

STRESZCZENIE

WSTĘP: Słuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi (MASLD) jest obecnie najczęstszą przyczyną nieinfekcyjnego zapalenia wątroby na świecie, częstość jej występowania obecnie wynosi 25-30% i stale rośnie na przestrzeni lat proporcjonalnie do globalnego wzrostu występowania otyłości i zespołu metabolicznego. MASLD dzielimy na słuszczenie proste (metabolic dysfunction-associated steatotic liver, MASL), zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) oraz marskość wątroby na podłożu choroby słuszczeniowej. Definiuje się ją jako obecność słuszczenia wątroby przy wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn słuszczenia oraz nadmiernego spożywania alkoholu przy obecności co najmniej jednego kryterium zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego lub zaburzeń metabolicznych. Szczególnie pacjenci z MASH w stadium włóknienia 2-4 (F2-F4) są w grupie ryzyka rozwoju marskości wątroby i jej powikłań. Złotym standardem diagnostycznym MASLD, a w szczególności MASH, pozostaje biopsja gruboigłowa wątroby. W praktyce klinicznej coraz częściej jednak znajdują zastosowanie nieinwazyjne metody oceny włóknienia wątroby, aby zidentyfikować pacjentów z grupy ryzyka celem wdrożenia odpowiednich zaleceń.

CEL PRACY: Celem badania była retrospektywna analiza parametrów klinicznych, biochemicznych i badań obrazowych u chorych z MASLD potwierdzoną w biopsji gruboigłowej wątroby oraz porównanie poszczególnych nieinwazyjnych metod diagnostycznych oceny włóknienia wątroby z wynikami biopsji narządu.

GRUPA BADANA I METODY: Do badania włączono 80 pacjentów (25 kobiet, 55 mężczyzn) z MASLD potwierdzoną w biopsji gruboigłowej wątroby, hospitalizowanych w Oddziale Chorób Wewnętrznych i Hepatologii Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA w Warszawie od 1.01.2018r. do 30.06.2023r. Przeprowadzono analizę badania podmiotowego oraz przedmiotowego, badań laboratoryjnych i obrazowych oraz wyników histopatologicznych biopsji gruboigłowej wątroby. Wyodrębniono dwie grupy w zależności od stopnia włóknienia wątroby stwierdzanego w biopsji: z niewielkim włóknieniem (F0-F1) oraz z istotnym włóknieniem (\geq F2). Ponadto u wszystkich badanych oznaczono najpowszechniejsze wskaźniki insulinooporności (HOMA-IR, QUICKI-IR, TyG indeks, stosunek TG/HDL), nieinwazyjne wskaźniki oceny słuszczenia wątroby (Hepatic Steatosis Indeks, kontrolowany parametr tłumienia CAP) oraz włóknienia wątroby (stosunek AST/ALT, FIB-4, APRI, NAFLD Fibrosis

Score, skalę BARD, Fibroscan) i porównano je z wynikami biopsji gruboigłowej wątroby. Celem oceny czułości, swoistości, dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej wyznaczono krzywe ROC dla poszczególnych nieinwazyjnych metod oceny włóknienia. Dodatkowo dla poszczególnych nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wyznaczono nowe punkty odcięcia przydatne z diagnostyce istotnego włóknienia z wykorzystaniem indeksu Youdena.

WYNIKI: Na podstawie biopsji wątroby istotne włóknienie ($\geq F2$) stwierdzono u 32 pacjentów, a małego stopnia ($< F2$) u 48 pacjentów. Grupa pacjentów z istotnym włóknieniem ($\geq F2$) miała wyższe BMI [30,91 (27,91-34) kg/m^2 vs. 28,08 (25,99-31,12) kg/m^2 , $p=0,017$], niższe stężenie cholesterolu całkowitego [172 (148-208) mg/dl vs. 189 (166,5-214) mg/dl , $p=0,019$], frakcję nie-HDL [129 (104-157) mg/dl vs. 143 (120-170) mg/dl , $p=0,029$], trójglicerydów [125,5 (99-167,5) mg/dl vs. 164 (119-203) mg/dl , $p=0,022$], niższy poziom płytek krwi [210 (190,5-242) $\times 10^3/\text{uL}$ vs. 258,5 (210-302) $\times 10^3/\text{uL}$, $p=0,001$], wyższe stężenie kreatyniny [0,92 (0,82-1) mg/dl vs. 0,85 (0,76-0,95) mg/dl , $p=0,017$] i niższy eGFR [82 (68,5-97) ml/min/1,73m^2 vs. 91 (83,5-110) ml/min/1,73m^2 , $p=0,002$], niższy TyG index [8,72 (8,43-8,94) vs. 8,84 (8,57-9,14), $p=0,039$] oraz wyższą aktywność AST [61,5 (44-99) U/l vs. 47,5 (37,5-59,5) U/l , $p=0,02$] w porównaniu do grupy z włóknieniem małego stopnia. W grupie z istotnym włóknieniem częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze (62,5% vs. 37,5%, $p=0,03$), cukrzycę typu 2 (50% vs. 10,42%, $p<0,001$), otyłość (56,25% vs. 33,33%, $p=0,04$) oraz zespół metaboliczny (62,07% vs. 38,10%, $p=0,05$). Procent stłuszczenia w biopsji gruboigłowej wątroby korelował z masą ciała ($R=0,254$, $p=0,023$), BMI ($R=0,279$, $p=0,012$), liczbą leukocytów ($R=0,251$, $p=0,024$), aktywnością ALT ($R=0,337$, $p=0,002$) i AST ($R=0,373$, $p=0,001$), kontrolowanym parametrem tłumienia (CAP) w Fibroscanie ($R=0,415$, $p=0,014$), stężeniem insuliny na czczo ($R=0,447$, $p=0,017$), wskaźnikiem insulinooporności HOMA-IR ($R=0,411$, $p=0,033$) i odwrotnie korelował ze wskaźnikiem insulinooporności QUICKI ($R=-0,411$, $p=0,033$). Ponadto wykazano dodatnią korelację między stopniem stłuszczenia wątroby a aktywnością AST ($R=0,345$, $p=0,002$) i ALT ($R=0,367$, $p<0,001$), między stopniem zapalenia wątroby a AST ($R=0,275$, $p=0,013$) oraz między stopniem włóknienia a AST ($R=0,272$, $p=0,015$). W regresji logistycznej stwierdzono, że wzrost stopnia włóknienia w biopsji gruboigłowej wątroby istotnie zwiększał ryzyko nadciśnienia tętniczego (OR=2,16; $p=0,006$; 95% CI=1,25-3,76) oraz zespołu metabolicznego (OR=1,89; $p=0,024$; 95% CI=1,09-3,29), a wzrost stopnia zwyrodnienia balonowatego zwiększał ryzyko zespołu metabolicznego (OR=2,25; $p=0,043$; 95% CI=1,03-4,95). Wszystkie nieinwazyjne metody oceny włóknienia dodatnio korelowały ze stopniem włóknienia wątroby w biopsji, najwyższy współczynnik korelacji wykazywała

skala BARD ($R=0,626$, $p<0,001$). Na podstawie wyników regresji logistycznej największy obszar pod krzywą ROC uzyskano dla Fibroscanu ($AUROC=0,832$), podczas gdy testy uwzględniające parametry biochemiczne wykazywały podobną przydatność diagnostyczną z nieznaczną przewagą FIB-4 i NAFLD Fibrosis Score. Stosując kombinację testów wykazano wzrost ich przydatności diagnostycznej. Po wyliczeniu optymalnych punktów odcięcia dla poszczególnych metod na podstawie indeksu Youdena chcąc zidentyfikować chorych z istotnym włóknieniem, okazuje się, że dla większości parametrów zaproponowane punkty odcięcia były niższe niż dotychczas prezentowane w literaturze, co wiązało się ze wzrostem ich czułości oraz ujemnej wartości predykcyjnej.

WNIOSKI: MASLD jest ściśle związana z zespołem metabolicznym, dlatego pacjentów z otyłością, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią i cukrzycą należy ściśle monitorować pod kątem zapalenia wątroby i postępującego włóknienia narządu. Nieinwazyjne testy oceny włóknienia wątroby oparte na danych klinicznych i badaniach biochemicznych wydają się być przydatne w ocenie stopnia włóknienia wątroby, a najskuteczniejszymi są FIB-4 lub NAFLD Fibrosis Score. Ich rola nabrała szczególnego znaczenia w sytuacji możliwości leczenia chorych z MASH z istotnym włóknieniem (F2-F3). Z kolei najlepszym nieinwazyjnym testem oceny włóknienia wątroby jest pomiar sztywności wątroby w Fibroscan. Stosując nieinwazyjne metody oceny włóknienia wątroby należy rozważyć przyjęcie niższego punktu odcięcia celem diagnostyki istotnego włóknienia (F2-F4) u chorych z MASLD lub zastosować dwie metody jednocześnie. W przypadkach pacjentów o niejasnym obrazie klinicznym, z wątpliwym wynikiem testów nieinwazyjnych, z szybko postępującym włóknieniem według metod nieinwazyjnych, biopsja gruboigłowa wątroby pozostaje złotym standardem diagnostycznym.

15. 11. 2024r. Paulina Herel-Otdziejewska

