

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ακρίβεια της ελεγχόμενης παραμέτρου εξασθένησης στη διάγνωση της στεάτωσης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσο

Κ. Μαλανδρής ¹	Δ. Αραμπίδης ¹	¹ Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»
Ε. Κόρακας ²	Β. Ταμβακέρα ¹	² Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ «Αττικόν»
Α. Σαρακατζίνα ³	Γ. Αλεξανδράκης ¹	³ Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»
Α. Λιάκος ¹	Γ. Τζατζάγου ³	⁴ Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»
Φ. Ιατρίδη ⁴	Δ. Δαραβίγκας ⁶	⁵ Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»
Γ. Καλοπίτας ⁵	Β. Λαμπαδιάρη ²	⁶ Διαγνωστικό Κέντρο Θεσσαλονίκης "Affidea"
Θ. Καραγιάννης ¹	Α. Τσάπας ¹	
Ε. Μπεκιάρη ¹		

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: **Κ. Μαλανδρής**, kostas_malandris@yahoo.gr

Περίληψη

Σκοπός: Η αξιολόγηση της ακρίβειας της ελεγχόμενης παραμέτρου εξασθένησης (CAP) για τη διάγνωση της στεάτωσης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσο (MASLD).

Υλικό – Μέθοδοι: Στην παρούσα μελέτη χρονικής στιγμής συμπεριλήφθηκαν άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ελαστογραφία ήπατος με παράλληλη μέτρηση της CAP. Ως εξέταση αναφοράς χρησιμοποιήθηκε η μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο proton density fat traction (MRI-PDFF), με τη στεάτωση να ορίζεται ως MRI-PDFF $\geq 5\%$. Μέσω ανάλυσης Receiver Operating Characteristic (ROC), υπολογίσαμε την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC (AUROC). Καθορίσαμε το βέλτιστο διαγνωστικό όριο της CAP τόσο για την επιβεβαίωση (ειδικότητα $>90\%$) όσο και για τον αποκλεισμό (ευαισθησία $>90\%$) της λιπώδους διήθησης.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν 113 συμμετέχοντες (58,4% άνδρες) με μέση ηλικία τα 59,6 έτη. Η διάμεση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και του ΔΜΣ ήταν 6,8% και 32 kg/m^2 αντίστοιχα. Η AUROC της CAP για MRI-PDFF $\geq 5\%$ ήταν 0,82 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,74 έως 0,89]. Τα όρια της CAP για τον αποκλεισμό (ευαισθησία $>90\%$) και τη διάγνωση (ειδικότητα $>90\%$) της ηπατικής στεάτωσης ήταν κάτω από 249 και πάνω από 328 dB/m, αντίστοιχα. Η AUROC της CAP για MRI-PDFF $\geq 10\%$ ήταν 0,81 (95% CI 0,73 έως 0,88). Τα όρια της CAP για τον αποκλεισμό και τη διάγνωση MRI-PDFF $\geq 10\%$ ήταν κάτω από 271 και πάνω από 345 dB/m, αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η CAP παρουσιάζει αποδεκτή ακρίβεια για τη διάγνωση της στεάτωσης οριζόμενης με τη χρήση της MRI-PDFF. Τιμές CAP κάτω από 249 και 271 dB/m μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της ηπατικής στεάτωσης και της MRI-PDFF $\geq 10\%$ με επαρκή ευαισθησία. Αντίστοιχα, τιμές CAP πάνω από 328 και 345 dB/m μπορούν να επιβεβαιώσουν τη στεάτωση και την MRI-PDFF $\geq 10\%$ με επαρκή ειδικότητα.

Λέξεις-κλειδιά: CAP, MRI-PDFF, λιπώδης διήθηση, ΣΔτ2, διαγνωστική ακρίβεια, MASLD

Εισαγωγή

Η σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσος (MASLD) αποτελεί σήμερα την πιο συχνή ηπατοπάθεια παγκοσμίως, επηρεάζοντας σχεδόν το 30% του συνολικού ενήλικου πληθυσμού.¹ Ενώ η απλή ηπατική στεάτωση θεωρείται γενικά μία καλοήθης κατάσταση, ενέχει τον κίνδυνο εξέλιξης σε στεατοηπατίτιδα (MASH), ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν πολλαπλούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.² Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) και η παχυσαρκία είναι οι παράγοντες που έχουν τη μεγαλύτερη επίδραση στη φυσική πορεία της MASLD.^{3,4} Η σχέση αυτή ενισχύεται ακόμη περισσότερο από τον αυξημένο επιπολασμό της MASLD μεταξύ των ατόμων με ΣΔτ2 ή αυξημένο σωματικό βάρος.^{5,6}

Πρόσφατα, αρκετές επιστημονικές εταιρείες, όπως η Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία (AGA), η Αμερικανική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (AASLD) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL), εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο για MASLD σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με ΣΔτ2 και/ή παχυσαρκία.⁷⁻⁹

Η βιοψία ήπατος θεωρείται μέχρι σήμερα ως η εξέταση αναφοράς για την εκτίμηση της ηπατικής στεάτωσης. Ωστόσο, η επεμβατική της φύση αλλά και οι εγγενείς περιορισμοί της, καθιστούν αδύνατη τη χρήση της σε ευρεία κλίμακα.¹⁰ Επομένως, απαιτούνται μη επεμβατικοί και αναπαραγώγιμοι βιοδείκτες με επαρκή ακρίβεια για τη διάγνωση της MASLD. Ο κλασικός υπέρηχος, αν και ευρέως διαθέσιμος και οικονομικός, στερείται ποσοτικής ακρίβειας με τα αποτελέσματά του να είναι σε άμεση συνάφεια με την εμπειρία του χειριστή.¹¹ Η αξονική τομογραφία περιορίζεται από τη μειωμένη ευαισθησία στην εκτίμηση της στεάτωσης αλλά και την έκθεση σε ακτινοβολία.¹² Η μαγνητική τομογραφία (MRI) με πρωτόκολλο proton density fat fraction (PDFF) είναι μία σχετικά νέα μη επεμβατική μέθοδος για την ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης εγκεκριμένη από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA). Η MRI-PDFF παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τους ιστολογικά επιβεβαιωμένους βαθμούς στεάτωσης, καθώς και με τα αποτελέσματα της μαγνητικής φασματοσκοπίας.^{12,13} Ωστόσο, όπως και η βιοψία, η MRI είναι μια απεικονιστική μέθοδος με αυξημένο κόστος που δεν είναι εύκολα προσβάσιμη στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.¹⁴

Η ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης (CAP) είναι μια μέθοδος που βασίζεται στις ιδιότητες των υπερήχων και επιτρέπει τη γρήγορη, μη επεμβατική ποσοτικοποίηση του ηπατικού λίπους.¹⁵ Αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις δεδομένων μεμονωμένων ασθενών έχουν αξιολογήσει την ακρίβεια της CAP σε σχέση με τη βιοψία ήπατος, καταδεικνύοντας την καλή διαγνωστική της απόδοση.¹⁶⁻¹⁹ Αν και η CAP είναι κατώτερη της MRI-PDFF για την ανίχνευση στεάτωσης, προσφέρει πλεονεκτήματα όσον αφορά το κόστος αλλά και την αποδοχή από τους ασθενείς.⁸

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν ομόφωνα αποδεκτές τιμές αναφοράς για τη διάγνωση της στεάτωσης στα πλαίσια της MASLD, με τα προτεινόμενα διαγνωστικά όρια της CAP να κυμαίνονται μεταξύ 248 και 288 dB/m, σύμφωνα με διαφορετικές επιστημονικές εταιρείες.^{8,9} Με δεδομένη την αυξανόμενη χρήση της MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς αντί της βιοψίας, και την υφιστάμενη αβεβαιότητα σχετικά με τα διαγνωστικά όρια της CAP, πραγματοποιήσαμε μία μελέτη διαγνωστικής ακρίβειας αξιολογώντας την ακρίβεια της CAP στη διάγνωση της στεάτωσης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για MASLD χρησιμοποιώντας την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς.

Υλικό – Μέθοδοι

Σχεδιασμός μελέτης και συμμετέχοντες

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων μας είναι σε συμφωνία με τις αρχές αναφοράς μελετών διαγνωστικής ακρίβειας (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies).²⁰ Πρόκειται για μια μελέτη χρονικής στιγμής με προοπτική συλλογή δεδομένων. Οι συμμετέχοντες στρατολογήθηκαν διαδοχικά από τρία εξωτερικά διαβητολογικά ιατρεία τριτοβάθμιων νοσοκομείων στην Ελλάδα, κατά την περίοδο Δεκεμβρίου 2022 – Μαΐου 2023. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (απόφαση υπ' αριθ. 111/2023).

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Επιλέξιμοι για τη μελέτη ήταν ενήλικα άτομα με ΣΔτ2 που λάμβαναν σταθερή αντιυπεργλυκαιμική αγωγή για τουλάχιστον έξι μήνες και παρουσίαζαν αυξημένο σωματικό βάρος κατά την αρχική αξιολόγηση, οριζόμενο ως ΔΜΣ ≥ 25 kg/m². Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η ενυπόγραφη συγκατάθεση των υποψήφιων συμμετεχόντων πριν από την ένταξή τους στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα παρακάτω: 1) Δευτερογενείς αιτίες ηπατικής στεάτωσης (π.χ. ιογενής ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, HIV, νόσος Wilson), 2) Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ εντός 2 ετών από την ένταξη στη μελέτη (≥ 7 ποτά/εβδομάδα για γυναίκες και ≥ 14 ποτά/εβδομάδα για άνδρες), 3) Συστηματική χρήση φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν το ηπατικό λίπος, με εξαίρεση τα φάρμακα για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας, 4) Σοβαρή νόσος, 5) Ενδείξεις μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου, 6) ΔΜΣ < 25 kg/m², 7) Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, 8) Μεταλλικά ή μαγνητικά εμφυτεύματα, συσκευές ή αντικείμενα εντός ή επί του σώματος που δεν επιτρέπουν τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας και 9) Οποιαδήποτε κατάσταση, κατά την κρίση του ερευνητή, που θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς ή τη συμμόρφωσή του με το πρωτόκολλο.

Μετρούμενες παράμετροι

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε λεπτομερή κλινική και ανθρωπομετρική αξιολόγηση, που περιλάμβανε την ηλικία, το φύλο, το ύψος, το βάρος, τον ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, το ιατρικό ιστορικό, τη φαρμακευτική αγωγή και τη διάρκεια του ΣΔτ2. Οι εργαστηριακές παράμετροι (μετά από νυκτερινή νηστεία) περιλάμβαναν τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), γλυκόζη νηστείας (FBG), λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT), αλκαλική φωσφατάση (ALP) και αριθμό αιμοπεταλίων (PLTs).

Καταληκτικά σημεία

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ακρίβεια της μεθόδου CAP στη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης, η οποία ορίστηκε ως MRI-PDFF $\geq 5\%$.²¹ Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ακρίβεια της CAP για την ανίχνευση ηπατικής περιεκτικότητας σε λίπος (HFC) $\geq 10\%$ (οριζόμενο ως MRI-PDFF $\geq 10\%$), όριο που χρησιμοποιείται συχνά ως κριτήριο εισαγωγής σε κλινικές μελέτες για τη MASH, καθώς και HFC $\geq 20\%$ (οριζόμενο ως MRI-PDFF $\geq 20\%$).

Μετρήσεις ελεγχόμενης παραμέτρου εξασθένησης (CAP)

Δύο ερευνητές, τυφλοί ως προς τα εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα των ασθενών, πραγματοποίησαν τις μετρήσεις της CAP χρησιμοποιώντας τη συσκευή FibroScan® Mini+ 430 (FibroScan, Echosens,

Παρίσι, Γαλλία). Οι λεπτομέρειες της μεθόδου έχουν περιγραφεί σε προηγούμενες δημοσιεύσεις.^{17,22} Εν συντομία, οι μετρήσεις της CAP διεξήχθησαν με τους συμμετέχοντες σε ύπτια θέση, με το δεξιό άνω άκρο τοποθετημένο πίσω από το κεφάλι σε πλήρη απαγωγή. Αρχικά, όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με την κεφαλή M (M probe), ενώ σε περιπτώσεις που η συσκευή έδειχνε σχετική ένδειξη η εξέταση πραγματοποιήθηκε με την κεφαλή XL. Κάθε συμμετέχων υποβλήθηκε σε τουλάχιστον 10 μετρήσεις CAP, από τις οποίες καταγράφηκαν η διάμεση τιμή CAP και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Μια εξέταση CAP θεωρήθηκε επιτυχής όταν επιτεύχθηκαν τουλάχιστον 10 έγκυρες μετρήσεις.

Μετρήσεις MRI-PDFF

Δύο ερευνητές, τυφλοί ως προς τα αποτελέσματα της CAP, πραγματοποίησαν τις MRI εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την εξέταση CAP. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μαγνητικό τομογράφο 1.5 Tesla. Με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού, παρήχθησαν χάρτες PDFF οι οποίοι παρουσίαζαν τη συνολική κατανομή του λίπους στο ήπαρ για τον κάθε συμμετέχοντα. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs).²³ Κυκλικές περιοχές ενδιαφέροντος τοποθετήθηκαν πάνω από καθένα από τα εννέα τμήματα του Couinaud, αποφεύγοντας κοιλότητες και αγγεία. Η συνολική τιμή PDFF ενός συμμετέχοντος ορίστηκε ως ο μέσος όρος των τιμών PDFF από τις εννέα περιοχές ενδιαφέροντος. Αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς λόγω ηθικών διλημάτων σχετικά με την πραγματοποίηση βιοψίας ήπατος σε ασθενείς χωρίς σαφή ένδειξη, καθώς και λόγω δεδομένων που υποστηρίζουν την ισχυρή συσχέτιση της MRI-PDFF με τους ιστολογικά επιβεβαιωμένους βαθμούς στεάτωσης.^{12,13}

Στατιστική ανάλυση

Για τον υπολογισμό μεγέθους δείγματος ελήφθησαν υπόψη προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν τη διαγνωστική ακρίβεια της CAP χρησιμοποιώντας ως εξέταση αναφοράς την MRI-PDFF και ανέδειξαν μια επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC (AUROC) 0,80 (95% CI 0,70 έως 0,90).²¹ Η ισχύς ορίστηκε στο 80% και το αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05. Υποθέτοντας έναν επιπολασμό της MASLD στον υπό διερεύνηση πληθυσμό στο 70% αλλά και 10% απώλειες κατά την παρακολούθηση

(drop-outs) ο πληθυσμός-στόχος της μελέτης ορίστηκε τελικά σε 113 δυνητικά επιλέξιμους ασθενείς. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (SD) ή διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος [IQR], μετά από έλεγχο κανονικότητας της κατανομής τους. Οι διχότομες μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και σχετικές συχνότητες (%).

Η αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της CAP πραγματοποιήθηκε μέσω ανάλυσης Receiver Operating Characteristic (ROC), με την παραγωγή των αντίστοιχων καμπυλών ROC. Για κάθε καταληκτικό σημείο ενδιαφέροντος, υπολογίστηκε η AUROC μαζί με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CIs). Επιπλέον, καθορίστηκε το βέλτιστο διαγνωστικό όριο της CAP τόσο για την επιβεβαίωση (ειδικότητα >90%) όσο και για τον αποκλεισμό (ευαισθησία >90%) της εκάστοτε κατάστασης. Η επιλογή των διαγνωστικών ορίων για 90% ειδικότητα και 90% ευαισθησία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την προσέγγιση των «διπλών διαγνωστικών ορίων» (dual cut-off approach) σε αντιστοιχία με τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε σε μεγάλες, πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας σε ασθενείς με MASLD.^{17,24,25} Σύμφωνα με τη μεθοδολογία αυτή, για μία δοκιμασία με αποτελέσματα σε συνεχή κλίμακα, μπορεί να επιλεγεί ένα χαμηλότερο όριο για τον αποκλεισμό της νόσου (υψηλή ευαισθησία) και ένα υψηλότερο όριο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (υψηλή ειδικότητα).²⁵ Για την επιλογή των διαγνωστικών ορίων δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση με βάση τον δείκτη Youden.²⁶ Παρ' όλο που αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας, είναι μια μέθοδος βασισμένη στα δεδομένα (data driven approach) που μπορεί να οδηγήσει σε επισφαλείς εκτιμήσεις, ειδικά σε περιπτώσεις μικρών δειγμάτων.²⁷ Για κάθε περίπτωση, υπολογίστηκαν οι θετικοί και αρνητικοί λόγοι πιθανοφάνειας (LRp, LRn) και αξιολογήθηκε η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων μέσω των τιμών θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας (PPV, NPV) για διάφορα σενάρια επιπολασμού της νόσου. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, πραγματοποιήσαμε ανάλυση υποομάδων με βάση τον δείκτη ίνωσης fibrosis index 4 (FIB-4) αλλά και τον ΔΜΣ. Οι συγκρίσεις μεταξύ ανεξάρτητων καμπυλών ROC πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο των Hanley και McNeil.²⁸ Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το SPSS v.29.0 (IBM, Chicago, IL) και MedCalc v.22.019.

Αποτελέσματα

Το Σχήμα 1 παρουσιάζει τη ροή των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά, εντάχθηκαν στη μελέτη 113 διαδοχικοί συμμετέχοντες με διαθέσιμα δεδομένα CAP και MRI-PDFF. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν άνδρες (58,4%) με μέση ηλικία τα 59,6 έτη. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ΣΔτ2 με διάμεση τιμή HbA1c 6,8%, ενώ η πλειονότητα λάμβανε GLP-1 αγωνιστές (GLP-1RAs) (63,7%) και/ή SGLT-2 αναστολείς (SGLT-2 inh) σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων (95,6%) είχε ΔΜΣ ≥ 30 kg/m². Οι μετρήσεις CAP πραγματοποιήθηκαν με την κεφαλή M σε 41 συμμετέχοντες (36,3%), ενώ οι υπόλοιποι 72 (63,7%) εξετάστηκαν με την κεφαλή XL. Το δείγμα της μελέτης κάλυπτε όλο το φάσμα της ηπατικής στεάτωσης, με τιμές MRI-PDFF που κυμαινόνταν από 1,9% έως 37,8%. Ο επιπολασμός της MASLD ήταν 72,6%, ενώ ο επιπολασμός HFC $\geq 10\%$ και $\geq 20\%$ ήταν 49,6% και 16,8% αντίστοιχα. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν χαμηλό κίνδυνο ίνωσης (LSM <8kPa) (81,4%) με βάση τις τιμές ελαστογραφίας ήπατος.

Ακρίβεια της CAP για MRI-PDFF $\geq 5\%$

Η AUROC της CAP για MRI-PDFF $\geq 5\%$ ήταν 0,82 (95% CI: 0,74 έως 0,89) (Σχήμα 2). Το βέλτιστο διαγνωστικό όριο της CAP για τη διάγνωση της στεάτωσης ήταν 328 dB/m, με ευαισθησία 47,6% (36,4-58,9), ειδικότητα 90,3% (74,2-98,0), LRp 4,91 (1,64-14,75), LRn 0,58 (0,46-0,74), PPV 92,9% (81,2-97,5) και NPV 39,4% (34,0-45,2). Αντίστοιχα, το διαγνωστικό όριο για τον αποκλεισμό της στεάτωσης ήταν τα 249 dB/m, με ευαισθησία 90,2% (81,7-95,7), ειδικότητα 35,5% (19,2-54,6), LRp 1,40 (1,07-1,83), LRn 0,27 (0,12-0,62), PPV 78,7% (73,8-82,9) και NPV 57,9% (37,9-75,6).

Ακρίβεια της CAP για διάγνωση ηπατικής στεάτωσης (HFC) $\geq 10\%$ και $\geq 20\%$

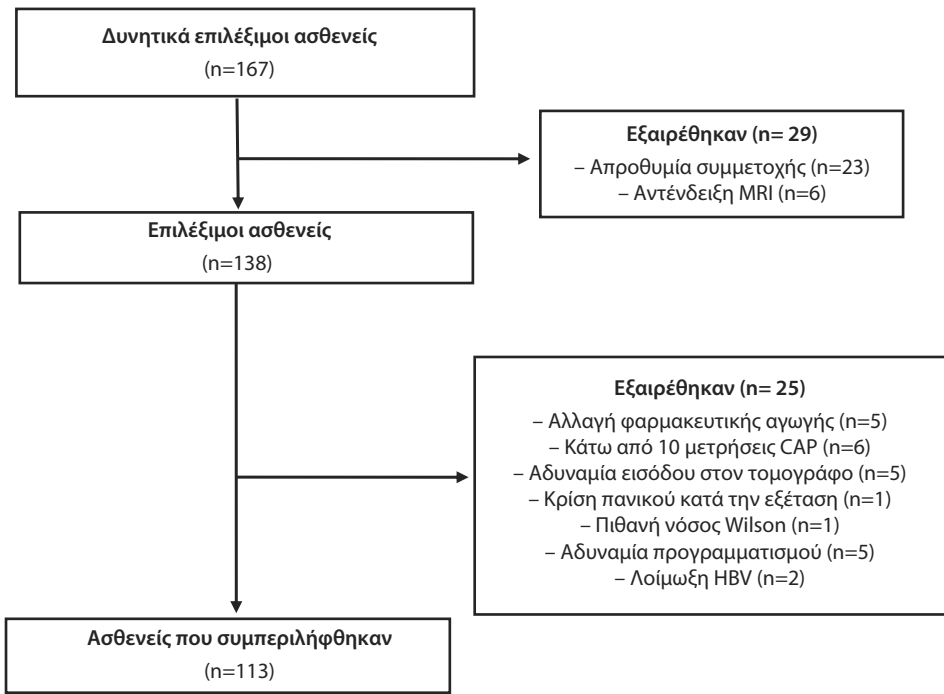
Η AUROC της CAP για την ανίχνευση HFC $\geq 10\%$ και HFC $\geq 20\%$ ήταν 0,81 (0,73-0,88) και 0,68 (0,59-0,76) αντίστοιχα (Σχήμα 2). Τα διαγνωστικά όρια της CAP για τον αποκλεισμό HFC $\geq 10\%$ και HFC $\geq 20\%$ ήταν 271 dB/m και 280 dB/m αντίστοιχα, ενώ για τη διάγνωση ήταν 345 dB/m και 360 dB/m αντίστοιχα. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας για τις αναφερθείσες τιμές CAP.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη.

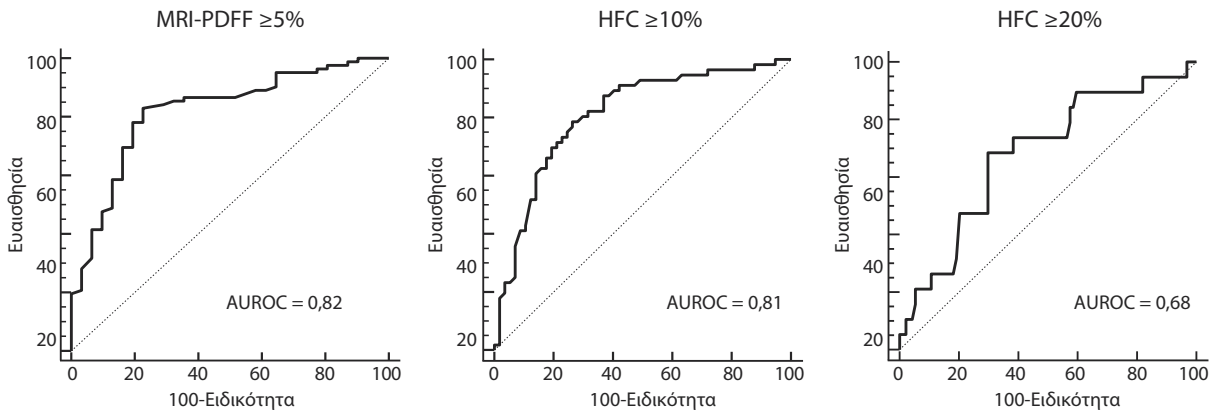
Χαρακτηριστικά	Σύνολο ασθενών (n = 113)	MRI-PDFF ≥5% (n = 82)	MRI-PDFF<5% (n = 31)	Τιμή P
Ηλικία (έτη), μέση τιμή (SD)	59,6 (9,8)	57,7 (9,7)	64,6 (8,1)	<0,001
Άνδρες, n (%)	66 (58,4)	46 (56,1)	20 (64,5)	0,418
Διάρκεια διαβήτη (έτη), διάμεση τιμή (IQR)	10 (10)	10 (10)	10 (15)	0,685
Βάρος (kg), μέση (SD)	94,1 (17,2)	96,1 (17,8)	88,7 (14,1)	0,040
ΔΜΣ (kg/m ²), διάμεση τιμή (IQR)	32,0 (7,8)	32,3 (7,5)	29,2 (8,1)	0,028
ΔΜΣ ≥ 30 kg/m ² , n (%)	108 (95,6)	77 (93,9)	31 (100)	0,320
Περιφέρεια μέσης (cm), διάμεση τιμή (IQR)	112 (18)	113 (16)	110 (14)	0,274
Υπέρταση, n (%)	74 (65,5)	55 (67,1)	19 (61,3)	0,564
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	97 (85,8)	69 (84,1)	28 (90,3)	0,550
Αγωνιστές GLP-1, n (%)	72 (63,7)	59 (72,0)	13 (41,9)	0,003
Αναστολείς SGLT-2, n (%)	52 (46,0)	31 (37,8)	21 (67,7)	0,004
Πιογλιταζόνη	9 (8,0)	5 (6,1)	4 (12,9)	0,255
HbA _{1c} (%), διάμεση τιμή (IQR)	6,8 (1,4)	6,9 (1,5)	6,7 (1,2)	0,186
AST (U/L), διάμεση τιμή (IQR)	22,0 (11,0)	24,0 (12,3)	20,0 (5,0)	<0,001
ALT (U/L), διάμεση τιμή (IQR)	26,0 (16,5)	28,5 (19,5)	22,0 (11,0)	<0,001
ALP (U/L), διάμεση τιμή (IQR)	63,0 (22,1)	64,9 (22,8)	58,0 (19,4)	0,137
GGT (U/L), διάμεση τιμή (IQR)	28,0 (24,0)	32,0 (25,0)	20,0 (10,0)	<0,001
HDL (mg/dL), μέση τιμή (SD)	41,3 (10,0)	42,7 (9,6)	44,4 (11,1)	0,422
LDL (mg/dL), διάμεση τιμή (IQR)	89,0 (44,0)	96,5 (42,0)	72,0 (32,0)	0,013
Τριγλυκερίδια (mg/dL), διάμεση τιμή (IQR)	141,0 (121,0)	162,5 (107,0)	105,0 (37,0)	<0,001
Αιμοπετάλια (10 ⁹ /L), διάμεση τιμή (IQR)	236 (88)	237 (91)	235 (95)	0,164
FIB-4 <1,3, n (%)	75 (66,4)	56 (68,3)	19 (61,3)	0,482
MRI-PDFF (%), διάμεση τιμή (IQR)	9,26 (12,58)	14,67 (10,38)	3,51 (1,47)	<0,001
Ελαστογραφία < 8 (kPa), n (%)	92 (81,4)	62 (75,6)	30 (96,8)	0,010
CAP (dB/m), διάμεση τιμή (IQR)	303,0 (87,0)	325,0 (64,0)	256,0 (54,0)	<0,001

ALP: αλκαλική φωσφατάση, ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, CAP: ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης, GGT: γ-γλουταμυλτρανσφεράση, GLP-1RA: αγωνιστές υποδοχέων γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, MASLD: συσχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσος, MRI-PDFF: μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο PDFF, SGLT-2 inh: αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2.

*Με έντονη γραφή σημειώνονται οι σημαντικές τιμές p (<0,05). Οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν μεταξύ συμμετεχόντων με MASLD (MRI-PDFF ≥5%) και χωρίς (MRI-PDFF <5%).



Σχήμα 1. Ροή των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της μελέτης.



Σχήμα 2. Καμπύλες ROC της CAP για τους διάφορους βαθμούς στεάτωσης.

AUROC: επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC, CAP: ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης, ROC: καμπύλη ROC, MRI-PDFF: μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο PDFF, HFC: βαθμός ηπατικής στεάτωσης.

Κλινική χρησιμότητα και αναλύσεις υποομάδων

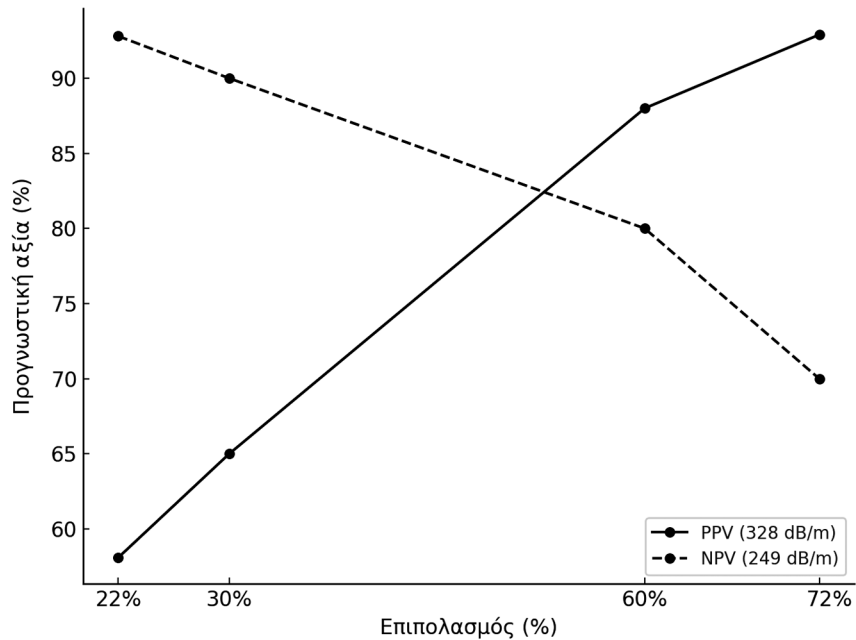
Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, αξιολογήσαμε την σχέση μεταξύ του επιπολασμού της MASLD και των τιμών PPV και NPV. Όσο υψηλότερος ήταν ο επιπολασμός της νόσου, τόσο μεγαλύτερη ήταν η κλινική χρησιμότητα του διαγνωστικού ορίου για την επιβεβαίωση της στεάτωσης (328 dB/m), με PPVs που κυμαίνονταν από 58,1% (για επιπολασμό 22%)

έως 92,9% (για επιπολασμό 72,6%). Αντίθετα, όσο μικρότερος ο επιπολασμός της νόσου, τόσο μεγαλύτερη η κλινική σημασία της τιμής των 249 dB/m για τον αποκλεισμό της στεάτωσης (για επιπολασμό 22%, NPV ίσο με 92,8%) (Σχήμα 3). Σε αναλύσεις υποομάδων με βάση τον δείκτη ίνωσης FIB-4 (<1,3 vs ≥1,3) και τον ΔΜΣ (<30 vs ≥30) δεν υπήρχε διαφορά στην ακρίβεια της CAP για τη διάγνωση της στεάτωσης με βάση τις AUROCs (τιμές P: 0,13 και 0,45 αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας των τιμών της CAP για ηπατική στεάτωση $\geq 10\%$ και $\geq 20\%$.

Βαθμός στεάτωσης	Τιμή CAP (dB/m)	Ευαισθησία (95% CI)	Ειδικότητα (95% CI)	LRp (95% CI)	LRn (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
MRI-PDFF $\geq 10\%$							
Ευαισθησία >90%	271	91,1 (80,4-97,0)	57,9 (44,1-70,9)	2,16 (1,58-2,96)	0,15 (0,06-0,37)	68,0 (60,8-74,5)	86,8 (73,5-94,0)
Ειδικότητα >90%	345	41,1 (28,1-55,0)	91,2 (80,7-97,1)	4,68 (1,91-11,45)	0,65 (0,51-0,82)	82,2 (65,3-91,8)	61,1 (55,5-66,5)
MRI-PDFF $\geq 20\%$							
Ευαισθησία >90%	280	89,5 (66,9-98,7)	40,4 (30,4-51,0)	1,50 (1,20-1,88)	0,26 (0,07-0,99)	23,3 (19,5-27,6)	95,0 (83,4-98,6)
Ειδικότητα >90%	360	21,1 (6,1-45,6)	90,4 (82,6-95,5)	2,20 (0,75-6,41)	0,87 (0,69-1,11)	30,7 (13,2-56,4)	85,0 (81,7-87,8)

CAP: ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης (dB/m), CI: διάστημα εμπιστοσύνης, LRn: αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας, LRp: θετικός λόγος πιθανοφάνειας, MRI-PDFF: μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο PDFF, PPV: θετική προγνωστική αξία (%), NPV: αρνητική προγνωστική αξία (%).



Επιπολασμός MASLD σε ασθενείς με ΣΔτ1: 22%
Επιπολασμός MASLD στον γενικό πληθυσμό: 30%

Επιπολασμός MASLD σε ασθενείς με ΣΔτ2: 60%
Επιπολασμός MASLD στη μελέτη μας: 72%

Σχήμα 3. Θετική και αρνητική προγνωστική αξία της CAP για διάφορα σενάρια επιπολασμού της MASLD. MASLD: σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσος, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, CAP: ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης.

Συζήτηση

Σύνοψη αποτελεσμάτων

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η CAP παρουσιάζει καλή διαγνωστική ακρίβεια για τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για MASLD. Ωστόσο, η ακρίβεια της CAP μειώνεται καθώς αυξάνεται η σοβαρότητα της στεάτωσης. Τα προτεινόμενα όρια, <249 και >328 dB/m για MRI-PDFF $\geq 5\%$, καθώς και <271 και >345 dB/m για HFC $\geq 10\%$, παρέχουν επαρκή ακρίβεια (ευαισθησία και ειδικότητα πάνω από 90%, αντίστοιχα), ενώ κατατάσσουν πάνω από το 80% του πληθυσμού μας όταν εφαρμόζονται διαδοχικά.

Συνάφεια με προηγούμενες μελέτες

Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που υποστηρίζουν την καλή ακρίβεια της CAP για τη διάγνωση της στεάτωσης, χρησιμοποιώντας είτε την MRI-PDFF είτε τη βιοψία ήπατος ως εξέταση αναφοράς.^{17,21,22,29-31} Επιπλέον, αποτελέσματα μετα-αναλύσεων υπογραμμίζουν τη μειωμένη απόδοση της CAP σε υψηλότερους βαθμούς στεάτωσης.³⁰ Μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τα διαγνωστικά όρια της CAP στη MASLD. Το μεγαλύτερο μέρος των διαθέσιμων δεδομένων προέρχεται από μελέτες βασισμένες στη βιοψία,^{17-19,22} με ελάχιστες μελέτες να χρησιμοποιούν την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς.^{21,29,31,32} Στις μελέτες με MRI-PDFF, τα διαγνωστικά όρια της CAP για τη διάγνωση της στεάτωσης κυμαίνονται από 258 έως 288 dB/m και από 295 έως 306 για HFC $\geq 10\%$.¹⁰

Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτά τα όρια προέκυψαν με τη χρήση της μεθόδου του δείκτη Youden.²⁶ Παρ' όλο που αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως σε μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας, είναι μια μέθοδος βασισμένη στα δεδομένα (data driven approach) που μπορεί να οδηγήσει σε επισφαλείς εκτιμήσεις, ειδικά σε περιπτώσεις μικρών δειγμάτων.²⁷ Οι Caussy και συν., πρότειναν διαγνωστικά όρια CAP για 100% ευαισθησία/ειδικότητα, ωστόσο η επίτευξη 100% διαγνωστικής ακρίβειας αποτελεί περισσότερο θεωρητική έννοια που δεν μπορεί να επιτευχθεί στην κλινική πράξη.²¹ Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, οι Burgio και συν. αξιολόγησαν την ακρίβεια της CAP σε 191 ασθενείς με ΣΔτ2 χρησιμοποιώντας την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς.³³ Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή η στεάτωση ορίστηκε ως MRI-PDFF >6,4%, με το βέλτιστο διαγνωστικό όριο για την

CAP να υπολογίζεται στα 305 dB/m με ευαισθησία και ειδικότητα 79,8% και 61,5% αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ της παρούσας εργασίας και προηγούμενων μελετών θα μπορούσαν να αποδοθούν πρωτίστως σε σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της παχυσαρκίας και του ΣΔτ2 μεταξύ των κοορτών με τη μελέτη μας να απαρτίζεται εξ ολοκλήρου από άτομα με ΣΔτ2 και αυξημένο βάρος αλλά και διαφορές στον ορισμό της στεάτωσης με βάση την εξέταση αναφοράς.

Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Η μελέτη μας παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα. Αξιολογήσαμε την ακρίβεια της CAP έναντι της MRI-PDFF σε έναν καλά χαρακτηρισμένο πληθυσμό που περιλάμβανε αποκλειστικά άτομα με ΣΔτ2 και αυξημένο σωματικό βάρος. Σε προηγούμενες ανάλογες μελέτες, ο επιπολασμός του ΣΔτ2 κυμαινόταν από 14,5% έως 41,2%, ενώ ο μέσος ΔΜΣ από 29,6 έως 31,7 kg/m². Στο δείγμα μας, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας (ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²) ήταν 95,6%, με 33 συμμετέχοντες να έχουν ΔΜΣ ≥ 35 kg/m². Επιπλέον, μέσω της διαδοχικής ένταξης των ασθενών, η μελέτη μας καλύπτει ολόκληρο το φάσμα της στεάτωσης (εύρος MRI-PDFF: 1,9% έως 37,8%), ενώ παράλληλα αντικατοπτρίζει τον αναφερόμενο επιπολασμό της προχωρημένης ίνωσης (LSM >12 kPa, 13,3%) σε αυτόν τον πληθυσμό. Επιπλέον, με σκοπό την ενίσχυση της κλινικής σημασίας και της εφαρμοσιμότητας των αποτελεσμάτων μας, παρέχουμε τιμές PPV και NPV προσαρμοσμένες σε διαφορετικά σενάρια επιπολασμού της νόσου. Επιπρόσθετα, ορίζοντας το HFC $\geq 10\%$ ως καταληκτικό σημείο, παρέχουμε διαγνωστικά όρια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τον αρχικό έλεγχο επιλεξιμότητας σε κλινικές δοκιμές για τη MASH. Τέλος, τα προτεινόμενα διαγνωστικά όρια βασίζονται σε προκαθορισμένα κριτήρια ευαισθησίας και ειδικότητας (>90%) και όχι στη μέθοδο Youden, που βασίζεται στα δεδομένα.

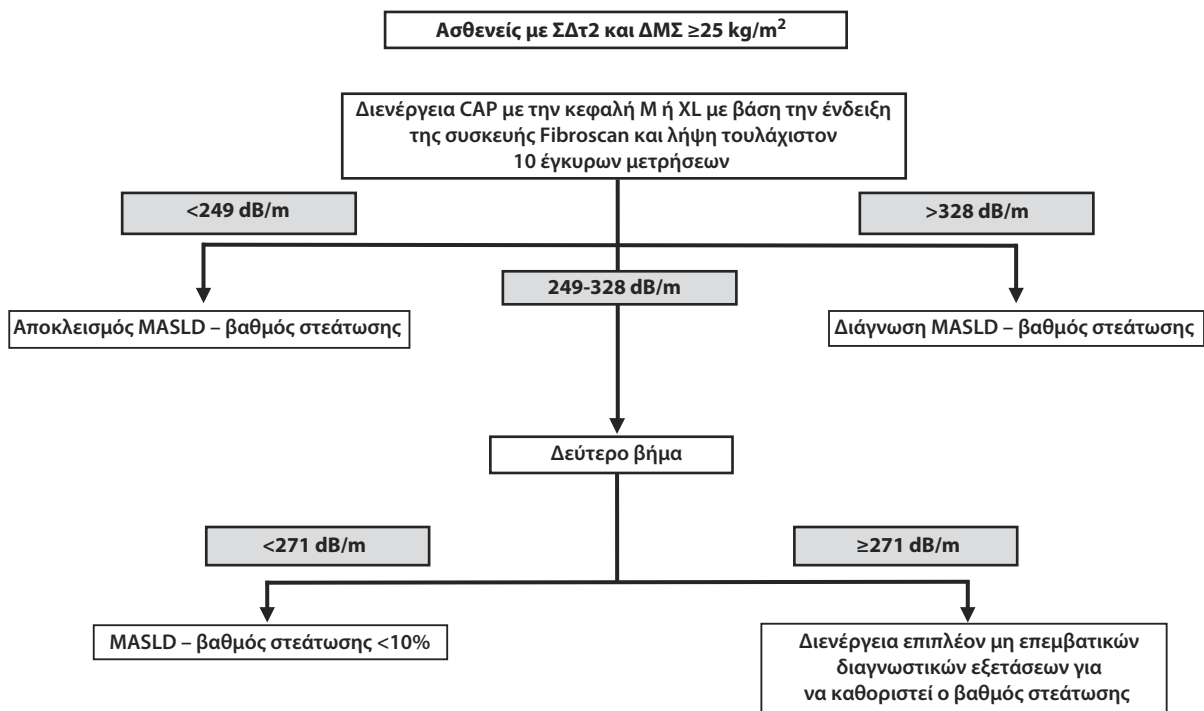
Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι δεν αξιολογήσαμε τη σχέση της CAP με κλινικά σημαντικές εκβάσεις (π.χ. ρήξη αντιρρόπησης, επιδείνωση ίνωσης) ούτε τη σχέση της με προοπτικές μεταβολές στον βαθμό της ηπατικής στεάτωσης. Αυτές ωστόσο οι εκτιμήσεις δεν ήταν εφικτές λόγω του σχεδιασμού της μελέτης (μελέτη χρονικής στιγμής). Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα που να συσχετίζουν τη μεταβολή της CAP με ιστολογική βελτίωση στη MASLD, σε αντίθεση με την MRI-PDFF όπου μεταβολή >30% φαίνεται να σχετίζεται με ιστολογική

ύφηση της MASH.³⁴ Επιπλέον, η μελέτη μας δεν περιλάμβανε διαδοχικές μετρήσεις και με τις δύο διαθέσιμες κεφαλές (M ή XL) στον ίδιο ασθενή, γεγονός που δεν επιτρέπει την εξαγωγή συγκριτικών αποτελεσμάτων. Σε πρόσφατη μελέτη, οι Caussy και συν. διαπίστωσαν ότι η κεφαλή M υποεκτιμά τη στεάτωση σε σύγκριση με την κεφαλή XL για τον ίδιο ασθενή.³⁵

Εφαρμογές στην κλινική πράξη και την έρευνα

Χρησιμοποιώντας έναν καλά καθορισμένο πληθυσμό ασθενών υψηλού κινδύνου για MASLD, προτείνουμε διαγνωστικά όρια τόσο για τον αποκλεισμό (<249 dB/m) όσο και για την επιβεβαίωση (>328 dB/m) της ηπατικής στεάτωσης, με ευαισθησία και ειδικότητα ίση με 90%. Στο πλαίσιο φαρμακευτικών κλινικών μελετών, όπου απαιτείται ένταξη ασθενών με υψηλότερους βαθμούς στεάτωσης, τιμές CAP κάτω από 271 dB/m με LRn 0,15 και NPV 86,8% μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κριτήριο αποκλεισμού, ελαχιστοποιώντας τη διενέργεια επιπλέον διαγνωστικών εξετάσεων. Το Σχήμα 4 παρουσιάζει έναν προτεινόμενο διαγνωστικό αλγόριθμο για τη διερεύνηση της ηπατικής στεάτωσης σε άτομα με ΣΔτ2 και αυξημένο σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα, τιμές CAP <249 dB/m μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αξιόπιστο απο-

κλεισμό της στεάτωσης, ενώ τιμές >328 dB/m υποστηρίζουν ισχυρά τη διάγνωσή της. Σε περιπτώσεις όπου οι μετρήσεις κυμαίνονται μεταξύ 249 και 271 dB/m, η παρουσία λιπώδους διήθησης είναι πιθανή, ωστόσο ο βαθμός στεάτωσης εκτιμάται ότι είναι κάτω του 10%. Αντιθέτως, σε ασθενείς με τιμές CAP ≥271 dB/m, ενδέχεται να απαιτείται η εφαρμογή επιπλέον μη επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων, προκειμένου να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η βαρύτητα της ηπατικής στεάτωσης η οποία ενδέχεται να υπερβαίνει το 10% ιδίως για τιμές άνω των 345 dB/m. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν καθορισμένα ποιοτικά κριτήρια για τις μετρήσεις CAP, με αντιφατικά αποτελέσματα στις υπάρχουσες μελέτες.²¹ Μια προσέγγιση βασισμένη στο IQR των μετρήσεων της CAP φαίνεται λογική, καθώς αντικατοπτρίζει την «αβεβαιότητα» της εξέτασης, και αυτό το ζήτημα θα πρέπει να διερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες. Επιπλέον, ο βαθμός συνάφειας των αποτελεσμάτων που προέρχονται από μελέτες με την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς και από αυτές που χρησιμοποίησαν τη βιοψία ήπατος παραμένει ασαφής. Σε μια πρώτη προσπάθεια προς αυτή την κατεύθυνση, οι Qadri και συν. πρότειναν όρια PDFF που αντιστοιχούν στους συνηθισμένους ιστολογικούς βαθμούς στεάτωσης.³⁶ Επιπλέον, μελ-



Σχήμα 4. Αλγόριθμος για τη διάγνωση της στεάτωσης με βάση τα προτεινόμενα διαγνωστικά όρια.

λοντικές προοπτικές μελέτες θα πρέπει να διερευνηθούν τη σχέση των μετρήσεων CAP με κλινικά σημαντικές εκβάσεις αλλά και τη σχέση τους με τις μεταβολές της ηπατικής στεάτωσης.

Συμπεράσματα

Η CAP παρουσιάζει αποδεκτή διαγνωστική ακρίβεια για τη στεάτωση όπως ορίζεται από την MRI-PDFF. Τιμές CAP κάτω από 249 και 271 dB/m μπορούν να χρη-

σιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της ηπατικής στεάτωσης και της HFC $\geq 10\%$ με επαρκή ευαισθησία. Αντίστοιχα, τιμές CAP πάνω από 328 και 345 dB/m μπορούν να επιβεβαιώσουν τη στεάτωση και την HFC $\geq 10\%$ με επαρκή ειδικότητα.

Χρηματοδότηση: Η συγκεκριμένη ερευνητική εργασία έχει υποστηριχθεί από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη με την μορφή υποτροφίας.

Abstract

Accuracy of controlled attenuation parameter for liver steatosis in high risk patients for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

K. Malandris, E. Korakas, A. Sarakapina, A. Liakos, F. Iatridi, G. Kalopitas, T. Karagiannis, E. Bekiari, D. Arampidis, V. Tamvakera, G. Alexandrakis, G. Tzatzagou, D. Daravigkas, V. Lampadiari, A. Tsapas

Hellenic Diabetol Chro 2026; 37, 1: 35-46

Aim: To assess the accuracy of the controlled attenuation parameter (CAP) for liver steatosis in patients at increased risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Material – Methods: In this cross-sectional diagnostic accuracy study with prospectively collected data we included patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m². Patients underwent liver elastography with concurrent CAP examination. Magnetic resonance imaging with a proton density fat fraction protocol (MRI-PDFF) was used as the reference standard, with steatosis defined as MRI-PDFF $\geq 5\%$. Using receiver operating characteristic (ROC) analysis, we calculated the area under the ROC curve (AUROC). Optimal diagnostic CAP thresholds were determined for ruling in (specificity $>90\%$) and ruling out (sensitivity $>90\%$) hepatic steatosis.

Results: A total of 113 participants (58.4% males) with a mean age of 59.6 years were included. Median glycated hemoglobin and BMI values were 6.8% and 32 kg/m², respectively. The AUROC of CAP for MRI-PDFF $\geq 5\%$ was 0.82 [95% confidence interval (CI) 0.74-0.89]. CAP thresholds for ruling out (sensitivity $>90\%$) and ruling in (specificity $>90\%$) hepatic steatosis were below 249 and above 328 dB/m, respectively. The AUROC of CAP for MRI-PDFF $\geq 10\%$ was 0.81 (0.73-0.88). CAP thresholds for ruling out and ruling in MRI-PDFF $\geq 10\%$ were below 271 and above 345 dB/m, respectively.

Conclusions: CAP demonstrates acceptable accuracy for diagnosing MRI-PDFF defined steatosis. CAP values below 249 and 271 dB/m can be used to rule out hepatic steatosis and MRI-PDFF $\geq 10\%$ with adequate sensitivity. Conversely, CAP values above 328 and 345 dB/m can confirm steatosis and MRI-PDFF $\geq 10\%$ with sufficient specificity.

Keywords: CAP, MRI-PDFF, liver steatosis, T2DM, diagnostic accuracy, MASLD

Βιβλιογραφία

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023; 77: 1335-47. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
2. Golabi P, Paik JM, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism* 2023; 146: 155642. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155642.
3. Ajmera V, Cevin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023; 78: 471-8. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.010.
4. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-89. doi: 10.1002/hep.23280.

5. *En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, et al.* Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023; 72: 2138-48. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110.
6. *Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al.* Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
7. *Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al.* Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2021; 161: 1657-69. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.049.
8. *Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al.* AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
9. *European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO).* EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024; 81: 492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
10. *Malandris K, Katsoula A, Liakos A, et al.* Accuracy of controlled attenuation parameter for liver steatosis in patients at risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease using magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2024; 37: 579-87. doi: 10.20524/aog.2024.0910.
11. *Machado MV, Cortez-Pinto H.* Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58: 1007-19. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.021.
12. *Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A, et al.* Linearity, bias, and precision of hepatic proton density fat fraction measurements by using MR imaging: A meta-analysis. *Radiology* 2018; 286: 486-98. doi: 10.1148/radiol.2017170550.
13. *Caussy C, Johansson L.* Magnetic resonance-based biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020; 3: e00134. doi: 10.1002/edm2.134.
14. *Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R.* Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264-81.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
15. *Sasso M, Beaugrand M, de Ledingham V, et al.* Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-35. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
16. *de Ledingham V, Wong GL, Vergniol J, et al.* Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 848-55. doi: 10.1111/jgh.13219.
17. *Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al.* Accuracy of fibroscan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1717-30. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.042.
18. *Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al.* Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-30. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.
19. *Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al.* Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 185-98. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5.
20. *Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al; STARD Group.* STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 351: h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527.
21. *Caussy C, Alquraish MH, Nguyen P, et al.* Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology* 2018; 67: 1348-59. doi: 10.1002/hep.29639.
22. *Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, et al; NASH Clinical Research Network.* Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 156-63.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.043.
23. *Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R.* Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology* 2018; 68: 763-72. doi: 10.1002/hep.29797.
24. *Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, 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; 5: 362-73. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30055-8.
25. *Cristoferi L, Nardi A, Carbone M.* Transient elastography in chronic liver disease: Beware of the cut-offs! *Journal of Hepatology* 2021; 75: 1245-6. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.002.
26. *Youden WJ.* Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3: 32-5. doi: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3.
27. *Reitsma JB, Rutjes AW, Whiting P, et al.* Assessing risk of bias and applicability. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2023; 169-201. doi: 10.1002/9781119756194.ch8.
28. *Hanley JA, McNeil BJ.* The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
29. *Ferraioli G, Maiocchi L, Raciti MV, et al.* Detection of liver steatosis with a novel ultrasound-based technique: a pilot study using MRI-derived proton density fat fraction as the gold standard. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00081. doi: 10.14309/ctg.0000000000000081.

30. Cao YT, Xiang LL, Qi F, Zhang YJ, Chen Y, Zhou XQ. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 51: 101547. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101547.
31. Jung J, Han A, Madamba E, et al. Direct comparison of quantitative US versus controlled attenuation parameter for liver fat assessment using MRI proton density fat fraction as the reference standard in patients suspected of having NAFLD. *Radiology* 2022; 304: 75-82. doi: 10.1148/radiol.211131.
32. Kuchay MS, Choudhary NS, Sharma D, et al. Diagnostic accuracy and optimal cut-off of controlled attenuation parameter for the detection of hepatic steatosis in Indian population. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12: 893-8. doi: 10.1016/j.jceh.2021.10.003.
33. Dioguardi Burgio M, Castera L, Oufighou M, et al; QUID – NASH Investigators. Prospective comparison of attenuation imaging and controlled attenuation parameter for liver steatosis diagnosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024; 22: 1005-13.e27. doi: 10.1016/j.cgh.2023.11.034.
34. Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, et al. Change in MRI-PDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2274-83.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.061.
35. Caussy C, Brissot J, Singh S, et al. Prospective, same-day, direct comparison of controlled attenuation parameter with the M vs the XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease, using magnetic resonance imaging-proton density fat fraction as the standard. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1842-50.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.060.
36. Qadri S, Vartiainen E, Lahelma M, et al. Marked difference in liver fat measured by histology vs. magnetic resonance-proton density fat fraction: A meta-analysis. *JHEP Rep* 2024; 6: 100928. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100928.