Διάγνωση NAFLD
Βιοψία vs βιοδείκτες vs απεικόνιση

Βρακάς Σπυρίδων
Γαστρεντερολογική Κλινική
Τζάνειο Νοσοκομείο

NAFLD

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD)

Συσσώρευση λίπους και αντίσταση στην ινσουλίνη
Στεάτωση σε >5% των ηπατοκυττάρων

Αποκλεισμός σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ

Αποκλεισμός δευτεροπαθών αιτιών

AASLD, Hepatology 2018

Σημαντική κατανάλωση αλκοόλ

21 ποτά εβδομαδιαίως για τους άνδρες
14 ποτά εβδομαδιαίως για τις γυναίκες

AASLD, Hepatology 2018

>30gr ημερησίως για τους άνδρες
>20gr ημερησίως για τις γυναίκες

EASL–EASD–EASO CPG NAFLD., J Hepatol 2016

Αιτίες λιπώδους νόσου ήπατος

- Φάρμακα
- Χρόνια Ηπατίτιδα C
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Νόσος Wilson
- Αιμοχρωμάτωση
- Κοιλιοκάκη
- Υποθυρεοειδισμός
- Υποβηταλιποπρωτεϊναιμία
- Παρεντερική διατροφή
- Ανεπάρκεια λιπάσης λυσοσωμικού οξέος

AASLD, Hepatology 2018

NAFLD

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD)

Συσσώρευση λίπους και αντίσταση στην ινσουλίνη

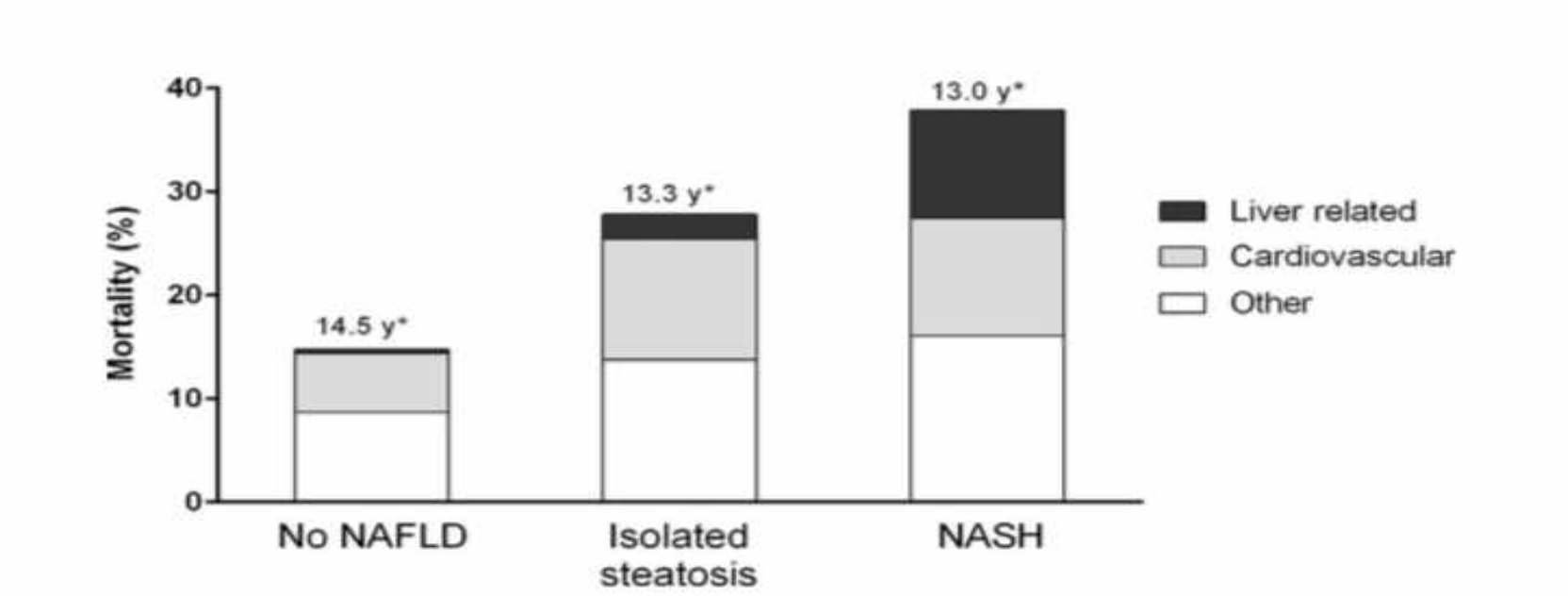
Στεάτωση σε >5% των ηπατοκυττάρων

Μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδες ήπαρ **(NAFL)**
>5% ηπατική στεάτωση και λοβιακή/πυλαία φλεγμονή ή ηπατοκυτταρική διόγκωση
(S1=5-33%, S2=34-66%, S3>66%)

Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα **(NASH)**
>5% ηπατική στεάτωση και λοβιακή/πυλαία φλεγμονή και ηπατοκυτταρική διόγκωση (ballooning) με ή χωρίς ίνωση

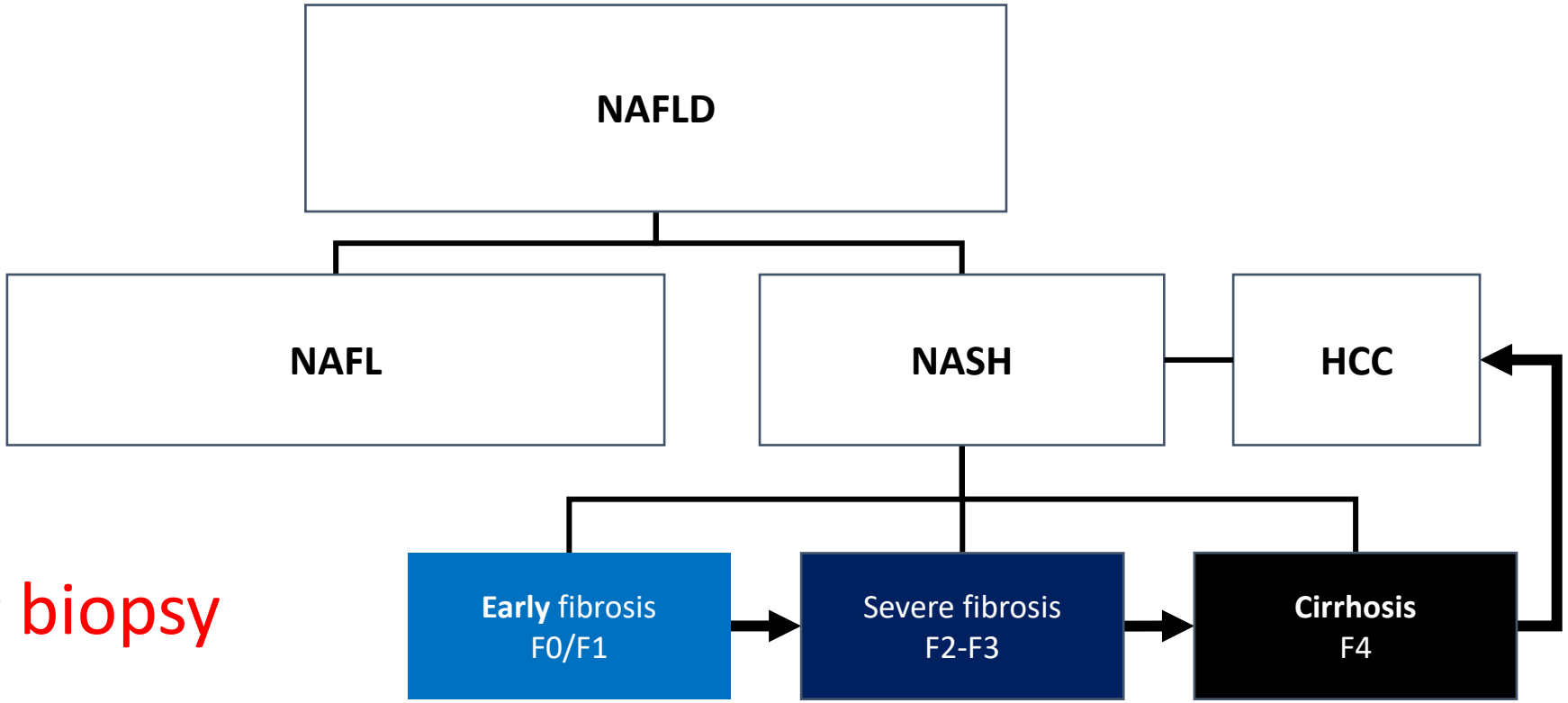
EASL–EASD–EASO CPG NAFLD., J Hepatol 2016

NAFLD



Bril, Endocrinol Metab Clin N Am 2016

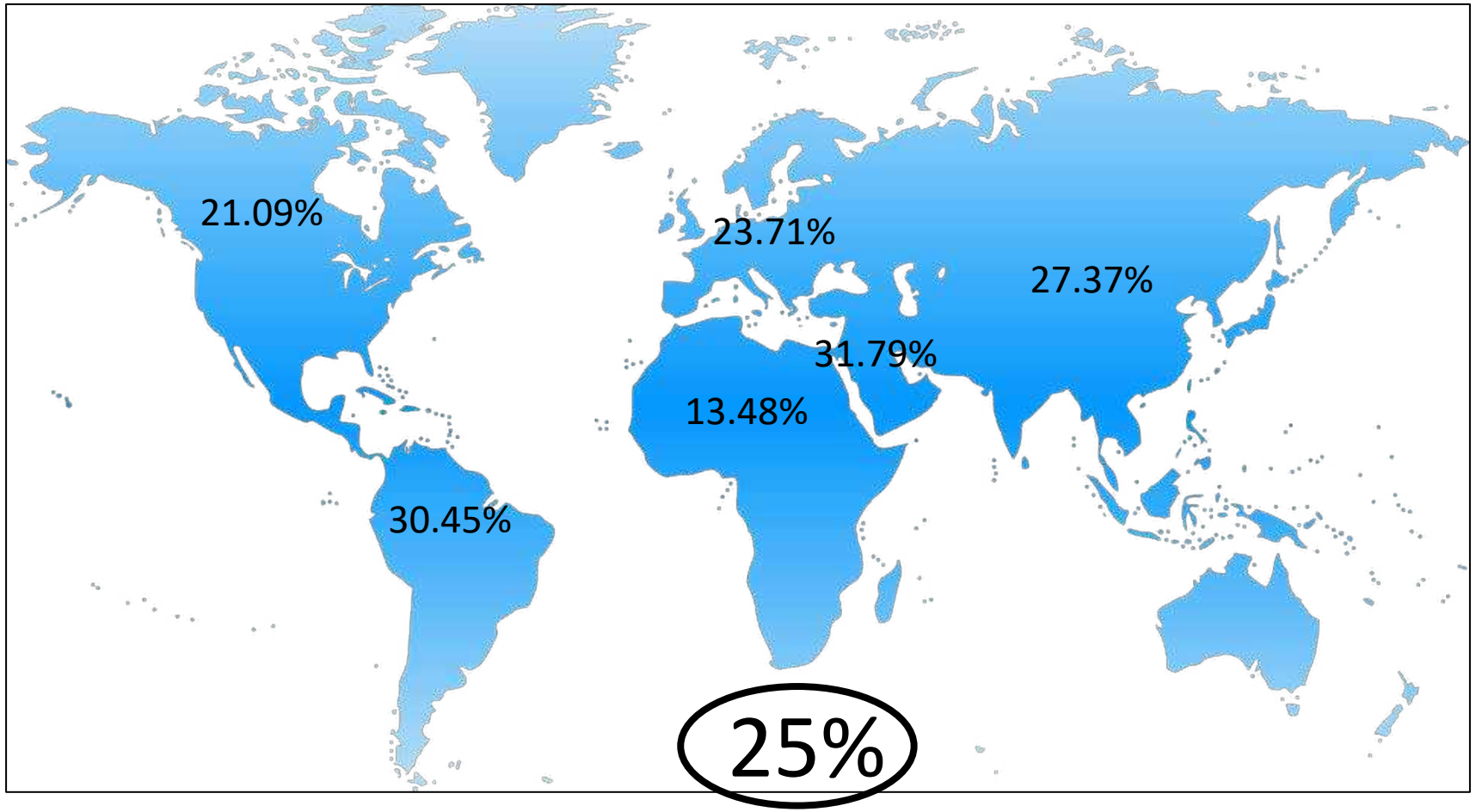
NAFLD



liver biopsy

EASL–EASD–EASO CPG NAFLD, J Hepatol 2016

NAFLD



Younossi et al, Hepatology 2016

Περιορισμοί βιοψίας ήπατος

- Επεμβατική μέθοδος
- Επιπλοκές

  -0.01-0.1% θνητότητα

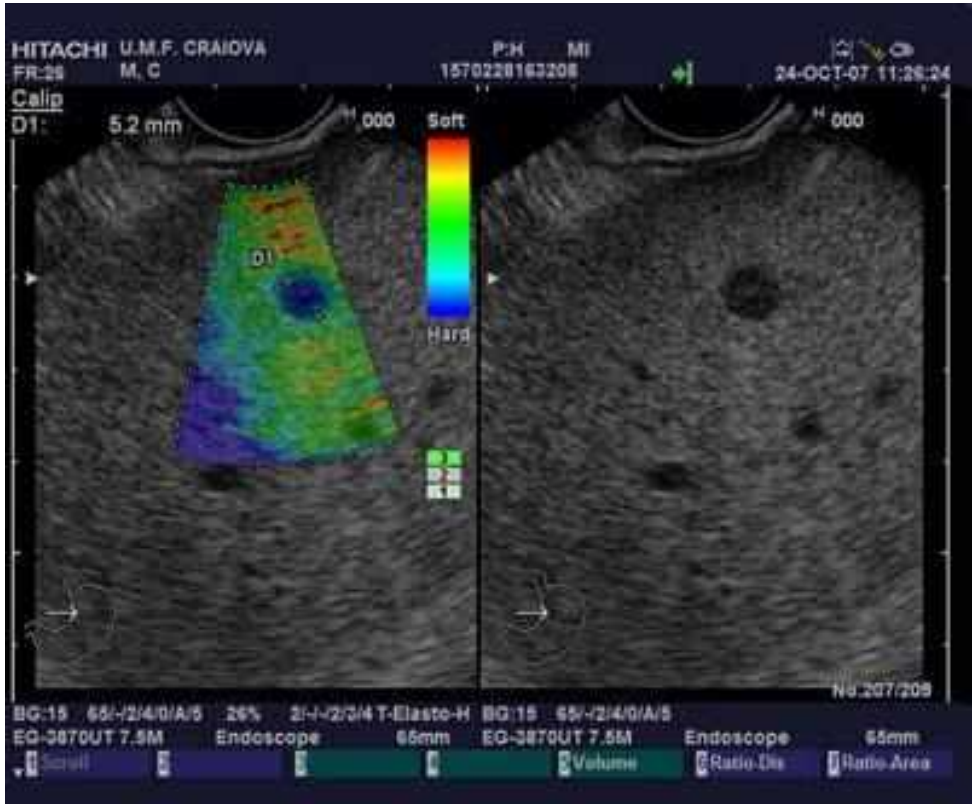
  -0.06-0.35% θνησιμότητα
- Κόστος
- Μεταβλητότητα μεταξύ παρατηρητών

  -μέτρια για το ballooning

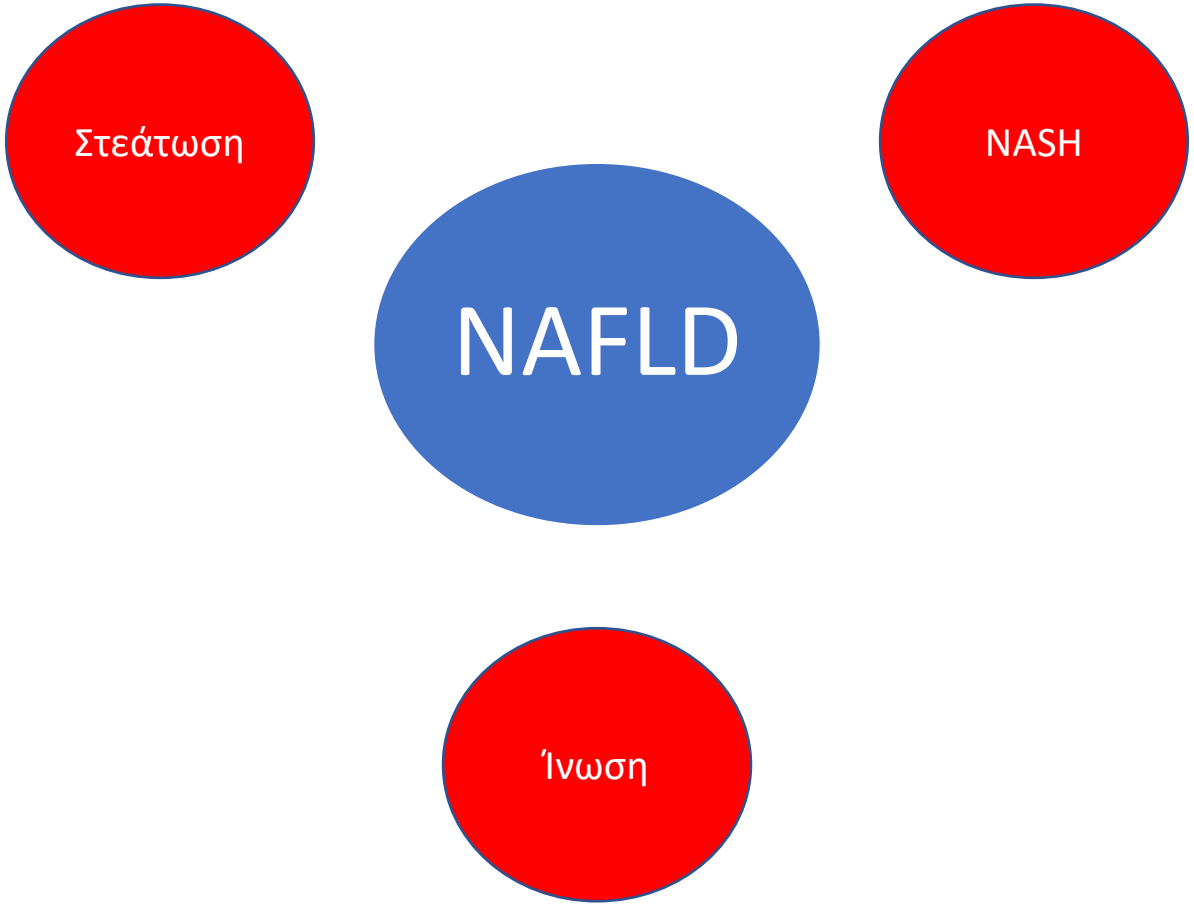
  -υψηλή για τη λοβιακή φλεγμονή

Bedossa et al, Hepatology 2012
Merriman et al, Hepatology 2006

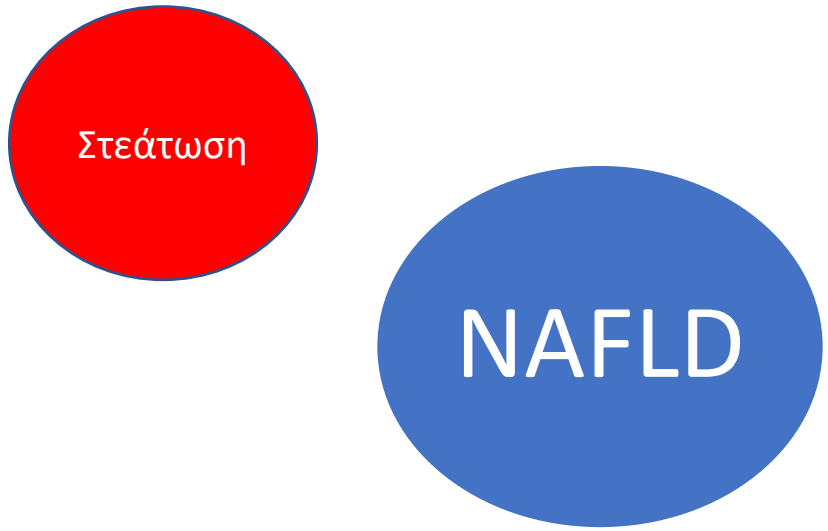
Ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών διάγνωσης και σταδιοποίησης NAFLD



NAFLD



NAFLD



Βιοδείκτες

Δείκτης	Παράμετροι	Ευαισθησία	Ειδικότητα	AUROC	Ref.
Fatty liver index	BMI, WC, triglycerides, GGT	87%	64%	0.84	US
Hepatic steatosis index	AST:ALT, BMI, female sex, DM	93%	92%	0.81	US
NAFLD liver fat score	MetS, type 2 DM, insulin, AST and AST:ALT ratio	86%	71%	0.87	MRS
SteatoTest	Fibro=TestBMI, cholesterol, triglycerides, glucose adjusted for age and sex	85%-100%	83%-100%	0.8	US
NAFLD ridge score	ALT, HDL-C, triglycerides, HbA1c, WBC, hypertension	92%	90%	0.87	H-MRS

Wang et al, Nature reviews 2018

Βιοδείκτες

Δείκτης	Παράμετροι	Ευαισθησία	Ειδικότητα	AUROC	Ref.
Fatty liver index	BMI, WC, triglycerides, GGT	87%	64%	0.84	US
Hepatic steatosis index	AST:ALT, BMI, female sex, DM	93%	92%	0.81	US
NAFLD liver fat score	MetS, type 2 DM, insulin, AST and AST:ALT ratio	86%	71%	0.87	MRS
SteatoTest	Fibro=TestBMI, cholesterol, triglycerides, glucose adjusted for age and sex	85%-100%	83%-100%	0.8	US
NAFLD ridge score	ALT, HDL-C, triglycerides, HbA1c, WBC, hypertension	92%	90%	0.87	H-MRS

Wang et al, Nature reviews 2018

Υπερηχογράφημα

Ευρέως διαθέσιμο, όχι ακτινοβολία, χαμηλό κόστος

(>20% στεάτωση) ευαισθησία 100%, ειδικότητα 90%

(<20% στεάτωση) ευαισθησία 60-80%, ειδικότητα 80-100%

Μειωμένη ευαισθησία σε ήπια στεάτωση, σε παχύσαρκους (BMI>40) και σε προχωρημένη ίνωση

Wang et al, Nature reviews 2018

CAP

Μετράει το ρυθμό εξασθένησης του υπερηχητικού σήματος, που εξαρτάται από τη στεάτωση.

Πραγματοποιείται με το Fibroscan.

Μονάδα μέτρησης dB/m

100–400 dB/m

	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	AUROC
Steatosis	69%	82%	96-100%	0.82
S3	88%	78%		0.88

Wang et al, Nature reviews 2018

CAP

Study	Design	Probe	Cut-off (dB/m)	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	Number of patients with liver biopsy
Steatosis grade ≥ 1									
Chan et al. [59] (2014)	Prospective	M	263	0.97	92	94	96	88	101
Imajo et al. [42] (2016)	Cross-sectional	M	236	0,88	82	91	99	67	127
Lee et al. [44] (2016)	Prospective	M	247	0.95	88	100	100	63	183
Park et al. [50] (2016)	Cross-sectional prospective	M,XL	261	0.85	72	86	98	23	104
Steatosis grade ≥ 2									
Chan et al. [59] (2014)	Prospective	M	263	0.86	97	68	67	97	101
Imajo et al. [42] (2016)	Cross-sectional	M	270	0.73	78	81	73	75	127
Lédinghen et. al [36] (2016)	Prospective	M	310	0.8	79	71	86	59	261
Lee et al. [44] (2016)	Prospective	M	280	0.85	85	50	83	82	183
Park et al. [50] (2016)	Cross-sectional prospective	M,XL	305	0.7	63	69	56	75	104
Steatosis grade 3									
Chan et al. [59] (2014)	Prospective	M	281	0.75	100	53	17	100	101
Imajo et al. [42] (2016)	Cross-sectional	M	302	0.7	64	74	76	94	127
Lédinghen et al. [36] (2016)	Prospective	M	311	0.66	79	71	86	59	261
Lee et al. [44] (2016)	Prospective	M	300	0.73	73	61	29	91	183
Park et al. [50] (2016)	Cross-sectional prospective	M,XL	312	0.73	64	70	26	92	104

S0 vs. S1-S3

248 (237 to 261)

S0-S1 vs. S2-S3

268 (257 to 284)

S0-S2 vs. S3

280 (268 to 294)

Karlas et al, Journal of Hepatology 2016
Han et al, Expert Rev Clin Pharmacol 2017

CAP

Study	Design	Probe	Cut-off (dB/m)	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	Number of patients with liver biopsy
Steatosis grade ≥ 1									
Chan et al. [59] (2014)	Prospective	M	263	0.97	92	94	96	88	101
Imajo et al. [42] (2016)	Cross-sectional	M	236	0,88	82	91	99	67	127
Lee et al. [44] (2016)	Prospective	M	247	0.95	88	100	100	63	183
Park et al. [50] (2016)	Cross-sectional prospective	M,XL	261	0.85	72	86	98	23	104
Steatosis grade ≥ 2									
Chan et al. [59] (2014)	Prospective	M	263	0.86	97	68	67	97	101
Imajo et al. [42] (20160	Cross-sectional	M	270	0.73	78	81	73	75	127
Lédinghen et. al [36] (2016)	Prospective	M	310	0.8	79	71	86	59	261
Lee et al. [44] (2016)	Prospective	M	280	0.85	85	50	83	82	183
Park et al. [50] (2016)	Cross-sectional prospective	M,XL	305	0.7	63	69	56	75	104
Steatosis grade 3									
Chan et al. [59] (2014)	Prospective	M	281	0.75	100	53	17	100	101
Imajo et al. [42] (2016)	Cross-sectional	M	302	0.7	64	74	76	94	127
Lédinghen et al. [36] (2016)	Prospective	M	311	0.66	79	71	86	59	261
Lee et al. [44] (2016)	Prospective	M	300	0.73	73	61	29	91	183
Park et al. [50] (2016)	Cross-sectional prospective	M,XL	312	0.73	64	70	26	92	104

S0 vs. S1-S3

248 (237 to 261)

S0-S1 vs. S2-S3

268 (257 to 284)

S0-S2 vs. S3

280 (268 to 294)

Karlas et al, Journal of Hepatology 2016
Han et al, Expert Rev Clin Pharmacol 2017

MRI-PDFF (MRI-Proton Density Fat Fraction)

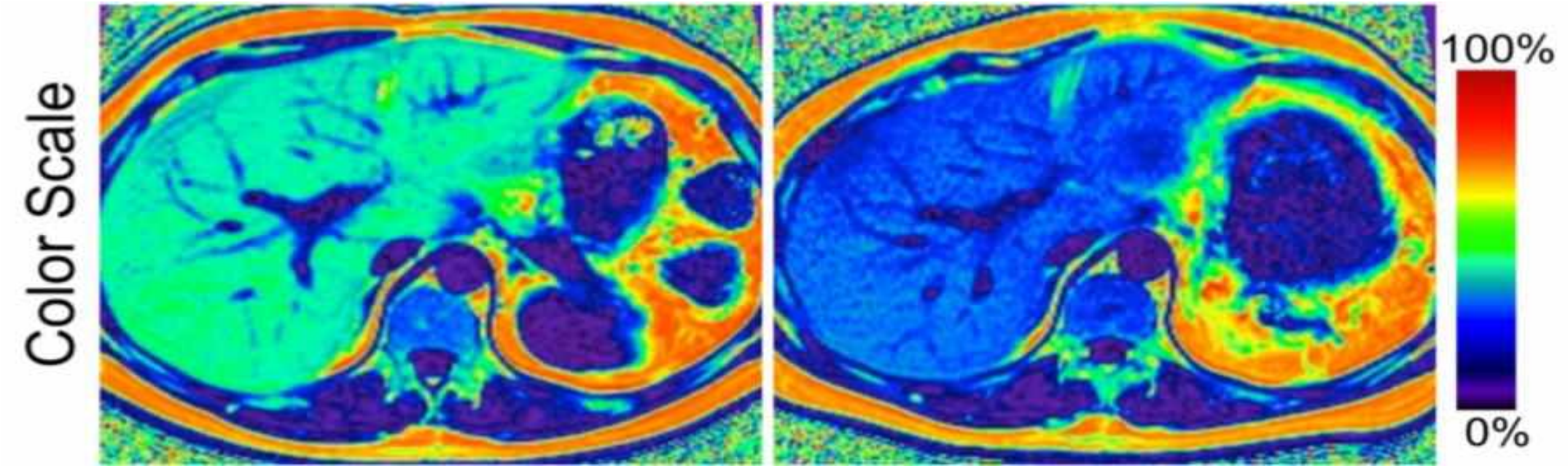
Μέτρηση ηπατικού λίπους με βάση την ανάλυση των σημάτων μαγνητικού συντονισμού

Μέτρηση λίπους σε όλο το ηπατικό παρέγχυμα

Λόγος των πρωτονίων λίπους προς το σύνολο των πρωτονίων λίπους και νερού

Δεν επηρεάζεται από ηλικία, φύλο, BMI, φλεγμονή και ίνωση

Δεν χρήζει εξειδικευμένου προσωπικού



Wang et al, Nature reviews 2018

MRI-PDFF (MRI-Proton Density Fat Fraction)

Study	TP	FP	FN	TN	SEN	SPE	Threshold value of MRI-PDFF (%)
LS≥G1: differentiating LS from normal							
Joe 2012	16	3	0	30	1.00	0.91	5.00
Kühn 2012	44	0	7	46	0.86	1.00	5.10
Tang 2013	70	0	2	5	0.97	1.00	6.40
Chiang 2014	15	11	0	37	1.00	0.77	3.42
Paparo 2015	27	1	4	45	0.87	0.98	6.87
Schwimmer 2015	143	4	7	20	0.95	0.83	3.50
Tang 2015	70	0	13	6	0.84	1.00	6.90
Park 2017	68	0	3	7	0.96	1.00	3.71
LS≥G2: differentiating moderate or severe LS from mild or no LS							
Idilman 2013	41	4	3	22	0.93	0.85	15.03
Tang 2013	28	3	18	28	0.61	0.90	17.40
Paparo 2015	7	8	1	61	0.88	0.88	11.08
Tang 2015	34	4	10	41	0.77	0.91	16.40
Idilman 2016	12	2	0	5	1.00	0.71	10.00
Middleton 2017	62	3	13	35	0.83	0.90	16.30
Paige 2017	28	1	5	26	0.85	0.96	13.45
Park 2017	24	8	6	40	0.80	0.83	13.03
Middleton 2018	67	2	14	17	0.74	0.90	17.50
LS=G3: detection of severe LS							
Tang 2013	13	5	6	53	0.68	0.91	22.10
Tang 2015	10	5	4	70	0.71	0.93	23.50
Middleton 2017	26	8	5	74	0.84	0.90	21.70
Paige 2017	17	8	0	35	1.00	0.81	16.83
Park 2017	9	11	2	56	0.82	0.84	16.37
Middleton 2018	36	5	24	45	0.60	0.90	23.30

5.6%

	Ευαισθησία	Ειδικότητα	AUROC
Steatosis	96%	100%	0.99
S2+3	83%	89%	0.91
S3	79%	89%	0.92

Qu et al, European Radiology 2019

H-MRS (H-Magnetic Resonance Spectroscopy, Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού)

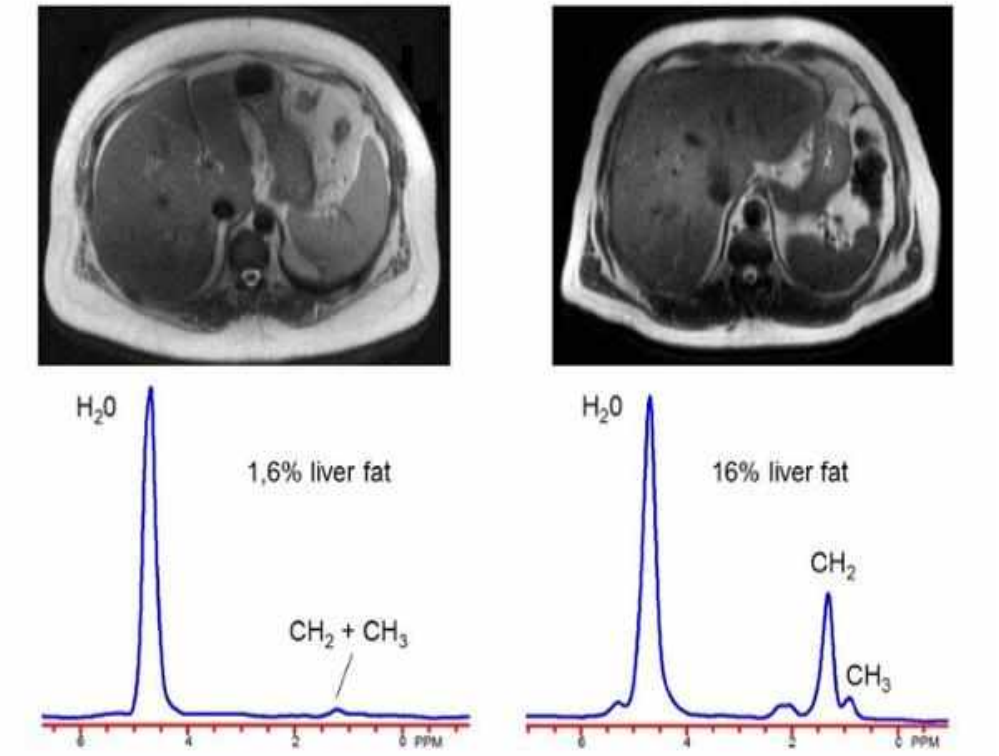
Στεάτωση	Ευαισθησία	Ειδικότητα
0-5%	89%	92%
10-30%	83%	94%
>30%	73%	96%

Μελετάται μικρή περιοχή του ηπατικού παρεγχύματος

Χρονοβόρα εξέταση

Εξειδικευμένο προσωπικό

Υψηλό κόστος



Wang et al, Nature reviews 2018

Δείκτης	Ευαισθησία	Ειδικότητα	AUROC
Fatty liver index	87%	64%	0.84
Hepatic steatosis index	93%	92%	0.81
NAFLD liver fat score	86%	71%	0.87
SteatoTest	85%-100%	83%-100%	0.8
NAFLD ridge score	92%	90%	0.87
CAP	69%	82%	0.82
MRI-PDFF	96%	100%	0.99
US	100%	90%	0.93
H-MRS	89%	92%	

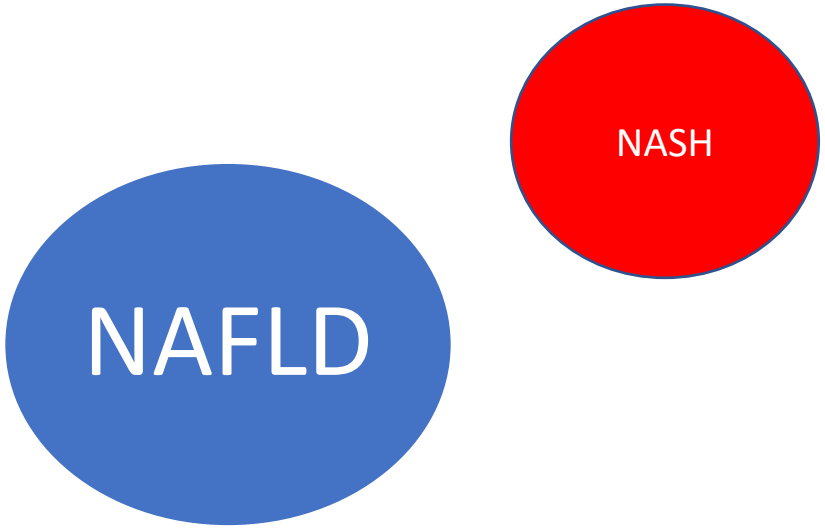
Δείκτης	Ευαισθησία	Ειδικότητα	AUROC
Fatty liver index	87%	64%	0.84
Hepatic steatosis index	93%	92%	0.81
NAF scor			
Stea			
NAF scor			
CAP	69%	82%	0.82
MRI-PDFF	96%	100%	0.99
US	100%	90%	0.93
H-MRS	89%	92%	

Recommendations

US is the preferred first-line diagnostic procedure for imaging of NAFLD, **as it provides additional diagnostic information**

Whenever imaging tools are not available or feasible serum biomarkers and scores are an acceptable alternative for the diagnosis of steatosis

NAFLD



ALT

ALT / NASH	<35	36-52	53-70	>70
Ευαισθησία	88.9%	88.9-72.2%	72.2-50%	50%
Ειδικότητα	28.6%	28.6-50.6%	50.6-60.7%	60.7%

AUROC=0.62

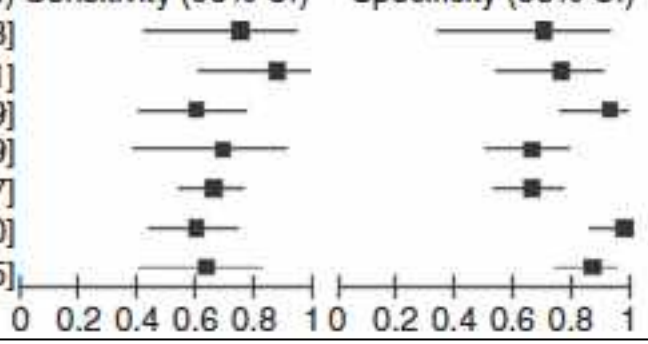
Verma et al, Liver Int 2013

CK 18

Η κυτοκερατίνη 18 είναι αποπτωτικός δείκτης

CK18, M30 (use a cutoff with the best overall sensitivity and specificity)

Study	TP	FP	FN	TN	Cutoff (U/L)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Joka 2012	9	3	3	7	149.5	0.75 [0.43, 0.95]	0.70 [0.35, 0.93]
Musso 2011	14	6	2	19	206.0	0.88 [0.62, 0.98]	0.76 [0.55, 0.91]
Papatheodoridis 2010	18	2	12	26	250.0	0.60 [0.41, 0.77]	0.93 [0.76, 0.99]
Pirvulescu 2012	9	16	4	31	136.0	0.69 [0.39, 0.91]	0.66 [0.51, 0.79]
Shen 2012	54	22	28	42	338.0	0.66 [0.55, 0.76]	0.66 [0.53, 0.77]
Yilmaz 2007	27	1	18	37	121.6	0.60 [0.44, 0.74]	0.97 [0.86, 1.00]
Younossi 2008	14	6	8	41	174.1	0.64 [0.41, 0.83]	0.87 [0.74, 0.95]



Μέτρια διαγνωστική ακρίβεια για NASH

Kwok et l, APT 2014

Βιοδείκτες

- Adiponectin
- Leptin
- Resistin
- Visfatin
- RBP4
- FABP4
- FGF21
- NASHTest

- 11-HETE
- 9-HODE, 13-HODE
- 13-oxo-ODE
- LA–13-HODE
- 11,12-diHETrE

Μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια

Wang et al, Nature reviews 2018

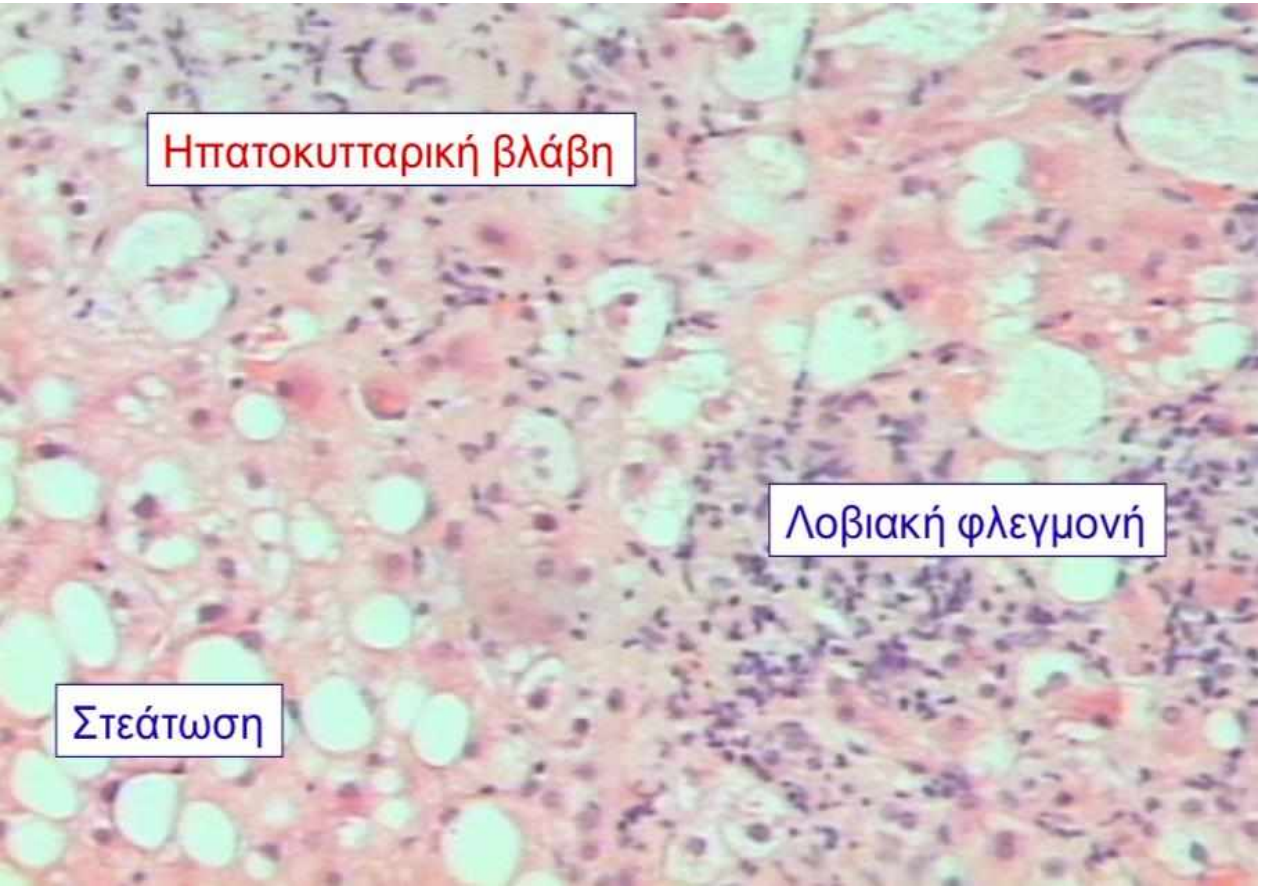
Accuracy of proton magnetic resonance for diagnosing non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis

Author (Year)	TP	FP	FN	TN	N	Sensitivity [95% CI]	Specificity [95% CI]
Bastati (2014)	34	17	1	29	81	97 [85, 100]	63 [48, 77]
Chen (2011)	34	6	2	16	58	94 [81, 99]	73 [50, 89]
Gallego-Durán (2016)	38	17	6	26	87	86 [73, 95]	60 [44, 75]
Kim (2017)	11	0	0	15	26	100 [72, 100]	100 [78, 100]
Smits (2016)	10	1	3	10	24	77 [46, 95]	91 [59, 100]
Tomita (2008)	9	2	1	7	19	90 [55, 98]	78 [40, 97]
Vongsuvanh (2012)	90	21	39	40	190	70 [61, 78]	66 [52, 77]
Total	226	64	52	143	485	87 [76, 95]	74 [62, 85]
						I^2= 79.09%	I^2= 68.89%

	n=7
Ευαισθησία	0.87 (0.76-0.95)
Ειδικότητα	0.74 (0.62-0.85)
PPV	0.81
NPV	0.69

Kim et al, Sci Rep 2019

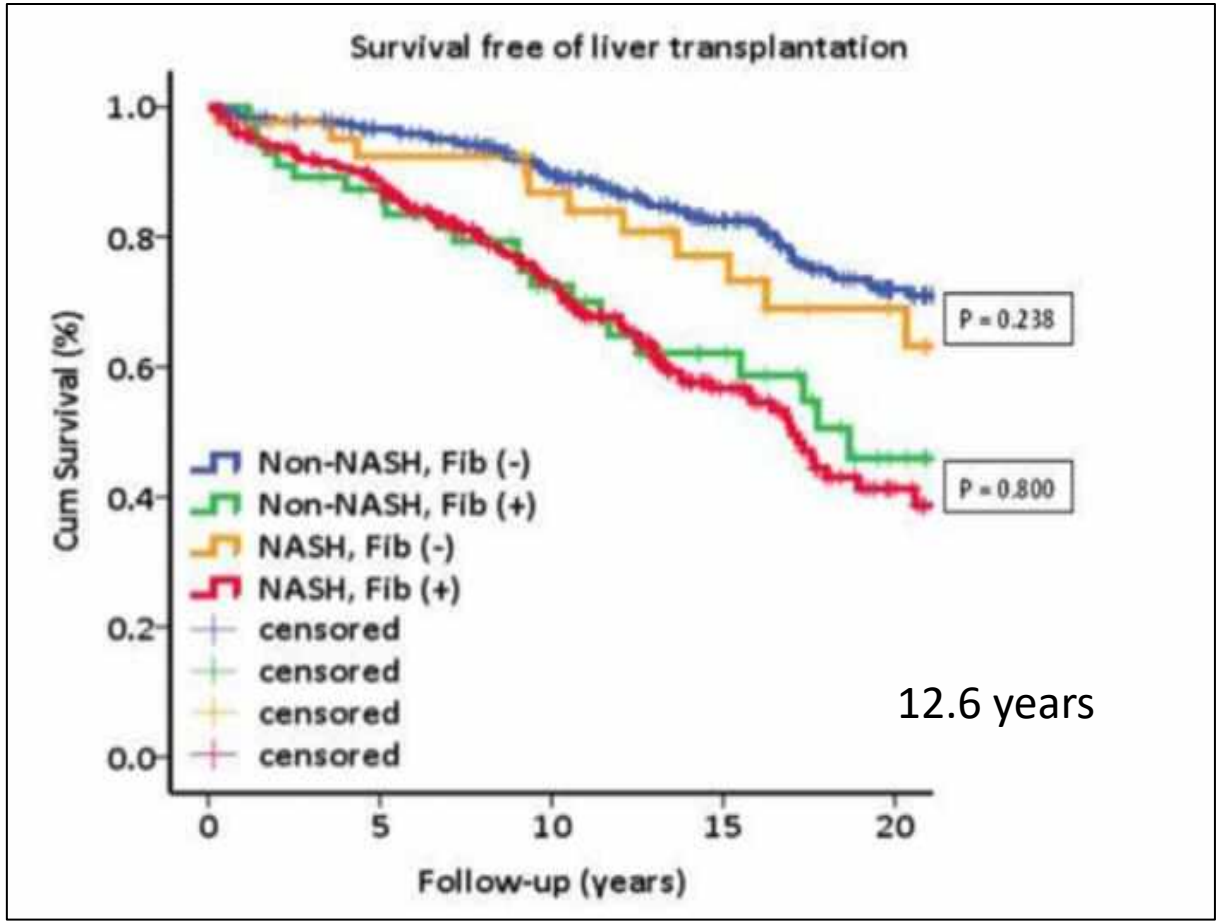
NASH



Recommendations		
NASH has to be diagnosed by a liver biopsy showing steatosis, hepatocyte ballooning and lobular inflammation	A	1

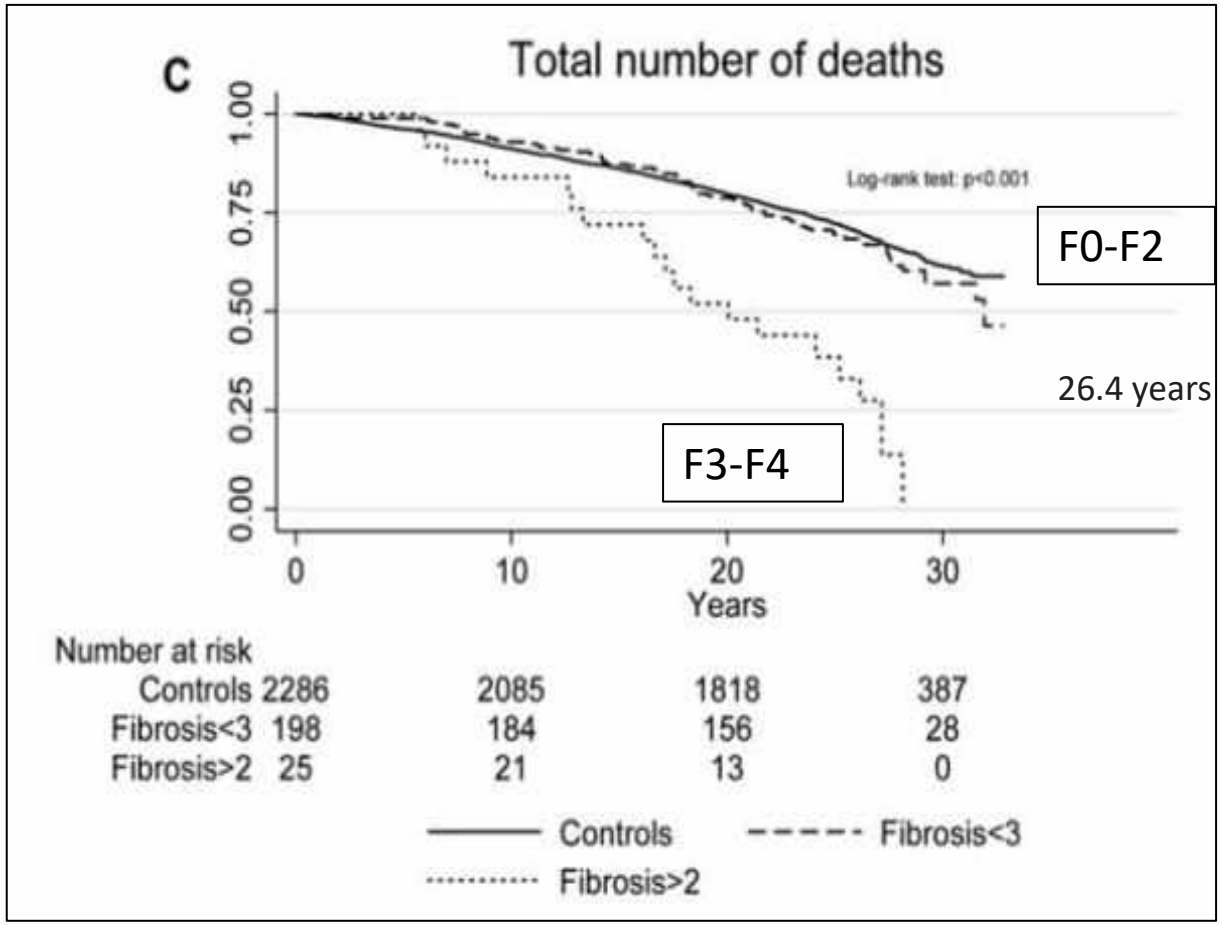
EASL–EASD–EASO CPG NAFLD, J Hepatol 2016

Liver Fibrosis, but no Other Histologic Features, Associates with Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease



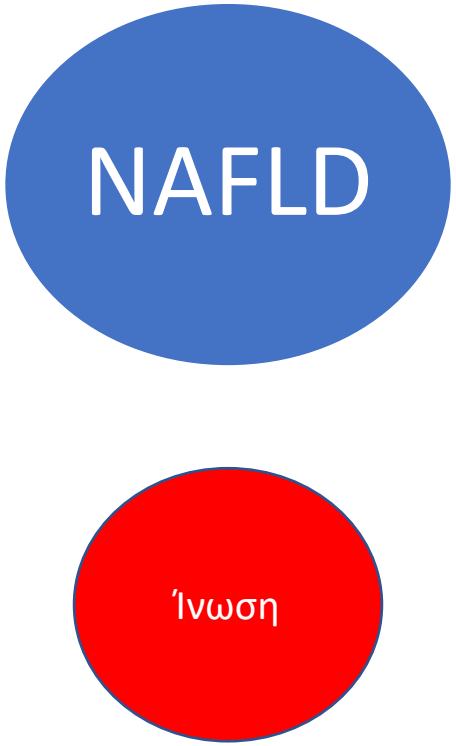
Angulo et al, Gastroenterology 2015

Fibrosis Stage Is the Strongest Predictor for Disease-Specific Mortality in NAFLD After Up to 33 Years of Follow-Up



Ekstedt et al, Hepatology 2015

NAFLD



Βιοδείκτες

Index (ref)	Items, n	Age	Sex	BMI	Diabetes	Platelet count	AST level	ALT level	AST/ALT ratio	GGT level	TG level	Other components
APRI[160]	2					X	X					—
FIB-4[161]	4	X				X	X	X				—
FibroTest[162]	8	X	X	X						X		A2M, ApoA1, haptoglobin, and total bilirubin
Fibrometer NAFLD[163]	7	X				X	X	X				glucose, ferritin and body weight
ELF[164]	3											Hyaluronic acid, PIIINP and TIMP-1
Hepacore[165]	6	X	X							X		A2M, hyaluronic acid and total bilirubin
BARD score[166]	3			X	X				X			—
NFS[167]	6	X	X		X	X			X			Albumin

Castera et al, Gastroenterology 2019

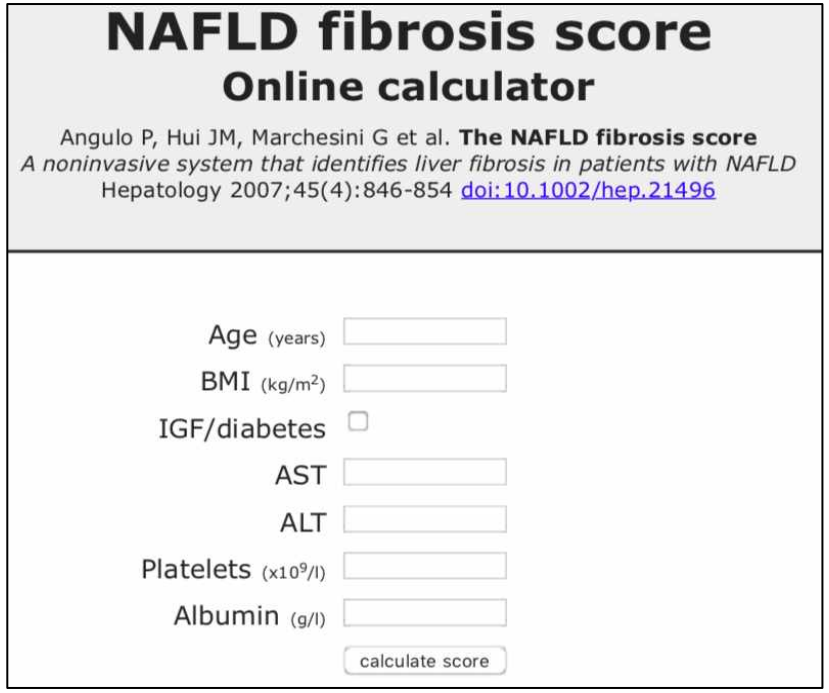
Βιοδείκτες

NAFLD fibrosis score

Age, BMI, hyperglycemia, AST/ALT, PLT, albumin

FIB4

Age, ALT, AST, PLT

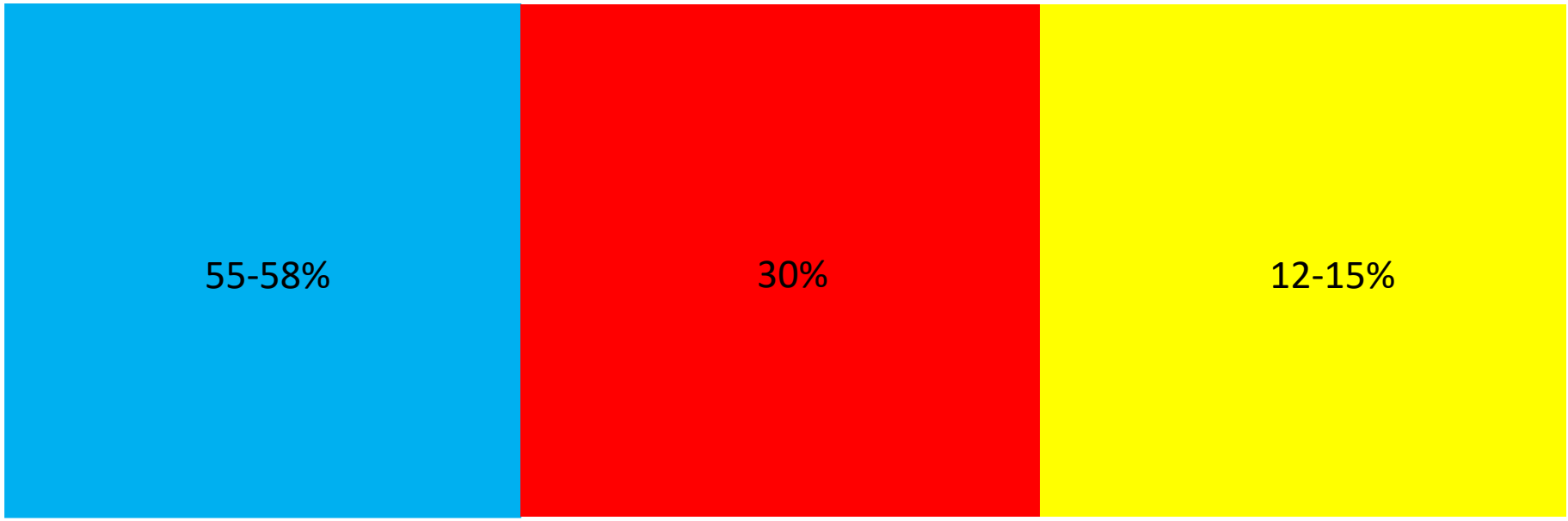


Βιοδείκτες

	Cut off	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV
NAFLD fibrosis score	-1.455,0.672	72.9%	73.8%	50.4%	90.8%
FIB-4	1.3, 3.25	77.8%	71.2%	40.3%	92.7%

Xiao et al, Hepatology 2017

Low risk for >F2	Intermediate risk for >F2	High risk for >F2
FIB4 <1.3	1.3<FIB4<3.25	FIB4>3.25 or 2 if >65y
NFS <-1.455	-1.455<NFS<0.672	NFS>0.672 or 0.12 if >65y



Βιοδείκτες

Fibrotest F1-F4 AUROC=0.88

(Age, gender, GGT, bilirubin, a2 macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein a1)

ELF test F3 AUROC=0.99

(PIIINP, TIMP1, hyaluronic acid)

Hepascore F3-F4 AUROC=0.82

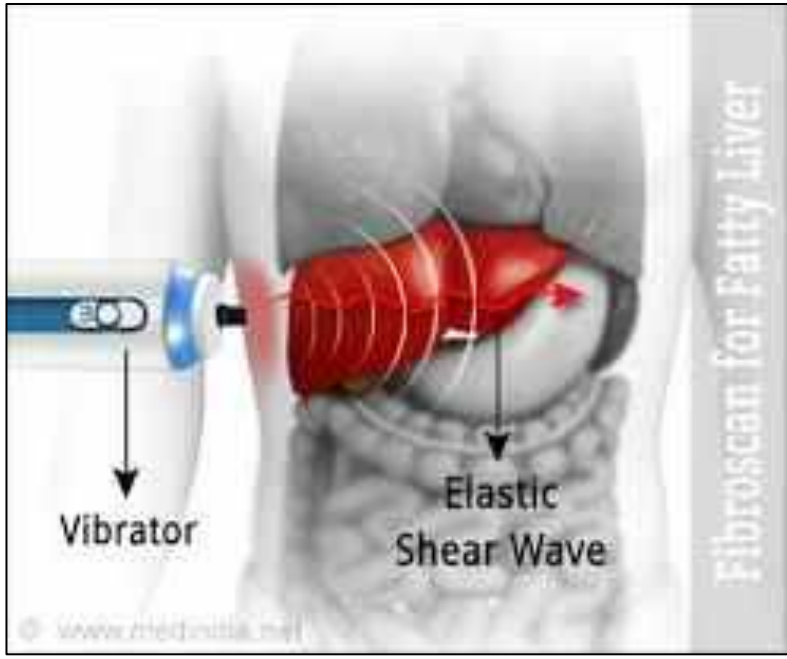
(Age, gender, GGT, bilirubin, hyaluronic acid, a2 macroglobulin)

Wang et al, Nature reviews 2018

Ελαστογραφία

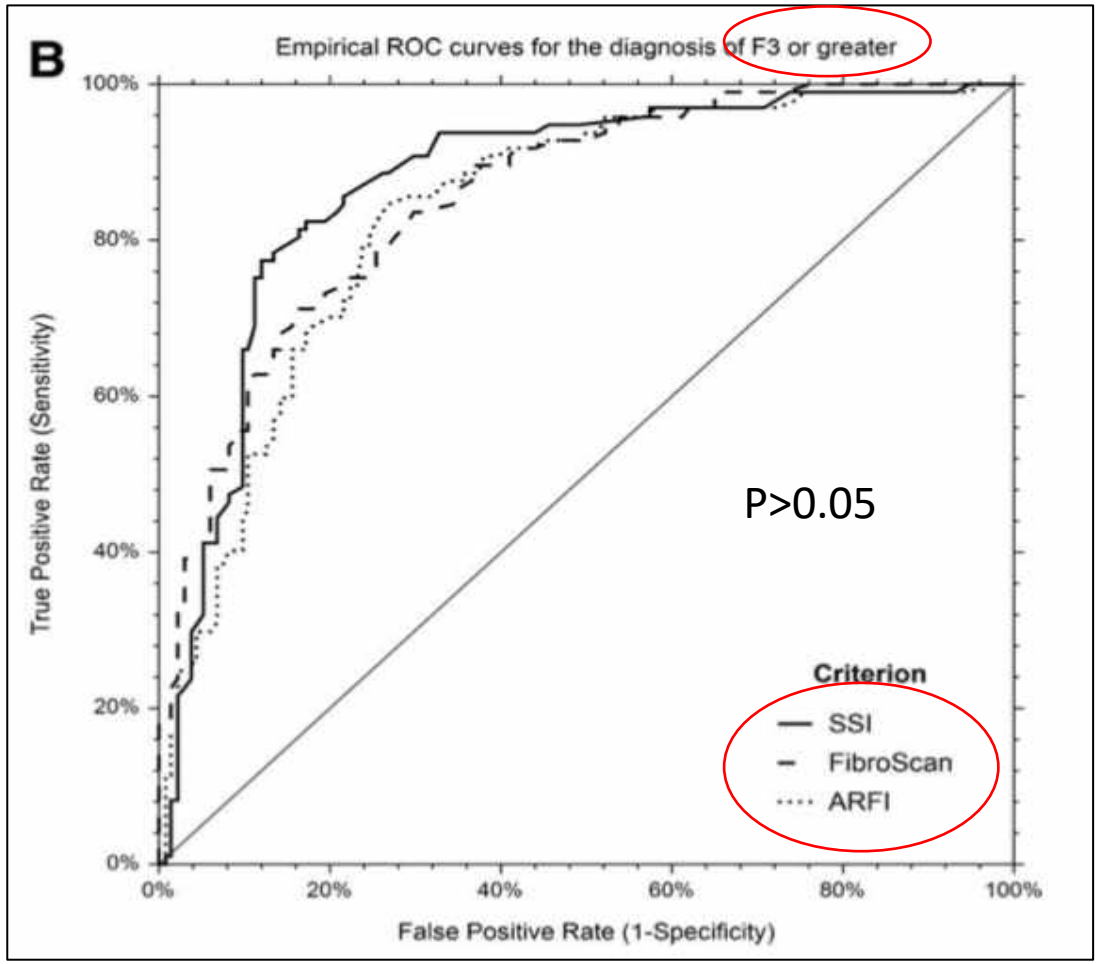
Fibroscan	Cut off	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV
F3-F4	7.2-10.4	82%	84%	71.4%	98.9%
F4	10.3-17.5	96%	89%	45.2%	99.3%

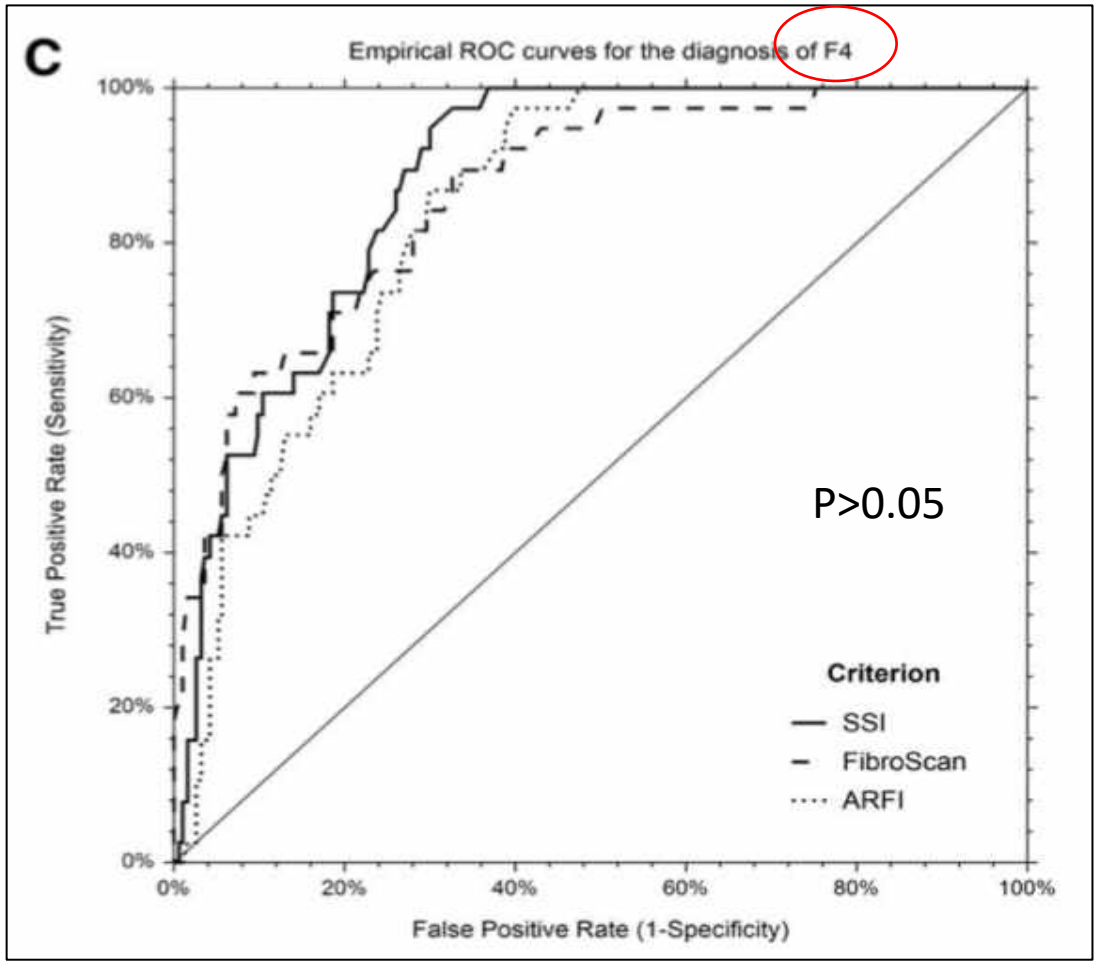
SWE	Cut off	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV
F3-F4	8.3-10.7	90%	92%	88%	93%
F4	10.5-14.4	100%	86%	55%	100%



Crossan et al, Health Technology Assesment 2015

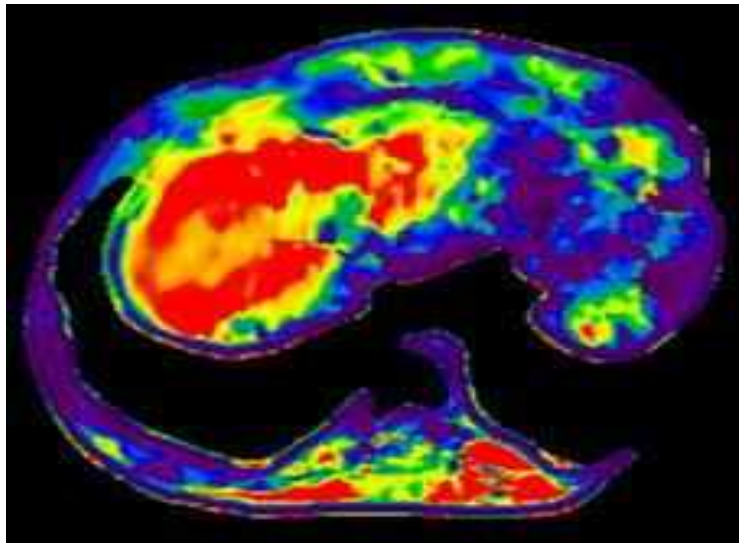
Ελαστογραφία



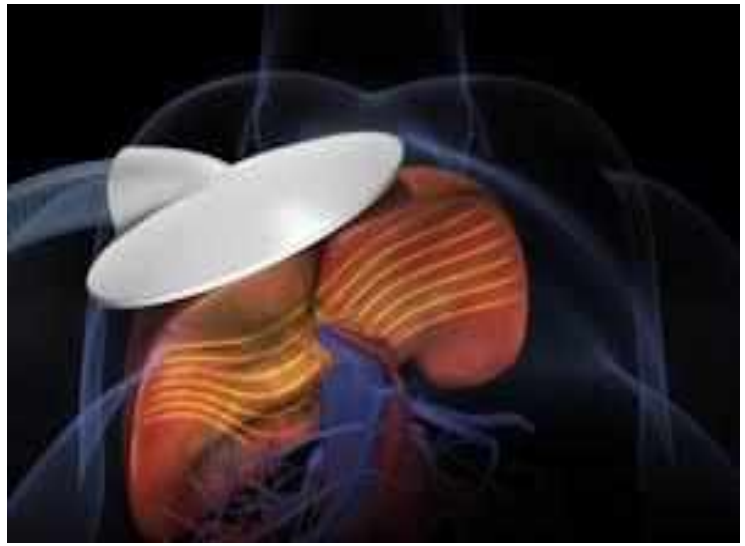


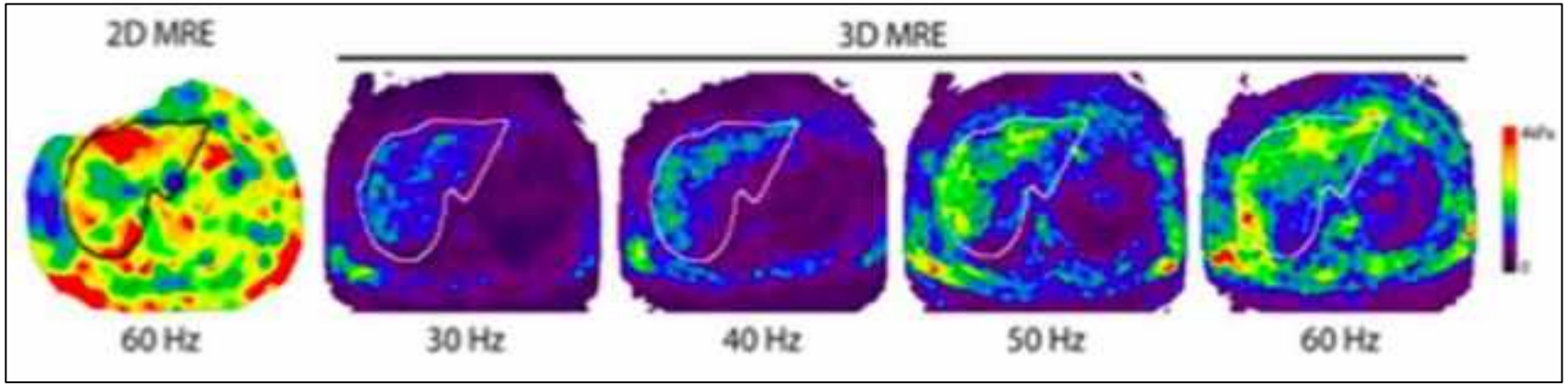
Cassinotto et al, Hepatology 2016

MRE



Εφαρμόζεται σε μαγνητικό τομογράφο
Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε KPs



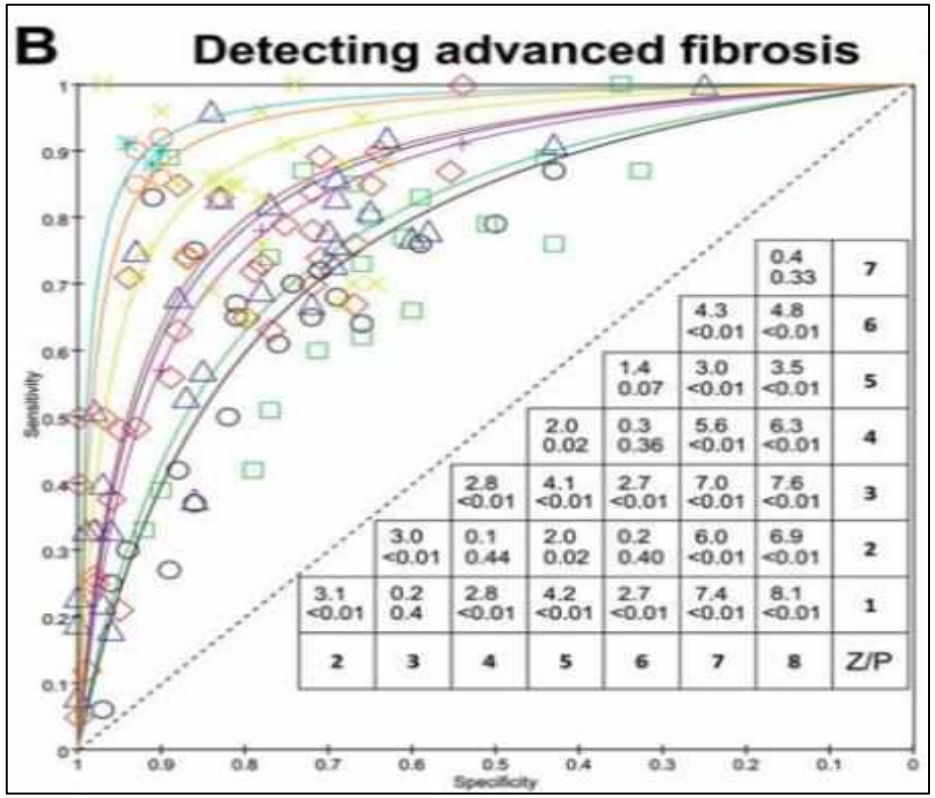


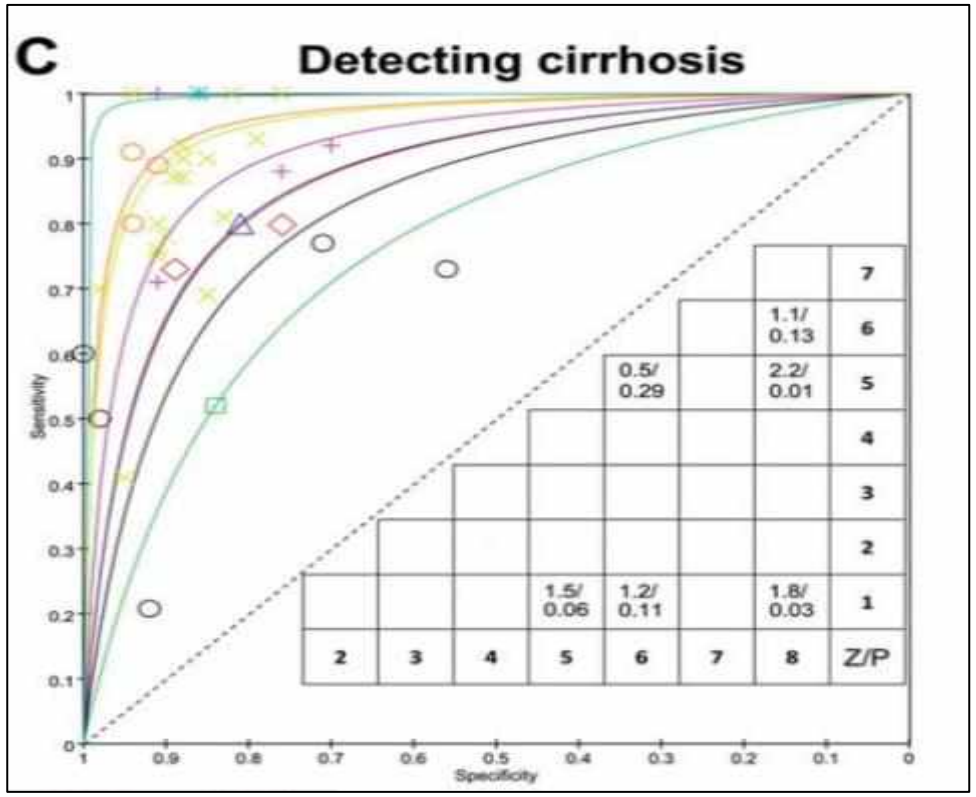
MRE

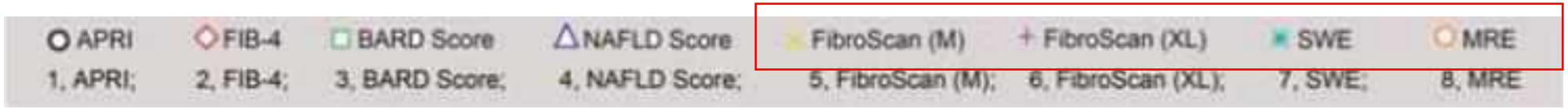
	Cut off	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV
F3-F4	3.62	85.7%	90.8%	71%	93.4%
F4	4.15	86.6%	93.4%	53.4%	98.8%

Xiao et al, Hepatology 2017

Comparison of laboratory tests, ultrasound, or MRE to detect fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis

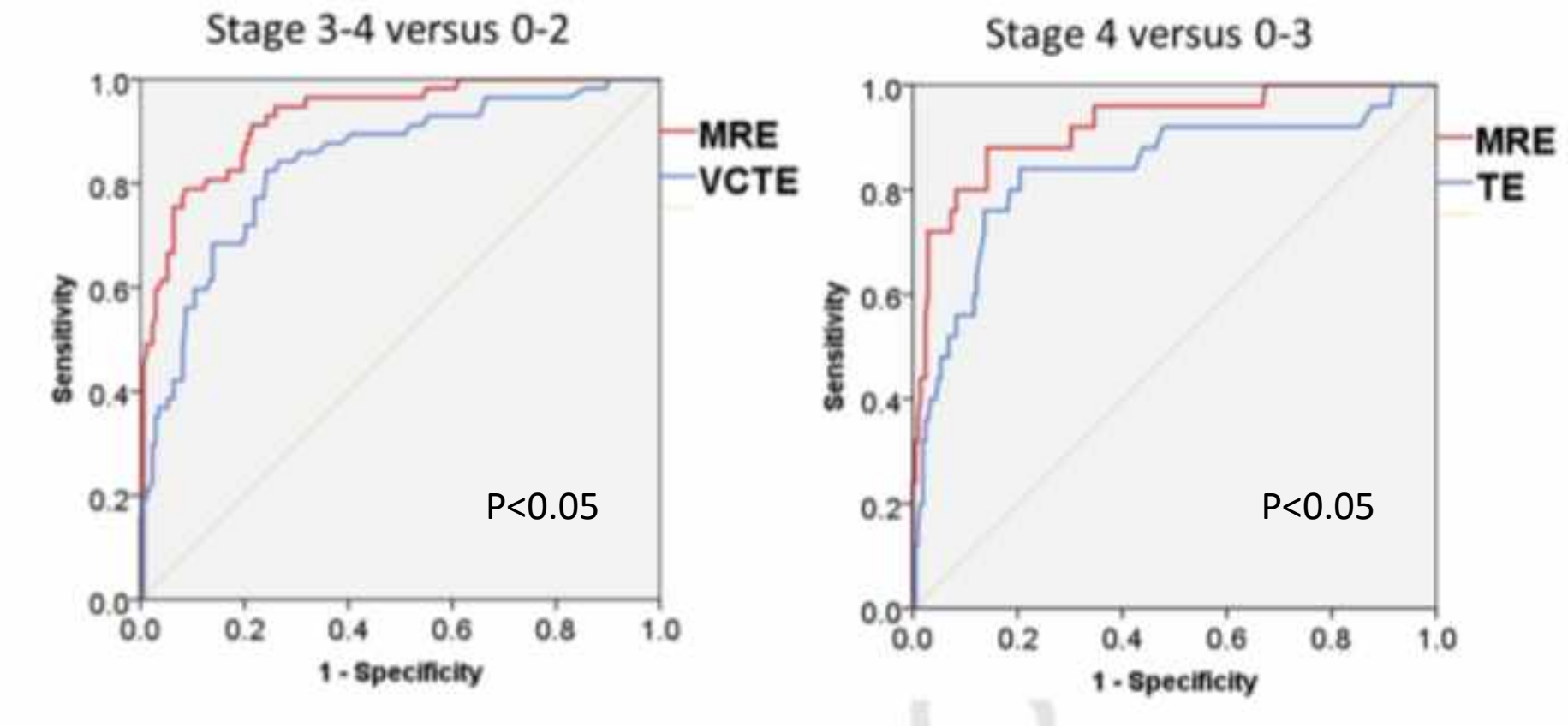






Xiao et al, Hepatology 2017

Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease



Hsu et al, CGH 2018

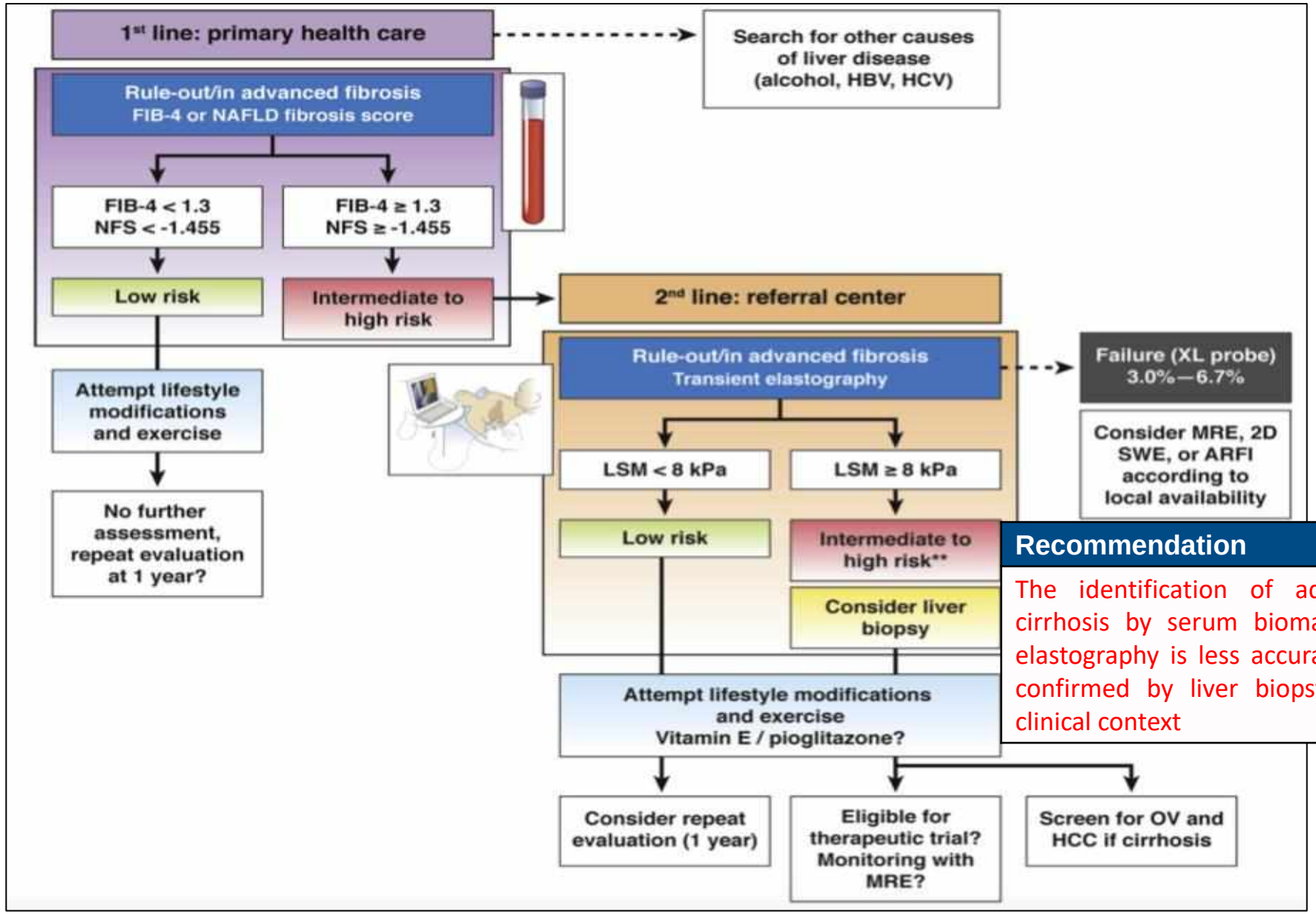
Βιοδείκτες	Cut off	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV
NFS	-1.45, 0.672	72.9%	73.8%	50.4%	90.8%
FIB-4	1.3, 3.25	77.8%	71.2%	40.3%	92.7%
SWE	**Cut off**	**Ευαισθησία**	**Ειδικότητα**	**PPV**	**NPV**
F3-F4	8.3-10.7	90%	92%	88%	93%
F4	10.5-14.4	100%	86%	55%	100%
Fibroscan	**Cut off**	**Ευαισθησία**	**Ειδικότητα**	**PPV**	**NPV**
F3-F4	7.2-10.4	82%	84%	71.4%	98.9%
F4	10.3-17.5	96%	89%	45.2%	99.3%
MRE	**Cut off**	**Ευαισθησία**	**Ειδικότητα**	**PPV**	**NPV**
F3-F4	3.62	85.7%	90.8%	71%	93.4%
F4	4.15	86.6%	93.4%	53.4%	98.8%

F3-F4	Cut off	Ευαισθησία	Ειδικότητα	PPV	NPV
NAFLD score & Fibroscan	<1.445 & <9.6	64%	65%	36.6%	84.7%
NAFLD score & Fibroscan	>0.66 & >7.9	7%	98%	57.1%	76.6%
Fibrotest & Fibroscan	>0.48 & >7.9	39%	96%	76.9%	82.9%

Crossan et al, Health Technology Assesment 2015

Διαθεσιμότητα

Κόστος



Recommendation

The identification of advanced fibrosis or cirrhosis by serum biomarkers/scores and/or elastography is less accurate and needs to be confirmed by liver biopsy, according to the clinical context

Castera et al, Gastroenterology 2019

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓Για την ανίχνευση της στεάτωσης η MRI-PDFF είναι η καλύτερη εξέταση. Μάλλον χρήσιμη σε κλινικές δοκιμές.
- ✓Το υπερηχογράφημα η αρχική εξέταση για τη διάγνωση της στεάτωσης.
- ✓ Η διάκριση της στεάτωσης από τη NASH δεν μπορεί να γίνει με βιοδείκτες ή απεικονιστικές μεθόδους. Εξέταση εκλογής είναι η βιοψία ήπατος.
- ✓ FIB4 και NFS χρησιμεύουν για τον αποκλεισμό προχωρημένης ίνωσης.
- ✓ Fibroscan χρησιμεύει ως δεύτερη επιλογή για την ανεύρεση των ασθενών που θα οδηγηθούν σε βιοψία ήπατος.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ