

## Μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ (μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος)

Ν. Αλεξίου, Χ. Γιαννόπουλος, Ι. Μουζακίτης, Ε. Σκούρα, Στυλιανή Συμπάρδη

Α' Παθολογική Κλινική και Ηπατολογικό Ιατρείο, Γ.Ν. «Θριάσιο»

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η «Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος» (Nonalcoholic fatty liver disease- NAFLD) παρουσιάζει επίπτωση της τάξης 20-25% στον γενικό πληθυσμό και συσχετίζεται με διάφορους παράγοντες μεταβολικού κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Ιστολογικά, η NAFLD ποικίλλει από την απλή στεάτωση μέχρι την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (nonalcoholic steatohepatitis -NASH), την ίνωση και την κίρρωση. Καθώς η NASH αναπτύσσεται μόνο στο 10-15% των ασθενών με NAFLD, δεν είναι πρακτικό να υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος όλοι οι ασθενείς με NAFLD. Η βιοψία ήπατος και ως αποτέλεσμα, η ιστοπαθολογική εξέταση του ηπατικού δείγματος αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη σταδιοποίηση της ηπατικής ίνωσης. Πάντως η βιοψία ήπατος έχει αρκετούς περιορισμούς, καθώς είναι επεμβατική εξέταση και δεν είναι πάντα ευπρόσδεκτη από τους ασθενείς. Επιπλέον δίνει πληροφορίες από μικρό δείγμα ηπατικού παρεγχύματος με ποικιλία στην ποιότητα του δείγματος αλλά και στην εκτίμηση του παρατηρητή. Τέτοιοι λόγοι προβάλλουν την ανάγκη για την ανάπτυξη μη επεμβατικών μέσων εκτίμησης του ηπατικού ιστού, για τη βοήθεια σε θεραπευτικές αποφάσεις και για την παρατήρηση είτε της εξέλιξης είτε της υποτροφής της ηπατικής ίνωσης. Τέτοιες μη επεμβατικές δοκιμασίες εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης έχουν αναπτυχθεί το τελευταίο χρονικό διάστημα και προσφέρουν εναλλακτικούς τρόπους εκτίμησης της ίνωσης. Παρά την αυξανόμενη χρήση τους, τέτοιου είδους τεχνικές δεν είναι δυνατό ακόμη να διαφοροποιήσουν την απλή στεάτωση από την στεατοηπατίτιδα. Στον παρόντα χρόνο, τέτοιες δοκιμασίες χρησιμοποιούνται ως εξετάσεις πρώτης γραμμής για εκτίμηση-αποκλεισμό ασθενών χωρίς προχωρημένη ηπατική ίνωση. Ένας αριθμός από τέτοιου είδους εργαλεία πρόκειται να καταγραφεί στην ανασκόπησή μας.



**Λέξεις ευρητηρίου:** Μη-επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης ίνωσης, Μη-αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος



Παραπομπή

Ν. Αλεξίου, Χ. Γιαννόπουλος, Ι. Μουζακίτης, Ε. Σκούρα, Σ. Συμπάρδη. Μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ (μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος). *Επιστημονικά Χρονικά* 2018; 23(2): 158-174

eoι: <http://eoι.citefactor.org/10.11212/exronika/2018.2.5>

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος- Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)** είναι η πιο κοινή αιτία διαταραχών της ηπατικής βιοχημείας στην πρωτοβάθμια περιθάλψη των βιομηχανοποιημένων χωρών. Συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και θεωρείται η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου[1]. Η επίπτωση της ποικίλει ανάλογα με τον πληθυσμό και την διαγνωστική προσέγγιση. Από πρόσφατα δεδομένα, το 20-30% των κατοίκων της Ευρώπης και της Μέσης Ανατολής παρουσιάζουν NAFLD [2]. Στις ΗΠΑ η επίπτωση της NAFLD εκτιμάται στο 34%[3].

Το **υπερηχογράφημα ήπατος** σε συνδυασμό με **βασικές εργαστηριακές εξετάσεις** αποτελούν μία πρώτη γραμμής αποδεκτή δοκιμασία για την ανίχνευση ασθενών με NAFLD. Από ιστολογικής άποψης, η NAFLD περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα αλλοιώσεων, από την απλή στεατώση έως την στεατοηπατίτιδα, την ίνωση και την κίρρωση[4]. Η απλή στεατώση σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ίνωση. Οι ασθενείς με Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα-Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) εκτιμώνται στο 15-20% των ασθενών με NAFLD και παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα αφενός λόγω ανάπτυξης κίρρωσης ήπατος και ηπατοκυτταρικού καρκίνου και αφετέρω λόγω αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η συνύπαρξη παραγόντων όπως οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με ακόμη βαρύτερη ηπατική νόσο. Κομβικό σημείο στη διαχείριση των ασθενών με NAFLD είναι η

διάγνωση των ασθενών με στεατοηπατίτιδα και ίνωση σε αρχικό στάδιο. Αυτό θα επέτρεπε την αναγνώριση των ασθενών που απαιτούν στενότερη επιτήρηση και ρύθμιση των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς και την ένταξη τους σε στρατηγικές νέων θεραπειών[5].

**Η βιοψία ήπατος** είναι αναμφίβολα εξέταση εκλογής για τη βεβαία διάγνωση της NASH και γενικά της εξέλιξης της ίνωσης, αν και οι περιορισμοί της είναι γνωστοί: δυνητικός κίνδυνος εσφαλμένου δείγματος, κακή συνεργασία από πλευράς ασθενούς και αιμορραγικά συμβάματα[6]. Ο συνδυασμός της υψηλής επίπτωσης της ηπατικής στεατώσης και του χαμηλού κινδύνου εξέλιξης της σε ίνωση καθιστούν τη βιοψία ήπατος ακατάλληλο εργαλείο πρώτης γραμμής.

**Μη επεμβατικές δοκιμασίες ελέγχου ηπατικής ίνωσης** έχουν αναπτυχθεί εκτεταμένα. Σε αυτή την ανασκόπηση συζητάμε την ένδειξη και τη χρήση τους σε ασθενείς με NAFLD.

## ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί μη επεμβατικοί δείκτες που χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: I) απλοί ή έμμεσοι δείκτες ορού, II) άμεσοι δείκτες ορού και III) απεικονιστικές εξετάσεις[7].

**I. Οι έμμεσοι ή δείκτες ορού κλάσης II** περιλαμβάνουν βιοχημικές εξετάσεις ρουτίνας: αμινοτρανσφεράσες, αριθμό αιμοπεταλίων και αλβουμίνη, που

συνδυάζονται με χαρακτηριστικά δυνητικά σχετιζόμενα με την ηπατική ίνωση, όπως η ηλικία και ο σακχαρώδης διαβήτης.

**II. Οι άμεσοι ή δείκτες ορού κλάσης I** ανιχνεύουν την εξέλιξη σε ηπατική ίνωση και τη μετατροπή του εξωκυττάριου στρώματος σε ινώδη ιστό. Περιλαμβάνουν προϊόντα δημιουργίας ή και αποδόμησης του κολλαγόνου. Τέτοιοι δείκτες είναι: το υαλουρονικό οξύ, οι κολλαγενάσες και οι αναστολείς τους (ιστικοί αναστολείς των μεταλλο-πρωτεϊνών-TIMP), οι προϊνώτικες κυτταροκίνες και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β (Transforming growth factor beta-TGFβ).

**IIα)** Το υαλουρονικό οξύ, μία γλυκοζαμινογλυκάνη, αποτελεί συστατικό του εξωκυττάριου στρώματος. Υψηλά επίπεδα του σε ασθενείς με ηπατοπάθεια και ειδικά στην κίρρωση έχουν σχετιστεί με διαταραχή στη λειτουργία του ενδοθηλίου των ημιτονοειδών κυττάρων (ενδοθηλιακά κύτταρα που μαζί με τα κύτταρα Kupffer επενδύουν τους τριχοειδείς κόλπους του ηπατικού παρεγχύματος) και εκφράζουν αυξημένη παραγωγή ινώδους ιστού.

**IIβ)** Η αποδόμηση του κυτταρικού στρώματος οφείλεται κυρίως στη δράση ενζύμων που είναι γνωστά ως **μεταλλοπρωτεϊνάσες στρώματος (MMPs)**. Η παρατήρηση ότι οι MMPs εκφράζονται σε ηπατική βλάβη υποδηλώνει ότι η αποδόμηση του στρώματος των ηπατοκυττάρων συμβάλλει στην παθογένεση της ηπατικής ίνωσης. Οι τρεις πιο σημαντικές MMPs είναι οι: MMP-2 (gelatinase-A), MMP-3 (stromelysin) και MMP-9 (gelatinase-B).

**IIγ)** Ο TGF-β, κυρίαρχο ερέθισμα για την παραγωγή εξωκυττάριου στρώματος από τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα.

Αν και παρουσιάζονται ως καλύτεροι από τους έμμεσους δείκτες, η ευαισθησία τους είναι χαμηλή στα αρχικά στάδια της ίνωσης και δεν είναι πάντα διαθέσιμοι στα περισσότερα εργαστήρια.

**III) Οι απεικονιστικές τεχνικές** εκτιμούν την ελαστικότητα ή και την ηπατική ακαμψία χρησιμοποιώντας μαγνητικές ή υπερηχογραφικές εξετάσεις.

**IIIα) Η ελαστογραφία (FibroScan)** είναι μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, μέσω μέτρησης της ηπατικής ελαστικότητας. Μετρά την ηπατική ελαστικότητα σε τμήμα ήπατος του οποίου ο όγκος αντιστοιχεί σε έναν κύλινδρο πλάτους 1 εκατοστού και μήκους 4 εκατοστών, που βρίσκεται μεταξύ 25 mm και 65 mm κάτω από την επιφάνεια του δέρματος (Σχήμα 1 & Σχήμα 2). Ο όγκος είναι τουλάχιστον 100 φορές μεγαλύτερος από ένα δείγμα βιοψίας και, ως εκ τούτου, πιο αντιπροσωπευτικός του ηπατικού παρεγχύματος. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε kilopascal (kPa) [8]. Η τελική τιμή αφορά την ενδιάμεση τιμή από 10 έγκυρες μετρήσεις.



Σχήμα 1. Η ελαστογραφία ήπατος



**Σχήμα 2.** Ο τρόπος λειτουργίας της ελαστογραφίας ήπατος

**IIIβ) Στο ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse - Τεχνική Διέγερσης Μέσω Ηχητικών Κυμάτων)** το σύστημα ελαστογραφίας είναι ενσωματωμένο σε συσκευή υπερήχου, επιτρέποντας στο χειριστή να συλλέξει τις μετρήσεις σε αληθινό χρόνο και να εστιάζει το υπερηχητικό κύμα αποφεύγοντας αγγεία και οστά. Η τεχνική παρουσιάζει παρόμοια ακρίβεια συγκρινόμενη με την ελαστογραφία ήπατος [9] για την ανίχνευση ίνωσης ή κίρρωσης. Η διακόμανση των μετρημένων τιμών είναι μικρότερη από ότι στην ελαστογραφία, ενώ και τα κριτήρια ποιότητας δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί.

**IIIγ) Η super sonics hearimaging (SSI-Τεχνική Υπερηχητικής Απεικόνισης) ή ShearWave Elastography (Ελαστογραφία Διατμητικής Κυματομορφής)** στηρίζεται σε μία συσκευή υπερήχου αλλά, ενώ η ARFI βασίζεται στην εκπομπή κύματος ενός σφυγμού, στη συσκευή SSI ο μετατροπέας εκπέμπει κύματα σε διαφορετικά μέτωπα, με αυξανόμενο βάθος με συχνότητα που ποικίλει από 60 μέχρι 60000 HZ. Δημιουργεί χαρτογράφηση χρωμάτων της ελαστικότητας επιτρέποντας έτσι μία ποσοτική εκτίμηση και

αντιπροσώπευση της ελαστικότητας του ηπατικού ιστού [10].

**IIIδ) Η μαγνητική ελαστογραφία (Magnetic Resonance Elastography)** συνδυάζει την ικανότητα της ελαστογραφίας να δίδει πληροφορίες για τη δομή του ηπατικού ιστού και τα πλεονεκτήματα της μαγνητικής τομογραφίας που επιτρέπει την εκτίμηση του ήπατος συνολικότερα, παρά ενός μικρού τμήματος αυτού.

Ο μοναδικός περιορισμός όλων των μη επεμβατικών δοκιμασιών εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης είναι η απουσία επίσημων οριών τιμών ανά διαφορετική νόσο, αιτιολογία ή στάδιο ίνωσης.

## ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ NASH

### 1. Ηπατικά ένζυμα

Σε ασθενείς με NAFLD αυξάνονται η AST και η ALT και αυτό είναι πιο έκδηλο για την ALT[11]. Η αύξηση δεν είναι ανάλογη της ηπατικής φλεγμονής/ίνωσης και είναι τεκμηριωμένο ότι οι ασθενείς με σημαντική ίνωση μπορεί να έχουν φυσιολογικές τρανσαμινάσες [12].

### 2. Κυτοκερατίνη 18(CK-18)

Προτείνεται η θεωρία ότι η απόπτωση των ηπατοκυττάρων παίζει σημαντικό ρόλο στην μετάβαση από την απλή στεάτωση στην στεατοηπατίτιδα [13]. Κύριο υπόστρωμα στο ήπαρ είναι η κυτοκερατίνη 18 (CK-18), ενδιάμεση νηματοειδής πρωτεΐνη. Σε μελέτη πολυεθνικού πληθυσμού 424 ασθενών, τα επίπεδα θραυσμάτων της CK-18 παρουσίασαν μία υψηλή ειδικότητα για



NAFLD και ηπατική ίνωση αλλά περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα για NASH (58%-68%) [14]. Για το λόγο αυτό η CK-18 δεν είναι επαρκής ως εργαλείο για τη διάγνωση της NASH ή της πρόωρης ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD.

### 3. PIIIPN (Procollagen type III amino-terminal peptide - Αμινοξυτελικό πεπτιδίο του προκολλαγόνου III)

Το κολλαγόνο αρχικώς συντίθεται ως μια πρόδρομη μορφή, γνωστή ως προκολλαγόνο. Ο αποχωρισμός της καρβοξυλ-αμινοομάδας από τα δύο άκρα του μορίου, μέσω δύο ενζύμων, της C-πρωτεϊνάσης και της N-πρωτεϊνάσης του προκολλαγόνου, οδηγεί στη δημιουργία των μορίων κολλαγόνου. Το αμινοξυ-τελικό πεπτιδίο του προκολλαγόνου III (PIIPN) σχετίστηκε με την εξέλιξη της ίνωσης σε μελέτη 136 ασθενών με NAFLD. Αν και η μελέτη φαίνεται πολλά υποσχόμενη απαιτούνται περισσότερες μελέτες επικύρωσης[15].

### 4. Διαγνωστικές εξετάσεις:

Η διάγνωση της NASH περιλαμβάνει τα επίπεδα της CK-18 ορού, της αδιπονεκτίνης και της ρεισοτίνης. Σε μελέτη με 101 ασθενείς φάνηκε μέτρια αξιοπιστία των κλινικών και εργαστηριακών αυτών παραμέτρων για τη διαφοροδιάγνωση της NASH από την απλή στεάτωση (ο δείκτης AUC=Area Under an ROC Curve, δηλαδή η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC - καμπύλη χαρακτηριστικού λειτουργίας δέκτη, είναι 0.85 και 0.73 αντίστοιχα)[16]. Έτσι ένα νέο μοντέλο αναπτύχθηκε, ο διαγνωστικός πίνακας της NASH που περιλαμβάνει τις εξής παραμέτρους:

σακχαρώδη διαβήτη, φύλο, BMI, τριγλυκερίδια ορού, θραύσματα της CK-18 και ολικά επίπεδα της CK-18.

Ο δείκτης **NashTest** περιλαμβάνει 13 εργαστηριακές-κλινικές παραμέτρους: ολική χολερυθρίνη, γ-GT, α-2 μακροσφαιρίνη, απολιποπρωτεΐνη A1, απτοσφαιρίνη, ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος, AST, επίπεδα γλυκόζης ορού, τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης και διαιρεί τους ασθενείς σε τρεις ομάδες: μη NASH, οριακή NASH και NASH [17]. Παρουσίασε χαμηλή ευαισθησία αλλά υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση της NASH με δείκτη AUC να κυμαίνεται μεταξύ 0.7-0.83. Απαιτείται περαιτέρω εκτίμησή του[18].

Ο δείκτης **NAFIC**, ένα απλό σύστημα που χρησιμοποιεί την Φερριτίνη-(Ferritin), την Ινσουλίνη νηστείας-(Insuline) και το Κολλαγόνο-(Collagen) τύπου IV 7s. Χρησιμοποιείται στην Ιαπωνία για την πρόγνωση της NASH σε ασθενείς με NAFLD. Εκτιμήθηκε σε διπλή τυφλή μελέτη από την Ιαπωνία με 117 και 442 ασθενείς με NAFLD και βιοψία ήπατος[19].

Ο υπολογισμός του **NAFIC** δείκτη (ανά κλινική παράμετρο) γίνεται ως εξής:

- **Ινσουλίνη νηστείας** (μU/ml) με τιμή: <10 - βαθμός 0, ≥10 - βαθμός 1

- **Φερριτίνη** (ng/ml) με τιμή: <300-βαθμός 0, ≥200 (θήλυ) ή ≥300 (άρρεν) - βαθμός 1

- **Τύπος IV κολλαγόνο 7S** (ng/ml) με τιμή: <5-βαθμός 0, ≥5 -βαθμός 2

Ο δείκτης κυμαίνεται από 0-4, με μετρημένα κατώτερα όρια τιμών, για τα επίπεδα της φερριτίνης ορού, ινσουλίνης νηστείας και επίπεδα ορού κολλαγόνου 7s. Ο δείκτης AUC κυμαίνεται μεταξύ 0.75-0.78

στην ομάδα εκτίμησης και στην ομάδα ελέγχου [20]. Ο δείκτης NAFIC παρουσιάζεται πολλά υποσχόμενος συγκριτικά με άλλους δείκτες για την ανίχνευση της NASH αλλά απαιτεί περαιτέρω εκτίμηση.

### 5. Απεικονιστικές εξετάσεις

Σε μελέτη με 58 ασθενείς η μαγνητική ελαστογραφία (MRE), παρουσίασε υψηλή ευκρίνεια για την διάκριση ασθενών με NASH από εκείνους με απλή στεάτωση με ευαισθησία 94% και ειδικότητα 73% [21]. Απαιτείται περαιτέρω εκτίμηση λαμβάνοντας υπόψη ότι η MRE είναι εξέταση υψηλού κόστους και όχι πάντα διαθέσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη.

## ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

### 1. Λόγος AST/ALT

Είναι 0.8 κατά προσέγγιση, υπό φυσιολογικές συνθήκες. Προτείνεται ότι μια αναλογία μεγαλύτερη του 1 ίσως είναι ενδεικτική κίρρωσης [22], αλλά η κλινική χρησιμότητα της συγκεκριμένης αναλογίας για τη διάγνωση της κίρρωσης παραμένει αβέβαιη

Η αναλογία AST/ALT έχει δοκιμαστεί σε ομάδες ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C [23] αλλά και σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ καθώς οι ασθενείς με αλκοολική στεατοηπατίτιδα θα πρέπει να αποκλείονται καθώς δίνουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα [24].

### 2. Φερριτίνη

Αποτελεί δείκτη των αποθηκών σιδήρου στο ήπαρ αλλά ταυτόχρονα

θεωρείται και πρωτεΐνη οξειας φάσης. Μπορεί να αυξάνεται και στις δύο περιπτώσεις, δηλαδή σε αυξημένη εναπόθεση σιδήρου αλλά και σε συστηματικές φλεγμονώδεις νόσους [25]. Αυξημένα επίπεδα φερριτίνης ανευρίσκονται στο 30% ασθενών με NAFLD και αυτή μπορεί να είναι η μόνη θετική εργαστηριακή παράμετρος. Δεν έχει διευκρινιστεί εάν τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης, στη NAFLD, αποτελούν έκφραση ηπατικής φλεγμονής μάλλον επαγομένη από την αντίσταση στην ινσουλίνη ή εκφράζουν αληθή υπερφόρτωση με σίδηρο [26]. Οι έχοντες NAFLD ασθενείς συχνά παρουσιάζουν ήπια έως ενδιάμεση ηπατική εναπόθεση σιδήρου, ενώ υποδεικνύεται και αντίσταση στην ινσουλίνη [27]. Η φερριτίνη έχει προταθεί ως δείκτης για την NASH και για την ηπατική ίνωση [28]. Σε μελέτη με 1201 ασθενείς με NAFLD, τεκμηριωμένη με βιοψία ήπατος, τα επίπεδα φερριτίνης ήταν ανεβασμένα σε προχωρημένο στάδιο στεατώσεως και εικόνα λοβώδους φλεγμονής. Παρά ταύτα η δυνατότητα ανίχνευσης ίνωσης ήταν κατώτερη του αναμενόμενου (δείκτης AUC:0.6,0.57 και 0.55 για ανίχνευση ίνωσης, σοβαρής ίνωσης και προχωρημένης κίρρωσης, αντιστοίχως) [29]. Η φερριτίνη δεν μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο δείκτη για την NASH ή την ίνωση από μόνη της. Μπορεί όμως να ενσωματωθεί σε πακέτο εξετάσεων εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης.

### 3. Δείκτης APRI

Ορίζεται ως εξής:  $APRI = (AST \text{ elevation} / \text{platelet count}) \times 100$ ,

όπου η ανύψωση της AST ορίζεται ως ο λόγος AST/ανώτερη φυσιολογική τιμή (ULN) για την AST και η μέτρηση των αιμοπεταλίων εκφράζεται σε αιμοπετάλια/mm<sup>3</sup> ÷ 1000. Για

παράδειγμα ασθενής με επίπεδα AST 90 iu/L σε εργαστήριο με τιμές αναφοράς ULN=45 iu/L και αριθμό αιμοπεταλίων 120,000/mm<sup>3</sup> θα έχει δείκτη APRI:  $(2/120) \times 100 = 1.67$ .

Αυτό το προγνωστικό μοντέλο αποτελείται από αντικειμενικές και εύκολα διαθέσιμες εργαστηριακές μεταβλητές. Ο δείκτης APRI έχει προταθεί ως απλός δείκτης για την σταδιοποίηση της ίνωσης σε πολλά ηπατικά νοσήματα και πρώτα στην χρόνια ηπατίτιδα C. Σχεδιάστηκε για να ταυτοποιεί την σημαντική ηπατική ίνωση (METAVIR  $\geq$  F2) [30]. Ποικιλία χαρακτηριστικών έχουν ανακοινωθεί (ευαισθησία 37-80%, ειδικότητα 30-100%, θετική προγνωστική αξία 57-100% και αρνητική προγνωστική αξία από 45-98%) εξαρτώμενα από το ύψος των επιλεγόμενων ορίων και από εάν η εξέταση χρησιμοποιούνταν για την πρόβλεψη σοβαρής ίνωσης ή κίρρωσης [31]. Μεταανάλυση 40 μελετών έδωσε τα εξής συμπεράσματα [32]:

- Δείκτης APRI τάξης 0.7 σχετίζεται με ευαισθησία 77% και ειδικότητα 72% για ανίχνευση σημαντικής ίνωσης.
- Δείκτης APRI τάξης 1 σχετίζεται με ευαισθησία 76% και ειδικότητα 72% για ανίχνευση κίρρωσης.

Για τους ανωτέρω λόγους ο δείκτης APRI φαίνεται περισσότερο χρήσιμος για τον έλεγχο/αποκλεισμό σημαντικής ίνωσης.

#### 4. Δείκτης BARD

Ένα άλλο απλό σύστημα που περιλαμβάνει το δείκτη μάζας σώματος (BMI), το λόγο-Ratio AST/ALT και το σακχαρώδη διαβήτη (Diabetes Mellitus) και σχεδιάστηκε για την ανίχνευση σημαντικής ίνωσης

(δείκτης Brunt  $\geq$ F3 κατά Metavir - Το σύστημα Brunt αφορά μορφοποίηση για ταξινόμηση ιστολογίας ήπατος) [33]. Υπολογίζεται ως εξής:

Δείκτης BARD:

- (α) BMI > 28 = 1 βαθμός,
- (β) Λόγος AST/ALT  $\geq$  0.8 = 2 βαθμοί,
- (γ) Διαβήτης = 1 βαθμός

(Τα όρια του δείκτη: 0-4).

- Δείκτης BARD < 2 βαθμών παρουσιάζει ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία για προχωρημένη ηπατική ίνωση επί εδάφους NAFLD (97%).

- Δείκτης BARD της τάξης 2-4 βαθμών σχετίζεται με στάδιο ίνωσης F3-F4 κατά Metavir [34].

Βασικός περιορισμός το υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικού αποτελέσματος, που αποδίδεται στην υπερεκτίμηση του BMI και στην παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη. Με κατώτερο όριο  $\geq$  2 η ευαισθησία στην ανίχνευση προχωρημένης ίνωσης κυμαινόταν μεταξύ 86.8-100% και η ειδικότητα από 32,5-34,7% [35]. Ένα εξελιγμένο μοντέλο του δείκτη BARD παρουσιάστηκε με την προσθήκη του INR. Δοκιμάστηκε σε μικρή μελέτη 107 ασθενών, με αποτέλεσμα την βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας (δείκτης AUC 0.88/ 0.8).

#### 5. Δείκτης NAFLD Fibrosis-(NFS)

Πρόκειται για μη επεμβατικό υπολογιστικό σύστημα που βασίζεται σε εργαστηριακές παραμέτρους που βοηθά στην εκτίμηση βαθμού ηπατικής ίνωσης. Ο δείκτης μελετήθηκε μόνο για την NAFLD.

Περιλαμβάνει την ηλικία, υπεργλυκαιμία, BMI, αριθμό PLT, αλβουμίνη, λόγο AST/ALT και έχει διπλά όρια ενδεικτικών τιμών [36]. Υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{NFS} = -1.675 + 0.037 \times \text{ηλικία (έτη)} + 0.094 \text{ BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{δοκιμασία ανοχής γλυκόζης/ διαβήτη (NAI = 1, OXI = 0)} + 0.99 \text{ AST/ALT λόγος} - 0.013 \times \text{αιμοπετάλια (} \times 10^9/\text{l)} - 0.66 \times \text{αλβουμίνη (g/dl)}.$$

Η εκτίμηση του βαθμού σοβαρότητας της ηπατικής ίνωσης από τον NAFLD score μπορεί να προβλέψει όλα τα αίτια θνητότητας, καρδιακών επιπλοκών με ή χωρίς ηπατικές επιπλοκές σε ασθενείς με NAFLD [37]. Σχεδιάστηκε και εκτιμήθηκε σε πληθυσμό 733 ασθενών με NAFLD (δείκτης Brunt  $\geq$  F3. Το σύστημα Brunt αφορά μορφοποίηση για ταξινόμηση ιστολογίας ήπατος σε ασθενείς με NAFLD). Χρησιμοποιεί διπλά cut-offs, δηλαδή μεταχειρίζεται δύο εκδοχές ορίων τιμών, μία με υψηλότερα και μία με χαμηλότερα όρια τιμών. Το AUC για σημαντική ίνωση είναι 0,88 και 0,82 με ευαισθησία 81% και 77% και ειδικότητα 77% και 71% με βάση τα χαμηλότερα όρια τιμών με ευαισθησία 51% και 43% και ειδικότητα 98% και 96% με βάση τα υψηλότερα όρια τιμών. Ο δείκτης χρησιμοποιείται για διαχωρισμό ασθενών με NAFLD σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περιθαλψης, καθώς με ακρίβεια διαγιγνώσκει ασθενείς χωρίς σημαντική ίνωση.

## 6. Δείκτης FIB-4

Ο δείκτης αυτός συνδυάζει βιοχημικές παραμέτρους (αριθμό αιμοπεταλίων, ALT και AST) και την ηλικία. Υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως μη-επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με HIV-HCV συλλοίμωξη και ακολούθως εκτιμήθηκε ξεχωριστά σε ασθενείς με HCV λοίμωξη [38].

Σύμφωνα με μελέτες [39], τιμή του δείκτη μικρότερη του 1.45 φαίνεται να παρουσιάζει αρνητική προγνωστική αξία που αγγίζει το 90%. Αντίθετα τιμή > 3.25 συνδέεται με ειδικότητα της τάξης του 97% και θετική προγνωστική αξία για προχωρημένη ίνωση 65%. Ο δείκτης FIB-4 παρουσίασε μεγαλύτερη ακρίβεια στη διάγνωση προχωρημένης ηπατικής ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD συγκρινόμενος με άλλες μη επεμβατικές μεθόδους (δείκτης AUC 0.88).

Οι δύο δείκτες NAFLD fibrosis-score και FIB-4 μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πρωτοβάθμια περίθαλψη ως δείκτες ταξινόμησης, προκειμένου να εκτιμήσουμε ποιοι ασθενείς δεν έχουν προχωρημένη ίνωση, οπότε αντιμετωπίζονται σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης [40].

## 7. Hepa-score

Δείκτης που περιλαμβάνει το συνδυασμό χολερυθρίνης, γ-GT, υαλουρονικού οξέος, άλφα-2 μακροσφαιρίνης, ηλικίας και φύλου [41]. Ο δείκτης αυτός δοκιμάστηκε σε πληθυσμό 242 ασθενών με NAFLD και συγκρινόμενος με άλλους ορολογικούς βιοδείκτες και συμπλέγματα δεικτών επέδειξε διαγνωστική



ακρίβεια για την σταδιοποίηση της ίνωσης (ευαισθησία και ειδικότητα 0.73, 50.5% και 88.3% για στάδιο ίνωσης  $\geq F2$ , 0.81, 75.5% και 84.1% για ίνωση  $\geq F3$ , και 0.9, 87% και 89% για κίρρωση). Φάνηκε ότι η αξιοπιστία του δείκτη αυτού επηρεάζεται από την επίδραση της νηστείας στα επίπεδα του υαλουρονικού οξέος [42].

### 8. Δοκιμασία ELF (Enhanced Liver Fibrosis - Εξελιγμένος Δείκτης Ηπατικής Ίνωσης)

Πρόκειται για αλγόριθμο που περιλαμβάνει το υαλουρονικό οξύ (HA), το αμινοξυ-τελικό προπεπτιδίο του προκολλαγόνου III (PIIINP), ιστικό αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης 1 (TIMP-1). Σε μελέτη 196 ασθενών με NAFLD/NASH για εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης, η ELF παρουσίασε καλή αποτελεσματικότητα για τον διαχωρισμό της σοβαρής ηπατικής ίνωσης (στάδια 3-4) με δείκτη AUC 0.9, αλλά χαμηλότερους δείκτες AUC για την ενδιάμεση ίνωση ή για την απουσία ίνωσης (0.82- 0.76) [43].

### 9. FibroTest και Fibro Meter

Ίδιοι δείκτες αλλά με διαφορετικά ονόματα στην Ευρώπη και στην Αμερική. Περιλαμβάνουν την εκτίμηση των άλφα 2 μακροσφαιρίνης, άλφα 2 σφαιρίνης (απτοσφαιρίνη), γ-σφαιρίνης, απολιποπρωτεΐνης A1, της γ-γλουτάμυλο-τρανσφεράσης και της ολικής χολερυθρίνης.

Αποτελέσματα από κάθε δοκιμασία συνδυάζονται για τον καθορισμό της ηπατικής ίνωσης ως ήπιας (στάδιο Metavir F0/F1), σοβαρής (F2 ή και παραπάνω) ή ενδιάμεσης με ποσοστά ευαισθησίας της τάξης 75% και 75%, αντίστοιχα, για την ανίχνευση της ηπατικής ίνωσης [44].

Παρακάτω περιγράφουμε αναλυτικά τα στάδια ηπατικής ίνωσης και ενεργότητας κατά METAVIR:

### Activity score (A-Δείκτης ενεργότητας) Fibrosis score (F-Δείκτης ίνωσης)

A0=χωρίς ενεργότητα

F0= χωρίς ίνωση

A1= ήπια ενεργότητα

F1= πολυαία ίνωση χωρίς διαφραγμάτια

A2=ενδιάμεση ενεργότητα

F2= πολυαία ίνωση με λίγα διαφραγμάτια

A3= σοβαρή ενεργότητα

F3=πολυάριθμα διαφραγμάτια χωρίς κίρρωση

F4= κίρρωση

Ο δείκτης FibroTest έχει επίσης δοκιμαστεί σε συνδυασμό με την ελαστογραφία (FibroScan). Σε μελέτη 183 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C ο συνδυασμός των δύο εξετάσεων ανέδειξαν ROC 0.88 για στάδιο  $F > 2$ , 0.95 για  $F > 3$  και 0.95 για  $F > 4$ . Όταν τα αποτελέσματα των FibroScan και FibroTest συμφωνούσαν μεταξύ τους, η βιοψία ήπατος τις επιβεβαίωνε στο 84% των περιπτώσεων ασθενών με ίνωση  $F > 2$ , στο 95% για τιμές  $F > 3$  και στο 94% των ασθενών με  $F = 4$ . Έτσι λοιπόν φαίνεται πολύ πιθανό ότι με τον συνδυασμό των ορολογικών δεικτών και της ελαστογραφίας αυξάνονται τα ποσοστά ανίχνευσης της ηπατικής ίνωσης [45].

### 10. Απλοί δείκτες έναντι συμπλεγμάτων δεικτών

Σε πολυκεντρική μελέτη με 242 ασθενείς, συμπλέγματα μοντέλων (Hepascore, FibroTest και FIB-4)

συγκρίθηκαν με απλούς δείκτες (APRI, BARD).

- Για την πρόγνωση της σημαντικής ίνωσης ( $\geq F2$ ), όλοι οι δείκτες παρουσίασαν μέτρια ακρίβεια (AUC 0.71-0.74) με το δείκτη BARD να είναι οριακά ακριβής (AUC 0.61), ενώ το Hepascore και ο FIB-4 είχαν υψηλότερη ειδικότητα (88.3% και 87.5%).

- Για την εκτίμηση της προχωρημένης ηπατικής ίνωσης ( $\geq F3$ ), όλοι οι δείκτες παρουσίασαν ειδικότητα  $>80\%$ , το Hepascore παρουσίασε υψηλότερη ευαισθησία (75,5%), ενώ όλα τα μοντέλα (ιδίως FIB-4 και Hepascore) είχαν καλή ακρίβεια (AUC 0.8-0.86) [46].

- Για την πρόγνωση της κίρρωσης το Hepascore παρείχε την υψηλότερη ευαισθησία (87%). Όλα τα μοντέλα είχαν αποδεκτή ειδικότητα ( $>0,8$ ), εκτός από τον δείκτη APRI. Τα συμπλέγματα δεικτών είχαν την καλύτερη ακρίβεια (AUC για το Hepascore 0.94, FIB-4/FibroTest 0.86) [47].

Μετα-ανάλυση ανακοίνωσε, ότι τα FibroTest, ELF και NAFLD fibrosis score είχαν σημαντικά καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια συγκριτικά με το δείκτη BARD και το APRI [48].

## 11. Απεικονιστικές τεχνικές για την διάγνωση της ίνωσης

Ο υπέρηχος, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική για τον απεικονιστικό έλεγχο του ήπατος. Μπορούν να ανιχνεύσουν την προχωρημένη κίρρωση με σημεία πυλαίας υπέρτασης (σπληνομεγαλία, διεύρυνση πυλαίας φλέβας,

ανίχνευση παράπλευρης κυκλοφορίας) αλλά όχι την ίνωση στα αρχικά της στάδια [49].

**Η διάμεση ελαστογραφία** είναι η καλύτερα μελετημένη τεχνική ελαστογραφίας για την εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης στη NAFLD. Πρόκειται για μια εξέταση που διαχωρίζει με ακρίβεια ασθενείς χωρίς στοιχεία ίνωσης από εκείνους με προχωρημένη ίνωση/κίρρωση στον πληθυσμό των ασθενών με NAFLD [50].

Η εξέταση έχει όμως περιορισμούς: Δίνει ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε οξεία ηπατίτιδα, εξωηπατική χολόσταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική αμυλοείδωση και σε πρόσφατη λήψη τροφής [51].

Χρησιμοποιώντας την συμβατική M κεφαλή, οι μετρήσεις ηπατικής ακαμψίας δεν ερμηνεύονται στο 19% των περιπτώσεων και αυτό οφείλεται στην αυξημένη περιμετρο μέσης λόγω αυξημένου BMI [52]. Μία νέα XL κεφαλή, ειδικά για παχύσαρκους ασθενείς, παράγει μικρότερου πλάτους κύματα διάτμησης και έχει παρόμοια συνολικά διαγνωστική ακρίβεια συγκρινόμενη με την κεφαλή M, με δείκτη AUC 0.8-0.83 για ίνωση  $\geq F2$ , 0.85-0.87 για  $\geq F3$ , και 0.89-0.91 για κίρρωση αντιστοίχως. Όταν χρησιμοποιούμε αρχικά την M κεφαλή σε όλους τους ασθενείς και την κεφαλή XL σε εκείνους που αποτυγχάνουν οι μετρήσεις τους με την κεφαλή M, το 78-84% ασθενών θα παρουσιάσουν αξιόπιστες μετρήσεις ηπατικής ίνωσης [53].

Σε μελέτη όπου η ηπατική ακαμψία μετρήθηκε με Fibroscan, ARFI και SSI και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με ιστολογικά δεδομένα, η σύγκριση κατά ζεύγη των τιμών AUCs μεταξύ των SSI, Fibroscan και ARFI

δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές στη διάγνωση ήπιας ίνωσης ( $\geq F1$ ) ή κίρρωσης (F4). Η SS παρουσίασε μεγαλύτερη ακρίβεια στην διάγνωση σημαντικής ίνωσης ( $\geq F2$ ) συγκρινόμενη με την ARFI και για τη διάγνωση σοβαρής ίνωσης ( $\geq F3$ ) συγκριτικά με το Fibroscan.

**Η ελαστογραφία πραγματικού χρόνου [Real-time(RT) elastography]**, ενδιαφέρουσα τεχνική, όπως φάνηκε από μελέτη με 181 ασθενείς, με διαγνωστική ακρίβεια 0.83-0.96, εξαρτώμενη από το επίπεδο ηπατικής ίνωσης.

**Η μαγνητική ελαστογραφία (MRE)**, σε ανάλυση με 142 ασθενείς, παρουσίασε καλή ακρίβεια για την διάγνωση της προχωρημένης ίνωσης (AUC 0.95), υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (0.85 και 0.93, με ένα κατώτερο όριο 4.15 kPa) [54]. Αυτά είναι τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα όσον αφορά μία μη-επεμβατική τεχνική προς το παρόν.

#### ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΩΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι γενετικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη και εξέλιξη της NASH. Πολυμορφισμοί γονιδίων προκαλούν οξειδωτική βλάβη, αλληλουχία φλεγμονής και έναυσμα της ίνωσης.

**α.** Ο πρώτος τέτοιος πολυμορφισμός είναι μία **παραλλαγή της patatin-like φωσφολυπάσης-3 (PNPLA3)** (γνωστή ως **αδιπονουτρίνη**), προερχόμενη από υποκατάσταση ισολευκίνης από μεθειονίνη στο υπόλειμμα 148 (μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός ή SNP).

Ο φαινότυπος GG της PNPLA3 σε ασθενείς με NAFLD έχει συσχετιστεί με περισσότερο σοβαρή στεατώση, παρουσία NASH και ίνωσης [55]. Επιπλέον φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης και με μεταγενέστερα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι φορείς του PNPLA3 rs738409 υπολειπόμενου (G) αλληλίου παρουσιάζουν επίσης αυξημένη πιθανότητα για την ανάπτυξη NAFLD-σχετιζόμενου ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ), ειδικά του πτωχά διαφοροποιημένου τύπου [56].

**β.** Ένας άλλος μονο-νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός είναι η **υποκατάσταση γλουταμινικού από λυσίνη στο υπόλειμμα 167, στην TM6SF2 αλληλουχία**. Το T αλληλίο του γονιδίου αυτού σχετίζεται με την ανάπτυξη NAFLD, την εξέλιξη προς την ίνωση και κίρρωση του ήπατος αλλά και με τη μεταβολή στο μεταβολισμό της χοληστερόλης [57].

Περαιτέρω δυνητικοί γενετικοί καθοριστικοί παράγοντες αξιολογούνται και μπορεί στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν ως μη επεμβατικοί προγνωστικοί δείκτες.

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διάφορες, μη επεμβατικές στρατηγικές έχουν προταθεί εναλλακτικά στη βιοψία ήπατος, με διάφορα επίπεδα διαγνωστικής ακρίβειας. Αν και η ακριβής διάγνωση της NASH δεν είναι ακόμη εφικτή με τα διαθέσιμα μη επεμβατικά εργαλεία, αρκετές βαθμολογίες μπορούν να διαγνώσουν την σοβαρή ίνωση ( $\geq F3$ ).

Συνδυασμοί όπως το FIB-4 και το NAFLD fibrosis-score, εύκολα υπολογίσιμοι,

με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για την προχωρημένη ίνωση, έχουν εκτιμηθεί με καλά κλινικά αποτελέσματα. Θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως εξετάσεις πρώτης γραμμής για αποκλεισμό των ασθενών με χαμηλή ίνωση και έτσι να αποφεύγονται εξετάσεις δευτέρου επιπέδου σε σημαντικό αριθμό ασθενών.

Περισσότερο εξειδικευμένες εξετάσεις όπως το Fibroscan, το Hepa-score, ο δείκτης

Fibro-Meter, το Fibro-Test και η ELF θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δεύτερη γραμμή εξετάσεων, αν και μια τέτοια διαδοχική διαγνωστική προσέγγιση απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση. Η ανάπτυξη και αξιολόγηση τέτοιων μη επεμβατικών λογαρίθμων θα περιορίσει σημαντικά την ανάγκη για βιοψίες ήπατος στο κοντινό μέλλον.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E. A. Tsochatzis, S. Manolakopoulos, G. V. Papatheodoridis, and A. J. Archimandritis, "Insulin resistance and metabolic syndrome in chronic liver diseases: old entities with new implications," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 44, no. 1, pp. 6-14, 2009.
2. N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, et al., "The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology," *Gastroenterology*, vol. 142, no. 7, pp. 1592-1609, 2012.
3. V. Ratzia, S. Bellentani, H. Cortez-Pintoc, C. Dayd, and G. Marchesinie, "A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference," *Journal of Hepatology*, vol. 53, no. 2, pp. 372-384, 2010.
4. R. Vuppalanchi and N. Chalasani, "Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management," *Hepatology*, vol. 49, no. 1, pp. 306-317, 2009.
5. V. Papastergiou, E. Tsochatzis, and A. K. Burroughs, "Non-invasive assessment of liver fibrosis," *Annals of Gastroenterology*, vol. 25, no. 3, pp. 218-231, 2012.
6. V. Ratzia, F. Charlotte, A. Heurtier et al., "Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease," *Gastroenterology*, vol. 128, no. 7, pp. 1898-1906, 2005.
7. L.A. Adams, "Biomarkers of liver fibrosis," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 26, no. 5, pp. 802-809, 2011.
8. E.A. Tsochatzis, K. S. Gurusamy, S. Ntaoula, E. Cholongitas, B. R. Davidson, and A. K. Burroughs, "Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy," *Journal of Hepatology*, vol. 54, no. 4, pp. 650-659, 2011.
9. M. Yoneda, K. Suzuki, S. Kato et al., "Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography," *Radiology*, vol. 256, no. 2, pp. 640-647, 2010.



10. G. Ferraioli, C. Tinelli, M. Zicchetti et al., "Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity," *European Journal of Radiology*, vol. 81, no. 11, pp. 3102-3106, 2012.
11. P. Mofrad, M. J. Contos, M. Haque et al., "Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values," *Hepatology*, vol. 37, no. 6, pp. 1286-1292, 2003.
12. D. M. Torres and S. A. Harrison, "NAFLD: predictive value of ALT levels for NASH and advanced fibrosis," *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatolog*, vol. 10, no. 9, pp. 510-511, 2013
13. A. E. Feldstein, A. Wieckowska, A. R. Lopez, Y.-C. Liu, N. N. Zein, and A. J. McCullough, "Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study," *Hepatology*, vol. 50, no. 4, pp. 1072-1078, 2009.
14. K. Cusi, Z. Chang, S. Harrison et al., "Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease," *Journal of Hepatology*, vol. 60, no. 1, pp. 167-174, 2014.
15. S. Tanwar, P. M. Trembling, I. N. Guha et al., "Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease," *Hepatology*, vol. 57, no. 1, pp. 103-111, 2013.
16. T. Poynard, V. Ratziu, F. Charlotte et al., "Diagnostic value of biochemical markers (Nash Test) for the prediction of non alcoholosteato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease," *BMC Gastroenterology*, vol. 6, article 34, 2006.
17. V. Ratziu, P. Giral, M. Munteanu et al., "Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 25, no. 2, pp. 207-218, 2007.
18. G. Lassailly, R. Caiazzo, A. Hollebecque et al., "Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity," *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 23, no. 6, pp. 499-506, 2011.
19. Y. Sumida, M. Yoneda, H. Hyogo et al., "A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease," *Journal of Gastroenterology*, vol. 46, no. 2, pp. 257-268, 2011.
20. Sumida Y1, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanou T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). *J Gastroenterol*. 2011 Feb;46(2):257-68. doi: 10.1007/s00535-010-0305-6. Epub 2010 Sep 1
21. J. Chen, J. A. Talwalkar, M. Yin, K. J. Glaser, S. O. Sanderson, and R. L. Ehman, "Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography," *Radiology*, vol. 259, no. 3, pp. 749-756, 2011.
22. Patterns of plasma aspartate and alanine aminotransferase levels with and without liver disease Sanjiv Chopra, MD Section Editor , Keith D Lindor, MD Deputy Editor ,Anne C Travis, MD, MSc, FACG .

Disclosures . All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Oct 2013. | This topic last updated: Jan 11, 2013.

23. S. G. Sheth, S. L. Flamm, F. D. Gordon, and S. Chopra, "AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 93, no. 1, pp. 44-48, 1998.

24. D. Sorbi, J. Boynton, and K. D. Lindor, "The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 94, no. 4, pp. 1018-1022, 1999.

25. E. Corradini and A. Pietrangelo, "Iron and steatohepatitis," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 27, supplement 2, pp. 42-46, 2012.

26. P. Trombini and A. Piperno, "Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: elective attractions and dangerous liaisons," *Journal of Hepatology*, vol. 46, no. 4, pp. 549-552, 2007.

27. L. Valenti, A. L. Fracanzani, E. Bugianesi et al., "HFE Genotype, Parenchymal Iron Accumulation, and Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease," *Gastroenterology*, vol. 138, no. 3, pp. 905-912, 2010.

28. K. V. Kowdley, P. Belt, L. A. Wilson et al., "Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease," *Hepatology*, vol. 55, no. 1, pp. 77-85, 2012.

29. M. Yoneda, E. Thomas, Y. Sumida et al., "Clinical usage of serum ferritin to assess liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: proceed with caution," *Hepatology Research*, vol. 44, no. 14, pp. E499-E502, 2014.

30. Y. Yilmaz, O. Yonal, R. Kurt, M. Bayrak, B. Aktas, and O. Ozdogan, "Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease," *Hepatitis Monthly*, vol. 11, no. 2, pp. 103-107, 2011.

31. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007; 46:912.

32. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53:726.

33. S. A. Harrison, D. Oliver, H. L. Arnold, S. Gogia, and B. A. Neuschwander-Tetri, "Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease," *Gut*, vol. 57, no. 10, pp. 1441-1447, 2008.

34. Raszeja-Wyszomirska J, Szymanik B, Lawniczak M, Kaor M, Chwist A, Milkiewicz P et al. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *BMC Gastroenterol*. 2010 Jun 28;10:67

35. T. H. Lee, S. H. Han, J. D. Yang, D. Kim, and M. Ahmed, "Prediction of advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an enhanced model of BARD score," *Gut and Liver*, vol. 7, no. 3, pp. 323–328, 2013.
36. P. Angulo, J. M. Hui, G. Marchesini et al., "The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD," *Hepatology*, vol. 45, no. 4, pp. 846–854, 2007.
37. Merat S1, Khadem-Sameni F, Nouraiie M, Derakhshan MH, Tavangar SM, Mossaffa S, Malekzadeh R, Sotoudeh M.
38. R. K. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck et al., "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection," *Hepatology*, vol. 43, no. 6, pp. 1317–1325, 2006.
39. FIB-4: an Inexpensive and Accurate Marker of Fibrosis in HCV Infection. Comparison with Liver Biopsy and FibroTest Anai's Vallet-Pichard,1,2,3 Vincent Mallet,1,2,3 Bertrand Nalpas,1,2,3 Virginie Verkarre,4 Antoine Nalpas,3 Valerie Dhalluin-Venier, ` 1,3 Hel` ene Fontaine, ` 1,2,3 and Stanislas Pol1,2,3. *HEPATOLOGY*, Vol. 46, No. 1, 2007
40. A. G. Shah, A. Lydecker, K. Murray, B. N. Tetri, M. J. Contos, and A. J. Sanyal, "Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, no. 10, pp. 1104–1112, 2009.
41. J. Guéchet, E. Lasnier, N. Sturm, A. Paris, and J.-P. Zarski, "Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort," *ClinicaChimicaActa*, vol. 411, no. 1-2, pp. 86–91, 2010.
42. E. Rossi, L. A. Adams, H. L. Ching, M. Bulsara, G. C. MacQuillan, and G. P. Jeffrey, "High biological variation of serum hyaluronic acid and hepascore, a biochemical marker model for the prediction of liver fibrosis," *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 51, no. 5, pp. 1107–1114, 2013.
43. I. N. Guha, J. Parkes, P. Roderick et al., "Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European liver fibrosis panel and exploring simple markers," *Hepatology*, vol. 47, no. 2, pp. 455–460, 2008.
44. J. Parkes, I. N. Guha, P. Roderick et al., "Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C," *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 18, no. 1, pp. 23–31, 2011.
45. T. Poynard, R. Morra, P. Halfon et al., "Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease," *BMC Gastroenterology*, vol. 7, article 40, 2007.
46. V. Ratziu, J. Massard, F. Charlotte et al., "Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease," *BMC Gastroenterology*, vol. 6, article 6, 2006.
47. D. Festi, R. Schiumerini, L. Marzi et al., "Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease – availability and accuracy of non-invasive methods," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 37, no. 4, pp. 392–400, 2013.

48. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 46:775.
49. P. Calès, F. Lainé, J. Boursier et al., "Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD," *Journal of Hepatology*, vol. 50, no. 1, pp. 165-173, 2009.
50. J. K. Dyson, S. McPherson, and Q. M. Anstee, "Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification," *Journal of Clinical Pathology*, vol. 66, no. 12, pp. 1033-1045, 2013.
51. V. W.-S. Wong, J. Vergniol, G. L.-H. Wong et al., "Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease," *Hepatology*, vol. 51, no. 2, pp. 454-462, 2010.
52. G. L. Wong, "Update of liver fibrosis and steatosis with transient elastography (Fibroscan)," *Gastroenterology Report*, vol. 1, no. 1, pp. 19-26, 2013.
53. W. Kemp and S. Roberts, "Feasibility and performance of the FibroScan XL probe," *Hepatology*, vol. 55, no. 4, pp. 1308-1309, 2012.
54. D. Kim, W. R. Kim, J. A. Talwalkar, H. J. Kim, and R. L. Ehman, "Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography," *Radiology*, vol. 268, no. 2, pp. 411-419, 2013.
55. L. Valenti, A. Al-Serri, A. K. Daly et al., "Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease," *Hepatology*, vol. 51, no. 4, pp. 1209-1217, 2010.
56. Y.-L. Liu, G. L. Patman, J. B. S. Leathart et al., "Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma," *Journal of Hepatology*, vol. 61, no. 1, pp. 75-81, 2014.
57. Y. L. Liu, H. L. Reeves, A. D. Burt, et al., "TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease," *Nature Communications*, vol. 5, article 4309, 2014



## *Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)*

**N. Alexiou, C. Giannopoulos, I. Mouzakis, I. Skoura, Styliani Sympardi**

<sup>1</sup>First Department of Internal Medicine and <sup>2</sup>Liver Unit, "Thrasio" General Hospital, Athens, Greece

### ABSTRACT

The prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is 20–25% in the general population and is associated with metabolic risk factors, such as obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Histologically, NAFLD ranges from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and cirrhosis. As NASH develops in only 10–15% of patients with NAFLD, a biopsy in all NAFLD cases is not recommended. As a result, histopathological examination of a liver biopsy specimen is currently the gold-standard for staging of liver disease. However, a liver biopsy has many limitations. Because it is invasive, it is usually not welcomed by patients. In addition, it can only sample a small portion of the liver and is thereby susceptible to sampling variation and inter- and intra-observer variability. These issues provided the rationale for the development of noninvasive means to estimate the amount of hepatic scar tissue to aid in treatment decisions and monitor either progression or resolution of fibrosis. Noninvasive fibrosis tests have been extensively developed and offer alternatives for staging fibrosis. Despite their increasing use, such tests cannot adequately differentiate simple steatosis from NASH. At present, such tests can be used as first line screening to rule out patients without advanced fibrosis. A number of tools are currently available or in development for the noninvasive assessment of hepatic fibrosis, which will be reviewed here.



**Keywords:** Noninvasive assessment of hepatic fibrosis, Nonalcoholic fatty liver disease



Citation

**N. Alexiou, C. Giannopoulos, I. Mouzakis, I. Skoura, Styliani Sympardi. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Scientific Chronicles 2018; 23(2): 158-174**

**DOI:** <http://eoi.citefactor.org/10.11212/exronika/2018.2.5>

Συγγραφέας επικοινωνίας: Νικόλαος Αλεξίου, E-mail: [Nicktavros@yahoo.gr](mailto:Nicktavros@yahoo.gr)