

Diagnos av och prognos vid icke-alkoholorsakad fettleverssjukdom (NAFLD)

Titel: Non-alcoholic fatty liver disease aspects on diagnosis and long-term prognosis.

Länk: <http://liu.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1354529&dswid=3822>

Handledare: Stergios Kechagias, Professor, Mattias Ekstedt, PhD, Peter Lundberg, Adjungerad professor

Opponent: Einar Stefán Björnsson, Professor, Landspítali – The National University Hospital of Iceland - Reykjavik, Island

Bakgrund

Steatos (fettinlagring) är ett vanligt fynd när levern undersöks med ultraljud, datortomografi (DT), magnetkamera (MR) eller leverbiopsi.

Tidigare har den vanligaste underliggande orsaken ansetts vara överkonsumtion av alkohol men på senare tid har dock icke-alkoholorsakad fettleverssjukdom visat sig vara den dominerande orsaken.

Icke-alkoholorsakad fettleverssjukdom, från engelskans non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), är en kronisk leversjukdom som förekommer hos cirka var fjärde person i världen. Tillståndet anses vara den hepatiska manifestationen av det metabola syndromet, ett syndrom som definieras av förekomst av bukfetma, typ 2 diabetes, hypertoni och dyslipidemi. Framförallt finns ett intrikat samspel mellan typ 2 diabetes och NAFLD; majoriteten av individer med NAFLD utvecklar förr eller senare typ 2 diabetes, och vice versa. Således är sambandet otvetydigt, däremot är än så länge orsaksambandet mellan de två tillstånden oklart.

Referensmetoden för diagnostik och bedömning av leverskadans omfattning vid NAFLD är för närvarande ljusmikroskopisk granskning av levervävnad, vilket innebär behov av att utföra leverbiopsi. Denna metod är invasiv och medför vissa risker. Man har därför försökt utveckla och utvärdera nya, icke-invasiva, metoder för att diagnostisera och följa upp patienter med NAFLD. En sådan metod är undersökning med MR, som visat sig kunna mäta fettmängden i levern med stor noggrannhet. När man undersöker levern med MR har man hittills ansett att NAFLD föreligger om levern innehåller mer än 5 % fett.

Histologiskt innefattar NAFLD ett spektrum av förändringar från enbart steatos till förekomst av inflammation, cellöd (ballooning) och fibros samt slutligen utveckling av cirros, med risk för tillkomst av leversvikt och/eller hepatocellulär cancer (HCC) (Figur 1). Förekomst av de tre histologiska förändringarna inflammation, ballooning och steatos, brukar benämnas icke-alkoholorsakad steatohepatit, från engelskans non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

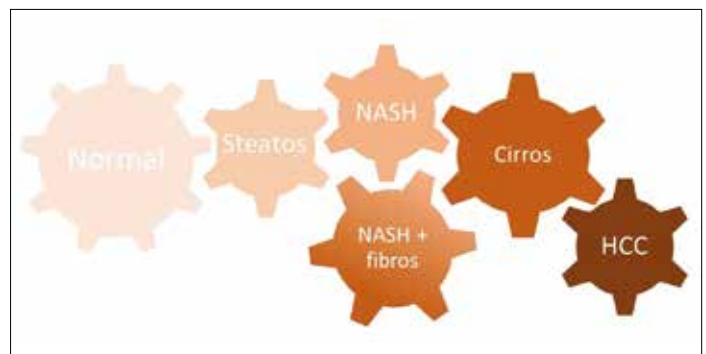
I ett flertal tvärsnittsstudier har förekomst av fibros korrelerat väl med förekomst av NASH. Man har ansett att NASH medför en sämre prognos hos patienter med NAFLD både med avseende på framtida risk för leverrelaterade komplikationer men även avseende ökad mortalitet. Därför har de europeiska och amerikanska läkemedelsmyndigheterna valt att betrakta NASH som en surrogatmarkör för fibros under läkemedelsprövningar. Med andra ord – en förbättring av NASH anses framgent medföra minskad fibros.

Vid granskning av leverbiopsi hos patienter med NAFLD bedöms oftast graden av fettinlagring i levern semikvantitativt genom att använda en fyrgradig skala (0–3). Denna bedömning motsvarar: ingen (<5 %), mild (5–33 %), måttlig (34–66 %) och uttalad (67–100 %) fettinlagring. En alternativ metod är att bedöma leverbiopsin kvantitativt med kvantitativ histologisk bedömning, eller stereological point counting (SPC), vilken anger hur stor del av vävnadsytan som upptas av fett (Figur 2).

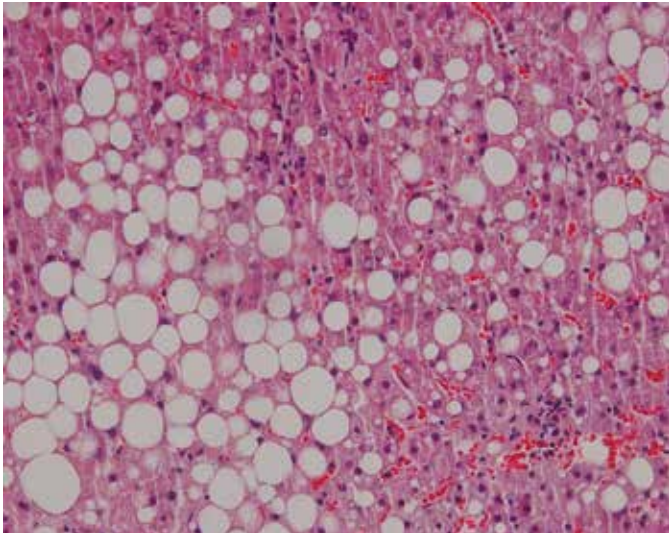
Histologisk granskning av levervävnad ger mycket information som kan vara av värde vid handläggning av patienter med NAFLD. Emellertid föreligger vissa nackdelar. Utöver riskerna med att utföra ingreppet, representerar en leverbiopsi endast en bråkdel av levern (<0,00002 %), därmed finns risk att man missar eller övertolkar fynd då de histologiska förändringarna kan vara heterogent fördelade. Samtidigt har man sett att det föreligger en stor variation i bedömningar gjorda av samma patolog eller av två, eller fler, patologer. Således är det av yttersta vikt att man finner ett standardiserat sätt att bedöma histologiska parametrar i levern för att undvika variation i bedömningarna.

Leversteatos mätt med MR

I studie I jämförde vi histologisk semikvantitativ bedömning (0–3) med de kvantitativa bedömningarna: MR och SPC. Totalt inkluderades 94 individer som remitterats till Universitetssjukhuset Linköping på grund av kroniskt förhöjda leverblodprover, varav 37 (39 %) bedömdes som NAFLD. Vi fann att MR och SPC hade en mycket hög korrelation ($r=0.92$, $P<0.001$). Dock noterade vi att



Figur 1. Den histologiska progressionen av NAFLD, från enbart fettinlagring (steatos), till inflammation (NASH), fibros och sedermera cirros med risk att utveckla HCC.



Figur 2. Hematoxylin-eosin-färgning av leverbiopsi hos en 64 årig man diabetes typ 2 och BMI 27 kg/m² som inkluderades i Studie I på grund av kroniskt förhöjda leverblodprover. Detta preparat bedömdes av patologen som steatos grad 3 (>66%). Kvantitativt enligt SPC bedömdes individen ha 26% fett i levern och enligt MR 17%.

det tidigare accepterade tröskelvärde för fettinlagring mätt med MR (5%) resulterade i att man missade många patienter (n=12, 32%) som bedömdes som NAFLD av patologen (sensitivitet 53%, specificitet 100%). Om man istället implementerar referensvärdet 3% ökar sensitiviteten (79%) med bibehållen specificitet (100%). Tolv individer som man med det tidigare använda referensvärdet bedömde ha normal fettmängd i levern mätt med MR diagnostiserades histologiskt med NAFLD. Av dessa, hade fyra individer avancerad fibros (fibrosstadium 3 eller 4).

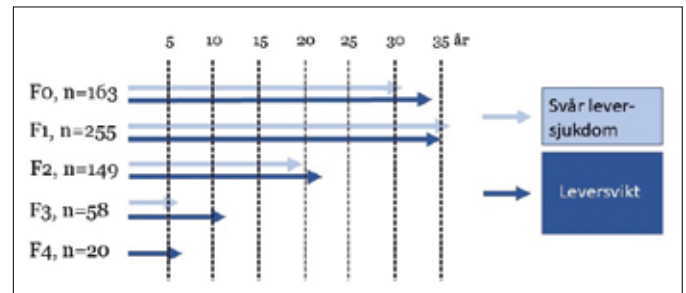
Betydelsen av mängden fett vid NAFLD

I studie IV utvärderade vi värdet av kvantitativ bedömning av mängden fett i levern på 106 patienter, utan typ 2 diabetes, men med biopsiverifierad NAFLD under en lång uppföljningstid (drygt 23 år). Vi visade att en hög procentuell andel leverfett mätt med SPC ökade risken för framtida utveckling av diabetes, oberoende av andra riskfaktorer (justerad hazard ratio [aHR] 1,03 per procentökning fett i levern). Likaså sågs en ökad risk för totalmortalitet, oberoende av andra faktorer (aHR 1,04 per procentökning fett i levern).

Femtionio (47%) patienter genomgick leverbiopsi vid två tillfällen med ca 10 års mellanrum. SPC-beräkning utfördes på leverbiopsierna vid de två tillfällena, och skillnaden mellan första och andra leverbiopsin kunde således nyttjas för att beräkna risken för framtida diabetesutveckling. Vi noterade att en minskning av fett i levern, mellan första och andra leverbiopsin, minskade risken för att utveckla diabetes (aHR 0,91 per procentminskning fett i levern).

Steatohepatit (NASH) och fibros vid NAFLD

Nyligen publicerades två multicenterstudier som visade att NASH inte ökar totalmortalitet eller risken för leverrelaterade komplikationer om man justerar för fibros. Den ena av dessa studier innehöll relativt få patienter (n=229) vilka dock följdes under lång tid (~26 år), medan den andra innehöll många patienter (n=619) vilka följdes under en kortare tid (~12 år).



Figur 3. Tid till dess att 10% av NAFLD-patienterna, stratifierad på fibrosstadium (F0-F4), har utvecklat svår leversjukdom (ljusblå) eller leversvikt (mörkblå).

I studie II valde vi därmed att, i samarbete med kollegor från Karolinska Institutet, genomföra en studie med ett stort antal patienter (n=646) som följdes under lång tid (~20 år). Vi kunde inte påvisa att NASH var någon riskfaktor för framtida leverrelaterade komplikationer (cirros, leversvikt eller HCC). Inte heller sågs ökad totalmortalitet. Därutöver, fann vi inte att individer med NAFLD, som helhet, hade ökad totalmortalitet jämfört med en kontrollgrupp. Dock hade individer med NAFLD och uttalad fibros ökad mortalitet (HR varierande från 0,87 vid fibrosstadium 0 (F0) till 5,2 vid F4) samt ökad risk att drabbas av leverrelaterade komplikationer (HR varierande från 1,9 vid F0 till 104,5 i F4) vid svårare stadie av fibros.

Ytterligare ett viktigt fynd i studien var uträkning av tiden till svår leversjukdom och/eller leversvikt, baserat på fibrosstadium (Figur 3). Där noterades att individer med NAFLD och lågradigt fibrosstadium (F0-F2) förblev symptomfria i mer än 20 år efter diagnos.

Prediktion av fibrosprogression

I studie III presenterades prospektiva, longitudinella data på 129 av patienterna från studie II. Dessa individer inkluderades ursprungligen mellan 1988 och 1993 då de genomgick leverbiopsi på grund av förhöjda leverblodprover och har sedan följts till dags dato. De har bjudits in för uppföljning och förnyad leverbiopsi vid två tillfällen: mellan 2003 och 2005 samt mellan 2013 och 2015. Vi fann att NAFLD, är väldigt heterogen avseende progress. Vi kunde inte finna några kliniskt användbara parametrar som predicerar progress av fibros. Vid studiens slut hade 12 individer (9,3%) utvecklat leversvikt, och drygt en tredjedel, tecken på avancerad fibros. Bland de 113 individer med initialt låga stadier av fibros (F0-F2), utvecklade 18 individer (16%) avancerad fibros. Samtidigt noterade vi även att de 56 individer med milda initiala histologiska fynd (enbart steatos utan tecken på inflammation eller fibros) också riskerade att utveckla avancerad fibros och/eller leversvikt.

Konklusion

Sammanfattningsvis visar avhandlingen att man bör, om man väljer MR som diagnosmetod vid NAFLD, sänka referensgränsen för avvikande mängd fett i levern från 5% till 3% för att inte missa patienter som annars, vid granskning av leverbiopsi, skulle bedömdes som NAFLD. Samtidigt kan MR i framtiden även komma att kunna användas för riskstratifiering vid NAFLD, eftersom fettmängden i levern förutsäger framtida risk för utveckling av diabetes. Vidare har vi visat att NASH inte förutsäger risk för leversvikt eller ökad mortalitet och man bör således finna en ny surrogatmarkör vid läkemedelsprövningar för att inte ingjuta falsk övertro på nya

läkemedel. Avslutningsvis, verkar sjukdomsprogressen vid NAFLD i nuläget vara svår att förutspå, och de patienter som bör följas hos gastroenterolog/hepatolog svåra att identifiera. Behov finns av att identifiera och utvärdera nya parametrar som predicerar sjukdomsprogress vid NAFLD.

Patrik Nasr

ST-läkare inom internmedicin och medicinsk gastroenterologi och hepatologi Magtarmmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping

Delarbeten

- I. Nasr P, Forsgren MF, Ignatova S, Dahlström N, Cedersund G, Leinhard OD, et al. (2017). Using a 3% proton density fat fraction as a cut-off value increases sensitivity of detection of hepatic steatosis, based on results from histopathology analysis. *Gastroenterology*, 153(1), 53-55.
- II. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al (2017). Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *Journal of hepatology*, 67(6), 1265-1273.
- III. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M (2018). Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatology communications*, 2(2), 199-210.
- IV. Nasr P, Fredrikson M, Ekstedt M, Kechagias S (2020). The amount of liver fat predicts mortality and development of type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 40(5), 1069-1078.

Patrik Nasr

Ålder: 32 år

Bor: Linköping

Familj: Sambo och två barn

Disputerade vid Linköpings universitet, Institutionen för hälsa, medicin och vård, med avhandlingen: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Aspects on Diagnosis and Long-term Prognosis*.

