

Nealkoholna masna bolest jetre i nutritivni status određen električnom bioimpedancom

Milevoj, Silvia

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:163643>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-20**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Silvia Milevoj

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE I NUTRITIVNI STATUS ODREĐEN
ELEKTRIČNOM BIOIMPEDANCOM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Silvia Milevoj

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE I NUTRITIVNI STATUS ODREĐEN
ELEKTRIČNOM BIOIMPEDANCOM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

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, dr.med.

3. Prof.dr.sc. Dražen Kovač, dr.med.

Rad sadrži 27 stranica, 7 slika, 7 tablica, 14 literaturnih navoda.

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA:

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotransferaza

BIA – električna bioimpedancija

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

BMR – brzina bazalnog metabolizma (eng. *Basal metabolic rate*)

CAP – parametar steatoze (eng. *controlled attenuation parameter*)

GGT – gama-glutamil transferaza

HDL – lipoprotein visoke gustoće

IBIS – Integrirani bolnički informacijski sustav

KBC – Klinički bolnički centar

LDL – lipoprotein niske gustoće

LSM – parametar fibroze (eng. *liver stiffness measurement*)

NAFL - (eng. *nonalcoholic fatty liver*,

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

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

T2DM – dijabetes mellitus tip 2

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE	1
1.2. ELEKTRIČNA BIOIMPEDANCIJSKA ANALIZA	2
1.3. NUTRITIVNI STATUS.....	3
2. SVRHA RADA	3
3. ISPITANICI I METODE	4
4. REZULTATI.....	6
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČCI.....	22
7. SAŽETAK.....	23
8. SUMMARY	24
9. LITERATURA	25
10. ŽIVOTOPIS.....	27

1. UVOD

1.1. NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) je klinički sindrom karakteriziran steatozom jetre u odsutnosti prekomjerne konzumacije alkohola. NAFLD (eng. *non-alcoholic fatty liver disease*) obuhvaća nekoliko stanja koja se kreću od benignijeg stanja nealkoholne masne jetre, jednostavne steatoze (eng. *nonalcoholic fatty liver*, NAFL) do nealkoholnog steatohepatitisa (eng. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), koji je na težem kraju spektra. U NAFL-u je steatoza jetre prisutna bez dokaza upale, dok je u NASH-u steatoza jetre povezana s lobularnom upalom i apoptozom koja može dovesti do fibroze i ciroze jetre te progredirati u hepatocelularni karcinom (HCC)(1,2).

Danas, NAFLD je najraširenija kronična bolest jetre i predstavlja najčešći uzrok povišenih jetrenih enzima. Prema dosadašnjim istraživanjima, 25% populacije ima NAFLD, dok čak 10% dječje populacije pati od ove bolesti jetre (3). Nealkoholna masna bolest jetre povezana je s inzulinskom rezistencijom (dijabetes mellitus tip 2 –T2DM) , centralnom pretilošću, povećanim indeksom tjelesne mase (BMI), hipertenzijom i hiperlipidemijom, koje su zajedno obilježja metaboličkog sindroma. Nakupljanje lipida u tkivima izvan masnog tkiva ima važnu ulogu u progresiji inzulinske rezistencije, dijabetesa mellitusa i kardiovaskularnih bolesti (4, 5). Također, postoji povezanost između NAFLD-a i drugih važnih kroničnih bolesti poput adenomatoznih polipa debelog crijeva, kolorektalnog karcinoma (CRC), sindroma apneje u snu, endokrinopatija i osteoporoze, koje su od velikog značaja u području javnog zdravstva (3). Učestalost NAFLD-a povećava se kako sve više bolesnika razvija sjedilački način života, metabolički sindrom i pretilost. NAFLD je povezan s raznim faktorima, uključujući BMI, raspodjelu masnog tkiva, rasu, etničku pripadnost i spol (4).

Danas ne postoje jedinstveni kriteriji za dijagnostiku NAFLD-a, već se postavljanje dijagnoze temelji na principu isključivanja. Za pomoć dijagnozi koriste se podaci poput anamnestičke informacije o izostanku konzumacije alkohola (manje od 40 g tjedno), isključivanje drugih uzroka steatoze i kronične bolesti jetre te korištenje metoda slikovne dijagnostike (6).

Iako se trenutno smatra da je biopsija jetre zlatni standard za dijagnozu i histološku procjenu NAFLD-a, invazivnost ove pretrage može nositi ozbiljne nuspojave te je to čini neprikladnom za probir. Stoga se ova pretraga ne može rano primijeniti u dijagnostičkom procesu rizičnih bolesnika. Neinvazivne metode za procjenu fibroze jetre mogu prevladati određena ograničenja povezana s biopsijom jetre i mogu se koristiti za probir NAFLD-a. Jedna od neinvazivnih metoda koja se danas sve češće koristi je tranzijentna elastografija (FibroScan®). Funkcionira na principu ultrazvuka i omogućuje korištenje dviju različitih sonda (M sonda i XL sonda za pretile bolesnike) koje pokazuju sličnu dijagnostičku učinkovitost. Iz pregleda dobiva podatak o tvrdoći jetre (LSM, eng. *liver stiffness measurements*) i o steatozi jetre (CAP engl. *controlled attenuation parameter*). Elastografski parametar steatoze izražava se u decibelima po metru (dB/m), dok se elastografski parametar jetrene fibroze izražava u kilopaskalima (kPa) (7, 8, 9).

Osim tranzijentne elastografije, u dijagnostici se sve više koriste ali i istražuju različiti biomarkeri koji su važni pokazatelji opsega i prognoze bolesti.

1.2. ELEKTRIČNA BIOIMPEDANCIJSKA ANALIZA

Mjerenje tjelesnog sastava putem električne bioimpedancijske analize (BIA) temelji se na brzini kojom električna struja prolazi kroz tijelo. Adipozno tkivo pruža veći otpor (impedanciju) od neadipoznog tkiva, što rezultira usporavanjem brzine struje. BIA uređaji koriste tehnologiju koja mjeri brzinu kojom bezbolna električna struja niske jakosti putuje kroz tijelo. Različite vrste tkiva u tijelu omogućuju električnoj struji da putuje različitim brzinama. Na temelju te brzine, koristi se izračun za procjenu neadipoznog tkiva. Uređaj zatim koristi druge podatke

poput spola, visine i mjerenja težine kako bi odredio postotak tjelesne masti. Većina vaga mjeri procjenu ukupne količine masti, mišića, vode i kostiju u težini i postotku.

Postoje različite vrste BIA uređaja, ali svaki od njih zahtijeva postavljanje dva kontaktna mjesta. Kod ručnih uređaja, ta dva mjesta su obično dvije ruke (poznato kao "hand-hand BIA"). Na tipičnoj BIA vagi, ta dva kontaktna mjesta su obično dvije noge (poznato kao "foot-foot električna BIA"). BIA „metoda hand-to-foot“ koristi elektrode na fiksnoj ploči za stopala i ručnim držačima kako bi dobila sveobuhvatna mjerenja cijelog tijela. Za razliku od „hand-hand“ ili „foot-foot“ metoda koje možda ne uzimaju u obzir otpor specifičnih dijelova tijela, pristup „hand-to-foot“ se smatra točnijim za prikaz ukupnog tjelesnog sastava(10, 11).

1.3. NUTRITIVNI STATUS

Nutritivni status jedan je od pokazatelja zdravlja. Možemo ga definirati kao fiziološko stanje organizma temeljeno na količini i kvaliteti nutrijenata koje tijelo može apsorbirati a na koje može utjecati niz faktora povezanih s bolešću. Malnutricija je pojam koji se odnosi na poremećaj nutritivnog statusa – od pretilosti pa sve do tumorske kaheksije. Ne postoji zlatni standard za identifikaciju bolesnika s poremećajem nutritivnog statusa, stoga se koristi niz metoda za procjenu pojedinih sastavnica nutritivnog statusa kao što su biokemijske metode, klinički pregled, antropometrijska mjerenja te anketne metode (12).

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada bila je prikazati ovisnost demografskih karakteristika, komponenti metaboličkog sindroma, laboratorijskih nalaza kao i podataka dobivenih metodom BIA-e o CAP (eng. *controlled attenuation parameter*) i LSM (eng. *liver stiffness measurement*) parametrima dobivenih metodom tranzijentne elastografije.

3. ISPITANICI I METODE

Ova retrospektivna analiza obuhvatila je ukupno 703 bolesnika obrađivanih u gastroenterološkoj ambulanti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2020. godine do 31. prosinca 2021. godine. Bolesnici su svrstani u 4 kategorije ovisno o граниčnim vrijednostima CAP-a i LSM-a koji nam govore u prilog steatoze ili fibroze jetre. Retrospektivnom analizom kod svakog bolesnika analizirali smo više podataka prikupljenih iz Integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) – dob, spol, BMI, opseg struka, bokova i nadlaktice, pozitivna anamneza na T2DM, arterijsku hipertenziju ili dislipidemiju dok smo podatke o koštanoj, mišićnoj i skeletnoj masi, sadržaju vode u tijelu, visceralnoj masnoći, bazalnom metabolizmu te metaboličkim godinama dobili metodom BIA - e.

Svim bolesnicima rađen je laboratorijski nalaz krvi koji se rutinski vadi svim bolesnicima s kroničnom bolesti jetre na Zavodu za gastroenterologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka. Nalazi uključuju kompletnu krvnu sliku, bubrežne parametre (urea, kreatinin), serumsku glukozu, hepatogram [aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama-glutamil transferaza (GGT), alkalna fosfataza (ALP)], lipidogram (ukupni kolesterol, LDL i HDL kolesterol, trigliceridi), urate, feritin i C-reaktivni protein (CRP). Analizirali smo i vrijednosti glikoziliranog hemoglobina te smo u obzir uzimali i fizičku aktivnost te status pušača.

U ovom istraživanju koristili smo se tranzijentnom elastografijom (Fibroscan®) kao metodom detekcije NAFLD-a. Mjerili smo parametar "tvrdoće" (LSM) koji se koristi za procjenu stupnja fibroze jetre. Mjerenje tvrdoće jetre omogućuje nam procjenu oštećenja jetrenog tkiva uzrokovanog fibrozom. Uredna vrijednost LSM-a kreće se između 2 i 7 kPa. Koristili smo i parametar steatoze (CAP) za detekciju i procjenu stupnja masnih naslaga u jetri. CAP omogućuje kvantifikaciju razine masnoće u jetri i pomaže u identificiranju prisutnosti i stupnja steatoze. Uredna vrijednost CAP-a iznosi do 238 Db.

Mjerenja su rađena na desnom režnju jetre koristeći sondu (M ili XL) koja je postavljena kroz interkostalne prostore duž srednje aksilarne linije. Tijekom mjerenja, svi su bolesnici ležali s desnom rukom iza glave i desnom nogom prekriženom preko lijeve noge. Svakom bolesniku napravljeno je najmanje deset mjerenja.

Podaci koji su dobiveni važni su za dijagnostiku i praćenje NAFLD-a. Za statističku analizu korišten je statistički paket za društvene znanosti (SPSS) softver (verzija 20 za Windows; SPSS Inc., Chicago, Illinois, SAD). Kategoričke varijable prikazane su kao broj i frekvencija, kontinuirane kvantitativne varijable kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (95% interval pouzdanosti (CI)), a neprekidne kvantitativne varijable kao medijan (interkvartilni raspon; min-maks).

Za normalno distribuirane kontinuirane varijable korišten je t-test, a za abnormalno distribuirane kontinuirane varijable primijenjen je neparametrijski Mann-Whitney U test. Test χ^2 korišten je za usporedbu kategoričkih varijabli. Korelacija je procijenjena korištenjem Spearmanovog koeficijenta korelacije. Kaplan-Meierova krivulja korištena je za analizu ishoda.

Razina značajnosti određena je kao $p < 0,05$.

U svrhu izrade slika i tablica koristili smo računalni program Microsoft Excel.

4. REZULTATI

U ovom retrospektivnom radu analizirali smo 703 bolesnika. U tablici 1. prikazane su demografske karakteristike i komponente metaboličkog sindroma analiziranih bolesnika. Od 703 analizirana bolesnika, 100 bolesnika prve skupine imalo je CAP manji od granične vrijednosti koja iznosi 238 dB, dok je 603 bolesnika druge skupine imalo CAP veći ili jednak 238 dB. Životna dob bolesnika u skupini s CAP-om manjim od 238 dB iznosila je 62,06±12,04 godine, a u skupini s CAP-om većim/jednakim 238 dB iznosila je 61,59±11,03 godine. Omjer muškaraca i žena iznosio je 50:50 kod CAP-a manjeg od graničnog, dok je u drugoj skupini gdje je CAP veći/jednak 238 dB taj omjer iznosio 322:281. Analizirajući komponente metaboličkog sindroma, u skupini s CAP-om manjim od 238 dB, kod 59% bolesnika pronađena je arterijska hipertenzija, T2DM (76%) i hiperlipidemija (58%). U drugoj skupini s CAP-om većim/jednakim 238 dB, veći broj bolesnika imao je arterijsku hipertenziju (69,8%), T2DM (79,4%) te hiperlipidemiju (67,5%)

Tablica 1. Demografske karakteristike i komponente metaboličkog sindroma analiziranih bolesnika

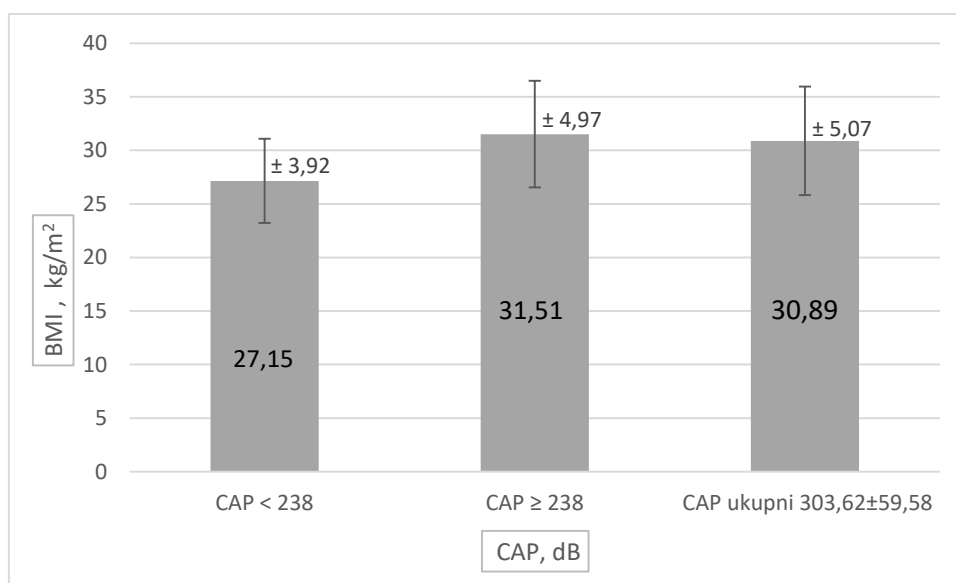
	CAP < 238 dB (n=100)	CAP ≥ 238 dB (n=603)	P- vrijednost
Životna dob, (godine) ± SD	62,06±12,04	61,59±11,03	0,229
Spol, M:Ž	50:50	322:281	0,601
BMI, kg/m ²	27,15±3,92	31,51±4,97	0,004
Opseg struka, cm	93,70±14,25	105,39±13,94	<0,0001
Opseg bokova, cm	103,32±7,94	110,09±11,36	<0,0001
Opseg nadlaktice, cm	29,81±3,71	31,85±4,12	<0,0001
Arterijska hipertenzija, n(%)	59(59)	421(69,8)	0,042

T2DM, n(%)	76(76)	479(79,4)	0,522
Hiperlipidemija, n(%)	58(58)	407(67,5)	0,081

* CAP - parametar statoze (eng. *controlled attenuation parameter*)

**BMI – Indeks tjelesne mase (eng. *body mass indeks*); SD –standardna devijacija; T2DM – dijabetes mellitus tip 2

Slika 1. prikazuje ovisnost indeksa tjelesne mase o CAP vrijednosti. Indeks tjelesne mase bolesnika u skupini s CAP-om < 238 dB iznosio je $27,15 \pm 3,92$ kg, dok je u skupini s CAP-om ≥ 238 dB indeks tjelesne mase iznosio $31,51 \pm 4,97$ kg. Analizirajući 703 bolesnika dobili smo prosječnu vrijednost CAP-a od $303,62$ dB sa standardnom devijacijom od $59,58$ Db, dok je prosječan BMI iznosio $30,89 \pm 5,07$ kg.



Slika 1. Ovisnost indeksa tjelesne mase o CAP-u

Tablica 2. prikazuje podatke o bolesnicima dobivene metodom BIA-e. Iz tablice je vidljivo da u skupini bolesnika sa CAP-om < 238 dB, mišićna masa u postotcima iznosi 72,93% sa standardnom devijacijom od 6,18%, a skeletna mišićna masa iznosi $38,59 \pm 5,95\%$. Apsolutna količina vode iznosi 39,29 kg sa standardnom devijacijom od 7,17 kg. Stupanj visceralne masnoće iznosi $8,45 \pm 3,54$. Stopa bazalnog metabolizma je $1683,45 \pm 270,09$ kcal, dok vrijednost

metaboličkih godina iznosi $51,36 \pm 12,47$ godinu. U drugoj skupini bolesnika s CAP-om ≥ 238 Db, mišićna masa u postotcima iznosi 63,67% sa standardnom devijacijom od 9,26%, a skeletna mišićna masa iznosi $34,81 \pm 10,42\%$. Apsolutna količina vode iznosi 42,94 kg sa standardnom devijacijom od 8,88 kg. Stupanj visceralne masnoće iznosi $12,31 \pm 4,68$. Stopa bazalnog metabolizma je $1842,24 \pm 378,09$ kcal, dok vrijednost metaboličkih godina iznosi $59,28 \pm 11,91$ godinu.

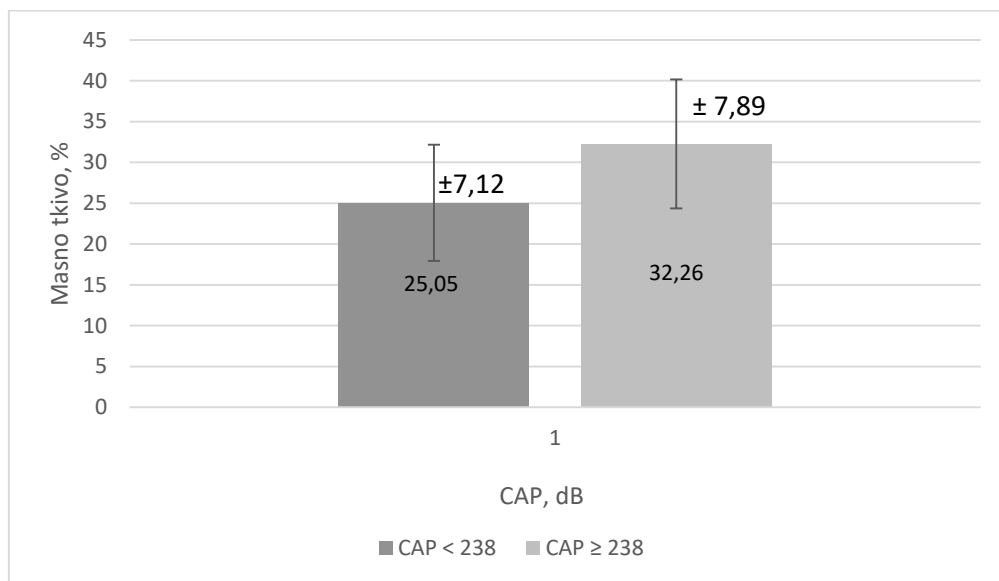
Tablica 2. Podaci o bolesnicima dobiveni korištenjem BIA-e

	CAP < 238 dB (n=100)	CAP \geq 238 dB (n=603)	P- vrijednost
Koštana masa, kg	2,89 \pm 0,44	3,47 \pm 5,43	0,283
Masno tkivo, %	25,05 \pm 7,12	32,26 \pm 7,89	<0,0001
Masno tkivo, kg	19,82 \pm 7,17	29,65 \pm 10,19	<0,0001
Mišićna masa, kg	57,17 \pm 9,08	57,05 \pm 11,02	0,922
Mišićna masa, %	72,93 \pm 6,18	63,67 \pm 9,26	<0,0001
Skeletna mišićna masa, %	38,59 \pm 5,95	34,81 \pm 10,42	0,0004
Skeletna mišićna masa, kg	31,32 \pm 6,35	31,13 \pm 7,50	0,806
Količina vode, %	50,31 \pm 6,26	48,35 \pm 20,73	0,348
Količina vode, kg	39,29 \pm 7,17	42,94 \pm 8,88	0,0001
Visceralna masnoća	8,45 \pm 3,54	12,31 \pm 4,68	<0,0001
Bazalni metabolizam, kcal	1683,45 \pm 270,09	1842,24 \pm 378,09	0,0001
Metaboličke godine	51,36 \pm 12,47	59,28 \pm 11,91	<0,0001

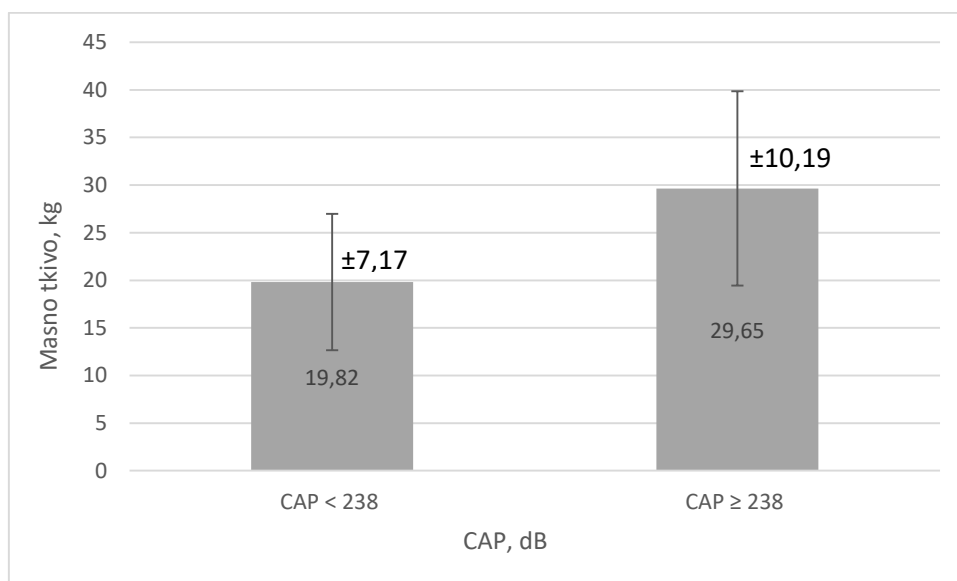
* CAP - parametar statoze (eng. *controlled attenuation parameter*)

Slika 2. i slika 3. nadovezuju se na vrijednosti masnog tkiva u kilogramima i postotcima iz tablice 2. U bolesnika sa CAP vrijednosti manjom od 238 dB, masno tkivo u postotcima čini 25,05 sa standardnom devijacijom od 7,12 % dok apsolutna količina masnog tkiva iznosi

19,82±7,17 kg. U skupini bolesnika sa CAP ≥ 238 dB, masno tkivo u postotcima iznosi 32,26±7,89, dok apsolutna količina masnog tkiva iznosi 29,65±10,19 kg.



Slika 2. Ovisnost masnog tkiva izraženog u % o CAP parametru



Slika 3. Ovisnost masnog tkiva izraženog u kg o CAP parametru

U tablici 3. prikazani su podaci dobiveni analizom laboratorijskih parametara bolesnika. Iz tablice je vidljivo da kod bolesnika sa vrijednosti CAP-a manjim od 238 dB, vrijednost ALT-a iznosi 29,93±21,37 IU/L, vrijednost GGT-a 36,30±49,51 IU/L, dok vrijednost HDL-a iznosi

1,47±0,39 mmol/L. Vrijednosti urata iznose 304,66±71,43 mmol/L. Iz druge skupine bolesnika s CAP-om ≥ 238 dB , ALT iznosi 38,78±28,43 IU/L, vrijednost GGT-a je 59,05±81,72 a vrijednost HDL-a iznosi 1,29±0,35 mmol/L. Vrijednosti urata iznose 329,72±92,23 mmol/L.

Tablica 3. Podaci dobiveni analizom laboratorijskih parametara bolesnika

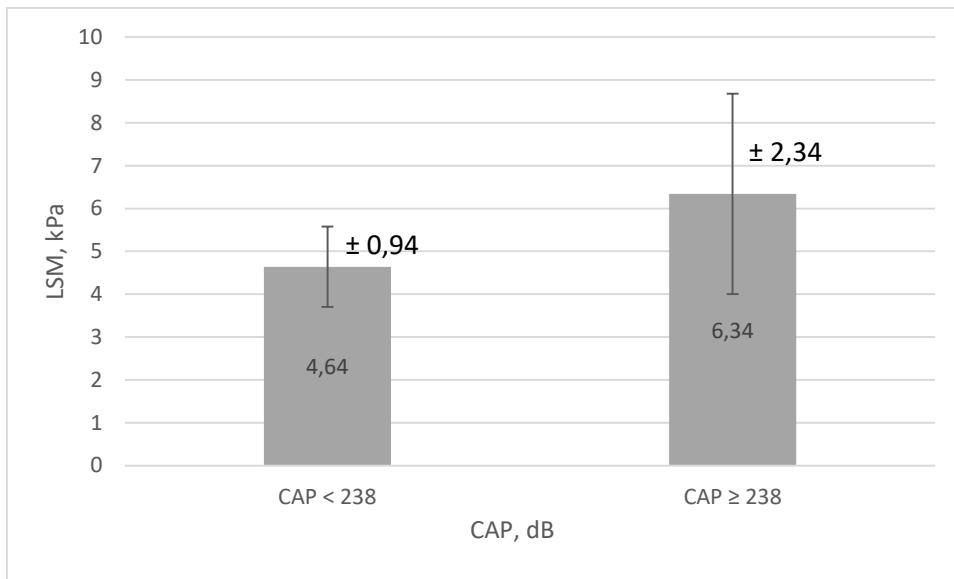
	CAP < 238 dB (n=100)	CAP \geq 238 dB (n=603)	P- vrijednost
Glukoza, mmol/L	9,92±7,43	8,73±2,83	0,011
HbA1c, %	7,19±1,70	7,76±14,71	0,735
Hemoglobin, g/L	142,47±12,61	144,05±15,46	0,393
RDW	13,43±0,91	13,57±1,16	0,299
Trombociti	232,60±56,87	239,58±61,00	0,344
Kolesterol, mmol/L	4,96±1,62	4,72±1,25	0,147
LDL, mmol/L	2,69±1,05	2,57±1,15	0,421
Trigliceridi, mmol/L	1,55±0,91	2,38±4,26	0,094
HDL, mmol/L	1,47±0,39	1,29±0,35	0,0001
Urati, mmol/L	304,66±71,43	329,72±92,23	0,033
ALT, IU/L	29,93±21,37	38,78±28,43	0,007
AST, IU/L	27,47±14,99	31,14±21,49	0,139
GGT, IU/L	36,30±49,51	59,05±81,72	0,016
ALP, IU/L	71,51±95,23	66,35±37,09	0,393

* CAP - parametar statoze (eng. controlled attenuation parameter)

*HbA1C - glikozilirani hemoglobin; RDW - Širina distribucije volumena eritrocita (eng. *Red blood cell Distribution Width*); LDL - lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein*); HDL – lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*) ; ALT- alanin

aminotransferaza; AST - aspartat aminotransferaza; GGT - γ -glutamilttransferaza; ALP - alkalna fosfataza

Slika 4. nam govori o ovisnosti LSM parametra o CAP vrijednosti. U skupini bolesnika sa CAP-om < 238 dB, LSM vrijednost iznosi $4,64 \pm 0,94$ kPa. U skupini bolesnika sa CAP-om ≥ 238 Db, vrijednost LSM-a iznosi $6,34 \pm 2,34$ kPa.



Slika 4. Ovisnost LSM parametra o CAP vrijednosti

Tablica 4. prikazuje demografske karakteristike i komponente metaboličkog sindroma analiziranih bolesnika u odnosu na vrijednosti fibroze. Od 703 analizirana bolesnika, 476 bolesnika prve skupine imalo je LSM manji od granične vrijednosti koja iznosi manje od 7 kPa mjereno M sondom, odnosno manje od 6,2 kPa mjereno XL sondom. 227 bolesnika druge skupine imalo je LSM veći od granične vrijednosti koja iznosi $\geq 7,0$ kPa mjereno M sondom, odnosno $\geq 6,2$ kPa mjereno XL sondom. Životna dob bolesnika prve skupine koja broji 253 muškaraca i 223 žena iznosi $62,26 \pm 11,01$ godina, dok životna dob druge skupine koja broji 119 muškaraca i 108 žena iznosi $60,39 \pm 11,42$ godina. Analizirajući komponente metaboličkog sindroma, u prvoj skupini 67,7 % bolesnika imalo je arterijsku hipertenziju , 80,7% T2DM i 67,4% hiperlipidemiju. U drugoj skupini bolesnika s fibrozom arterijsku hipertenziju imalo je

69,6 % bolesnika, T2DM 75,3%, a hiperlipidemiju 63,4% bolesnika. U skupini bolesnika bez fibroze, opseg struka iznosio je 100,33±14,35 cm, opseg bokova 106,83±9,80 cm, a opseg nadlaktice 30,85±3,81 cm. U drugoj skupini bolesnika s fibrozom jetre, , opseg struka iznosio je 110,96±12,16 cm, opseg bokova 114,00±12,33 cm, a opseg nadlaktice 33,07±4,32 cm.

Tablica 4. Demografske karakteristike i komponente metaboličkog sindroma analiziranih bolesnika u odnosu na vrijednosti fibroze

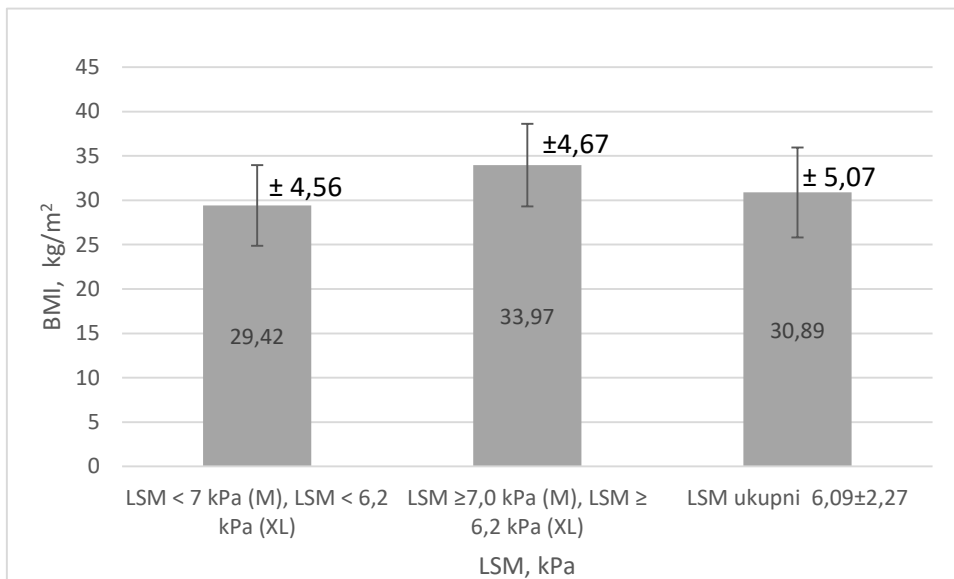
	Bez fibroze (n=476) LSM<7,0 kPa (M) LSM<6,2 kPa (XL)	Fibroza (n=227) LSM≥7,0 kPa (M) LSM≥6,2 kPa (XL)	P- vrijednost
Životna dob (godine)	62,26±11,01	60,39±11,42	0,038
Spol, M:Ž	253:223	119:108	0,926
BMI, kg/m ²	29,42±4,56	33,97±4,67	<0,0001
Opseg struka, cm	100,33±14,35	110,96±12,16	<0,0001
Opseg bokova, cm	106,83±9,80	114,00±12,33	<0,0001
Opseg nadlaktice, cm	30,85±3,81	33,07±4,32	<0,0001
Arterijska hipertenzija, n(%)	322(67,7)	158(69,6)	0,675
T2DM, n(%)	384(80,7)	171(75,3)	0,123
Hiperlipidemija, n(%)	321(67,4)	144(63,4)	0,336

* LSM - parametar fibroze (eng. *liver stiffness measurements*)

**BMI – Indeks tjelesne mase (eng. *body mass indeks*); T2DM – dijabetes mellitus tip 2

Slika 5. prikazuje ovisnost indeksa tjelesne mase o LSM vrijednosti. Indeks tjelesne mase bolesnika bez fibroze u prvoj skupini iznosio je 29,42±4,56 kg , dok je u skupini bolesnika s fibrozom indeks tjelesne mase iznosio 33,97±4,67 kg. Analizirajući 703 bolesnika dobili smo

prosječnu vrijednost LSM-a od od 6,09 kPa sa standardnom devijacijom od 2,27 kPa , dok je prosječan BMI iznosio $30,89 \pm 5,07$ kg.



Slika 5. Ovisnost indeksa tjelesne mase o LSM-u

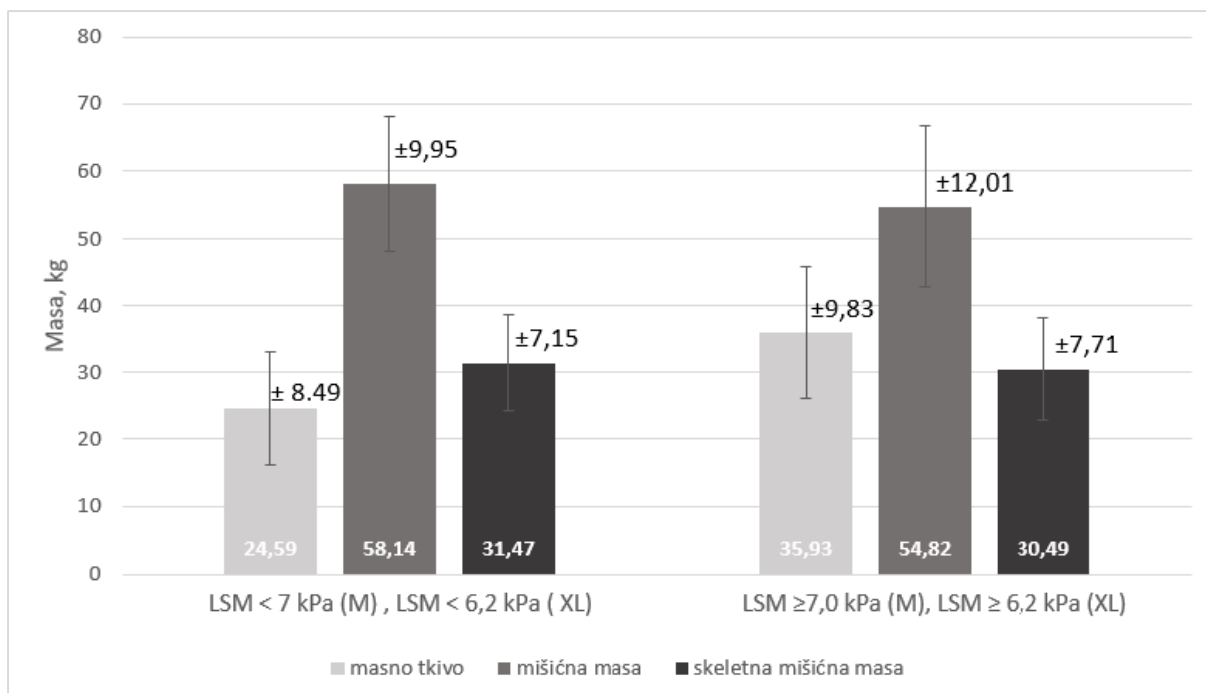
Tablica 5. prikazuje podatke o bolesnicima ovisne o LSM vrijednostima dobivene metodom BIA-e. Iz tablice je vidljivo da u skupini bolesnika bez fibroze masno tkivo u postotcima iznosi 28,67% sa standardnom devijacijom od 7,21%, na mišićnu masu otpada $68,56 \pm 7,03$ %, dok na skeletnu mišićnu masu otpada $36,69 \pm 6,12$ % . Apsolutna količina vode iznosi $41,29 \pm 8,08$ kg, dok izražena u postotcima iznosi $48,62 \pm 6,31$ %. Stupanj visceralne masnoće iznosi $10,35 \pm 3,95$. Stopa bazalnog metabolizma je $1763,43 \pm 312,94$ kcal, dok vrijednost metaboličkih godina iznosi $56,15 \pm 11,93$ godinu. U drugoj skupini bolesnika s fibrozom masno tkivo u postotcima iznosi $36,59 \pm 7,51$ %, na mišićnu masu otpada $57,50 \pm 9,53$ %, dok na skeletnu mišićnu masu otpada $32,53 \pm 14,82$ % . Apsolutna količina vode iznosi $44,81 \pm 9,59$ kg, dok izražena u postotcima iznosi $46,51 \pm 4,95$ %. Stupanj visceralne masnoće iznosi $14,72 \pm 4,88$. Stopa bazalnog metabolizma je $1937,54 \pm 442,57$ kcal, dok vrijednost metaboličkih godina iznosi $62,36 \pm 12,01$ godinu.

Tablica 5. Podaci o bolesnicima ovisno o LSM vrijednostima dobivenih korištenjem BIA-e

	Bez fibroze (n=476) LSM<7,0 kPa (M) LSM<6,2 kPa (XL)	Fibroza (n=227) LSM≥7,0 kPa (M) LSM≥6,2 kPa (XL)	P- vrijednost
Koštana masa, kg	3,29±4,50	3,59±6,00	0,454
Masno tkivo, %	28,67±7,21	36,59±7,51	<0,0001
Masno tkivo, kg	24,59±8,49	35,93±9,83	<0,0001
Mišićna masa, kg	58,14±9,95	54,82±12,01	0,0001
Mišićna masa, %	68,56±7,03	57,50±9,53	<0,0001
Skeletna mišićna masa, %	36,69±6,12	32,53±14,82	<0,0001
Skeletna mišićna masa, kg	31,47±7,15	30,49±7,71	0,098
Sadržaj vode, %	48,62±6,31	46,51±4,95	<0,0001
Sadržaj vode, kg	41,29±8,08	44,81±9,59	<0,0001
Visceralna masnoća	10,35±3,95	14,72±4,88	<0,0001
Bazalni metabolizam, kcal	1763,43±312,94	1937,54±442,57	<0,0001
Metaboličke godine	56,15±11,93	62,36±12,01	<0,0001

* LSM - parametar fibroze (eng. liver stiffnes measuremets)

Slika 6. nadovezuje se na vrijednosti masnog tkiva te mišićne i skeletne mišićne mase u kilogramima iz tablice 5. U skupini bolesnika bez fibroze, količina masnog tkiva iznosi 24,59±8,49 kg, mišićne mase 58,14±9,95 kg, dok skeletne mišićne mase 31,47±7,15 kg. U drugoj skupini bolesnika s fibrozom, masno tkivo čini 35,93±9,83 kg, mišićna masa čini 54,82±12,01, dok na skeletnu mišićnu masu otpada 30,49±7,71 kg.



Slika 6. Ovisnost masnog tkiva, skeletne i mišićne mase u kilogramima o LSM parametru

U tablici 6. prikazani su podaci dobiveni analizom laboratorijskih parametara bolesnika. Iz tablice je vidljivo da kod bolesnika bez fibroze, vrijednost ALT-a iznosi $34,54 \pm 25,01$ IU/L, AST-a $28,77 \pm 19,82$ IU/L, vrijednost GGT-a $48,30 \pm 54,19$ IU/L, dok vrijednost HDL-a iznosi $1,36 \pm 0,39$ mmol/L. Vrijednosti urata iznose $320,97 \pm 94,22$ mmol/L. Iz druge skupine bolesnika s fibrozom, ALT iznosi $44,52 \pm 32,09$ IU/L, AST $34,95 \pm 22,23$ IU/L, vrijednost GGT-a je $73,43 \pm 114,61$ IU/L a vrijednost HDL-a iznosi $1,25 \pm 0,28$ mmol/L. Vrijednosti urata iznose $339,62 \pm 78,82$ mmol/L.

Tablica 6. Podaci dobiveni analizom laboratorijskih parametara bolesnika sa i bez fibroze

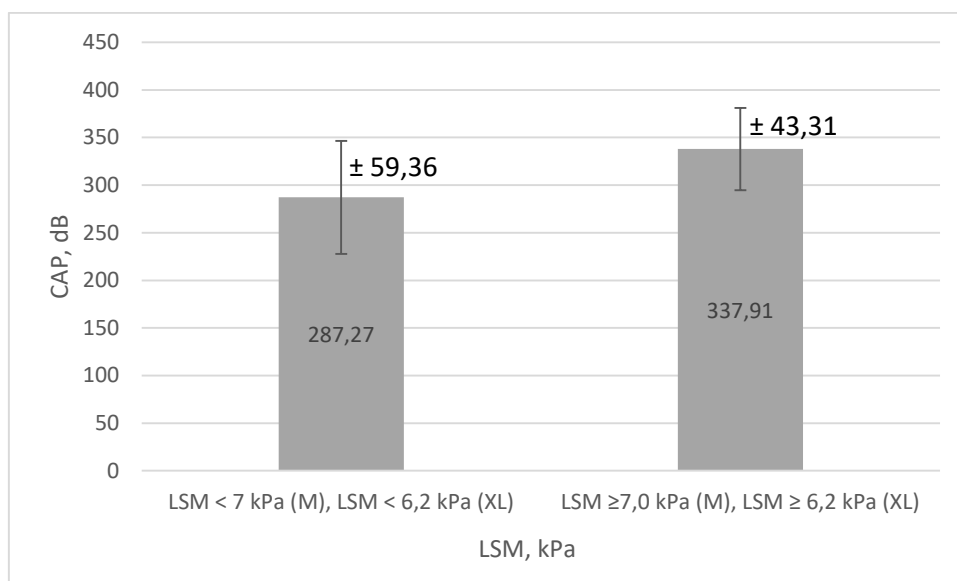
	Bez fibroze (n=476) LSM<7,0 kPa (M) LSM<6,2 kPa (XL)	Fibroza (n=227) LSM≥7,0 kPa (M) LSM≥6,2 kPa (XL)	P- vrijednost
Glukoza, mmol/L	8,88±4,16	8,94±2,92	0,862
HbA1c, %	7,08±1,47	7,14±1,19	0,657
Hemoglobin, g/L	143,10±14,99	145,50±15,29	0,075

RDW	13,53±1,09	13,60±1,19	0,443
Trombociti	240,79±62,62	233,66±55,02	0,193
Kolesterol, mmol/L	4,77±1,38	4,72±1,14	0,694
LDL, mmol/L	2,60±1,21	2,56±0,96	0,682
Trigliceridi, mmol/L	2,33±5,00	2,45±3,58	0,769
HDL, mmol/L	1,36±0,39	1,25±0,28	0,0007
Urati, mmol/L	320,97±94,22	339,62±78,82	0,029
ALT, IU/L	34,54±25,01	44,52±32,09	<0,0001
AST, IU/L	28,77±19,82	34,95±22,23	0,0008
GGT, IU/L	48,30±54,19	73,43±114,61	0,0003
ALP, IU/L	65,11±51,47	71,39±42,68	0,160

* LSM - parametar fibroze (eng. *liver stiffnes measuremets*)

*HbA1C - glikozilirani hemoglobin; RDW - Širina distribucije volumena eritrocita (eng. *Red blood cell Distribution Width*); LDL - lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein*); HDL – lipoprotein velike gustoće (eng. *high-density lipoprotein*) ; ALT- alanin aminotransferaza; AST - aspartat aminotransferaza; GGT - γ -glutamiltransferaza; ALP - alkalna fosfataza

Slika 7. prikazuje ovisnost CAP parametra o LSM vrijednosti. U skupini bolesnika bez fibroze, CAP vrijednost iznosi 287,27±59,36 dB. U skupini bolesnika sa fibrozom, vrijednost CAP-a iznosi 337,91±43,31 kPa.



Slika 7. Ovisnost CAP parametra o LSM vrijednosti

Tablica 7. prikazuje ukupne vrijednosti za neke od praćenih parametara za cijelu kohortu (703) bolesnika. Prosječna životna dob analiziranih bolesnika iznosila je 63 godine. Dobiveni BMI iznosi $30,89 \pm 5,07 \text{ kg/m}^2$. 68,3 % analiziranih bolesnika ima arterijsku hipertenziju, 78,9% T2DM, 66,1% hiperlipidemiju.

Tablica 7. Ukupne vrijednosti praćenih parametara za cijelu kohortu bolesnika

	N=703
Životna dob, godine (raspon)	63 (55-70)
BMI, kg/m^2	$30,89 \pm 5,07$
Arterijska hipertenzija, n(%)	480(68,3)
T2DM n(%)	555(78,9)
Hiperlipidemija, n(%)	465(66,1)

*BMI – Indeks tjelesne mase (eng. *body mass indeks*); T2DM –dijabetes mellitus tip 2

5. RASPRAVA

Rapidno rastući, bolest masne jetre (NAFLD) postala je široko rasprostranjena. Danas o njoj govorimo kao o najčešćoj bolesti jetre koja pogađa otprilike četvrtinu svjetske populacije. Osim toga, često se javlja u kombinaciji s metaboličkim stanjima poput T2DM, hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti i pretilosti. S obzirom na epidemiju pretilosti koja predstavlja veliki javnozdravstveni izazov današnjice, smatra se da će incidencija NAFLD-a sve više rasti. Biopsija je još uvijek „zlatni standard“ dijagnostike masne jetre ali obzirom na to da je to invazivan postupak i sa sobom nosi veliki broj komplikacija, sve se više traži i okreće neinvazivnim načinima dijagnosticiranja i praćenja bolesnika kao što su to metoda tranzijentne elastografije i brojni biokemijski markeri(2).

Analizirajući podatke 703 bolesnika dobivene u ovoj retrospektivnoj studiji, možemo zaključiti da su bolesnici bez steatoze jetre ($CAP < 238 \text{ dB}$) s prosjekom od $62,06 \pm 12,04$ godina stariji nego što su to bolesnici bez steatoze jetre ($CAP \geq 238 \text{ dB}$) s prosjekom od $61,59 \pm 11,03$ godina. Istu situaciju nalazimo i kod fibroze jetre gdje su također bolesnici bez fibroze { $LSM < 7,0 \text{ kPa}$ (M) $LSM < 6,2 \text{ kPa}$ (XL) } u prosjeku stariji ($62,26 \pm 11,01$ god.) nego što su to bolesnici s fibrozom jetre ($60,39 \pm 11,42$ god.), iako je ta razlika minimalna. Uspoređivanjem bolesnika prema spolu utvrđeno je da steatozu jetre češće imaju muškarci (53,39%) nego žene (46,61%). Od fibroze jetre također češće boluju muškarci s postotkom od 52,42% za razliku od žena na koje otpada 47,58%.

Metodom tranzijentne elastografije dobili smo CAP vrijednost koja nam omogućuje kvantifikaciju razine masnoće u jetri i pomaže u identificiranju prisutnosti i stupnja steatoze. Prateći CAP(engl. *controlled attenuation parameter*) parametar vidljivo je da su bolesnici s višim CAP-om u prosjeku značajno većeg BMI , većeg opsega struka, bokova i nadlaktice, nego što su to bolesnici s nižim CAP-om. Kod takvih bolesnika BIA analizom utvrđeno je da je značajno veća količina masnog tkiva (postotno i apsolutno), a sukladno time takvi bolesnici

imaju manji postotak mišićne mase i skeletne mišićne mase. U njih je također značajno veća količina visceralne masti i apsolutna količina vode. Kod bolesnika s višim CAP-om, laboratorijskim nalazima koji se rutinski vade svim bolesnicima s kroničnom bolesti jetre, pronađene su puno više vrijednosti urata, ALT-a i GGT-a, za razliku od HDL-a čija je vrijednost značajno niža. Metaboličke godine, kod nas izračunate metodom BIA-e, govore o kalorijama koje tijelo sagorijeva u mirovanju, a dobivene su usporedbom brzine bazalnog metabolizma (BMR) u odnosu na prosječnu BMR za osobe iste kronološke dobi u općoj populaciji. Vidljivo je da bolesnici s višim CAP-om imaju veći broj metaboličkih godina kao i učestalost arterijske hipertenzije. Analizom je utvrđeno da skupina bolesnika s višim CAP-om prosječno ima i veću vrijednost LSM-a, odnosno stupnja fibroze jetrenog parenhima. Analizom je vidljivo da bolesnici s višim CAP parametrom imaju u prosjeku niže vrijednosti glukoze.

LSM (eng. *liver stiffness measurements*) parametar, također dobiven metodom tranzijentne elastografije, govori o tvrdoći odnosno fibrozi jetre. Uspoređujući dvije skupine bolesnika, s fibrozom ($LSM \geq 7,0$ kPa (M), $LSM \geq 6,2$ kPa (XL)) i bez fibroze ($LSM < 7,0$ kPa (M), $LSM < 6,2$ kPa (XL)), možemo zaključiti, kao što smo vidjeli i kod bolesnika sa steatozom jetre s obzirom na CAP vrijednosti, da bolesnici s fibrozom jetre imaju značajno veći BMI, opseg struka, bokova i nadlaktice, kao i apsolutno i postotno veću količinu masnog tkiva a samim time i manji postotak ukupne količine mišićne mase te skeletnih mišića. Kod takvih bolesnika pronađene su i značajno veće količine visceralne masti. Po bazalnom metabolizmu, vidljivo je da je potrebno mnogo više energije koja je potrebna za održavanje osnovnih životnih funkcija kod bolesnika s fibrozom nego kod bolesnika bez nje. Uvidom u laboratorij, statistički dobivamo značajno više vrijednosti urata, ALT-a, AST-a te GGT-a kod bolesnika s višim vrijednostima LSM-a. U njih, značajno je niža razina protektivnog HDL-a, koji prenosi suvišak kolesterola iz krvi i tkiva u jetru. Broj metaboličkih godina u bolesnika s fibrozom je veći. Bolesnici s fibrozom imaju prosječno više vrijednosti CAP parametra nego bolesnici bez nje.

Gledajući podatke dobivene za cijelu kohortu od 703 bolesnika, zaključujemo da su naši analizirani bolesnici u prosjeku prekomjerne tjelesne težine ili se klasificiraju u pertilost prvog stupnja. U prosjeku, bolesnici spadaju u srednju i stariju životnu dob. Prateći komponente metaboličkog sindroma, velik postotak analiziranih bolesnika boluje od T2DM, arterijske hipertenzije i hiperlipidemije. Hamagushi i sur. u svojoj su studiji, u kojoj je sudjelovao 4401 ispitanik, dokazali da je metabolički sindrom snažan rizični čimbenik u razvoju NAFLD-a. Ispitanici s metaboličkim sindromom imali su 4 -11 puta veći rizik od razvoja NAFLD-a, a oko 90% ispitanika s NAFLD-om imao je barem jednu od komponenti metaboličkog sindroma. Pretilost je pronađena u 30-100% ispitanika s NAFLD-om. Učestalost T2DM u bolesnika s NAFLD-om kretala se između 10-75%. Niska razina HDL-a pronađena je u 30% - 42% NAFLD bolesnika(13).

Mediteranska prehrana koja obiluje voćem, povrćem, cjelovitim žitaricama, mahunarkama, orašastim plodovima i maslinovim uljem te uključuje umjerenu konzumaciju ribe, peradi, mliječnih proizvoda, jaja i vina, dok je unos crvenog mesa, šećera i prerađene hrane ograničen, ima dokazane pozitivne učinke na zdravlje srca i metaboličke funkcije. Kod NAFLD-a , konzumacija mediteranske prehrane može imati terapijske učinke. Mediteranska prehrana može pomoći u smanjenju upale, poboljšanju oksidativnog stresa koji dovodi do ozljede hepatocita, te smanjenju masnoće u jetri. U kombinaciji s tjelesnom aktivnošću, mediteranska prehrana može odigrati ključnu ulogu u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja, uključujući NAFLD. Ova kombinacija zdravih životnih navika može dovesti do gubitka tjelesne mase, poboljšanja osjetljivosti na inzulin, smanjenja upale i općenito poboljšanja metaboličkog profila.

Važno je napomenuti da farmakoterapija može biti potrebna u slučajevima teže NAFLD ili ako promjena načina života ne daje željene rezultate. Međutim, promjena prehrane i životnih navika

uvijek se preporučuje kao prva linija liječenja zbog svojih brojnih blagotvornih učinaka na zdravlje jetre i cjelokupno zdravlje organizma, dok se učinci brojnih lijekova i dalje istražuju (14).

6. ZAKLJUČCI

Kroz dvogodišnje praćenje bolesnika obrađivanih u gastroenterološkoj ambulanti Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1.siječnja 2020. godine do 31.prosinca 2021. godine ustanovili smo ovisnost više parametara dobivenih različitim metodama o parametrima tvrdoće i steatoze jetre.

- Bolesnici s većim indeksom tjelesne mase, većim opsegom struka, bokova i nadlaktice imaju viši LSM i CAP parametar.
- Bolesnici koji imaju veću količinu visceralne masti te postotno i apsolutno veću količinu masnog tkiva, a sukladno tome manji postotak muskulature i skeletne muskulature imaju viši LSM i CAP parametar
- Više vrijednosti urata, ALT-a i GGT-a, a niže vrijednosti HDL imaju bolesnici s višim CAP-om i LSM-om.
- Veći bazalni metabolizam i veći broj metaboličkih godina imaju bolesnici s višim CAP i LSM vrijednostima.
- Bolesnici s fibrozom imaju prosječno više vrijednosti CAP-a i obrnuto.
- Većina bolesnika boluje bar od jedne bolesti ili posjeduje bar jedno obilježje metaboličkog sindroma.

Promjena životnog stila, redovita tjelovježba i konzumacija mediteranske prehrane može dovesti do gubitka tjelesne mase, poboljšanja osjetljivosti na inzulin, smanjenja upale i općenito poboljšanja metaboličkog profila a samim time može imati i terapijske učinke na NAFLD.

7. SAŽETAK

Uvod: Nealkoholna masna bolest jetre danas je najraširenija kronična bolest jetre i predstavlja najčešći uzrok povišenih jetrenih enzima te je povezujemo s metaboličkim sindromom.

Prema dosadašnjim istraživanjima, 25% populacije ima NAFLD te je incidencija ove bolesti sve više u porastu.

Cilj: Svrha ovog rada bila je prikazati ovisnost demografskih karakteristika, komponenti metaboličkog sindroma, laboratorijskih nalaza kao i podataka dobivenih metodom električne bioimpedancije (BIA) o parametrima steatoze - CAP (eng. *controlled attenuation parameter*) i fibroze - LSM (eng. *liver stiffness measurement*), dobivenih metodom tranzijentne elastografije.

Metode: U ovoj retrospektivnoj studiji sudjelovalo je 703 bolesnika. Koristili smo Fibroscan® te smo se služili metodom električne bioimpedancije. Bolesnicima je rađena i analiza krvi.

Rezultati: Bolesnici s višim vrijednostima CAP-a i LSM-a imaju veći indeks tjelesne mase, veći opseg struka, bokova i nadlaktice, veću količinu visceralne masti te postotno i apsolutno veću količinu masnog tkiva, sukladno tome manji postotak mišićne i skeletne mišićne. Više su im vrijednosti urata, ALT-a i GGT-a, a niže vrijednosti HDL. Veće su i vrijednosti bazalnog metabolizma i veći broj metaboličkih godina. Bolesnici s fibrozom imaju prosječno više vrijednosti CAP-a i obrnuto. Većina bolesnika boluje bar od jedne bolesti ili posjeduje bar jedno obilježje metaboličkog sindroma.

Zaključak: Promjena prehrane, životnih navika i redovita tjelesna aktivnost se uvijek preporučuju kao prva linija liječenja zbog svojih brojnih blagotvornih učinaka na zdravlje jetre i cjelokupno zdravlje organizma.

Ključne riječi: Električna bioimpedancija, CAP, LSM, nealkoholna masna bolest jetre, parametar steatoze, parametar fibroze, tranzijentna elastografija

8. SUMMARY

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most prevalent chronic liver disease and the leading cause of elevated liver enzymes, often associated with metabolic syndrome. According to previous research, 25% of the population has NAFLD, and the incidence of this disease is increasing.

Objective: The purpose of this study was to examine the relationship between demographic characteristics, components of metabolic syndrome, laboratory findings, and data obtained through the method of electrical bioimpedance (BIA) regarding parameters of steatosis - CAP (controlled attenuation parameter), and fibrosis - LSM (liver stiffness measurement), obtained through transient elastography.

Methods: This retrospective study involved 703 patients. We utilized FibroScan® and the method of electrical bioimpedance. Blood analysis was also performed on the patients.

Results: Patients with higher values of CAP and LSM had a higher body mass index, larger waist, hip, and arm circumference, greater amount of visceral fat, and a higher percentage and absolute amount of adipose tissue, resulting in a lower percentage of muscle and skeletal muscle. They also had higher levels of uric acid, alanine transaminase (ALT), and gamma-glutamyl transferase (GGT), and lower levels of high-density lipoprotein (HDL). Basal metabolic rate and metabolic age were also higher in these patients. Patients with fibrosis had higher average values of CAP and vice versa. Most patients had at least one disease or feature of metabolic syndrome.

Conclusion: Dietary changes, lifestyle modifications, and regular physical activity are always recommended as the first line of treatment due to their numerous beneficial effects on liver health and overall well-being.

Keywords: Electrical bioimpedance, CAP, LSM, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis parameter, fibrosis parameter, transient elastography

9. LITERATURA

1. Chopra S, Lai M. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults [mrežne stranice]. UpToDate. Dostupno na : https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults?search=NAFLD&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Pristupljeno: 6.lipnja 2023.
2. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:2062.
3. Mikolašević I, Skenderević N, Maruna A, Periša I, Tot A, Filipec T. Nealkoholna masna bolest jetre (eng. nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD). HSDU. Dostupno na: www.dijabetes.hr/nealkoholna-masna-bolest-jetre-eng-nonalcoholic-fatty-liver-disease-nafld/. Pristupljeno: 6.lipnja 2023.
4. Wilkins, Thad, et al. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Diagnosis and Management." *American Family Physician*, vol. 88, no. 1, 1 July 2013, pp. 35–42
5. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):155-161.
6. Puž, Petra, et al. "Kako Razlikovati Alkoholnu Od Nealkoholne Bolesti Jetre?" *Medicus*, vol. 29, no. 1 *Hepatologija danas*, 15 Jan. 2020, pp. 19–26, hrcak.srce.hr/clanak/337749. Accessed 13 June 2023.
7. Dietrich CF. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Ultrasound-based elastography [mrežne stranice]. UpToDate. Dostupno na : https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-assessment-of-hepatic-fibrosis-ultrasound-based-elastography?search=fibroscan&source=search_result&selectedTitle=2~48&usage_type=default&display_rank=2. Pristupljeno 6.lipnja 2023.

8. Parkes J, Roderick P, Harris S, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010; 59:1245.
9. Parkes J, Guha IN, Harris S, et al. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Comp Hepatol* 2012; 11:5.
10. Beestone, Charlie . “Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) | Science for Sport.” *Science for Sport*, 20 May 2018, www.scienceforsport.com/bioelectrical-impedance-analysis-bia/.
11. M. E. Franssen, E. P. A. Rutten, M. T. J. Groenen, L. E. Vanfleteren, E. F. M. Wouters and M. A. Spruit, “New reference values for body composition by bioelectrical impedance analysis in the general population: Results from the UK Biobank,” *Journal of the American Medical Directors Association*, vol. 15, no. 6, pp. 1-6, 2014. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755478>
12. Vranešić Bender, Darija, and Željko Krznarić. “Malnutricija – Pothranjenost Bolničkih Pacijenata.” *Medicus*, vol. 17, no. 1_Nutricionizam, 25 Jan. 2008, pp. 71–79. Dostupno na: hrcak.srce.hr/38037.
13. Paschos, P, and K Paletas. “Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome.” *Hippokratia*, vol. 13, no. 1, 2009, pp. 9–19, Dostupno na: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2633261/.
14. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 255-66

10. ŽIVOTOPIS

Silvia Milevoj rođena je 2. svibnja 1995. godine u Puli. Osnovnu školu Matije Vlačića u Labinu upisuje 2002. godine koju završava 2010. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje gimnaziju Mate Blažine koju završava 2014. godine također s odličnim uspjehom. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2017. godine. Od prve godine studija članica je udruge CroMSIC te je aktivno sudjelovala u njihovim projektima. Obavljala je dužnost asistenta lokalnog dužnosnika za spolno i reproduktivno zdravlje i prava uključujući HIV i AIDS (SCORA). Tijekom pandemije COVID-19 mjesec dana volontirala je na Covid odjelu KBC-a Rijeka. Tijekom fakulteta obnaša dužnost demonstratora na Zavodu za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju. Aktivno je sudjelovala na 7. Kongresu hitne medicine. U kolovozu 2022. godine odrađuje studentsku praksu na odjelu opće interne - *Hospital de Santa Maria* - Centro Hospitalar *Lisboa Norte* u Lisabonu, Portugal. Aktivno se služi engleskim, a pasivno talijanskim jezikom.