

## Συγκριτική μελέτη μη επεμβατικών συνδυαστικών μοντέλων για την ανίχνευση της Μη Αλκοολικής Νόσου του Ήπατος

Α. Αγγελίδη, Α. Παπαζαφειροπούλου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Α. Βαγενά, Ε. Μαρκάκης, Κ. Πετροπούλου, Ε. Καραμπουσλή, Γ. Λοΐζος, Α. Καμαράτος, Α. Μελιδώνης

Α΄ Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (non alcoholic fatty liver disease – NAFLD) αποτελεί την πιο συχνά απαντόμενη νόσο του ήπατος στον δυτικό κόσμο. Η διάγνωση της NAFLD βασίζεται στην κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά ευρήματα (κλασσικών και νεότερων βιοχημικών δεικτών), τις απεικονιστικές μεθόδους καθώς και στη βιοψία του ήπατος. Καθώς όμως οι περισσότερες μέθοδοι είναι παρεμβατικές, έχουν αναπτυχθεί μαθηματικά μοντέλα με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση και σταδιοποίηση της νόσου.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ευαισθησίας και ειδικότητας συγκεκριμένων συνδυαστικών μη παρεμβατικών μοντέλων για τη διάγνωση της NAFLD σε άτομα με σακχαρώδη τύπου 2 (ΣΔτ2).

**Υλικό - Μέθοδος:** Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 110 ασθενείς με ΣΔτ2 (28 άνδρες) μέσης ηλικίας ( $\pm$  SD):  $60,1 \pm 9,5$  έτη, HbA1c:  $6,4 \pm 1,0\%$ , δείκτη μάζας σώματος:  $28,6 \pm 4,8$  Kg/m<sup>2</sup> και διάρκεια ΣΔτ2:  $8,5 \pm 4,0$  έτη. Η παρουσία NAFLD έγινε με τη χρήση υπερηχοτομογραφήματος. Τα μοντέλα που υπολογίστηκαν ήταν τα: NAFLD liver fat score, HAIR (Hypertension, ALT, Insulin Resistance), BARD, APRI (AST to Platelet Ratio Index), FIB-4 και LAP (Lipid Accumulation Product). Για την αξιολόγηση της εγκυρότητας των διαφόρων μοντέλων μετρήθηκαν η ευαισθησία και η ειδικότητα με τη χρήση της καμπύλης ROC (receiver-operating characteristics curve). Επίσης, υπολογίστηκε το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC), η θετική (positive predictive value, PPV) και αρνητική προγνωστική τους αξία (negative predictive value, NPV). Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS statistical package (SPSS, Chicago, IL, ΗΠΑ).

**Αποτελέσματα:** Διάγνωση NAFLD, βασιζόμενη στην υπερηχοτομογραφική μελέτη, τέθηκε σε 77 (70%) συμμετέχοντες. Από την ανάλυση των δεδομένων, με τη χρήση της καμπύλης ROC, φάνηκε πως το NAFLD liver fat score για όριο  $\geq 1,44$  εμφάνιζε 93% ευαισθησία, 72%, ειδικότητα AUC 0,95, PPV 89% και NPV 82%. Το μοντέλο HAIR για τιμές  $\geq 0,50$  είχε ευαισθησία 62%, ειδικότητα 44%, AUC 0,58, PPV 72% και NPV 33%. Το μοντέλο BARD για όριο  $\geq 2,50$  εμφάνισε 51% ευαισθησία, 64% ειδικότητα, AUC 0,59, PPV 77% και NPV 36%. Το μοντέλο APRI για τιμές  $\geq 0,23$

παρουσιάζει 49% ευαισθησία, 64% ειδικότητα, AUC 0,55, PPV 76% και NPV 35%. Αντίστοιχα για το FIB-4 για όριο  $\geq 1,00$  είχε 53% ευαισθησία, 54% ειδικότητα, AUC 0,52, PPV 73% και NPV 33%. Τέλος το μοντέλο LAP για τιμές  $\geq 30,93$  εμφάνιζε 94% ευαισθησία, 82% ειδικότητα, AUC 0,89, PPV 92% και NPV 85%.

**Συμπεράσματα:** Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης τα μοντέλα NAFLD liver fat score και LAP εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της NAFLD σε άτομα με ΣΔτ2. Καθώς αποτελούν εύχρηστα, αξιόπιστα και μη παρεμβατικά εργαλεία θα μπορούσαν να καθιερωθούν για την έγκαιρη διάγνωση της NAFLD στα άτομα με ΣΔτ2. Αντίθετα, τα μοντέλα HAIR, BARD, APRI και FIB-4 παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της NAFLD σε άτομα με ΣΔτ2. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ατόμων προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την χρήση των παραπάνω μοντέλων στα άτομα με ΣΔτ2.



**Λέξεις Ευρητηρίου:** Σακχαρώδης Διαβήτης, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος.



Παραπομπή

A. Αγγελίδη, Α. Παπαζαφειροπούλου, Κ. Αναγνωστοπούλου, Α. Βαγενά, Ε. Μαρκάκης, Κ. Πετροπούλου, Ε. Καραμπουσλή, Γ. Λοΐζος, Α. Καμαράτος, Α. Μελιδώνης. Συγκριτική μελέτη μη επεμβατικών συνδυαστικών μοντέλων για την ανίχνευση της Μη Αλκοολικής Νόσου του Ήπατος. *Επιστημονικά Χρονικά* 2016;21(1): 66-78

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την παρουσία μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος (non alcoholic fatty liver disease - NAFLD) έγιναν τη δεκαετία του '60 με την εργασία των Thaler et al. [1,2]. Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους, υπό μορφή μεγάλων φυσαλίδων, μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων, σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 5% του βάρους του ήπατος, εφόσον έχουν αποκλεισθεί άλλα αίτια δευτεροπαθούς εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ, όπως είναι η αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος [άνδρες:  $\leq 2$  ποτά/ημερησίως (140 gr

αιθανόλης/εβδομάδα), γυναίκες:  $\leq 1$  ποτό/ημερησίως (70 gr αιθανόλης/εβδομάδα)] ή η χρήση φαρμάκων που προκαλούν στεάτωση είτε, τέλος, λόγω κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών [3,4]. Η NAFLD είναι μια αργά εξελισσόμενη νόσος, η οποία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθολογοανατομικών διαταραχών που ξεκινούν από την απλή στεάτωση (non alcoholic steatosis) και τη στεατοηπατίτιδα (non alcoholic steatohepatitis, NASH), και ενδέχεται να εξελιχθεί σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο [5,6].

Η NAFLD αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες χρόνιας ηπατοπάθειας με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα παγκοσμίως, ιδιαίτερα σε χώρες με υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας. Ο ακριβής επιπολασμός της νόσου δεν έχει καθορισθεί φαίνεται πως κυμαίνεται στο 10 με 24% του γενικού πληθυσμού, ενώ στα άτομα με ΣΔτ2 και στα παχύσαρκα άτομα προσεγγίζει ακόμη και το 70-90% [7,8]. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με NAFLD είναι ασυμπτωματικοί δίχως να παρουσιάζουν κανένα συμπτώματα ηπατικής νόσου ούτε αξιοσημειώτες διαταραχές των συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων, ενώ η νόσος συνήθως αποκαλύπτεται σε τυχαίο έλεγχο. Ως εκ τούτου τα άτομα με NAFLD συχνά λανθάνουν της διάγνωσης ενώ η ανίχνευση της νόσου εξαρτάται από την ευαισθησία και την ειδικότητα των διαγνωστικών κριτηρίων που επλέγονται καθώς και από την εμπειρία και την ευαισθητοποίηση του προσωπικού που θα τα εφαρμόσει.

Περίπου στο 25% των ατόμων με NAFLD συνυπάρχει ΣΔτ2 και αντίστοιχα στα άτομα με ΣΔτ2 συνυπάρχει σε σημαντικό ποσοστό (~75%) NAFLD [9]. Η παρουσία της NAFLD αυξάνει τα ποσοστά θνητότητας από κάθε αιτία στα άτομα με ΣΔτ2, ενώ η παρουσία ΣΔτ2 τριπλασιάζει τον κίνδυνο προχωρημένης ίνωσης, διπλασιάζει τον κίνδυνο ηπατοκυτταρικού καρκίνου και συνδέεται ανεξάρτητα με τη συνολική θνητότητα στα άτομα με NAFLD [10]. Εξαιτίας της ισχυρής και αποδεδειγμένης αμφίδρομης σχέσης μεταξύ NAFLD και ΣΔτ2, σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις, συνιστάται στα άτομα με NAFLD υποχρεωτικός έλεγχος για την παρουσία ΣΔτ2, ενώ αντίστοιχα και στα άτομα με ΣΔτ2

θα πρέπει να αναζητείται η παρουσία NAFLD ανεξαρτήτως των τιμών των ηπατικών ενζύμων δεδομένου ότι οι ασθενείς με ΣΔτ2 διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της νόσου [11].

Η διάγνωση [12] της NAFLD βασίζεται στην κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά ευρήματα (κλασικών και νεότερων βιοχημικών δεικτών), τις απεικονιστικές μεθόδους καθώς και στη βιοψία του ήπατος. Οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων ενώ δεν υπάρχει ένας ειδικός διαγνωστικός δείκτης. Από τους κλασσικούς βιοχημικούς δείκτες παρατηρείται αρχικά μια ήπια αύξηση των τρανσαμινασών με υπεροχή της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (aspartate transaminase, AST) έναντι της αλανινικής τρανσαμινάσης (alanine transaminase, ALT). Μεταξύ των νεότερων παραγόντων που μελετώνται ως δυνητικοί διαγνωστικοί δείκτες είναι ο TNF-α, η αδιπονεκτίνη, το κολλαγόνο IV 7S, το υαλουρονικό οξύ, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και CK-18 (caspase-generated cytokeratin-18) [13-16]. Ο απεικονιστικός έλεγχος [17] περιλαμβάνει: το υπερηχογράφημα ήπατος [18], την αξονική τομογραφία, τη μαγνητική φασματοσκοπία και την ελαστογραφία. Ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος του ήπατος αποτελεί την πρώτη γραμμή απεικονιστικού ελέγχου για τη διάγνωση της NAFLD. Ωστόσο, η ευαισθησία του είναι περιορισμένη επί παρουσίας ήπιας ηπατικής στεάτωσης (<30%). Οι λοιπές απεικονιστικές μέθοδοι εμφανίζουν σημαντικούς περιορισμούς είτε λόγω ακτινοβολίας είτε λόγω κόστους. Η gold standard μέθοδος για τη διάγνωση της NAFLD και την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου είναι η ιστολογική εξέταση του

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ήπατος με βιοψία [19,20]. Ωστόσο, η εφαρμογή αυτής της επεμβατικής μεθόδου αποτελεί αντικείμενο διχογνωμιών και σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες συνιστάται κυρίως στη διάγνωση και σταδιοποίηση της NASH [11]. Ιδανικός στόχος αποτελεί η εύρεση συνδυαστικών μοντέλων [21] για την καλύτερη αξιολόγηση τόσο του βαθμού της στεάτωσης [22] όσο και της ίνωσης [23,24] στη NAFLD και τα οποία αφενός θα έχουν μικρό κόστος υπολογισμού και αφετέρου θα είναι εύκολη η εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική. Για τον σκοπό αυτό διάφορα μη παρεμβατικά συνδυαστικά μοντέλα έχουν προταθεί για την ανίχνευση και σταδιοποίηση της NAFLD [25,26].

### ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ευαισθησίας και ειδικότητας συγκεκριμένων συνδυαστικών μη παρεμβατικών μοντέλων για τη διάγνωση της NAFLD σε άτομα με σακχαρώδη τύπου 2 (ΣΔτ2).

### ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 110 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (28 άνδρες) [μέση ηλικία ( $\pm$ σταθερά απόκλιση) 60,1 $\pm$ 9,5 έτη, HbA1c 6,4 $\pm$ 1,0%, δείκτης μάζας-σώματος 28,6 $\pm$ 4,8 Kg/m<sup>2</sup>, διάρκεια διαβήτη 8,5 $\pm$ 4,0 έτη] που παρακολουθούνται στο διαβητολογικό κέντρο της Α' Παθολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά «Τζάνειο». Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης έγινε καταγραφή των

ανθρωπομετρικών παραμέτρων και ελήφθη πλήρης εργαστηριακός έλεγχος. Για την επιβεβαίωση ή αποκλεισμό της νόσου χρησιμοποιήθηκε η υπερηχοτομογραφική μελέτη του ήπατος των συμμετεχόντων. Ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος αποτελεί μία εύχρηστη, αξιόπιστη, χαμηλού κόστους και ασφαλή απεικονιστική τεχνική η οποία έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της NAFLD σε πλήθος μελετών [27-29]. Επιπρόσθετα, σύμφωνα και με τις πρόσφατες οδηγίες των EASL (European Association for the Study of the Liver), EASD (European Association for the Study of Diabetes) και EASO (European Association for the Study of Obesity), ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος προτείνεται ως πρώτης γραμμής διαγνωστική απεικονιστική μέθοδος. [11]

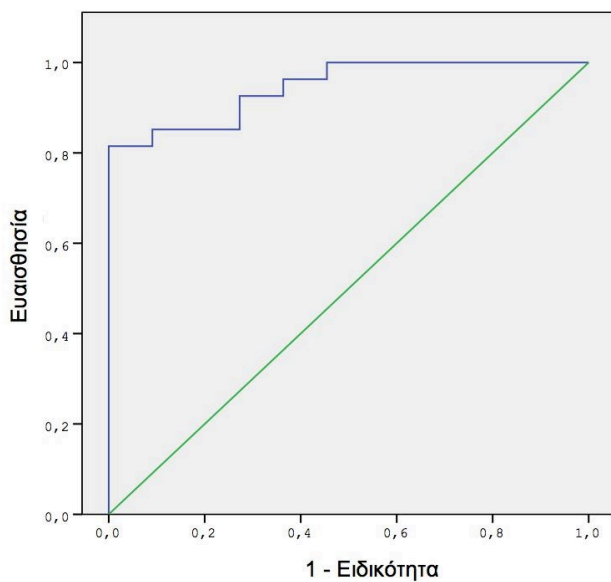
Τα συνδυαστικά μοντέλα που υπολογίστηκαν ήταν τα ακόλουθα: NAFLD liver fat score, HAIR (Hypertension, ALT, Insulin Resistance), BARD, APRI (AST to Platelet Ratio Index), FIB-4 και LAP (Lipid Accumulation Product).

### Στατιστική μεθοδολογία

Για την αξιολόγηση της εγκυρότητας των διαφόρων δοκιμασιών μετρήθηκαν η ευαισθησία και η ειδικότητα με τη χρήση της καμπύλης ROC (receiver-operating characteristics curve). Επίσης, υπολογίστηκε το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve, AUC), η θετική και αρνητική προγνωστική αξία. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS statistical package (SPSS, Chicago, IL, ΗΠΑ).

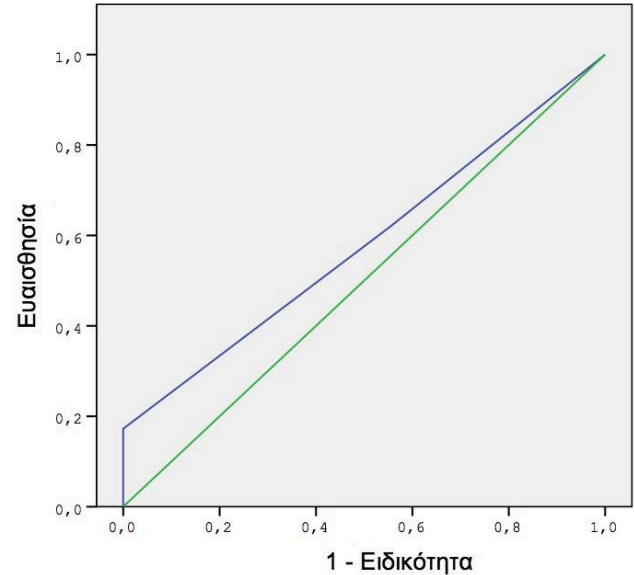
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η NAFLD με τη χρήση υπερηχογραφήματος, διαπιστώθηκε σε 77 ασθενείς (70%). Η ανάλυση με τη χρήση της καμπύλης ROC έδειξε ότι για το NAFLD liver fat score τιμές  $\leq -1,44$  είχαν ευαισθησία 93% και ειδικότητα 72% (με εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη 0,95), θετική προγνωστική αξία 89% και αρνητική προγνωστική αξία 82% για τη διάγνωση της NAFLD (Εικόνα 1).



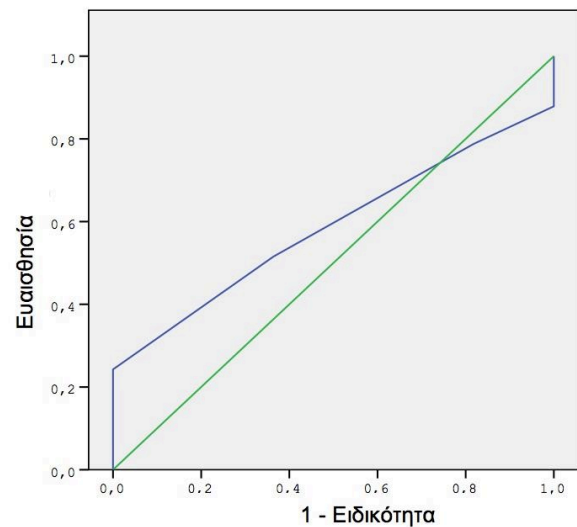
**Εικόνα 1.** Καμπύλη ROC (receiver-operating characteristics curve) για το NAFLD liver fat score.

Για το HAIR score τιμές  $\geq 0,50$  είχαν ευαισθησία 62% και ειδικότητα 44% (με εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη 0,58), θετική προγνωστική αξία 72% και αρνητική προγνωστική αξία 33% (Εικόνα 2).



**Εικόνα 2.** Καμπύλη ROC (receiver-operating characteristics curve) για το HAIR score.

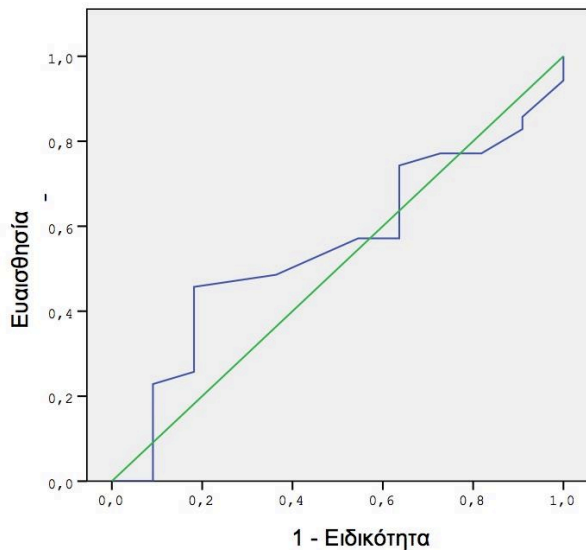
Για το BARD score τιμές  $\geq 2,50$  είχαν ευαισθησία 51% και ειδικότητα 64% (με εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη 0,59), θετική προγνωστική αξία 77% και αρνητική προγνωστική αξία 36% (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3.** Καμπύλη ROC (receiver-operating characteristics curve) για το BARD score.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

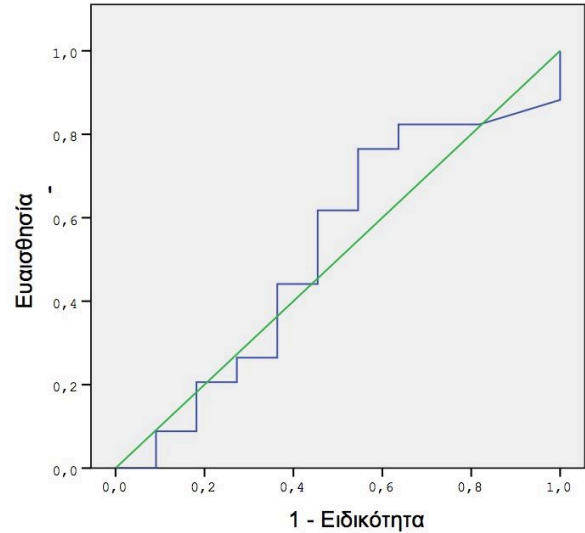
Για το APRI τιμές  $\geq 0,23$  είχαν ευαισθησία 49% και ειδικότητα 64% (με εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη 0,55), θετική προγνωστική αξία 76% και αρνητική προγνωστική αξία 35% (Εικόνα 4).



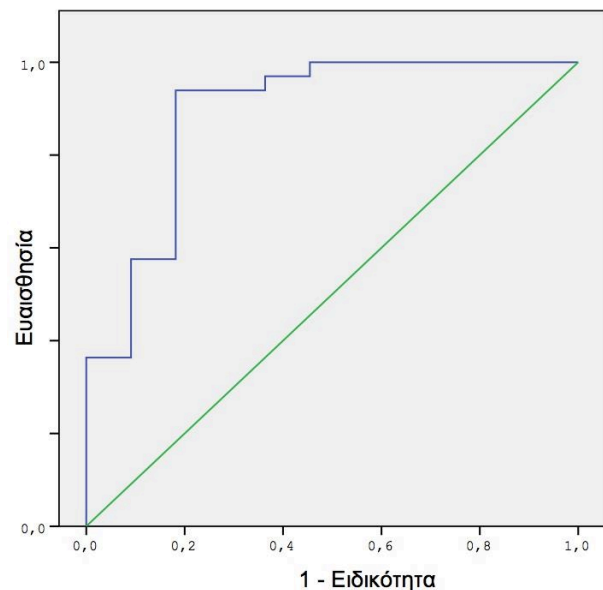
**Εικόνα 4.** Καμπύλη ROC (receiver-operating characteristics curve) για το APRI.

Για το FIB-4 score τιμές  $\geq 1,00$  είχαν ευαισθησία 53% και ειδικότητα 54% (με εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη 0,52), θετική προγνωστική αξία 73% και αρνητική προγνωστική αξία 33% (Εικόνα 5).

Για το LAP score τιμές  $\geq 30,93$  είχαν ευαισθησία 94% και ειδικότητα 82% (με εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη 0,89), θετική προγνωστική αξία 92% και αρνητική προγνωστική αξία 85% (Εικόνα 6).



**Εικόνα 5.** Καμπύλη ROC (receiver-operating characteristics curve) για το FIB-4 score.



**Εικόνα 6.** Καμπύλη ROC (receiver-operating characteristics curve) για το LAP score.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας τα μοντέλα NAFLD liver fat και LAP παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία για την ανίχνευση της NAFLD σε άτομα με ΣΔτ2. Πρόκειται για δύο μοντέλα απλά και εύκολα στη χρήση τους, χαρακτηριστικά που τα καθιστούν ιδιαίτερα ελκυστικά στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ένα επιπλέον εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της επίπτωσης της NAFLD στα άτομα με ΣΔτ2 που βρέθηκε να είναι 70%, ποσοστό παρόμοιο με αυτό αντίστοιχων μελετών [30,31].

Το μοντέλο NAFLD liver fat score, το οποίο χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της στεατώσεως, περιλαμβάνει τις ακόλουθες παραμέτρους: το μεταβολικό σύνδρομο, το ΣΔτ2, την ινσουλινη νηστείας και τις τρανσαμινάσες AST, ALT [25]. Έχει βρεθεί πως για κατώτερο όριο το -1,413, το μοντέλο εμφανίζει ~95% ακρίβεια για την ανίχνευση της παρουσίας αυξημένης λιπώδους διήθησης (95% ευαισθησία και 56% ειδικότητα), ενώ αντίστοιχα για ανώτερο όριο το 1,257 εμφανίζει ~95% ακρίβεια για την απουσία λιπώδους διήθησης (59% ευαισθησία και 94% ειδικότητα) [25].

Το μοντέλο LAP βασίζεται σε μια απλή εξίσωση στην οποία περιλαμβάνονται οι παράμετροι περίμετρος μέσης (waist circumference, WC) και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (triglycerides, Tg). Συγκεκριμένα για τις γυναίκες  $LAP=(WC[cm]-58) \times (Tg [mmol/L])$  και για τους άνδρες:  $LAP=(WC[cm]-65) \times (Tg [mmol/L])$ . Τα μοντέλα NAFLD liver fat score και LAP χρησιμοποιούνται κυρίως για

την ανίχνευση της NAFLD στο επίπεδο της ηπατικής στεατώσεως [25,32].

Σύμφωνα με μια σχετικά πρόσφατη ανάλυση [33], στην οποία συμπεριλήφθηκαν περίπου 5.000 άτομα, βρέθηκε πως για τους λευκούς μη Ισπανόφωνους η τιμή του AUC για το NAFLD liver fat score και το LAP ήταν 0,78 και 0,767 αντίστοιχα. Στη δική μας μελέτη οι αντίστοιχες τιμές ήταν υψηλότερες 0,95 και 0,89 για τα μοντέλα NAFLD liver fat score και LAP. Επιπρόσθετα, στην παραπάνω μελέτη η ευαισθησία και η ειδικότητα του μοντέλου NAFLD liver fat score ήταν 73,95 και 67,94 συγκρινόμενη αντίστοιχα με την ευαισθησία 93% και ειδικότητα 72% της παρούσας μελέτης. Οι παρατηρηθείσες διαφορές μπορεί να αποδοθούν στο διαφορετικό μέγεθος του πληθυσμού των δυο μελετών. Συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν άτομα με ΣΔτ2, ενώ στην ανωτέρω άτομα του γενικού πληθυσμού.

Σχετικά με το μοντέλο HAIR, που αφορά την ανίχνευση της NAFLD στο στάδιο της στεατοηπατίτιδας, αυτό μπορεί να λάβει τιμές από 0 έως 3 (όπου αντιστοιχεί ένας βαθμός για έκαστη παράμετρο: αρτηριακή υπέρταση, ALT: >40 U/L και τιμές δείκτη ινσουλινοαντίστασης: >5,0). Για τιμές  $\geq 2$  το μοντέλο παρουσιάζει ειδικότητα 89% και ευαισθησία 80% για την ανίχνευση της NAFLD στο στάδιο της στεατοηπατίτιδας [34].

Αναφορικά με τα μοντέλα BARD, APRI και FIB-4, αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της NAFLD και συγκεκριμένα για την παρουσία ή μη ηπατικής ίνωσης. Στο μοντέλο BARD [35] περιλαμβάνονται οι ακόλουθοι παράμετροι: δείκτης μάζας σώματος, ο λόγος AST/ALT, η

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, και μπορεί να λάβει τιμές από 0 έως 4. Για τιμές 2 έως 4 το μοντέλο εμφανίζει εξαιρετικά υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (~96%) για την απουσία ηπατικής ίνωσης (δηλαδή πολύ μικρό αριθμό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων) ενώ μέτρια θετική προγνωστική αξία [35].

Σύμφωνα με μια μελέτη 104 ατόμων, με αποδεδειγμένη με βιοψία NAFLD, η ευαισθησία και ειδικότητα του μοντέλου BARD ήταν 86,7% και 72,7% αντίστοιχα ενώ το AUC 0,821. Επιπρόσθετα, η αρνητική και θετική προγνωστική αξία του μοντέλου ήταν 97% και 35,1% [36], αντίστοιχα, τιμές υψηλότερες συγκριτικά με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Η μεγαλύτερη ακρίβεια του μοντέλου στην προαναφερθείσα μελέτη μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι αφορούσε την ανίχνευση πιο προχωρημένων σταδίων ηπατικής ίνωσης σε αντιδιαστολή με την παρούσα που εξέταζε την εγκυρότητα του μοντέλου στην ανίχνευση γενικά της NAFLD σε άτομα με αποδεδειγμένη υπερηχοτομογραφικά παρουσία της νόσου.

Για τον υπολογισμό του μαθηματικού μοντέλου APRI χρειάζεται μόνο ο υπολογισμός της AST και του αριθμού των αιμοπεταλίων. Για τιμές του μοντέλου  $<0,3$  και  $\geq 1,5$  υπάρχει ισχυρή πιθανότητα απουσίας ή παρουσίας αντίστοιχα ηπατικής ίνωσης. Σε μία μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο APRI, η τιμή του AUC για την ανίχνευση παρουσίας σημαντικής ίνωσης ήταν 0,564 [37] παρόμοιο με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης που αφορούσε όμως στην εν γένει ανίχνευση παρουσίας της νόσου ανεξαρτήτως σταδίου.

Τέλος, για τον υπολογισμό του μοντέλου FIB-4 απαιτούνται η ηλικία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων και οι τρανσαμινάσες ALT και AST [38,39]. Σύμφωνα με μια μελέτη, στην οποία το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση της ίνωσης σε άτομα με NAFLD, φάνηκε πως για τιμές Fib-4  $<1,30$  το μοντέλο εμφανίζει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (90%), μέτρια ειδικότητα (71%) και ευαισθησία (74%) και κακή θετική προγνωστική αξία (43%), ενώ το AUC ήταν 0.802 για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης. Αντίστοιχα, για τιμές Fib-4  $>2,67$  σε άτομα με NAFLD το μοντέλο εμφανίζει 98% ευαισθησία, 33% ειδικότητα, 83% αρνητική προγνωστική αξία και 80% θετική προγνωστική αξία [40]. Η μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια που φάνηκε στην προαναφερθείσα μελέτη μπορεί να αποδοθεί, όπως και για το μοντέλο BARD, στο γεγονός ότι αφορούσε την ανίχνευση της ίνωσης στα άτομα με NAFLD.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης τα μοντέλα NAFLD liver fat score και LAP εμφανίζουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της NAFLD σε άτομα με ΣΔτ2. Καθώς αποτελούν εύχρηστα, αξιόπιστα και μη παρεπεμβατικά εργαλεία θα μπορούσαν να καθιερωθούν για την έγκαιρη διάγνωση της NAFLD στα άτομα με ΣΔτ2. Αντίθετα, τα μοντέλα HAIR, BARD, APRI και FIB-4 παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της NAFLD σε άτομα με ΣΔτ2. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ατόμων προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με



## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

την χρήση των παραπάνω μοντέλων στα άτομα με ΣΔτ2.

Συμπερασματικά, η NAFLD δεν αποτελεί μόνο κοινή συνιστώσα και εκδήλωση των καρδιομεταβολικών διαταραχών αλλά φαίνεται να επάγει ή να επιδεινώνει την ινσουλινοαντίσταση και τον ΣΔτ2, ενώ η παρουσία της συνδέεται

ανεξάρτητα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Συνεπώς, η πρόιμη ανίχνευση αυτής της ευρέως κλινικού φάσματος νοσολογικής οντότητας είναι υψίστης σημασίας για τον εντοπισμό των ατόμων που χρήζουν περαιτέρω έλεγχο, έμφαση στην υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικού τρόπου ζωής ή/και στην εφαρμογή φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thaler H. Fatty liver, its causes and concomitant diseases. *Dtsch Med Wochenschr.* 1962;87:1049-1055.
2. Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1962;335:180-210.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55:2005-2023.
4. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:S99-S112.
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116:1413-1419.
6. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2002;123:134-140.
7. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004;8:521-533.
8. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2005;22:1129-1133.

9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
10. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:262-265.
11. 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. *Diabetologia*. 2016;59:1121-1140.
12. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:145754.
13. Abiru S, Migita K, Maeda Y, et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2006;26:39-45.
14. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1931-1938.
15. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2005;25:779-786.
16. Shen J, Chan HL, Wong GL, et al. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis by combined serum biomarkers. *J Hepatol*. 2012;56:1363-1370.
17. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Sirlin CB. Imaging features of perivascular fatty infiltration of the liver: initial observations. *Radiology*. 2005; 237:159-169.
18. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*. 2006;38:485-489.
19. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898-1906.
20. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-1321.
21. Adams LA, George J, Bugianesi E, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:1536-1543.

22. Mazhar SM, Shiehorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:135-140.
23. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015;38:1347-1355.
24. Calès P, Lainé F, Boursier J, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2009;50:165-173.
25. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137:865-872.
26. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617-649.
27. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082-1090.
28. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1212-1218.
29. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dorr M, Baumeister SE, Volzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology*. 2009;50:1403-1411.
30. Kosmalski M, Kasznicki J, Drzewoski J. Relationship between ultrasound features of nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. 2013;123:436-442.
31. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *NEJM*. 2002;346:1221-1231.
32. 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.
33. Cheung CL, Lam KS, Wong IC, Cheung BM. Non-invasive score identifies ultrasonography diagnosed non-alcoholic fatty liver disease and predicts mortality in the USA. *BMC Med*. 2014;12:154.
34. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121:91-100.

35. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57:1441-1447.
36. Raszeja-Wyszomirska J, Szymanik B, Ławniczak M, et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol*. 2010;10:67.
37. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cardenas E, SanchezAvila F, Vargas-Vorackova F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2008;7:350-357.
38. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46:32-36.
39. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59:1265-1269.
40. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ. Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1104-1112.

---

*ORIGINAL ARTICLE*

## *Evaluation of Different Scores to Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease in patients with type 2 diabetes*

A. Angelidi, A. Papazafiropoulou, K. Anagnostopoulou, E. Vagena, E. Markakis, K. Petropoulou, A. Kamaratos, A. Melidonis

First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, General Hospital "Tzaneio", Piraeus, Greece

### **ABSTRACT**

**Background and aims:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the commonest cause of abnormal liver function tests and liver disease in the western countries. NAFLD is usually asymptomatic. As a result some non-invasive diagnostic models have been proposed for the diagnosis and staging of NAFLD. The objective of this study was to evaluate whether some of the most common and easily assessed models can also be used to screen for the presence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes (T2D) in clinical practice.

**Materials and methods:** The study population included 110 patients with T2D (28 men) [mean age ( $\pm$ SD) 60.1 $\pm$ 9.5 years, HbA1c 6.4 $\pm$ 1.0%, body-mass index 28.6 $\pm$ 4.8 Kg/m<sup>2</sup>, duration of diabetes 8.5 $\pm$ 4.0 years] attending the outpatient diabetic clinic of our hospital. Anthropometric, clinical, and laboratory data were analyzed during regular health checkups. NAFLD was diagnosed using ultrasound. NAFLD liver fat score, HAIR (Hypertension, ALT, Insulin Resistance), BARD, APRI (AST to Platelet Ratio Index), FIB-4 and LAP (Lipid Accumulation Product) scores were estimated. Discrimination capability was assessed based on the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), sensitivity and specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values were calculated.

**Results:** NAFLD, using ultrasound, was diagnosed in 77 patients (70%). Receiver operating characteristic analysis showed that for the NAFLD liver fat score a cutoff of  $\geq$ -1.44 had a sensitivity of 93%, a specificity of 72%, with an AUC of 0.95 and a PPV of 89% and a NPV of 82%. For the HAIR score a cutoff of  $\geq$ 0.50 had a sensitivity of 62%, a specificity of 44%, with an AUC of 0.58 and a PPV of 72% and a NPV of 33%. For the BARD score a cutoff of  $\geq$ 2.50 had a sensitivity of 51%, a specificity of 64%, with an AUC of 0.59 and a PPV of 77% and a NPV of 36%. For the APRI a cutoff of  $\geq$ 0.23 had a sensitivity of 49%, a specificity of 64%, with an AUC of 0.55 and a PPV of 76% and a NPV of 35%. For the FIB-4 score a cutoff of  $\geq$ 1.00 had a sensitivity of 53%, a specificity of 54%, with an AUC of 0.52 and a PPV of 73% and a NPV of 33%. For the LAP score a cutoff of  $\geq$ 30.93 had a sensitivity of 94%, a specificity of 82%, with an AUC of 0.89 and a PPV of 92% and a NPV of 85%.

**Conclusion:** The results of the present study showed that NAFLD liver fat and LAP scores showed good sensitivity and specificity for the presence of NAFLD in patients with T2D. Both scores are two simple, accurate and non-invasive tools to predict NAFLD in patients with type 2 diabetes. On the contrary, HAIR, BARD, APRI and FIB-4 scores showed poor sensitivity and specificity.



**Keywords:** Diabetes Mellitus, Non-alcoholic fatty liver disease



Citation

A. Angelidi, A. Papazafiroπούλου, K. Anagnostopoulou, E. Vagena, E. Markakis, K. Petropoulou, A. Kamaratos, A. Melidonis. Evaluation of Different Scores to Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease in patients with type 2 diabetes. *Scientific Chronicles* 2016; 21(1): 66-78

Συγγραφέας επικοινωνίας

Αγγελίδη Αγγελική, E-mail addresses: [angieang9@gmail.com](mailto:angieang9@gmail.com)