znanstveni radovi ustanovili su poveznicu između insuficijencije vitamina D i jetrene disfunkcije (28,29).

Od ostalih značajnih uloga vitamina D valja istaknuti njegovu povezanost s očnim bolestima koju su u svom radu istraživali Chan i dr. (30). Ovaj vitamin svakako ima obećavajuću budućnost u tretiranju još mnogih drugih stanja kao što su tuberkuloza, psorijaza, upalna bolest crijeva i dijabetička nefropatija (24).

### **1.2.3. Deficit vitamina D**

Niske razine vitamina D u pacijenata rastu u pojavnosti na svjetskoj razini, a razne studije ih povezuju kako s kroničnim tako i s akutnim stanjima. Prikupljeni podaci pokazuju patofiziološku poveznicu vitamina D s energetsom homeostazom i regulacijom endokrinološkog i imunološkog sustava (32, 31).

Najboljim markerom za procjenu statusa vitamina D se smatra serumski 25(OH)D. Vrijednosti 25(OH)D niže od 75 nmol/L se smatraju deficitom vitamina D. Vrijednosti niže od 25 ili 30 nmol/L povisuju rizik od osteomalacije ili nutritivnog rahitisa (33,31). Uzimajući zdravlje kostiju, razna društva su odredila razinu od 50 nmol/L kao potrebnu razinu vitamina D za sve zdrave osobe (34, 31).

Za održavanje optimalne razine vitamina D potrebno je često uzimanje suplemenata kako su izlaganje suncu i unos hranom uglavnom nedovoljno suficijentni kod većine. Preporuke za dnevni unos suplemenata variraju između 400-2000 internacionalnih jedinica (IJ) (35, 31). Koristeći navedeni raspon dnevnog unosa suplemenata, nema potrebe za monitoriranjem serunskog ili urinskog kalcija i renalne funkcije (36, 31). Iako je Endokrinološko društvo odredilo da je viša granica dnevnog limita 10000 IJ, European Food and Safety Authority ipak preporuča ostajanje ispod 4000 IJ dnevno (37, 31).

Kao i kod uzimanja drugih suplemenata, tako je moguće i kod uzimanja suplemenata vitamina D uzrokovati toksičnost. Ljudi podižu svijest o učinku i manjku vitamina D te je potrebno danas više nego ikad pripaziti na nekontrolirano uzimanje vitamina kako ne bi došlo do

hipervitaminoze. Nekad uzroci hipervitaminoze D mogu biti endogeni poput pretjerane produkcije 1,25(OH)<sub>2</sub>D u sklopu granulomatoznog poremećaja ili limfoma. Zbog dugog poluvijeka u tkivima, akumulacija vitamina D može potrajati do 18 mjeseci i uzrokovati toksične efekte kao što je nefrokalcinoza (38, 31).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada bila je ustanoviti jesu li se našim pacijentima vrijednosti CAP-a i LSM-a poboljšale nakon date terapije vitaminom D uz adekvatnu prehranu i tjelesnu aktivnost. Također su nas zanimale razine jetrenih enzima u serumu te njihov trend kretanja kod ispitanika koji su uzimali kolekalciferol.

## **3. ISPITANICI I METODE**

U ovoj retrospektivnoj analizi obrađeni su podaci 603 bolesnika tijekom perioda od dvije godine, od 01/2022 do 01/2024. Bolesnicima je propisivan kolekalciferol tijekom perioda od 12 mjeseci u dnevnoj dozi od 2400 IJ. Pacijenti koji nisu uzimali propisani kolekalciferol ili oni koji nisu uzimali redovito bili su kontrolna skupina. Isključni kriteriji bit će: serološki dokazana kronična hepatitis B i/ili C virusna infekcija, anamnestički podatak o konzumaciji alkohola više od 20 g/dan, prethodno dokazana autoimuna, kolestatska ili metabolička bolest jetre, primjena hepatotoksičnih lijekova u posljednjih 6 mjeseci te klinički i laboratorijski pokazatelji oštećene sintetske i metaboličke funkcije jetre.

Nealkoholna masna bolest jetre definirana je elastografskim parametrima steatoze i fibroze. Svaki ispitanik 4 puta je dolazio u gastroenterološku ambulantu gdje su mu mjerene vrijednosti CAP-a i LSM-a Fibroscan ® uređajem. Dolasci su bili raspodijeljeni na prvi pregled, prvu,

drugu i treću kontrolu. Prva kontrola rađena je 3 mjeseca nakon prvog pregleda, druga kontrola nakon 6 i treća kontrola nakon 12 mjeseci.

U navedenom istraživanju analizirali smo rutinske laboratorijske parametre: krvna slika, vrijednosti serumske glukoze, lipidogram, vrijednosti jetrenih enzima, urati, feritin, C-reaktivni protein (CRP) i vitamin D. U procjeni inzulinske rezistencije koristit ćemo HOMA-IR bodovni sustav. Za procjenu sintetske funkcije jetre koristit ćemo vrijednosti serumskih albumina, protrombinskog vremena i bilirubina. Uz nalaze i pregled Fibroscanom<sup>®</sup>, na prvom pregledu i svakoj kontroli pacijent se vagao BIA vagom. Iz nje smo koristili sljedeće podatke: BMI, indeks sarkopenije, fazni kut, postotak masnog tkiva, postotak mišićnog tkiva, postotak skeletnog mišićnog tkiva te postotak vode u tijelu. Na prvom pregledu pacijentu su uzeti anamnestički podaci o navikama pijenja kave, prosječnoj duljini sna, COVID-19 cjepivu, fizičkoj aktivnosti i pušenju. Na temelju anamnestičkih, kliničkih i dijagnostičkih pokazatelja registrirali smo komponente metaboličkog sindroma: šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, hiperlipoproteinemiju i pretilost te zabilježili još podatke o spolu, dobi, visini, težini, opsegu struka, bokova i nadlaktice.

U obje skupine ispitanika za detekciju NAFLD-korišten je TE-CAP (Fibroscan<sup>®</sup>, Echosense, Pariz, Francuska). Jetrenu "tvrdocu" (eng. stiffness) koristili smo za procjenu fibroze jetre, a CAP za detekciju i kvantifikaciju stupnja steatoze jetre. Steatozu jetre definirali smo vrijednostima CAP  $\geq 238$  dB/m, a fibrozu jetre vrijednošću jetrene tvrdoće  $>7$  kPa. Mjerenja se vrše pomoću M i XL sonde u području očekivane biopsije jetre, odnosno u medioklavikularnoj liniji, u području desnog režnja jetre, kroz interkostalne prostore u ispitanika koji se nalazi u ležećem položaju sa desnom rukom postavljenom iza glave.

U svakog bolesnika učinjeno je 10 mjerenja i samo bolesnici s 10 uspješnih mjerenja su dio istraživanja.



## 4. REZULTATI

U ovu studiju bilo je uključeno 603 pacijenata. U prvoj tablici prikazane su demografske karakteristike naših pacijenata. Od njih 603, 322 su bili muškarci, a 281 žena. Prosječna dob sudionika bila je  $61,59 \pm 11,03$  godina. Metabolički sindrom imalo je čak 65% bolesnika. Prosječna vrijednost CAP-a iznosila je  $321 \pm 4,2$  što pokazuje da je najveći dio bolesnika imao značajnu steatozu jetre. Kod većine bolesnika bili su elevirani jetreni enzimi, posebice gamaglutamil transferazu (GGT). Arterijsku hipertenziju imalo je 69,8% pacijenata, a DM2 njih 79,4%. Prosječni indeks tjelesne mase iznosio je  $31,51 \pm 4,97 \text{ kg/m}^2$ . Čak 18,4% ispitanika su pušači te 21,4% njih bavi se nekim oblikom tjelesne aktivnosti.

**Tablica 1. Demografske i zdravstvene karakteristike analiziranih bolesnika**

Dob (godine)	$61,59 \pm 11,03$
Spol (M:F)	322:281
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$31,51 \pm 4,97$
Opseg struka (cm)	$105,39 \pm 13,94$
Opseg bokova (cm)	$110,09 \pm 11,36$
Opseg nadlaktice (cm)	$31,85 \pm 4,12$
Koštana masa (kg)	$3,47 \pm 5,43$
Masno tkivo (%)	$32,26 \pm 7,89$
Masno tkivo (kg)	$29,65 \pm 10,19$
Mišićna masa (kg)	$57,05 \pm 11,02$
Mišićna masa (%)	$63,67 \pm 9,26$
Masa skeletnih mišića (%)	$34,81 \pm 10,42$
Masa skeletnih mišića (kg)	$31,13 \pm 7,50$
Voda u tijelu (%)	$48,35 \pm 20,73$
Voda u tijelu (kg)	$42,94 \pm 8,88$
Visceralna masnoća	$12,31 \pm 4,68$
Bazalni metabolizam (kcal)	$1842,24 \pm 378,09$
Glukoza (mmol/L)	$8,73 \pm 2,83$
HbA1c (%)	$7,76 \pm 14,71$
Hemoglobin (g/L)	$144,05 \pm 15,46$
Kolesterol (mmol/L)	$4,72 \pm 1,25$
LDL (mmol/L)	$2,57 \pm 1,15$
Trigliceridi (mmol/L)	$2,38 \pm 4,26$
HDL (mmol/L)	$1,29 \pm 0,35$
Urična kiselina (mmol/L)	$329,72 \pm 92,23$
ALT (IU/L)	$38,78 \pm 28,43$
AST (IU/L)	$31,14 \pm 21,49$
GGT (IU/L)	$59,05 \pm 81,72$

ALP (IU/L)	66,35±37,09
eGFR	80,09±19,47
CAP (dB/m)	321±4,2
LSM (kPa)	6,34±2,34
Arterijska hipertenzija n(%)	421(69,8)
Dijabetes mellitus, n(%)	479(79,4)
Hiperlipidemija, n(%)	407(67,5)
Metabolički sindrom, n(%)	401 (65%)
Metaboličke godine	59,28±11,91
Fizička aktivnost, n(%)	129(21,4)
Pušenje, n(%)	111(18,4)

\* CAP - parametar staoze (eng. *controlled attenuation parameter*); BMI – Indeks tjelesne mase (eng. *body mass indeks*); LSM- parametar fibroze (eng. *liver stiffness measurement*); LDL - lipoprotein niske gustoće; HDL - lipoprotein visoke gustoće; GGT - gama-glutamil transferaza; ALP - alkalna fosfataza; ALT - alanin-aminotransferaza; AST - aspartat-aminotransferaza); eGFR- brzina glomerularne filtracije (eng. *estimated glomerular filtration rate*)

Nadalje, zanimala nas je razlika u vrijednostima elastografskih parametara staoze i fibroze jetre kod bolesnika koji su uzimali kolekalciferol i onih koji ga nisu uzimali.

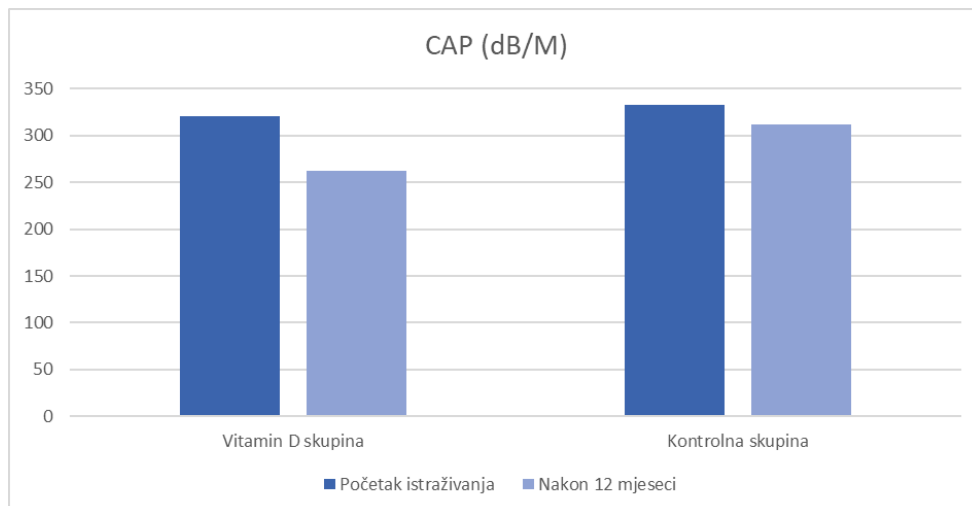
Tablica 2. Vrijednosti CAP-a i LSM-a kod pacijenata koji su uzimali vitamin D i kontrolne skupine

	Vitamin D skupina	Vitamin D skupina nakon 12 mjeseci	Kontrolna skupina	Kontrolna skupina nakon 12 mjeseci	P
<b>CAP, dB/m</b>	321±4	262±3,8	333,4±5,8	312±4,9	0,03
<b>LSM, kPa</b>	7,5±1	6,8±0,6	7,4±0,8	7,1±0,7	<b>0,05</b>

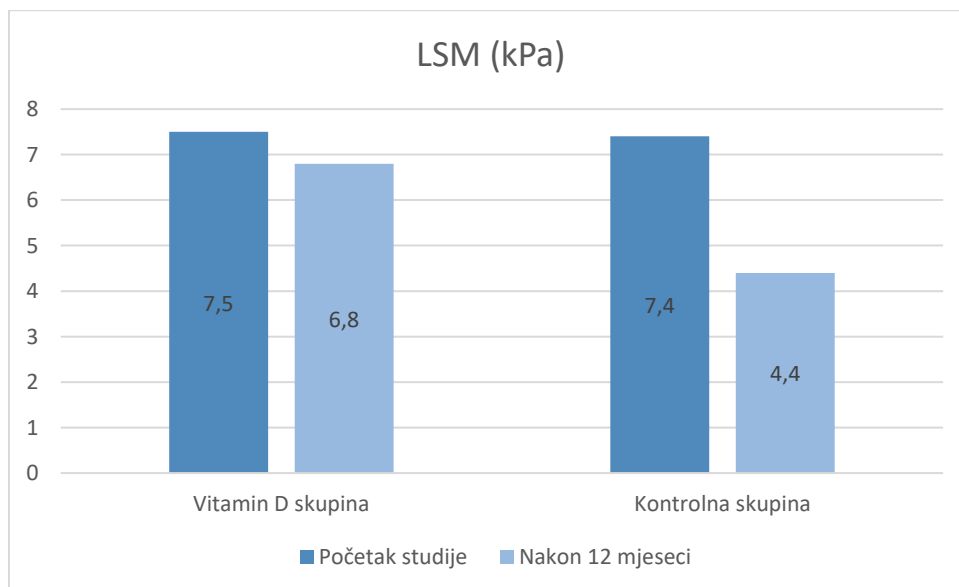
\* CAP - parametar staoze (eng. *controlled attenuation parameter*); LSM- parametar fibroze (eng. *liver stiffness measurement*)

Nakon 12 mjeseci vidljiva je statistički značajna razlika u vrijednostima CAP-a i LSM-a između dvije skupine bolesnika prikazane u tablici 2. Vrijednost CAP-a kod skupine pacijenata koji su uzimali vitamin D, na početku je iznosila u prosjeku 321dB/m, a nakon 12 mjeseci spustila se

na 262 dB/m. Kod kontrolne skupine prvo je bila 333,4 dB/m, a nakon 12 mjeseci 312dB/m. Vrijednost LSM-a kod onih koji su uzimali vitamin D spustila se s 7,5 na 6,8kPa, a kod kontrolne skupine s 7,4 pala je na samo 7,1kPa. Grafički prikaz vrijednosti ovih podataka prikazan je na slikama 1. i 2.

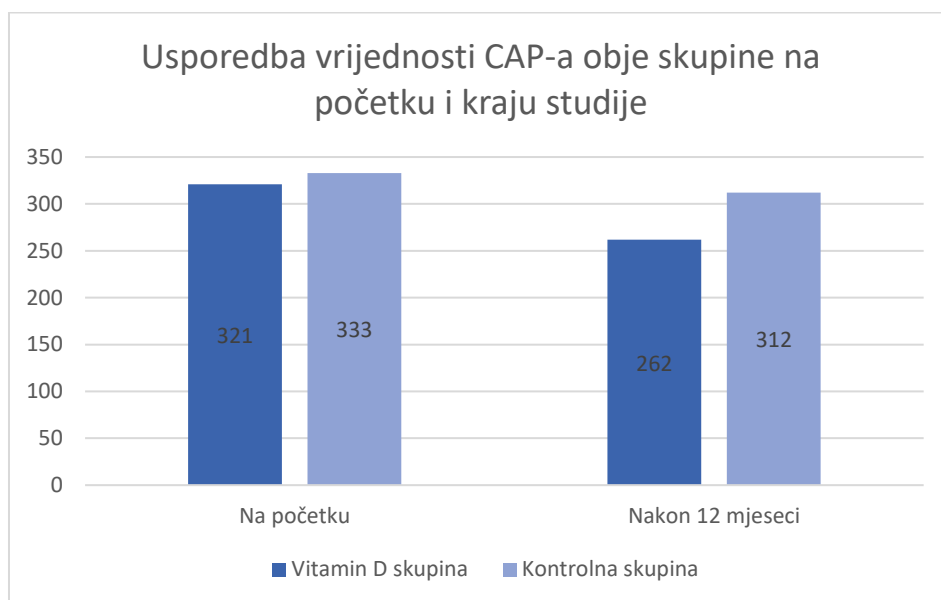


Slika 1. Usporedba vrijednosti parametra steatoze u obje skupine na početku i nakon 12 mjeseci

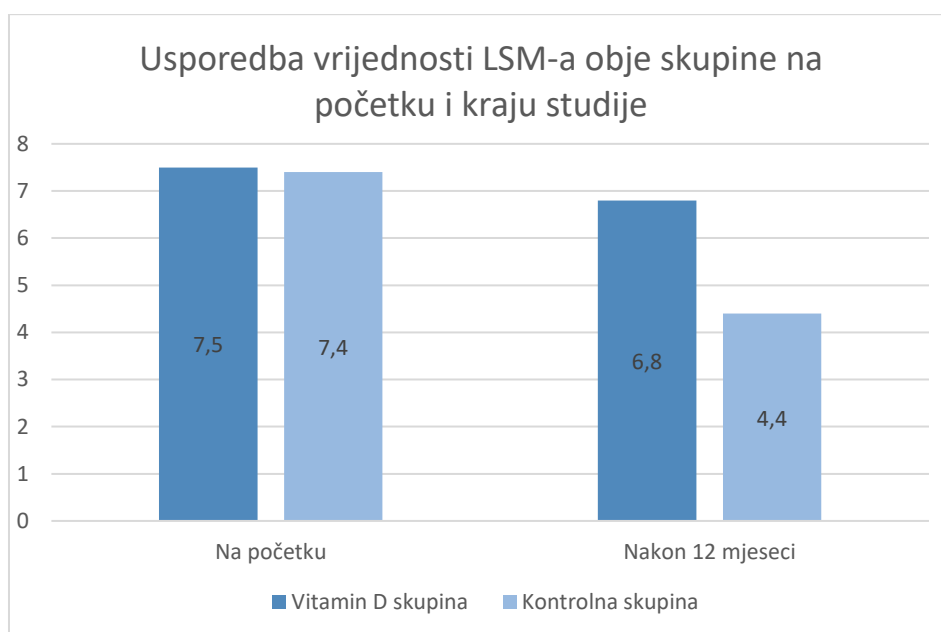


Slika 2. Usporedba vrijednosti parametra fibroze jetre za svaku skupinu na početku i kraju studije.

Na sljedeće dvije slike (slike 4. i 5.) uz pomoć grafova htjelo se vizualno prikazati trend kretanja vrijednosti parametara steatoze i fibroze između onih koji su bili u kontrolnoj skupini i onih koji su uzimali vitamin D.



Slika 3. Odnos vrijednosti parametra steatoze između dvije skupine ispitanika



Slika 4. Korelacija vrijednosti LSM parametra između dvije skupine ispitanika

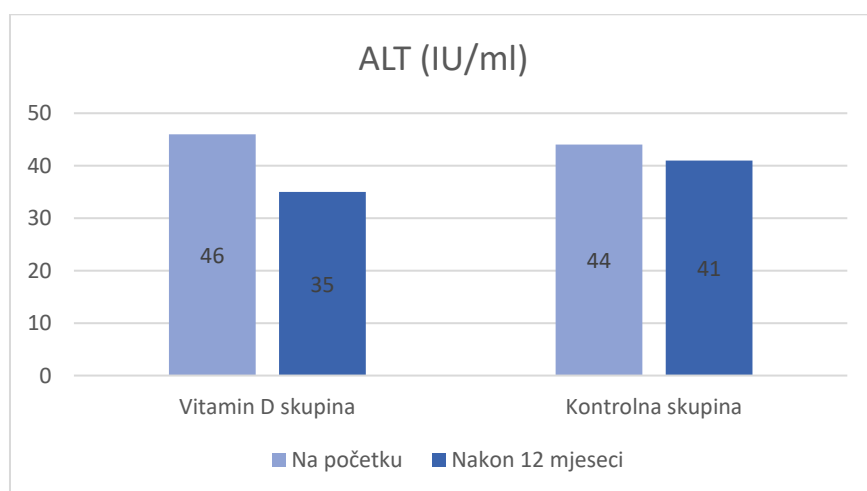
Zatim, sljedeća točka zanimanja bila je razlika u vrijednostima jetrenih enzima ALT-a i GGT-a kod bolesnika koji su uzimali kolekalciferol i onih koji nisu prikazana u tablici 3.

Tablica 3. Vrijednosti ALT-a i GGT-a kod pacijenata koji su uzimali vitamin D i u kontrolnoj skupini nakon 12 mjeseci

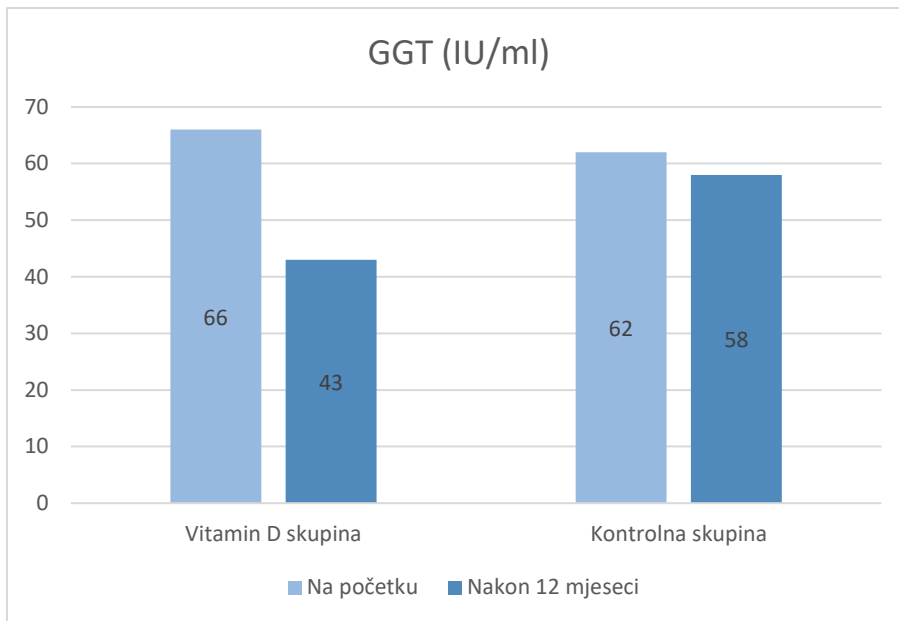
	Vitamin D skupina	Vitamin D skupina nakon 12 mj	Kontrolna skupina	Kontrolna skupina nakon 12 mjeeci	P
<b>ALT, IU/ml</b>	<b>46±2</b>	<b>35±1,2</b>	<b>44±0,9</b>	<b>41±1</b>	<b>0,05</b>
<b>GGT, IU/ml</b>	<b>66±1</b>	<b>43±0,8</b>	<b>62±0,6</b>	<b>58±0,9</b>	<b>0,04</b>

\* ALT - alanin-aminotransferaza; GGT - gama-glutamyl transferaza

Nakon 12 mjeseci vidljiva je statistički značajna razlika u njihovim vrijednostima između dvije skupine bolesnika. U skupini pacijenata koji su uzimali vitamin D, ALT se spustio s 46 IU/ml sa standardnom devijacijom od 2, na 35±1,2, što se i vidi na grafovima prikazanom na slici 5. GGT je također opao s 66±1 IU/ml na 43±0,8. U kontrolnoj skupini razlika između vrijednosti bila je značajno manja. Slika pod rednim brojem 6. prikazuje vrijednosti GGT-a za svaku skupinu.

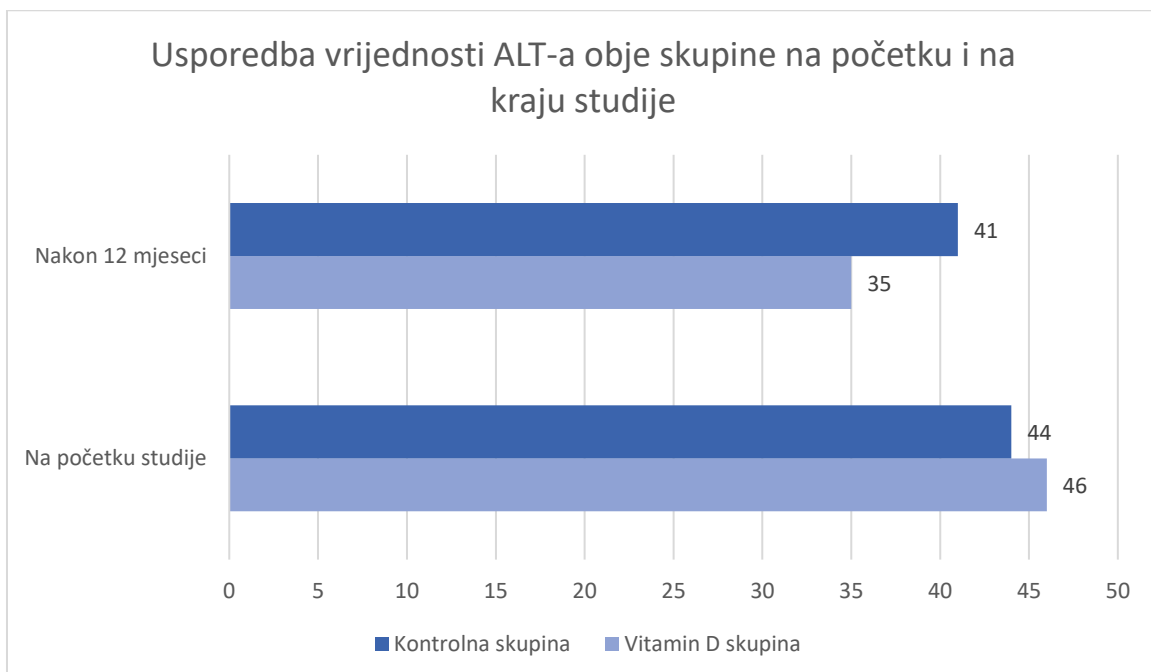


Slika 5. Vrijednosti ALT-a u svakoj skupini na početku i kraju studije

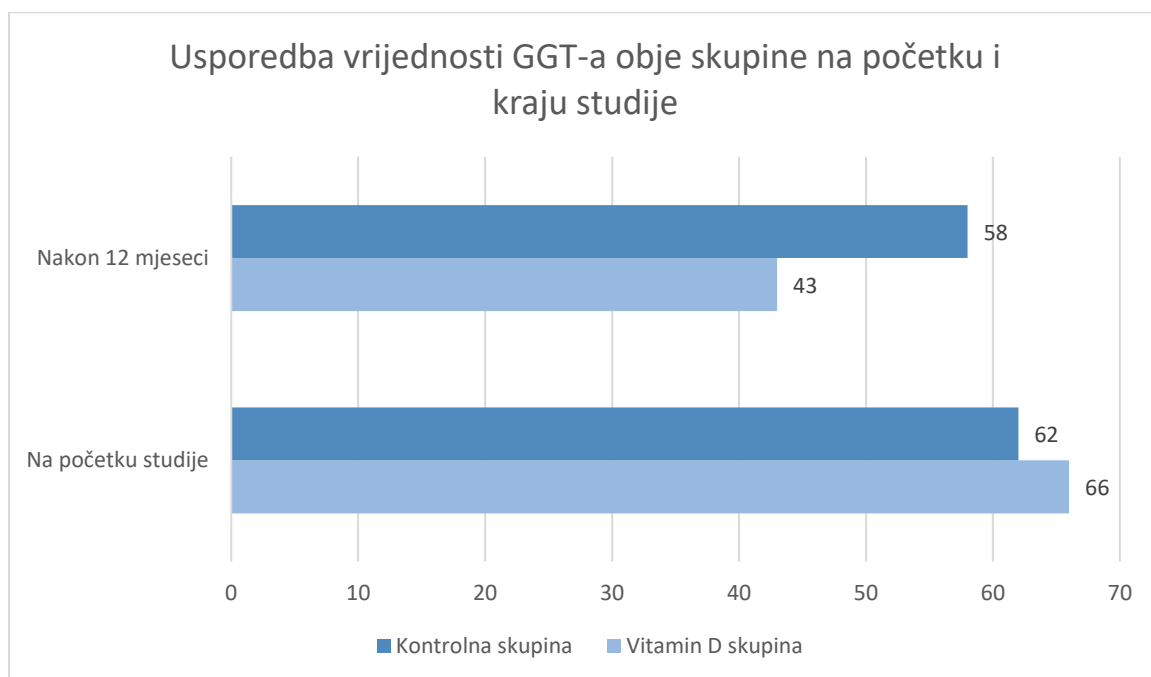


Slika 6. Odnos vrijednosti GGT-a na početku i kraju studije za obje skupine

Posljednje dvije slike služe stjecanju boljeg dojma o opadanju vrijednosti ALT-a i GGT-a kod onih koji su uzimali kolekalciferol u svojoj terapiji i onih koji nisu.



Slike 7. Korelacija ALT-a između dvije skupine na početku i na kraju studije



Slika 8. Vrijednosti GGT-a između kontrolne i vitamin D skupine na početku i kraju studije

U obje skupine ispitanika nakon 12-mjesečnog praćenja došlo je i do smanjenja vrijednosti serumskih lipida, no razlika u smanjenju između dvije skupine ispitanika nije bila statistički značajna. S druge strane, primijetili smo da je skupina koja je bila suradljiva, odnosno koja je uzimala kolekalciferol, imala značajno smanjenje u parametru inzulinske rezistencije (HOMA-IR bodovni sustav) ( $6,2 \pm 1$  vs.  $4,0 \pm 0,5$ ,  $p < 0,05$ ) u odnosu na grupu bolesnika koja nije uzimala kolekalciferol ( $7,2 \pm 1$  vs.  $6,6 \pm 0,9$ ,  $p = \text{NS}$ ).

## **5. RASPRAVA**

Iako je glavna uloga vitamina D regulacija metabolizma kostiju, njegov deficit ipak ima utjecaj i na druge organske sustave. Njegove razine u serumu su dokazano povezane s koronarnom arterijskom bolesti, inzulinskom rezistencijom i drugim komponentama metaboličkog sindroma. S obzirom da pacijenti s masnom bolešću jetre imaju barem jednu od komponenata metaboličkog sindroma, prirodno je posumnjati da bi i na nju utjecao vitamin D.

### **5.1. Poveznica između vitamina D i MASLD-a**

„Multiple hits“ hipoteza opisuje patogenezu MASLD-a. U tom modelu brojni paralelni procesi pridonose nastanku i razvoju upale u jetri. Vitamin D može utjecati na određen broj tih procesa na nekoliko načina. Brachetta et. al su u svojoj studiji pokazali da ekspresija VDR-a u jetri korelira s težinom NAFLD-a vidljivom na histopatologiji, neovisno o drugim metaboličkim parametrima kao što su BMI ili inzulinska rezistencija (29). Pronalazak VDR-ova na jetrenim stelatnim stanicama doveo je i do otkrića da VDR signalizacija može suprimirati ekspresiju gena za fibrozu i inhibirati njihovu proliferaciju (39,40). U istraživanju na štakorima koje su proveli Roth et al, skupina štakora koji su bili hranjeni zapadnjačkim stilom prehrane i u deficitu vitamina D pokazali su visoku lobularnu upalu u jetri na histološkom preparatu. Uz to su imali i povišene razine rezistina, IL-4, IL-6 i TNF- $\alpha$  u jetrenoj mRNA. Svi ti markeri su povezani s oksidativnim stresom i hepatalnom upalom (41).

### **5.3. Osvrt na meta-analize**

U meta-analizi provedenoj 2020. godine ukratko, ustanovljeno je da postoje solidni dokazi da suplementacija vitamina D poboljšava glikemičnu kontrolu i inzulinsku senzitivnost. S druge strane, marginalno reducira ALT i trigliceride kod pacijenata s NAFLD-om. Zaključno, potrebna je provedba dodatnih randomiziranih kontrolnih studija kako bi se ustanovila optimalna doza i trajanje suplementacije vitaminom D u svrhu tretiranja NAFLD-a (42).



Suprotni zaključak je imala meta-analiza iz 2019. gdje je zaključeno da vitamin D nije efikasan oblik terapije kod NAFLD-a (43). No, obje studije se slažu o korisnosti provedbe dodatnih istraživanja.

## **5.2. Usporedba naših rezultata s recentnim studijama**

Jedna od glavnih okosnica ovog rada je bilo ustanoviti ima li vitamin D pozitivan učinak na vrijednosti CAP-a i LSM-a te ALT-a i GGT-a kod naših bolesnika. Kad gledamo prosječan metabolički profil bolesnika u ovoj studiji možemo ustanoviti da više od polovice njih ima arterijsku hipertenziju (69,7%), a njih 79,4% DM2. Dakle, većina njih zadovoljava kriterije za MASLD (3). U prosjeku vrijednost triglicerida u serumu iznosila je 2,38 mmol/l što bi pripadalo kategoriji umjerene hipertrigliceridemije, također jedan od kriterija potrebnih za dijagnozu MASLD-a (3, 44).

Kod naših pacijenata koji su uzimali vitamin D suplement, stvarno je uočen veći pad u iznosu CAP-a i LSM-a u odnosu na pacijente iz kontrolne skupine nakon 12 mjeseci. Tragher et al. okupili su 60 pacijenata s dijagnozom NAFLD-a koja je potvrđena biopsijom i 60 zdravih kontrola. U tom istraživanju autori su pokazali da je kod NAFLD pacijenata, razina snižene koncentracije 25(OH)D usko povezana s težinom histološke slike masne jetre, nekroinflamacije i fibroze, što se potencijalno može odraziti na CAP i LSM parametre (45). U studiji provedenoj nad 3970 sudionika, utvrđeno je da su pacijenti, u usporedbi s onima s nižim razinama 25(OH)D vitamina od optimalnih ( $\geq 75$  nmol/l), imali manju pojavnost NAFLD-a i signifikantne fibroze jetre (46).

Gledajući vrijednosti ALT-a i GGT-a u serumu, također je vidljiv trend opadanja vrijednosti kod pacijenata koji su uzimali kolekalciferol 12 mjeseci. U radu objavljenom 2013. pacijenti s abnormalnim jetrenim enzimima su imali 53% veće šanse da su i u deficitu vitamina D, no suplementacija s bilo kojim oblikom vitamina D nije se mogla povezati s poboljšanjem u

jetrenim enzimima (47). Nasuprot tome, u studiji objavljenoj 2022. proveden je sistematski osvrt i meta-analiza u kojoj se proučavao vitamin D kao oblik terapije za inzulinsku rezistenciju u pacijenata s nealkoholnom masnom bolešću jetre. Uočili su da se vrijednost ALT enzima smanjila zbog dodatne suplementacije vitaminom D (48). Uz to u meta-analizi koju su učinili Guo et al. također je pokazana granična redukcija u razini serumskog ALT-a. (49)

Kod naših pacijenata uočena je djelotvornost uzimanja suplemenata vitamina D za smanjenje HOMA-IR kao parametra inzulinske rezistencije što korelira s određenim provedenim studijama. Prije spomenuta studija iz 2022. je ustanovila meta-analizom dostupnih radova da bi dodatna terapija vitaminom D mogla poboljšati inzulinsku rezistenciju, vidljivu kao opadanje levela HOMA-IR kod NAFLD pacijenata (48). Stvarna poveznica između deficijencije vitamina D i inzulinske rezistencije postoji, no definitivan mehanizam patogeneze još nije razrađen do kraja. Studije sugeriraju da bi masno tkivo moglo biti u podlozi ovog procesa na jer je ono glavno spremište vitamina D i uz to je zamjetan izvor adipokina i citokina koji su uključeni u sistemsku upalu (50, 51). Nadovezujući se na sve to, trenutni dokazi upućuju na vitamin D kao regulatora procesa uključenih u sekreciju inzulina u  $\beta$ -stanicama gušterače (52).

## 8. ZAKLJUČAK

Praćenjem bolesnika u razdoblju od 1. mjeseca 2022. godine do 1. mjeseca 2024. godine ustanovili smo ovisnost različitih parametara o uzimanju suplemenata kolekalciferola.

- Bolesnici koji su koristili suplement vitamina D u trajanju od 12 mjeseci imali su niže vrijednosti CAP i LSM parametra u odnosu na kontrolnu skupinu.
- Bolesnici koji su uzimali suplement vitamina D u trajanju od godine dana imali su niže vrijednost enzima ALT i GGT u odnosu na kontrolnu skupinu.
- Bolesnici koji su uzimali suplement vitamina D imali su niže vrijednosti HOMA-IR parametra.
- Ustanovili smo da većina naših bolesnika posjeduje bar jednu stavku metaboličkog sindroma i time zadovoljava kriterije zadane u novoj definiciji MASLD-a.

Naposljetku, proučavajući dostupnu literaturu i rezultate naše studije, učinak vitamina D i dalje ima upitan učinak te se pacijenti ne bi trebali oslanjati samo na njega za tretiranje svoga stanja. I dalje najbitnije stavke koje mogu smanjiti stupanj masnoće jetre su tjelovježba i zdrava prehrana te držanje pod kontrolom metaboličke bolesti kao što su hipertenzija i DM2.

## 9. SAŽETAK

Uvod: Vitamin D igra važnu ulogu u zdravlju naših kostiju, imunološkom sustavu i regulaciji upale. Nova istraživanja upućuju na poveznicu deficita ovog vitamina s MASLD-om, poremećajem jetre s visokom pojavnosću u današnjem društvu. Opisuje se kao steatoza jetre u odsustvu pretjeranog konzumiranja alkohola s prisutnim barem jednim faktorom metaboličkog sindroma.

Cilj: Cilj ove retrospektivne analize bio je vidjeti utjecaj vitamina D na vrijednosti CAP-a, LSM-a, te jetrenih enzima, dominantno GGT i ALT.

Ispitanici i metode: Ispitano je 603 pacijenata u periodu od 1. mjeseca 2022. do 1. mjeseca 2024. godine. Koristili smo Fibroscan® uređaj za određivanje CAP i LSM parametra. Analizirali smo krv pacijenata i izvagali ih BIA vagom.

Rezultati: Rezultati su pokazali da je kod skupine koja je uzimali vitamin D vrijednost LSM-a pala s  $7,5 \pm 1$  kPa na  $6,8 \pm 0,6$  kPa, a vrijednost CAP parametra s  $321 \pm 4$  na  $262 \pm 3,8$  dB/m u 12 mjeseci. U odnosu na njih, oni koji su bili u kontrolnoj skupini imali su manju razliku – LSM vrijednost se snizila s  $7,4 \pm 0,8$  na  $7,1 \pm 0,7$  kPa, a CAP vrijednost s  $333,4 \pm 5,8$  na  $312 \pm 4,9$ . Sličan trend je uočen u kretanju vrijednosti ALT i GGT jetrenih enzima. Primijećeno je da skupina koja je bila suradljiva, imala značajno smanjenje u parametru inzulinske rezistencije (HOMA-IR bodovni sustav) ( $6,2 \pm 1$  vs.  $4,0 \pm 0,5$ ,  $p < 0,05$ ) u odnosu na kontrolnu grupu. ( $7,2 \pm 1$  vs.  $6,6 \pm 0,9$ ,  $p = \text{NS}$ ).

Zaključak: Vitamin D je kod naših pacijenata ostvario pozitivan učinak u smanjenju parametara fibroze i steatoze te jetrenih enzima, no i dalje se ne smije zanemariti učinak zdrave prehrane i tjele vježbe.

KLJUČNE RIJEČI: vitamin D, MASLD, nealkoholna masna bolest jetre, CAP, LSM, ALT, GGT, transijentna elastografija

## 10. SUMMARY

**Introduction:** Vitamin D plays an important role in the health of our bones, the immune system and the regulation of inflammation. New research points to a link between the deficiency of this vitamin and MASLD, a liver disorder with a high incidence in today's society. It is described as hepatic steatosis in the absence of excessive alcohol consumption with at least one factor of the metabolic syndrome present.

**Objective:** The aim of this retrospective analysis was to see the influence of vitamin D on the values of CAP, LSM, and liver enzymes, mainly GGT and ALT.

**Methods:** 603 patients were examined in the period from January 1, 2022 to January 1, 2024. We used the Fibroscan ® device to determine CAP and LSM parameters. We analyzed the patients' blood and weighed them with a BIA scale.

**Results:** The results showed that in the group taking vitamin D, the LSM value dropped from  $7.5 \pm 1$  kPa to  $6.8 \pm 0.6$  kPa, and the CAP parameter value from  $321 \pm 4$  to  $262 \pm 3.8$  dB/ m in 12 months. Compared to them, those who were in the control group had a smaller difference - the LSM value decreased from  $7.4 \pm 0.8$  to  $7.1 \pm 0.7$  kPa, and the CAP value from  $333.4 \pm 5.8$  at  $312 \pm 4.9$ . A similar trend was observed in the movement of ALT and GGT liver enzymes. It was observed that the group that was cooperative had a significant decrease in the parameter of insulin resistance (HOMA-IR scoring system) ( $6.2 \pm 1$  vs.  $4.0 \pm 0.5$ ,  $p < 0.05$ ) compared to the control group. ( $7.2 \pm 1$  vs.  $6.6 \pm 0.9$ ,  $p = \text{NS}$ ).

Conclusion: Vitamin D achieved a positive effect in our patients in reducing the parameters of fibrosis and steatosis and liver enzymes, but the effect of a healthy diet and exercise should still not be ignored.

Keywords: vitamin D, MASLD, non-alcoholic fatty liver disease, CAP, LSM, ALT, GGT, transient elastography

## 11. LITERATURA

1. Sheth S.G, Chopra S. Clinical features and diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (nonalcoholic fatty liver disease) in adults. UpToDate [Internet]. [citirano 20.04.2024.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-metabolic-dysfunction-associated-steatotic-liver-disease-non-alcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=nafl&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-metabolic-dysfunction-associated-steatotic-liver-disease-non-alcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=nafl&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H2)
2. Petrač D, Lukenda J. Interna medicina. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
3. Chan W. K, Chuah K. H, Rajaram R. B, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. Journal of obesity & metabolic syndrome. Journal of Obesity and Metabolic Syndrome [Internet]. 30.09.2023. [citirano 20.04.2024.]; 2023; 32(3), 197–213. Dostupno na: <https://doi.org/10.7570/jomes23052>
4. Hagström H, Vessby J, Eksted M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. Journal of Gastroenterology and Hepatology. [Internet]. 05.09.2023. [citirano 20.04.2024.]; 2023; 80(2),76-77 Dostupno na:[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)05080-8/fulltext#%20](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)05080-8/fulltext#%20)
5. Hashimoto E, Taniai M, Katsutoshi T. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH [Internet]. 19.11.2013. [citirano 20.04.2024.]; 2013; 28(S4),64-70. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.12271>
6. Day C. P, James O. F. W. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? Gastroenterology. [Internet]. 04.1998. [citirano 01.06.2024.]; 1998; 114(4), 842–845. Dostupno na: [https://sci-hub.se/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://sci-hub.se/10.1016/s0016-5085(98)70599-2)

7. Jou J, Choi S, Diehl A. Mechanisms of Disease Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*. [Internet]. 11.2008. [citirano 01.06.2024.]; 2008; 28(04), 370–379. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1055/s-0028-1091981>
8. Pohl J, Ring A, Hermann T, Stremmel W. Role of FATP in parenchymal cell fatty acid uptake. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. [Internet] 08.11.2004. [citirano 01.06.2024.]; 2004; 1686(1-2), 1–6. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1016/j.bbalip.2004.06.004>
9. Luo F, Oldoni F, Das A. TM6SF2: A Novel Genetic Player in Nonalcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease. *Hepatology Commun*. [Internet]. 03.2022. [citirano 01.06.2024.]; 2022; 6(3):448-460. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8870032/>
10. Čepelak I, Dodig S, Čepelak Dodig D. Ferroptosis: regulated cell death. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. [Internet]. 29.06.2020. [citirano 01.06.2024.]; 2020; 71(2): 99-109. Dostupno na: <https://sciendo.com/article/10.2478/aiht-2020-71-3366>
11. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. [Internet]. 06.2009. [citirano 01.06.2024.]; 2009; 49(6):1877-87. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1002/hep.22848>
12. Sigrist R.M.S, Liao J, El Kaffas A, et al. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. [Internet]. 03.07.2017. [citirano 01.06.2024.]; 2017; 7(5): 1303-1329. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399595/pdf/thnov07p1303.pdf>
13. Carvalho-Furtado A.C.L, et al. Transient Elastography and Controlled Attenuation Parameter (CAP) in the Assessment of Liver Steatosis in Severe Adult Growth Hormone Deficiency [Internet]. 19.06.2019. [citirano 20.04.2024.] 10-2019. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00364/full>



14. Dietrich, C.F. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Ultrasound-based elastography. UpToDate [Internet]. [citirano 20.04.2024.] Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-ultrasound-based-elastography?search=transient%20elastography&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E54&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-ultrasound-based-elastography?search=transient%20elastography&source=search_result&selectedTitle=2%7E54&usage_type=default&display_rank=2)
15. Ferraioli G, Wai-Sun Wong, Castera L, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. Ultrasound in medicine and biology. [Internet]. 09.09.2018. [citirano 01.06.2024.]; 2018; 44(12):2419-2440. Dostupno na: [https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629\(18\)30284-9/fulltext](https://www.umbjournal.org/article/S0301-5629(18)30284-9/fulltext)
16. Oxfordgutandliver.co.uk. [Internet]. [citirano 01.06.2024.] Dostupno na: <https://www.oxfordgutandliver.co.uk/procedures/fibroscan/>
17. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. Int J Mol Sci. [Internet]. 26.02.2021. [citirano 01.06.2024.]; 2021; 22(5): 2350. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956331/>
18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. [Internet]. 04.02.2021. [citirano 01.06.2024.]; 2021; 71(3):209-249. Dostupno na: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
19. Virzi A, Suarez A.A.R, Baumert T.F, et al. Rewiring Host Signaling: Hepatitis C Virus in Liver Pathogenesis. [Internet]. 01.2020. [citirano 01.06.2024.]; 2020; 10(1): a037366. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938657/pdf/cshperspectmed-HEC-a037366.pdf>

20. Sanyal A., Poklepovic A., Moyneur E., Barghout V. Population-Based Risk Factors and Resource Utilization for HCC: US Perspective. *Curr. Med. Res. Opin.* [Internet]. 09.2010. [citirano 01.06.2024.]; 2010; 26(9):2183-91. Dostupno na: <https://scihub.se/10.1185/03007995.2010.506375>
21. Pazirandeh S, Burns D.B. Overview of vitamin D. UpToDate [Internet]. [citirano 25.04.2024.] Dostupno na : [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?search=vitamin%20d&source=search\\_result&selectedTitle=4%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?search=vitamin%20d&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=3#H1)
22. Hall J E. Guyton i Hall Medicinska fiziologija – udžbenik. 13. izd. Zagreb. Medicinska naklada; 2021.
23. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease?. *World Journal of Gastroenterology.* [Internet]. 14.02.2015. [citirano 25.04.2024.]; 2015; 21(6):1718-1727. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323447/pdf/WJG-21-1718.pdf>
24. Delrue C, Speeckaert M.M. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *International Journal of Molecular Science,* [Internet]. 28.02.2023. [citirano 25.04.2024.]; 2023; 24(5): 4642. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10003016/>
25. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* [Internet]. 10.2015. [citirano 02.06.2024.]; 2015; 29(5):773-86. Dostupno na: <https://scihub.se/10.1016/j.beem.2015.06.006>
26. Aggeletopoulou I, Tsounis E.P, Triantos C. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): Novel Mechanistic Insights. *International*

Journal of Molecular Science, [Internet]. 30.04.2024. [citirano 25.05.2024.]; 2024; 25(9): 4901.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11084591/>

27. Abramovitch S. et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. Gut, [Internet]. 04.08.2011. [citirano 25.05.2024.]; 2011; 60(12), 1728–1737. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1136/gut.2010.234666>

28. Triantos C, Aggeletopoulou I, Thomopoulos K, et al. Vitamin D —Liver Disease Association: Biological Basis and Mechanisms of Action. Hepatology, [Internet]. 2021. [citirano 25.05.2024.]; 2021; 74(2), 1065–1073. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1002/hep.31699>

29. Barchetta I, Carotti S, Labbadia G, et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. Hepatology, [Internet]. 2012 [citirano 25.05.2024.]; 2012; 56: 2180-2187. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1002/hep.25930>

30. Chan H-N, Zhang X-J, Ling X-T, et al. Vitamin D and Ocular Diseases: A Systematic Review. International Journal of Molecular Sciences. [Internet]. 11.04.2022. [citirano 02.06.2024.]; 2022; 23(8):4226. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/8/4226>

31. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. Eur J Clin Nutr. [Internet]. 20.01.2020. [citirano 02.06.2024.]; 2020; 74(11):1498-1513. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7091696/>

32. Bouillon R, Carmeliet G, Lieben L, et al. Vitamin D and energy homeostasis: of mice and men. Nat Rev Endocrinol. [Internet]. 02.2014. [citirano 02.06.2024.]; 2014; 10(2):79-87. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247221/>

33. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. [Internet]. 02.2017. [citirano 02.06.2024.]; 2017; 15;356:i6583. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310969/>
34. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. [Internet]. 01.2020. [citirano 02.06.2024.]; 2020; 106(1):14-29. Dostupno na: [https://sci-hub.se/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://sci-hub.se/10.1016/s0016-5085(98)70599-2)
35. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. [Internet]. 2011. [citirano 02.06.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
36. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. [Internet]. 1997. [citirano 02.06.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109825/>
37. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. [Internet]. 01.2011. [citirano 02.06.2024.]; 2011; 96(1):53-8. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046611/>
38. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev*. [Internet]. 10.2016. [citirano 02.06.2024.]; 2016; 37(5):521-547. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045493/>
39. Gascon-Barré M, Demers C, Mirshahi A, et al. The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells. *Hepatology*, [Internet]. 2003

[citirano 25.05.2024.]; 2003; 37: 1034-1042. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1053/jhep.2003.50176>

40. Ding N, Yu RT, Subramaniam N, Sherman MH, Wilson C, et al. A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response. *Cell*. [Internet]. 2013 [citirano 26.05.2024.]; 2013; 153: 601-613. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3673534/>

41. Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology*. [Internet]. 2012 [citirano 26.05.2024.]; 2012; 55: 1103-1111. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1002/hep.24737>

42. Guo X, Wang C, Yang T, et al. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & Function*, [Internet]. 25.08.2020. [citirano 10.06.2024.]; 2020; 11(9), 7389–7399. Dostupno na: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1039/D0FO01095B>

43. Mansour-Ghanaei F, Pourmasoumi M, Hadi A, et al. The Efficacy of Vitamin D Supplementation against Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Dietary Supplements*, [Internet]. 2019. [citirano 10.06.2024.]; 2019; 1–19. Dostupno na: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1080/19390211.2019.1624671>

44. Parhofer KG, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int*. [Internet]. 06.12.2019. [citirano 10.06.2024.]; 2019; 116(49):825-832. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6962767/>

45. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr*

Metabol Cardiovasc Dis. [Internet]. 2007. [citirano 10.06.2024.]; 2007; 17(7):517-524.

Dostupno na:

46. Ciardullo S, Muraca E, Cannistraci R, et al. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and significant liver fibrosis.

Diabetes Metab Res Rev. [Internet]. 07.2023. [citirano 10.06.2024.]; 2023; 39(5):e3628.

Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3628>

47. Chaudhari D, Bailey B, Youssef D, et al. Association of Vitamin D Deficiency to Liver Enzyme Status in Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Veterans: A Retrospective Analysis.

American Journal of Gastroenterology. [Internet]. 10.2013. [citirano 10.06.2024.]; 2013;

108():p

S470-S471.

Dostupno

na:

[https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/10001/association\\_of\\_vitamin\\_d\\_deficiency\\_to\\_liver.1572.aspx](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/10001/association_of_vitamin_d_deficiency_to_liver.1572.aspx)

48. Sindhughosa D.A, Wibawa D.N, Mariadi K, et al. Additional treatment of vitamin

D for improvement of insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. [Internet]. 11.05.2022. [citirano 10.06.2024.];

2022;

12(1):7716.

Dostupno

na:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9095833/pdf/41598\\_2022\\_Article\\_11950.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9095833/pdf/41598_2022_Article_11950.pdf)

49. Guo, X. F. et al. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. Food Funct. [Internet]. 23.09.2020. [citirano 10.06.2024.]; 2020;

11(9), 7389–7399. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1039/D0FO01095B>

50. Wang, H. et al. Vitamin D and chronic diseases. Aging Dis. [Internet]. 02.05.2017. [citirano

10.06.2024.];

2017;

8(3),

346–353.

Dostupno

na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440113/>

51. . Abbas, M. A. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* [Internet]. 01.2017. [citirano 10.06.2024.]; 2017; 165(Pt B), 369–381. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1016/j.jsbmb.2016.08.004>

52. Szymczak-Pajor, I. & Śliwińska, A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. *Nutrients.* [Internet]. 06.04.2019. [citirano 10.06.2024.]; 2019; 11(4), 794. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520736/>

## ŽIVOTOPIS

Sara Matulić rođena je 22.04.1999. u Zadru gdje je pohađala Gimnaziju Franje Petrića. Upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci 2018. godine. Akademsku godinu 2022/2023 odslušala je i položila na Erasmus razmjenu u Istanbulu na Acibadem fakultetu gdje je i sudjelovala u Eurosurge projektu pod nazivom APOLLO. Bila je uključena u prikupljanje podataka za GECKO studiju pod vodstvom Globalsurga i NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery, a pod lokalnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Marko Zelić, dr.med. Uz to sudjelovala je i u radu gastroenterološke ambulante za preglede nealkoholne masne bolesti jetre pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med. Bila je uključena i u rad studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju kao član suosnivač.