

# Praktični pristup dijagnostici bolesti nealkoholne masne jetre

## *A Practical Approach to Diagnosing Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*

**IVICA GRGUREVIĆ**

Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

**SAŽETAK** — Dijagnoza bolesti nealkoholne masne jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) počinje već na temelju kliničkih obilježja bolesnika. Tipičan rizični profil predstavlja bolesnik s prekomjernom tjelesnom težinom, pogotovo ako su tome pridruženi šećerna bolest tipa 2, arterijska hipertenzija i/ili hiperlipidemija, uz uvjet isključene rizične konzumacije alkohola. Postojanje masne jetre najčešće se utvrđuje ultrazvukom na kojem je jetra svjetlija (ehogenija) u odnosu na korteks bubrega. Ultrazvukom se ne može prepoznati blaže oblike steatoze kada je < 20 – 30 % hepatocita masno transformirano. Elastografskim metodama može se kvantificirati stupanj steatoze i stadij fibroze. Stadij fibroze je najznačajniji prognostički čimbenik, dok je značaj upalne aktivnosti dvojbena, a stupanj steatoze ne utječe bitno na ishod bolesti jetre. Za neinvazivnu procjenu steatoze i fibroze koriste se i biokemijski testovi, od najjednostavnijih dobivenih iz rutinskih laboratorijskih nalaza do složenih koji uključuju cirkulirajuće makromolekule i komponente izvanstaničnoga matriksa. Neinvazivne metode su pouzdane za isključivanje ciroze, no imaju relativno skromnu pozitivnu prediktivnu vrijednost, jer često precjenjuju stadij fibroze i ne daju informaciju o aktivnosti upale. Objektivniju dijagnozu ovih histoloških komponenti i time pouzdanu prognostičku informaciju pruža biopsija jetre. Obradu bolesnika s NAFLD-om treba započeti na primarnoj razini zdravstvene zaštite jednostavnim biokemijskim testom (npr. FIB-4) kojim se isključuje značajna fibroza. U slučaju povišenih vrijednosti potreban je potvrđni test (najbolje elastografija). Ako taj nalaz isključi značajnu fibrozu, bolesnik ostaje u skrbi obiteljskoga liječnika, a u slučaju teške fibroze/ciroze bolesnik se nastavlja liječiti kod specijaliste. Na ovaj način za 80 % se smanjuje upućivanje bolesnika specijalisti, te za pet puta poboljšava otkrivanje značajne fibroze/ciroze.

**KLJUČNE RIJEČI:** nealkoholna masna jetra, debljina, ciroza, steatoza, fibroza jetre, metabolički sindrom, neinvazivne metode, elastografija

**SUMMARY** — Diagnosing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) begins with analysing patient's clinical features. The typical risk profile includes an overweight patient with comorbidities such as type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and/or hyperlipidaemia, excluding harmful alcohol consumption. Ultrasonography is the most widely used diagnostic tool for detecting fatty liver, which has higher echogenicity, i.e. is lighter in colour, compared to renal cortex. However, ultrasound cannot detect mild steatosis where < 20 – 30% of hepatocytes have been infiltrated by fat. Elastographic methods are used for grading steatosis and staging fibrosis. Liver fibrosis stage is the most significant prognostic indicator. On the other hand, the relevance of inflammatory activity is questionable and the degree of steatosis has no significant impact on the outcome of the disease. Steatosis and fibrosis can be evaluated using non-invasive biochemical tests, ranging from simple routine laboratory tests to more complex tests that include circulating macromolecules and components of extracellular matrix. Non-invasive methods provide reliable results for the exclusion of cirrhosis; however, their positive predictive value is relatively modest, as they often over-estimate the fibrosis stage and provide no information on inflammatory activity. Liver biopsy provides a more objective diagnosis of the histological features and, as a result, a more reliable prognosis. The workup of NAFLD patients should start at the primary healthcare level, with simple biochemical tests such as FIB-4, which excludes significant fibrosis. Elevated results need to be additionally confirmed by another test, most preferably elastography. If this test excludes significant fibrosis, the patient remains under the care of a primary care physician, and if it detects severe fibrosis/cirrhosis, the patient is referred to specialist treatment. This pathway has resulted in an 80 % decrease in referrals to a specialist and a 5-fold improvement in the detection of significant fibrosis/cirrhosis.

**KEY WORDS:** Non-alcoholic fatty liver, obesity, liver cirrhosis, steatosis, fibrosis, metabolic syndrome, non-invasive methods, elastography

### → Uvod

Bolest nealkoholne masne jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) ubraja se u jednu od najčešćih bolesti današnjice koja pogađa oko 25 % svjetskoga stanovništva (1). Njena pojavnost prati rastuću incidenciju i prevalenciju prekomjerne tjelesne težine, a udružena je i s drugim bolestima koje su posljedica prekomjerne tjelesne težine i inzulinske rezistencije kao što su intolerancija glukoze ili dijabetesa tipa 2 (T2DM), hiperlipidemija i arterij-

ska hipertenzija (2). Ova stanja zajedno dovode do nastanka metaboličkoga sindroma (MetS) koji predstavlja visoki rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB) kao vodećeg uzroka mortaliteta danas. Masna jetra samo u manjeg broja osoba rezultira razvojem kronične bolesti jetre, dok su vodeći uzroci smrtnosti na prvom mjestu KVB, a zatim maligne bolesti (2). Naime, dokazana je značajno veća pojavnost različitih malignih bolesti u pretilih osoba i onih s masnom jetrom (2, 3). Masna jetra sama po sebi ne dovodi nužno do

razvoja kronične bolesti jetre, te se danas smatra kako je to stupnjeviti i složen proces u kojemu više inzulta rezultira oštećenjem jetre i razvojem fibroze (4). Težina steatoze nije presudna u određivanju rizika razvoja kronične bolesti jetre: neki bolesnici sa značajnom steatozom neće nikada razviti fibrozu, cirozu i zatajenje jetre, dok se to može dogoditi i kod bolesnika s blagom steatozom (5). Glavni prediktor kliničkog ishoda bolesnika s NAFLD-om je količina stvorenoga vezivnog tkiva (fibroze) u jetri (5). Ostale histološke komponente, uključujući stupanj steatoze i zastupljenost i jačinu upalne infiltracije nisu pokazale relevantan utjecaj na razvoj bolesti jetre i klinički ishod bolesnika (5, 6). Iz toga proizlazi kako je adekvatna procjena količine vezivnoga tkiva u jetri najvažniji cilj dijagnostičkog algoritma u bolesnika s masnom jetrom. Oko 35 – 40 % bolesnika s masnom jetrom razvit će određeni stadij fibroze, neovisno o prisutnosti upalne komponente u jetri (tj. nealkoholnog steatohepatitisa, NASH) (7). Fibroza ipak brže napreduje u prisutnosti upale pa se tako pogoršanje fibroze za jedan histološki stadij razvija za sedam, a kod bolesnika bez upalne komponente za 14 godina (7). Međutim, tek se u manjeg broja bolesnika razvije ciroza čija se prevalencija kreće u rasponu od 2,4 % (u osoba s rizičnim faktorima za masnu jetru poput pretilosti ili dijabetesa tipa 2, ali bez bolesti jetre u anamnezi) do 9 % u bolesnika s poznatim NAFLD-om (8, 9). Usporedbe radi, procijenjena prevalencija ciroze u općoj populaciji iznosi oko 0,5 % (8, 9). S obzirom na visoku prevalenciju masne jetre, njen epidemiološki značaj i povezanost s drugim bolestima, jasno se nameće potreba prepoznavanja ovih bolesnika. S druge strane, uzimajući u obzir relativno mali broj bolesnika koji razvije teške oblike kronične bolesti jetre, tj. tešku fibrozu i cirozu, potrebno je definirati

razumne dijagnostičke algoritme jer je evidentno da se većina osoba s masnom jetrom može dijagnosticirati, kontrolirati i liječiti na primarnoj razini, dok je potrebno prepoznati teže oblike bolesti koji zahtijevaju specijalističku skrb. U daljnjem tekstu bit će prikazane dijagnostičke metode i prijedlog algoritma obrade bolesnika s NAFLD-om.

## Dijagnostičke metode za NAFLD

Dijagnostičke metode za NAFLD dijele se na invazivne (biopsija jetre i patohistološka analiza tkivnog uzorka) i neinvazivne metode (10).

### Biopsija jetre

Biopsija se smatra zlatnim standardom u evaluaciji jetrene lezije. Biopsijom se može postaviti dijagnoza NAFLD-a, procijeniti stupanj steatoze, nekroinflamatorne aktivnosti u jetri i stadij fibroze, te utvrditi postojanje dodatne etiologije bolesti jetre, tj. može poslužiti i u diferencijalno dijagnostičke svrhe (11). U Tablici 1. prikazan je jedan od najčešće korištenih histoloških bodovnih sustava za NAFLD američke skupine istraživača (12). Uzimajući u obzir prevalenciju NAFLD, te činjenicu da je biopsija invazivna metoda s određenim (doduše vrlo malim) rizikom od komplikacija, da nije uvijek reprezentativna (biopsijski cilindar predstavlja svega oko 1:50.000 volumena jetre), kao i da je postupak biopsije i patohistološke analize skup, logično je da nije moguće svim bolesnicima sa sumnjom na NAFLD napraviti biopsiju jetre. Međutim, dok se neinvazivnim metodama može prilično pouzdano procijeniti stupanj steatoze i stadij fibroze, još uvijek ne postoji pouzdana metoda za procjenu aktivnosti upale u jetri osim biopsije, a biopsija je često nezamjenjiva i u diferencijalno dijagnostičke svrhe.

TABLICA 1. NASH *clinical research network* (CRN) histološki bodovni sustav za bolest nealkoholne masne jetre

Stupanj steatoze (% masno promijenjenih hepatocita)	Lobularna upala	Baloniranje hepatocita
0: < 5 %	0: nema žarišta upale	0: nema
1: 5 – 33 %	1: < 2 žarišta na povećanju 200x	1: nekoliko hepatocita
2: 34 – 66 %	2: 2 – 4 žarišta na povećanju 200x	2: brojni balonirani hepatociti
3: > 66 %	3: > 4 žarišta na povećanju 200x	

- **Non-alcoholic fatty liver score** (NAS) = steatoza + upala + baloniranje. Za dijagnozu NASH potrebno je ≥ 5 bodova.
- **Stadij fibroze:** 0 – nema fibroze; 1 – perisinusoidalna ili portalna/periportalna; 2 – perisinusoidalna i portalna/periportalna fibroza; 3 – premoštavajuća fibroza; 4 – ciroza.

NASH = nealkoholni steatohepatitis (engl. *non-alcoholic steatohepatitis*)  
Prilagođeno prema ref. 12.

**Neinvazivne metode**

Neinvazivne metode dijele se na biokemijske i fizikalne. Biokemijske metode koriste rezultate biokemijskih analiza krvi od najjednostavnijih rutinskih laboratorijskih testova do analize složenijih cirkulirajućih makromolekula i komponenti izvanstaničnoga matriksa. Ovi nalazi uključuju se u jednostavnije ili složenije matematičke modele čiji rezultati ukazuju na postojanje i težinu steatoze, upale i fibroze u jetri. U Tablici 2. prikazani su najčešće korišteni biokemijski indeksi i fizikalne metode za procjenu steatoze i fibroze jetre (13 – 27). S obzirom da sve biokemijske metode ne uključuju iste laboratorijske parametre, one daju sliku o promatranoj kategoriji svaka iz svog ugla, te se radi povećanja pouzdanosti

često pribjegava korištenju više testova u istom bolesnika. U slučaju podudarnih rezultata vjerojatnost ispravne kvantifikacije analizirane kategorije (npr. fibroze) je viša. Fizikalne metode koriste se za slikovnu dijagnostiku (morfološka analiza jetre) i uključuju ultrazvuk (UZV), magnetnu rezonanciju (MR) i kompjuteriziranu tomografiju (CT) (25 – 27). Ovim metodama može se utvrditi postojanje steatoze, ciroze i portalne hipertenzije, te fokalnih promjena u jetri. Kao predstavnik fizikalnih metoda za neinvazivnu procjenu stupnja steatoze i stadija fibroze danas se najčešće koristi elastografija i to pretežito ona bazirana na ultrazvučnim metodama, a manje MR elastografija (puno skuplja, nedostupnija i duže traje).

**TABLICA 2.** Pregled najčešćih neinvazivnih testova za steatozu i fibrozu jetre

Kategorija/test	Komponente	Prijelomna vrijednost	Senz. (%)	Spec. (%)	PPV (%)	NPV (%)
<b>STEATOZA</b>						
<b>&gt; 5 % masno transformiranih hepatocita</b>						
FLI	BMI, opseg struka, GGT, TG	60	76	87	99	15
HSI	BMI, DM, AST/ALT omjer	41,6	61	93	99	10
ION	spol, opseg struka, TG, AKT, HOMA	11	81	56	-	-
Steato test	dob, spol, BMI, ALT, GGT, TG, A2M, ApoA1, haptoglobin, bilirubin, kolesterol, GUK	0,3	90	54	-	-
		0,7	46	88	-	-
CAP	elastografija (M sonda)	308 dB/m	80	83	97	37
<b>FIBROZA</b>						
<b>Uznapredovala fibroza (F ≥ 3)</b>						
APRI	AST, ALT, Plt	1,0	43,2	86,1	33,5	89,8
FIB-4	dob, AST, ALT, Plt	1,3	77,8	71,2	40,3	92,7
NFS	dob, spol, DM, AST, ALT, Plt, albumini	-1,455	72,9	73,8	50,4	91,8
Fibro test	dob, spol, BMI, GGT, A2M, ApoA1, haptoglobin, bilirubin	0,3	92	71	-	-
		0,7	25	97	-	-
ELF	PIIINP, hijaluronska kiselina, TIMP 1	-0,1068	90	75	-	-
		0,3576	80	90	-	-
Fibroscan	elastografija (M sonda)	7,9 kPa	90	65	54	94

APRI = AST to platelet ratio index; A2M = Alfa 2 makroglobulin; BMI = body mass index; CAP = controlled attenuation parameter; DM = diabetes mellitus; ELF = enhanced liver fibrosis; FLI = fatty liver index; HSI = hepatic steatosis index; ION = Index of NASH; NFS = non-alcoholic fatty liver fibrosis score; PIIINP = procollagen amino-terminal peptide; TIMP1 = tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1.

Prilagođeno prema ref. 9, 10, 17, 24 – 26.

## Dijagnostika steatoze jetre

Na postojanje masne jetre opravdano je posumnjati već na temelju kliničkih obilježja bolesnika i anamnestičkih podataka. Rizičan fenotip predstavljaju osobe prekomjerne tjelesne težine (indeks tjelesne mase, engl. *body mass index*, BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), s centralnim tipom pretilosti definiranim opsegom struka za muškarce > 94 cm i za žene > 80 cm, pogotovo ako već imaju intoleranciju glukoze ili T2DM, arterijsku hipertenziju i dislipidemiju (hipertrigliceridemiju ili snižene vrijednosti HDL kolesterola), tj. ako uzimaju lijekove za tlak i povišene masnoće, a pritom ne konzumiraju rizične količine alkohola (> 30 g/dan za muškarce i > 20 g/dan za žene) (28, 29). Za potvrdu sumnje na postojanje masne jetre na raspolaganju imamo biokemijske, slikovne metode i biopsiju jetre (10). Biokemijski indeksi za utvrđivanje postojanja steatoze prikazani su u Tablici 2. Najjednostavnija i najčešće korištena metoda za utvrđivanje steatoze je ultrazvuk na kojem se masna jetra prikazuje ehogenijom (svjetlijom) u odnosu na korteks desnog bubrega, uz dubinsku atenuaciju UZV snopa (tj. smanjenje rezolucije prikaza dubljih dijelova jetre) (30). Ultrazvuk nije dovoljno osjetljiv za detekciju blage steatoze kada je manje od 20 – 30 % hepatocita masno transformirano (31). Prema metaanalizi 49 studija na 4720 bolesnika osjetljivost i specifičnost UZV-a u detekciji masne jetre (> 20 – 30 % masno promijenjenih hepatocita) iznosi 85 % i 94 % (32). Ultrazvukom je moguće i semikvantitativno procijeniti stupanj steatoze na temelju atenuacije UZV snopa i posljedično slabije, tj. neoštrije vizualizacije dijafragme i kontura jetrenih vena. Takva procjena nije dovoljno pouzdana jer je podložna subjektivnosti pa je podudarnost procjene između dvaju ultrasoničara mala, dok je značajno bolja ako se pregled radi MR-om ili CT-om (27). Međutim, kako stupanj steatoze nema većeg prognostičkoga značaja za bolest jetre, niti je dovoljno pouzdano utvrđena korelacija s kardiovaskularnim morbiditetom, s kliničke točke gledišta dovoljno je samo utvrditi postojanje steatoze (33). Ako se UZV-om nađe steatoza, ona je po definiciji vjerojatno najmanje umjerena ili teška, a negativan nalaz UZV-a ne isključuje blagu steatozu, te bi u tom slučaju trebalo upotrijebiti drugu osjetljiviju metodu. U najnovijoj generaciji ultrazvučnih uređaja visoke kategorije je razvijena, ili se na nekim uređajima razvija, metoda kvantifikacije steatoze utemeljena na atenuacijskoj analizi (npr. *attenuation imaging*, ATI, proizvođača Canon) koja bi teoretski trebala biti osjetljivija za detekciju blage steatoze (34). Danas je za procjenu steatoze sve više zastupljena metoda kontroliranog atenuacijskog parametra (engl. *controlled attenuation parameter*, CAP) koja se izvodi uređajem Fibroscan istovremeno s mjerenjem tvrdoće jetre kao indikatora stadija fibroze. Ova metoda dobro je znanstveno evaluirana, te pouzdana čak i za dijagnostiku blage steatoze (masna infiltracija > 5 % hepatocita). S obzirom na mogućnost kvantifikacije steatoze

na kontinuiranoj skali ovo bi mogla biti atraktivna metoda za praćenje dinamike smanjenja steatoze u bolesnika podvrgnutih redukcijским dijetama i tjelovježbi. Publicirane su različite prijelomne vrijednosti CAP-a za pojedine stupnjeve steatoze koje su očito posljedica različite strukture analiziranih kohorti bolesnika. Prema metaanalizi u kojoj su bili uključeni bolesnici s različitim etiologijama jetrene bolesti prijelomne vrijednosti za S ≥ 1, S ≥ 2 i S = 3 iznosile su redom 248 dB/m, 268 dB/m i 280 dB/m (35). Ipak, u nedavno objavljenoj britanskoj studiji u kojoj su uključeni samo bolesnici s NAFLD-om, kojima je napravljena i biopsija jetre kao referentna metoda, vrijednosti CAP-a iznosile su 302 dB/m za S ≥ 1 (AUROC 0,87), 331 dB/m za S ≥ 2 (AUROC 0,77) i 337 dB/m za S = 3 (AUROC 0,70) (9).

## Dijagnostika upale jetre

U ranijim epidemiološkim studijama NASH je bio povezan s lošijim kliničkim ishodima bolesnika, što je primarno bila posljedica korištenja histoloških bodovnih sustava koji su u definiciji NASH-a uključivali i fibrozu (36). Iz tog razloga brojna istraživanja pokušala su iznaći neinvazivne biljege NASH-a jer se biopsija jetre nije nametala kao realna opcija s obzirom na broj bolesnika s masnom jetrom. Najviše korišten marker bio je citokeratin 18 (CK-18) kompleks, tj. njegovi fragmenti koji se oslobađaju iz hepatocita zahvaćenih apoptozom u sklopu NASH-a. Međutim, u nizu validacijskih studija CK-18 nije se pokazao dovoljno pouzdanim (zbirna osjetljivost 66 %, specifičnost 82 %), te se do danas biopsija jetre zadržala kao jedina pouzdana metoda za procjenu upale jetre u sklopu NAFLD-a (37). Ovdje treba napomenuti kako vrijednosti klasičnih jetrenih enzima (AST, ALT) nisu pouzdane za dijagnosticiranje NASH-a (38). Studije napravljene zadnjih desetak godina pokazale su da jedino fibroza, a ne stupanj upale, korelira s kliničkim ishodima i prognozom bolesti jetre (39). Iz toga proizlazi da spoznaja o postojanju upalne komponente u sklopu NAFLD-a nije od velikoga kliničkog značaja za stratifikaciju rizika i prognozu bolesti jetre, dok je glavni cilj dijagnostičkih metoda utvrditi postojanje i težinu jetrene fibroze.

## Dijagnostika fibroze jetre

Zlatni standard u dijagnostici fibroze jetre predstavlja patohistološka analiza uzorka jetre dobivenog biopsijom. Značaj fibroze ogleda se u činjenici da se ona izražava nazivom stadij što je preuzeto iz onkoloških klasifikacijskih sustava čime se naglašava ključna uloga fibroze u razvoju i prognozi bolesti jetre. Stadij predstavlja tkivni (prostorni) obrazac širenja fibroze koji je praćen i progresivnim povećanjem njene količine. Najviše se koriste klasifikacije koje fibrozu dijele na 4 stadija, tj. stadij 0 u kojem nema fibroze i četiri stadija s progresivnim pogoršanjem fibroze pri čemu 4. stadij predstavlja cirozu. Danas se najviše koristi američki bodovni

sustav prema Kleineru i sur. prikazan u Tablici 1. Među biokemijskim metodama za dijagnostiku fibroze u NAFLD-u najjednostavniji su FIB-4 (uključuje podatak o dobi bolesnika, AST, ALT i trombocite) i *Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score* (NFS; uključuje podatak o dobi, BMI, dijabetesu, AST-u, ALT-u, trombocitima i albuminima) (18, 40). Za ove testove dostupni su mrežni izračuni te se mogu izračunati na svakom računalu povezanom s internetom. Za svaki stadij fibroze koriste se dvije vrijednosti od kojih ona niža s visokom vjerojatnošću isključuje, a ona viša potvrđuje postojanje dotičnog stadija fibroze. Rezultati između ovih vrijednosti smatraju se sivom zonom te zahtijevaju primjenu dodatne dijagnostičke metode za točno utvrđivanje stadija fibroze. Ilustracije radi, prema rezultatima recentne metaanalize FIB-4 vrijednost 1,3 ima osjetljivost 77,8 %, specifičnost 71,2 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost (PPV) 40,3 % i negativnu prediktivnu vrijednost (NPV) 92,7 % za uznapredovalu/tešku (F3) fibrozu. Za isti stadij fibroze NFS vrijednost -1,455 ima osjetljivost 72,9 %, specifičnost 73,8 %, PPV 50,4 % i NPV 91,8 %. Iz toga slijedi da su FIB-4 i NFS podjednako pouzdani, te da se s obzirom na visoki NPV trebaju koristiti za isključivanje teške fibroze. Prijelomna vrijednost FIB-4 indeksa za dokazivanje teške fibroze je 3,25, a NFS-a 0,672. Kod ovih prijelomnih vrijednosti FIB-4 ima osjetljivost 37,3 %, specifičnost 95,8 %, PPV 72,5 % i NPV 87,3 %, dok NSF ima osjetljivost 43,1 %, specifičnost 88,4 %, PPV 66,9 % i NPV 88,5 % (25). Kad se pogleda ukupna dijagnostička pouzdanost FIB-4 ona za stadije fibroze 2, 3 i 4 iznosi redom 75 %, 80 % i 85 %, dok za NFS iznosi 72 %, 78 % i 83 %. Dakle, svaka od ovih metoda bolja je za dijagnostiku teške fibroze nego za niže stadije fibroze. Zaključno, ove testove je najbolje koristiti za isključivanje teške fibroze ili ciroze.

Složeniji biokemijski testovi uključuju određivanje makromolekula i/ili komponenti izvanstaničnoga matriksa (ELF test, *Fibrotest*, *Hepascore* itd.). Ovi testovi nisu besplatni (štiti ih patentna zaštita) i nisu dostupni u svim zemljama. Treba znati da ova druga linija testova ne mjeri isto što i prva linija koja uključuje podatke o jetrenim transaminazama (biljeg oštećenja hepatocita) ili trombocite (biljeg portalne hipertenzije), već je više usmjerena na komponente koje uključuju vezivno tkivo radi čega se nazivaju i direktnim testovima. Time su ovi testovi podložni utjecaju stanja koja mogu rezultirati lažno pozitivnim vrijednostima (npr. u nazočnosti fibroma dojke ili sustavne skleroze rezultat ELF testa može biti visok iako bolesnik nema značajnu fibrozu jetre). Činjenica da opisani testovi za određivanje stadija fibroze koriste različite komponente navodi na zaključak da se u slučaju kad su dva različita testa suglasna u procjeni stadija fibroze taj rezultat može smatrati pouzdanim.

Fizikalne metode temeljene se na elastografiji. U elastografiji se u jetru odašilje mehanički impuls (vibracijski ili pojačani akustični) koji komprimira jetreno tkivo te pobuđuje

stvaranje tkivnih posmičnih valova (engl. *shear waves*, SW) čija je brzina putovanja u tkivu jetre veća što je tkivo tvrde. Kako je tvrdoća tkiva veća što ima više fibroze, to se brzina širenja ovih valova koristi kao neizravni pokazatelj uznapredovalosti fibroze jetre (41). Treba odmah napomenuti da i druga stanja koja povisuju tkivni tlak jetre također mogu rezultirati visokim vrijednostima tvrdoće jetre (engl. *Liver stiffness measurement*, LSM) te dovesti do lažno visoke procjene stadija fibroze (poput kongestije jetre u sklopu zatajenja desnog srca, jake upalne reakcije zbog infiltrata upalnih stanica i tkivnog edema) ili kolestaze (42). Najviše se koristi metoda tranzijentne elastografije (TE), poznata pod komercijalnim nazivom Fibroscan, a danas i većina proizvođača ultrazvučnih uređaja na boljim aparatima ima ugrađen modul za elastografiju (ovisno o tehnološkoj izvedbi ultrazvučne elastografske metode dijele se na dvodimenzionalnu (2DSWE) i točkastu elastografiju posmičnih valova (engl. *point shear wave elastography*, pSWE). Brzina posmičnih valova izražava se u m/s ili se uvrštava u jednadžbu Youngovog modula elastičnosti i automatski preračunava u kPa. Treba istaknuti da se vrijednosti u pojedinim stadijima fibroze razlikuju ovisno o metodi i proizvođaču. Najsofisticiranija je metoda magnetne elastografije (MRE), koja međutim zbog limitirane dostupnosti, trajanja pregleda i cijene nije dostupna i nije realna opcija za dijagnostiku NAFLD-a uzimajući u obzir navedene karakteristike metode i prevalenciju bolesti. Tranzijentna elastografija je jednostavna i neškodljiva metoda, pregled je bezbolan i traje oko 5 minuta. Iz pregleda se dobiva podatak o tvrdoći jetre (LSM, indikator fibroze) i već spominjani CAP kao indikator steatoze. Pregled uspijeva u oko 80 % bolesnika, dok se neuspjeh mjerenja ili nepouzdana mjerenja bilježe u do 20 % bolesnika, što je više izraženo u pretilih bolesnika (43). Danas postoji i posebno konstruirana XL sonda Fibroscana koja se koristi u pretilih osoba kod kojih je udaljenost od sonde do površine jetre > 25 mm. Fibroscan ima visoku pouzdanost za isključivanje ciroze s NPV 96% kod prijelomne vrijednosti od 11 – 13 kPa prema različitim studijama, no PPV mu je relativno nizak i iznosi u najboljem slučaju do 70 %. Za praktičnu uporabu može se sažeti sljedeće: vrijednosti ispod 5 kPa ukazuje na zdravu jetru; 5 – 10 kPa na izvjesni stadij fibroze, no u tom rasponu svakako je isključena ciroza, tj. kompenzirana uznapredovala kronična bolest jetre (engl. *compensated advanced chronic liver disease*, cACLD; pojam koji uključuje uznapredovalu fibrozu i cirozu, tj. stadije F3 i F4); između 10 i 15 kPa postoji visoka sumnja na cACLD, no zbog niske PPV-a za potvrdu je najčešće potrebna biopsija jetre, dok se iznad 15 kPa smatra da je cACLD dokazan (44, 45). Što su vrijednosti Fibroscana više, to je vjerojatnost ciroze veća. Slični rezultati su dobiveni i za ostale metode ultrazvučne elastografije. Važnost dokazivanja ili isključivanja ciroze ogleda se u činjenici da u tom stadiju dolazi do razvoja por-

talne hipertenzije (PH) koja je glavni mehanizam razvoja komplikacija kronične bolesti jetre, te hepatocelularnog karcinoma. Bolesnici s cirozom stoga trebaju biti podvrgnuti strogo režimu nadzora i prevencije komplikacija ciroze i PH prema relevantnim smjernicama (45).

## Probir na rak jetre

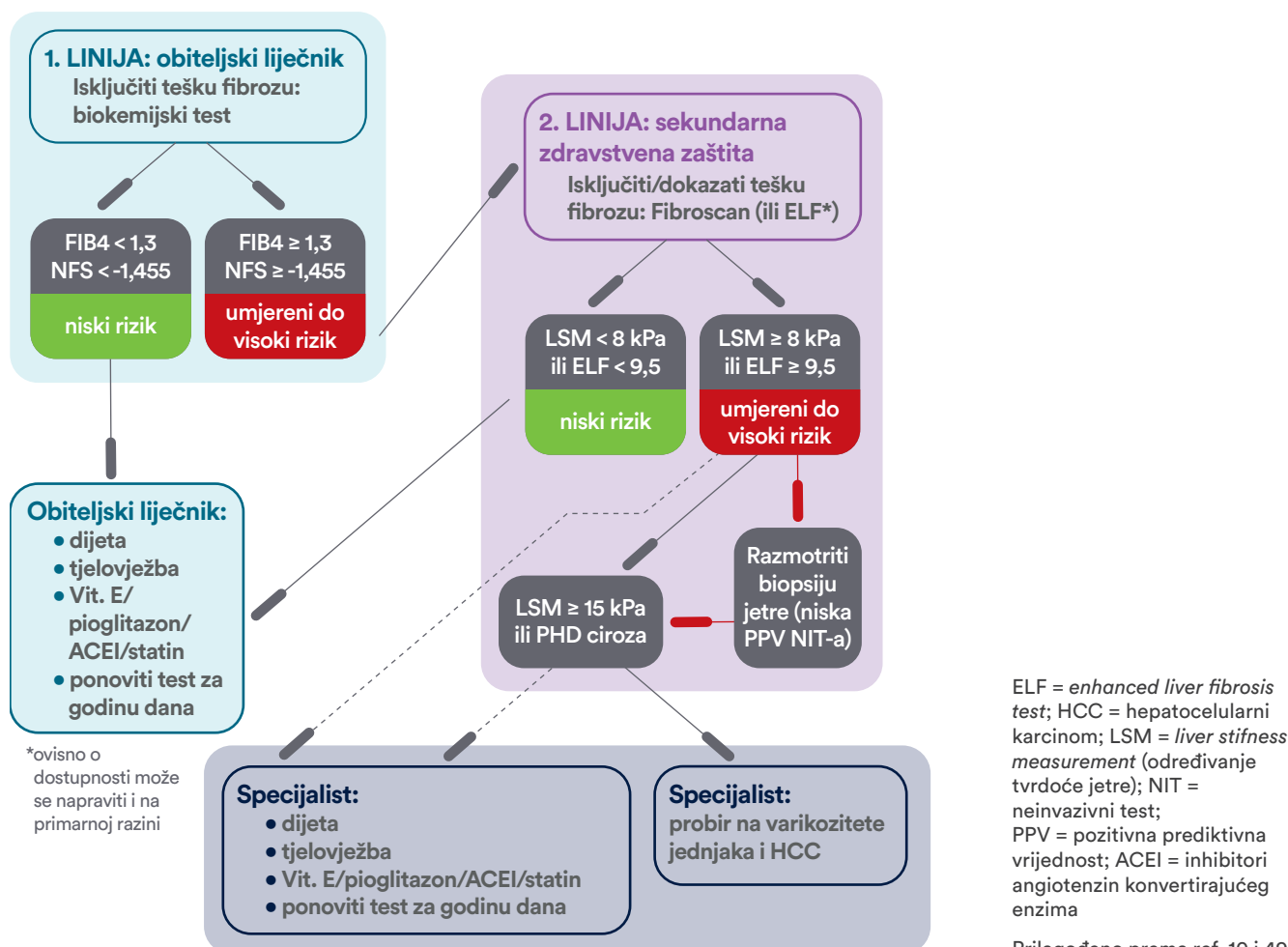
Bolesnici s NAFLD-om imaju povišen rizik za razvoj raka jetre (hepatocelularnog karcinoma, HCC) (46). Kao i u ostalim kroničnim bolestima jetre HCC najčešće nastaje na podlozi ciroze, no u oko 15 – 20 % bolesnika nastaje i u necirotičnoj jetri. Ova spoznaja je značajna jer se postavlja pitanje ranog otkrivanja HCC-a. Prema velikoj američkoj studiji NAFLD-a, dob > 65 godina, dijabetes i hispanko podrijetlo su neovisni čimbenici rizika za razvoj HCC-a u odnosu na opću populaciju (46). U skupini bolesnika s NAFLD cirozom, dob > 65 g, muški spol i hispanka rasa su povezani s višom incidencijom HCC-a. Ipak, glavni čimbenik rizika predstavlja ciroza jer je incidencija HCC-a u bolesnika s NAFLD cirozom iznosila 13,55 na 1000 pacijent-godina, a bez ciroze tek 0,04 na 1000 pacijent-godina. Iz toga proizlazi aktualna preporuka

za probir na HCC u bolesnika s NAFLD cirozom/uznapredovalom fibrozom, dok je incidencija u necirotičnih bolesnika premala da bi opravdala uvođenje probira u svih bolesnika s NAFLD-om (46, 47). Za probir na HCC metoda prvog izbora je UZV zbog svoje dostupnosti i neškodljivosti, a treba ga raditi svakih 6 mjeseci. Osjetljivost UZV-a u detekciji HCC-a iznosi 84 %, a specifičnost 91 %. S obzirom da HCC nastaje najčešće u cirotičnoj jetri koja je grube heterogene strukture nodularno promijenjena ili u masnoj jetri, detekcija ranog HCC-a je slabija te ima osjetljivost svega 47 % (48). Iz toga proizlazi da bi probir na HCC trebali raditi iskusni ultrasoničari na visokokvalitetnim UZV uređajima.

## Zaključak

Na temelju rezultata o pouzdanosti, dometima i ograničenjima dijagnostičkih metoda, te uzimajući u obzir epidemiološke značajke i prirodni tijek bolesti nealkoholne masne jetre, može se predložiti dijagnostički algoritam koji bi omogućio što širi obuhvat bolesnika, precizniju dijagnostiku i prognostičku stratifikaciju, te racionalno korištenje zdravstvenih resursa (Slika 1.) (10, 49).

SLIKA 1. Prijedlog dijagnostičkoga algoritma za bolesnike s nealkoholnom masnom jetrom



Prvi korak odnosi se na uočavanje bolesnika s rizikom za NAFLD, a to su bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom, pogotovo ako uz to već imaju dijabetes, arterijsku hipertenziju i hiperlipidemiju. Treba voditi računa i da je kod nas raširena rizična konzumacija alkohola i da često pretili bolesnici više konzumiraju alkohol pa u obzir treba uzeti i ovaj anamnestički podatak.

Sljedeći korak je potvrda postojanja masne jetre, za što je u našim uvjetima najizgledniji kandidat ultrazvuk kojim se jednostavno može postaviti dijagnoza umjerene ili teške steatoze, što je klinički vjerojatno sasvim dovoljno. Kvantifikacija steatoze za sada se ne čini nužnom, u najmanju ruku ne na primarnoj razini, jer nema uvjerljivih dokaza o njenoj prognostičkoj vrijednosti.

S obzirom da velika većina bolesnika neće imati komplikacije u smislu razvoja ciroze i kroničnoga zatajenja jetre, sljedeći korak na primarnoj razini bio bi isključiti klinički značajnu fibrozu jetre (stadiji F3 i F4). Za tu svrhu preporučuje se izračunati jedan od jednostavnih biokemijskih indeksa kao što je FIB-4, za što postoje slobodno dostupni online kalkulatori. Nakon toga moguća su 3 scenarija. Prvi, ako rezultat ukazuje na nizak rizik teške fibroze (FIB-4 < 1,3; 55 – 58 % bolesnika), bolesnik može ostati u skrbi obiteljskoga liječnika, uz preporuke dijetetsko-higijenskih mjera, redukciju tjelesne težine i liječenje komponenti metaboličkoga sindroma (E vitamin, pioglitazon za inzulinsku rezistenciju, antihipertenzivi /ACE inhibitori ili AT2R blokatori/ i/ili statini), te kontrolu jetrenih

enzima. Ponovnu procjenu stadija fibroze može se ponoviti za godinu dana, te je u slučaju niskih vrijednosti sljedeća procjena dovoljna za 3 – 5 godina (49). Drugi, u slučaju visoke (> 3,25) vrijednosti FIB-4 testa treba posumnjati na tešku fibrozu ili cirozu, te bolesnika treba uputiti specijalisti. Međutim, kako je PPV FIB-4 niska, u specijalističkoj obradi potrebno je napraviti drugi test za potvrdu stadija fibroze, najčešće Fibroscan jer najpouzdanije isključuje cirozu, alternativno direktni biokemijski test (npr. ELF ili Fibrotest) ovisno o lokalnim mogućnostima. Ako je vrijednost LSM < 8 kPa (NPV 94 – 100 %) ili ELF testa < 9,5 može se s visokom vjerojatnosti isključiti teška fibroza/ciroza, a test treba ponoviti za godinu dana. U slučaju nalaza visoke fibroze (LSM ≥ 8 kPa, ELF ≥ 9,5) treba razmotriti biopsiju jetre za pouzdanu potvrdu stadija fibroze (PPV Fibroscana za tešku fibrozu/cirozu 47 – 70 %), te procjenu ostalih histoloških komponenti i komorbiditeta. Treći, u slučaju intermedijarne vrijednosti inicijalnog FIB-4 testa (1,3 – 3,25) preporučuje se druga linija testiranja koja se najčešće radi u okviru specijalističke skrbi. Ovisno o mogućnostima može se već na primarnoj razini napraviti drugi direktni biokemijski test (npr. ELF) te u slučaju negativnog nalaza (ELF < 9,5) bolesnika ostaviti u skrbi obiteljskoga liječnika, dok pozitivan rezultat zahtijeva upućivanje specijalisti. Primjenom ovog modela u Velikoj Britaniji detekcija teške fibroze/ciroze povećana je 5 puta, broj bolesnika upućenih specijalisti smanjen je za 80 %, a ukupni troškovi smanjeni su za 40 % (50).

## LITERATURA

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D i sur. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
2. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:313–24 DOI:10.1016/S2213-8587(18)30154-2.
3. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H i sur. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
4. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016;65:1038–48. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
5. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S i sur. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
6. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Kechagias S. Low clinical relevance of the nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) in predicting fibrosis progression. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:108–15. DOI: 10.3109/00365521.2011.634024.
7. Singh S, Allen AM, Wang Z i sur. Fibrosis Progression in Non-alcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:643–54. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
8. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:288–297. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30205-9.
9. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M i sur. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement

- in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.042.
10. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156:1264–81. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
  11. Nalbantoglu I, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:9026–37. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9026.
  12. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M i sur. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21. DOI: 10.1002/hep.20701.
  13. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L i sur. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33. DOI: 10.1186/1471-230X-6-33.
  14. Lee JH, Kim D, Kim HJ i sur. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010;42:503–8. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
  15. Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterol* 2010;10:98. DOI: 10.1186/1471-230X-10-98.
  16. Poynard T, Ratziu V, Naveau S i sur. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10. DOI: 10.1186/1476-5926-4-10.
  17. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ i sur. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518–26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
  18. Angulo P, Hui JM, Marchesini G i sur. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45:846–54. DOI: 10.1002/hep.21496.
  19. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L i sur. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04258-6.
  20. Cales P, Laine F, Boursier J i sur. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.035.
  21. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R i sur. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–13. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.052.
  22. Adams LA, George J, Bugianesi E i sur. Complex noninvasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1536–43. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06774.x.
  23. Ratziu V, Giral P, Charlotte F i sur. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117–23. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70364-7.
  24. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R i sur. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1209–22. DOI: 10.1111/apt.12963.
  25. Xiao G, Zhu S, Xiao X i sur. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology* 2017;66:1486–501. DOI: 10.1002/hep.29302.
  26. Petta S, Wong VW, Camma C i sur. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:617–27. DOI: 10.1111/apt.14219.
  27. Qayyuma A, Chena DM, Breimana RS i sur. Evaluation of diffuse liver steatosis by ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging: which modality is best? *Clin Imaging* 2009;33:110–5. DOI: 10.1016/j.clinimag.2008.06.036.
  28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469–80. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
  29. The European Association for the Study of the Liver . EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
  30. Mazhar SM , Shiehmorteza M , Sirlin CB . Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:135–40. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.023.
  31. Dasarathy S, Dasarathy J, Khyami A i sur. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.09.001.
  32. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S i sur. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54:1082–90. DOI: 10.1002/hep.24452.
  33. Liu K, Wong VW, Lau K i sur. Prognostic value of controlled attenuation parameter by transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1812–23. DOI: 10.1038/ajg.2017.389.
  34. Jeon SK, Lee JM, Joo I i sur. Prospective Evaluation of Hepatic Steatosis Using Ultrasound Attenuation Imaging in Patients with Chronic Liver Disease with Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard. *Ultrasound Med Biol* 2019;45:1407–16. DOI: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2019.02.008.
  35. Karlas T, Petroff D, Sasso M i sur. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66:1022–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022
  36. Soderberg C, Stal P, Askling J i sur. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595–602. DOI: 10.1002/hep.23314.
  37. Kwok R, Tse YK, Wong GL i sur. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of nonalcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cyto-



- keratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254–69. DOI: 10.1111/apt.12569.
38. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013;33:1398–405. DOI: 10.1111/liv.12226.
39. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N i sur. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1874–82. DOI: 10.1002/hep.24268.
40. Shah AG, Lydecker A, Murray K i sur. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1104–12. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.033.
41. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A i sur. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med* 2017;38:e16–e47. DOI: 10.1055/s-0043-103952.
42. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepat Med* 2010;2:49–67. DOI: 10.2147/hmer.s7394.
43. Castera L, Foucher F, Bernard PH i sur. Pitfalls of Liver Stiffness Measurement: A 5-Year Prospective Study of 13,369 Examinations. *Hepatology* 2010;51:828–35. DOI: 10.1002/hep.23425.
44. Ferraioli G, Wong VW, Castera L i sur. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2419–40. DOI: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2018.07.008.
45. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension. Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
46. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S i sur. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.024.
47. Cucchetti A, Cescon M, Erroi V, Pinna AD. Cost-effectiveness of liver cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:961–72. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.08.021.
48. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE i sur. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706–18.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.064.
49. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S i sur. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;71:371–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.033.
50. Crossan C, Majumdar A, Srivastava A i sur. Referral pathways for patients with NAFLD based on non-invasive fibrosis tests: Diagnostic accuracy and cost analysis. *Liver Int* 2019;39:2052–60. DOI: 10.1111/liv.14198

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

izv. prof. dr. sc. Ivica Grgurević, dr. med.  
Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i  
kliničku prehranu  
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu  
Klinička bolnica Dubrava, Av. Gojka Šuška 6  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
e-mail: ivica.grgurevic@zg.htnet.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

25. 8. 2019./August 25, 2019

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

6. 10. 2019./October 6, 2019

