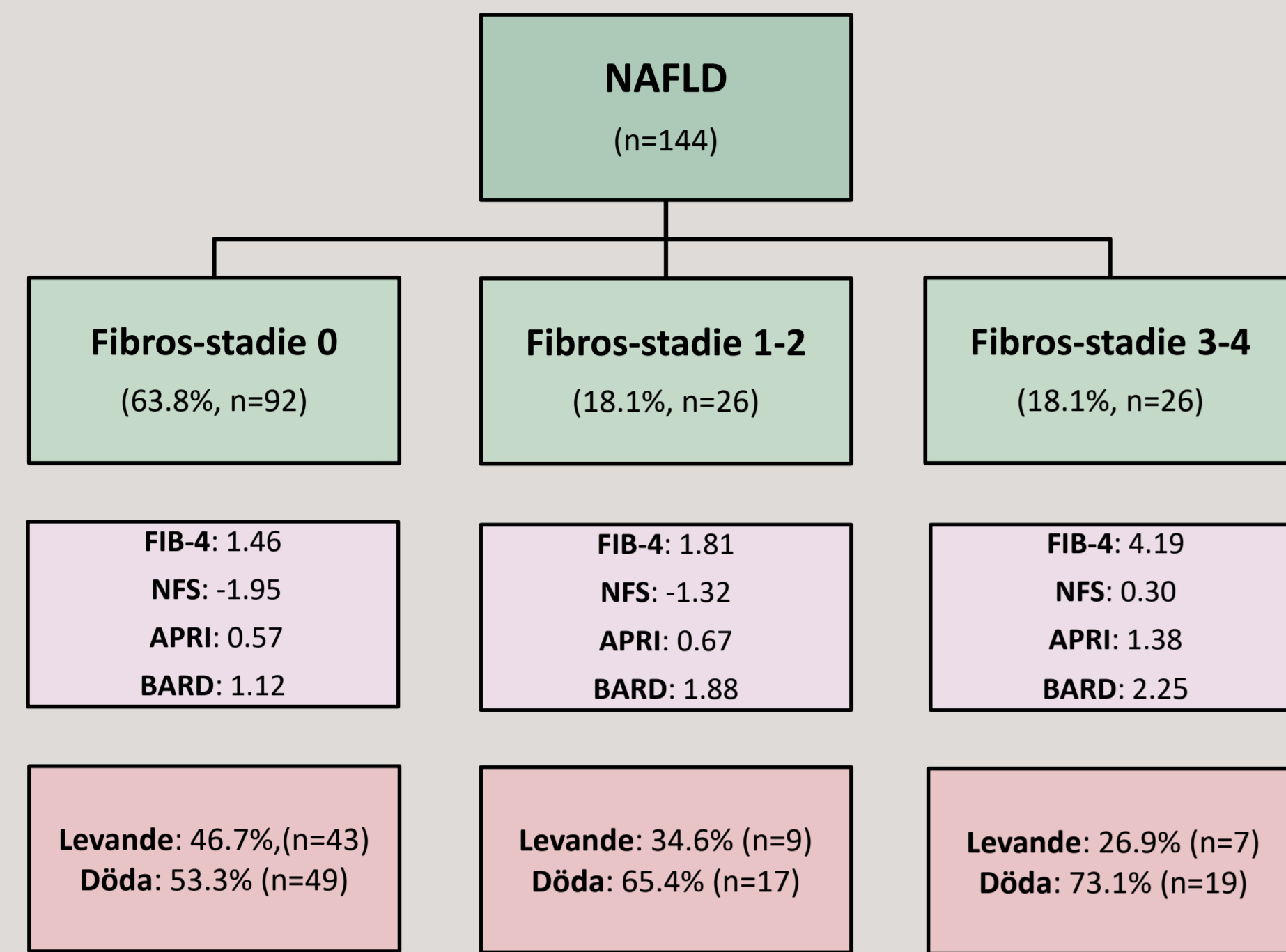




Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Kristina Önnerhag ^{a*}, Hannes Hartman ^a, Peter M Nilsson ^b, Stefan Lindgren ^{a, b}



Figur 1. Inklusion av patienter. Medelvärde av fibros-score efter fibros-stadie, p<0.001 för FIB-4, NFS, APRI och p=0.001 för BARD.

Bakgrund

Fibros-utveckling vid NAFLD är associerat med dekompenenserad leversjukdom, ökad mortalitet, och möjligen metabola sjukdomar. Enkla icke-invasiva score-system kan idag användas för att utesluta avancerad fibros.

Syfte

Om score-system tidigt kan identifiera NAFLD-patienter med risk för framtida *lever-relaterade komplikationer* (ascites, encefalopati, blödande esofagusvaricer), *metabola sjukdomar* (typ 2 diabetes mellitus, T2DM; ischemisk hjärt-kärlsjukdom; kronisk njurfunktionsnedsättning, CKD) och *total mortalitet*.

Metod

- Patienter med biopsiverifierad NAFLD 1978-2006 i Malmö inkluderades.
- Journalgenomgång från inklusion (biopsi) till endpoint (död eller 2016-12-31).
- NAFLD Fibrosis Score (NFS), FIB-4-index, APRI och BARD beräknades med prover tagna vid biopsi-tillfället.
- Resultaten av score-systemen grupperades i "låg", "medelhög" och "hög" risk för avancerad fibros.
- Njurfunktion beräknades med formeln CKD-EPI, där CKD 3-5 (estimerat GFR <60 ml/min/1.73m²) bedöms som kronisk njurfunktionsnedsättning (chronic kidney disease, CKD).

Score	Mortalitet HR (95% CI)	Dekompenenserad leversjukdom HR (95% CI)
FIB-4¹		
Låg	1.0	1.0
Intermediär	3.09 (1.66-5.73), p<0.001	0.48 (0.07-3.38), p=0.464
Hög	6.46 (3.17-13.15), p<0.001	5.88 (1.25-27.80), p=0.025
NFS²		
Låg	1.0	1.0
Intermediär	3.13 (1.77-5.54), p<0.001	2.38 (0.49-11.49), p=0.282
Hög	11.61 (4.54-29.71), p<0.001	12.72 (1.67-97.00), p=0.014
APRI³		
Låg	1.0	1.0
Intermediär	1.17 (0.70-1.98), p=0.55	2.57 (0.47-15.20), p=0.297
Hög	2.75 (1.24-6.12), p=0.01	9.36 (1.34-65.31), p=0.024
BARD⁴		
Låg	1.0	1.0
Intermediär	1.09 (0.59-0.98), p=0.80	0.80 (0.23-2.75), p=0.718
Hög	1.82 (0.98-3.39), p=0.06	0.67 (0.16-2.74), p=0.574

¹Justerad för kön, BMI>25, hjärtsjukdom, T2DM, hypertoni, fibros-stadie
²Justerad för kön, hjärtsjukdom, hypertoni, fibros-stadie
³Justerad för ålder, kön, BMI >25, hjärtsjukdom, T2DM, hypertoni, fibros-stadie
⁴Justerad för ålder, kön, hjärtsjukdom, hypertoni, fibros-stadie

Tabell 2: Fibros-score (låg/intermediär/hög risk för avancerad fibros), och total mortalitet och lever-relaterad morbiditet (Cox regression).

Slutsats

- Icke-invasiva score-system för fibros kan användas till att tidigt identifiera NAFLD-patienter med risk för framtida dekompenenserad leversjukdom, för total mortalitet, och möjligen även framtida metabola sjukdomar.

- NAFLD Fibrosis Score och FIB-4-index presterade likvärdigt.

Resultat

- NAFLD n=144 (Figur 1), medelålder 53.2±13.4 år, medeluppföljning 18.8±9.2 år.
- Vid uppföljning hade 16.7% utvecklat cirros, 13.9% lever-relaterade komplikationer, 53.5% T2DM, 53.5% hjärt-kärlsjukdom och 32.6% CKD.
- Högre AUROC för dekompenenserad leversjukdom och mortalitet, än för metabola sjukdomar. NFS predikterade signifikant samtliga utfall (Tabell 1).
- Multivariat-analys visade att "medelhög" och "hög"-riskgruppen för NFS och FIB-4, hade signifikant högre hazard ratios (HR) för metabola sjukdomar och total mortalitet (Tabell 2 och 3). För dekompenenserad leversjukdom hade hög-riskgruppen för NFS, FIB-4 och APRI signifikant högre HR.

Score	Hjärt-kärlsjukdom HR (95% CI)	T2DM HR (95% CI)	CKD HR (95% CI)
FIB-4¹			
Låg	1.0	1.0	1.0
Intermediär	2.67 (1.40-5.09), p=0.003	2.14 (1.11-4.14), p=0.024	4.77 (1.95-11.64), p=0.001
Hög	6.52 (3.07-13.86), p<0.001	4.18 (1.96-8.92), p<0.001	7.25 (2.51-20.94), p<0.001
NFS²			
Låg	1.0	1.0	1.0
Intermediär	4.39 (2.39-8.07), p<0.001	2.20 (1.17-4.14), p=0.015	3.31 (1.41-7.74), p=0.006
Hög	16.88 (5.68-50.23), p<0.001	20.74 (6.90-62.38), p<0.001	31.38 (7.92-124.38), p<0.001
APRI³			
Låg	1.0	1.0	1.0
Intermediär	1.05 (0.60-1.82), p=0.872	1.54 (0.90-2.66), p=0.118	1.49 (0.71-3.11), p=0.288
Hög	3.21 (1.40-7.37), p=0.006	2.70 (1.16-6.28), p=0.021	4.31 (1.46-12.69), p=0.008
BARD⁴			
Låg	1.0	1.0	1.0
Intermediär	1.32 (0.67-2.57), p=0.423	0.91 (0.48-1.73), p=0.770	1.32 (0.58-3.02), p=0.512
Hög	1.92 (0.98-3.77), p=0.057	1.91 (0.98-3.72), p=0.056	1.89 (0.77-4.65), p=0.165

¹Justerad för kön, BMI>25, hjärtsjukdom, T2DM, hypertoni, fibros-stadie
²Justerad för kön, hjärtsjukdom, hypertoni, fibros-stadie
³Justerad för ålder, kön, BMI >25, hjärtsjukdom, T2DM, hypertoni, fibros-stadie
⁴Justerad för ålder, kön, hjärtsjukdom, hypertoni, fibros-stadie

Tabell 3: Fibros-score (låg/intermediär/hög risk för avancerad fibros) och metabola sjukdomar (Cox regression).

	FIB-4 index	NAFLD Fibrosis Score	APRI	BARD
Mortalitet	0.82±0.04 (0.75-0.90) p<0.001	0.82±0.04 (0.74-0.90) p<0.001	0.59±0.05 (0.50-0.68) p=0.070	0.75±0.04 (0.66-0.83) p<0.001
Dekompenenserad leversjukdom	0.81±0.06 (0.69-0.93) p<0.001	0.77±0.06 (0.64-0.89) p<0.001	0.82±0.05 (0.72-0.92) p<0.001	0.61±0.08 (0.50-0.75) p<0.151
T2DM	0.55±0.05 (0.45-0.65) p=0.288	0.61±0.05 (0.51-0.72) p=0.031	0.63±0.05 (0.54-0.73) p=0.006	0.57±0.05 (0.47-0.67) p=0.173
Hjärt-kärlsjukdom	0.74±0.05 (0.65-0.83) p<0.001	0.76±0.05 (0.67-0.85) p<0.001	0.53±0.05 (0.43-0.63) p=0.505	0.69±0.05 (0.60-0.79) p<0.001
CKD	0.64±0.05 (0.54-0.74) p=0.009	0.63±0.06 (0.52-0.74) p=0.025	0.56±0.06 (0.45-0.66) p=0.316	0.64±0.05 (0.54-0.74) p=0.013

Tabell 1. Area-under-the ROC curve (AUROC) för fibros-scores prediktiva kapacitet för framtida utfall.

Referens

Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD).

Önnerhag K, Hartman H, Nilsson PM, Lindgren S.

Scand J Gastroenterol. 2019 Mar 23:1-7. [Epub ahead of print]