

Επίπεδα GDF-15 ορού σε ιστολογικά επιβεβαιωμένη σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσο

Π. Χρυσάφη¹
Γ. Παπαθεοδωρίδης²
Χ. Μαντζώρος¹

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Σχετιζόμενη με Μεταβολική Δυσλειτουργία Στεατωτική Ηπατική Νόσος (MASLD – Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease) είναι μια συχνή χρόνια ηπατική πάθηση που μπορεί να εξελιχθεί σε στεατοηπατίτιδα (MASH), αυξάνοντας τον κίνδυνο κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ο παράγοντας ανάπτυξης διαφοροποίησης-15 (GDF-15) θεωρείται πιθανός βιοδείκτης για τη MASLD, αλλά ο ρόλος του στα διάφορα στάδια της ίνωσης παραμένει ασαφής.

Μέθοδοι: Στην αναδρομική αυτή μελέτη συμμετείχαν 36 ασθενείς με MASLD/MASH, των οποίων τα επίπεδα GDF-15 μετρήθηκαν και συσχετίστηκαν με τα στάδια της ίνωσης που προσδιορίστηκαν μέσω ηπατικών βιοψιών. Η ίνωση ταξινομήθηκε σε τέσσερα στάδια (F0-F3). Η στατιστική ανάλυση έγινε με t-test και ανάλυση διακύμανσης.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε μια προοδευτική αριθμητική αύξηση των επιπέδων του GDF-15 στα υψηλότερα στάδια ίνωσης. Ωστόσο, το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στη σύγκριση μεταξύ των σταδίων F0, F1, F2 και F3 ($p = 0,425$) και στις υποομάδες των ασθενών με στάδιο F0-1 και F2-3 ($p = 0,13$).

Επίλογος: Η μελέτη δείχνει μια αριθμητική τάση προς υψηλότερα επίπεδα GDF-15 στα προχωρημένα στάδια της ίνωσης, ωστόσο τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για περαιτέρω προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ώστε να διερευνηθεί αν ο GDF-15 μπορεί να χρησιμεύσει ως μη επεμβατικός βιοδείκτης για την πρόοδο της ίνωσης και ως πιθανός θεραπευτικός στόχος στη MASLD/MASH.

¹ Beth-Israel Deaconess Medical Center, Ιατρική Σχολή του Χάρβαρντ, Βοστώνη

² Α' Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Εισαγωγή

Η Σχετιζόμενη με Μεταβολική Δυσλειτουργία Στεατοτική Ηπατική Νόσος (MASLD - Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease) είναι η πιο διαδεδομένη χρόνια ηπατική πάθηση, επηρεάζοντας πάνω από 25% των ενηλίκων και περισσότερο από 50% των ατόμων με ΣΔτ2.¹ Η MASLD περιλαμβάνει ένα φάσμα καταστάσεων, με ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών να προχωράει σε στεατοηπατίτιδα (MASH), που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του ήπατος, κυτταρική βλάβη και αυξημένο κίνδυνο κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.^{2,3} Η κατανόηση της MASLD και της εξέλιξής της σε προχωρημένα στάδια, όπως η MASH, παραμένει ατελής.^{4,5} Η αναγνώριση βιοδεικτών που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση και παρακολούθηση αυτών των σταδίων αποτελεί μια κρίσιμη ανεκπλήρωτη ανάγκη.^{4,5}

Ο παράγοντας ανάπτυξης διαφοροποίησης 15 (GDF-15) είναι μια πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια του μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF-β). Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, όπως το ήπαρ, τους σκελετικούς μυς, τον λιπώδη ιστό, τους νεφρούς, την καρδιά και τα μακροφάγα.⁶ Τα επίπεδα του GDF-15 αυξάνονται σε καταστάσεις ενδοκυτταρικού και εξωκυτταρικού στρες, όπως ελαττώματα στα μιτοχόνδρια ή στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στην παχυσαρκία ή σε λοιμώξεις.^{7,8} Η αύξηση του GDF-15 έχει συνδεθεί με διάφορες παθήσεις, όπως η MASLD, η καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια νεφρική νόσος, η σήψη και ο καρκίνος, ενώ η χρήση του ως βιοδείκτη ή θεραπευτικού στόχου παραμένει υπό διερεύνηση.^{9,10}

Οι περισσότερες μελέτες για τον GDF-15 έχουν γίνει σε πειραματικά μοντέλα και επομένως ο ρόλος του στην ανθρώπινη φυσιολογία παραμένει αδιευκρίνιστος. Ωστόσο, μερικές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση του GDF-15 όχι μόνο με το στρες αλλά και με την παχυσαρκία, προάγοντας την άποψη ότι ο GDF-15 μπορεί να σχετίζεται με τη μεταβολική ρύθμιση και ομοιοστασία.¹¹ Σε προηγούμενη μελέτη μας φαίνεται ότι ο GDF-15 δεν διαφέρει ανάλογα με το σωματικό βάρος αυτό καθαυτό.¹² Ωστόσο, έχουμε δείξει ότι τα επίπεδα του GDF-15 είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με MASLD σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες.¹² Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από μια άλλη πρόσφατη μελέτη μας, που έδειξε τη θετική συσχέτιση του GDF-15 με

τα κυκλοφορούντα λιπίδια.¹³ Επιπλέον, σε πειραματικά μοντέλα έχει προταθεί ότι η παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων του GDF-15 λειτουργεί ως αντισταθμιστικός μηχανισμός για την πρόληψη της εξέλιξης της MASLD.¹⁴ Σε πειραματικά μοντέλα, ποντίκια που δεν εκφράζουν GDF-15 και εκτίθενται σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είναι πιο πιθανό να γίνουν παχύσαρκα, να εμφανίσουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και χαμηλότερο μεταβολικό ρυθμό.⁷

Με βάση σε αυτά τα ευρήματα, η παρούσα μελέτη στοχεύει να εξετάσει περαιτέρω εάν τα επίπεδα του GDF-15 διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών σταδίων της ίνωσης στη MASLD/MASH. Στόχος της μελέτης είναι να μετρηθούν και να αναλυθούν τα επίπεδα του GDF-15 στα διάφορα στάδια της MASLD/MASH, με στόχο τον προσδιορισμό του δυναμικού του ως βιοδείκτη για την εξέλιξη και τη σοβαρότητα της νόσου. Εστιάζοντας στο GDF-15, επιδιώκουμε να συμβάλουμε στην ανάπτυξη ακριβέστερων διαγνωστικών εργαλείων και πιθανών θεραπευτικών στόχων για τη MASH.

Υλικό – Μέθοδοι

Δείγματα. Η μελέτη χαρακτηρίζεται ως αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Δεδομένα και δείγματα ορού από 36 ασθενείς με ιστολογική αξιολόγηση του ήπατος μέσω βιοψίας συλλέχθηκαν στην Α' Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική του ΕΚΠΑ. Υποψήφιοι ασθενείς ήταν όσοι παρουσίαζαν μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας και FibroScan με ηπατική σκληρότητα >8 kPa και παραπέμφθηκαν για ηπατική βιοψία. Συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ασθενείς με MASLD που επιβεβαιώθηκε μέσω βιοψίας, ενώ ο χρόνος μεταξύ συλλογής ορού και βιοψίας δεν ξεπέρασε τους 6 μήνες. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και ασθενείς που είχαν ηπατική νόσο οφειλόμενη σε κατάχρηση αλκοόλ, ενεργή ιογενή ηπατίτιδα, αιμοχρωμάτωση, νόσο του Wilson, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολική κίρρωση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, απόφραξη χοληφόρων, ανεπάρκεια α1-αντιθρυπίνης.

Βιοηθική. Όλες οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Ο αριθμός έγκρισης ήταν 2018D000080 (03/02/2018).

Βιοψία ήπατος. Η παρουσία MASLD και MASH προσδιορίστηκε με παθολογοανατομικές εξετάσεις μετά από διαδερμικές βιοψίες ήπατος. Κάθε βιοψία εξετάστηκε ανεξάρτητα από δύο ειδικούς ηπατοπαθολόγους για τον προσδιορισμό του σταδίου ίνωσης. Η διάγνωση MASLD ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια NASH-CRN* μέσω βιοψίας και αφού αποκλείστηκαν άλλες ηπατικές νόσοι ή αιτίες δευτερογενούς λιπώδους διήθησης του ήπατος.¹⁵ Τα στάδια της ίνωσης ταξινομήθηκαν χρησιμοποιώντας το σύστημα NASH-CRN: Στάδιο 0 (F0) υποδηλώνει απουσία ίνωσης, Στάδιο 1 (F1) υποδηλώνει κεντρολοβιώδη περικυτταρική ίνωση, Στάδιο 2 (F2) υποδηλώνει κεντρολοβιώδη ίνωση και στην περιπυλαία περιοχή, Στάδιο 3 (F3) υποδηλώνει γεφυρωτική ίνωση και Στάδιο 4 (F4) υποδηλώνει κίρρωση. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν περαιτέρω με βάση τα επίπεδα ίνωσης σε προχωρημένη ίνωση ($F \geq 2$) και με στάδια ίνωσης $F < 2$. Το επίκεντρο αυτής της μελέτης ήταν η ίνωση και η σταδιοποίηση της ίνωσης που δεν έχει μεταβληθεί με βάση τα πιο πρόσφατα κριτήρια. Επομένως, η αλλαγή των διαγνωστικών κριτηρίων δεν επηρεάζει την επιλογή και την ομαδοποίηση των ασθενών ή τα ευρήματα αυτής της μελέτης.

Μέτρηση του GDF-15. Το GDF-15 μετρήθηκε σε δείγματα ορού σε κατάσταση νηστείας χρησιμοποιώντας ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA από τα εργαστήρια Ansh (Webster, TX, ΗΠΑ). Οι δοκιμασίες αυτές διαθέτουν υψηλή ευαισθησία (0,1 pg/ml) και αξιοπιστία, όπως αποδεικνύεται από τον χαμηλό inter-assay CV (3,07% στο χαμηλό control και 3,14% στο υψηλό control). Η γραμμικότητα ανάκτησης κυμάνθηκε από 91% έως 106%, επιβεβαιώνοντας την ακρίβεια της μεθόδου.¹³

Στατιστική ανάλυση. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση όταν είναι κανονικά κατανεμημένα και ως διάμεσος (IQR) όταν δεν είναι κανονικά κατανεμημένα σύμφωνα με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Συγκρίναμε τον GDF-15 μεταξύ των διαφορετικών σταδίων ίνωσης (F0 vs F1 vs F2 vs F3) με ανάλυση διακύμανσης

(ANOVA) για κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές και Kruskal-Wallis για μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές. Για τιμές $p < 0,05$ πραγματοποιήθηκε μεταγενέστερος έλεγχος Bonferroni. Πραγματοποιήθηκε επίσης ανάλυση της συνδιακύμανσης (ANCOVA) με την ηλικία, τον διαβήτη και την περιφέρεια μέσης ως συμμεταβλητές. Τα επίπεδα GDF-15 συγκρίθηκαν επίσης μεταξύ F0-1 και F2-3 με t-test. Αυτή η ανάλυση υποομάδων και η κατηγοριοποίηση προκύπτουν από το γεγονός ότι τα στάδια F2-3 αποτελούν το όριο για την έναρξη θεραπείας στη MASLD. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το R Studio.

Αποτελέσματα

Συνολικά, καταγράφηκαν 36 άτομα με MASLD. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν πληρούσαν τα κριτήρια MASLD τόσο μέσω NASH-CRN όσο και μέσω των πιο πρόσφατων κριτηρίων κατά Rinella και συν. (2023).¹⁶ Τα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων συνοψίζονται στον Πίνακα 1 και είναι κατηγοριοποιημένα με βάση το στάδιο της ίνωσης. Ο μέσος όρος ηλικίας όλων των συμμετεχόντων ήταν 54,4 έτη και ο δείκτης μάζας σώματος 30,6 kg/m². Τα επίπεδα ίνωσης [χωρίς/ήπια (F0-1), μέτρια (F2) και σοβαρή (F3)] και οι συγκρίσεις για κρίσιμες κλινικές διαφοροποιήσεις ίνωσης (F2-3 έναντι F0-1) παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και Γράφημα 1. Τα επίπεδα του GDF-15 ήταν αριθμητικά υψηλότερα στα πιο προχωρημένα στάδια ίνωσης. Ωστόσο, όταν συγκρίθηκαν τα επίπεδα του GDF-15 μεταξύ των μεμονωμένων σταδίων ίνωσης (F0-1 έναντι F2 και F3), η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όταν οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν ως F0-1 και F2-3, που αποτελεί το σημείο έναρξης θεραπείας στη MASLD, τα επίπεδα του GDF-15 ήταν 662,0 pg/ml για την ομάδα F0-1 και 833,9 pg/ml για την ομάδα F2-3. Η διαφορά των επιπέδων GDF-15 δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ομάδων F0-1 και F2-3 (μονόπλευρο $p = 0,06$ και αμφίπλευρο $p = 0,13$) (Γράφημα 1).

Συζήτηση

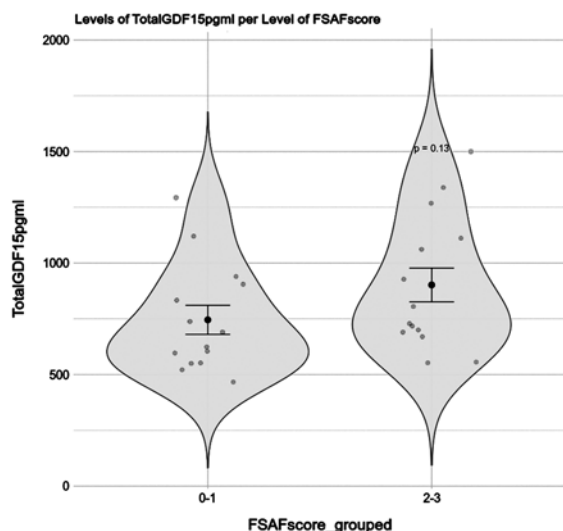
Σε προηγούμενη μελέτη μας, δείξαμε ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα του GDF-15 είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με MASLD σε σύγκριση με υγιή άτομα.¹² Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τον πιθανό

* Το σύστημα NASH-CRN εφαρμόζονταν για τη διάγνωση της MASLD τη στιγμή που σχεδιάστηκε αυτή η μελέτη (2021). Μετά τη δημοσίευση των Rinella και συν. (2023),¹⁶ τα κριτήρια για τη διάγνωση της MASLD διαφοροποιήθηκαν και περιλαμβάνουν πλέον την απεικόνιση ή τη βιοψία ως προϋπόθεση.

Πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατηγοριοποιημένα βάσει των σταδίων της ίνωσης (F0-1, F2, F3).

Μεταβλητή	F0 (n = 10)	F1 (n = 8)	F2 (n = 8)	F3 (n = 10)	p-ANOVA	p-ANCOVA
Γυναίκεο φύλο	4	4	6	4	0,452	0,547
ΣΔτ2	4	2	4	6	0,333	0,622
Ηλικία	54,6 ± 9,35	53 ± 7,75	55 ± 9,46	55,2 ± 13,49	0,972	0,807
Βάρος (kg)	89 ± 16,55	100 ± 14,71	89,33 ± 14,12	89,7 ± 16,98	0,462	0,041
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,99 (3,94)	34,56 (5,95)	30 (2,92)	29,2 (3,61)	0,132	0,007
Περίμετρος μέσης (cm)	103,2 ± 4,6	112,33 ± 10,78	111 ± 8,86	107,1 ± 11,26	0,427	0,288
Περίμετρος ισχίων (cm)	108,6 ± 3,85	119,33 ± 12,55	110,2 ± 6,38	111,6 ± 10,1	0,245	0,167
Αναλογία περιμέτρου μέσης προς ισχία	0,95 ± 0,05	0,94 ± 0,09	1,01 ± 0,04	0,96 ± 0,1	0,630	0,533
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)	6,7 (2,1)	6 (1,12)	5,7 (1,6)	5,8 (0,9)	0,227	0,347
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	179 (19,5)	181,5 (40,5)	187 (41)	155,5 (38,5)	0,859	0,653
HDL (mg/dl)	46 ± 15,89	51,14 ± 10,84	52,71 ± 14,91	48,9 ± 14,24	0,837	0,529
LDL (mg/dl)	92 (26)	112,5 (27,75)	101 (35,75)	90 (13)	0,773	0,716
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	131 (78)	101 (45,25)	119 (61,5)	119,5 (68,25)	0,939	0,859
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,75 ± 0,24	0,68 ± 0,21	0,64 ± 0,17	0,74 ± 0,23	0,681	0,806
Ολικό GDF-15 (pg/ml)	713,96 (313,8)	610,13 (271,13)	767,1 (381,05)	900,77 (393,93)	0,425	0,392

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως διάμεσος και εντός της παρένθεσης το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) των τιμών τριών ημερών. E: ενέργεια, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.



Γράφημα 1. Σύγκριση των επιπέδων του GDF-15 στον ορό μεταξύ ασθενών με ίνωση σταδίου 0-1 και σταδίου 2-3. Τα επίπεδα του GDF-15 ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (F2-3) σε σύγκριση με αυτούς με αρχική ή ήπια ίνωση (F0-1). Η διαφορά ήταν στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0,06$) με μονόπλευρο t -test.

ρόλο του GDF-15 ως βιοδείκτη για τη MASLD, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή του στην παθοφυσιολογία αυτής της κατάστασης. Με βάση αυτά τα ευρήματα, η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να διερευνήσει αν τα επίπεδα του GDF-15 διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών σταδίων της ίνωσης στη MASLD.

Η ανάλυση αποκάλυψε ότι, όταν οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν με βάση τα στάδια της ίνωσης (F0-1 vs F2-3), δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα του GDF-15 στα πιο προχωρημένα στάδια της ίνωσης. Παρ'όλο που αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ο αριθμός του δείγματος ήταν μικρός και πιθανώς όχι επαρκής για να αναδείξει μια πιθανή διαφορά.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αύξηση των επιπέδων του GDF-15 ορού με την επιδείνωση της ηπατικής παθολογίας, συμπεριλαμβανομένης της ίνωσης. Για παράδειγμα, οι Boutari και συν. (2024) ανέφεραν ότι τα επίπεδα του GDF-15 είναι αυξημένα σε ασθενείς με MASLD σε σύγκριση με υγιή άτομα.¹² Σε μια παρόμοια μελέτη, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα του GDF-15 ήταν σημαντικά

υψηλότερα σε ασθενείς με προχωρημένη ίνωση (F3 και άνω) σε σύγκριση με ασθενείς με ηπιότερη ίνωση (F0-2), εύρημα στατιστικά σημαντικό.¹⁷

Επιπλέον ευρήματα υποστηρικτικά υπέρ της αύξησης του GDF-15 σε πιο προχωρημένα επίπεδα ίνωσης είναι αυτά των L'homme και συν. (2024), οι οποίοι έδειξαν ότι τα επίπεδα του GDF-15 αυξάνονται προοδευτικά με τη διήθηση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό και το κυτταρικό στρες στα ηπατοκύτταρα κατά την εξέλιξη της παχυσαρκίας προς τη MASH.¹⁸ Αυτή η μελέτη αναδεικνύει τον ρόλο του GDF-15 όχι μόνο ως βιοδείκτη, αλλά και ως ενεργό συμμετέχοντα στην παθογένεια των μεταβολικών ηπατικών νόσων. Τα ευρήματά τους υποστηρίζουν την πιθανότητα το GDF-15 να χρησιμοποιηθεί ως μη επεμβατικός βιοδείκτης για τη σοβαρότητα της ίνωσης και ενδεχομένως ως θεραπευτικός στόχος. Αυτή η συσχέτιση ενισχύει την υπόθεση ότι το GDF-15 παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και πρόοδο της MASLD/MASH, καθιστώντας απαραίτητη την περαιτέρω διερεύνησή του σε μεγαλύτερες μελέτες.

Πέρα από τα επίπεδα ίνωσης, ένα ακόμα κρίσιμο ιστολογικό χαρακτηριστικό που συχνά χρησιμοποιείται ως κριτήριο εισόδου σε κλινικές δοκιμές φάσης 3, όπως τη MAESTRO-NASH trial, είναι η ιστολογικά ενεργή νόσος με NAFLD activity score (NAS) ≥ 4 .¹⁹ Δεδομένης της εμπλοκής του GDF15 σε μεταβολικές και φλεγμονώδεις διαδικασίες, είναι πιθανό ότι η ενεργότητα της νόσου, πέρα από το επίπεδο της ίνωσης, θα μπορούσε να επηρεάζει τα επίπεδα του GDF-15. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες που θα διερευνήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας της νόσου (NAS) και των επιπέδων του GDF-15, ώστε να κατανοηθεί καλύτερα ο ρόλος του σε διαφορετικά στάδια και φάσεις της MASLD/MASH.

Είναι σημαντικό να σημειωθούν ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Κατ' αρχάς, πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη, η οποία μπορεί να περιορίζεται από πιθανές μεροληψίες στη συλλογή δεδομένων. Η αδυναμία μας να καταδείξουμε σημαντική διαφορά στα επίπεδα του GDF-15 μεταξύ των σταδίων της ίνωσης στη μελέτη μας θα μπορούσε να αποδοθεί σε στατιστικό σφάλμα τύπου II λόγω του σχετικά μικρού δείγματος. Καθότι δεν πραγματοποιήθηκε προκαταρκτική ανάλυση ισχύος (a priori power analysis) για τον υπολογισμό του

απαιτούμενου μεγέθους δείγματος, ενδέχεται η στατιστική ισχύς της ανάλυσης να είναι περιορισμένη. Με άλλα λόγια, το μικρό μέγεθος του δείγματος μπορεί να έχει περιορίσει την ικανότητα της μελέτης να εντοπίσει στατιστικά σημαντικές διαφορές. Συνεπώς, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να διευρυνήσουν και να κατανοήσουν καλύτερα τον ρόλο του GDF-15 στην πρόοδο της ίνωσης στη MASLD/MASH. Αν επιβεβαιωθεί σε μελλοντικές μελέτες, ο GDF-15 θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως μη επεμβατικός βιοδείκτης για την πρόβλεψη της προόδου της ίνωσης και ίσως ακόμη να αντιπροσωπεύει έναν θεραπευτικό στόχο για τη διαχείριση της MASLD/MASH.

Συμπερασματικά, στη μελέτη μας τα επίπεδα του GDF-15 ήταν αριθμητικά υψηλότερα στα πιο προχωρημένα στάδια της ίνωσης, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή και απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για να διαλευκανθεί εάν το GDF-15 παίζει ρόλο στην πρόοδο της ίνωσης στη MASLD/MASH και να αξιολογηθεί η δυνατότητά του ως βιοδείκτη ή θεραπευτικού στόχου σε αυτές τις καταστάσεις.

Abstract

Chrysafi P, Papatheodoridis G, Mantzoros Ch. Serum GDF-15 Levels in Histologically Confirmed Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Hellenic Diabetol Chron* 2025; 1: 33-38.

Introduction: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MASLD) is a common chronic liver condition that can progress to steatohepatitis (MASH), increasing the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is considered a potential biomarker for MASLD, but its role across different stages of fibrosis remains unclear.

Material and Methods: This retrospective study included 36 patients with MASLD/MASH whose serum GDF-15 levels were measured and correlated with fibrosis stages determined by liver biopsies. Fibrosis was classified into four stages (F0-F3). Statistical analysis was performed using t-tests and analysis of variance.

Results: A progressive numerical increase in GDF-15 levels was observed with higher fibrosis stages. However, the results were not statistically significant when comparing stages F0, F1, F2, and F3 ($p = 0.425$) or when grouping patients into F0-1 and F2-3 categories ($p = 0.06$).

Conclusions: The study indicates a numerical trend towards higher GDF-15 levels in advanced fibrosis stages; however, the results were not statistically significant. These findings highlight the need for further prospective studies with larger patient cohorts to explore whether GDF-15 could serve as a non-invasive biomarker for fibrosis progression and a potential therapeutic target in MASLD/MASH.

Βιβλιογραφία

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84. doi:10.1002/hep.28431
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-57. doi:10.1002/hep.29367
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-9. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039
4. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 578-88. doi:10.1016/S2468-1253(21)00020-0
5. Kounatidis D, Vallianou NG, Geladari E, et al. NAFLD in the 21st century: current knowledge regarding its pathogenesis, diagnosis and therapeutics. *Biomedicines* 2024; 12: 826. doi:10.3390/biomedicines12040826
6. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, et al. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2118-23. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04698.x
7. Chung HK, Ryu D, Kim KS, et al. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis. *J Cell Biol* 2017; 216: 149-65. doi:10.1083/jcb.201607110
8. Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, et al. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans. *Cell Metab* 2019; 29: 707-18.e8. doi:10.1016/j.cmet.2018.12.016
9. Ferreira JP, Packer M, Butler J, et al. Growth differentiation factor-15 and the effect of empagliflozin in heart failure: findings from the EMPEROR program. *Eur J Heart Fail* 2024; 26: 155-64. doi:10.1002/ehf.3078
10. Mazagova M, Buikema H, van Buiten A, et al. Genetic deletion of growth differentiation factor 15 augments renal damage in both type 1 and type 2 models of diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F1249-64. doi:10.1152/ajprenal.00387.2013
11. Breit SN, Manandhar R, Zhang HP, Lee-Ng M, Brown DA, Tsai VW. GDF15 enhances body weight and adiposity reduction in obese mice by leveraging the leptin pathway. *Cell Metab* 2023; 35: 1341-55.e3. doi:10.1016/j.cmet.2023.06.009
12. Boutari C, Stefanakis K, Simati S, et al. Circulating total and H-specific GDF15 levels are elevated in subjects with MASLD but not in hyperlipidemic but otherwise metabolically healthy subjects with obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2024; 23: 174. doi:10.1186/s12933-024-02264-5
13. Chrysafi P, Valenzuela-Vallejo L, Stefanakis K, Kelesidis T, Connelly MA, Mantzoros CS. Total and H-specific GDF-15 levels increase in caloric deprivation independently of leptin in humans. *Nat Commun* 2024; 15: 5190. doi:10.1038/s41467-024-49366-y
14. Kim KH, Kim SH, Han DH, Jo YS, Lee YH, Lee MS. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice. *Sci Rep* 2018; 8: 6789. doi:10.1038/s41598-018-25098-0
15. Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, et al. Generalizability of the nonalcoholic steatohepatitis Clinical Research Network histologic scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 55-8. doi:10.1097/MCG.0b013e3181dd1348
16. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78: 1966-86. doi:10.1097/HEP.0000000000000520
17. Koo BK, Um SH, Seo DS, et al. Growth differentiation factor 15 predicts advanced fibrosis in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018; 38: 695-705. doi:10.1111/liv.13587
18. L'homme L, Sermikli BP, Haas JT, et al. Adipose tissue macrophage infiltration and hepatocyte stress increase GDF-15 throughout development of obesity to MASH. *Nat Commun* 2024; 15: 7173. doi:10.1038/s41467-024-51078-2
19. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024; 390: 497-509. doi:10.1056/NEJMoa2309000

Λέξεις-κλειδιά:

Παράγοντας ανάπτυξης διαφοροποίησης-15 (GDF-15)

Σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατοωτική ηπατική νόσος (MASLD)

Keywords:

Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15)

Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MASLD)