

Nealkoholna masna bolest jetre i kada učiniti biopsiju jetre?

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Indications for Performing Liver Biopsy

IVANA MIKOLAŠEVIĆ^{1,2}, NADIJA SKENDEREVIĆ¹, DUBRAVKA BOČKOR³, SANJA ZUBAK MOKROVIĆ³, ANA MIJIĆ², VJEKOSLAVA AMERL-ŠAKIĆ⁴, SANDRA MILIĆ^{1,2}, TAJANA FILIPEC KANIŽAJ^{3,5}

¹Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Rijeka; ²Medicinski fakultet, Rijeka; ³Zavod za gastroenterologiju, KB Merkur, Zagreb; ⁴Ordinacija obiteljske medicine, Zagreb; ⁵Medicinski fakultet, Zagreb

SAŽETAK _____ Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) je danas najčešća kronična bolest jetre i to je danas najčešći uzrok alteriranih jetrenih enzima. U kontekstu NAFLD-a važno nam je odrediti postoji li upalna komponenta (nealkoholni steatohepatitis; NASH) i postoji li fibroza jetre, ako da, kojeg je stadija. Naime, prisustvo upale (NASH-a) važno nam je u prognozi progresije same bolesti jetre i razvoja komplikacija (ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma), te u kontekstu prisustva i razvoja izvanjetrenih manifestacija NAFLD-a. U kontekstu progresije same bolesti jetre najvažniji pokazatelj nam je ipak prisustvo i stadij fibroze jetre. Sve danas dostupne neinvazivne metode od kojih je najistraženija tranzijentna elastografija još uvijek ne mogu zamijeniti biopsiju jetre koja je još uvijek zlatni standard. Imajući na umu da 25 – 30 % populacije ima NAFLD, sigurno je da ne možemo biopsirati toliku populaciju ljudi. Prema preporukama Europskog udruženja za bolesti jetre biopsija jetre je uputna kod bolesnika s NAFLD-om koji imaju rizik od uznapredovale bolesti jetre (NASH-a i fibroze), a to su svakako bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 i/ili metaboličkim sindromom, osobito oni stariji od 50 godina. Prisustvo značajno povišenih vrijednosti elastografskoga parametra fibroze i/ili povišene vrijednosti FIB-4 *scora* mogu nam pomoći u odluci koga biopsirati. Biopsija je uputna kod bolesnika kod kojih nije jasna etiologija bolesti jetre ili ako postoji rizik i druge bolesti uz NAFLD.

KLJUČNE RIJEČI: nealkoholna masna bolest jetre, biopsija jetre, fibroza jetre

SUMMARY _____ Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease and the most common cause of liver enzyme alterations today. As regards NAFLD, it is essential to determine whether the disease presents with an inflammatory component (non-alcoholic steatohepatitis, i.e. NASH) and whether there are signs of liver fibrosis, and if so, the stage of the fibrosis. The presence of inflammation (i.e. NASH) is relevant for predicting the progression of the liver disease and the development of complications (cirrhosis and hepatocellular carcinoma), as well as in the context of presence and development of extrahepatic manifestations of NAFLD. The presence and stage of liver fibrosis is still the most important indicator in terms of progression of the liver disease itself. Non-invasive methods available today, including the most extensively studied method of transient elastography, still cannot replace liver biopsy, which remains the gold standard. As 25-30 % of the population have NAFLD, it is impractical to perform biopsies on such a large population of people. According to the recommendations of the European Association for Liver Diseases, liver biopsy is recommended for NAFLD patients at risk of developing advanced liver disease (NASH and fibrosis), particularly patients with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome, especially those older than 50, patients who do not have a clear etiology of liver disease or are at risk of developing concurrent illnesses. Significantly elevated values of elastography parameter for fibrosis and/or elevated FIB-4 score can also help to decide which patients qualify for biopsy.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, liver biopsy, fibrosis

Uvod

Ovaj članak želimo započeti s pitanjem zašto nam je danas važna nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Ono što je nekad bio *Helicobacter pylori* u gastroenterologiji, to je danas NAFLD u hepatologiji. Kao najčešća kronična bolest jetre te najčešći uzrok alteriranih jetrenih enzima, nealkoholna masna bolest jetre smatra se velikim javnozdravstvenim problemom današnjice. Vidljivo iz samog imena, NAFLD nastaje kod osoba koje ne konzumiraju alkohol, tj. količina koja se

smatra neškodljivom je manje od 20 g dnevno u muškaraca te manje od 10 g dnevno u žena. Prema dosadašnjim publikacijama 25 % populacije ima NAFLD i čak 10 % pedijatrijske populacije ima ovu bolest jetre. NAFLD nastaje kao posljedica komponenti metaboličkoga sindroma (MetS), pretilosti (70 – 90 %), šećerne bolesti tipa 2 (DM tip 2) (70 – 90 %), dislipidemije (27 – 92 %) i arterijske hipertenzije (22 – 80 %). Danas se smatra da oko 90 % bolesnika s NAFLD-om ima barem jednu od komponenti MetS-a, a da njih 37 – 75 % ispunjava sve dijagnostičke kriterije za dijagnozu MetS-a.

Ono što nas danas zabrinjava su podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, engl. *World Health Organization*, WHO) koji kažu da je čak 1 milijarda ljudi u svijetu preuhranjena ili pretiła. Prema dosadašnjim publikacijama 55 – 95 % pretilih ima NAFLD, a 15 – 55 % pretilih ima nekroinflatornu formu NAFLD-a, odnosno nealkoholni steatohepatitis (engl. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH). Nadalje, podaci SZO-a govore i da 330 milijuna ljudi u svijetu ima DM tipa 2. Prema dosadašnjim istraživanjima 60 – 80 % bolesnika s DM-om tipa 2 ima NAFLD, a 20 – 75 % bolesnika s DM-om tipa 2 ima nekroinflatornu formu NAFLD-a (NASH). Slijedom navedenoga, ono što danas imamo na „meniju“ hepatologa u kontekstu završnoga stadija bolesti jetre su na prvom mjestu alkoholna bolest jetre i hepatitis C, a na trećem mjestu se nalazi NAFLD. No, za otprilike desetak godina, a zbog rastuće incidencije debljine, DM-a tipa 2 i MetS-a, glavni „meni“ u kontekstu *end-stage* bolesti jetre bit će nam upravo NAFLD/NASH (1 – 8).

NAFLD kao multisistemna bolest

Sljedeće što nas danas zabrinjava u kontekstu NAFLD-a jest je li NAFLD samo bolest jetre. Posljednjih godina je potvrđeno da NAFLD nije samo bolest „jetre“, nego sudjeluje u patogenezi niza izvanjetrenih bolesti, odnosno danas znamo da je NAFLD multisistemna bolest. NAFLD je danas najčešće povezan s kardiovaskularnim bolestima (KVB), kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) i DM-om tipa 2, ali i s nekim drugim kroničnim bolestima koje su nam od javnozdravstvenog značaja kao što su to adenomatozni polipi kolona i kolorektalni karcinom (CRC), te sindrom apneje u snu, endokrinopatijama i osteoporozom (1 – 10).

NAFLD je zapravo klinički sindrom koji obuhvaća nekoliko stanja:

1. jednostavnu steatozu (eng. *non-alcoholic fatty liver*, NAFL)
2. nekroinflatornu formu odnosno NASH, s ili bez fibroze jetre
3. uznapredovanu fibrozu i cirozu jetre
4. HCC (hepatocelularni karcinom).

No, posljednjih godina pokazalo se i da bolesnici s NAFLD-om bez razvijene ciroze (oni s NAFL-om i NASH-om) imaju rizik razvoja HCC-a. Odnosno pokazalo se da u do 50 % slučajeva NAFLD-a, HCC se može razviti kod bolesnika bez razvijene ciroze jetre. HCC u kontekstu NASH-a ima drugačiji fenotip u odnosu na HCC koji je udružen s virusnim hepatitisima i alkoholnom bolesti jetre. HCC koji je povezan s NASH-om dijagnosticira se u starijoj životnoj dobi, karakteriziran je velikim fokalnim lezijama, manje je agresivan, ali zbog navedenog se često otkriva u uznapredovanim fazama, kada su nam opcije liječenja ograničene odnosno palijativne. S porastom incidencije debljine, DM-a tipa 2 i MetS-a, u bliskoj budućnosti možemo očekivati da će nam

NAFLD/NASH postati glavni etiološki čimbenik HCC-a. Sukladno navedenom, postavljamo si pitanje ako 25 % populacije ima NAFLD, kod koga raditi probir na HCC. Svakako kod bolesnika sa stadijem F4 fibroze svakih 6 mjeseci ultrazvuk (UZV) abdomena i alfa-fetoprotein, vjerojatno kod bolesnika sa stadijem F3 fibroze svakih 6 – 12 mjeseci, za sada nema još jasnih preporuka. No, što je s onim bolesnicima s NAFL-om i NASH-om, a bez značajne fibroze (a koji isto imaju rizik za razvoj HCC-a)? Za sada ne postoje jasne preporuke treba li kod ovih bolesnika raditi probir na HCC. Slijedom navedenoga, nužna su nam istraživanja koja će nam dati odgovor na pitanje treba li raditi probir na HCC i u kojim vremenskim intervalima kod bolesnika s NAFL-om i NASH-om, a bez značajne fibroze, te istraživanja koja će analizirati odnos troška i koristi „masovnoga“ probira na HCC (25 % populacije ima NAFLD). Također, potrebna je validacija neinvazivnih, elastografskih metoda u predikciji nastanka HCC-a (4 – 16).

Dijagnoza NAFLD-a

Dijagnoza NAFLD-a temelji se na tri osnovna pitanja:

1. Postoji li značajna konzumacija alkohola (> 20 g/dan kod muškaraca i > 10 g/dan kod žena)?
2. Ima li bolesnik masnu jetru detektiranu nekom od slikovnih metoda?
3. Jesu li isključeni drugi mogući uzroci masne jetre kao i druge kronične bolesti jetre (virusni hepatitis, celijakija, autoimune i druge metaboličke bolesti jetre, bolesti štitnjače i sl.)?

Većina bolesnika s NAFLD-om nema simptome bolesti jetre ili se u dijela bolesnika javlja umor, nelagoda pod desnim rebrenim lukom i hepatomegalija. Jetreni enzimi povišeni su u manje od 50 % bolesnika s NAFLD-om. S obzirom da je biopsija jetre invazivna metoda, posljednjih godina razvijene su neinvazivne metode za detekciju NAFLD-a. Među njima se osobito ističe tranzijetna elastografija (TE). Posljednjih godina pokazalo se da je TE (FibroScan®) učinkovit u detekciji fibroze jetre, a posljednjih 7 godina u TE je implementiran novi parametar – CAP (engl. *controlled attenuation parameter*) koji omogućuje kvantifikaciju steatoze jetre. FibroScan®-CAP omogućuje simultano određivanje i fibroze i steatoze jetre, obuhvaća 100 – 200x veći volumen parenhima jetre od onog koji dobijemo biopsijom jetre. To je metoda koja se može ponavljati i to je dobra metoda „masovnoga“ probira (16 – 24).

I na kraju postavljamo si pitanje: koji su nam bolesnici kandidati za probir na NAFLD i koja je optimalna metoda probira? Probir je uputno raditi kod svih bolesnika s arterijskom hipertenzijom i/ili DM-om tipa 2 i/ili pretilošću i/ili dislipidemijom, a optimalna metoda probira je kombinacija jetrenih enzima i FibroScana® s CAP-om. Kod svakog bolesnika s NAFLD-om nužna je i evaluacija me-

taboličkih čimbenika rizika (krvni tlak, probir na DM tip 2, lipidogram i procjena uhranjenosti), te probir na KVB i KBB (20 – 26).

Biopsija jetre i NAFLD

U kontekstu NAFLD-a važno nam je odrediti postoji li upalna komponenta (NASH) i postoji li fibroza jetre, ako da, kojeg je stadija. Naime, prisustvo upale (NASH-a) važno nam je u prognozi progresije same bolesti jetre i razvoja komplikacija (ciroza jetre i HCC-a), te u kontekstu prisustva i razvoja izvanjetrenih manifestacija NAFLD-a. U kontekstu progresije same bolesti jetre najvažniji pokazatelj nam je ipak prisustvo i stadij fibroze jetre, što je dokazano i u nedavnoj studiji koja je pratila bolesnike s histološki dokazanim NAFLD-om tijekom 20 godina (1). Važan nam je stadij fibroze jetre jer je kod uznapredovane fibroze nužna evaluacija prisustva portalne hipertenzije (varikoziteti jednjaka), te uključivanje bolesnika u program probira na HCC (ultrazvuk abdomena i alfafetoprotein svakih 6 mjeseci) (20 – 26).

Sve danas dostupne neinvazivne metode, od kojih je najistraženija tranzijetna elastografija, još uvijek nam ne mogu zamijeniti biopsiju jetre koja nam je još uvijek zlatni standard. Ovdje svakako važnu ulogu imaju neinvazivne metode, osobito tranzijetna elastografija kao metoda koja će nam pomoći da prepoznamo bolesnike u riziku u kojih je onda nužno učiniti biopsiju jetre.

Kao što je ranije naglašeno oko 25 – 30 % populacije ima NAFLD, stoga ne možemo biopirati toliku populaciju. Prema preporukama Europskog udruženja za bolesti jetre biopsija jetre je uputna kod (25, 26):

- NAFLD bolesnika koji imaju rizik od uznapredovale bolesti jetre (NASH i fibroza), a to su svakako bolesnici s DM-om tipa 2 i/ili MetS-om, osobito oni stariji od 50 godina;
- prisustvo značajno povišenih vrijednosti elastografskog parametra fibroze (engl. *liver stiffness measurements*, LSM) na Fibroscanu i/ili povišene vrijednosti FIB-4 *score* mogu nam pomoći u odluci koga biopirati. Prema recentnom istraživanju elastografski parametri steatoze (engl. *controlled attenuation parameter*, CAP) i LSM-a (temeljem tranzijetne elastografije) dobro koreliraju s histologijom jetre. Elastografski parametri steatoze (CAP) i fibroze (LSM) su dobre metode masovnog probira na NAFLD, a što nam je važno jer trećina populacije ima NAFLD.
- bolesnika kod kojih nije jasna etiologija bolesti jetre ili ako postoji rizik i druge bolesti uz NAFLD. Bitno je napomenuti da u oko četvrtine bolesnika s NAFLD-om možemo naći pozitivna antinuklearna antitijela (ANA).

Kod bolesnika s jednom ili više komponenti MetS-a, uputan je probir na NAFLD. U bolesnika s rizikom (dob > 50 god., DM tipa 2 i/ili MetS) uputno je evaluirati ima li uznapredovanu bolest jetre (NASH i/ili fibroza). Arterijska hipertenzija pogoršava fibrozu jetre, stoga se bolesnici s NAFLD-om

i hipertenzijom moraju češće pratiti zbog rizika progresije bolesti. Također, važno je napomenuti da su jetreni enzimi – AST, ALT, GGT – uredni u gotovo polovici bolesnika s NAFLD-om, stoga uredni jetreni enzimi ne isključuju NAFLD (20 – 26).

Postupak biopsije jetre

Biopsija jetre je dijagnostički postupak u kojemu se specijalnom iglom uzima mali komadić jetrenoga tkiva za analizu pod mikroskopom. Cilj biopsije jetre je utvrđivanje uzroka bolesti i točnog stupnja oštećenja jetre (27, 28).

Psihološka priprema bolesnika

Vrlo je važna i psihološka priprema pacijenta kako bi pacijent bio miran i surađivao za vrijeme biopsije. Strah i tjeskoba vezani za biopsiju često su prisutni pa se pacijentu može olakšati odgovaranjem na iduća pitanja:

- Tko će, kada i kako učiniti biopsiju?
- Hoće li biti upotrijebljena anestezija?
- Koja se razina boli očekuje?
- Kada se pacijent može vratiti svojoj uobičajenoj aktivnosti?
- Kada će se znati rezultati i kada će pacijent biti informiran o njima?

Pacijentu valja objasniti kako će mu liječnik napraviti biopsiju u lokalnoj anesteziji te kako pretraga nije bolna nego nelagodna. Svakako treba napomenuti da se može javiti bol u području jetre, na samom ubodnom mjestu ili u području desnoga ramena. Također, objasniti mu kako će se uobičajenim aktivnostima vratiti već 24 sata nakon biopsije (27, 28).

Fizička priprema pacijenta

U dogovoru s liječnikom treba prestati uzimati lijekove koji utječu na zgrušavanje krvi (pet dana prije biopsije) jer povećavaju rizik od krvarenja iz ubodnoga mjesta za vrijeme biopsije ili nakon zahvata. Kako bi se izbjegao rizik krvarenja, nekoliko dana prije biopsije pacijent treba učiniti laboratorijske pretrage: KKS s određivanjem broja trombocita i koagulogram (PV, INR, APTV). Uz pomoć ovih metoda može se otkriti sklonost krvarenju kod pojedinih pacijenata. Najmanje šest sati prije zahvata pacijent treba prestati uzimati hranu i tekućinu. Preporuča se mokrenje neposredno prije zahvata (27, 28).

Postupak izvođenja biopsije

Medicinska sestra priprema set za biopsiju te jednokratnu iglu i pištolj kojim se radi sama biopsija. U samom setu za biopsiju nalazi se bubrežasta zdjelica, sterilni tupferi, *pean*, pinceta i skalpel. Od ostalog materijala sestra priprema sterilne rukavice, sredstvo za dezinfekciju, sterilnu posudicu s fiziološkom otopinom ili formaldehidom u koju se pohranjuje uzorak biopsije (Slike 1. i 2.).

SLIKA 1. i 2. Materijal za biopsiju jetre



Bolesnik leži na leđima s desnom rukom iznad glave. Prije biopsije napravi se ultrazvuk kojim se utvrdi najbolji pristup za uvođenje igle u jetru. Na taj se način žele izbjeći mogućnosti ozljede velikih krvnih žila, žučne vrećice ili pluća, koji bi se mogli naći na putu igle. Nakon određivanja mjesta dezinficira

se koža te se primjenjuje lokalni anestetik. Kod ciljane biopsije ubodno mjesto se prekrije sterilnom plahtom s otvorom i na ultrazvučnu sondu se navuče sterilna navlaka. Učini se incizija kože. Pod kontrolom ultrazvuka pištoljem za ciljanu biopsiju učini se biopsija promjene na jetri. Pacijenta se zamoli da nekoliko trenutaka zadrži dah kako ne bi bilo odstupanja igle od zadanoga pravca. Postupak traje nekoliko sekundi. Nakon obavljene biopsije pravilno se pohranjuje sami preparat i šalje se na patologiju radi analize. Uzorak se pohranjuje u formalin (10 %) ili se kao suha tvar šalje na analizu (27, 28).

Postupak s pacijentom nakon biopsije

Mjesto biopsije se dezinficira i sterilno pokrije. Pacijenta se educira kako mora mirovati četiri sata nakon biopsije. Na mjesto biopsije postavlja se kompresivni teret (vrećica s pijeskom) u svrhu pritiska na krvne žile u biopsiranom području, čime se sprječava krvarenje. Kontrolira se krvni tlak i puls pacijentu, te ubodno mjesto kako bi se na vrijeme uočilo krvarenje. Sterilna kompresa može se odstraniti već iduću dan. Važno je pacijenta educirati kako se mogu pojaviti bolovi u području jetre ili u desnom ramenu te da pacijent mora medicinsku sestru obavijestiti o svim promjenama koje osjeti. Četiri sata nakon biopsije jetre pacijentu se kontrolira krvna slika. Ako je zahvat prošao bez komplikacija, pacijent smije ustati iz kreveta, jesti i piti. Poželjno je izbjegavati dizanje tereta težeg od 5 – 7 kg tijekom minimalno 24 sata nakon biopsije, zbog povećanja intraabdominalnoga tlaka te mogućnosti rizika od krvarenja iz ubodnoga mjesta. Ne preporučuje se uzimanje lijekova za zgrušavanje krvi u tjednu nakon biopsije (27, 28).

LITERATURA

- Hagström H, Nasr P, Ekstedt M i sur. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.027.
- Mikolasevic I, Racki S, Bubic I i sur. Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease proven by transient elastography. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:305–10. DOI: 10.1159/000350158.
- Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V i sur. Non-alcoholic fatty liver disease; a part of the metabolic syndrome in the renal transplant recipient and possible cause of an allograft dysfunction. *Med Hypotheses* 2014;82:36–9. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.10.030.
- Mikolasevic I, Racki S, Zaputovic L i sur. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A new risk factor for adverse cardiovascular events in dialysis patients. *Med Hypotheses* 2014;82:205–8. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.11.039.
- Mikolasevic I, Orlic L, Milic S i sur. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in hemodialysis patients; is it a new risk factor for adverse cardiovascular events? *Blood Purif* 2014;37:259–65. DOI: 10.1159/000360270.
- Orlic L, Mikolasevic I, Bagic Z i sur. Chronic kidney disease and nonalcoholic fatty liver disease - is there a link? *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:847539. DOI: 10.1155/2014/847539.
- Mikolasevic I, Orlic L, Milic S i sur. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:474–9. DOI: 10.1007/s00508-014-0538-0.
- Mikolasevic I, Racki S, Lukenda V i sur. Nonalcoholic Fatty liver disease in renal transplant recipients proven by transient elastography. *Transplant Proc* 2014;46:1347–52. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.02.017.
- Mikolasevic I, Lukenda V, Racki S i sur. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a new factor that interplays between inflammation,

- malnutrition, and atherosclerosis in elderly hemodialysis patients. *Clin Interv Aging* 2014;9:1295-303. DOI: 10.2147/CIA.S65382.
10. Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V i sur. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)-is it a new marker of hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin in patients that are on chronic hemodialysis? *Med Hypotheses* 2014;83:798-801. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.10.012.
 11. Mikolasevic I, Racki S, Zaputovic L i sur. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2014;39:308-14. DOI: 10.1159/000355808.
 12. Mikolasevic I, Orlic L, Zaputovic L i sur. Usefulness of liver test and controlled attenuation parameter in detection of nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic renal failure and coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014;127:451-8. DOI: 10.1007/s00508-015-0757-z.
 13. Orlic L, Mikolasevic I, Lukenda V i sur. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:355-62. DOI: 10.1007/s00508-014-0661-y.
 14. Mikolasevic I, Stimac D, Racki S i sur. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and MIA syndrome. *Hemodial Int* 2015;19:472-81. DOI: 10.1111/hdi.12280.
 15. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I i sur. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:4835-45. DOI: 10.2147/DDDT.S64877.
 16. Mikolasevic I, Milic S, Racki S i sur. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - a new cardiovascular risk factor in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2016;36:427-32. DOI: 10.3747/pdi.2014.00223.
 17. Mikolasevic I, Orlic L, Hrstic I, Milic S. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease after liver or kidney transplantation. *Hepatol Res* 2016;46:841-52. DOI: 10.1111/hepr.12642.
 18. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L i sur. Factors associated with significant liver steatosis and fibrosis as assessed by transient elastography in patients with one or more components of the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 2016;30:1347-53. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.014.
 19. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N i sur. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016;22:7236-51. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.
 20. Mikolašević I, Milić S, Wensveen Turk T i sur. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol* 2016;22:9488-505. DOI: 10.3748/wjg.v22.i43.9488.
 21. Mikolašević I, Orlić L, Poropat G i sur. Nonalcoholic fatty liver and the severity of acute pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2017;38:73-8. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.019.
 22. Mikolašević I, Orlić L, Štimac D i sur. Nonalcoholic fatty liver disease and colorectal cancer. *Postgrad Med J* 2017;93:153-8. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134383.
 23. Mikolasevic I, Milic S, Filipec-Kanizaj T. Fatty liver allografts are associated with primary graft non-function and high mortality after transplantation. *Liver Int* 2017;37:1113-5. DOI: 10.1111/liv.13453.
 24. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M i sur. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018;24:1491-506. DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1491.
 25. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K i sur. Changes in the prevalence of hepatitis c virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology* 2017;152:1090-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.003.
 26. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
 27. Biopsija jetre: obavijest za bolesnike, 2016. Dostupno na: http://www.hgd.hr/aploads/files/BIOPSIJA%20JETRE_%202016_%20IP%20radna.pdf Datum pristupa: 10.9.2019.
 28. Luetić K (2014). Biopsija jetre. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9060/Biopsija-jetre.html>. Datum pristupa: 10.9.2019.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju, KBC Rijeka, Rijeka
Medicinski fakultet, 51 000 Rijeka
e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

31. 10. 2019./October 31, 2019

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

4. 11. 2019./November 4, 2019

