



Η σημασία της ελαστογραφίας ήπατος στη διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος. Είναι το CAP αρκετό;

Βασιλείου Δ. ¹, Μιχαηλίδης Θ. ¹, Παπαδοπούλου Ε. ¹, Γιγή Ε. ¹
1 Ηπατολογικό Ιατρείο Β' Παθολογικής Κλινικής, ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD) χαρακτηρίζεται τη σύγχρονη εποχή ως η πιο συχνή ηπατοπάθεια με επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό 25-30%. Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της NAFLD είναι η ηπατική βιοψία, όμως επειδή είναι μια επεμβατική μέθοδος που συνοδεύεται από επιπλοκές έχει γίνει προσπάθεια να αναπτυχθούν νέες μη επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι όπως η ελαστογραφία ήπατος. Η παρούσα εργασία έχει στόχο να αποσαφηνίσει αν η ελαστογραφία ήπατος είναι μια αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της NAFLD. Σε αυτό το πλαίσιο διεξήχθη μια μελέτη χρονικής στιγμής στο Ηπατολογικό Ιατρείο του ΓΝΘ Ιπποκράτειο όπου συμμετείχαν 81 ασθενείς με διαφορετικά ηπατολογικά νοσήματα, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ελαστογραφία ήπατος, υπερηχογράφημα άνω κοιλίας και εργαστηριακές εξετάσεις αίματος. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς του δείγματος είχαν μέση τιμή CAP 254 dB/m, η οποία αντιστοιχεί σε στεάτωση σταδίου S1, όμως το 18,52 % εμφάνισε υψηλό κίνδυνου εξέλιξης της νόσου με βάση το FAST score. Επιπλέον φάνηκε ότι τα αποτελέσματα της ελαστογραφίας σχετίζονταν ισχυρά με τα αποτελέσματα του υπερηχογραφήματος με συντελεστή συσχέτισης Spearman rank correlation = 0,589 και τιμή $p < 0,001$. Επίσης προέκυψε ότι ο ΔΜΣ, η SGPT, η γλυκόζη νηστείας, το ουρικό οξύ και τα τριγλυκερίδια σχετίζονται σημαντικά με το CAP με τιμές $p < 0,001$, 0,004 και 0,002, 0,036 και 0,041 αντίστοιχα. Ωστόσο στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο οι τρεις πρώτες μεταβλητές έδειξαν σημαντική συσχέτιση. Όσον αφορά στη σοβαρή NAFLD μόνο ο ΔΜΣ φάνηκε να έχει ισχυρή συσχέτιση με τιμή $p = 0,006$. Συμπερασματικά η ελαστογραφία ήπατος είναι ένα αξιόπιστο διαγνωστικό εργαλείο για τη διαχείριση της NAFLD παρά όλα αυτά παρουσιάζει αδυναμίες όσον αφορά στους συγχυτικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της και μειώνουν τη διαγνωστική της ακρίβεια.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Δέσποινα Βασιλείου
Β' Παθολογική Κλινική ΓΝΘ Ιπποκράτειο
desva4@yahoo.gr
ipatologikobprgigi@yahoo.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD) χαρακτηρίζεται ως η πιο συχνή ηπατοπάθεια με επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό 25-30%. Ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις έχει μια καλοήγη πορεία, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών μεταπίπτει σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) και στη συνέχεια ένα ποσοστό εξ' αυτών καταλήγει στην κίρρωση, με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ). Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της NAFLD είναι η ηπατική βιοψία, όμως επειδή είναι μια επεμβατική μέθοδος που συνοδεύεται από επιπλοκές έχει γίνει προσπάθεια να χρησιμοποιηθούν νέες μη επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι όπως η ελαστογραφία ήπατος. Όταν άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη, η επιστημονική κοινότητα την υποδέχθηκε με ενθουσιασμό, όμως σύντομα περιγράφηκαν οι αδυναμίες της μεθόδου, όπως είναι οι απουσία κοινά αποδεκτών ορίων cut offs και η ύπαρξη ορισμένων συγχυτικών παραγόντων. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί αν η ελαστογραφία ήπατος είναι μια αξιόπιστη μέθοδος για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της NAFLD.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα μελέτη είναι μία μελέτη παρατήρησης (μελέτη χρονικής στιγμής). Πραγματοποιήθηκε στο χρονικό διάστημα μεταξύ του Μαρτίου του 2022 και του Οκτωβρίου του 2022 στη Β' Παθολογική Κλινική του ΓΝΘ Ιπποκράτειο. Σε αυτήν συμμετείχαν ενήλικοι ασθενείς, οι οποίοι παρακολουθούνται συστηματικά στο Ηπατολογικό Ιατρείο λόγω κάποιου ηπατικού νοσήματος (ιογενείς ηπατίτιδες, αυτοάνοσα νοσήματα, λιπώδης διήθηση του ήπατος- στεατοηπατίτιδα αλκοολικής και μη αιτιολογίας, αιμοσφαιρινοπάθειες, μεταμοσχεύσεις ήπατος). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι έγκυες με ηπατικά νοσήματα, καθώς η ελαστογραφία δεν έχει εγκριθεί σε αυτήν την κατηγορία ασθενών. Κατά την επίσκεψή τους στο Ιατρείο καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία και τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου των ασθενών και στη συνέχεια μετρήθηκε η σκληρότητα του ήπατος (LSM) και η παράμετρος ελεγχόμενης εξασθένησης (CAP) με τη βοήθεια της ελαστογραφίας ήπατος (Εικόνα 1). Οι δύο κεφαλές (M και XL probe) χρησιμοποιήθηκαν ανάλογα με την απόσταση του δέρματος από την κάψα του ήπατος του. Τα τελικά αποτελέσματα της εξέτασης αξιολογήθηκαν ποιοτικά με βάση τα κριτήρια IQR/M < 0,3 και SR > 60 %. Τα διαφορετικά στάδια της στεάτωσης προσδιορίστηκαν με βάση τα όρια cut offs που προτάθηκαν από την μετανάλυση των Karlas και συν. (1), δηλαδή:

- S0: S < 248 mg/dl
- S1: 248 mg/dl ≤ S < 268 mg/dl
- S2: 268 mg/dl ≤ S < 280 mg/dl
- S3: S ≥ 280 mg/dl

Τα δεδομένα εισήχθησαν στο περιβάλλον της R Studio (version 2021.09.0) και αναλύθηκαν στατιστικά.

Η παρούσα έχει πάρει έγκριση από το διοικητικό και επιστημονικό συμβούλιο του ΓΝΘ Ιπποκράτειο και από την επιτροπή Βιοηθικής του Α.Π.Θ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 81 ασθενείς, από αυτούς οι 45 έπασχαν από NAFLD οποιουδήποτε σταδίου, 22 ήταν παχύσαρκοι (ΔΜΣ > 30 kg/m²), ενώ οι 14 έπασχαν από ΣΔ2. Όσον αφορά στο FAST score που προτάθηκε πρόσφατα ως χρήσιμο εργαλείο παρακολούθησης των ασθενών με NAFLD από τους Newsome και συν. (2) (Πίνακας 1), 15 ασθενείς φάνηκε ότι έπασχαν από σοβαρή NAFLD και διέτρεχαν μεγάλο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (Εικόνα 2). Σχετικά με τις παραμέτρους που προέκυψαν από την εξέταση της ελαστογραφίας, η μέση τιμή του CAP του συνόλου των ασθενών ήταν 254 dB/m και η μέση τιμή του LSM ήταν 15,5 kPa.

Το CAP φάνηκε ότι σχετίζεται με τη σταδιοποίηση που προκύπτει από το υπερηχογράφημα με τιμή $p < 0,001$ (Spearman rank correlation= 0,589). Στη συνέχεια συσχέτιστηκαν και οι υπόλοιπες μεταβλητές με το CAP. Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι ο ΔΜΣ, η SGPT, η γλυκόζη νηστείας, το ουρικό οξύ και τα τριγλυκερίδια σχετίζονται σημαντικά με το CAP με τιμές $p < 0,001$, 0,004 και 0,002, 0,036 και 0,041 αντίστοιχα.



Εικόνα 1. Μέτρηση της ηπατικής ελαστικότητας

$$FAST = \frac{e^{-1.65 + 1.07 \times \ln[LSM] + 2.66 \times 10^{-4} \times CAP^3 - 63.3 \times AST^{-1}}}{1 + e^{-1.65 + 1.07 \times \ln[LSM] + 2.66 \times 10^{-4} \times CAP^3 - 63.3 \times AST^{-1}}}$$

Εικόνα 2. Υπολογισμός FAST score (2)

Γενικά χαρακτηριστικά	Συχνότητα (%)
Φύλο (Ανδρες/ Γυναίκες)	49 (60,5)/ 32 (39,5)
Ηλικία (έτη)	55,3 (13)
ΔΜΣ (kg/m ²)	28 (5,07)
Προδιαθεσικοί παράγοντες	
Παχυσαρκία	22 (27,16)
Χρόνια ηπατίτιδα Β	29 (35,8)
Διαβήτης	14 (17,28)
Δυσλιπιδαιμία	30 (37,04)
NAFLD	45 (55,56)
FAST score > 0,67	15 (18,52)

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών (N= 81)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι μόνο ο ΔΜΣ, η SGPT και η γλυκόζη νηστείας εμφάνισαν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το CAP (Πίνακας 2), οπότε χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία ενός πολυπαραγοντικού στατιστικού μοντέλου, το οποίο είναι το εξής:

$$CAP_{\text{νέο}} = 27,249 + 4,723 \times \Delta\text{ΜΣ} + 0,26 \times \text{SGPT} + 0,536 \times \text{Γλυκόζη νηστείας}$$

Με τη βοήθεια της λογιστικής παλινδρόμησης φάνηκε ότι ο ΔΜΣ σχετίζεται σημαντικά με τη σοβαρή μορφή της NAFLD με τιμή $p = 0,006$. Πιο συγκεκριμένα φάνηκε ότι κάθε μια μονάδα αύξησης του ΔΜΣ αυξάνει κατά 16% την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής NAFLD.

	Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
Μεταβλητές	Συντελεστής συσχέτισης	Τιμή p	Συντελεστής συσχέτισης	Τιμή p
Ηλικία	0,211	0,704		
Φύλο	-18,858	0,196		
ΔΜΣ	6,223	<0,001	4,723	<0,001
XHB	22,487	0,129		
LSM	-0,576	0,096		
ΣΔ2	13,924	0,461		
SGOT	0,342	0,096		
SGPT	0,38	0,004	0,26	0,028
Γλυκόζη νηστείας	0,918	0,002	0,536	0,041
Ουρία	-0,185	0,792		
Κρεατινίνη	3,904	0,906		
Ουρικό οξύ	9,773	0,036	3,443	0,399
Ολική χοληστερόλη	0,152	0,35		
Τριγλυκερίδια	0,267	0,041	0,067	0,561
HDL	-0,604	0,197		
LDL	0,236	0,176		
Αλβουμίνη	-1,282	0,701		
γ- GT	-0,016	0,852		
Αλκαλική φωσφατάση	-0,252	0,058		
Ολική χολερυθρίνη	3,218	0,797		
Άμεση χολερυθρίνη	-19,93	0,61		
Χρόνος προθρομβίνης	-8,307	0,052		
INR	-94,08	0,053		

Πίνακας 2. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση συσχέτισης του CAP με τις διαφορετικές μεταβλητές

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μέση τιμή του CAP ασθενών αντιστοιχεί σε ηπατική στεάτωση σταδίου S1, κάτι που υποδεικνύει πως η NAFLD μπορεί να υποβόσκει για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς να εμφανίζει συμπτώματα. Επιπλέον είναι αναμενόμενο το γεγονός ότι η μέση τιμή του CAP μεταξύ των παχύσαρκων ασθενών αντιστοιχεί σε στεάτωση σταδίου S3. Επίσης, περίπου ένας στους πέντε ασθενείς εμφάνισαν μεγάλο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σύμφωνα με το FAST score.

Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας εμφάνισε ισχυρή θετική συσχέτιση με το CAP κάτι που σημαίνει ότι η ελαστογραφία παρέχει αξιοπιστία όσον αφορά τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της ηπατικής στεάτωσης.

Η μελέτη έδειξε ότι ο ΔΜΣ, η SGPT, η γλυκόζη νηστείας συσχετίζονται ανεξάρτητα με το CAP. Αυτό καταδεικνύει και τη στενή σχέση που έχει η NAFLD με το μεταβολικό σύνδρομο. Τα συγκεκριμένα ευρήματα υπογραμμίζουν ότι η ελαστογραφία ως διαγνωστική μέθοδος έχει περιορισμούς όσον αφορά την αξιοπιστία της όταν εφαρμόζεται σε παχύσαρκους ασθενείς.

Τέλος, σχετικά με τη σοβαρή NAFLD βρέθηκε ότι για κάθε μια μονάδα αύξησης του ΔΜΣ αυξάνεται κατά 16% η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής NAFLD.

Η μελέτη κατέληξε σε σημαντικά αποτελέσματα, τα οποία μάλιστα έρχονται σε συμφωνία με αυτά των προηγούμενων μελετών. Επιπλέον είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι μελετήθηκε ένας ελληνικός πληθυσμός, καθώς δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να επικεντρώνονται σε περιοχές της Μεσογείου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ελαστογραφία ήπατος φαίνεται ότι είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο, ωστόσο έχει και περιορισμούς οι οποίοι πρέπει να ξεπεραστούν ώστε να μπορέσει να αντικαταστήσει με μεγάλο βαθμό την επεμβατική βιοψία ήπατος στη διάγνωση και την παρακολούθηση της NAFLD.

Πιο συγκεκριμένα πρέπει να διεξαχθούν μεγάλης κλίμακας μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας με στόχο τη θέσπιση κοινά αποδεκτών ορίων cut offs, τα οποία όμως θα διαφοροποιούνται ανάλογα με τις διαφορετικές κατηγορίες ασθενών όπως για παράδειγμα οι παχύσαρκοι ή οι ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ2.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- (1) Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. J Hepatol. 2017 May 1;66(5):1022–30
- (2) Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 1;5(4):362–73