

# FETGE GRAS METABÒLIC: EPIDEMIOLOGIA I DIAGNÒSTIC NO INVASIU

**Ingrid Arteaga Pillasagua, MD, PhD**

Metgessa de Família / CAP Palaudàries (ICS)

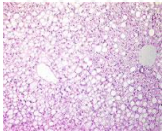
Investigadora del GRemHAP (IDIAP Jordi Gol)

Membre del GdT del Fetge Gras de la CAMFiC

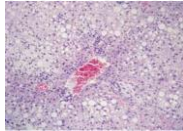
# INTRODUCCIÓ

## Fetge gras no alcohòlic (FGNA / NAFLD)

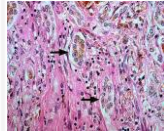
### Esteatosis



### Esteatohepatitis



### Cirrosi/HCC



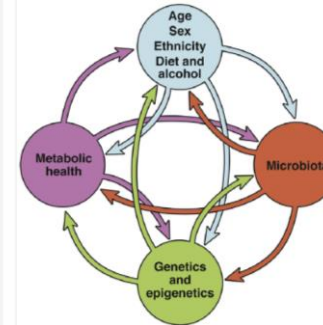
The term **NAFLD/NASH** was first coined by Jurgen Ludwig

A report of the AASLD single topic conference suggested that the term NAFLD/NASH has become problematic and indicated that an alternative nomenclature "metabolic steatohepatitis" should be considered but no consensus was reached

EASL: suggested that NAFLD nomenclature be changed to a term such as "metabolic fatty liver disease", to drop the negative definition of "nonalcoholic" and to recognize the causal role of metabolic dysfunction in the disease

Balmer ML and Dufour JF suggested that the NAFLD term should be changed to metabolic syndrome-associated fatty liver disease (MAFLD)

## Fetge gras Metabòlic (MAFLD)



Eslam and colleagues called for consensus to address the need for a more appropriate nomenclature

A consensus of global representative experts applied a carefully designed Delphi method and recommended that the term NAFLD should be changed to metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)

1845

1980

2002

2005

2009

2011

2017

2019

2020

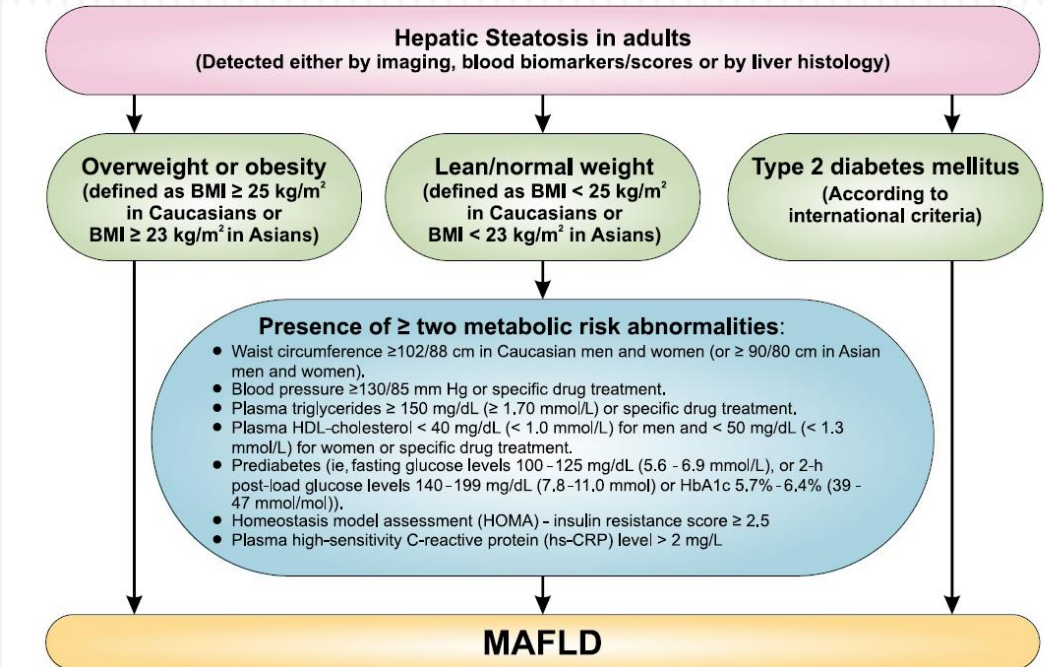
Loria P. and colleagues: the new name should incorporate either "metabolic" or "insulin resistance"

Brunt EM made multiple suggestions including "metabolic fatty liver disease"

Bellentani S and Tiribelli C, suggested that NAFLD term should be changed to metabolic-associated fatty liver (MAFL)

Fouald Y. et al. *Liver Int.* **2020**  
Eslam M, *J. Gastroenterology.* **2020**

## Fetge Gras Metabòlic:



# EPIDEMIOLOGIA

Població	Prevalença FGNA
----------	-----------------

Diagnòstic histològic	
-----------------------	--

Candidats a donants vius de fetge a Europa	3%-16%
Candidats a donants vius de fetge als EEUU	20%

Diagnòstic per imatge	
-----------------------	--

Població Europa	20%-30%
Població general EEUU	30%-40%

Població amb factors de risc	
------------------------------	--

Pacients obesos	75-90%
Pacients diabètics	40-70%

	Prevalença EHNA
--	-----------------

Població general	
------------------	--

Europa	3%
EEUU	1,5%-6,5%
Àsia	2%-3%

Població amb factors de de risc	
---------------------------------	--

Pacients obesos	25%-30%
Pacients diabètics	65,26%

Portillo-Sanchez P et al. *J Clin End Metab* 2015

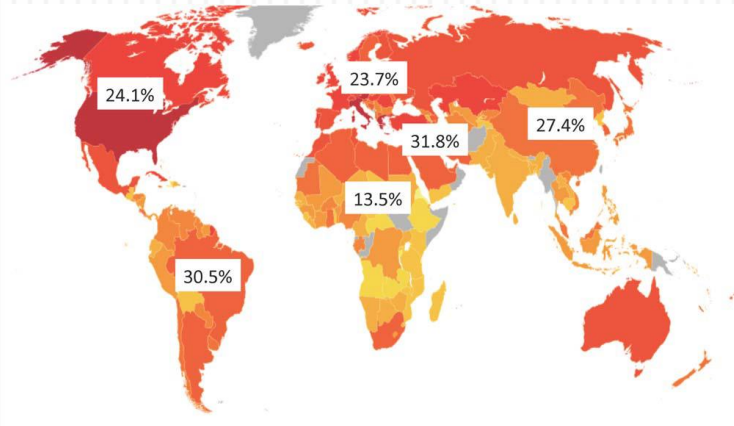
Amstrong MJ et al. *QJM*. 2014

Pappachan JM. *Endocrine*. 2014

Hazlehurst JM. *Metabolism* 2016

Younossi Z et als. *Hepatology*. 2019

## És la malaltia hepàtica més freqüent del món



**PREVALENCIA 25%**

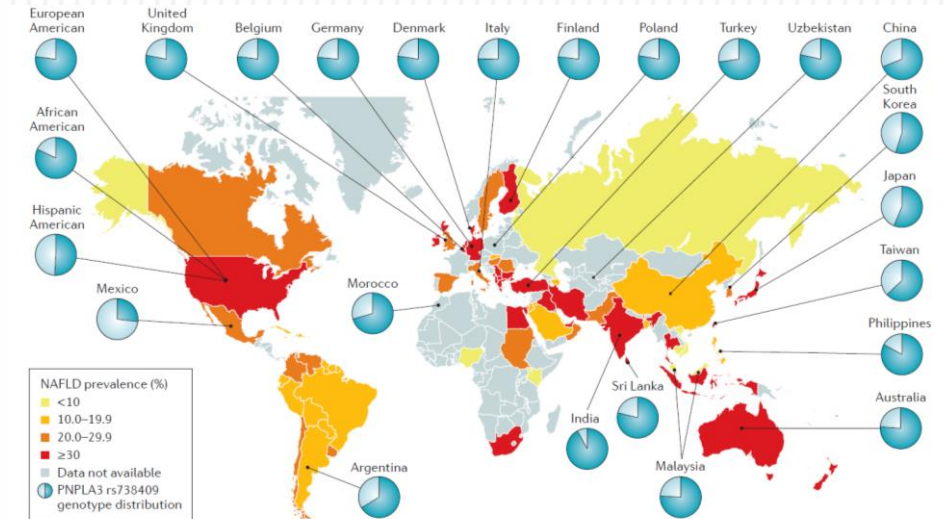


Figure 1 | Worldwide estimated prevalence of NAFLD and distribution of PNPLA3 genotypes. PNPLA3 is presented as minor allele frequency (light blue section of the pie chart).



**PREVALENÇA 25,8%**

- 766 individus; edat 53±14 anys (17- 83)
- Dones 58% i homes 42%
- 198 varen presentar FGNA per eco

**Table 4 Association between NAFLD and potential risk factors**

	OR <sup>a</sup>	95% CI	P value
Men	2.34	1.57–3.49	<0.0005
Age (per year)	1.04	1.02–1.05	<0.0005
Metabolic syndrome (NCEP criteria)	2.19	1.29–3.72	0.004
Insuline resistance (homeaostasis model assessment ≥ 3.8)	6.00	3.43–10.5	<0.0005
ALT High (≥ 45 U/l men, ≥ 34 U/l women)	4.21	2.23–7.95	<0.0005

Multivariate logistic regression models adjusted by radiologist.

ALT, alanineaminotransferase; CI, confidence interval; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; OR, odds ratio.

<sup>a</sup>On the basis of 186 NAFLD and 522 non-NAFLD individuals.

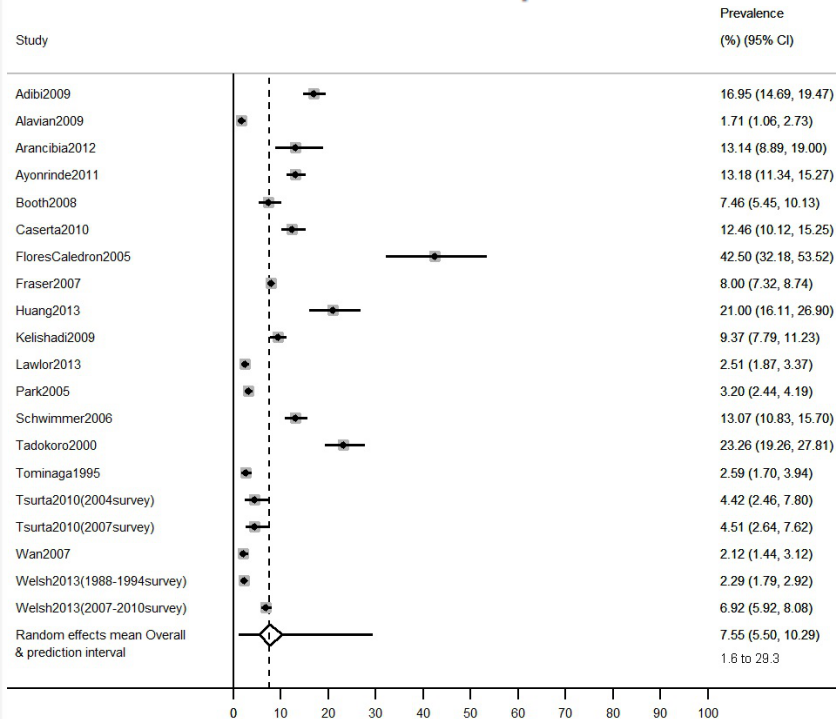
**PREVALENÇA 38%**

- 3014 individus; edat 54±12 anys (19- 75)
- Dones 57% i homes 43%
- 1062 varen presentar FGNA per FLI

**Table 1. Baseline Characteristics of the 3014 Subjects Included in the Study**

	(n = 3014)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	28 ± 5
Overweight, ≥25 to <30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	1251 (42)
Obesity, ≥30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	933 (31)
Abdominal obesity, <sup>a</sup> n (%)	1485 (50)
FLI, <sup>a</sup> n (%)	
<30	934 (33)
30–60	823 (29)
≥60	1062 (38)

## Estimates of the prevalence of NAFLD in children from general population studies.

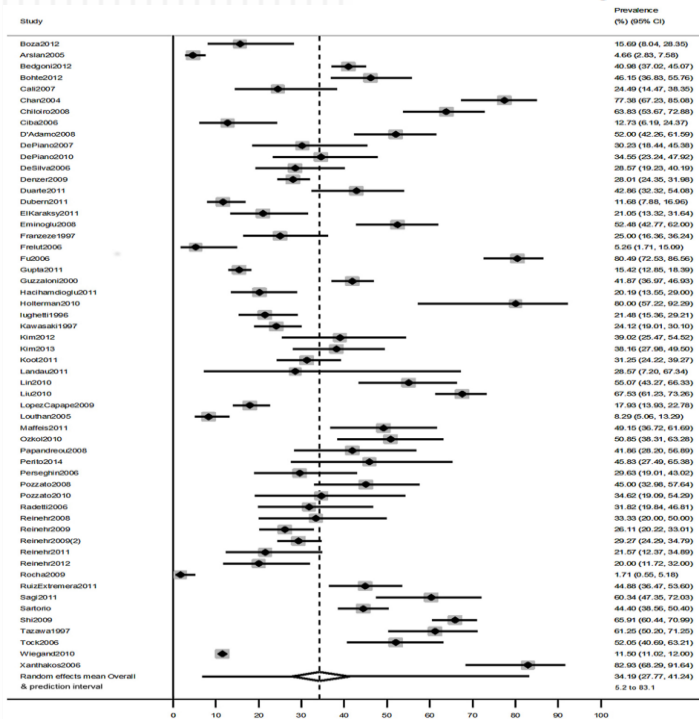


Població: 1-19 anys

**Prevalença 7,6%**

ECO: 56%  
ALT (>40U/L): 44%

## Estimates of the prevalence of NAFLD in children from clinical obese population studies.



Població: 1-19 anys

**Prevalença 34,2%**

ECO: 73%  
ALT (>40U/L): 34%  
RM: 16%



# DIAGNÒSTIC

	MÈTODES NO INVASIUS		MÈTODES INVASIUS
	MARCADORS SEROLÒGICS	PROVES IMATGE/TÈCNiques ELASTOGRÀFIQUES	BIÒPSIA
ESTEATOSI	✓	✓	✓
ESTEATOHEPATITIS	✓	✗	✓
FIBROSI	✓	✓	✓

# DIAGNÒSTIC: MÉTODES NO INVASIUS

	Marcadors serològics		Tècniques d'imatge/elastogràfiques	
<b>Esteatosi</b>	<b>Steatotest</b>	$\alpha$ 2macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteïna A1, GGT, bilirrubina, ALT, IMC	<b>Ecografia abdominal</b>	Esteatosi >30%. Variabilitat interobservador. Gas intestinal. Obesitat.
	<b>FLI</b>	IMC, perímetre abdominal, TG, GGT	<b>TC abdominal</b>	Irradiació, menys accessible.
	<b>NAFLD liver fat score</b>	SM, diabetes, insulina, ALT i AST	<b>RNM/RNM espectroscòpica</b>	Esteatosi >5%, artefactes metàl·lics, cost elevat.
	<b>LAP</b>	Perímetre abdominal, triglicèrids, sexo	<b>CAP</b>	Fàcil, quantifica, poc accessible.
	<b>HSI</b>	AST, ALT, IMC, diabetes		

# DIAGNÒSTIC: MÈTODES NO INVASIUS

	Marcadors serològics		Tècniques d'imatge/elastogràfiques	
<b>Esteatosi</b>	<b>Steatotest</b>	α2macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteïna A1, GGT, bilirrubina, ALT, IMC	<b>Ecografia abdominal</b>	Esteatosi >30%. Variabilitat interobservador. Gas intestinal. Obesitat.
	<b>FLI</b>	IMC, perímetre abdominal, TG, GGT	<b>TC abdominal</b>	Irradiació, menys accessible.
	<b>NAFLD liver fat score</b>	SM, diabetes, insulina, ALT i AST	<b>RNM/RNM espectroscòpica</b>	Esteatosi >5%, artefactes metàl·lics, cost elevat.
	<b>LAP</b>	Perímetre abdominal, triglicèrids, sexo	<b>CAP</b>	Fàcil, quantifica, poc accessible.
	<b>HSI</b>	AST, ALT, IMC, diabetes		

# DIAGNÒSTIC: MARCADORS SEROLÒGICS

## FATTY LIVER INDEX (FLI)

$$FLI = \frac{(e^{0.953 \cdot \log_e(TAG) + 0.139 \cdot BMI + 0.718 \cdot \log_e(GGT) + 0.053 \cdot WC - 15.745})}{(1 + e^{0.953 \cdot \log_e(TAG) + 0.139 \cdot BMI + 0.718 \cdot \log_e(GGT) + 0.053 \cdot WC - 15.745})} \cdot 100$$

*TAG: triglicéridos*

*GGT: gamma glutamiltransferasa*

*BMI: índex de masa corporal*

*WC: perímetre abdominal*

**<30**

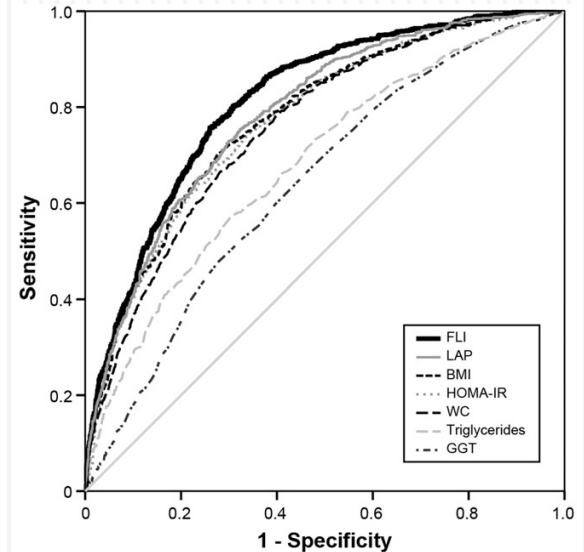
**Normal**

**30-60**

**Indeterminado**

**≥60**

**Esteatosis**



**0,813 (95% CI, 0,797– 0,830)**

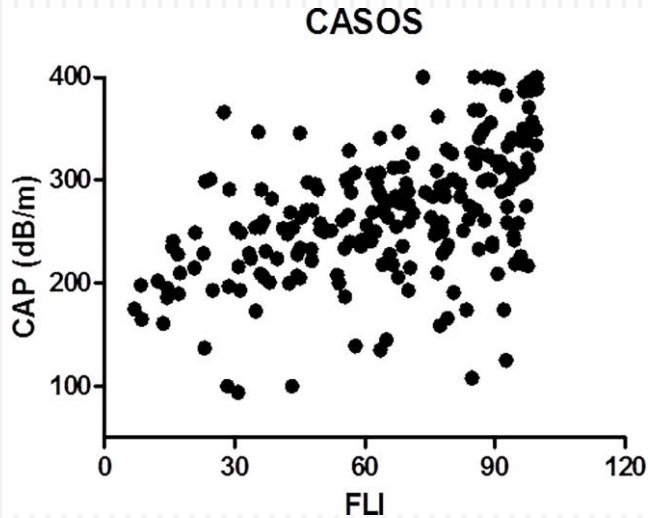
**Sensibilitat 61%**

**Especificitat 82%**

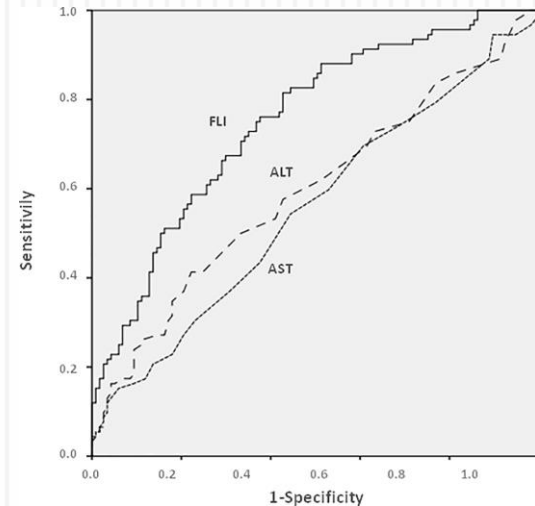
# DIAGNÒSTIC: PROVES D'IMATGE / ELASTOGRÀFIQUES

	Avantatges	Inconvenients
<b>Ecografia abdominal</b>	<b>Tècnica d'elecció</b> Accessible, fàcil, baix cost.	Poca sensibilitat per a esteatosi lleu (<20%). Variabilitat interobservador. Obesitat, gas intestinal.
<b>TAC (tomografia axial informatzada)</b>	Fàcil de realitzar. Rendiment similar a l'ecografia.	Menys accessible, cost elevat. Poc sensible per esteatosi lleu. Irradiació.
<b>RMN (Ressonància magnètica)</b>	Molt sensible (diagnòstic esteatosi >15%). No irradiació.	Poc accessible, cost molt elevat. Artefactes metàl·lics.
<b>RMN espectroscòpica</b>	Diagnòstic esteatosi >5%. Determina canvis >0,5% com pèrdua de pes.	Cost molt elevat. Poc disponible.
<b>CAP (controlled attenuation parameter)</b>	Fàcil. Útil per a predir presència d'esteatosi > 11%. Esteatosi si CAP > 250 dB/m	Limitada per a determinar grau d'esteatosi. Poc accessible (de moment).

## CAP (controlled attenuation parameter)



Correlation between CAP and FLI values in the 215 subjects with metabolic risk factors of NAFLD included in the study.



Predictive accuracy of FLI, AST and ALT, as assessed by AUROC curves.

# DIAGNÒSTIC: MÉTODES NO INVASIUS

	Marcadors serològics		Tècniques d'imatge/elastogràfiques	
<b>Fibrosi</b>	<b>NAFLD score</b>	Edat, IMC, diabetis, AST, ALT, plaquetes, albúmina	<b>Elastografia transitòria (Fibroscán®)</b>	Fàcil, ràpid, poc accessible.
	<b>BARD score</b>	IMC, diabetis, AST y ALT	<b>ARFI</b>	Fàcil, experiència limitada
	<b>FIB 4 score</b>	Edat, AST, ALT, plaquetes	<b>RM elastogràfica</b>	Cost elevat, poca disponibilitat, experiència limitada
	<b>Fibrometer NAFLD</b>	Edat, pes, ALT, glucosa, ferritina, plaquetes		
	<b>Hepascore</b>	Edat, sexe, $\alpha$ 2macroglobulina, AH, bilirubina, GGT		
	<b>Fibrotest</b>	Fórmula patentada		
	<b>ELF</b>	AH, P3NP, TIMP1		

# DIAGNÒSTIC: MÈTODES NO INVASIUS

	Marcadors serològics		Tècniques d'imatge/elastogràfiques	
<b>Fibrosi</b>	<b>NAFLD score</b>	Edat, IMC, diabetis, AST, ALT, plaquetes, albúmina	<b>Elastografia transitòria (Fibroscán®)</b>	Fàcil, ràpid, poc accessible.
	<b>BARD score</b>	IMC, diabetis, AST y ALT	<b>ARFI</b>	Fàcil, experiència limitada
	<b>FIB 4 score</b>	Edat, AST, ALT, plaquetes	<b>RM elastogràfica</b>	Cost elevat, poca disponibilitat, experiència limitada
	<b>Fibrometer NAFLD</b>	Edat, pes, ALT, glucosa, ferritina, plaquetes		
	<b>Hepascore</b>	Edat, sexe, $\alpha$ 2macroglobulina, AH, bilirubina, GGT		
	<b>Fibrotest</b>	Fórmula patentada		
	<b>ELF</b>	AH, P3NP, TIMP1		



# DIAGNÒSTIC: MARCADORS SEROLÒGICS

**NAFLD Fibrosis Score (NFS)** =  $(-1.675 + 0.037 \times \text{age (yr)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count (x10}^9/\text{L)} - 0.66 \times \text{albumin [g/dl]})$

**NAFLD fibrosis score**  
**Online calculator**

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**  
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD  
Hepatology 2007;45(4):846-854 doi:10.1002/hep.21496

Age (years)

BMI (kg/m<sup>2</sup>)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10<sup>9</sup>/L)

Albumin (g/l)

Score **-1.784**

< -1.455: predictor of **absence** of significant fibrosis (F0-F2 fibrosis)  
≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminate score  
> 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (F3-F4 fibrosis)

**NFS <-1,455 exclou fibrosi avançada**  
**NFS >0,676 identifica fibrosi avançada**

**FIB-4: edad (años) x AST [U/L]/(plaquetas [10<sup>9</sup>/L] x (ALT [U/L])<sup>1/2</sup>)**

**Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator** Share

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

Age (years)  x AST Level (U/L)

FIB-4 =  $\frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9/\text{L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = 3.93$

Platelet Count (10<sup>9</sup>/L)  x  $\sqrt{\text{ALT (U/L)}}$

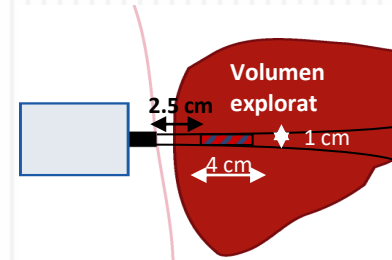
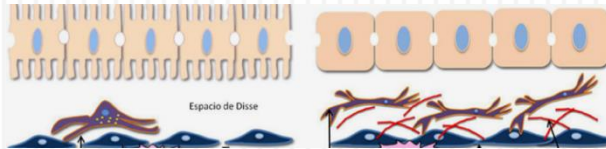
Interpretation:

Using a lower cutoff value of 1.45, a FIB-4 score <1.45 had a negative predictive value of 90% for advanced fibrosis (shak fibrosis score 4-6 which includes early bridging fibrosis to cirrhosis). In contrast, a FIB-4 >3.25 would have a 97% specificity and a positive predictive value of 65% for advanced fibrosis. In the patient cohort in which this formula was first validated, at least 70% patients had values <1.45 or >3.25. Authors argued that these individuals could potentially have avoided liver biopsy with an overall accuracy of 86%.

**FIB-4 <1,30 descarta fibrosi significativa**  
**FIB-4 entre 1,30-2,67 indeterminat**  
**FIB-4 >2,67 indica fibrosi avançada**

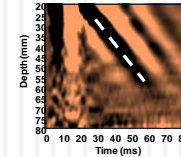
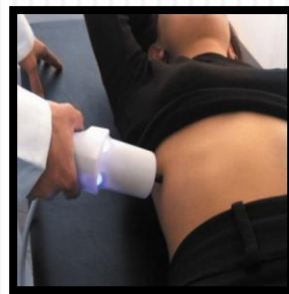
# DIAGNÒSTIC: PROVES D'IMATGE / ELASTOGRÀFIQUES

## Diagnòstic de Fibrosi: Elastografia hepàtica transitòria



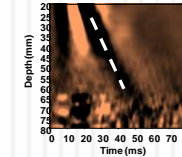
2,5 a 75 kPa

### Fibroscan®



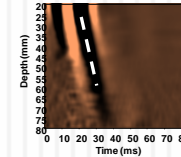
$V_s = 1.1 \text{ m/s}$   
 $\sim 3 \text{ kPa}$

F0



$V_s = 1.7 \text{ m/s}$   
 $\sim 9 \text{ kPa}$

F1



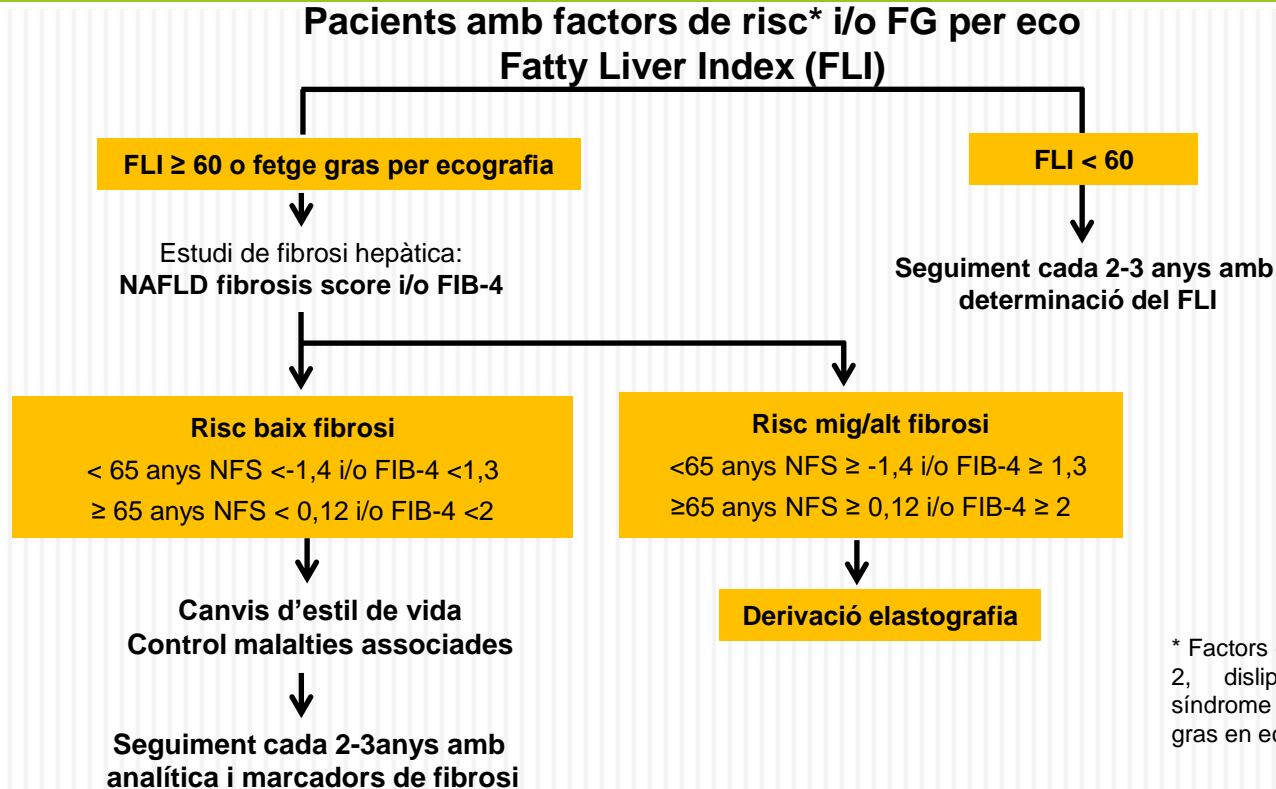
$V_s = 3.6 \text{ m/s}$   
 $\sim 40 \text{ kPa}$

F3

F4



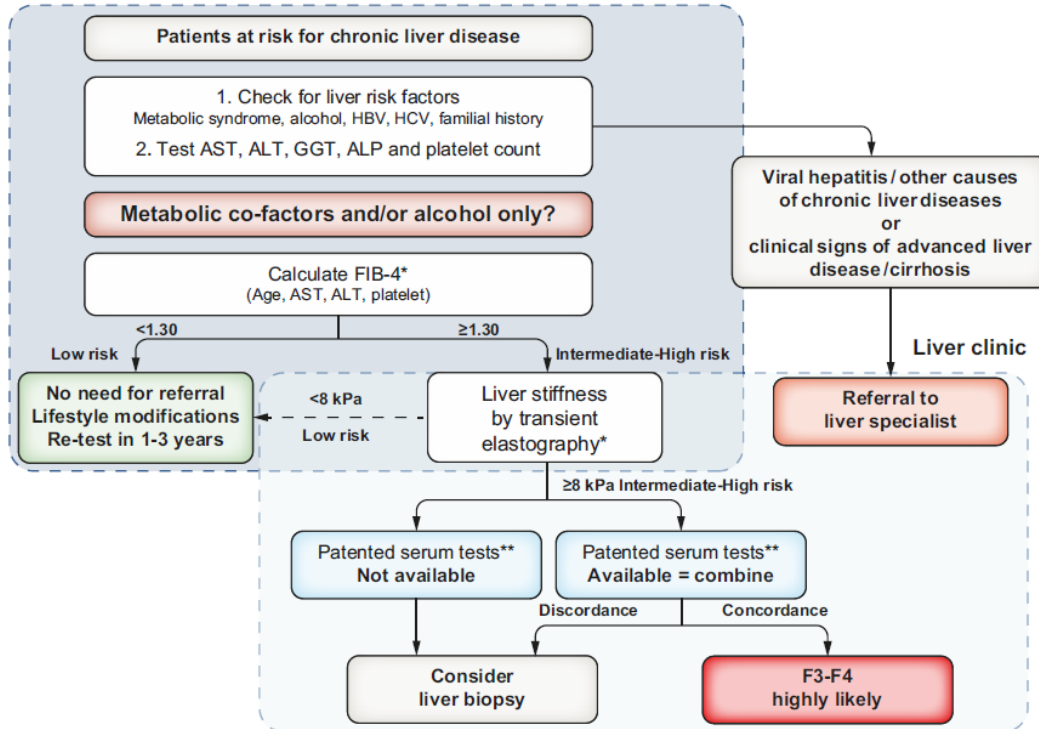
# ALGORITME DE MANEIG A L'AP DEL FETGE GRAS



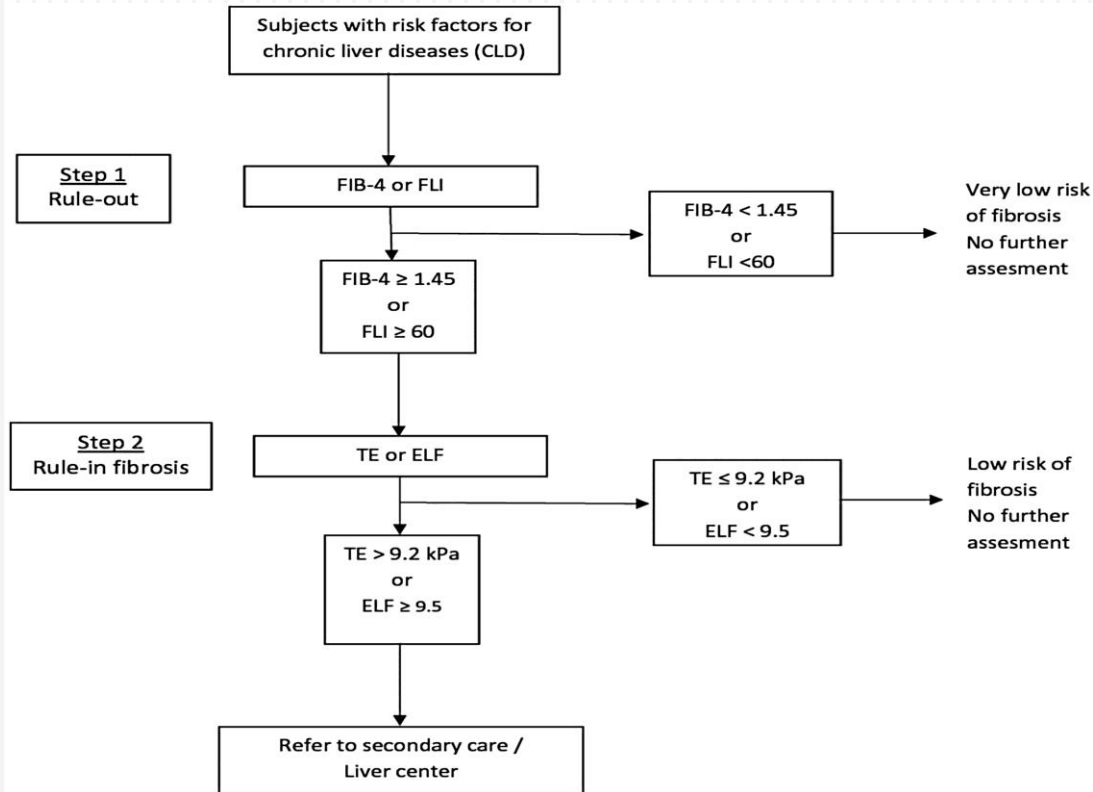
\* Factors de risc: obesitat, diabetis tipus 2, dislipèmia, hipertensió arterial, síndrome metabòlica. Detecció de fetge gras en ecografia

# CRIBATGE A L'AP DE LA FIBROSI

## Primary care/diabetology clinic



# CRIBATGE A L'AP DE LA FIBROSI



# Moltes gràcies

Email contacte: [iarteaga@gencat.cat](mailto:iarteaga@gencat.cat)