

**UNIVERSITATE DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.:616.36-003.826-07-08(043.2)

PELTEC ANGELA

**BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC: OPȚIUNI DE
DIAGNOSTIC ȘI DE CONDUITĂ TERAPEUTICĂ**

**SPECIALITATEA 321.01 BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIA;
HEPATOLOGIA)**

Teza de doctor habilitat în științe medicale

Consultanți științifici:

Matcovschi Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Ivanov Victoria, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Consultant științific prin co-tutelă:

Brașoveanu Vladislav, doctor în medicină, prof.
univ.

Autor:

Peltec Angela, dr. șt. med., conf. univ.

CHIȘINĂU, 2023

© PELTEC Angela, 2023

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ	6
SUMMARY	7
LISTA ABREVIERILOR.....	8
LISTA FIGURILOR	11
LISTA TABELELOR	13
ÎNTRUDUCERE	16
1 OPTIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI DE CONDUIȚĂ TERAPEUTICĂ ÎN BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC	28
1.1 HETEROGENITATEA FACTORILOR CE FAVORIZEAZĂ DEZVOLTAREA BFGNA	28
1.2 TESTELE NONINVAZIVE PENTRU DEPISTAREA STEATOZEI HEPATICE ȘI FIBROZEI AVANSATE	56
1.3 OPTIUNILE DE TRATAMENT PENTRU BFGNA	58
1.4 IMPACTUL BFGNA ÎN TRANSPLANT HEPATIC.....	64
1.5 CONCLUZIILE CAPITOLULUI UNU	68
2 MATERIALE ȘI METODE	70
2.1 CARACTERISTICA GENERALĂ A CERCETĂRII	70
2.2 METODELE DE CERCETARE	79
2.3 PROCESAREA ȘI ANALIZA MATEMATICO-STATISTICĂ A MATERIALULUI	91
2.3 CONCLUZIILE CAPITOLULUI DOI.....	104
3 EVALUAREA FENOTIPURILOR BOLII FICATULUI GRAS.....	105
3.1 INTERPRETAREA CARACTERISTICELOR FENOTIPURILOR BOLII FICATULUI GRAS ÎN DEPENDENȚĂ DE FACTORII ASOCIAȚI, METABOLICI ȘI NUMĂRUL ACESTORA.	105
3.2 EVALUAREA IMPLICĂRII FACTORILOR METABOLICI ASUPRA GRADULUI DE SEVERITATE A STEATOZEI HEPATICE PRIN PRISMA SCORURILOR NONINVAZIVE.....	128
3.3 ELABORAREA MODELUL DE PREDICȚIE A STEATOZEI HEPATICE	148
3.4 CONCLUZIILE CAPITOLULUI TREI	151
4 IDENTIFICAREA FACTORILOR CU IMPACT ASUPRA RISCULUI DE PROGRESIE A BOLII FICATULUI GRAS.....	152
4.1 STUDIAREA FACTORILOR PREDICTIVI PENTRU DEZVOLTAREA FIBROZEI HEPATICE AVANSATE ÎN RELAȚIA CU PREZENȚA STEATOZEI HEPATICE.....	153
4.2 IMPACTUL FACTORILOR ASOCIAȚI A STEATOZEI HEPATICE PRIVIND DEZVOLTAREA FIBROZEI HEPATICE AVANSATE.	156
4.3 INFLUENȚA FACTORILOR METABOLICI ASUPRA RISCULUI DE PROGRESIE BOLII FICATULUI GRAS	160
4.4 DEMONSTRAREA RELAȚIILOR ÎNTRE PREZENȚA FIBROZEI AVANSATE ȘI NUMĂRUL FACTORILOR METABOLICI LA PACIENȚI CU BOALA FICATULUI GRAS	167
4.5 CONCLUZIILE CAPITOLULUI PATRU	171
5 DETERMINAREA PROFILULUI DE RISC CARDIOVASCULAR ȘI PREVALENȚEI SMET ÎN DEPENDENȚĂ DE SUBTIPURILE BOII FICATULUI GRAS	173

5.1	STABILIREA PROFILULUI DE RISC CARDIOVASCULAR ÎN DEPENDENȚĂ DE SUBTIPURILE BOII FICATULUI GRAS	174
5.2	ESTIMAREA PREVALENȚEI SINDROMULUI METABOLIC CU EVIDENȚIEREA FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI CU BOALA FICATULUI GRAS ÎN RAPORT CU STAREA METABOLICĂ.....	187
5.3	CONCLUZIILE CAPITOLULUI CINCI.....	191
6	ANALIZA INFLUENȚEI BOLII FICATULUI GRAS NON ALCOOLIC ASUPRA EVOLUȚIEI POSTOPERATORII A DONATORULUI VIU DE FICAT.....	193
6.1	CARACTERISTICA GENERALĂ A DONATORILOR VII DE FICAT ÎN DEPENDENȚĂ DE TIPUL HEPATECTOMIEI ȘI PERIOADA DE EFECTUARE A INTERVENȚIEI.....	193
6.2	ANALIZA INFLUENȚEI BOLII FICATULUI GRAS NON ALCOOLIC ASUPRA EVOLUȚIEI POSTOPERATORIE DUPĂ HEPATECTOMIE REGLATĂ DREAPTA PENTRU DONARE DE FICAT	200
6.3	CONCLUZIILE CAPITOLULUI ȘASE	209
7	MODELUL MULTIDISCIPLINAR AL ÎNGRIJIRII PACIENȚILOR CU BOALA FICATULUI GRAS.....	210
7.1	PRINCIPII DE CREARE A MODELULUI MULTIDISCIPLINAR DE ÎNGRIJIRE A BOLII FICATULUI GRAS	212
7.2	CREAREA SISTEMULUI AUTOMATIZAT ALGORITMIC „TESTUL INTELIGENT PENTRU DIAGNOSTICUL BOLII FICATULUI GRAS”	220
7.3	ELABORAREA MODELULUI MULTIDISCIPLINAR DE ÎNGRIJIRE A PACIENTULUI CU BOALA FICATULUI GRAS.	223
7.4	CONCLUZIILE CAPITOLULUI ȘAPTE	227
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	228
	BIBLIOGRAFIE	233
	ANEXA	252
	ANEXA 1. FORMULARUL PENTRU ECOGRAFIA ABDOMINALĂ	252
	ANEXA 2. FIȘA 1. CHESTIONARUL PACIENTULUI INCLUS ÎN STUDIU A.	254
	ANEXA 3. FIȘA 2. CHESTIONARUL PACIENTULUI INCLUS ÎN STUDIU B.	257
	ANEXA 4. ACORD INFORMAT.	259
	ANEXA 5. CHESTIONAR PRIVIND CONSUMUL DE ALCOOL.	260
	ANEXA 6. CHESTIONARUL ALIMENTAR EPIC PRIVIND CONSUMUL DE ALCOOL.	261
	ANEXA 7. ALGORITMUL STANDARDIZAT AL EVALUĂRII SEVERITĂȚII STEATOZEI HEPATICE DIN EXAMENUL ULTRASONOGRAFIC.....	262
	ANEXA 8. INOVAȚIILE DIN CADRUL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE.	266
	ANEXA 9. LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE	270
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	277
	CURRICULUM VITAE AUTORULUI.....	278

ADNOTARE
Peltec Angela
BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC: OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI DE
CONDUITĂ

Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2023

Structura tezei: introducere, șapte capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din de 272 titluri, 9 anexe, 252 pagini de text de bază, 48 figuri, 58 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 91 lucrări științifice și științifico-metodice.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nonalcoolic, steatoza hepatică, factori de risc cardiovasculari, teste neinvazive, transplant hepatic, securitatea donatorului viu de ficat.

Domeniul de studiu: medicină internă, hepatologia.

Scopul cercetării: cercetarea caracteristicilor clinico-evolutive și condițiilor ce favorizează progresia bolii, cu evaluarea profilului de risc cardiovascular a pacienților cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați și studierea siguranței postoperatorii a donatorului viu de ficat cu steatoza hepatică nonalcoolică prezența pretransplant în vederea perfectării conduitei terapeutice în programul de transplant hepatic.

Obiectivele cercetării: (1) evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive a pacienților cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați; (2) analiza acurateții scorurilor non invazive privind prezența steatozei hepatice; (3) elaborarea și validarea internă a scorului noninvaziv privind depistarea bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară; (4) identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată în vederea fundamentării modelului caracteristic pentru boala hepatică progresivă; (5) stabilirea profilului de risc cardiovascular la pacienți cu boala ficatului gras prin prisma diferitor factori asociați și severității fibrozei hepatice; (6) caracterizarea particularităților clinico-evolutive a donatorilor vii de ficat în dependență de tipul hepatectomiei; (7) urmărirea evoluției postoperatorii a donatorilor vii de ficat, care au suportat hepatectomia dreaptă, în dependența de prezența steatozei hepatice nonalcoolice pre transplant; (8) crearea sistemului automatizat algoritmic "Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras" în vederea screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară; (9) elaborarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

Noutatea și originalitatea științifică: ajustarea bazată pe dovezi a opțiunilor diagnostice a bolii ficatului gras a fost însoțită de crearea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras. Rezultatele obținute privind evaluarea siguranței donatorului viu de ficat cu prezența steatozei hepatice nonalcoolice pretransplant aduc argumente în favoarea inofensivității efectuării hepatectomiei dreapta pentru donare, ce, în final, are aport privind creșterea poolului de donatori de ficat, perfectând conduita terapeutică chirurgicală, transplantul fiind un act terapeutic esențial în hepatologia modernă.

Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată: fundamentarea și fortificarea managementului factorilor de risc metabolici, care sunt la baza apariției bolii ficatului gras nonalcoolic, prin crearea indicelui bolii ficatului gras; favorizarea acțiunilor de prevenire a complicațiilor fatale prin stabilirea profilului de risc cardiovascular; crearea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: prezenta cercetare vine în acord cu cadrul actual al politicilor și strategiilor pentru sănătate publică la nivel global și național, oferind dovezi obiective pentru a asigura sporirea capacității funcționale a sistemului de supraveghere a factorilor de risc pentru boala ficatului gras la nivelul asistenței medicale primare în Republica Moldova. Apreciate siguranța donatorilor vii de ficat prin prisma evoluției postoperatorii în contextul influenței steatozei hepatice nonalcoolice prezente pretransplant favorizează creșterea pulului de donatori în condiții de deficit acut al organelor pentru transplant.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele cercetării au fost utilizate în elaborarea Ghidului național "Transplant Hepatic", sunt un suport metodologic pentru asigurarea screeningului populației cu risc pentru boala ficatului gras în centrele medicilor de familie din raioanele Republicii Moldova (Căușeni, Ștefan Voda, Cantemir, Ungheni, Leova) și pentru formarea continuă a medicilor de familie, internștilor și gastroenterologilor în cadrul Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

Пелтек Анжела

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2023 г.

Структура диссертации: введение, семь глав, общие выводы и рекомендации, библиография из 272 наименований, 9 приложений, 252 страницы основного текста, 48 рисунков, 58 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 91 научных и научно-методических работах.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, сердечно-сосудистые факторы риска, неинвазивные тесты, трансплантация печени, безопасность живого донора печени.

Область исследования: внутренние болезни, гепатология.

Цель исследования: изучение клинико-эволюционных особенностей и условий, способствующих прогрессированию заболевания, с оценкой профиля сердечно-сосудистого риска у больных жировой болезнью печени в зависимости от сопутствующих факторов и изучение послеоперационной безопасности живого донора печени, имеющего неалкогольный жировой стеатоз печени до трансплантации.

Задачи исследования: (1) оценка клинико-эволютивных особенностей больных с жировой болезнью печени в зависимости от сопутствующих факторов; (2) анализ точности неинвазивных тестов диагностики наличия стеатоза печени; (3) разработка и проверка эффективности неинвазивного теста для выявления жировой болезни печени на уровне первичного звена медико-санитарной помощи; (4) идентификация фенотипа пациента с жировой болезнью печени с выраженным фиброзом печени для обоснования характерной модели прогрессирующего заболевания печени; (5) установление профиля сердечно-сосудистого риска у пациентов с жировой болезнью печени в контексте различных сопутствующих факторов и тяжести фиброза печени; (6) характеристика клинико-эволютивных особенностей живых доноров печени в зависимости от вида гепатэктомии; (7) исследование послеоперационной эволюцией живых доноров печени, перенесших правостороннюю гепатэктомию, в зависимости от наличия неалкогольного стеатоза печени до трансплантации; (8) создание алгоритмической автоматизированной системы «Smart Test для диагностики жировой болезни печени» для скрининга жировой болезни печени на уровне первичного звена здравоохранения; (9) разработка мультидисциплинарной модели ведения больных с жировой болезнью печени на разных этапах оказания медицинской помощи.

Научная новизна и оригинальность: разработка, основанная на объективных доказательствах, вариантов диагностики жировой болезни печени сопровождалась созданием мультидисциплинарной модели лечения жировой болезни печени. Полученные результаты относительно оценки безопасности живого донора печени с наличием неалкогольного стеатоза до трансплантации, приводят аргументы в пользу безвредности выполнения правосторонней гепатэктомии, что, в конечном счете, способствует увеличению пула доноров печени, улучшая качество лечения, трансплантация являясь важным лечебным методом в современной гепатологии.

Значимая научная проблема решенная в исследовании: умение использовать метаболических факторы риска, лежащие в основе возникновения неалкогольной жировой болезни печени, было осуществлено с помощью создания индекса жировой болезни печени; установления профиля сердечно-сосудистого риска содействовало предотвращению фатальных осложнений; создание мультидисциплинарной модели ведения пациентов с жировой болезнью печени на разных этапах оказания медицинской помощи.

Теоретическая значимость и прикладное значение работы. Это исследование согласуется с текущими тенденциями глобальной и национальной политики и стратегии в области общественного здравоохранения, предоставляя объективные данные для обеспечения повышения функциональных возможностей системы эпиднадзора за факторами риска жировой болезни печени на уровне первичного звена медицинского обслуживания в Республике Молдова. Через призму послеоперационной эволюции, оценка безопасности живых доноров печени в контексте влияния неалкогольного стеатоза печени, имевшегося до трансплантации, способствует увеличению пула доноров в условиях острой нехватки органов для трансплантации.

Внедрение научных результатов: результаты исследования использованы при разработке национального руководства «Трансплантация печени», являются методическим обеспечением скрининга населения группы риска по жировой болезни печени в центрах семейных врачей районов Республики Молдова (Каушаны, Штефан-Водэ, Кантемир, Унгень, Леова) и для непрерывного обучения семейных врачей, терапевтов и гастроэнтерологов на кафедре Гастроэнтерологии, Департамент Внутренней Медицины, ГУМФ «Николае Тестемицану» РМ.

SUMMARY

Peltec Angela

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT OPTIONS.

Thesis of doctor habilitate in medical science, Chişinău, 2023

Structure of the thesis: introduction, seven chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 272 titles, 9 annexes, 252 pages of basic text, 48 figures, 58 tables. The obtained results are published in 91 scientific and scientific-methodological papers.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, cardiovascular risk factors, non-invasive tests, liver transplantation, living liver donors' safety.

Field of study: internal medicine, hepatology.

The purpose of the research: research of the clinical and the evolutive characteristics, the conditions that favoring disease progression with assessment of the cardiovascular risk profile of patients with fatty liver disease depending on associated factors and to study the postoperative safety of the living liver donor with nonalcoholic liver steatosis present pretransplant in order to perfect the therapeutic conduct in the liver transplantation program.

Research objectives: (1) evaluation of the clinical characteristics of patients with fatty liver disease in dependence of on associated factors; (2) analysis of the accuracy of non-invasive scores regarding the presence of hepatic steatosis; (3) development and internal validation of the non-invasive score for the detection of fatty liver disease at the level of primary healthcare; (4) identifying the phenotype of the patient with fatty liver disease with advanced liver fibrosis in order to substantiate the characteristic model for progressive liver disease; (5) establishing the cardiovascular risk profile in patients with fatty liver disease through the prism of various associated factors and the severity of liver fibrosis; (6) studying the clinical characteristics of living liver donors depending on the type of hepatectomy; (7) follow-up of the postoperative evolution of living liver donors, who underwent right hepatectomy, depending on the presence of nonalcoholic hepatic steatosis before transplantation; (8) creation of the algorithmic automated system "Intelligent Test for the diagnosis of Fatty Liver disease" in order to screen fatty liver disease at the level of primary healthcare; (9) development of the multidisciplinary model of the care of patients with fatty liver disease at different stages of providing medical assistance.

Scientific novelty and originality: evidence-based adjustment of fatty liver disease diagnostic options accompanied by creation of the multidisciplinary model of fatty liver disease care. The results obtained regarding the evaluation of the safety of the living liver donor with the presence of nonalcoholic steatosis of the liver prior the transplantation, bring arguments in favor of the harmlessness of performing the right hepatectomy for donation, which, in the end, contributes to the increase of the pool of liver donors, perfecting the surgical therapeutic condition, the transplant being an essential therapeutic act in modern hepatology.

Applied scientific problem of major importance solved: substantiating and strengthening the management of metabolic risk factors, which are the basis of the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease, by creating the fatty liver disease index; favoring actions to prevent fatal complications by establishing the cardiovascular risk profile; creating the multidisciplinary model of caring for patients with fatty liver disease at different stages of providing medical assistance.

Theoretical Significance and Applied Value of the Paper: This research aligns with the current framework of global and national public health policies and strategies, providing objective evidence to ensure increased functional capacity of the surveillance system for risk factors for fatty liver disease at the level of primary medical care in the Republic of Moldova. Appreciated the safety of living liver donors through the prism of postoperative evolution in the context of the influence of nonalcoholic hepatic steatosis present before transplantation favors the increase of the pool of donors in conditions of acute shortage of organs for transplantation.

Implementation of the scientific results: the research results were used in the development of the national Guide "Liver Transplantation", they are a methodological support for ensuring the screening of the population at risk for fatty liver disease in the centers of family doctors in the districts of the Republic of Moldova (Căuşeni, Ştefan Voda, Cantemir, Ungheni, Leova) and for the continuous training of family doctors, internists and gastroenterologists within the Discipline of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, USMF "Nicolae Testemiţanu".

LISTA ABREVIERILOR

AAPSF	asociația asia-pacific pentru studiul ficatului
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
AC	attenuation coefficient
ACC	American College of Cardiology
ADA	American Diabetes Association
AGL	acizii grași liberi
AGPN	acizi grași polinesaturați
AGS	acizilor grași saturați
AHA	American Heart Association
ALAT	alaninaminotransferaza
AOS	apnee obstructivă de somn
APRI	scorul raportului ASAT-Tr
ASAT	Aspartataminotransferaza
ASQ	acoustic structure quantification
ATP	adenozin trifosfat
AU	acidul uric
BASC	boala aterosclerotică cardiovasculară
BCC	boala cardiacă coronariană
BCNC	boală cardiovasculară non-coronariană
BCV	boala cardiovasculară
BFG	boala ficatului gras
BFGMA	Boala ficatului gras metabolic asociată
BFGNA	boala ficatului gras nonalcoolic
BRFSS	Behavioral Risk Factor Surveillance System Questionary
BSC	backscatter coefficients
BSEC	boala de stocare a esterului de colesteril
BW	boala Wolman
CA	circumferința abdominală
CAP	controlled attenuation parameter
CF	carena de fier
CHC	carcinomul hepatocelular
CoA	acil-coenzimei A
CSH	celulele stelate hepatice
CT	colesterol total
CV	Cardiovascular
DASH	dietary approaches to stop hypertension
DE	disfuncția endotelială
DEC	dezurptori endocrini chimici
DLAL	deficiența de lipază acidă lizozomală
DMF	dilatația mediată de flux
DS	deviația standard
DV	donator viu
DZT2	diabet zaharat tip 2
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EASL	European Association for the Study of the Liver
EASO	European Association for the Study of Obesity
EHT	elastografia hepatică tranzitorie
ENPP1	gena ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1

eSON	expresiei sintetazei oxidului nitric
ET-1	endotelina -1
Fe	fier
FIB-4	Fibrosis-4 scor
FLI	fatty liver index
FXR	ligant al receptorilor X farnesoide
GC	grupul de control
GE	grăsimea din epicard
GGT	gama-glutamiltransferaza
GLP-1RA	glucagon- like peptide 1 receptor agonist
GrE	grupul experimental
GV	grăsimea viscerală
Hb	hemoglobina
HbA1c	hemoglobina glicată
HBL	hipobetalipoproteinemia
HC	hepatocit
HDL	high density lipoprotein
HI	hipoxia intermitentă
HOMA-RI	scorului HOMA de rezistență la insulină
HR	Hazard ratio, indicele de risc
HRI	hepatorenal index
HSI	hepatic steatosis index
HTA	hipertensiune arterială
IAL	indicele androgenului liber
IAP - 1	inhibitorul activării de plasminogen-1
IBFG	indicele bolii ficatului gras
IC	interval confidențial
IDO	indicele de desaturare de oxigen
IL-1, 1 β , 6	interleuchina 1, 1 β , 6
IMC	indicele masei corporale
INR	international Normalised Ratio
IR	Insulinorezistența
IRS1	gena insulin receptor substrate 1
LDL	low density lipoprotein (lipoproteina de densitate joasă)
LIPA	gena lipazei acide lizozomale
MG	media geometrică
miARN	micro acid ribonucleic
MoI	modelul de îngrijire
MRH	măsurare rigidității hepatice
mTOR	mammalian target of rapamycin
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NFP	non-funcționare primară
NFS	NAFLD fibrosis score
ON	oxidul nitric
OR	odd ratio, rata probabilității
PCR	proteina C reactivă
PCV	patologia cardiovasculară
PNPLA3	patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 gena
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
PROCAM	PROspective CARdiovascular Münster epidemiology study

QDScore	Questionare diabetes risk score
RI	rezistența la insulină
RM	rezonanța magnetică
SCD1	stearoil CoA desaturaza 1
SDSF	sindromului dismetabolic de supraîncărcare cu fier
SFr	scorul Framingham
SH	steatoza hepatică
SHNA	steatohepatita nonalcoolică
SMet	sindromului metabolic
SO	stresul oxidativ
SOPC	sindromul ovarului polichistic
SRE	sistemul reticuloendotelial
SRM-1H	spectroscopie prin rezonanță magnetică cu protoni
SRO	speciile reactive ale oxigenului
SSBIS	sindromul de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire
TAdiast	tensiunea arterială diastolică
TAsist	tensiunea arterială sistolică
TC	tomografie computerizată
TG	trigliceridelor
TH	transplantul hepatic
THDV	transplantul hepatic de la donator viu
THR- β	receptorii hepatici specifici ai hormonilor tiroidieni β
TM6SF2	transmembrane 6 superfamily member 2
TNF α	tumor necrosis factor alfa
TNI	testul neinvaziv
Tr	Trombocite
US	ultrasonografie abdominală
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
UTI	unitatea de terapie intensivă
VG	volumul estimat a grefei
VHM	vena hepatică medie
VHR	volumul hepatic rezidual
VHT	volumul hepatic total
VLDL	very low-density lipoprotein

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1. Metabolismul fierului, lipidelor și fibrogeneza.	40
Figura 1.2. Influența lipidelor asupra sintezei hemului. În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe: 1) fosfolipide ce conțin colina; 2) fosfolipide acide; 3) lysofosfolipide [43].....	43
Figura 1.3. Mecanisme patofiziologice comune în BFGNA și DZT2.....	46
Figura 2.1. Etapele conceptuale de realizare a cercetării	70
Figura 2.2. Designul studiului analitic observațional A	73
Figura 2.3. Fazele și etapele studiului A analitic observațional, ce reprezintă etapa a doua a cercetării.....	74
Figura 2.4. Designul studiului analitic, observațional B.....	77
Figura 2.5. Caracteristici ecografice a steatozei hepatice.....	82
Figura 2.6. Luminozitatea parenchimului hepatic	83
Figura 2.7. Caracteristicile ecografice a steatozei hepatice.	85
Figura 2.8. Algoritm standardizat pentru determinarea steatozei hepatice prin evaluarea cu ultrasunete.....	87
Figura 3.1. Gradul de severitate a steatozei la examenul ecografic în lotul de bază.....	108
Figura 3.2. Repartiția pacienților cu steatoza hepatică în dependență de factori asociați, metabolici și numărul acestora.....	109
Figura 3.3. Asocierea concentrației hemoglobinei serice cu nivelul transferazelor și fosfatazei alcaline la pacienții din grupul de bază.....	119
Figura 3.4. Proporția subiecților cu steatoza hepatică ce prezentau Hb < 120 g/L în dependență de: A. gen (masculin vs feminin); B. obezitate (IMC < 30kg/m ² vs IMC ≥ 30kg/m ²).....	122
Figura 3.5. Proporția subiecților cu steatoza hepatică ce prezintau Hb < 120 g/L în dependență de: A. statut reproductiv (premenopauză vs postmenopauza); B. obezitate (IMC < 30kg/m ² vs IMC ≥ 30kg/m ²) și statut reproductiv.	122
Figura 3.6. Proporția persoanelor obeze din cei cu steatoza hepatică și Hb < 120 g/L în dependență de: A. gen (masculin vs feminin); B. statut reproductiv la femei (premenopauză vs postmenopauza).....	123
Figura 3.7. Proporția subiecților cu BFG care prezintă anemie și supraponderalitate/obezitate în acord cu (A) gen feminin, (B) gen masculin, (C) femei cu prezența menstruației, (D) femei cu amenoree.	124
Figura 3.8. Distribuția valorilor (A) și medianei (B) indicilor FLI, HSI și TyG în GB și de control.....	129
Figura 3.9. Curba ROC și acuratețea diagnostică al indicele FLI, HSI, TyG pentru detectarea bolii ficatului gras.	132
Figura 3.10. Distribuția medianelor scorurilor non invazive pentru steatoza hepatică și rezistența la insulină în dependență de factori asociați: BFGNA, Alcool, HBV și HCV	134
Figura 3.11. Distribuția medianelor scorurilor non invazive pentru steatoza hepatică și RI în dependență de numărul factorilor metabolici	139
Figura 3.12. Distribuția medianelor scorurilor non invazive pentru steatoza hepatică și RI în dependență de nivelul hemoglobinei.....	142
Figura 3.13. Curba AUROC pentru IBFG	150
Figura 4.1. Distribuția scorurilor noninvazive pentru fibroza hepatică în grupul de bază și de control.....	154
Figura 4.2. Boxplot pentru scoruri non-invazive pentru fibroza hepatică (NFS, FIB-4, BARD, APRI) în dependență de factorul asociat steatozei hepatice.	158

Figura 4.3. Proporția fibrozei avansate asistată cu modele non-invazive pentru fibroza hepatică.....	161
Figura 4.4. Boxplot pentru scoruri non-invazive pentru fibroza hepatică (NFS, FIB-4, BARD, APRI) în dependență de subtipuri BFGMA.....	162
Figura 4.5. Proporția pacienților cu fibroza hepatică avansată asistată cu diferite modele noninvazive de evaluare a fibrozei. Proporția pacienților cu ciroza avansată crește cu numărul factorilor metabolice.....	168
Figura 5.1. Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscurilor.....	175
Figura 5.2. Corelații între scorul FRS și ACC/AHA.....	176
Figura 5.3. Consumul de alcool (ml/zi) în dependență de vârsta pacienților cu SMet (media geometrică).....	181
Figura 5.4. Distribuția riscului de dezvoltare a PCV în următorii 10 ani în funcție de nivelul consumului de alcool (prima boxă – consum mic, a doua – moderat, a treia – exagerat), linia din mijloc reprezintă media, boxa se extinde de la 25 percentile până la 75 percentile ai probabilității predictive a riscurilor dezvoltării patologiei coronariene în următorii 10 ani.....	182
Figura 5.5. Proporția pacienților cu “risc ridicat” din subtipurile steatozei hepatice estimată prin scoruri de risc CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscului (RISC_{FRS}, RISC_{ACC/AHA}, RISC_{SCORE}).....	183
Figura 5.6. Profilul de risc CV la 10 ani la subtipurile steatozei hepatice în dependență de factorii metabolici în acord cu modelul RISC_{FRS}, RISC_{SCORE} și RISC_{ACC/AHA}.....	185
Figura 5.7. Prevalența SMet la GB și GC.....	188
Figura 5.8. Asocierea între nivelul hemoglobinei și BFG în dependență de vârsta (decade de viață) la pacienți cu și fără SMet.....	189
Figura 6.1. Distribuția donatorilor vii în dependență de vârstă la momentul donării ficatului.....	195
Figura 6.2. Distribuția recipientilor adulți și pediatrici a transplant hepatic de la donator viu în perioada evaluată.....	197
Figura 6.3. Distribuția tipului hepatectomiei și tipului grefelor obținute la pacienți incluși în studiu.....	197
Figura 6.4. Distribuția complicațiilor în dependență de tipul hepatectomiei.....	201
Figura 6.5. Compararea medianilor VHT și volumului hemoragiei intraoperatorii la donatorii vii de lob drept hepatic în dependență de gradul steatozei (absentă, minimală, moderată).....	202
Figura 6.6. Compararea ratei de complicații postoperatorii după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă.....	204
Figura 7.1. Principii de creare modelul de îngrijire multidisciplinară a bolii ficatului gras.....	211
Figura 7.2. Terapiei comportamentale prin modificarea stilului de viață în SHNA.....	216
Figura 7.3. Interfața SISTEMULUI AUTOMATIZAT ALGORITMIC „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”.....	222
Figura 7.4. Modelul de îngrijire multidisciplinară a bolii ficatului gras axat pe screening pacienților cu risc la nivelul medicinei primare.....	224
Figura 7.5. Algoritm practic de management al BFG focusat pe endocrinolog.....	226

LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1. Sistemul Scorul Dindo-Clavien privind clasificarea complicațiilor chirurgicale din cadrul transplantului de organe solide.	90
Tabelul 2.2. Tipuri de teste parametrice și non-parametrice utilizate în studiu	92
Tabelul 2.3. Interpretarea coeficientului de corelație	92
Tabelul 2.4. Formula BARD: adunarea punctelor selectate	98
Tabelul 2.5. Coeficientul de regresie și hazard ratios	99
Tabelul 2.6. Coeficient pentru ecuația {8}	100
Tabelul 2.7. Coeficient pentru ecuația {9}	100
Tabelul 2.8.	102
Tabelul 2.9. Estimarea riscul individual de dezvoltare în următorii 10 ani a unui eveniment dur din BASC.....	103
Tabelul 3.1. Caracteristica demografică și clinică a populației din studiu	106
Tabelul 3.2. Caracteristica datelor paraclinice a populației din studiu – grupul de bază și cel de control	107
Tabelul 3.3. Caracteristica de baza a loturilor din studiu în dependență de diferiți factori asociați cu steatoza hepatică.	110
Tabelul 3.4. Caracteristica datelor paraclinice a loturilor din studiu în dependență de diferiți factori asociați cu steatoza hepatică.	111
Tabelul 3.5. Caracteristica demografică și clinică a subtipurilor steatozei hepatice.	112
Tabelul 3.6. Caracteristica datelor paraclinice a subtipurilor steatozei hepatice.	114
Tabelul 3.7. Compararea caracteristicilor demografice și clinice a subgrupurilor din studiu în dependență de numărul factorilor metabolici	116
Tabelul 3.8. Compararea datelor paraclinice a subgrupurilor steatozei hepatice cu diferit numărul de factori metabolici.	117
Tabelul 3.9. Compararea datelor paraclinice și antropometrice în funcție de quartila hemoglobinei din grupul de bază.	119
Tabelul 3.10. Compararea datelor paraclinice și antropometrice în funcție de quartila hemoglobinei din sublotul BFGNA.	120
Tabelul 3.11. Caracteristica pacienților cu boala ficatului gras în dependență de nivelul Hb (mai mic de 120g/L vs mai mare sau egal 129g/L).....	121
Tabelul 3.12. Compararea datelor paraclinice la pacienți cu boala ficatului gras în dependență de nivelul Hb.	125
Tabelul 3.13. Scorurile non invazive pentru steatoza hepatică, RI și rata steatozei/RI, diagnosticate cu acestea scoruri la pacienți incluși în studiu.	129
Tabelul 3.14. Analiza de regresie logistică pentru contribuția predictorilor individuali și combinați a steatozei hepatice evaluată cu scorul FLI, HSI și rezistenței la insulină evaluată cu scorul TyG.....	130
Tabelul 3.15. Scorurile non invazive de steatoza hepatică și rata steatozei importante în dependență de factori asociați: BFGNA, Alcool, HBV și HCV.....	133
Tabelul 3.16. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru steatoza hepatică în dependență de factori asociați: BFGNA, Alcool, HBV și HCV.....	135
Tabelul 3.17. Valoarea scorurilor non invazive de steatoza hepatică și rata steatozei importante în dependență de subtipul steatozei hepatice.	136
Tabelul 3.18. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru steatoza importantă în dependență de subtipul steatozei hepatice.	138
Tabelul 3.19. Scorurile non invazive de steatoza hepatică și rata steatozei importante în dependență de numărul factorilor metabolici.	139

Tabelul 3.20. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru steatoza hepatică în dependență de numărul factorilor metabolici a bolii ficatului gras.	140
Tabelul 3.21. Scorurile non invazive de prezența steatozei hepatice și rata steatozei avansate în dependență de nivelul Hb.	141
Tabelul 3.22. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru steatoza hepatică în dependență de quartile hemoglobinei.	143
Tabelul 3.23. Predictorii independenți al anemiei la pacienți cu boala ficatului gras în modelarea univariată ^a și multivariată ^b de regresie logistică.	144
Tabelul 3.24. Analiza de regresie logistică multivariată pentru elaborarea modelului de predicție a steatozei hepatice metabolic asociată.	149
Tabelul 3.25. Acuratețea diagnostică a scorului IBFG.	151
Tabelul 4.1. Scorurile non invazive de fibroză hepatică și rata fibrozei avansate la pacienți incluși în studiu.	153
Tabelul 4.2. Analiza de regresie logistică pentru contribuția predictorilor individuali și combinați a fibrozei avansate evaluată cu scorul NFS, FIB-4, BARD și APRI.	156
Tabelul 4.3. Scorurile non invazive de fibroză hepatică și rata fibrozei avansate în dependență de factori asociați steatozei hepatice: BFGNA, Alcool, HBV și HCV.	157
Tabelul 4.4. Analiza de regresie logistică univariată și multivariată pentru fibroza avansată evaluată cu scorul NFS, FIB-4, BARD și APRI în dependență de factorii asociați steatozei hepatice: BFGNA, Alcool, Viruși hepatici HBV și HCV.	159
Tabelul 4.5. Scorurile non invazive de fibroză hepatică și rata fibrozei avansate în dependență de subtipul bolii ficatului gras.	160
Tabelul 4.6. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru fibroza avansată în dependență de subtipul BFGMA.	163
Tabelul 4.7. Scorurile non invazive de fibroză hepatică și rata fibrozei avansate în dependență de numărul factorilor metabolici (N=680).	167
Tabelul 4.8. Analiza univariată și multiplă de regresie logistică pentru fibroza avansată în dependență de numărul de factorilor metabolici a bolii ficatului gras.	169
Tabelul 5.1. Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani, în acord cu diferite modele de evaluare al populației studiate.	174
Tabelul 5.2. Profilul de risc cardiovascular a populației din studiu – grupul de bază și cel de control.	175
Tabelul 5.3. Caracteristica privind riscurile CV a subploturilor populației din studiu în dependență de diferiți factori asociați cu steatoza hepatică.	177
Tabelul 5.4. Proporția pacienților cu risc crescut de evenimente CV la 10 ani în acord cu modelul RISC FRS, RISC SCORE și RISC ACC/AHA în subtipurile steatozei hepatice. (RISC FRS, RISC ACC/AHA - scorul de risc înalt $\geq 20\%$, RISC SCORE – scorul de risc înalt $\geq 10\%$).	183
Tabelul 5.5. Riscuri CV la subgrupurilor steatozei hepatice cu diferit număr de factori metabolici.	184
Tabelul 5.6. Analiza univariată al ratei probabilității (Odds ratio) și IC 95% pentru factori de risc asociați cu steatoza hepatică cu și fără sindrom metabolic.	190
Tabelul 5.7. Rata probabilității (Odds ratio) și IC 95% ajustată la gen și vârstă pentru factori de risc asociați cu BFG cu și fără sindrom metabolic (analiza multivariată).	191
Tabelul 6.1. Caracteristica demografică, relația cu recipientul, datele antropometrice a donatorilor vii în dependența de perioada de evaluare.	194
Tabelul 6.2. Numărul cumulativ a transplantelor hepatice de la donatorii vii în perioada 2000-2020.	196
Tabelul 6.3. Datele intraoperatorii, evoluția postoperatorie, complicațiile.	198
Tabelul 6.4. Modificări biologice în perioada imediată postoperatorie.	199
Tabelul 6.5. Complicații postoperatorii la donatorii vii.	200

Tabelul 6.6. Compararea caracteristicilor demografice și clinice a donatorilor de lob drept în dependență de gradul steatozei	202
Tabelul 6.7. Compararea caracteristicilor intraoperatorii a hepatectomiei drepte între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă.....	203
Tabelul 6.8. Compararea datelor de laborator în perioada postoperatorie după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă.....	205
Tabelul 6.9. Compararea a morbidității postoperatorii după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă	206
Tabelul 7.1. Variabile folosite la crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”	221

ÎNTRUDUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Modificările importante ale stilului de viață și obiceiurilor nutriționale, la nivel global, au provocat epidemia de obezitate și creșterea prevalenței bolii ficatului gras non alcoolic (BFGNA). Boala ficatului gras non alcoolic este o boală cu prevalență înaltă, potențial progresivă, fiind acum principala cauză a bolii hepatice cronice la nivel global [1]. Netratată, steatoza hepatică poate evolua în steatohepatită non alcoolică, însoțită de creșterea fibrozei hepatice, ducând în cele din urmă la ciroză, cancer hepatic și deces. Se estimează că BFGNA afectează 25% din populația globală, iar steatohepatita non alcoolică (SHNA) se constată aproximativ la 20% dintre persoanele cu BFGNA [2].

Boala ficatului gras asociată cu disfuncția metabolică (BFGMA) este un nou concept propus în anul 2020, care vizează înlocuirea termenului BFGNA [253]. Spre deosebire de BFGNA, BFGMA nu necesită excluderea altor etiologii ale bolii hepatice, cum ar fi consumul excesiv de alcool sau hepatita virală [91]. Boala ficatului gras asociată cu disfuncția metabolică este diagnosticată la pacienții cu steatoză hepatică sau cu oricare dintre următorii trei factori metabolici: supraponderalitate/obezitate, diabet zaharat sau dovezi de prezență a tulburărilor cu risc metabolic la indivizii slabi (cu IMC în limitele normale) [93].

În practica clinică, acest concept nou permite de a identifica mai mulți pacienți cu risc de evoluție severă [225,254]. Deoarece a fost introdus recent, utilitatea acestuia în practica clinică necesită investigații suplimentare. Diagnosticarea cu BFGMA poate să rezulte din prezența fie a unuia, a doi sau a tuturor celor trei factori metabolici. Nu este stabilit că acești pacienți cu numărul sau tipurile diferite de afecțiuni metabolice au riscuri diferite de fibroză hepatică. Acești trei factori metabolici stabiliți pentru diagnosticul BFGMA, pot fi utilizați la subclasificarea pacienților cu această boală. Nu este exclus, că diferite subgrupuri vor avea diferite caracteristici clinice și istoric natural diferit. Steatoza hepatică este o patologie cu mai multe aspecte. Interpretarea caracteristicilor subtipurilor steatozei hepatice permite determinarea factorilor de risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras. Analiza scorurilor non invazive de cuantificare a gradului de steatoză în dependență de factorii metabolici și asociați argumentează necesitatea de screening al populației cu risc ridicat.

Subdivizarea grupurilor în funcție de factorii asociați, metabolici și numărul acestora poate permite compararea caracteristicilor clinice și biochimice. Deoarece amploarea fibrozei hepatice prezice mortalitatea [255], prezența „fibrozei avansate” poate fi tratată ca măsură de interes. Identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroză hepatică avansată poate ajuta la stabilirea tipului bolnavilor ce au risc pentru dezvoltarea bolii hepatice progresive.

Legăturile între patologia hepatică și cea cardiacă sunt temele de discuție care au apărut de peste cinci decenii. În urma apariției scenariului clinic al BFGNA și recunoașterii că mai mult de o treime din populația țărilor dezvoltate este afectată de această patologie, este necesară revizuirea corelațiilor între ficat și inimă. Întrebarea cea mai importantă este care din evenimentele patofiziologice sunt primare? Funcția hepatică afectată stimulează dezvoltarea sindromului metabolic (SMet) și al dislipidemieii, sau dislipidemia și SMet sunt precursori care inițiază și promovează alterarea funcției hepatice? Cunoscând ordinea evenimentelor, putem elabora o strategie de tratament al dislipidemieii, SMet și patologiei hepatice. Stabilirea profilului de risc cardiovascular la pacienții cu boala ficatului gras, prin prisma diferitor factori asociați și a severității fibrozei hepatice, poate determina pacienții care necesită o atenție deosebită anume din punct de vedere al riscului de evenimente cardiovasculare (CV) fatale.

Prevalența steatozei hepatice este în creștere la populația generală, ceea ce se reflectă asupra calității organelor pentru transplant. Cu toate acestea, deficitul de organe pentru transplant reprezintă o problemă importantă, care stimulează multe centre de transplant de ficat să modifice criteriile de acceptabilitate pentru donatori în vederea creșterii volumului de organe donate. Transplantul hepatic de la donator viu (THDV) a fost acceptat și stabilit ca alternativă a transplantul de ficat de la donator în moartea cerebrală nu doar pentru copii, ci și pentru adulți. Siguranța donatorilor ar trebui să aibă prioritate. Există controverse considerabile în raport cu extinderea criteriilor de donare. În special, nu a fost bine elucidat dacă ficatul gras afectează siguranța donatorului, în timp ce grefele de ficat steatotice au fost bine analizate și există încă controverse cu privire la influența asupra recipientului. Creșterea numărului de donatori cu ficat gras necesită o urmărire a evoluției stării alogrefei la recipient și evoluției postoperatorii a donatorului. Caracterizarea particularităților clinico-evolutive a donatorilor vii de ficat, în dependență de prezența steatozei hepatice non alcoolice pretransplant, cu urmărirea evoluției postoperatorii a donatorilor vii de ficat în dependență de prezența steatozei hepatice non alcoolice pretransplant, va avea impact asupra percepției siguranței donatorilor vii de ficat.

BFGNA reprezintă o patologie metabolică multisistemică, care afectează și organele extrahepatice, asociindu-se cu alte boli. Patologia cardiovasculară reprezintă principala cauză de deces al pacienților, dar diabetul zaharat de tip 2, bolile cronice ale rinichiului și complicațiile legate de patologia hepatică, la fel cresc rata mortalității la acest grup de pacienți. Datorită multiplelor comorbidități, pacienții cu BFGNA au nevoie să beneficieze de îngrijire multidisciplinară [6]. În multe instituții de asistență medicală nu există metodologie clară de identificare a pacienților și direcționarea acestora pentru îngrijiri corespunzătoare. Pentru a îmbunătăți îngrijirea persoanelor cu boala ficatului gras, este necesar să înțelegem mai bine cum

să oferim în mod eficient și productiv îngrijiri centrate pe nevoile individuale ale fiecărui pacient. Conceptualizarea unui model de îngrijire a pacientului cu BFGNA are o importanță majoră pentru furnizorii serviciilor de sănătate și alte părți interesate, care doresc să îmbunătățească gestionarea acestei afecțiuni în anii următori.

Crearea unui sistem automatizat algoritmic în vederea screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară ne-ar ajuta să facem o mișcare în direcția elaborării unui model de îngrijire a bolii ficatului gras. Evaluarea implicării diferitor factori metabolici asupra gradului de severitate a steatozei cu analiza diferitor scoruri non invazive care sunt destinate diagnosticării BFGNA, permite alegerea instrumentelor utile și eficiente cu criterii clare de referire a pacienților la nivel mai înalt de asistență medicală. Această stratificare nu doar asigură acești pacienți cu serviciile anumitor specialiști, dar duc și la evitarea utilizării resurselor prin trimeri inutile.

Aplicând cele expuse, putem argumenta necesitatea inițierii unui studiu complex ce se află la intersecția a mai multor specialități – medicina de familie, hepatologia, cardiologia, endocrinologia și chirurgia de transplant.

Scopul și obiectivele

Scopul: cercetarea caracteristicilor clinico-evolutive, condițiilor ce favorizează progresia bolii, evaluarea profilului de risc cardiovascular al pacienților cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați și studierea siguranței postoperatorii a donatorului viu de ficat cu steatoză hepatică non alcoolică, prezența pre transplantului în vederea perfectării conduitei terapeutice în programul de transplant hepatic.

Obiectivele investigaționale:

1. Evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive a pacienților cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați.
2. Analiza acurateței scorurilor non invazive privind prezența steatozei hepatice.
3. Elaborarea și validarea internă a scorului non invaziv privind depistarea bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară.
4. Identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată în vederea fundamentării modelului caracteristic pentru boala hepatică progresivă.
5. Stabilirea profilului de risc cardiovascular la pacienții cu boala ficatului gras prin prisma diferitor factori asociați și a severității fibrozei hepatice.
6. Caracterizarea particularităților clinico-evolutive a donatorilor vii de ficat în dependență de tipul hepatectomiei și perioada de efectuare a transplantului.
7. Urmărirea evoluției postoperatorii a donatorilor vii de ficat, care au suportat hepatectomie dreapta, în dependență de prezența steatozei hepatice non alcoolice pre transplant.

8. Crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” în vederea screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară.

9. Elaborarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

Ipoteza cercetării. Formulând ipoteza cercetării, în primul rând, este necesar să aflăm dacă riscul apariției steatozei hepatice, fibrozei hepatice avansate și a evenimentelor CV, va spori fiind influențat de factorii asociați, metabolici și numărul acestora. O altă problemă ce necesită să fie investigată, este influența steatozei hepatice evidențiate pretransplant asupra siguranței donatorului viu de ficat.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Noutatea științifică a rezultatelor obținute constă în ajustarea bazată pe dovezile opțiunilor diagnostice ale bolii ficatului gras, însoțite de crearea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras. Rezultatele evaluării siguranței donatorului viu de ficat cu prezența steatozei hepatice non alcoolice pre transplant aduc argumente în favoarea inofensivității efectuării hepatectomiei drepte pentru donare, ce, în final, are aport privind creșterea pool-ului de donatori de ficat în condiții cu deficit de organe, transplantul fiind un act terapeutic esențial în hepatologia modernă. Așadar, rezultatele obținute contribuie la perfectarea opțiunilor de conduită terapeutică chirurgicală, având în vizor steatoza hepatică non alcoolică la donatorii vii de ficat. Astfel, în premieră au fost realizate:

- abordarea caracteristicilor clinico-evolutive ale pacientului cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați, metabolici și numărul acestora pe un lot amplu de pacienți din diferite regiuni a Republicii Moldova, care a permis determinarea riscului pentru dezvoltarea bolii ficatului gras cu analiza scorurilor non invazive de cuantificare a gradului de steatoză;

- elaborarea scorului non invaziv privind depistarea bolii ficatului gras, care ulterior s-a folosit în programul algoritmat automatizat pentru screeningul bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară;

- identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată și stabilirea condițiilor ce contribuie la progresia bolii;

- studierea profilului de risc cardiovascular la pacienții cu boala ficatului gras prin calcularea riscurilor evenimentelor cardiovasculare în următorii 10 ani, ceea ce a permis stratificarea riscului în vederea direcționării către cardiolog, servind pentru crearea conceptului modelului multidisciplinar al îngrijirii;

- colaborarea internațională între două centre de transplant hepatic (București, România și Chișinău, Republica Moldova), care s-a soldat cu evaluarea particularităților donatorilor vii de ficat în dependența de prezența steatozei hepatice non alcoolice pre transplant și urmărirea

ulterioară a evoluției postoperatorii a acestora, fapt care a permis aprecierea criteriilor de siguranță a donatorilor vii de ficat;

- crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” aplicat la nivel de asistență medicală primară în vederea screeningului bolii ficatului gras care a fost favorizată de toate acțiunile enumerate;

- fundamentarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale, care a fost posibilă în urma determinării factorilor de risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras, elaborării scorului non invaziv privind depistarea bolii ficatului gras, identificării fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroza hepatică avansată și stabilirii profilului de risc cardiovascular la pacienții cu boala ficatului gras în dependență de factori asociați.

Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată în teză. Fundamentarea din punct de vedere științific și metodologic a supravegherii factorilor de risc metabolici, care sunt la baza apariției bolii ficatului gras non alcoolic, fortificarea managementului acestor factori este realizată prin definirea modelului caracteristic pentru boala hepatică progresivă în dependență de factorii metabolici. De asemenea, cu eficientizarea stratificării pacienților în contextul abordării multidisciplinare prin crearea indicelui bolii ficatului gras; favorizarea acțiunilor de prevenire a complicațiilor fatale prin stabilirea profilului de risc cardiovascular prin prisma diferitor factori metabolici și crearea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale. Astfel este facilitată concepția de bază a medicinei moderne, având ca scop diminuarea morbidității, creșterea calității vieții și sporirea speranței de viață.

Semnificația teoretică a cercetării. În cercetare a fost efectuată evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive ale pacienților sub aspectul clasic al factorilor asociați (consumul de alcool minimal sau exagerat și prezența virusurilor hepatice) și factorilor metabolici (obezitate, diabet zaharat, dereglări metabolice), precum și sub aspectul numărului acestor factori, reprezentând o abordare mai netradițională, apărută în contextul noilor terminologii (boala ficatului gras metabolic asociată). Determinarea factorilor de risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras au permis selectarea acestor factori, folosind analiza de regresie logistică, pentru a fi aplicate în scorul non invaziv privind depistarea acestei condiții patologice. Crearea indicelui bolii ficatului gras și aplicarea acestuia ca instrument de screening al bolii la nivelul medicinei primare a permis eficientizarea stratificării pacienților în contextul abordării multidisciplinare. Identificarea fenotipului pacientului cu fibroza hepatică avansată în dependență de factori asociați, metabolici și numărul acestora a fost la baza definirii modelului caracteristic pentru boala hepatică progresivă.

Aprecierea siguranței donatorilor vii de ficat prin prisma evoluției postoperatorii în contextul influenței steatozei hepatice non alcoolice prezente pretransplant vă favoriza înțelegerea impactului steatozei asupra regenerării hepatice după hepatectomii extinse.

Crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” aplicat la nivel de asistență medicală primară în vederea screeningului bolii ficatului gras a permis clasificarea țintită a pacienților (cu risc înalt, cei care necesită o reevaluare și fără risc). Pentru luarea mutuală a deciziilor și organizarea proceselor de îngrijire a pacienților cu boala ficatului gras a fost esențială crearea conceptului modelului multidisciplinar al îngrijirii la diferite etape de acordare a asistenței medicale, care reprezintă baza unor intervenții complexe.

Astfel, rezultatele și dovezile obținute cu privire la modelul caracteristic pentru boala progresivă, crearea sistemului automatizat algoritmic și conceptul îngrijirii multidisciplinare sunt argumentele științifice de amploare care pot fi valorificate în politici de screening activ al bolii ficatului gras.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în elaborarea unui sistem automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”, care, cu ajutorul inteligenței artificiale permite screeningul bolii ficatului gras la nivelul medicinei primare. Rezultatele obținute în urma cercetării reprezintă dovezi care au servit la elaborarea modelului de îngrijire multidisciplinară. Identificarea fenotipului pacientului cu fibroză hepatică avansată a favorizat stabilirea modelului caracteristic pentru boala hepatică progresivă și elaborarea unei conduite de monitorizare a evoluției bolii în vederea riscului de apariție a cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular.

Rezultatele studiului au stat la baza elaborării concepției de fortificare a managementului bolii ficatului gras, care este o viziune complexă privind desfășurarea sistematizată a supravegherii populaționale a factorilor de risc și contribuie la:

- fortificarea sistemului național de supraveghere a factorilor de risc metabolici privind boala ficatului gras prin implementarea screeningului acestor pacienți la nivelul asistenței medicale primare cu aplicarea inteligenței artificiale - sistemul automatizat algoritmic „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”;
- furnizarea de dovezi relevante, valide și în timp util în vederea ghidării deciziilor pentru planificarea, implementarea și evaluarea politicilor de sănătate publică la nivel național, prin includerea în protocolul național „Ficatul gras non alcoolic la adult” a modelului multidisciplinar de îngrijire;
- facilitarea diagnosticului bolii ficatului gras prin aplicarea indicelui bolii ficatului gras.

Metodologia generală a cercetării. Lucrarea reprezintă o cercetare complexă multicentrică, care conține mai multe studii. Studiul transversal, observațional prospectiv conține cercetarea

caracteristicelor clinico-evolutive ale pacientului cu boala ficatului gras, ceea ce a permis determinarea factorilor de risc pentru această patologie, identificarea fenotipului pacientului cu boala ficatului gras cu fibroză hepatică avansată și stabilirea profilului de risc cardiovascular la acești pacienți. Un alt studiu de cohortă a investigat evoluția postoperatorie a donatorilor vii în dependență de prezența steatozei hepatice non alcoolice pretransplant. Studiile enumerate au permis crearea conceptului modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale. Studiul reprezintă un rezultat al colaborării științifice internaționale fructuoase cu participarea unui centru medical din România (Centrul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România) și a cinci centre medicale din Republica Moldova (Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie a Spitalului Clinic Republican; Clinica de Chirurgie Biliopancreatică și Transplant Hepatic a Spitalului Clinic Republican; Agenția de Transplant din Republica Moldova; Laboratorul de cardiologie intervențională și secția de cardiopatie ischemică, Institutul Cardiologic; Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic Central Feroviar). Eșantionul cercetat a inclus 680 de pacienți cu steatoză hepatică, 157 de donatori vii de ficat, selectate în baza unui chestionar clinic structurat, special elaborat. Toți pacienții au fost supravegheați similar până la încheierea studiului. Criteriile de evaluare nu au fost modificate pe parcursul cercetării.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. A fost evidențiat că factorii predictivi pentru steatoza hepatică sunt diabetul zaharat tip 2, prezența concomitentă a doi și mai mulți factori metabolici la același individ, genul masculin, consumul minim de alcool (< 20ml/zi) și nivelul hemoglobinei mai mare de 154 g/L.
2. Analiza acurateții scorurilor non invazive “Fatty liver Index” și “Hepatic Steatosis Index” au arătat o specificitate joasă, ceea ce indică necesitatea de creare a unui scor non invaziv aplicabil pentru nivelul de asistența medicală primară.
3. Modelul de predicție a bolii ficatului gras elaborat, care a fost numit Indicele Bolii Ficatului Gras (IBFG), reprezintă un instrument simplu, non invaziv pentru screeningul acestei boli la populația cu risc, utilizând indicii antropometrici și testele de laborator standard, accesibile la nivelul medicului de familie. AUROC al IBFG a fost mai bun decât la scorurile existente examinate.
4. Cercetarea factorilor asociați progresiei bolii hepatice a identificat că boala ficatului gras cu prezența diabetului zaharat tip 2, a trei și mai mulți factori metabolici este predictor al fibrozei avansate. Este recomandat managementul individualizat al acestor pacienți.

5. Stabilirea profilului de risc cardiovascular a evidențiat că pacienții cu boala ficatului gras asociată diabetului zaharat tip 2, cu trei și mai mulți factori metabolici, consumul minim sau exagerat de alcool au probabilitate mai mare să prezinte risc înalt de patologie cardiovasculară.
6. Cei mai buni predictori ai steatozei hepatice la persoanele cu SMet au fost hipertrigliceridemia, hiperglicemia și obezitatea (în special, abdominală). Cu vârsta, la pacienții cu steatoză hepatică crește rata SMet și mediană nivelul hemoglobinei.
7. Donatorii vii de ficat evaluați au fost tineri (în jur de 35 ani), mai frecvent bărbați, dintre care aproape jumătate cu steatoză hepatică non alcoolică înainte de transplant hepatic, reflectând prevalența înaltă a patologiei în populația generală.
8. Studiarea evoluției postoperatorii a donatorilor vii de lob drept hepatic în dependența de prezența steatozei hepatice non alcoolice pretransplant a permis stabilirea faptului că steatoza hepatică moderată nu afectează prea mult siguranța donatorilor vii de ficat. Evaluarea cuprinzătoare, selectarea potrivită a donatorilor vii de ficat, experiența echipei, tehnica chirurgicală și urmărirea postoperatorie atentă este la baza asigurării securității donatorului și a succesului transplantului hepatic la recipient.
9. Sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras” (TIFG) a fost elaborat cu aplicarea scorului non invaziv IBFG. TIFG prevede efectuarea screeningului BFG la nivelul preclinic, de către asistența medicală de triaj, ce permite eficientizarea activității medicului de familie și diminuarea trimerilor inutile la specialiști.
10. Modelului Multidisciplinar de Îngrijire a Bolii Ficatului Gras elaborat stabilește tipul și locul de prestare a serviciilor, împărțirea atribuțiilor în dependență de nivelul de asistență medicală și prestatorii de servicii, coordonarea și integrarea serviciilor în sistemul de sănătate. Modelul a fost dezvoltat și implementat de către echipa de specialiști în domeniu medical (gastroenterologi, medici de familie, managerii centrelor de sănătate, asistentele medicale de triaj) și tehnologii informaționale (programatorii, testerii, designerii IT).

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute pe parcursul cercetării au fost prezentate și discutate în cadrul comunicărilor la forurile științifice:

- Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională. “Actualități și controverse în Obstetrică și Ginecologie. Chișinău, 2010.
- The International Liver Congres 2010. 14-18 April 2010, Viena, Austria.
- The International Liver Congres 2011. 30 Martie- 03. April 2011, Berlin, Germania.
- The International Liver Congres 2013. April 24 - 28, 2013; Amsterdam, the Netherlands.
- 19 Российская Гастроэнтерологическая неделя. Москва. 2013.
- 20 Российская Гастроэнтерологическая неделя. Москва. 2014.

- Congresul Romtransplant. 29 Octombrie -1 Noiembrie 2014. București. România.
- Monothematic EASL conference „ Microbiota, metabolism and NAFLD.” Innsbruck, Austria. Februarie 26-28, 2015.
- 24th Annual Conference of APASL Martie 12-15, 2015, Istanbul, Turkey.
- The International Liver Congress 2015. Viena, Austria, 22-26 Aprilie, 2015.
- Monothematic EASL conference „ Liver disease in resource limited settings.” Bucharest, Romania, Mai 29-30, 2015.
- Al IV-lea congres național de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională. 25-26 iunie 2015. Chișinău, Republica Moldova.
- 3rd UpDate on Hepatology Course Bucharest 2016, România, 28-29 Aprilie, 2016.
- The International Medical Congress for Students and Young Doctors May 12-14 2016, Chișinău, Republic of Moldova.
- Congresului Național de Chirurgie 2016, 01 - 04 iunie 2016, Sinaia, România.
- Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională ”Actualități în gastroenterologie și hepatologie.” 16 iunie 2016. Chișinău.
- Al XXXVI – lea Congres National de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestiva. Cluj-Napoca. June 2016.
- 27. XXIII Международный Конгресс Ассоциации гепато-панкреато-билиарных хирургов стран СНГ 14 – 16 сентября 2016, Минск, Белоруссия.
- Congresul VI al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Chișinău, Republica Moldova. 7-8 octombrie, 2016.
- 4th UpDate on Hepatology Course 6-7 aprilie, 2017. Bucharest. România.
- The XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. 22-24 iunie, 2017. Bucharest, Romania.
- Curs interdisciplinar dedicat zilei Internaționale a Steatohepatitei Non-alcoolice (prima ediție). 12 iunie 2018.
- Curs interdisciplinar consacrat Zilei Internaționale a Steatohepatitei non alcoolice (a doua ediție), 18-20 iunie, 2019. Chișinău, Republica Moldova.
- Curs interdisciplinar dedicat Zilei Internaționale a Steatohepatitei non alcoolice (ediția a treia). 12-13 Iunie 2020.
- National congress of Romtransplant association . The 11 edition, 23-26 septembrie 2020.
- Congresul consacrat aniversării a 75-cea de la fondarea USMF ”Nicolae Testemițanu”. 21-23 octombrie 2020. Chișinău.

- Congresul VII al societății cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională 9-10 octombrie 2020. Chișinău.
- Al 40-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. GASTRO 2021. 13-15 mai. Mamaia. România.
- Curs interdisciplinar consacrat Zilei Internațională a Bolii Ficatului Gras cu genericul ”Cum? Ce? Când? Evoluția bolii ficatului gras metabolic asociat” (ediția a IV). 11-12 iunie 2021.
- Conferința Științifică Anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate. 20-22 octombrie 2021.
- Zilele Gastroenterologiei Timișorene la Chișinău 25-26 Octombrie 2021.
- The Romania-Moldavian Conference of Gastroenterology. 19 November 2021.
- Curs interdisciplinar dedicat Zilei Internaționale a Steatohepatitei non alcoolice (ediția a cincea). 18 Iunie 2022. În cadrul Școlii de vară de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova (ediția 2022).
- The XXXXIst Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Bucharest, Romania, 2022, 30 June-2 July.
- Congresul Romtransplant. 15-16 Septembrie 2022. București, România.
- Conferința Zilele Gastroenterologiei Timișorene la Chișinău, (ediția a II-a). 21-22 octombrie 2022.
- Curs interdisciplinar cu participare internațională 3th UpDate on Hepatology 2022. „New frontiers in Hepatology”. 9-10 decembrie 2022. Chișinău, Republica Moldova.
- The 10th Update on Hepatology Course 2023, „Addressing the latest hepatology challenges with clinical perspectives” 23-25 March 2023, Bucharest, Romania.
- The 42nd National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. June 7-10 2023.

Totodată rezultatele cercetării au fost premiate cu diplomă pentru cele mai bune lucrări științifice în cadrul „The XXXXIst Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy”. Bucharest, Romania, 2022, 30 June 2 July. În cadrul cercetării au fost publicate 90 lucrări științifice: monografia fără coautor ”Boala ficatului gras non alcoolic de la modificarea stilului de viață până la transplantul hepatic.” (304 pag.), cinci articole în reviste științifice de specialitate cu circuit internațional, 33 articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil categoria B; 8 - categoria C, 1 articol în materialele conferinței științifice naționale, 25 rezumate în culegeri de rezumate din cadrul conferințelor și congreselor internaționale, 15 rezumate în culegeri de rezumate din cadrul conferințelor și congreselor

naționale cu participare internațională, 2 protocoale clinice naționale. Rezultatele cercetării au fost implementate în cadrul centrelor de sănătate Căușeni, Ștefan Vodă, Leova, Cantemir, Bălți, Orhei, Ungheni și procesul didactic la disciplina de Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Sumarul compartimentelor tezei. Volum lucrării constituie 252 pagini de text de bază, fiind structurată în conformitate cu rigorile de întocmire a tezei de doctor habilitat, astfel conține: foia de titlu, foia privind dreptul de autor, cuprinsul, adnotarea în trei limbi (română, engleză și rusă), introducerea, studiul de sinteză a literaturii (capitol 1), metodologia studiului (capitol 2), compartimentele de bază care includ rezultatele cercetării (capitolul 3-7), concluziile generale și recomandările, bibliografia (272 titluri), 9 anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Rezultatele cercetării sunt prezentate în 48 de figuri și 58 de tabele.

În *primul capitol* este studiată problema bolii ficatului gras non alcoolic prin prisma eterogenității factorilor ce favorizează dezvoltarea steatozei hepatice, precum și s-a insistat asupra definirii fenotipurilor clinico-evolutive a steatozei hepatice și a caracteristicilor testelor neinvazive în depistarea steatozei hepatice și fibrozei avansate. Pentru identificarea ipotezelor de cercetare au fost analizate opțiuni de tratament pentru BFGNA cu impactul acestei patologii asupra transplantului hepatic.

Al doilea capitol e dedicat descrierii metodologiei de cercetare cu delimitarea etapelor de proiectare integrală, autorul a descris în detalii particularitățile metodologice de efectuare a fiecărui studiu component, care a fost generat de obiectivele cercetării prevăzute pentru realizarea scopului prestabilit: studiul analitic, observațional, caz-control (evaluarea fenotipurilor bolii ficatului gras), cu patru studii complementare (ce au contribuit la elaborarea modelului de predicție a bolii ficatului gras); studiul analitic, longitudinal, observațional, retrospectiv în perioada 2000-2014 și prospectiv în anii 2015-2020, de cohortă, privind urmărirea evoluției postoperatorii a donatorilor vii în dependență de tipul hepatectomiei și prezența steatozei hepatice non alcoolice pre transplant. Cercetarea respectivă a fost la baza creării sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” și conceptualizării modelului multidisciplinar de îngrijire a bolii ficatului gras.

În *capitolul trei* sunt interpretate caracteristicile fenotipurilor bolii ficatului gras în dependență de factorii asociați, metabolici și numărul acestora. Paralel, s-a evaluat implicarea factorilor metabolici asupra gradului de severitate a steatozei hepatice prin prisma scorurilor neinvazive cunoscute. Rezultatele studiului au permis identificarea unui scor neinvaziv (IBFG) privind depistarea bolii ficatului gras cu rol predictiv, ceea ce a permis trasarea perspectivelor utile la elaborarea modelului multidisciplinar de îngrijire a pacienților cu boala ficatului gras.

Capitolul patru descrie rezultatele studierii factorilor predictivi pentru dezvoltarea fibrozei hepatice avansate în relația cu steatoza hepatică. Autorul demonstrează influența factorilor metabolici asupra riscului de progresie a bolii ficatului gras și, în premieră, analizează relația dintre prezența fibrozei avansate și numărul factorilor metabolici la pacienții cu boala ficatului gras. Rezultatele evaluării impactului factorilor asociați ai steatozei privind riscul dezvoltării fibrozei hepatice avansate evidențiază necesitatea de a promova profilaxia progresului bolii în vederea fortificării prevenirii hepatopatiilor cronice avansate.

În *capitolul cinci* sunt prezentate rezultatele studiului care a permis stabilirea profilului de risc cardiovascular în dependență de subtipurile bolii ficatului gras. Estimarea prevalenței sindromului metabolic cu evidențierea factorilor de risc asociați cu steatoza hepatică în raport cu starea metabolică a furnizat dovezi cantitative cu privire la prezența unor oportunități pentru eventuala aplicare în practica clinică de către medicul de familie a instrumentelor de evaluarea riscurilor CV în dependență de subtipurile bolii ficatului gras.

Al *șaselea capitol* reflectă rezultatele studiului analitic, observațional, de cohortă, longitudinal, retrospectiv în perioada 2000-2014 și prospectiv în anii 2015-2020, în cadrul căruia a fost urmărită evoluția postoperatorie după hepatectomia reglată dreapta pentru donare de ficat în dependență de experiența echipei chirurgicale și prezența steatozei hepatice non alcoolice pretransplant. Acest fapt a facilitat identificarea căilor de evitare a barierelor și valorificare a oportunităților, alături de evidențierea premiselor pentru facilitarea pool-ului de donatori, fără afectarea securității acestora și menținerea supraviețuirii grefei.

Capitolul șapte este destinat generării conceptului privind modelul multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras. Primul pas în crearea conceptului modelului a fost realizat prin crearea sistemului automatizat algoritmic "Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras" care a devenit un nucleu ce a permis finisarea conceptului. Abordarea multidisciplinară cu axare pe screeningul BFG de la nivel preclinic, cu implicarea consecutivă a medicului de familie, gastroenterologului și endocrinologului, încurajează medicii multidisciplinari să recunoască potențialul distructiv al acestei bolii și să intervină la timp pentru a îmbunătăți sănătatea și longevitatea pacientului.

În continuare sunt formulate concluziile generale și recomandările practice bazate pe dovezile obținute în cercetare.

1 OPTIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI DE CONDUITĂ TERAPEUTICĂ ÎN BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

1.1 Heterogenitatea factorilor ce favorizează dezvoltarea BFGNA

În secolul XX, din cauza modificărilor esențiale ale stilului de viață, radical s-au modificat prioritățile privind sănătatea în majoritatea regiunilor din lume, provocând creșterea incidenței bolilor netransmisibile. O nouă epidemie este boala ficatului gras non alcoolic (BFGNA), care, la nivel mondial, a evoluat paralel cu creșterea obezității.

În ultimii 25 de ani, BFGNA a fost în vizorul atât al clinicienilor, cât și al cercetătorilor. Treptat au fost acumulate date importante privind: a) factorii de risc comportamentali și genetici, care influențează progresul și prognosticul bolii; b) complicațiile hepatice și extrahepatice și c) strategiile de tratament putative [1]. Deși există progrese, prevalența BFGNA se află în creștere continuă, ce probabil, se explică prin valul de epidemie a obezității și diabetului zaharat tip II (DZT2), care este numit "*diabesity*" și absența opțiunilor de tratament efectiv. BFGNA, fiind un stimulator în circuitul închis a epidemiei de "*diabesity*" [2], poate debuta destul de timpuriu, chiar și "in utero" [3]. În cazul expunerii îndelungate la factorii provocatori, crește riscul de progresie a bolii și a complicațiilor. Deci, ce se poate face pentru a opri dezvoltarea sau reduce prevalența acestei boli? Ghidul Clinic European privind gestionarea BFGNA a fost publicat de către trei societăți - a Studiului Ficatului, Diabetului și Obezității [4]. Experții sunt îngrijorări cu privire la dificultățile în efectuarea strategiilor de screening și urmărire a un număr foarte mare de indivizi, care va necesita aceste acțiuni. Într-adevăr, numărul de persoane cu risc pare să fie prea mare pentru a avea accesibilitatea la sistemele naționale de asistență medicală, iar criteriile de selecție nu garantează o sensibilitate și specificitate satisfăcătoare pentru a identifica progresia bolii. Marcherii non invazivi ai BFGNA pot fi folosiți pentru valoarea lor negativă predictivă în vederea selecției pacienților supuși biopsiei hepatice și aprecierii prognosticului bolii, dar nu și în ghidarea strategiilor de tratament, dat fiind faptul că intervențiile farmacologice validate lipsesc la momentul actual. Ca urmare, controlul bolii poate fi realizat doar prin intervenții sociale adecvate, care vizează influența asupra factorilor de risc, de asemenea, implicați în patogeneza "*diabesity*". Ciroza provocată de steatohepatita non alcoolică (SHNA) și carcinomul hepatocelular (CHC) sunt consecințele grave ale bolii.

Factorii demografici (etnia, vârsta și sexul) și *metabolici* (componentele sindromului metabolic (SMet)) modulează riscul de dezvoltare al BFGNA. Pacientul tipic cu BFGNA este bărbat de vârsta între 60 și 85 de ani, origine hispanică; indivizii de origine africană mai rar au BFGNA [5]. Pacienții care suferă de obezitate severă (~98%) sau DZT2 (~70%) sunt maximal

predispuși la dezvoltarea steatozei hepatice. BFGNA este răspândită în rândul pacienților cu DZT2, indiferent de sex, în timp ce non-diabeticii cu boala ficatului gras sunt, de obicei, mai mulți de sex masculin. Riscul BFGNA este de asemenea maximal (~85%) printre pacienții cu dislipidemie combinată și creștere a nivelului aminotransferazelor serici. La cei cu boala ficatului gras riscul de deces legat de patologia hepatică este de aproape două ori mai mare în comparație cu subiecții care nu prezintă steatoză. Acest grup populațional prezintă un risc ridicat și pentru evenimentele fatale și non-fatale CV. Din anul 1991 până în 2019, analiza a arătat că numărul bolnavilor de ficat a crescut de la 21.9% la 37.3% (cu creștere anuală de 0.7%, $p < 0.0001$), America de Sud prezentând cea mai rapidă schimbare de 2.7% pe an, urmată de Europa cu 1.1%. Indiferent de regiune, prevalența globală a BFGNA crește în general. Factorii de decizie trebuie să lucreze pentru a inversa tendințele actuale prin creșterea gradului de conștientizare a BFGNA și promovarea modului sănătos de viață[5].

În rândurile populației adulte, prevalența bolii ficatului gras non alcoolic crește cu vârsta. La indivizii mai tineri de 20 ani fiind de 20%, iar la cei de 60 ani și mai mult – de 40% și mai mult. Crește preponderența nu doar a BFGNA, dar și a SHNA, a cirozei la cei care au o vârstă mai mare de 50 ani, în comparație cu pacienții tineri. Genul la fel are o importanță în riscul dezvoltării BFGNA. Unele studii prezintă date că bărbații se îmbolnăvesc mai des de boala ficatului gras. *Lqahtani și alți savanți*, în studiul lor epidemiologic, conchid că BFGNA este mai frecventă la bărbați mai tineri de vârsta medie și remarcă un declin după 50-60 ani. La femei, prevalența patologiei crește după 50 ani și atinge vârful între 60 și 69 ani și SHNA este histologic mai severă la femei decât la bărbați [6]. BFGNA la indivizi slabi, care inițial a fost descrisă la populația asiatică, poate fi găsită la 10-20% din americani și europeni [7]. Această condiție patologică este asociată cu obezitatea viscerală (ca opusul obezității generale), consumul excesiv de fructoză și grăsimi, factorii genetici, provocând defecte congenitale de metabolism. Sunt afectate persoanele slabe, cu tendințe de sedentarism, care prezintă dereglări de sensibilitate la insulină, riscuri CV și creștere a nivelului de lipide în ficat, ceea ce provoacă, în consecință, diminuarea capacității de stocare a lipidelor și reducerea funcției mitocondriilor în țesutul adipos și creșterea lipogenezei hepatice *de novo*. Pacienții slabi cu BFGNA sunt mai tineri și mai rar prezintă SMet (2-48% indivizi slabi vs 22-64% indivizi obezi sau supraponderali) [8]. Progresul fibrozei la pacienții slabi cu boala ficatului gras non alcoolic este determinat de factorii genetici, însă SHNA la acești pacienți nu este explicat de mutațiile genetice care pot influența apariția rezistenței la insulină (RI) (poliformismul în gena ENPP1 și IRS1) sau severitatea steatozei (poliformismul în gene ce codifică patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) și genele ce codifică transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2)). Identificarea minuțioasă și corectă a

factorilor de mediu (consumul exagerat de fructoză), care sunt la baza dezvoltării acestei condiții patologice, în special sunt caracteristice pentru copii și adolescenți, la care consumul de băuturi dulci este exagerat. În recomandările terapeutice pentru acest grup de pacienți este binevenită creșterea activității fizice. Persoanele slabe cu BFGNA au o prevalență mai mică a DZT2, hipertensiunii arteriale (HTA), hipertrigliceridemie, obezității centrale și SMet decât indivizii supraponderali cu această patologie. În același timp, acest grup populațional prezintă mai frecvent fibroză hepatică avansată și în stadiile avansate au o rată mai mare a morbidității CV și a mortalității globale. Studiile au arătat că BFGNA la persoane slabe este provocată mai frecvent de factori precum mediul, susceptibilitatea genetică și reglarea epigenetică [8].

Agregarea familială, studiile pe gemeni și diferențele interetnice privind predispoziția pentru această condiție patologică au arătat prezența *componentei ereditare* în BFGNA. La momentul actual aproximativ șapte categorii de gene sunt asociate cu boala ficatului gras și sunt împărțite în felul următor: 1) exportul/oxidarea lipidelor în steatoză (PNPLA3, TM6SF2, PPAR-alfa, PEMT, MTP, APOC3, și APOE); 2) metabolismul glucozei și rezistența la insulina (ENPP1/IRS1, GSKR, SLC2A1, GATC, TCF7L2 și PPARG); 3) importul și sinteza hepatică a lipidelor în steatoză (SLC27A5, FADS1 și LPIN1); 4) stresul oxidativ din steatohepatită (HFE, GCLC/GCLM, ABCC2 și SOD2); 5) răspunsul endotoxinic în steatohepatită (TLR4 și CD14); 6) citochinele (TNF și IL6); 7) fibroza (AGTR1 și KLF6) [9].

Factorii epigenetici ar putea fi, de asemenea, mecanisme prin care expunerile la factori de mediu exercită efecte ereditare asupra riscului de îmbolnăvire. Deși s-au înregistrat progrese majore în descoperirea bazei genetice privind transmiterea ereditară a BFGNA, există și alte mecanisme decât cele care sunt exercitate prin codificarea în secvența nucleotidică a genelor. Discordanța în apariția bolii ficatului gras la gemeni genetic identici a fost explicată prin microARN (miARN), care sunt ARN mici "non coding" ce reglează multiple procese fiziologice prin controlul transcripției și translației ARN mesager [10]. În mod remarcabil, remodelarea metilării ADN genelor cheie modificatoare de fibroză a apărut la pacienții cu SHNA cu fibroză ușoară. Semnăturile epigenetice prezente pe ADN-ul circulant liber pot fi biomarkeri potențiali ai severității bolii [11].

Predispoziția genetică poate fi evaluată în contextul factorilor de mediu, care sunt la fel de importanți. Cei mai relevanți sunt factorii nutriționali, de activitate fizică și socio-economici. Dieta reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea BFGNA, în special, dieta bogată în grăsimi. Dietele cu restricții energetice și manipulări cu macronutrienți (diminuarea consumului de carbohidrați și grăsimi, îmbogățirea cu acizi grași mononesaturați) reprezintă modificările dietei care reduc prevalența SMet [12]. Modelul de dietă occidentală, ce presupune un consum înalt de

carne roșie, cereale rafinate, produse de patiserie și băuturi încărcate cu zahăr, este asociat cu probabilitatea de dezvoltare a SMet și prin urmare BFGNA. Pacienții cu boala ficatului gras non alcoolic au tendința de a locui în zone cu multe opțiuni de acces la nutriție, inclusiv magazine alimentare, restaurante și localuri de fast-food. Mai mult decât atât, ei mai des confirmă că au obiceiuri alimentare nesănătoase (consumă alimente procesate și/sau alimente cu un conținut ridicat de grăsimi, sare și zahăr sau sirop de porumb) și mai frecvent se alimentează la restaurante [13]. La fel, pacienții cu BFGNA consumă alimente cu conținut ridicat de sodiu și grăsimi, în special, au diete bogate în grăsimi derivate din carne și cantități mai mici de fructe proaspete.

Dacă ne referim la stilul de viață, au fost prezentate asociații între condiția fizică bună a persoanei și comportamentul sedentar, ceea ce reprezintă risc de dezvoltare a BFGNA și SHNA; severitatea patologiei se intensifică, de asemenea, în cazul unui nivel scăzut de activitate fizică. Persoanele cu boala ficatului gras au un nivel scăzut de activitate fizică și un mod de viață sedentar în comparație cu persoanele sănătoase [14]. În examenul screening privind BFGNA ar trebui să fie inclusă evaluarea activității fizice. În plus, o parte din schema terapeutică a patologiei încorporează dieta și activitatea fizică împotriva obezității și RI. Mai multe studii au evaluat efectul dietei echilibrate, reducerea treptată a masei ponderale asupra parametrilor biologici ai BFGNA. În majoritatea cazurilor, reducerea progresivă a greutateii, cu sau fără dietă, au arătat îmbunătățirea nivelului enzimelor hepatice, reducerea infiltrării grăsoase a ficatului, scăderea gradului de inflamație hepatică și reducerea nivelului de fibroză [15]. De asemenea, există un beneficiu clar al exercițiilor fizice asupra conținutului de grăsimi din ficat. Exercițiile de rezistență (spre deosebire de beneficiile terapeutice ale activităților aerobice, cum ar fi alergarea) pot să fie mai bine suportate de pacienți cu BFGNA, care au condiții fizice cardio-respiratorii proaste și nu pot tolera exerciții aerobice intensive [16].

Prevalența BFGNA este de asemenea dependentă și de *factorii socioeconomici*, însă rolul lor exact este discutabil. Într-un studiu care a explorat rolul factorilor de mediu în diferite grupuri etnice ale pacienților cu BFGNA (aculturația - preluare de către o comunitate a unor elemente de cultură a altei comunități, nivelul de educație, nivelul asistenței medicale și al veniturilor, alături de factorii nutriționali, stilul de viață și de somn) nu au fost găsiți factori asociați independent cu riscul dezvoltării bolii, sugerând că factorii de mediu ar putea avea un rol pe fundalul predispoziției genetice. Este necesar să fie luat în considerare consumul de alcool. Datele din studiul SHIP demonstrează că prezența obezității și a consumului de alcool nu se exclud reciproc. La pacienții cu steatoză hepatică diagnosticată radiologic, 27.3% dintre bărbați și 9.7% femei au îndeplinit criteriile atât pentru obezitate, cât și pentru consumul ridicat de alcool (adică, boala ficatului gras cu etiologie duală) [17]. În general, datele expuse confirmă conceptul că BFGNA este complexă, în

dezvoltarea căreia sunt implicați factorii de mediu interdependenți și predispoziția genetică. Contribuția exactă a fiecărei componente genetice sau a mediului în apariția ei nu este cunoscută și ar putea varia în diferite regiuni ale lumii.

Relațiile dintre patologia cardiovasculară și BFGNA.

Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, patologia cardiovasculară (PCV) reprezintă prima cauză a mortalității în lume. Prevalența totală a îmbolnăvirilor cardiovasculare (BCV) aproape s-a dublat, de la 271 milioane în anul 1990 la 523 milioane în 2021, iar numărul deceselor provocate de BCV a crescut constant de la 12.1 milioane în anul 1990, ajungând la 19.1 milioane în 2021 [20]. Modul de viață sedentar și obezitatea, asociate cu o alimentație incorectă și factorii genetici stau la baza evenimentelor ce provoacă apariția SMet.

Grăsimea viscerală (GV) pare a avea o corelație pozitivă independentă de gradul steatozei hepatice. *Yokokawa H. și alții* arată că creșterea masei GV este independent asociată cu dislipidemia, diminuarea toleranței la glucoză și RI [27], fiind un factor de risc CV, indiferent de prezența DZT2. Interrelația dintre GV și steatoza hepatică este explicată prin ipoteza „portală”, în care lipoliza GV, indusă de RI, provoacă mărirea fluxului acizilor grași liberi (AGL) în vena portală, fiind transportați direct spre ficat, fapt ce stă la baza apariției steatozei hepatice. Grăsimea viscerală, fiind un organ-depozit, se consideră și metabolic activă, secretând diferite adipokine, citokine și hormoni, ce participă la procesele inflamatorii și provoacă majorarea riscurilor pentru PCV.

Grăsimea din epicard (GE) este localizată în apropierea miocardului și adventiției coronariene, având o vascularizare comună. Țesutul adipos epicardial execută un efect paracrin și vasocrin asupra cordului și vaselor acestuia. Nivelul de adiponectină este cu mult mai jos în țesutul adipos epicardial izolat la pacienții cu patologia coronariană severă, în comparație cu grupul de controlul. Creșterea volumului grăsimii din epicard sau pericard corelează cu cantitatea GV la pacienții obezi și non-obezi, cu prezența și progresul BFGMA. Determinarea GE poate fi utilizată ca indicator prognostic pentru BFGMA [28]. SMet, BFGMA sunt factori de predicție a evenimentelor CV majore pe termen lung la indivizii asimptomatici [29]. Volumul de grăsime pericardică, de asemenea, corelează cu multipli markeri inflamatori și stresul oxidativ, prin urmare, având similarități în funcția proinflamatorie a adipokinei între GE și GV. Volumul grăsimii pericardice poate fi un factor care previne apariția manifestărilor nefavorabile CV la pacienții asimptomatici, chiar și după ajustarea lor conform scorului Framingham și indicele masei corporale (IMC). Scăderea ponderală prin exerciții fizice și o dietă cu puține calorii, duce la reducerea GE, GV și creșterea sensibilității la insulină. Creșterea volumului de GE are o legătură clară negativă cu indicele cardiac, corelând, de asemenea, direct cu nivelul de trigliceride (TG)

intra miocardice. Grăsimile din epicard și cea miocardică alcătuiesc depozite ectopice ale grăsimii și pot fi, cu siguranță, considerate ca un marker patofiziologic al dezvoltării BFGMA și PCV.

Disfuncția endotelială - cauza sau consecința BFGNA?

Endoteliul este un monostrat celular care căpтуșește interiorul vaselor de sânge fiind un organ complex, cu o multitudine de proprietăți autocrine, paracrine și endocrine, care se implică activ în homeostazia vasculară, în reglarea tonusului arterial, în procesele de fibrinoliză și creșterea celulară [33]. Endoteliul îndeplinește aceste funcții prin sinteza diferitelor molecule, ca răspuns la o varietate de stimuli mecanici și chimici. Cea mai importantă moleculă, dintre acestea, este oxidul nitric (ON), a cărei funcție de bază este provocarea vasorelaxării și inhibarea eliberării substanțelor vasoconstrictoare (de exemplu, endotelina-1 (ET-1)). Disfuncția endotelială (DE), prin alterarea activității biologice a ON, va genera modificarea proprietăților vasoactive, anticoagulante și antiinflamatorii ale endoteliului. Diminuarea activității ON poate fi cauzată de: scăderea expresiei sintetazei oxidului nitric (eSON); de cantitatea insuficientă a substanțelor, din care provine eSON (L-arginină) sau a co-factorilor (tetrahidrobiopterină) ce participă la sinteza eSON sau de prezența antagoniștilor de eSON (de exemplu, arginină dimetil asimetrică); de activarea inadecvată a eSON (cauzată de nivelul crescut al caveolinei); de creșterea ratei de degradare a ON. Ultimele două cauze sunt asociate cu speciile reactive ale oxigenului (SRO), cum ar fi radicalii de superoxid și producția de peroxinitrate cu potențial toxic. Stresul oxidativ (SO) apare atunci când formarea speciilor de oxigen reactiv nu mai poate fi controlată prin reacții compensatorii ale rețelei antioxidante endogene.

Degradarea accelerată a ON, provocată de SRO, este asociată cu prezența factorilor de risc CV bine stabiliți (hiperlipemie, fumat, DZT2, HTA). Dezvoltarea aterosclerozei induce atât modificări de ordin structural, cât și funcțional în endoteliul vascular. Apare hipertrofia mediei peretelui vascular, îngroșarea intimei și impregnarea ei cu esteri de colesterol. Prin urmare, se formează impedimente anatomice pentru substanțele gazoase, precum ar fi oxidul nitric, care nu mai poate ajunge la media peretelui vascular și nu mai poate provoca relaxarea vasculară. În plus, producția, eliberarea și activitatea ON endotelial este insuficientă.

Extrem de important este faptul că disfuncția endotelială a arterelor periferice corelează cu cea a arterelor coronariene. Pacienții cu DE coronariană, în absența patologiei coronariene evidențiate angiografic, au risc pentru dezvoltarea infarctului miocardic fatal și non-fatal. Prin urmare, DE reprezintă un marker „preclinic” al patologiei vasculare și apare în stadiile precoce ale dezvoltării bolilor vasculare, reprezentând o modificare sistemică. Procesul inflamator blând din timpul BFGMA, dezvoltat în ficat și țesutul adipos, poate afecta vascularizarea și metabolismul

miocardului. Creșterea nivelului de E-selectină, caracteristică steatozei hepatice [34], provoacă DE.

Hiperinsulinemia și RI sunt factori de risc care duc la dezvoltarea aterosclerozei [35], iar creșterea nivelului de AGL se asociază, adesea, cu îngroșarea complexului intima-medie. La pacienții cu BFGNA, prezența hiperglicemiei și creșterea nivelului acizilor grași explică accelerarea dezvoltării aterosclerozei. Hipertrigliceridemia are o importanță crucială în relația dintre steatoza hepatică, RI și DE. Subiecții obezi și pacienții cu SHNA, frecvent, au titre mari de markeri inflamatori circulanți. Inflamația sistemică și SO sunt implicate în evoluția aterosclerozei, stând la baza declanșării DE din cadrul patologiei hepatice și a aterosclerozei sistemice dependente de RI [36]. În final, apare cea mai importantă întrebare – care dintre evenimentele patofiziologice descrise ar fi primare? Oare funcția hepatică alterată stimulează dezvoltarea SMet și dislipidemia sau totuși dislipidemia și SMet sunt precursorii care inițiază și promovează alterarea funcției hepatice? Cunoscând ordinea evenimentelor, am putea elabora o strategie de tratament care ar fi direcționată concomitent spre tratarea dislipidemiei, SMet și patologiei hepatice [62].

Evaluarea DE se efectuează printr-o varietate de metode invazive și neinvazive. Disfuncția endotelială este asociată cu creșterea nivelului anumitor markeri serici, cum sunt moleculele de adeziune, selectinele, proteina C reactivă (PCR), dar ei nu permit diferențierea între stimularea și alterarea endoteliului. În afară de aceasta, există metode ce permit măsurarea activității ON în plasmă și urină, dar ele sunt prea afectate de obiceiurile alimentare ale persoanei și nu pot fi folosite pentru aprecierea prezenței DE. Cele mai des folosite metode de evaluare sunt cele de măsurare directă a funcției endoteliale, totuși folosirea la scară largă a acestor metode (vizualizarea directă a dilatării arteriilor coronariene în răspuns la acetilcolină, folosind angiografia; evaluarea funcției endoteliale în circulația antebrațului, folosind pletismografia, prin infuzia diferitor trigeri ce provoacă vasodilatație endotelium dependentă) se limitează din cauza naturii invazive. Metodele neinvazive de măsurare a funcției endoteliale au devenit disponibile recent. Folosind tomografia cu emisie de pozitroni, se efectuează evaluarea fluxului coronarian înainte și după provocarea cu adenosină sau dipiridamol, dar aceasta tehnică este costisitoare și presupune o expunere radioactivă. Cele mai bine tolerate și cele mai reproductibile sunt metodele de evaluare cu folosirea pletismografiei antebrațului și ecografiei arteriilor brahiale, dar pletismografia antebrațului nu poate fi folosită în studii de lungă durată din cauza variabilității în timp a măsurărilor pletismografice. Așa dar, cea mai larg folosită la momentul actual metodă de evaluare a funcției endoteliale este ecografia arterei brahiale.

Au fost elaborate mai multe algoritme pentru evaluarea riscului clinic, care prezic evenimentele CV într-un mod diferit și sunt destinate diferitelor regiuni geografice și eșantioane populaționale. Scorul Framingham (SFr) previzionează riscul de apariție, în următorii 10 ani, a oricărui eveniment cardiovascular, în timp ce PROCAM prezice doar riscul de a avea infarctul miocardic. Algoritmul SCORE prezice primul eveniment fatal în următorii 10 ani. Niciunul dintre aceste scoruri nu a fost realizat pentru a fi utilizat la pacienții simptomatici. Modelul de pretestare Diamond Forrester a fost întocmit pentru a evalua probabilitatea PCV la pacienții simptomatici. Cu toate acestea, nu se știe care algoritm este cel mai potrivit pentru previziunea PCV [24]. Dar, pentru că probabilitatea de dezvoltare, în următorii 10 ani, a evenimentelor CV este în creștere și poate preceda dezvoltarea insuficienței hepatice, înseamnă că pacienții cu BFGMA ar trebui să fie tratați în complex. Nu doar tratamentul bolii hepatice ar trebui să fie luat în considerare, dar este necesar să fie inițiat un tratament radical al factorilor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei, din cauză că o bună parte dintre pacienții cu BFGNA vor dezvolta evenimente CV majore și ar putea chiar deceda înaintea dezvoltării insuficienței hepatice. Prevalența bolii ficatului gras la indivizii cu SMet este de 4 ori mai mare, în comparație cu populația generală, dar 30% dintre pacienții cu BFGNA prezintă SMet [25].

Biomarkeri asociați cu creșterea riscului de evenimente CV la pacienții cu BFGNA

În patofiziologia complexă a BFGNA, factorii metabolici, hemodinamici, hormonal, protrombotici și proinflamatorii, care adesea sunt la baza SMet, au un rol major. Din perspectiva fiziopatologică, există două întrebări cheie care ar trebui abordate. În primul rând, oare asocierea BFGNA cu BCV este consecință a factorilor de risc partajați sau BFGNA contribuie la dezvoltarea BCV independent de acești factori? Și a doua întrebare, la pacienții cu steatoză simplă există risc ridicat de BCV sau mediul necroinflamator al SHNA este un stimulent proaterogenic necesar? Corelațiile strânse între BFGNA, obezitatea abdominală și RI fac extrem de dificilă distingerea cauzelor exacte care stau la baza riscului PCV la pacienții cu BFGNA. Dovezile ample indică faptul că boala ficatului gras, în special, în forma sa necroinflamatorie, poate exacerba atât rezistența hepatică la insulină, cât și cea sistemică și poate promova dezvoltarea dislipidemie. Rolul aterogen al necroinflamației hepatice, care este o caracteristică a SHNA, este susținut de faptul că riscul CV este mai mare în rândul pacienților cu SHNA, decât în cazul celor cu steatoză simplă [67] și prin observarea faptului că riscul evenimentelor CV incidentale este puternic asociat cu nivelul ridicat al enzimelor hepatice serice - markerul necroinflamației hepatice. BFGNA, în special varianta necroinflamatorie SHNA, este nu doar un marker al PCV, dar poate fi implicată și în patogeneza sa. Acest proces poate apărea prin eliberarea sistemică a mediatorilor

proaterogenici din ficatul steatotic și inflammat sau prin contribuția BFGNA în sine la RI și dislipidemia aterogenă, factori de risc importanți pentru PCV.

Pe lângă faptul că SMet însuși este un risc dublu de mortalitate CV, există încă dovezi că BFGNA contribuie la aterogeneza accelerată. În ultimii ani, a fost confirmată o legătură strânsă între BFGNA și rata ridicată a riscului pentru BCV la persoanele cu sau fără prezența SMet. Boala ficatului gras este cunoscută ca un factor de risc al mortalității și morbidității după accidentele CV majore. În ciuda dovezilor ce arată o relație directă între aceasta și riscul CV înalt, există incertitudinea că BFGNA are un rol de prognoză în stratificarea riscului pentru bolile coronariene. Rămâne a fi o dilemă dacă valoarea prognostică a patologiei pentru dezvoltarea și evoluția BCV este aplicabilă doar pentru SHNA sau și pentru steatoza hepatică. Experții în domeniu discută activ despre un număr de biomarkeri noi, asociați cu creșterea riscului de dezvoltare a BCV la pacienții cu BFGNA [37].

Gama-glutamyltransferaza (GGT) este enzima responsabilă pentru catabolismul extracelular al glutatationului. GGT este situat pe membranele celulelor cu activitate secretorie sau absorbtivă ridicată, cum ar fi ficatul, rinichii, pancreasul, intestinul, inima, creierul și prostata. Activitatea serică a GGT este afectată de factorii genetici și de mediu, fiind un marker sensibil al inflamației hepatice și colestazei. GGT are un rol în dezvoltarea SO, este exprimată în plăcile aterosclerotice, de asemenea fiind asociată cu componentele SMet. Nivelul GGT crește cu vârsta, în cazul DZT2, a obezității și insuficienței cardiace congestive. Mecanismele prin care creșterea GGT este legată de steatoza hepatică nu au fost determinate, grăsimea din ficat ar putea provoca alterarea hepatocitelor, care ar stimula sinteza de GGT. Alternativ, excesul de grăsime în ficat ar putea spori SO, ceea ce duce la excesul de glutatation, cu o creștere compensatorie a sintezei GGT. O hiperproducție a GGT poate fi secundară unei inflamații hepatice blânde induse de steatoza hepatică.

Relațiile dintre GGT serică, obezitate și alte tulburările metabolice, cum ar fi tulburarea nivelului glicemiei, hipertrigliceridemia și diminuarea nivelului HDL colesterolului, permit folosirea nivelului crescut al GGT ca predictor pentru dezvoltarea SMet și DZT2. O altă asociere importantă între GGT și SMet este constatarea că nivelul crescut de GGT se întâlnește la persoanele obeze, în special, la cei cu obezitate abdominală. Nivelul GGT serice are un impact prognostic asupra evenimentelor fatale în formele cronice ale bolii coronariene, insuficienței cardiace congestive și accidentelor vasculare cerebrale ischemice sau hemoragice. GGT ar putea avea un rol în patogeneza aterosclerozei, activitatea ei a fost detectată în plăcile ateromatoase ale arterelor carotide și coronariene. S-a demonstrat că hidroliza glutatationului de către GGT poate declanșa oxidarea LDL catalizată de fier, precum și producerea de SRO. Aceste evenimente joacă

un rol central în evoluția aterosclerozei - formarea fibrozei în placă, apoptoza elementelor celulare ale leziunii, erodarea și rupțura plăcii, creșterea agregării plachetare și apariția trombozei. Nivelul GGT în limita maximă de referință a fost dovedit a fi un biomarker independent puternic de risc pentru dezvoltarea SMet și BCV. Acesta a fost corelat pozitiv cu vârsta, sexul, nivelul trigliceridelor, a tensiunii arteriale, IMC, lipoproteinelor de densitate joasă (LDL), nivelul glicemiei în „à jeun”, ingestia de etanol și fumatul, provocând creșterea riscului CV [39]. Cu toate acestea, disponibilitatea largă și costurile mici ale screeningului permit identificarea nivelului înalt al GGT la persoanele sănătoase, ce ar trebui să alerteze medicul de a investiga acești pacienți în mai multe direcții, cu scopul de a preveni evenimentele CV nedorite și consecințele lor [38].

Influența creșterea activității GGT asupra riscului CV la pacienții cu steatoză hepatică a fost studiată pe un lot de 100 de pacienți (vârsta medie: 48.15 ± 10.5 ani, 72% bărbați). Riscul de 10 ani de evenimente CV a fost calculat conform ecuației Framingham. Scorul de risc a fost clasificat folosind limite predefinite ca intermediare ($\leq 20\%$) și ridicate ($> 20\%$). GGT a fost împărțit în quartile dependente de vârstă și sex pentru a evalua asocierea GGT cu factorii de risc CV. Participanții care prezentau nivelul GGT >75 U/L (quartila maximală) au fost mai în vârstă, cu IMC mai mare și au fost predispuși la HTA, DZT2, consumul de alcool > 50 ml/zi, prezintau nivelul crescut al lipidelor și enzimelor hepatice (alaninaminotransferazei (ALAT), aspartataminotransferaza (ASAT)) comparativ cu cei din quartila minimală (GGT < 36 U/L) ($p < 0.001$). După ajustarea pentru factorii de risc CV cunoscuți, rata de probabilitate (odd ratio (OR)) a evenimentelor CV în următorii 10 ani la pacienții din quartila minimală (GGT < 36 U/L) în comparație cu cei din quartila a treia (GGT 51 -75 U/L) a fost de 3.17 (IC 95% - 1.68–10.97), dar la cei din quartila maximală (GGT > 75 U/L) – de 4.69 (IC 95% - 1.16-15.9). La pacienții cu valori crescute ale GGT (bărbați > 50 U/L, femei > 40 U/L) comparativ cu cei cu valori normale a acesteia s-a constatat riscul ridicat de dezvoltare a evenimentelor CV în următorii 10 ani, calculat după ecuația Framingham, la 24% vs 16% de participanți ($p < 0.001$). Așa dar, activitatea crescută a GGT la pacienți cu steatoză este asociată cu riscul ridicat de evenimente CV în următorii 10 ani. Măsurarea activității GGT poate fi utilă pentru stratificarea pacienților privind estimarea riscului cardiovascular [40].

Alaninaminotransferaza. Corelația dintre nivelul ridicat al ALAT și GGT cu PCV poate reflecta asocierea lor semnificativă cu RI. Volumul grăsimilor din ficat a fost mai mult asociat cu creșterea nivelului ALAT, decât al GGT. Astfel s-a relevat că pacienții cu sindrom citolitic, în special, cu titrele elevate ale ALAT prezintă riscuri pentru dezvoltare HTA și DZT2. Creșterea ALAT reprezintă un factor predictor pentru moarte de cauză CV în următorii 10 ani, independent

de factori de risc tradiționali, cum sunt HTA sistolică, IMC, LDL și hemoglobina glicată (HbA1c). Corelația dintre nivelul de ALAT ridicat și GGT cu PCV poate reflecta asocierea lor semnificativă cu RI, aceasta fiind mai mult un risc înalt pentru PCV, decât un marker pentru determinarea severității BFGNA.

Bilirubina serică, produsul final al catabolismului hemului, are efecte antioxidante și citoprotectoare puternice. BFGNA este asociată cu un risc semnificativ crescut pentru evenimente CV; mecanismele exacte care stau la baza acestor asociații au fost doar parțial elucidate. Bilirubina este considerată ca fiind unul dintre cei mai puternici antioxidanți endogeni. La nivel molecular, bilirubina captează radicalii peroxil, hidroxil și SRO și previne oxidarea lipidelor intracelulare. Mai multe dovezi clinice susțin efectele citoprotectoare benefice ale bilirubinei. Hiperbilirubinemia este invers asociată cu RI, DZT2, riscuri pentru PCV, inclusiv boala coronariană, accidentele vasculare cerebrale și boala vasculară periferică. Prin urmare, se poate presupune că bilirubina serică crescută poate reduce SO, inflamația și riscul de dezvoltare a BFGNA. Cu toate acestea, au fost efectuate doar câteva studii privind asocierea nivelului seric al bilirubinei cu boala ficatului gras [41].

Asocierea nivelului bilirubinei totale cu riscul de 10 ani de evenimente CV la pacienții cu BFGNA s-a cercetat pe un lot de 206 de pacienți (vârsta medie: 49.82 ± 10.3 ani, 53,7% femei) [42, 43]. Riscul de 10 ani de evenimente CV a fost calculat conform ecuației Framingham. Scorul de risc s-a clasificat utilizând limite predefinite ca intermediare ($\leq 20\%$) și ridicate ($>20\%$). Concentrația bilirubinei totale și bilirubinei directe a fost împărțită în quartile dependente de vârstă și sex, pentru a evalua asocierea concentrației bilirubinei cu factorii de risc pentru PCV. Participanții care aveau nivelul bilirubinei totale din ser mai mare de 18 mmoli/l (quartila maximală) au fost mai tineri ($p < 0.001$) și au prezentat nivelul enzimelor hepatice mai ridicate (ALAT, ASAT) în comparație cu cei cu nivelul bilirubinei mai mic de 10 mmoli/l (quartila minimală). Proporția pacienților cu risc înalt de evenimente CV în următorii 10 ani a fost similară la pacienții cu nivel total de bilirubină serică ≤ 10 mmol/l vis-a-vis de cei cu nivel total de bilirubină plasmatică mai mare de 18 mmoli/l, conform ecuației Framingham (risc ridicat – 8.7% vs 8.0 %, $p > 0.05$). După ajustarea la factorii de risc cunoscuți pentru PCV, OR a evenimentelor CV în următorii 10 ani la pacienții din quartila minimală (bilirubina totală ≤ 10 mmol/l), în comparație cu cei din quartila maximală (bilirubina totală > 18 mmol/l) a fost de 3.45 (IC 95% - 1.12-10.7). Așa dar, participanții cu nivel ridicat de bilirubină au fost mai tineri ($p < 0.001$) și cu nivelul enzime hepatice 01). Nivelul bilirubinei totale din ser nu a influențat profilul de risc CV pentru pacientul cu BFGNA.

Acidul uric. La subiecții cu hiperuricemie, riscul de dezvoltare al bolii ficatului gras non alcoolic este mai înalt comparativ cu cei cu nivelul acidului uric (AU) normal. S-a observat o relație liniară de reacție-doză între AU și BFGNA: la producerea fiecărui miligram de AU crește riscul apariției BFGNA cu 21%. Mai mult decât atât, la pacienții cu boală arterială coronariană cunoscută, supraponderali sau obezi, la care steatoza hepatică a fost foarte răspândită, hiperuricemia a fost raportată ca un predictor important al mortalității [43].

Hemoglobina. Există dovezi precum că hemoglobina (Hb) poate fi considerată marker al patologiilor asociate cu hiperglicemia, SO, HTA, RI, obezitatea și DZT2. Mai mult decât atât, unii cercetători au determinat valorile ridicate ale Hb ca factor de risc aparte pentru BFGNA, SHNA și fibroza hepatică. Mecanismul exact prin care Hb ridicată poate duce la risc mai înalt de îmbolnăvire a ficatului nu este cunoscut, dar ipoteza de bază este că valorile înalte ale Hb duc la sporirea viscozității sangvine, astfel crește rezistența periferică, reducând fluxul sangvin și deregland perfuzia ficatului. Hipoperfuzia hepatică preconizează o fibroză accelerată. În plus, acumularea excesivă a fierului poate crește afectarea ficatului prin SO și peroxidarea lipidică [60]. Asocierea concentrației Hb cu riscul apariției evenimentelor CV în următorii 10 ani a fost scopul studiului, care a inclus 117 pacienți (vârsta medie 49.66±9.4 ani, 54% femei) cu BFGNA. Riscul de 10 ani de evenimente CV a fost calculat conform ecuației Framingham. Scorul de risc s-a clasificat utilizând limitele predefinite ca intermediare ($\leq 20\%$) și ridicate ($> 20\%$). Pacienții cu un nivel de Hb > 152 g/L erau mai tineri ($p < 0.001$), cu nivelul lipidelor serice ($p < 0.05$) și enzimele hepatice (ALAT, ASAT) ridicate ($p < 0.001$). După ajustarea pentru factorii de risc de PCV cunoscuți, rata de probabilitate a evenimentelor CV în următorii 10 ani la pacienții cu nivelul Hb > 152 g/L (quartila maximală) a fost de OR=3.45 (IC 95% 1.12-10.7, $p < 0.05$), în comparație de cei din quartila minimală (Hb ≤ 128.5 g/L). Riscul crescut pentru evenimente CV calculate cu SFr, alcătuiau 28% din pacienți cu Hb > 152 g/L și numai 4% cu Hb ≤ 128.5 g/L ($p < 0.05$). La pacienți cu BFGNA și nivelul Hb > 152 g/L este utilă evaluarea riscului CV [61].

Rolul fierului, hemoglobinei în interacțiunea BFGNA și PCV și progresia SHNA

Preponderența tot mai evidentă a obezității, SMet, DZT2 și dislipidemie, în societate, este baza motivul BFGNA. Surplusul de fier asociat cu boala ficatului gras poate fi una dintre piesele puzzle-ului complicat, care va ajuta la perceperea patogenezei și tratamentului bolii. Creșterea depozitării hepatice a fierului este observată la aproximativ o treime din pacienții adulți cu BFGNA. Depunerea fierului poate apărea în celulele parenchimale și/sau non-parenchimale ale sistemul reticuloendotelial (SRE). În cazul bolii ficatului gras non alcoolic, fierul poate influența debutul și progresul bolii prin creșterea SO, modificarea semnalizării insulinei și metabolizării lipidelor. Concentrațiile ridicate ale Hb duc la creșterea vâscozității sanguine, crescând astfel

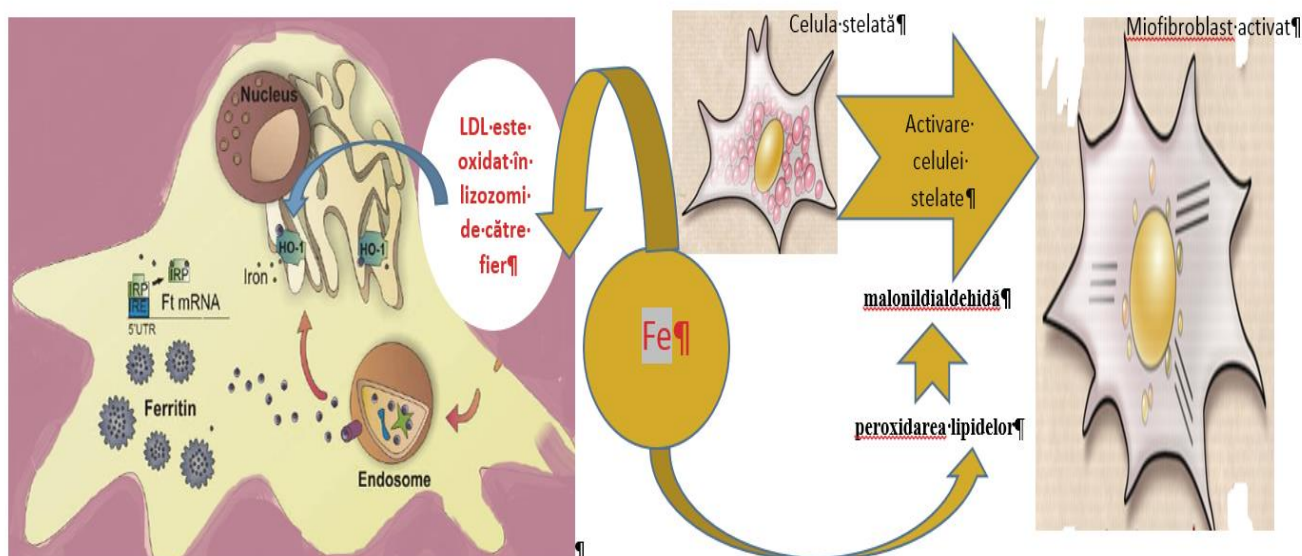


Figura 1.1. Metabolismul fierului, lipidelor și fibrogeneza.

Procesul de oxidare a LDL necesită Fe. LDL este oxidat de fier în lizozomii macrofagelor. Supraîncărcarea cu fier este asociată cu leziuni hepatice, fibroza și ciroza hepatică[43].

rezistența periferică și reducând fluxului sanguin și perfuzia țesuturilor. La rândul său, o perfuzie redusă a sângelui la nivelul ficatului poate accelera fibroza și crește deteriorarea hepatică prin SO și peroxidarea lipidelor. Creșterea nivelului Hb este consecința hipoxiei hepatice ce duce la stimularea producției de eritropoietină. Pe de altă parte, scăderea fluxului sangvin hepatic datorită nivelului ridicat de Hb poate duce la hipoxia hepatică și la un răspuns profibrotic [65].

Fierul (Fe) este un element esențial pentru creșterea și bunăstarea aproape a tuturor organismelor vii. Fierul liber are potențial citotoxic prin tendința sa de a cataliza formarea de radicalilor liberi și a cataliza SO prin reacția Fenton, provocând peroxidarea lipidelor, generând malondialdehidă, care este capabilă să activeze celulele stelate hepatice (CSH). Peroxidarea lipidică este un produs comun al oxidării induse de fier și în cazul când ambii co-factori sunt ușor disponibili (fierul și lipidele) este de așteptat ca acest proces să se întâmple cu cea mai mare viteză. Oxidarea mediată de fier a colesterolului crește SO. Fierul este direct implicat în metabolismul lipidic și procesul de oxidare a LDL (Figura 1.1.). Cantitatea de fier din celule este mult peste solubilitatea lui și e necesar de a concentra fierul excesiv și de a-l păstra în stare solubilă. Depozitarea de fier citoplasmatic excesiv în formă solubilă și non-toxică se realizează în mai multe tipuri de celule de către feritină. O altă sursă potențială de fier celular este feritina extracelulară, a cărei absorbție de către celulele eritroide tinere este reglementată și a cărui fier poate fi utilizat pentru sinteza hemului. Ficatul joacă un loc important în depozitarea fierului și metabolismul lipidelor și este, prin urmare, un important teren de interacțiune între aceste două căi metabolice.

Feritina este un reactant de fază acută și valorile crescute ale feritinei serice au fost asociate cu severitatea afectării hepatice la subiecții cu BFGNA. Spre deosebire de feritina serică, nivelul Hb este mai puțin afectată de prezența inflamației acute. Nivelurile Hb sunt strâns legate de nivelurile fierului depozitat în organism. Hb poate servi drept marker pentru stările patologice asociate cu hiperglicemia, SO, HTA, RI, obezitatea și DZT2 [66].

Pentru prima dată, în anul 1981, *Sullivan și colaboratorii săi* [68], au sugerat că nivelul scăzut de fier din depozitele organismului pot reprezenta un factor de protecție pentru PCV ischemică. Femeile în premenopauză din țările industrializate sunt protejate de PCV, dar femeile în postmenopauză și bărbații sunt mult mai vulnerabili pentru decesul cauzat de PCV. Incidența mai mare a PCV la femeile în postmenopauză și la bărbați poate fi cauzată de nivelul ridicat de fier stocat. Fierul contribuie la aterogeneza și/sau susceptibilitatea de evenimente ischemice și de reperfuzie a miocardului, iar funcția endotelială este invers asociată cu nivelul Hb. Teoria că oxidarea hem-indusă a LDL poate fi implicată în aterogeneza a fost sugerată de *Balla și colegii săi* în anul 1991 [69]. Ei au prezentat ideea că interacțiunile oxidative dintre hem, LDL și peroxizi conduc la degradarea inelului hemului și eliberarea ulterioară a fierului din hem. Oxidarea LDL de către substanțe fiziologice, cum ar fi hemul, poate juca un rol în procesul de aterogeneza. Hemul este principala sursă de fier redox-activ, care este o substanță potențial periculoasă pentru celulele endoteliale și poate provoca leziuni vasculare. Expunerea celulelor endoteliale la hem stimulează considerabil leucocitele polimorfonucleare și alte surse de SRO. Hemul liber potențează, de asemenea, transformarea LDL în produsele oxidate citotoxice. Hb este cea mai importantă sursă de hem și atunci când Hb este oxidată, hemul poate provoca alterarea oxidant imediată a endoteliului [70].

Determinanții hemoreologici, incluzând vâscozitatea sangvină, fibrinogenul și hematocritul, pot fi factori de risc pentru boala cardiacă ischemică sau coronariană. Concentrația Hb ar putea afecta sistemul CV prin aportul de oxigen și vâscozitatea sângelui. Nivelul ridicat al Hb este factorul de risc independent pentru PCV în populația generală, precum și la pacienții cu DZT2. Cu toate acestea, nu a fost încă determinat dacă nivelul ridicat al Hb în sine are vreun efect asupra PCV la pacienții cu BFGNA și dacă corecția activă a nivelului hemoglobinei poate preveni evenimentele CV.

În studiul cross-secțional am evaluat dacă nivelul Hb este un factor predictiv pentru fibroza avansată și elevarea nivelului ALAT la pacienții cu BFGNA fără prezența SMet [67,71]. Studiul a inclus 167 de pacienți (vârsta medie 49.62 ± 9.97 ani, 51% femei). Boala ficatului gras non alcoolic a fost stabilită prin ecografia abdominală, folosind scorul *Hamaguchi* ca criteriu sugestiv

pentru diagnosticul acesteia. Pacienții au fost împărțiți în două grupe în dependența de prezența SMet. La fiecare a fost calculat scorul NAFLD Fibrotic score ($<-1,455$ pentru fibroza $\leq F2$; $\geq 1,455$ – pentru fibroza $> F2$). ALT > 30 U/L s-a considerat majorată. Nivelul Hb a fost divizat în quartele dependente de sex și vârstă și a fost evaluată asocierea nivelului Hb cu prezența fibrozei avansate și nivelul ridicat a ALAT. La 60% (99/167) din pacienții cu BFGNA au fost depistate criteriile ale SMet. Pacienții cu boala ficatului gras, dar fără SMet au fost mai tineri (47.6 ± 10.6 vs 51.0 ± 9.2 ; $p = 0.029$; IC 95% 0.3447-6.4953), cu IMC mai mic (31.03 ± 5.67 vs 33.97 ± 5.67 ; $p = 0.0012$; IC 95% 1.1767-4.7033)), dar nivelul Hb (143.7 ± 16.8 vs 141.0 ± 14.9 g/L; $p=0.99$, respectiv) și ALAT ($p>0.05$) comparabili. După ajustarea privind prezența fibrozei avansate și comparând prima quartilă (Q1) (Hb < 132 g/L) cu quartila a treia (Q3) (Hb 142 - 153 g/L) OR a fost de 0.14 (IC 95% 0.04–0.53). La comparare Q1 (Hb < 132 g/L) cu cea Q4 (Hb ≥ 154 g/L) OR a fost de 0.10 (IC 95% 0.01–0.61). După ajustarea privind creșterea nivelului ALAT, compararea Q1 vs Q3 a nivelului Hb a arătat OR=2.26; (IC 95% 0.66-7.70) și Q1vs Q4 al nivelului Hb - OR=2.62; (IC 95% 0.65-10.48). Așa dar creșterea nivelului Hb mai mare de 140 g/l este asociată la pacienții cu BFGNA fără SMet, cu elevarea nivelului ALAT, dar nu și cu prezența fibrozei avansate.

Întrebarea dacă Hb poate fi un mediator al creșterii riscului CV în BFGNA a provocat apariția studiului care avea ca scop evaluarea asocierii nivelului Hb cu riscul apariției peste 10 ani a evenimentelor CV la pacienții cu ficat bolnav [72]. Un număr de 117 pacienți (vârsta medie: 49.66 ± 9.4 ani, 54% femei) care au aveau BFGNA au fost incluși în studiu. Riscul de apariție a evenimentelor CV la 10 ani a fost calculat conform ecuației Framingham. Scorul de risc a fost clasificat utilizând limite predefinite ca intermediare ($\leq 20\%$) și ridicate ($> 20\%$). Nivelul Hb a fost împărțit în quartile dependente de vârstă și sex pentru a evalua asocierea nivelului hemoglobinei cu factori de risc pentru PCV și variabilele clinice (vârsta, genul, tensiunea arterială sistolică și diastolică, nivelul colesterolului LDL și HDL, TG serice, prezența DZT2, IMC, statutul de fumător). Am folosit modele de regresie Cox proporționale cu riscurile multiple ajustate pentru a evalua efectul concentrației Hb asupra factorilor de risc pentru dezvoltarea PCV. Pacienții care prezentau nivelul Hb ce corespundea cu quartila maximală (nivelul Hb mai mare de 152 g/l) au fost mai tineri ($p < 0.001$), au prezentat nivelul lipidelor ($p < 0.05$) și enzimele hepatice (ALAT, ASAT) ($p < 0.001$) înalte. Nu au fost mai susceptibili pentru prezența HTA și DZT2 sau IMC ridicat ($p > 0.05$) în comparație cu pacienții cu nivelul Hb din quartila minimală (Hb ≤ 128 g/L). După ajustarea factorilor de risc pentru patologia CV cunoscuți, OR pentru PCV au fost de 3.45 (IC 95% 1.12-10.7) la pacienții din quartila maximală (Hb > 152 g/L), comparând cu pacienții din quartila minimală (Hb $\leq 128,5$ g /L). Probabilitatea de 10 ani a evenimentelor CV a fost moderat ridicată

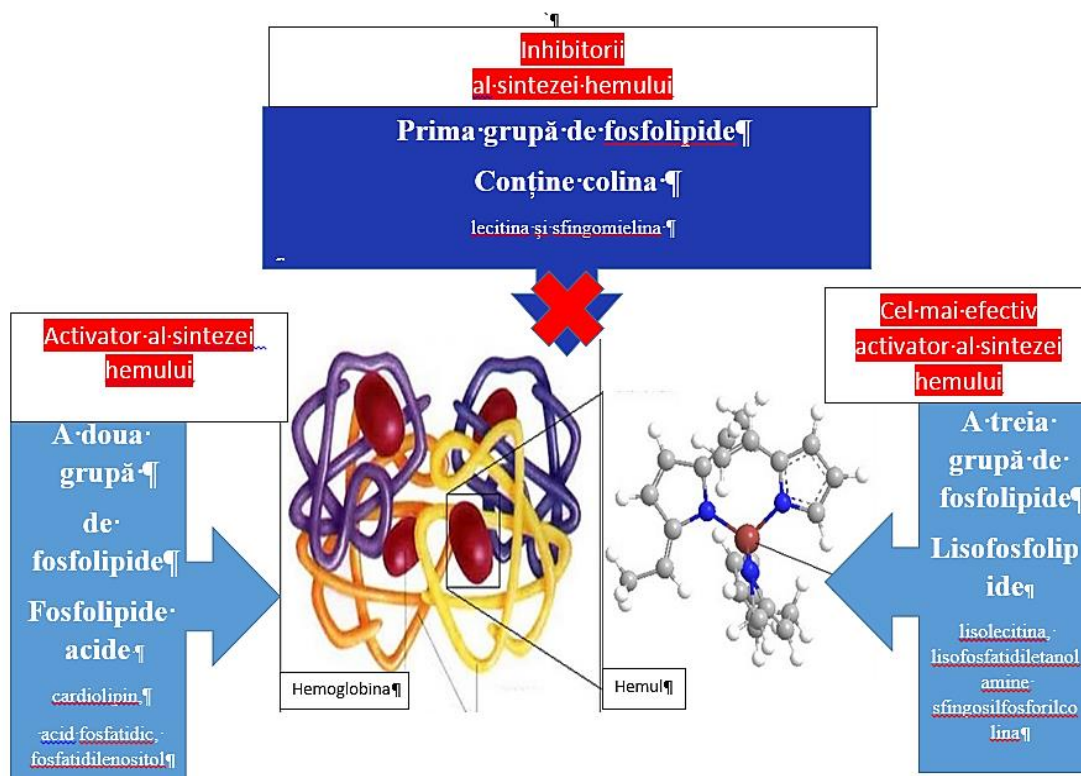


Figura 1.2. Influența lipidelor asupra sintezei hemului. În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe: 1) fosfolipide ce conțin colina; 2) fosfolipide acide; 3) lysofosfolipide [43]

la pacienții cu $Hb > 152 \text{ g / L}$ comparativ cu cei cu $Hb \leq 128,5 \text{ g / L}$, în conformitate cu ecuația Framingham (risc crescut - 28% vs 4%, $p < 0.05$). În concluzie - nivelul înalt al Hb (mai mult de 152 g / l) influențează profilul de risc CV la pacienții cu BFGNA. Măsurarea nivelului Hb poate fi utilă în precizarea riscului CV la pacienții cu această patologie.

Ficatul este un organ important pentru metabolismul fierului și al lipidelor. Dereglarea metabolismului grăsimilor în cazul steatozei hepatice este asociat cu supraproducția de LDL, lipoproteine de densitate foarte joasă (VLDL) și TG. Oxidarea LDL joacă un rol esențial în dezvoltarea aterosclerozei. În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe. Primul grup de fosfolipide - cel care conține colină, lecitină și sphingomyelină, are efecte inhibitorii asupra sintezei hemului sau ușor accelerează sinteza acestuia. Al doilea grup conține fosfolipide acide și anume fosfatidiletanolamină, cardiolipină, acid fosfați și fosfatidilinositol, sunt activatori puternici ai sintezei și intensitatea de activare a fost dependentă de aciditatea fosfolipidelor. Al treilea grup constituie lysofosfolipide, și anume lizolecitină, lizofosfatidiletanolamină și sfingosylfosphorylcholine, care activează cel mai eficient sinteza hemului (Figura 1.2.).

Yoneyama și colaboratorii săi[78] au raportat că fosfolipidele mai acide, inclusiv fosfatidiletanolamină, sunt activatori puternici ai protohemeferrolyasei - enzimei mitocondriale care transferă fierul bivalent în protoporfirina, formând hem. În plus, sinteza hemului poate fi augmentată prin prezența fosfoetanolaminei acide. Mecanismul de activare al fosfolipidelor constă în atragerea fierului bivalent în partea anionică hidrofilă a lipidelor din molecula lipoproteinei. După ce a fost depozitat de apă solvatară, fierul bivalent este transferat în partea hidrofobă a moleculei de enzimă și este inserată în porfirina membranelor celulare și subcelulare. Alterarea permeabilității membranei poate contribui la activitatea glyconeogenică a celulelor. Fosfolipidele joacă un rol important în transportul de electroni, fosforilare oxidativă și transportul activ al ionilor prin membranele mitocondriale, participând în lanțul respirator al mitocondriilor.

Sindromul dismetabolic de supraîncărcare cu fier și BFGNA

Definiția sindromului dismetabolic de supraîncărcare cu fier (SDSF) s-a bazat pe prezența a două sau mai multe componente ale SMet, steatoza, saturația normală a transferinei și supraîncărcarea moderată hepatică cu fier (afectarea predominant sinusoidală) [77]. Patogeneza este legată de alterarea transportului fierului asociată cu steatoza, RI și inflamația subclinică, adesea în prezența unor factori predispozanți genetici. SDSF este detectat în aproximativ o treime din pacienții cu BFGNA și SMet. Pacienții cu SDSF au exces neînsemnat de fier hepatic cu un patern predominant mixt sinusoidal, cu retenție de fier în macrofage și cu un defect de reciclare a fierului, care influențează istoricul natural al patologiei hepatice prin inducerea SO în hepatocite și activarea CHS. În cazul SDSF, absorbția fierului scade și nivelul hepcidinei este ridicat comparativ cu martorii sănătoși. SDSF poate facilita progresia BCV, contribuind la recrutarea și activarea macrofagelor în cadrul leziunilor arteriale.

Diabetul, obezitatea și BFGNA

Federația Internațională pentru Diabet a estimat că numărul persoanelor adulte (20-79 ani) cu DZT2, la nivel mondial, ajunge la 537 de milioane (2021); care până în anul 2030 se prevede să crească până la 643 de milioane, atingând 783 milioane în anul 2045 [79]. Această escaladare epidemică se petrece în paralel cu creșterea prevalenței obezității. Obezitatea este, de asemenea, asociată cu acumularea ectopică de grăsime, în special în ficat, ceea ce face ca BFGNA să fie cea mai frecventă afecțiune hepatică, aproape o treime din populația generală. Boala ficatului gras, apare în două fenotipuri distincte care se pot diferenția numai pe baza histologiei hepatice – steatoza hepatică simplă și, respectiv, SHNA. Dintre aceste două fenotipuri, numai pacienții cu SHNA au o mortalitate mai mare pe o perioadă de până la 20 de ani în comparație cu populația generală. În acest sens, este foarte important să se înțeleagă că trăsăturile histologice ale SHNA

par a fi cele mai relevante pentru progresia bolii pe termen scurt, în timp ce prezența fibrozei hepatice indică o probabilitate mai mare de deces sau de dezvoltare a complicațiilor hepatice în decurs de unu sau două decenii [80]. În Republica Moldova cercetarea interacțiunilor DZT2 cu patologia hepatică difuză are un istoric impunător. În anul 1971, fondatorul școlii naționale de gastroenterologie, profesorul universitar Dumbrava Vlada susține teza de doctor în științe medicale cu titlul „Динамика инсулиновой активности крови и функционального состояния печени при сахарном диабете”. Studiile în această direcție au continuat și în anul 1993 apare un alt manuscris valoros cu genericul „Хронические диффузные заболевания печени и сахарный диабет.” [266, 267]. Aceste lucrări în mare măsură au prezis evoluția evenimentelor privind creșterea dramatică a prevalenței bolilor metabolice la nivel global.

Prevalența BFGNA la persoanele cu DZT2/intoleranță la glucoză a fost estimată la aproximativ 69% (boala fiind diagnosticată cu ultrasunet) sau 87% (BFGNA diagnosticată prin biopsie sau RMN), 100% - la pacienții obezi cu DZT2, față de 30% în populația generală [81]. Aceste estimări nu sunt surprinzătoare, deoarece, fenotipul tipic al DZT2 este RI și supraponderabilitatea/obezitatea, cu creșterea concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice, TG și lipidelor. Prin utilizarea spectroscopiei prin rezonanță magnetică cu protoni (SRM-1H), s-a demonstrat că DZT2 este asociat cu creșterea nivelului TG în ficat, indiferent de IMC [82] și de asemenea în prezența nivelului normal al transaminazelor. Ambele condiții din cadrul prediabetului (adică, diminuarea toleranței la glucoză sau creșterea nivelului glucozei bazale) și DZT2 sunt strâns asociate cu severitatea BFGNA, progresia SHNA, gradul de fibroză și dezvoltarea carcinomului hepatocelular (CHC) [83], BFGNA a fost recunoscută ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea intoleranței la glucoză. DZT2 este un factor de risc independent pentru BFGNA, iar riscul pare să crească cu 10-20% la creșterea nivelului glucozei cu fiecare mmol/l. Deși istoricul natural al BFGNA nu este înțeles până la sfârșit, se consideră că aproximativ 20% dintre pacienții cu DZT2 vor dezvolta SHNA. Acest lucru rezultă dintr-o recentă observație conform căreia 56% dintre diabetici cu aminotransferazele normale au SHNA, stabilit de examenul histologic [84].

Activitatea necroinflamatorie frecvent observată la bolnavii de ficat gras ar putea explica cel de-al doilea factor cheie, care promovează evoluția leziunilor hepatice. Inflamația este însoțită de o creștere a SO, a disfuncției mitocondriale, a hormonilor derivați din țesutul adipos (adipokine) și a endotoxinelor de origine intestinală. Aceste mecanisme nu se exclud reciproc, dar probabil, acționează într-un mod de coordonare și cooperare. Infiltrarea a mai multor celule inflamatorii (limfocitele, plasmocite, monocite, macrofage și neutrofile) atestă prezența inflamației hepatocelulare. Celulele Kupffer joacă un rol semnificativ în patogeneza și progresia BFGNA prin

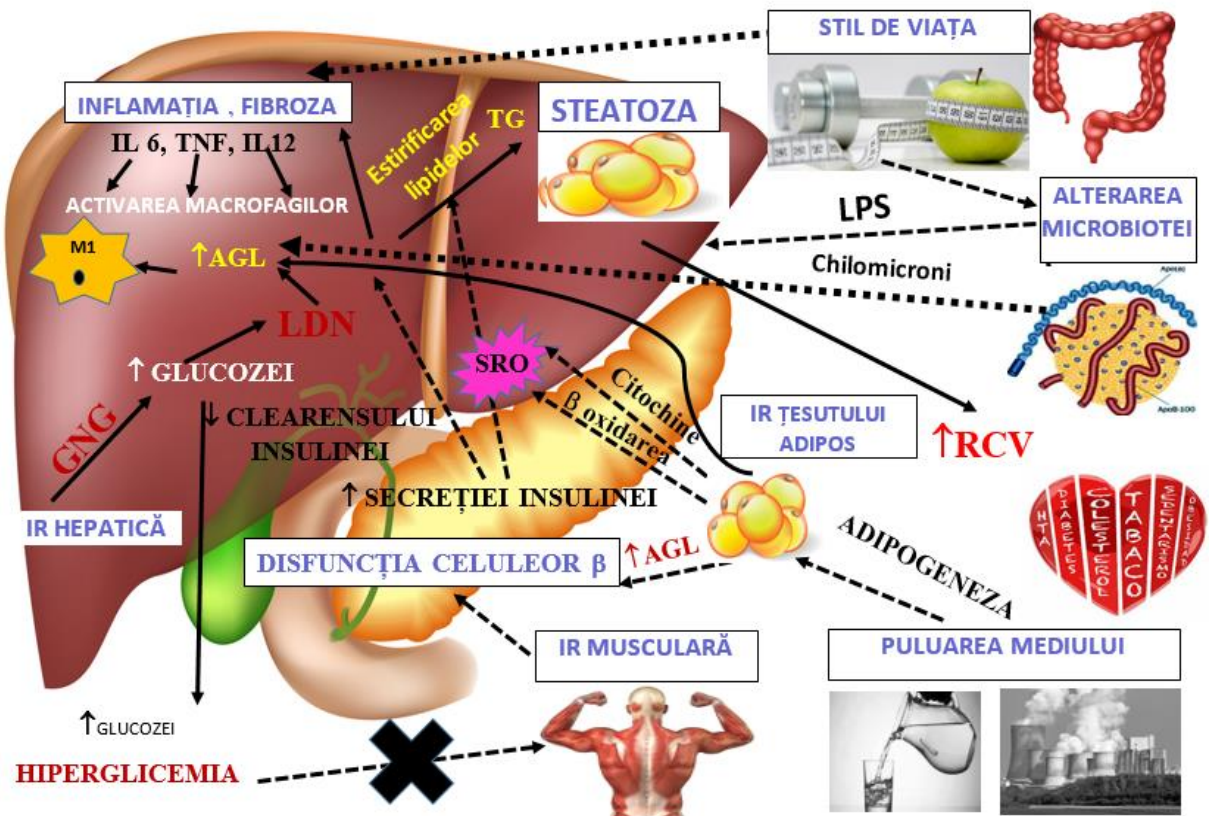


Figura 1.3. Mecanisme patofiziologice comune în BFGNA și DZT2.

Abrevierile: LDN, lipoliza denovo; GNG, gluconeogeneza; SRO, specii reactive de oxigen; IR – insulinorezistența, TG – trigliceride, IL6 interleuchina 6, TNF – tumor necrosis factor, IL12 c- interleuchinele 12, AGL – acizii grași liberi, LPS –lipăopolisaharide, RCV –riscurile CV, M1 – macrofag, ↑-creșterea [43]

reglarea stocării TG hepatice, mediind răspunsul inflamator, contribuind la fenomene de peroxidare lipidică, producându-și propriile SRO ce conduc la afectarea hepatocelulară. AGL, prin creșterea oxidării mitocondriale a lipidelor, promovarea apariției SRO și activarea citocromului microzomal CYP4A1 și CYP2E1 facilitează inflamația. Peroxidarea lipidelor reprezintă un proces cu potențial înalt de degradare a acizilor grași polinesaturați din membranele celulare. Molecule aparute în urma peroxidării lipidelor, cum ar fi malondialdehidă și 4-hidroxi-2-nonanal, pot fi mediatori importanți ai deteriorării celulare. Aceste molecule exercită o acțiune chemotactică pentru neutrofile și pot activa CSH, celulele non parenchimale ale ficatului și sinteza matricei extracelulare, care va crește producția și depunerea de țesut fibrotic (Figura 1.3.). Evaluarea asocierilor genotipic-fenotipice în BFGNA a evidențiat numeroasele variante ale genelor care influențează metabolismul lipidic, semnalizarea insulinei, SO, fibrogeneza și inflamația. Doar un număr mic de polimorfisme nucleotidice unice sunt legate de DZT2 și BFGNA. TCF7L2 și GCKR par să reflecte un risc ridicat de DZT2 și BFGNA [102]. La persoanele cu DZT2 cresc nivelele de interleukină-1β (IL- 1β), IL-6 și PCR. PCR este unul dintre biomarkeri a PCV asociat cu DZT2.

Creșterea volumului țesutului adipos la pacienții cu DZT2 este asociată cu o eliberare excesivă de citokine proinflamatorii, inclusiv IL-6 și tumor necrosis factor alfa (TNF- α).

Odată generate, aceste molecule pot cauza daune directe ficatului sau acționa indirect prin creșterea SO, favorizând fibroza hepatică. Pe de altă parte, disfuncția țesutului adipos scade nivelul seric al adiponectinei, care în hepatocite produce stres în reticulul endoplasmatic și inflamație.

Dintre celelalte gene implicate în metabolismul lipidic, APOB, APOC3 și MTTP[103] au fost asociate cu DZT2 și BFGNA. Cu toate acestea, majoritatea acestor variante genetice nu au fost validate prin cohortele de replicare și, în comparație cu modificatorii epigenetici, pot afecta doar o mică parte din fenotipurile BFGNA. Se pare logic să presupunem, că mai multe gene sunt implicate și interconectate în patogeneza DZT2 și BFGNA cu un fenotip specific reglat de gene implicate în diverse căi metabolice. În mod clar, sunt necesare studii desfășurate de colaborare, inclusiv cele populaționale care vor include diverse etnii și zone geografice.

Factorii de mediu, cum ar fi alimentația, stilul de viață, comportamentul sedentar și expunerea la bacterii și agenți chimici au fost asociate cu un risc înalt de obezitate, DZT2 și BFGNA. O dietă bogată în grăsimi și un stil de viață sedentar sunt considerați factori de risc majori pentru toate tulburările metabolice. O dieta bogată în grăsimi saturate conduce la apariția RI și leziunilor hepatocelulare; în timp ce acizii grași polinesaturați au proprietăți antiinflamatorii și antisteatotice. De asemenea, dietele cu conținut ridicat de fructoză sunt asociate cu creșterea ponderală și a volumului grăsimii din organism, steatozei hepatice, datorită hiperglicemiei, care favorizează RI. Sedentarismul este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de dezvoltare a SMet, DZT2 și severitatea BFGNA. Studiile recente au arătat că intensificarea activității fizice duce la o reducere semnificativă a TG hepatice, AGL în plasmă, a masei ponderale, tensiunii arteriale și enzimelor hepatice. Aceasta îmbunătățire metabolică a fost mai semnificativă, fiind susținută printr-o dietă sănătoasă. Modificarea stilului de viață prin intermediul consilierii nutriționale și creșterii volumului exercițiilor aerobice pot deveni strategii terapeutice pentru a reduce conținutul de grăsimi hepatice și a preveni dezvoltarea DZT2 la pacienții cu BFGNA.

Incidența obezității și DZT2 în cazul populației occidentale s-a majorat odată cu creșterea utilizării substanțelor chimice și acumulării lor în mediu. Cele mai multe dintre acestea sunt disruptorii endocrini – substanțe ce acționează prin mimarea sau modificarea funcțiilor hormonale normale, ducând la modificări metabolice importante. Disruptorii endocrini chimici (DEC) sunt un grup heterogen de compuși prezenți în mai multe produse de consum și în aer. Elevarea concentrației DEC în plasmă sau urină este corelată cu creșterea IMC, circumferinței abdominale și apariția obezității, RI și DZT2 [105]. DEC-urile provoacă acumularea grăsimii, inflamația și SO [106]. De notat este faptul că dezvoltarea BFGNA cu progresie spre SHNA, pe de o parte, și DZT2,

pe de altă parte, implică mai multe căi metabolice comune, pe lângă factorii de mediu, predispoziția genetică și factorii epigenetici.

DZT2 poate fi prevenit la persoane cu risc înalt de îmbolnăvire prin modificarea stilului de viață și intervențiile farmacologice. Pentru identificarea persoanelor cu risc pentru DZT2 sau diabet asimptomatic a fost utilizat screeningul glicemiei, dar aceasta procedură este invazivă și costisitoare. O echipă de cercetători din Marea Britanie, a elaborat și validat, pentru utilizarea în practica clinică de rutină, un algoritm de estimare a riscului de dezvoltare în următorii 10 ani a DZT2 (QDScore) [109]. Noi am efectuat un studiu care avea ca scop estimarea riscurilor de dezvoltare a DZT2 în următorii 10 ani cu QDScore la pacienții cu sindrom de citoliză (80 pacienți și 20 pacienți grupul de control). Toți pacienții incluși în studiu aveau marcheri negativi pentru virusul hepatic A, B, D și C. Riscul privind apariția DZT2 în următorii 10 ani $< 20\%$ se considera intermediar și $\geq 20\%$ - adică înalt. Au predominat bărbații cu vârsta medie în jur de 50 de ani, IMC 33 kg/m^2 . Pericol de a se îmbolnăvi de diabet a fost depistat la 66% (53/80) de pacienți cu sindrom de citoliză în comparație cu 40% (8/20) cazuri din grupul de control ($p = 0.0001$). Așa dar, pacienții cu sindrom de citoliză erau supuși unui risc mai înalt al dezvoltării DZT2 în următorii 10 ani, estimate prin ecuația QDScore, în comparație cu persoanele ce aveau activitatea normală a transaminazelor [110].

Microbiota intestinală și BFGNA

Modificările cantitative și calitative ale compoziției microbiotei intestinale numită disbioză, au fost asociate cu dezvoltarea patologiilor atât intestinale, cât și extra intestinale, inclusiv SMet. Microbiota intestinală poate declanșa, în mod direct sau prin sinteza produsului final al metabolismului bacterian, cum ar fi acizii grași cu lanț scurt, diferite căi de semnalizare, ce conduc, în final, la o depozitare excesivă a grăsimii periferice. În plus, mai multe microorganisme intestinale pot crește eficiența extracției calorice din produsele alimentare, contribuind astfel la dezvoltarea obezității. În cele din urmă, disbioza indusă de dietă a fost asociată cu creșterea permeabilității intestinale [123]. Acest lucru duce la creșterea translocării produselor bacteriene din lumenul intestinal în circulația portală, declanșând astfel inflamația cronică. Microbiota intestinală poate contribui la dezvoltarea SHNA prin diferite mecanisme: alterarea permeabilității intestinale, modificarea metabolismului acizilor biliari și acizilor grași cu lanț scurt și creșterea producției de etanol endogen.

Microflora intestinală este capabilă să proceseze polizaharidele nedigerabile în acizi grași cu lanț scurt, care, ulterior, pot fi absorbite de intestin. Compoziția microbiotei diferă la persoanele obeze și slabe, prin creșterea nivelului *Bacteroidetes* și scăderea nivelului *Firmicutes* la indivizii

obezi, deși ei ingerează aceeași cantitate de alimente, sugerând că *Bacteroidetes* pot fi sensibili la aportul de calorii [124]. Obiceiurile alimentare, pe termen lung, au un efect profund asupra microflorei intestinale umane. Dieta bogată în carbohidrați și grăsimi alterează suprafața intestinală și crește nivelul lipopolizaharidelor, bacteriile sunt implicate în răspunsul imun și procesul inflamator, sporind riscul metabolic. În acest context, microflora intestinală umană este împărțită în trei enterotipuri: 1 - bogat în *Bacteroides spp.*, asociat cu dieta bogată în proteine și grăsimi animaliere (dieta occidentală); 2 - (dominat de *Prevotella spp.*) asociat cu consumul de alimente bogate în carbohidrați/fibre și 3 - (dominat de *Ruminococcus*) prevalent la persoanele ce consumă alcool și grăsimi polinesaturate. Structura microbiotei influențează direct eliminarea de calorii, compoziția țesutului adipos din organism, greutatea corporală și este un factor important în statutul metabolic al gazdei, asociată cu dereglări metabolice, care sunt legate BFGNA.

Alterarea permeabilității intestinale de către microflora intestinală provoacă inflamație de grad scăzut și dezechilibru imun. Steatoza hepatică este asociată cu sindromul de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire (SSBIS) și creșterea permeabilității intestinale. Suprapopularea florei bacteriene intestinale duce la translocarea bacteriană, endotoxemia portală și, în cele din urmă, la leziuni hepatice. Enzimele produse de microflora intestinală catalizează conversia colinei alimentare în metilamina toxică, dar asimilarea de către ficat a acestor amine induce inflamația hepatică. Disbioza microbiotei provoacă SHNA, atât prin scăderea nivelului de colină, cât și prin creșterea metilaminei toxice.

Grăsimile alimentare (mai ales cele saturate), promovează schimbarea compoziției acizilor biliari ai gazdei și modifică semnificativ microbiota intestinală, provocând disbioză. Acizii biliari deteriorează membrana celulelor bacteriene prin interacțiunea cu fosfolipidele membranare, producând activitate bactericidă. Reciproc, microbiota intestinală este capabilă să modeleze metabolismul acizilor biliari, prin stimularea receptorilor farsenoid X. Metabolismul acizilor biliari poate fi, de asemenea, afectat de diversitatea și activitatea microbiotei intestinale. De fapt, acizii biliari au un rol central în digestie, în absorbția fracțiunii liposolubile a nutrienților și în homeostazia colesterolului, care reglementează, în continuare, metabolismul lipidelor și glucozei, jucând astfel un rol important în dezvoltarea RI.

Microflora intestinală produce o serie de compuși cu potențial hepatotoxic, cum ar fi etanolul, fenolii, amoniacul, care pătrund în ficat prin circulația portală. Acești compuși activează celulele Kupffer și stimulează producția de ON și citokine. Acetaldehida și acetatul sunt doi metaboliți principali ai etanolului. În timp ce acetatul este un substrat pentru sinteza acizilor grași, acetaldehida poate duce la producerea unor SRO, care provoacă leziuni hepatice, contribuind la perturbarea funcției de barieră intestinală. Compoziția microbiomului influențează creșterea

producției de etanol endogen. Important este faptul că acest alcool, produs endogen, are un rol bine stabilit în generarea de SRO și, prin urmare, provocarea inflamației hepatice. În plus, alcoolul endogen participă la creșterea permeabilității intestinale.

BFGNA la pacienții slabi

Obezitatea este un factor major de risc atât pentru BFGNA, cât și pentru DZT2. Cu toate acestea, boala ficatului gras ar putea fi prezentă și la subiecții slabi; riscul pentru alterarea toleranței la glucoză, HTA, SMet și mortalitate CV este mai mare la persoanele slabe bolnave [88]. BFGNA la persoanele slabe a fost raportată pentru prima dată în populația asiatică [89], iar prevalența sa este de 25.2% în rândul persoanelor cu această patologie [90]. Deși indivizii slabi cu BFGNA au caracteristici metabolice și histologice mai favorabile, aceștia au o evoluție lentă a bolii [96]. Pacienții slabi cu boala ficatului gras non alcoolic prezintă o rată mai mare de inflamație și balonare hepatocelulară în comparație cu cei supraponderali sau obezi [97]. Conținutul de grăsime în ficat (măsurat cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică prin măsurarea fracției de grăsime a densității de protoni) la pacienții slabi cu BFGNA a fost mai mic, dar prevalența fibrozei avansate (măsurată cu elastografia prin rezonanță magnetică) - mai mare [98]. Ei au o prevalență mai mică a DZT2, HTA, hipertrigliceridemie, obezității și SMet, dar scoruri mai mari de fibroză și rate de morbiditate CV și totală mai avansate decât indivizii supraponderali cu BFGNA [88].

Vilarinho S. și echipa sa [99], bazându-se pe epidemiologie, istorie naturală și prognostic, au clasificat BFGNA la pacienți slabi în două subtipuri mari. Tipul 1, care apare la indivizii cu obezitate viscerală și RI, dar IMC normal, adaptabilitatea metabolică a cărora este mai slabă decât a celor sănătoși, sugerând o corelație mai puternică cu factorii de risc genetici. Varianta bolii cu prezența mutațiilor în gena PNPLA3 este un factor de risc major pentru BFGNA la pacienții slabi, la fel de important ca și circumferința abdominală mare, RI, dislipidemia și nivelul feritinei. Creșterea conținutului de grăsime hepatică în varianta PNPLA3 poate fi explicată prin acumularea picăturilor de lipide din cauza afectării hidrolizei trigliceridelor și reducerea secreției de VLDL. Tipul 2 al BFGNA la pacienții slabi apare la cei cu steatoză hepatică provocată de bolile monogenice și diagnosticul diferențial fără obezitatea viscerală .poate fi scăpat din vedere. Hipobetalipoproteinemia (HBL) este frecventă la pacienții cu BFGNA. HBL este asociată cu un fenotip mai slab și un profil metabolic mai favorabil, având o severitate similară a bolii hepatice. Hipobetalipoproteinemia familială, o afecțiune genetică autozomal-codominantă, este cea mai frecventă formă monogenă de HBL. Deficiența de lipază acidă lizozomală (DLAL) este o tulburare autozomală rară care poate fi diagnosticată greșit ca BFGNA și este legată de variațiile genei lipazei acide lizozomale (LIPA). Variațiile LIPA au ca rezultat acumularea de esteri de colesterol și TG în diferite organe, inclusiv ficat, splină, glandă suprarenală, ganglioni limfatici, mucoasă

intestinală, endoteliul vascular și mușchiul scheletic. Boala Wolman (BW) și boala de stocare a esterului de colesterol (BSEC) sunt două fenotipuri majore ale DLAL. BW apare în copilărie, cu progresie rapidă și are o rată ridicată a mortalității, în timp ce BSEC poate fi mai loială. BSEC poate fi stabilită la un număr considerabil de pacienți slabi cu BFGNA. Datorită unui nivel ridicat de activitate reziduală a lipazei A, este posibil să nu fie diagnosticată până la vârsta adultă [88].

O distincție fiziopatologică serioasă între boala ficatului gras non alcoolic la pacienți slabi și cei supraponderali/obezi a fost confirmată în multe cohorte. Nefiind un marker specific al adipozității, IMC nu poate face deosebire între mușchi și grăsime și nici nu distinge distribuția grăsimii. În acest context, IMC nu pare a fi un instrument adecvat pentru stratificarea corespunzătoare a pacienților cu BFGNA. Strategii precise care permit evaluarea compoziției corporale sunt absolut necesare. O viziune globală privind profilurile metabolice este esențială pentru a gestiona în mod corespunzător progresia bolii și tratamentele moderne.

Impactul tulburărilor de somn asupra dezvoltării BFGNA

Actualmente, odată cu dezvoltarea epidemiei de obezitate la nivel mondial, prevalența diferitelor boli legate de aceasta este în continuă creștere. Obezitatea rămâne cel mai puternic factor de risc fenotipic atât în apneea obstructivă în somn (AOS), cât și pentru BFGNA. În AOS, hipoxia-reoxigenarea intermitentă și fragmentarea somnului, ca urmare a episoadelor recurente de obstrucție a căilor aeriene superioare în timpul somnului, pot da naștere la o multitudine de tulburări metabolice. Hipoxia intermitentă (HI) este postulată a fi un declanșator mecanic important pentru un potențial impact sistemic asupra organelor sau țesuturilor în AOS. Asocierea clinică dintre AOS și BFGNA și perceperea rolului obezității și HI asupra bolii ar ajuta explicarea potențialelor consecințe ale AOS, o boală care afectează tot mai mulți oameni, la nivel global și, de asemenea, în elaborarea de strategii terapeutice eficiente pentru această afecțiune hepatică comună cu evoluție progresivă.

AOS este cea mai bine cunoscută tulburare caracterizată prin colaps parțial sau complet a căilor respiratorii superioare în timpul somnului. Este o afecțiune comună de care suferă 2-4% din populația generală și 35-45% dintre persoanele obeze. Simptomele proeminente ale AOS includ sforăitul zgomotos în timpul nopții, trezirile frecvente și somnolența excesivă din timpul zilei. Apneea obstructivă în somn este caracterizată prin HI nocturnă reprezentată ca numărul de episoade de desaturare de oxigen pe oră asupra duratei totale a somnului (indicele de desaturare de oxigen - IDO) și hipoxia asociată somnului, reprezentată prin procentul de timp petrecut cu o saturație de oxigen < 90% pe timp total al somnului (Tc90%). Tot mai multe dovezi arată că AOS predispune indivizii la dezvoltarea SMet, DZT2 și PCV [111]. Recent, Kim M. și colaboratorii săi.

[112] au arătat că a existat o asociere semnificativă între riscul înalt de BFGNA și durata scurtă sau calitatea proastă a somnului. S-a demonstrat că durata scurtă și calitatea proastă a somnului poate afecta semnalizarea insulinei, toleranța la glucoză și modifică echilibrul hormonal al leptinei și grelinei.

Creșterea volumul dovezilor sugerează că HI cronică, care apare în AOS severă, poate provoca leziuni hepatice ce contribuie la patogeneza steatohepatitei non alcoolice și asocierea acesteia cu fibroza hepatică. Dislipidemia, RI și steatoza hepatică au fost mai frecvente la pacienții cu AOS, decât la subiecții cu funcția pulmonară normală. SHNA a fost de asemenea găsită mai frecvent la pacienții cu apnee obstructivă în somn. Pe lângă sexul masculin, IMC ridicat și prezența DZT2, Tc90% a fost singura variabilă poligrafică asociată semnificativ cu SHNA la pacienții cu AOS. Steatoza hepatică și SHNA sunt foarte răspândite la pacienții cu apnee obstructivă și indică faptul că cei cu un Tc90% mai mare de 10% sunt expuși unui risc înalt de SHNA. Mecanismele posibile ale dezvoltării leziunilor hepatice suplimentare induse de HI cronică includ formarea de SRO, care provoacă peroxidarea lipidelor și lezarea hepatocitelor [113]. În plus, hipoxia poate fi un stimulent pentru producerea de adipokine proinflamatorii din țesutul adipos în obezitate și, eventual, al citokinelor inflamatorii din alte țesuturi, de fapt nivelul cărora și este înalt în AOS. *Benotti P. și colaboratorii săi* au constatat că AOS cu parametri de hipoxie severă, este asociată cu o prevalență mai mare a inflamației lobulare și a fibrozei hepatice doar în absența SMet [114]. Mai exact, la pacienții fără SMet, creșterea severității hipoxiei mărește în mod semnificativ severitatea BFGNA. Cu toate acestea, în cohorta pacienților cu SMet, efectul de hipoxie este exercitat pe un teren unde severitatea bolii ficatului gras non alcoolic este puternic influențată de acest sindrom. Efectele AOS asupra BFGNA constituie o sursă separată de leziuni hepatice, care pot implica căi biologice similare cu mecanismele ce provoacă leziuni hepatice din cadrul SMet. Așadar, boala ficatului gras are o evoluție mai severă în cazul pacienților care prezintă AOS. HI cauzată de apneea obstructivă în somn are un risc pentru acumularea grăsimii în ficat, menținând inflamația și stimulând dezvoltarea fibrozei. Tratamentul AOS poate preveni acumularea grăsimii în ficat și disfuncția hepatică [115].

Sindromul ovarului polichistic și BFGNA

Sindromul ovarului polichistic (SOPC) apare la aproximativ 10% dintre toate femeile de vârstă reproductivă, peste 50% dintre acestea având BFGNA, confirmată prin imagistică. Printre femeile de vârstă reproductivă bolnave de ficat, factorii de risc metabolici au fost mai frecvenți la cele cu SOPC, asociat cu o șansă cu 22% mai mare de a avea SHNA [116]. Principalele caracteristici ale sindromului ovarului polichistic sunt ciclul menstrual cronic anovulator, oligo-

amenoreea, hiperandrogenismul ovarian și hirsutismul. Alte afecțiuni frecvente la femeile cu SOPC includ obezitatea, DZT2, HTA și dislipidemia. Datele existente indică faptul că aproximativ 50% dintre pacienții cu SOPC au RI și au criteriile pentru SMet.

Ambele condiții patologice, precum BFGNA, așa și SOPC, sunt asociate cu apariția RI, care se datorează unui defect post receptor al transducției semnalului insulinei, prezent în special, în mușchii scheletici, în țesutul adipos și direcționează acțiunea insulinei asupra metabolismului glucozei și al lipidelor [118]. Alte țesuturi care exprimă receptori de insulină sunt ovarele, fiind insulinosensibile și suferă la creșterea nivelului insulinei circulante (hiperinsulinemie). Modificările stilului de viață, inclusiv dieta, pierderea în greutate și exercițiile fizice, fie separat sau în asociere cu metformina, au efecte benefice la pacienții cu sindromul ovarului polichistic, bolnavi de ficat gras non alcoolic [120].

Insulina, în condiții normale, la femei, acționează ca un co-gonadotropin și crește sinteza androgenilor induși de hormonul liutienizant în celulele theca și producția estrogenilor provocată de hormonul foliculostimulant în celulele granuloase. Această acțiune a insulinei asupra steroidogenezei este conservată în SOPC și "augmentată" din cauza hiperinsulinemiei. Mai mult decât atât, există dovezi că celulele theca din ovarele polichistice sunt mai sensibile la stimularea de către insulină privind sinteza androgenului. În plus, hiperinsulinemia scade producția hepatică a globulinei legate cu hormonii sexuali, care este proteina principală de legare pentru testosteron, și care prelungeste clearance-ul lui metabolic, determinând creșterea biodisponibilității testosteronului. Astfel, RI este un factor important, ce contribuie la excesul de androgeni ovarieni. Excesul de androgeni, la rândul său, poate contribui la RI prin modificarea acțiunii insulinei în mușchi și țesutul adipos, prin creșterea adipozității viscerale și prin reducerea secreției de adiponectină, hormonul principal al țesutului adipos ce asigură sensibilitatea la insulină. Valorile indicelui androgenului liber (IAL) și nivelul testosteronului total au fost asociate pozitiv cu nivelul ridicat al ALAT și această asociere s-a păstrat după ajustarea privind posibilele efecte ale obezității, dislipidemiei și RI [119]. Mai mult decât atât, un studiu caz-control a demonstrat că pacienții hiperandrogenici (cu $IAL \geq 7$) cu SOPC, au avut un nivel semnificativ mai mare de grăsime hepatică, măsurată prin SRM-1H, comparativ cu pacienții cu SOPC normoandrogenici. Relațiile studiate au rămas aceleași și după ajustarea privind volumul total de țesut adipos, cel visceral și RI [121]. Studiile clinice cu sensibilizatori ai insulinei, cum ar fi metformina și pioglitazona, arată că o îmbunătățire a sensibilității la insulină este însoțită de o scădere a nivelului seric de testosteron la femeile cu PCOS.

Predispoziția genetică pentru SOPC a fost demonstrată în studiile efectuate în familii și la gemeni care estimează o ereditate de aproximativ 70%. În plus, creșterea secreției de către celulele

theca ale testosteronului și defecte ale acțiunii insulinei în fibroblastele cutanate la pacienții cu SOPC sunt susținute și de faptul că în culturile celulare aceste modificări persistă pe mai multe pasaje celulare ce sugerează că sunt genetic determinate. Astfel, genele legate de componentele patogenetice a SOPC, așa ca genele ce predispun la obezitate și RI, disfuncția celulelor β , influențează producția și metabolismul steroizilor, inactivarea receptorilor androgenici, a cromozomului X și foliculogeneza ovariană – au fost studiate ca gene candidate. Mai multe gene care asigură predispoziția genetică pentru SOPC, pot fi implicate și în patogeneza BFGNA. O mulțime din ele sunt implicate în metabolismul lipidic, semnalizarea insulinei, inflamația, mediatorii a fibrozei și a SO explică predispoziția genetică în dezvoltarea și progresia BFGNA și SOPC [125].

Preponderența însemnată a bolii ficatului gras din cadrul sindromului ovarului polichistic poate fi explicată prin faptul că acesta din urmă reprezintă o patologie a sferei reproductive cu aspect metabolic, după recunoașterea rolului important al RI în fiziopatologia lui. Obezitatea și RI sunt principalii factori ce leagă BFGNA și SOPC. Excesul de androgeni, care este specific pentru sindromul ovarian și este legat de rezistența la insulină, poate fi un factor ce contribuie suplimentar la dezvoltarea BFGNA în SOPC. Pacientele cu SOPC, în special cele obeze și cu SMet, ar trebui supuse evaluării privind funcția hepatică, cuprinzând analiza nivelului aminotransferazelor, GGT, fosfatazei alcaline și ultrasonografia abdominală. În același timp, la femeile tinere cu BFGNA existența SOPC ar trebui să fie întotdeauna suspectată și investigată.

Definirea fenotipurilor clinico-evolutive ale steatozei hepatice

BFGNA are patru entități clinico-patologice: steatoza, SHNA, fibroza avansată/ciroza, și CHC. Cercetările s-au concentrat asupra factorilor de risc pentru fiecare dintre acestea și factorii care reglementează migrarea pacienților de la o entitate la alta.

Steatoza. Ficat normal este aproape total lipsit de grăsime. În schimb, majoritatea pacienților cu BFGNA vor avea steatoza simplă (modificări grăsoase care afectează > 5% din hepatocite), de obicei, asociată cu inflamația cronică ușoară. Steatoza rezultă din interacțiunea mai multor factori, inclusiv vârsta, sexul și stilul de viață. Greutatea corporală reflectă obiceiurile alimentare și volumul exercițiilor fizice, fiind o determinantă majoră a BFGNA. Modificările masei ponderale cu mai puțin de 2-3 kg sunt asociate cu un risc înalt de a dezvolta BFGNA.

SHNA. Steatoza hepatică asociată cu modificări inflamatorii și degenerarea hepatocitelor cu prezența balonării definesc SHNA, care reprezintă până la 30% din cazurile bolii ficatului gras. Cei mai puternici predictorii ai steatohepatitei non alcoolice sunt vârsta înaintată, sexul masculin, precum și diverși factori de risc genetici și metabolici. Steatoză simplă poate progresa cu siguranță

spre SHNA. Timpul pentru progresie de la steatoza la ciroză este aproximativ de 57 ani (în aproximativ 14 ani pentru o stadiu de fibroză), comparativ cu 24 ani pentru SHNA (7 ani pentru o stadiu de fibroză).

Fibroza avansată/ciroza. SHNA este predictor important al dezvoltării fibrozei avansate, împreună cu vârsta, IMC, sexul, factorii genetici/metabolici și hormonal. Fibroza, la rândul ei, este predictor puternic a mortalității legate de patologia hepatică în BFGNA. Ciroza indusă de steatohepatită, din punct de vedere histologic, prezintă fibroza avansată și modificările nodulare. Obezitatea, DZT2 și steatoza, împreună cu plăcile aterosclerotice carotidiene și a creșterii grosimii intima-media sunt strâns asociate cu fibroza avansată și ciroza. În special, coexistența DZT2 și a steatozei reprezintă un motiv important al fibrozei hepatice. Din motive care nu sunt înțelese, doar o parte din pacienții cu SHNA fac ciroză hepatică. În stadiul cirozei, steatoza adesea dispare, ideea fiind că aproape 40% din ciroza criptogenă diagnosticată anterior a fost cauzată de BFGNA sau SHNA. Un număr mare de pacienți cu ciroză criptogenă au DZT2 și la acești pacienți SHNA a stat la baza cirozei hepatice. RI este prezentă la până la 80% dintre pacienții cu ciroză hepatică, indiferent de etiologia cirozei.

CHC. Incidența carcinomul hepatocelular este în continuă creștere pe parcursul ultimilor ani, odată cu explozia de "*diabesity*". Imprevizibilitatea cumulativă a CHC și rata mortalității pare a fi mai neînsemnate în cazul cirozei indusă de SHNA, decât a cirozei de altă etiologie; cu toate acestea, nu este posibil să se evalueze clar riscul real al CHC pentru întreaga populație a pacienților cu BFGNA. Îngrijorător este faptul că întregul spectru histologic al bolii ficatului gras poate duce la carcinomul hepatocelular și mai mult de 50% din CHC legate de BFGNA apar pe ficat non cirotic. Carcinomul indus de boala ficatului gras non alcoolic este adesea diagnosticat tardiv, ca urmare a absenței protocoalelor de supraveghere, ceea ce diminuează șansele de aplicare a unui tratament radical și explică prezența unui prognostic mai vag în comparație cu CHC cauzat de hepatita virală [18]. În ultimele două decenii s-a constatat că riscul de dezvoltare al carcinomului hepatocelular la pacienții cu DZT2, care nu prezintă ciroză hepatică sau alte boli concomitente ce predispun la cancer hepatic, este de trei ori mai mare decât în populația generală [107]. Polimorfismul genei PNPLA3 I148M, vârsta, IMC, DZT2, obiceiurile alimentare și medicamente pot bi-directional modula riscul de a dezvolta CHC indus de BFGNA și efectele CHC pot fi agravate de DZT2. De menționat că interacțiunea dintre BFGNA și CHC pare a fi mult mai complexă decât cea din ecuația clasică liniară fibroza-ciroza-displazie, și probabil adenomul hepatocelular joacă un rol important în acest proces [19]. Dovezile apărute sugerează, de asemenea, o legătură între BFGNA și unele tipuri de cancer extra-hepatic (colorectal, gastric și pancreatic), de obicei, cel care are legături strânse cu "*diabesity*". Prevalența ridicată a CHC la

pacienții cu DZT2, precum și ponderabilitatea însemnată a DZT2 la pacienții cu cancer hepatic sugerează de asemenea că SHNA poate duce la cancer hepatic în populația diabetică [108]. Deși majoritatea CHC par să apară în ficatul cirotic, cu o incidență estimată de 2-3% pe an, o proporție substanțială de îmbolnăviri de cancer pot să apară în absența fibrozei avansate. Caracterizarea detaliată a acestui carcinom este de importanță majoră pentru o supraveghere mai bună vizată a CHC în BFGNA.

Bazându-se pe conceptul centrat pe steatoză, în anul 2020, Asociația Asia-Pacific pentru Studiul Ficatului (AAPSF) a adaptat o nouă definiție a bolii ficatului gras metabolic asociată (BFGMA) [91]. Criteriile de diagnostic pentru BFGNA și BFGMA includ prezența steatozei hepatice la examenul histopatologic și ficatului gras în examenul imagistic. Cu toate acestea, BFGNA exclude consumul excesiv de alcool și alte cauze ale bolilor hepatice [92]. Criteriile de diagnostic ale BFGMA se bazează pe supraponderalitate/obezitate, DZT2 sau prezența a doi sau mai mulți factori de risc metabolic [93]. Prin urmare, BFGMA poate reflecta mai bine anomaliile metabolice corespunzătoare, dar are și anumite dezavantaje. În primul rând, criteriile de diagnostic al bolii ficatului gras metabolic asociată exclud indivizii cu un risc mai scăzut al progresiei a bolii și pacienții slabi cu steatoză care nu prezintă anomalii metabolice [94]. Pacienții slabi fără factori de risc metabolici au un risc mic pentru dezvoltarea cirozei și CHC [95]. În al doilea rând, principala țintă a studiilor clinice de dezvoltare a noilor medicamente este BFGNA, iar schimbarea numelui poate provoca confuzie în dezvoltarea a noi medicamente pentru BFGNA.

1.2 Testele noninvazive pentru depistarea steatozei hepatice și fibrozei avansate

Chiar dacă mai multe ghiduri internaționale pentru BFGNA au fost publicate și susținute de societăți științifice cu experți în hepatologie, mai există numeroase atitudini contradictorii privind strategiile de screening pentru subiecții cu risc ridicat, testele non invazive (TNI) pentru diagnosticul BFGNA și selectarea pacienților pentru biopsia hepatică [161]. În același timp, acestea contradicții sunt mai degrabă cauzate de specificul populației, cum ar fi predispoziția genetică, stilul de viață, decât incapacitatea de a găsi un consens. Screeningul privind prezența fibrozei este obligatoriu pentru pacienți cu BFGNA/SHNA deja diagnosticată. Printre alți subiecți cu risc ridicat, cei cu DZT2 sau obezitate ar trebui să fie supuși screeningului sistematic pentru boala ficatului gras non alcoolic, deoarece dovezile indică o frecvență mai mare a SHNA și a stadiilor avansate de fibroză hepatică la acești pacienți [162], dar screeningul pentru SHNA la acest grup de populație nu este rentabil [163]. Pentru detectarea și stratificarea BFGNA, transaminazele serice și ultrasonografia abdominală (UA) par insuficient de sensibile. La majoritatea pacienților cu boală de ficat, incluzând cei cu fibroză hepatică în stadii avansate, testele

funcționale hepatice au fost normale. În plus, pentru detectarea și descrierea BFGNA la scanarea cu ultrasunet a abdomenului este necesar un conținut destul de mare de lipide hepatice. Acestea, după cum am menționat mai devreme, sunt posibilele motive de ce screeningului sistematic pentru BFGNA/SHNA nu este acceptat unanim.

Instrumentele imagistice pentru depistarea steatozei hepatice existente (ultrasonografia abdominală (UA), tomografia computerizată abdominală, SRM-1H) arată o sensibilitate de 80%–94%. Niciunul dintre instrumentele menționate mai sus nu poate detecta fibroza sau face diferența între BFGNA și SHNA. UA este cea mai utilizată metodă de diagnosticare a bolii ficatului gras non alcoolic datorită disponibilității sale, simplității și costului scăzut al examinării. Utilizarea Ultrasonografia abdominală este recomandată ca diagnostic de primă necesitate pentru adulții cu risc de BFGNA. Evaluarea cu ultrasunete a steatozei hepatice este limitată din cauza sensibilității scăzute, în special în steatoza minimală, cu variabilitate semnificativă între observatori și adesea nu este fezabilă la pacienții cu $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$. În ciuda faptului că se bazează pe evaluare subiectivă, UA are o bună sensibilitate și specificitate în detecție a gradului moderat și sever de steatoză (84.8% și 93.6%, respectiv). În comparație, sensibilitatea și specificitatea generală a metodei este mai mică datorită mai multor diferențe considerabile în evaluarea steatozei ușoare (65% și, respectiv, 81%) [164]. UA detectează steatoza doar când conținutul de grăsimi din ficat este mai mare de 20% [165]. Depășirea problemelor de evaluare subiectivă și inexactitate în gradarea steatozei cu UA convențională se fac prin progrese semnificative în dezvoltarea tehnicilor cantitative a ultrasonografiei, cum ar fi: parametrul de atenuare controlat (controlled attenuation parameter - CAP), coeficientul de atenuare (attenuation coefficient - AC) și coeficienții de retrodifuziune (backscatter coefficients - BSC); calculul computerizat al indicelui hepatorenal (hepatorenal index - HRI), cuantificarea structurii acustice (acoustic structure quantification - ASQ), imagistica Nakagami, viteza sunetului (speed of sound - SoS) și altele [165]. Printre metodele imagistice pentru detectarea prezenței și severității fibrozei hepatice cea mai frecvent utilizată este elastografia hepatică tranzitorie (EHT). Standardul de aur pentru evaluarea neinvazivă a conținutului de lipide hepatice este SRM-1H [4], dar cel mai precis instrument rămâne examenul histologic a specimenelor de ficat obținut prin biopsie hepatică.

Biopsia hepatică este încă standardul de aur pentru confirmarea și evaluarea posibilei progresii a BFGNA către SHNA, fibroză, ciroză și CHC. Din cauza prevalenței ridicate a BFGNA și a riscurilor potențiale asociate procedurilor invazive de diagnostic, selectarea pacienților pentru biopsie hepatică are o importanță extraordinară. Cu toate acestea, deoarece prezența fibrozei hepatice determină evoluția clinică ulterioară, biopsia hepatică este rezervată celor cu risc înalt de fibroză. Selectarea pacienților pentru biopsia hepatică și calitatea monitorizării ar putea fi

îmbunătățite semnificativ prin utilizarea instrumentelor neinvazive pentru a evalua prezența fibrozei hepatice și colaborarea interactivă între medicii de familie, gastroenterologi, cardiologi și endocrinologi. Confirmarea histologică a SHNA are importanță prognostică: prezice rata de progresie în fibroză, ciroză și riscul de CHC. În ciuda unor diferențe inter și intra observaționale în rezultatele histologiei hepatice, această metodă este încă cea mai sigură în cât privește confirmarea SHNA și predicția evoluției clinice.

Instrumentul ideal de diagnostic neinvaziv al prezenței și severității fibrozei hepatice este necesar să fie suficient de sensibil, specific, disponibil și aplicabil în diferite patologii hepatice. În ceea ce privește boala ficatului gras, un astfel de instrument ar trebui să facă diferența între BFGNA și SHNA. Cu toate acestea, nici unul dintre instrumentele neinvazive utilizate în prezent nu îndeplinesc criteriile menționate. Instrumentele de diagnostic non invazive ar putea fi repetate în timp, dar în cazurile de rezultate confuze, pot fi utilizate mai mult de 2 scoruri. Marcheri neinvazivi (surogat) ai fibrozei hepatice (de ex., FIB-4) se recomandă a fi calculați la nivel de îngrijire primară pentru fiecare pacient în mod individual cu scopul de a exclude prezența fibrozei hepatice severe (stadiul $F \geq 3$) [158]. Dacă scorul neinvaziv de fibroză hepatică sugerează riscul moderat sau ridicat de fibroză severă, pacientul este îndrumat pentru diagnostic ulterior care constă fie din EHT sau din teste biochimice, care măsoară componente pentru matricea extracelulară (de exemplu, testul de fibroză hepatică îmbunătățită sau Fibrometer™). EHT a ficatului este cel mai bine validat și cel mai exploatat instrument de măsurare a rigidității hepatice (MRH). În cazurile $MRH < 8$ kPa, fibroza semnificativă este exclusă. Dacă valorile MRH sunt > 9.5 kPa și > 15 kPa, ele subliniază prezența fibrozei hepatice avansate sau bolii hepatice cronice compensate și cirozei hepatice, respectiv [159]. În cazul când și al doilea test arată fibroză hepatică avansată, pacientul este îndreptat către un gastroenterolog pentru urmărire ulterioară în ceea ce privește detectarea markerilor de hipertensiune portală și altor complicații ale bolii hepatice cronice progresive (varicele esofagiene și CHC) [160]. Prezența testului neinvaziv și EHT, care concomitent suspectează fibroza hepatică avansată exclud necesitatea de efectuare a puncției biopsiei hepatice. De asemenea, scorurile non invazive, cum ar fi indicele ficatului gras (fatty liver index – FLI), ar putea indica doar prezența, dar nu severitatea steatozei hepatice. Un astfel de instrument neinvaziv este de ajutor în circumstanțe specifice (de exemplu, absența disponibilității examenului ultrasonografic).

1.3 Opțiunile de tratament pentru BFGNA

În pofida conștientizării că boala ficatului gras non alcoolic devine din tot mai răspândită, nu există o atitudine terapeutică definită. Consumul excesiv de calorii ce duce la obezitate și

comorbidități reprezintă factorul de risc pentru dezvoltarea BFGNA. Nu doar aportul caloric, dar și compoziția dietei are importanță în îmbolnăvirea ficatului. Scăderea ponderală graduală, obținută prin restricție calorică cu sau fără creșterea activității fizice, duce la normalizarea nivelului transaminazelor, diminuarea cantității grăsimilor din ficat, gradului inflamației și fibrozei hepatice.

Opțiuni terapeutice nonfarmacologice

Dietă îmbogățită cu acizi grași polinesaturați (AGPN) Omega 3 crește sensibilitatea la insulină, reduce conținutul de trigliceride intrahepatice și ameliorează steatohepatita. Administrarea în exces a acizilor grași saturați (AGS) și celor nesaturați Omega 6 contribuie diferit la creșterea conținutului de grăsimi viscerale și hepatice. Consumul diferitor tipuri de grăsimi are diverse efecte asupra BFGNA și SHNA și simpla reducere a consumului total de grăsimi nu soluționează problema. Dieta Mediteraneană tradițională se caracterizează prin conținutul înalt de ulei de măsline (băgat în acizi grași mononesaturați (AGMN)), nuci, fructe, boboase, legume, pește și vin (în cantități moderate) și un consum redus de carne roșie, carne procesată și dulciuri. În contrast cu dieta ce conține o cantitate redusă de grăsimi (mai puțin de 30% din rația alimentară). Această dietă include 40% de calorii ce provin din grăsimi, majoritatea cărora sunt AGMN și Omega 3 AGPN. Unul din principiile dietei Mediteraneene este reducerea consumului de alimente procesate, cu conținut ridicat de zaharuri, ce duce la diminuarea consumului de metaboliți ai glutatationului (o clasa heterogenă de produse non enzimatică, derivate din proteine, lipide și acizi nucleici). Mai mult decât atât, pentru acest tip de dietă este caracteristic un aport redus de carbohidrați, în special prin reducerea zahărului și carbohidraților rafinați.

Dieta bogată în sucroză și fructoză duce la creșterea sintezei hepatice de trigliceride, alterează microflora intestinală, crește permeabilitatea intestinală, endotoxemia, favorizează producerea factorului de necroză tumorală, peroxidarea lipidică și steatoza hepatică. Fructoza facilitează producerea de acid uric, care poate cauza stresul oxidativ și RI. În ceea ce privește consumul moderat de alcool din cadrul dietei Mediteraneene atitudinile sunt controversate. Pacienților cu ciroză hepatică indusă de SHNA se recomandă evitarea consumului de alcool, fiindcă crește riscul de CHC. În același timp, consumul moderat de alcool (până la 10 g/zi, în special vin) este benefic pentru cei cu BFGNA în faza de steatoză. Dieta Mediteraneană este recomandată pentru pacienții cu boala ficatului gras de mai multe societăți de studiu al ficatului, diabetului și obezității din Europa (EASL, EASD, EASO) [4].

Persoanele cu BFGNA sunt mai predispuși pentru fatigabilitate și au nivelul activității fizice mai mic decât persoanele ce nu prezintă boala. Creșterea nivelului activității fizice este recomandat în timpul tratamentului împreună cu scăderea ponderală și modificările nutriționale.

Exercițiile fizice au efect asupra reducerii lipidelor intrahepatice (reducerea relativă cu 20-30%), dar acest efect este modest în comparație cu efectul scăderii ponderale, care reduce grăsimile hepatice mai mult de 80%. Exercițiile induc metabolism oxidativ și modificări cardiorespiratorii ce asigură fluxul de substanțe energetice spre mușchi, stimulând asimilarea și oxidarea acizilor grași și creșterea sensibilității la insulină, diminuând livrarea acizilor grași spre ficat, reducând riscul pentru dezvoltarea BFGNA. Creșterea volumului activității fizice și, în special, fitnessul cardiovascular se corelează cu reducerea volumului grăsimilor hepatice. Exercițiile de rezistență reduc volumul lipidelor intrahepatice, induc oxidarea hepatică a lipidelor și îmbunătățesc controlul asupra glucozei prin creșterea expresiei metabolismului glucidic. Combinația exercițiilor aerobe și de rezistență crește sensibilitatea la insulină, ameliorează nivelul ALAT, îmbunătățește profilul lipidic și crește nivelul adiponectinei în comparație cu cei care au avut doar exerciții aerobe. Oxidarea grăsimilor din organism este îmbunătățită în timpul exercițiilor și aceste evenimente să găsesc în relație cu durata și intensitatea exercițiilor. Scăderea ponderală menținută, chiar și modestă (în aproximație 5% din masa ponderală inițială), poate induce rezoluția SHNA (la mai mult de 90% de pacienți care au obținut această scădere ponderală) și diminua severitatea fibrozei cel puțin cu un stadiu (81%). Nu este atât de important tipul dietei hipocalorice, cât aderența persoanei la acest tip de alimentație pentru ani de zile, cât mai mult posibil, pentru menținerea sănătății și scăderea ponderală. Nivelul înalt al activității fizice (200-300 min/spt) este crucial pentru menținerea scăderii ponderale. De nenumărate ori a fost demonstrat că scăderea ponderală obținută prin dietă este importantă în primele 6 luni de urmărire, după ce urmează restabilirea parțială a masei ponderale. Modificarea stilului de viață, care include intervenții nutriționale și activitate fizică, este necesar să fie metoda cea mai importantă în tratamentul BFGNA/SHNA. În general, orice tip de dietă (cu conținut mic de carbohidrați sau de grăsimi, Mediteraneană) care duce la reducerea aportului caloric și este acceptată de pacient trebuie să fie încurajată. Pentru cei care restricția de calorii este dificilă, modificarea compoziției nutriționale fără reducerea calorică poate fi o posibilă alternativă, dar beneficiile privind sănătatea hepatică nu sunt atât de importante cum sunt în cazul scăderii ponderale.

Opțiuni farmacologice

Tratamentul farmacologic este indicat pacienților cu SHNA în stadiul de fibroză ≥ 2 și cei cu fibroză în stadiile incipiente, dar cu risc înalt pentru progresia fibrozei (vârșnici, DZT2, SMet, nivelul crescut al ALAT și activitate necroinflamatorie înaltă) [4]. Proprietățile antioxidante, antiinflamatorii și antiapoptotice a vitaminei E, acompaniate de profilul clinic favorabil al acestui medicament, fac că vitamina E să devină o alegere terapeutică pragmatică pentru pacienții non-diabetici cu SHNA evidențiată histologic, în caz dacă dieta și modificarea stilului de viață nu aduc

rezultatele așteptate. Un studiu cros secțional a evidențiat o relație inversă între incidența BFGNA și consumul de vitamina C în alimente la adulții în vârstă, susținând ideea că suplimentele alimentare pot oferi un rol protector împotriva BFGNA [125]. N-acetilcisteina (NACC) este un precursor al glutationului care crește nivelul acestuia în hepatocit și limitează numărul SRO, care cauzează alterarea hepatocitelor. Suplimentarea cu antioxidanți poate proteja structurile celulare împotriva SO.

Dintre medicamentele antidiabetice, pioglitazona este medicamentul aprobat de ultimele ghiduri clinice ca tratament al SHNA. Pioglitazona, fiind agonistul receptorului gama al activatorului proliferării peroxisomelor (peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist - PPAR γ) contribuie la oxidarea acizilor grași în ficat, ridicând sensibilitatea la insulina, ameliorează semnificativ steatoza, necroinflamația și întârzie progresul fibrozei în comparație cu placebo la pacienții diabetici cu SHNA [126]. Însă, administrarea pioglitazonei provoacă riscul pentru cancer prostatic și pancreatic, creștere ponderală, retenție de lichide, riscul de fractură a oaselor la femei și creșterea riscului de evenimente CV.

Receptori nucleari asigură metabolismul glucidelor și lipidelor în ficat. Aceștia sunt țintele terapeutice pentru SHNA. La momentul actual, în faza treia a trialurilor clinice se găsesc cinci agenți. Aramcol (pentru metabolismul lipidic) reprezintă o moleculă sintetică obținută prin conjugarea acidului colic (acid biliar) și acidului arahidic (acid gras saturat) cu efect inhibitor asupra stearyl CoA desaturazei 1 (SCD1). Reduce semnificativ steatoza hepatică prin inhibarea sintezei și creșterea β oxidării acizilor grași [127]. Lanifibranor (agonist pan-PPAR) este un remediu antifibrotic care activează toate trei tipuri de receptori— alfa, gama și delta, acționând ca senzor lipidic în diferite țesuturi. PPAR joacă un rol crucial în oxidarea acizilor grași, sensibilitatea la insulină, metabolismul TG și adipogeneza. Preparatul a fost eficient privind ameliorarea SHNA și diminuarea gradului de fibroză [128]. Acidul obeticolic (AOC) (ligant al receptorilor X farnesoide (FXR)) – reprezintă varianta sintetică a acidului biliar chenodeoxicolic natural. Activatorii FXR demonstrează reducerea glucogenezei hepatice, lipogenezei *de novo* și steatozei. În trialul FLINT, tratamentul cu AOC a diminuat necroinflamația fără a agrava fibroza la 46% din pacienții cu SHNA. Important de menționat că AOC are efecte adverse - crește nivelul lipoproteinelor de densitate mică, provoacă pruritului tegumentelor și favorizează formarea calculilor biliari [129]. Resmetirom (țintește receptorii hepatici specifici ai hormonilor tiroidieni β (THR- β) este agonist selectiv ce acționează specific în ficat. THR- β sunt responsabili pentru metabolismul lipidic în ficat prin restabilirea funcționării normale a mitocondriilor și stimulării β oxidării. Preparatul duce la rezoluția SHNA, diminuează nivelul lipidelor serice. Efectele adverse cele mai frecvente sunt diareea și greața [130]. Semaglutidul este agonistul receptorilor peptidului-

1 glucagon like (GLP-1RA). GLP-1 reprezintă un hormon intestinal, care este eliberat din celule L în intestinul subțire postprandial și stimulează secreția insulinei, inhibă secreția glucagonului, încetinește evacuarea gastrică și mărește senzația de sațietate. Semaglutidul are beneficii potențiale pentru rezoluția SHNA, prevenirea evenimentelor CV și se asociază cu scăderea ponderă semnificativă. Dereglările gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale) sunt cele mai des raportate efecte adverse.

Managementul factorilor de risc CV la pacienții cu BFGNA

Două aspecte metabolice trebuie să fie abordate serios pentru pacienții cu SHNA. Primul este controlul glicemiei. Unele dovezi recente au demonstrat că controlul glicemic adecvat este extrem de important pentru îmbunătățirea funcției vasomotorii endoteliale la pacienții obezi cu SMet. Ideal, tratamentul antidiabetic în contextul terapiei SHNA ar trebui să aibă efect de reducere a masei ponderale și riscului evenimentelor CV. Actualmente, metformina este poziționată în acord cu ghidurile ADA/EASD (Asociațiilor Americane și Europene a Studiului Diabetului) ca terapia de bază a DZT2, din cauza costurilor mici, efectelor benefice asupra reducerii masei ponderale, prevenirii evenimentelor CV și profilului de siguranță. Metformina diminuează RI prin reducerea gluconeogenezei hepatice și oxidării acizilor grași, crește sensibilitate periferică și hepatică la insulină, reduce absorbția intestinală a glucozei și concentrația lipidelor în ser.

Al doilea aspect metabolic este controlul colesterolului și trigliceridelor, care prin adoptarea unui regim alimentar adecvat, practicarea exercițiilor fizice și medicamentelor cu statine, pot contribui la reversibilitatea steatozei hepatice. Statinele sunt printre cele mai frecvent prescrise medicamente în țările dezvoltate, reducând mortalitatea cauzată de patologia arterelor coronariene și scad efectiv incidența infarctului miocardic, a accidentelor vasculare cerebrale și maladiilor vaselor periferice. Deși leziunile hepatice semnificative provocate de statine au fost evidențiate extrem de rar, creșterea asimptomatică a transaminazelor se poate atesta la pacienții ce administrează statine. Hepatotoxicitatea indusă de statine este de obicei definită ca o creștere a ALAT de 2-3 ori sau o creștere mai mare de două ori a bilirubinei conjugate. Acest tip de leziune hepatică reprezintă o creștere temporară a nivelului enzimelor hepatice și nu provoacă modificări histologice la nivelul ficatului și, prin urmare, nu se încadrează în categoria leziunilor hepatice reale. Mecanismul de apariție a fenomenului implică o leziune hepatică idiosincronică indusă de medicamente sau o reacție imuno-alergică. Dacă ALAT continuă să crească de peste zece ori mai mare decât limita superioară a normalului, aceasta poate fi asociată cu alte boli sau interacțiuni cu alte medicamente metabolizate prin ficat. Insuficiența hepatică acută cauzată de statine este extrem de rară, cu o rată de incidență de 1/114.000 pacient-an, similară cu incidența insuficienței hepatice

acute idiopatice în populația generală. Cu toate acestea, dacă nivelul ALAT depășește de zece ori limita superioară normală, majoritatea ghidurilor recomandă întreruperea administrării statinei. [63].

Un produs fermentat din orez și drojdie roșie (RYR) (*Monascus purpureus*) este Monocolina K, inhibitor al HMG-CoA reductazei - substanță, care scade nivelul de colesterol seric, numită și lovastatina. Efectului hipolipimiant al Monocolinei K la pacienții cu hipercolesterolemie și BFGNA a fost cercetat la 56 de persoane (vârsta medie: 47.8 ± 1.8 ani; 52% bărbați). Monocolina K 10 mg a fost administrată timp de 6 săptămâni. Riscul de 10 ani de evenimente CV a fost calculat conform scorului SCORE înainte și după tratament și s-a comparat dinamică nivelului de lipide pe fondal de tratament. Nivelul LDL a diminuat de la 4.19 ± 0.22 la 3.47 ± 0.14 mmol/L (-17.2%) ($p < 0.001$), CT - de la 6.46 ± 0.27 până la 5.05 ± 0.16 mmol/L (-21.4%) ($p < 0.001$). Efectul de scădere a lipidelor a dus la reducerea riscului cardiovascular, măsurat cu SCORE de la 3.85% la 2.5%. Monocolina K studiată a fost eficientă în scăderea colesterolului și a colesterolului LDL la pacienții cu BFGNA. Terapia cu Monocolina K este o alternativă atractivă la pacienții care la inițierea tratamentului hipercolesterolemiei prezintă sindromul de citoliză [64].

Eliminarea fierului din organism reduce nivelul seric al feritinei, îmbunătățește nivelul enzimelor hepatice și sensibilitatea la insulină, cu diminuarea fibrozei, steatozei și gradului de necroinflamație, reduce stresul oxidativ și apoptoza. Flebotomia îmbunătățește funcția celulei β și reduce nivelurile plasmatiche ale lipidelor. Depleția de fier prin flebotomie sau chelarea fierului este metodă sigură și eficientă în îmbunătățirea mai multor biomarkeri ai activității SHNA, ce furnizează dovezi indirecte că depozitele însemnate de fier contribuie la severitatea bolii.

Opțiuni chirurgicale

Scăderea ponderală prin aplicarea chirurgiei bariatrice a fost propusă ca o opțiune terapeutică pentru BFGNA din cauza efectelor pozitive asupra histologiei hepatice. În același timp, scăderea ponderală rapidă, ca rezultat al chirurgiei bariatrice, poate duce la progresul bolii ficatului gras, până la provocarea insuficienței hepatice la unii din pacienți. Opțiunea terapeutică indicată pacienților în faza finală a BFGNA este transplantul hepatic.

În concluzie, tratamentul farmacologic în tandem cu intervențiile nutriționale sunt indicate pentru prevenirea morbidității/mortalității pacienților cu SHNA și fibroză. Terapia de bază la cei fără DZT2 constă în administrarea vitaminei E, dar totuși importanța acestui agent în prevenirea fibrozei și hepatocarcinogenezei rămâne neclară. Pacienții cu SHNA și DZT2 e necesar să fie tratați cu medicamente noi antidiabetice, așa ca inhibitorii GLP-1RA. Statinele sunt binevenite pentru pacienți cu SHNA și dislipidemie. Multe medicamente, la momentul actual, să găsim în

diferite faze de studiu clinic, în urma cărui vor fi apreciate după cost, eficiență și beneficii. Așteptând că tratamentele farmacologice specifice SHNA vor fi disponibile în viitorul apropiat, va fi, de asemenea, nevoie de recomandări clare cu privire la pacienții care pot beneficia de acestea.

1.4 Impactul BFGNA în transplant hepatic

Transplantul hepatic (TH) este singura opțiune de tratament pentru pacienții cu afecțiuni hepatice în stadiu terminal. Impactul semnificativ asupra mortalității, amplificat de prevalența tot mai mare a bolii, a dus la faptul că SHNA a devenit a treia din cele mai comune indicații pentru transplant hepatic, cu o tendință de a deveni în timp prima indicație de transplant [168]. Pe de altă parte, deficitului de organe pentru transplant rămâne o problemă gravă, multe centre de transplant de ficat au fost nevoite să modifice criteriile de acceptabilitate a donatorilor pentru a mări volumul de organe donate. Prin extinderea criteriilor au fost acceptați donatori vârstnici, cu ischemie prelungită, după moartea cardiacă, cu ficat infectat cu anumiți virusi, donatori obezi, cu steatoză hepatică. Mai mult decât atât, creșterea prevalenței BFGNA în populația generală poate duce la diminuarea pool-ului de organe potrivite pentru donare, deoarece prezența steatozei hepatice moderate până la severă la donatorii de organe poate avea un impact semnificativ asupra viabilității alogrefei. Luat în ansamblu impactul de anvergură al BFGNA. este necesară dezvoltarea a noi considerente în managementul transplantului de ficat.

Impactul BFGNA la etapa pretransplant

Comparativ cu alte etiologii, ciroza provocată de BFGNA este diagnosticată la o vârstă mai înaintată, din cauza unui ritm lent de progres al fibrozei (în medie, o etapă din evoluția naturală a bolii ficatului gras durează de peste 14 ani) și decompensarea survine mai târziu pe parcursul vieții. Datorită evoluției silențioase, insuficiența hepatică este adesea primul indiciu de ciroză ce ține de BFGNA (38%-45% din cazuri). Odată cu decompensarea cirozei, pacienții cu boala ficatului gras non alcoolic au o dereglare hepatică rapid progresivă, care duce la mortalitatea generală de cauză hepatică similară cu ciroza de alte etiologii. Ceea ce diferențiază prognoza pe termen lung a BFGNA de celelalte etiologii ale cirozei este mortalitatea cardiovasculară, care este mai mare la pacienții cu BFGNA [46].

Preponderența BFGNA ca indicație pentru TH a crescut în mod semnificativ, atât în Europa, cât și în Statele Unite. Boala ficatului gras este una din cele mai frecvente etiologii ale bolii hepatice cronice în rândul persoanelor listate pentru TH în Statele Unite ale Americii. Remarcabil este faptul că, în ultimii 10 ani, prevalența BFGNA, ca indicație pentru TH, a crescut cu 170%. În aceeași perioadă, numărul de TH pentru ciroza hepatică de etiologie virală tip C și alcoolică a crescut doar cu 14% și 45% respectiv [168]. Deși virusul hepatic tip C reprezintă încă

etiologia primară a bolii hepatice la pacienții cu transplant pentru CHC, boala ficatului gras non alcoolic a devenit a doua cauză TH legată de CHC. În următorii ani, BFGNA va deveni indicația de bază pentru TH din cauza: 1) creșterii prevalenței patologiei, la nivel mondial, care va evolua în paralel cu creșterea, tot mai mare, a SMet, DZT2 și obezității; 2) lipsei instrumentelor valabile neinvazive pentru diagnosticul precoce al BFGNA în stadiile precirolice; 3) absenței terapiilor, care pot preveni, în mod eficient, progresul bolii. Prezența medicamentelor antivirale eficiente pentru tratamentul hepatitei de etiologie virală tip C va aduce o stabilizare sau o scădere a numărului de cazuri de patologie terminală hepatică provocată de acest virus.

La nivel global, pacienții cu BFGNA, din lista de așteptare pentru TH, sunt mai în vârstă, au IMC mai mare, preponderență mai înaltă a DZT2, a comorbidității metabolice și o rată de filtrare glomerulară mai mică. Obezitatea morbidă ($IMC \geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$) este, adesea, considerată o contraindicație pentru LT. Supraponderabilitatea și obezitatea sunt, de asemenea, asociate cu sarcopenia, care crește riscul de infecție post transplant, durata de spitalizare postoperatorie și rata mortalității post transplant [170]. Pilonii de tratament ai sarcopeniei s-au concentrat pe suplimentarea calorică/cu aminoacizi și pe creșterea activității fizice. Un regim moderat de exerciții în combinație cu administrarea adecvată a energiei și proteinelor crește masa musculo-scheletică la pacienții cu ciroză compensată. Drept opțiune pentru tratarea sarcopeniei la pacienții cu ciroză hepatică decompensată este binevenită strategia nutrițională primară cu administrarea de aminoacizi ramificați și suplimentarea calorică.

Pacienții cu BFGNA din lista de așteptare pentru transplant hepatic cu obezitate morbidă, cu statut funcțional și fizic alterat din cauza obezității sarcopenice necesită spitalizare și management specific. Din cauza ratei mai scăzute a progresiei bolii (rata progresiei anuale de 1.3 față de 3.2 puncte MELD la pacienții cu BFGNA vs. VHC) par să aibă o perioadă mai îndelungată de așteptare în cazul includerii în lista de așteptare pentru transplant hepatic. Probabilitatea de eliminare din lista de așteptare din cauza comorbidităților asociate este mult mai frecventă la acest grup de pacienți. Din cauza greutatei excesive, pacienții cu BFGNA au șansa de a dezvolta sindromul „small for size” și, prin urmare, sunt mai puțin susceptibili de a fi eligibili pentru transplant hepatic de la donatori vii și pentru TH tip ”split”. Ca urmare a aspectelor discutate anterior, probabilitatea de primire a TH timp de un an este semnificativ mai scăzută la BFGNA (40.5%), decât la hepatita cronică virală tip C și boala hepatică asociată consumului de alcool (47% pentru ambele) [171].

Impactul BFGNA pentru fondul de organe ale donatorilor potențiali

Prevalența steatozei hepatice este în creștere în rândurile populației și se reflectă asupra calității organelor pentru transplant. Analizând tendințele actuale în prevalența DZT2 și a

obezității, s-a estimat că utilizarea totală a grefei hepatice, în 2030, va scădea de la 78% la 44% [172]. Avantajele evidente ale transplantului hepatic de la un donator viu (THDV) constau în reducerea mortalității pacienților de pe lista de așteptare de transplant și rezervarea de timp suficient pentru pregătire, ceea ce este extrem de important în programarea transplantului. Preponderența printre potențialii donatori vii ai BFGNA, dovedită prin biopsie, a variat de la 15% la 53% în diferite studii și a descalificat 3% - 21% din potențialele grefe hepatice [173]. Evaluarea steatozelor hepatice este crucială pentru selecția donatorilor de ficat, deoarece steatoza hepatică poate afecta semnificativ rezultatele postoperatorii ale recipientului și securitatea donatorului. În plus, prezența steatozei hepatice crește riscul disfuncției primare și al disfuncției timpurii a alogrefei, scade supraviețuirea globală a grefei și crește riscul pentru alte complicații la recipient. Rezecția hepatică majoră, inclusiv hemihepatectomia dreaptă, are un potențial de a provoca morbiditate severă la donatorii vii de ficat. Astfel, selectarea potrivită a donatorilor de ficat este foarte importantă pentru asigurarea securității lor și a succesului transplantului la recipient. Cea mai importantă preocupare etică pentru THDV o constituie riscul pentru donatorul sănătos, care va suferi o operație majoră fără niciun beneficiu potențial pentru sănătate. Prin urmare, este necesar să fie asigurată sănătatea donatorilor și să se excludă candidații incompatibili. În acest context, o evaluare exactă cantitativă a steatozei hepatice la donatori este importantă pentru selectarea corectă a grefelor hepatice.

Impactul BFGNA în etapa post transplant

Obezitatea morbidă ($\geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$) combinată cu un scor MELD ≥ 22 prezintă o creștere a mortalității de 40% după TH. Combinarea DZT2 cu obezitatea a mărit de patru ori riscului de infecții postoperatorii precoce, evenimente CV și insuficiență renală acută, sugerând că patologia concomitentă metabolică prezintă un impact negativ cumulativ. În ciuda unei rate mari de complicații postoperatorii, supraviețuirea generală pe termen lung a pacientului și a grefei la 1, 3 și 5 ani pare a fi similară cu cea a pacienților cu transplant, având alte indicații în cele mai multe studii [177]. În schimb, la pacienții cu transplant pentru SHNA și CHC supraviețuirea de 5 ani, în comparație cu pacienții fără SHNA, este mai mică. Acest lucru se datorează vârstei înaintate și stadiilor mai avansate ale CHC la pacienții cu BFGNA. TH la pacienții cu boala ficatului gras, care prezintă $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, DZT2, HTA și vârsta > 60 de ani, este asociat cu o mortalitate de 50% la un an după TH. Principalele cauze ale decesului, după TH, sunt sepsis și PCV. Patologia cardiovasculară s-a confirmat drept principala cauză a mortalității, nedepinzând de grefa hepatică și reprezintă 11% din decesele la un an pentru recipientii de TH, indiferent de etiologia afecțiunii cronice hepatice. Deoarece factorii de risc metabolic sunt, în continuare, prezenți și după transplantul hepatic, este de așteptat ca pacienții cu BFGNA să aibă risc înalt pentru PCV.

În timp ce transplantul de ficat tratează patologia hepatică, SMet și comorbiditățile extrahepatice asociate vor persista, în mod evident, la pacientul cu transplant. Prin urmare, acești pacienți prezintă riscul privind recurența BFGNA după TH. La două treimi dintre recipienți, în primul an postoperatoriu, destul de frecvent apare steatoza simplă. Prevalența steatohepatitei este, de asemenea, ridicată, apărând la circa jumătate dintre recipienții cu transplant pentru BFGNA, în al doilea an după intervenția chirurgicală. Riscul de a se îmbolnăvi de ficat, după transplantul hepatic, depinde de timp și este strâns legat cu prezența SMet sau a componentelor sale. Istoricul natural al BFGNA este accelerat după TH, cu progresul fibrozei în 1-2 ani, ceea ce a depășit rata de dezvoltare a fibrozei din boala ficatului gras nelegată de transplantul de ficat.

Creșterea în greutate este comună după transplantul hepatic și 30%-70% dintre pacienți devin supraponderali sau obezi. În primul an după TH se produce cea mai rapidă creștere a greutateii. Obezitatea sarcopenică după transplant este provocată de consumul excesiv de alimente calorice și scăderea activității fizice. În plus, inversarea stării catabolice a cirozei și efectele sistemice ale regimurilor imunosupresive ar putea stimula apariția sau agravarea anomaliilor metabolice. După TH prevalența DZT2 variază între 10% și 30% și este asociată cu utilizarea de corticosteroizi și tacrolimus [168]. Dislipidemia apare la 40%-70% dintre pacienți, în special, la recipienții care administrează inhibitorii mTOR (mammalian target of rapamycin). HTA apare la 65% dintre pacienți și este, în mare parte, legată de utilizarea inhibitorilor de calcineurină. SMet apare la 40% - 50% dintre pacienți după TH, atât la pacienții cu BFGNA dezvoltată anterior transplantului, cât și la pacienții supuși TH pentru alte etiologii ale afecțiunilor hepatice cronice. Riscul de a dezvolta SMet crește cu 10% pentru fiecare creștere punctuală a IMC și este strâns legată cu regimul de imunosupresie folosit. Regimurile imunosupresorii utilizate frecvent (inhibitori de calcineurină și mTOR) au fost asociate cu o exacerbare a SMet preexistent, precum și a dezvoltării SMet *de novo*.

După transplantul hepatic, incidența bolii ficatului gras non alcoolic *de novo* a variat de la 18% până la 78%, steatohepatita non-alcoolică s-a dezvoltat în 38-57% dintre cazuri [178]. Dumortier J. și colaboratorii săi [179] raportează că, la recipienții urmăriți cu un protocol de biopsie (1, 5 și 10 ani post-transplant), incidența BFGNA *de novo* (definită ca steatoza > 5%, după mai mult de 6 luni după TH) a fost de 31%, SHNA doar de 3.8%, fibrozei perisinusoidale – de 29% și a fibrozei avansate/cirozei – de 2.25%. Incidența înaltă a fibrozei perisinusoidale, fără steatohepatită la persoanele cu transplant, poate fi explicată prin faptul că, în cazul imunosupresiei, nu este prezent un răspuns inflamator activ. În plus, 51% dintre recipienții cu SHNA *de novo* au prezentat nivelul normal al enzimelor hepatice ce denotă importanța biopsiei hepatice și a examenului imagistic în diagnosticarea cu precizie a BFGNA. Factorii asociați cu dezvoltarea

SHNA *de novo* includ: obezitatea apărută post transplant, diabetul post transplant, hiperlipidemia și HTA. În plus, administrarea tacrolimusului, de asemenea, a fost asociată cu apariția SHNA recurente și DZT2. Diagnosticul pretransplant de ciroză alcoolică a fost asociat cu un risc ridicat de dezvoltare a SHNA *de novo*. BFGNA recurentă este o patologie mai severă, cu un debut mai precoce decât boala ficatului gras *de novo*. Rata de progresie a fibrozei pare a fi mai mare la pacienții cu BFGNA recurentă, față de cea *de novo*, posibil, în legătură cu o expunere mai lungă la factorii de risc metabolici și o rezistență mai mare la insulină.

Utilizarea agenților imunosupresorii, în perioada post transplant, favorizează dezvoltarea RI, jucând un rol în reapariție/dezvoltare BFGNA. Steroizii stimulează RI și inhibitorii calcineurinei (ciclosporină și tacrolimusul) inhibă sinteza și secreția de insulină de către celulele beta-pancreatice. Ambele grupuri de preparate promovează HTA și hipercolesterolemia. În plus, utilizarea dozelor mari de steroizi, în perioada precoce post transplant, duce la creșterea în greutate și agravează intoleranța la glucoză. Menținerea controlului adecvat al greutateii, precum și tratarea dereglărilor de metabolism ale lipidelor și glucozei reprezintă momente cheie în urmărirea acestor pacienți. Persistența și dezvoltarea *de novo* a factorilor de risc pentru BFGNA, incluzând obezitatea, intoleranța la glucoza/DZT2, dislipidemia după transplant și utilizarea medicamentelor imunosupresorii, sugerează că RI poate juca un rol primordial în recurența/dezvoltarea bolii în etapa post transplant.

1.5 Concluziile capitolului unu

1. BFGNA este o boală complexă, în dezvoltarea cărei sunt implicați factori de mediu interdependenți și predispoziția genetică. Contribuția exactă a fiecărei componente genetice sau a mediului în apariția BFGNA variază din cauza heterogenității factorilor ce favorizează dezvoltarea patologiei. Studiarea diferitor fenotipuri ale bolii și interpretarea caracteristicilor subtipurilor bolii ficatului gras în dependență de factori asociați, metabolici și numărul acestora permite aplicarea abordării personalizate privind opțiunile diagnostice și de conduită terapeutică.
2. Evaluarea implicării factorilor asociați, metabolici și numărul acestora asupra gradului de severitate a steatozei hepatice și stabilirea factorilor de risc ce contribuie la dezvoltarea bolii ficatului gras severe va servi pentru elaborarea algoritmului de management al bolii ficatului gras.
3. Identificarea subtipurilor bolii ficatului gras cu risc înalt pentru fibroza hepatică avansată și a factorilor ce favorizează dezvoltarea fibrozei hepatice la pacienții cu BFGNA, permite diferențierea profilului clinico-evolutiv al pacienților cu destinderea celor cu evoluție progresivă privind patologia hepatică și celor cu evoluție blândă.

4. Stabilirea profilului de risc cardiovascular și a factorilor predictivi de creștere a riscurilor CV la pacienții cu BFG furnizează dovezi pentru ghidarea deciziilor privind politicile și programele de prevenire, control și promovare a sănătății.
5. Selectarea potrivită a donatorilor vii de ficat este foarte importantă pentru asigurarea securității donatorului și a succesului transplantului hepatic la recipient. Cercetarea influenței BFGNA asupra evoluției postoperatorii a donatorului viu de ficat ar da un imbold pentru extinderea criteriilor de donare.
6. Republica Moldova nu dispune de un sistem funcțional de supraveghere și monitorizare a BFGNA și a riscurilor CV în acest eșalon populațional. Elaborarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras non alcoolic la diferite etape de acordare a asistenței medicale reprezintă o necesitate stringentă a momentului actual.

2 MATERIALE ȘI METODE

2.1 Caracteristica generală a cercetării

Realizarea scopului cercetării propuse a fost efectuată pe direcțiile stipulate de obiectivele propuse prin mai multe etape conceptualizate în cadrul studiului. Obținerea dovezilor, care permit atingerea scopului propus în lucrare, a implicat desfășurarea studiului observațional transversal și unui studiului de cohortă (Figura 2.1.).

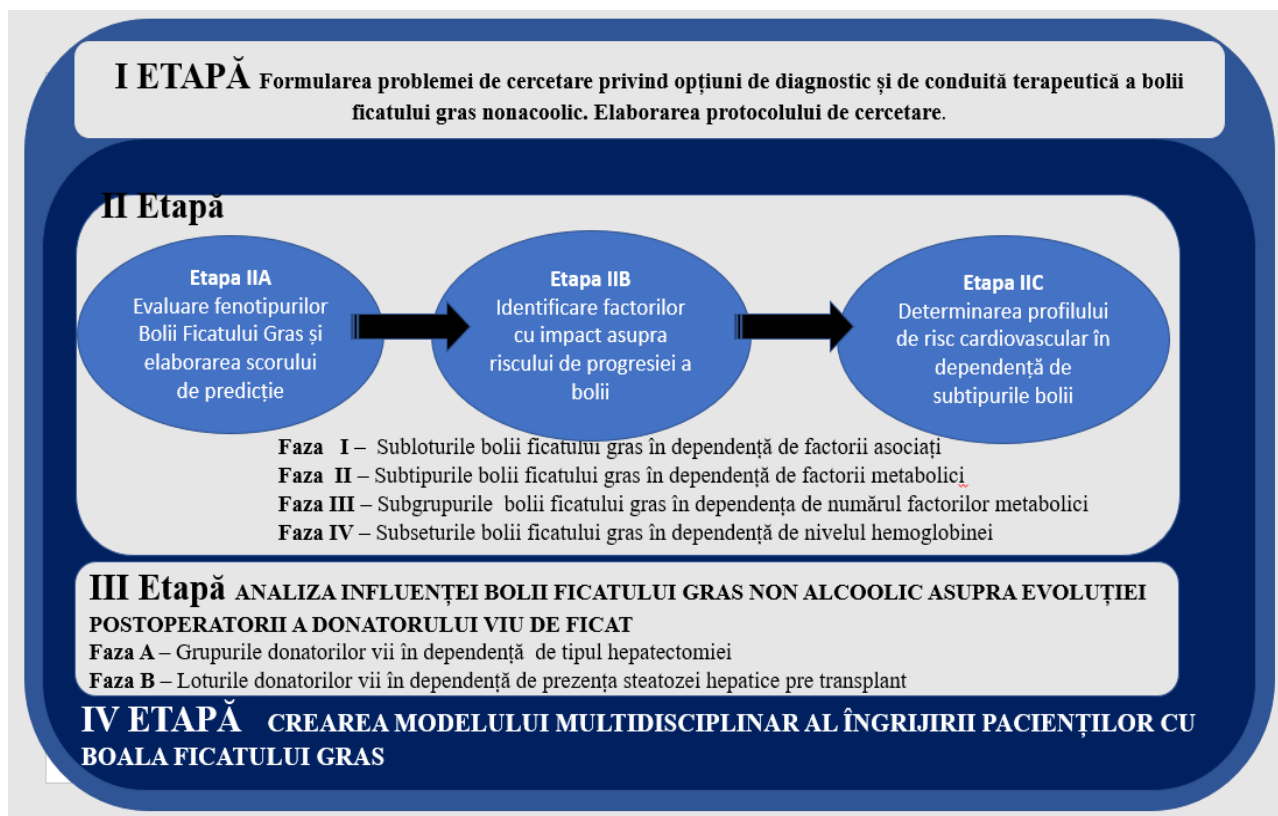


Figura 2.1. Etapele conceptuale de realizare a cercetării

Cercetarea are caracter interdisciplinar cu participare internațională și a implicat cinci clinici din Republica Moldova și o clinică din România: Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) "Nicolae Testemițanu" cu baza clinică Secția Hepatologie; Spitalului Clinic Republican; Departamentul de Boli ischemice ale cordului, Institutul Cardiologic; Secția de cardiologie, Spitalului Ministerului Sănătății; Catedra de Chirurgie nr, 2 USMF "Nicolae Testemițanu" cu baza clinică Secția de Chirurgie Biliopancreatică și transplant hepatic; Agenția Națională de transplant, Chișinău, Republica Moldova; Centrului de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România.

Prima etapă cercetării a identificat scopul și obiectivele studiului de analiza prin sinteză a surselor bibliografice și consultarea experților internaționali din domeniu (Prof Elisabetta Bugianesi, Torino Italia; Prof Stefano Balenttani, Elveția; Prof Vlad Ratziu, Paris, Franța), privind elaborarea protocolului de cercetare. Această etapă a inclus identificarea criteriilor de stratificare a pacienților cu steatoză hepatică, care a permis evaluarea caracteristicilor subtipurilor bolii, influenței asupra severității steatozei hepatice și prezenței fibrozei avansate. Alături de definirea subtipurilor bolii, a fost evaluat profilul de risc cardiovascular și factorii predictivi de creștere a riscurilor CV la pacienții cu boala ficatului gras. În plus, colaborarea internațională a permis studierea unui lot de donatori vii de ficat, privind influența steatozei hepatice non alcoolice asupra securității donatorului. Pentru fortificarea depistării și monitorizării BFGNA a apărut necesitatea elaborării modelului multidisciplinar de îngrijire a pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale.

În a doua etapă a cercetării a fost efectuat studiul analitic observațional, rezultatele căruia au și permis realizarea unor obiective din cercetare.

Studiul A – studiul analitic, observațional, caz-control, care a permis interpretarea caracteristicilor subtipurilor bolii ficatului gras în dependență de factorii asociați, metabolici și numărul acestora; stabilirea factorilor de risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras severe; estimarea acurateții scorurilor non invazive pentru diagnosticul BFG; crearea modelului de predicție pentru dezvoltarea bolii ficatului gras; identificarea factorilor de risc ce contribuie la dezvoltarea bolii ficatului gras severe; identificarea factorilor ce favorizează dezvoltarea fibrozei hepatice la pacienții cu boala ficatului gras și stabilirea profilului de risc cardiovascular, a factorilor predictivi de creșterea riscurilor CV la pacienții cu boala ficatului gras.

Metodologia studiului:

Subiecte de cercetare	Persoane supuse evaluării ecografice
Sursa de informare	Examenul ecografic efectuat de cercetător (Anexa 1)
Metoda de colectare	Vizita medicală cu completarea chestionarului prin interviu, examinarea obiectivă cu extragerea datelor din fișa medicală și de ambulator
Instrumentul de colectare	Chestionarul pacientului pentru studiul A (Anexa 2)
Volum	680 de pacienți cu semne de steatoza hepatică la examenul ecografic
Locul efectuării	Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, "Nicolae Testemițanu" cu baza clinică Secția Hepatologie; Spitalul Clinic Republican; Departamentul de Boli ischemice ale cordului, Institutul Cardiologic; Secția de cardiologie a Spitalului Ministerului Sănătății; Chișinău, Republica Moldova

Limitele studiului: examenul ecografic are o sensibilitate limitată privind steatoza hepatică minimală.

Designul studiului A

Criterii de includere:

Grupul de bază a inclus pacienți cu steatoza hepatică diagnosticată prin examenul ultrasonografic (N=680) și grupul de control – pacienții fără semne de steatoză la ultrasonografie, comparabile după vârsta cu cei ce aveau ficatul gras (N=96) (Figura 2.2).

Criterii de excludere:

- (1) patologia metabolică genetică a ficatului (boala Wilson, hemocromatoza, deficitul de alfa₁-antitripsina);
- (2) chirurgia cu bypass intestinal, enteropatia glutemică;
- (3) administrarea de medicamente cunoscute prin producerea steatozei hepatice (metotrexatul, tamoxifenul, amiodaronul, analogii nucleozidici);
- (4) istoricul de alte boli ce pot influența concentrația hemoglobinei serice, așa ca patologia cronică pulmonară, tumorile steroid producătoare și producătoare de eritropoietină, administrarea regulată de diuretice;
- (5) tumorile maligne și stadiile terminale ale patologiei organelor interne (insuficiența pulmonară, cardiacă [ficat de stază], renală);
- (6) evenimentele CV în antecedente (infarct miocardic, ictus) ;
- (7) lactația sau sarcina.

Prima fază a studiului stratifică pacienții în dependență de diferiți factori asociați: consumul de alcool, infecția cronică de etiologie virală tip B și C. Din acest motiv, grupul de bază a fost separat în trei subploturi. Sublotul A – pacienții cu BFGNA, criteriile de includere au fost bazate pe consumul de alcool < 20 ml/zi în absența altor cauze ale bolilor hepatice (serologia negativă pentru virus hepatic B, sau C) (n = 408), Sublotul B – pacienți care au asociat steatoza hepatică și consumul de alcool ≥ 20 ml/zi (n = 159) și Sublotul C (n = 113) – cu steatoză și prezența virusului hepatic tip B (HVB) sau virusului hepatic tip C (HVC), (HBV - n = 39, HCV – n = 74) (pacienții naivi care nu au fost supuși tratamentului antiviral în antecedente).

În a doua fază a studiului A, pacienții din grupul de bază au fost divizați în trei subtipuri în funcție de prezența diferitor factori metabolici (Figura 2.2.). Subtipul A – supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m²) (N= 486). Subtipul B – non obezi (pacienții slabi cu indicele masei ponderale normale - IMC < 25 kg/m²), care prezintă cel puțin două tulburări cu risc metabolic: CA ≥ 94/80 cm la bărbați și femei respectiv; tensiunea arterială ≥130/85 mmHg sau tratament

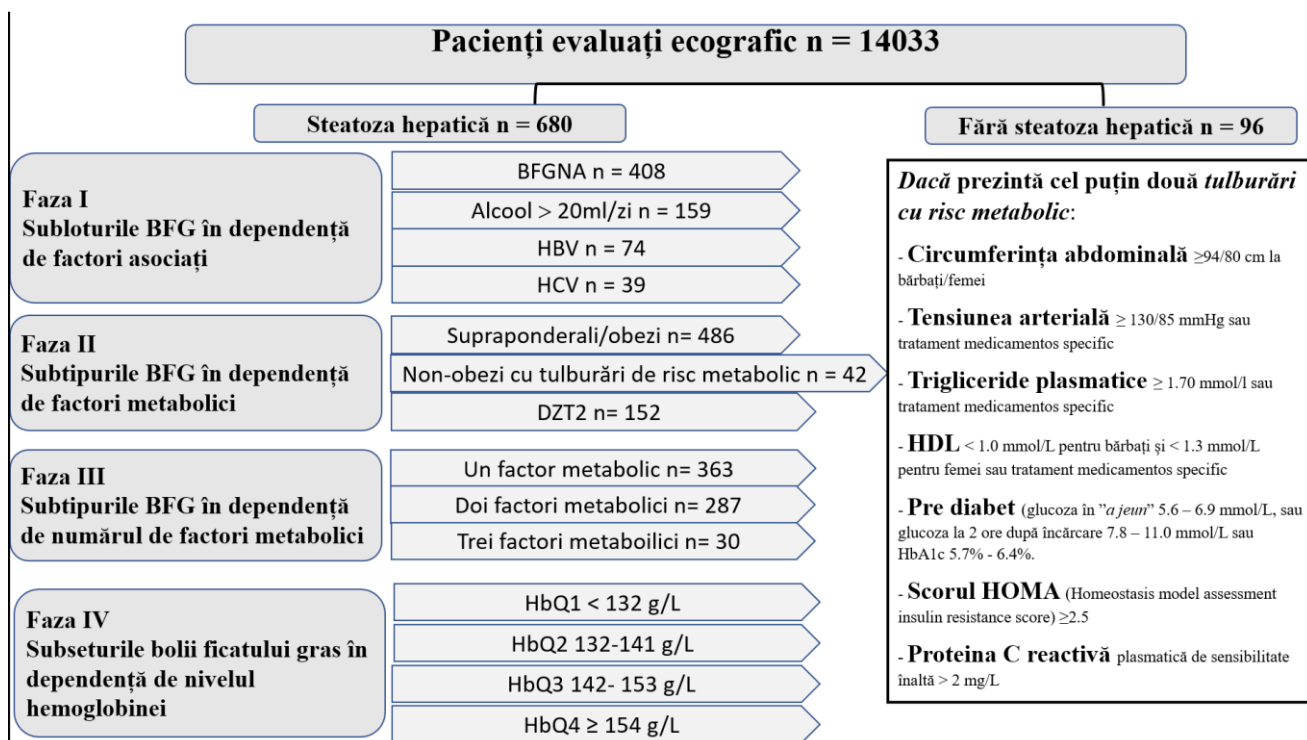


Figura 2.2. Designul studiului analitic observațional A

medicamentos specific; TG ≥1.70 mmol/l sau tratament medicamentos specific; HDL colesterol plasmatic < 1.0 mmol/L pentru bărbați și < 1.3 mmol/L pentru femeii sau tratament medicamentos specific; pre diabet (adică, nivelul glucozei în "a jeun" de la 5.6 până la 6.9 mmol/L, sau nivelul glucozei la 2 ore după încărcare de la 7.8 până la 11.0 mmol/L sau HbA1c de la 5.7% până la 6.4%; homeostasis model assessment (HOMA)-insulin resistance score ≥2.5; nivelul PCR plasmatic de sensibilitate înaltă > 2 mg/L (N= 42). Subgrupa C – DZT2 (nivelul glucozei în "a jeun" ≥ 7.0 mmol/L, sau la 2-ore după încărcare nivelul glucozei >11.0 mmol/L sau HbA1c ≥ 6.5%)) (N= 152). *Faza a treia a studiului A* împarte eşantionul în trei subgrupe: A – cu un factor metabolic, N=363; B – cu doi factori metabolici, N=283; C - cu trei și mai mulți factori metabolici, N=30. *În a patra fază a studiului*, patru subseturi au provenit după diferențierea în dependență de quartile nivelului hemoglobinei: subsetul A a inclus pacienți cu nivelul Hb <132g/L (Hb Q1), B – cu nivelul Hb între 132-141 g/l; subsetul C – a fost completat din pacienți cu nivelul Hb între 142-153g/l (HbQ3) și D - ≥ 154 g/L (Hb Q4), respectiv (Figura 2.2). Etapa II a cercetării a cuprins trei sub etape (Figura 2.3.), în care pentru toate fazele studiului A s-au efectuat: 1) interpretarea caracteristicilor subtipurilor bolii ficatului gras cu evaluarea implicării factorilor metabolici asupra gradului de severitate a steatozei hepatice și estimarea scorurilor non invazive de diagnostic BFG în dependență de subtip, în baza cărora a fost elaborat modelul de predicție cu testul original neinvasiv Indicele Bolii Ficatului Gras – IBFG (sub etapa IIA); 2) identificarea subtipurilor bolii

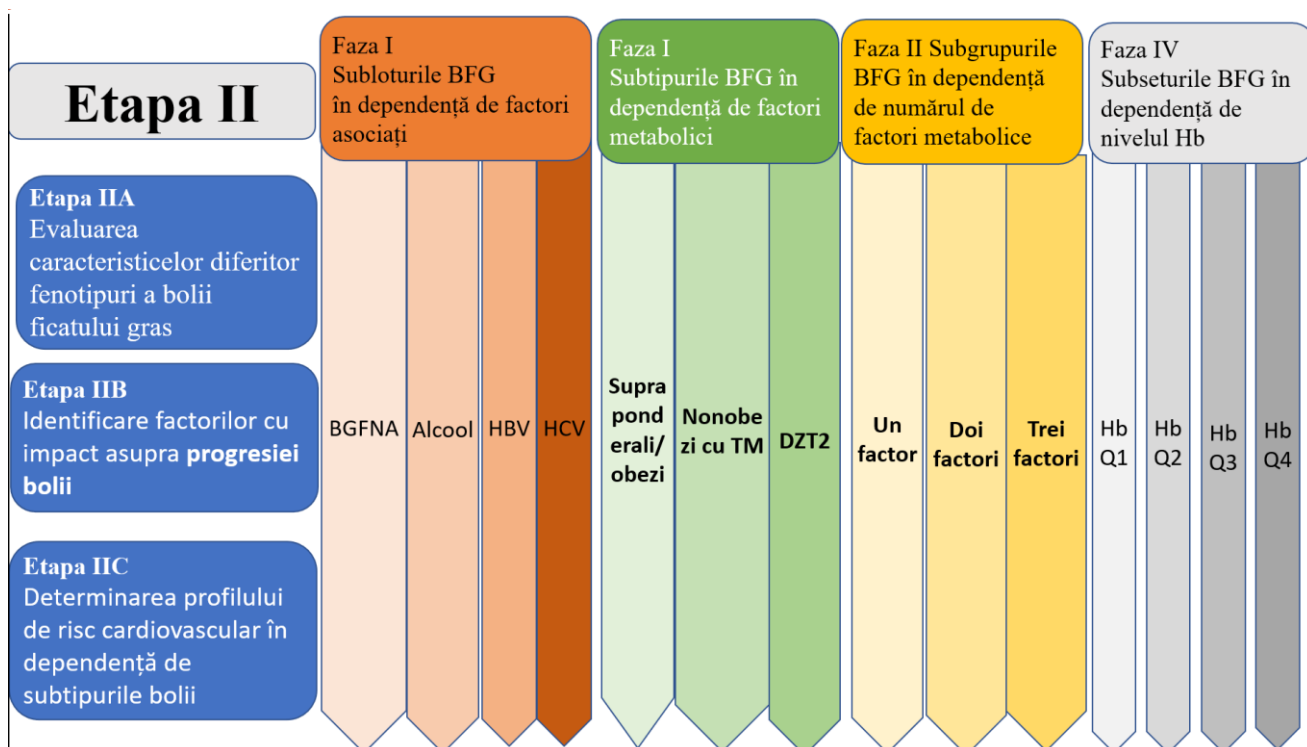


Figura 2.3. Fazele și etapele studiului A analitic observațional, ce reprezintă etapa a doua a cercetării.

Abrevieri: BFG, boala ficatului gras; Hb, hemoglobina; BFGNA, boala ficatului gras nonalcoolic; TM, tulburări cu risc metabolic; DZT2, diabet zaharat tip 2; HgQ1,2,3,4, patru quartile ale nivelului hemoglobinei

ficatului gras cu risc înalt pentru fibroza hepatică avansată; 3) evaluarea și compararea profilului de risc cardiovascular cu analiza diferitor modele de asistare a riscului privind PCV (Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA} și Risc_{SCORE}). Noi am aplicat la toate grupele studiate aceleași criterii de excludere pentru a minimaliza părtinirea.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (Aprobarea 33, Nr 44 din 12.05.2016). De la toți subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământ informațional (Anexa 3).

Volumul eșantionului

Formula utilizată pentru calcularea dimensiunii eșantionului pentru studiul observațional a lui Mureșan P. este:

$$n = t^2 \times p \times (1-p) \times N / t^2 \times p \times (1-p) + \Delta^2 \times N$$

unde:

n = volumul eșantionului reprezentativ

t = valoarea teoretică a probabilității acceptate (pentru un nivel al încrederii de 95% este egală 1,96)

p= procentul în care populația deține caracteristica de eșantionare

Δ = eroarea limită de reprezentativitate admisă (se estima ca 0.05)

Numărul populației adulte în Republica Moldova este de 2914633 [272]. Nu dispunem de date privind prevalența steatozei hepatice non alcoolice în Republica Moldova. Folosind datele prevalenței acestei patologii în țările Europene (datele recente din România sugerează o prevalență de 20%, datele din Federația Rusă susțin prevalența de 27%, Italia – 25%), calculăm prevalența teoretică medie a steatozei hepatice non alcoolice în Republica Moldova, care va fi de 24%. Eroarea maxima admisa e de 5% și nivelul încrederii de 95%.

Calcululele sunt următoare: $n = 1.96^2 \times 0,24 \times (1-0.24) \times 2914633 / 1.96^2 \times 0.24 \times (1-0.24) + 0.05^2 \times 2914633 = 280.253$ - rezultă 280 de pacienți mărimea eșantionului.

A treia etapă a cercetării a realizat studiul de cohortă a donatorilor vii de ficat.

Studiul B analitic, longitudinal, observațional, de cohortă, retrospectiv în perioada 2000-2014 și prospectiv în anii 2015-2020, privind urmărirea evoluției postoperatorii a donatorilor vii în dependență de tipul hepatectomiei și prezența steatozei hepatice non alcoolice pre transplant, care a permis interpretarea caracteristicilor donatorilor vii (demografice, de tipul hepatectomiei, datelor intraoperatorii, evoluției postoperatorii și complicațiilor postoperatorii).

Metodologia studiului:

Subiecte de cercetare	Persoane supuse hepatectomiei reglate pentru donare de ficat
Sursa de informare	Fișele pacienților, sistemul informațional al clinicilor, registre din blocul operator al clinicilor de transplant hepatic
Metoda de colectare	În perioada retrospectivă informația a fost colectată din fișe; în perioada prospectivă s-a efectuat vizita medicală cu completarea chestionarului prin interviu, examinarea obiectivă și extragerea datelor din fișa medicală
Instrumentul de colectare	Chestionarul pacientului pentru studiul B (Anexa 4)
Volum	157 donatori vii de ficat
Locul efectuării	Centrul de Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România și Centrul de Transplant Hepatic, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova

Designul studiului B

Criterii de includere:

1. Vârsta mai mică de 60 ani;
2. Prezența compatibilității pe grupe sangvine ABO între donator și recipient;
3. Absența intervenției chirurgicale abdominale majore (cu excepția colecistectomiei),
4. Abținerea de la fumat și întreruperea contraceptivelor timp de 6 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală;

5. Raportul masei grefei asupra masei recipientului $> 0,8\%$ și volumul hepatic rezidual (VHR) $\geq 30\%$ din volumul hepatic total (VHT) [244];
6. Donatorii vii de ficat care au fost supuși hepatectomiei pentru donare de ficat și au avut cel puțin 12 luni de evoluție postoperatorie.

Criterii de excludere:

1. Vârsta mai mare de 60 ani;
2. Diabet zaharat,
3. Obezitate (IMC $> 30\text{kg/m}^2$);
4. Prezența anti HBcor;
5. Steatoza hepatică mai mare de 35%.

În general vârsta maximal acceptată este de 60 ani. Supraponderalitatea, prezența hipertensiunii arteriale și folosirea contraceptivelor orale nu sunt considerate contraindicații absolute în ambele centre. Prezența diabetului zaharat și anticorpilor anti HBcor reprezintă contraindicații relative. Steatoza hepatică maximal acceptată este de 35%. Ambele centre acceptă donare de către donatori, care nu sunt rude pentru recipient (luând în considerație legislația locală). Donatorii și familiile acestora au fost informate cu privire la posibilele riscuri ale hepatectomiei pentru donare de ficat.

Eșantionul studiat, cuprindea donatorii vii de ficat stratificați în baza tipului de hepatectomie și a prezenței steatozei hepatice nonalcoolice pretransplant. În prima fază a studiului toți donatorii vii au fost caracterizați în dependență de datele demografice, relația cu recipientul, tipul intervenției chirurgicale, clinice, antropometrice, datele intraoperatorii și complicațiile postoperatorii. Toți donatorii au fost divizați conform tipului hepatectomiei suportate – hepatectomia reglată dreapta și hepatectomia reglată pe stânga. Grupul donatorilor care au suportat hepatectomia dreapta au constituit 112 pacienți și cei cu hepatectomia reglată pe stânga – 45 de pacienți. În a doua fază a studiului pacienții s-au stratificat în dependență de gradul steatozei: Sublotul A – steatoza 0%, Sublotul B – steatoza 1–10% și Sublotul C- steatoza $>10\%$. În final, au fost incluse 50 DV cu steatoza hepatică (SH) (31 – steatoză 1-10%; 19 – steatoză $>10\%$) și 62 de DV fără SH, determinate prin biopsie intraoperatorie. (Figura 2.4.).

Ulterior, subploturile s-au comparat, unul din obiectivele studiului fiind compararea siguranței DV, inclusiv rezultatelor de laborator postoperatorii (valori maxime a ASAT, ALAT, bilirubinei totale, INR) și morbidității postoperatorii.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (Aprobarea 33, Nr 44 din 12.05.2016). Donarea a fost

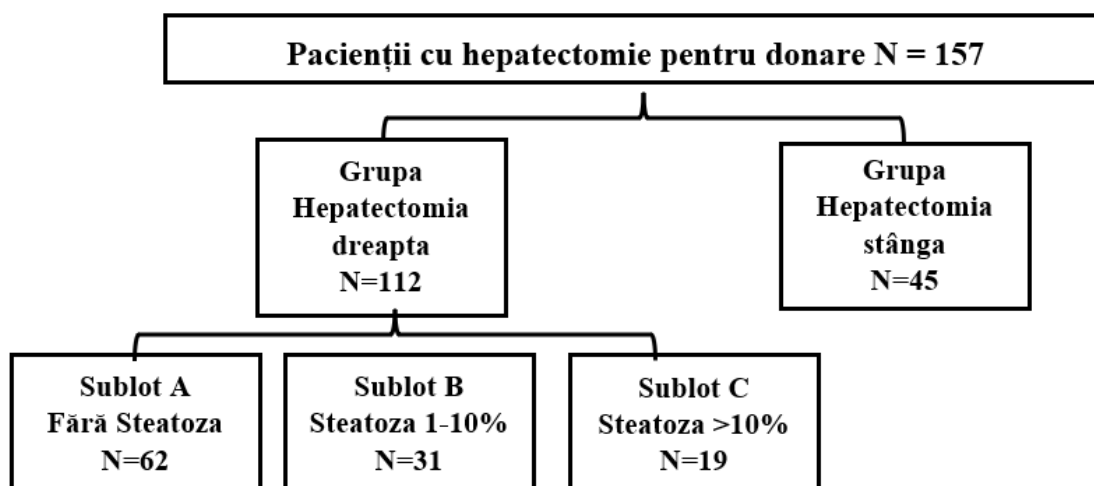


Figura 2.4. Designul studiului analitic, observațional B.

voluntară și altruistă. De la toți subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământ informațional (Anexa 3).

Volumul eșantionului

Formula utilizată pentru calcularea dimensiunii eșantionului în studiul longitudinal, observațional, retrospectiv în perioada 2000 -2014 și prospectiv în anii 2015-2020, caz control, privind urmărirea evoluției postoperatorii a donatorilor vii în dependență de prezența steatozei hepatice non alcoolice pre transplant este:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = proporția pacienților ce suportă complicații postoperatorii după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat, care nu prezintă semne de steatoză hepatică. Conform datelor bibliografice [Siriwardana RC, Chan SC, Chok KS, Lo CM, Fan ST. Effects of donor steatosis on liver biochemistry and significance of body mass index in predicting steatosis. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(9):619-624. Doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00491.x.] această valoare constituie 17.0% ($P_0=0.17$).

P_1 = proporția pacienților ce au complicații postoperatorii după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat, care prezintă semne de steatoză hepatică. Conform datelor bibliografice [Siriwardana RC, Chan SC, Chok KS, Lo CM, Fan ST. Effects of donor steatosis on liver biochemistry and significance of body mass index in predicting steatosis. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(9):619-624. Doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00491.x.] această valoare constituie 38.0% ($P_1=0.38$).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.17 + 0.38/2 = 0.55/2 = 0.275$$

Z_α – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_\alpha = 1.96$;

Z_β – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației bilaterale este de 80.0%, atunci coeficientul $Z_\beta = 0.84$;

f = proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite $q = 1/(1-f)$, $f=10.0\%$ (0.1).

Introducând datele în formula dată am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+0.84)^2 \times 0.275 \times 0.725}{(0.17-0.38)^2} = 135$$

Deci, 135 de pacienți alcătuiesc mărimea eșantionului. În cercetarea actuală vor fi create trei subloturi în funcție de gradul steatozei preoperator, care vor fi supravegheate postoperator privind complicațiile și evoluția postoperatorie.

A **patra etapă a cercetării** a cuprins crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” în vederea screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară și a conceptualizat modelul multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale. Astfel, elaborarea Modelului de îngrijire a bolii ficatului gras în vederea fortificării managementului multidisciplinar a acestei patologii a fost efectuată în baza rezultatelor obținute la etapele precedente. Așadar, cercetarea a inclus studii, rezultatele cărora în ansamblu au stat la baza realizării scopului prestabilit.

În concluzie, cercetarea a cuprins patru etape:

1. La prima etapă au fost identificate scopul, obiectivele și elaborat protocolul cercetării.
2. În a doua etapă s-a efectuat studiul analitic observațional caz-control. Etapa a cuprins patru faze: faza I a împărțit pacienții din grupul de bază în subloturi în dependență de factorii asociați steatozei hepatice: Sublot A – pacienții cu BFGNA (consumul de alcool mai mic de 20 ml/zi și absența altor cauze ale bolii hepatice (serologia negativă pentru virusii hepatic B, D, sau C), Sublotul B – pacienți care au asociat steatoza hepatică și consumul de alcool ≥ 20 ml/zi și Sublotul C – cu steatoza și prezența virusului hepatic tip B sau tip C; faza II a divizat pacienții în dependență de factorii metabolici în trei subgrupuri (subgrupul A - supraponderali și obezi, subgrupul B - slabi cu cel puțin două tulburări cu risc metabolic și subgrupul C - diabet zaharat tip2); faza III a stratificat pacienții în dependență de numărul

factorilor metabolici prezenți la același pacient (unu, doi, trei și mai multe); în a patra fază a etapei a II a cercetării patru subseturi au provenit după diferențierea pacienților din grupul de bază în dependență de quartile nivelului hemoglobinei: subsetul – A, pacienți cu nivelul Hb <132g/L, B – Hb 132-141 g/l; C - Hb - 142-153g/l și D - ≥ 154 g/L. În toate fazele studiului A s-a efectuat interpretarea caracteristicilor subtipurilor bolii ficatului gras cu estimarea scorurilor non invazive de diagnostic BFG în dependență de subtip, în baza cărora a fost elaborat modelul de predicție cu testul original neinvaziv Indicele Bolii Ficatului Gras – IBFG (sub etapa IIA); identificarea subtipurilor bolii ficatului gras cu risc înalt pentru fibroza hepatică avansată a cuprins sub etapa IIB; evaluarea și compararea profilului de risc cardiovascular cu analiza diferitelor modele de asistare a riscului privind PCV (RISC_{FRS}, RISC_{ACC/AHA} și RISC_{SCORE}) au fost realizate în sub etapa IIC.

3. Etapa a treia a studiului a fost consacrată evaluării donatorilor vii de ficat, fiind divizată în două faze: faza A - a stratificat donatorii vii în dependență de tipul hepatectomiei, precum faza B a studiat evoluția postoperatorie a donatorilor vii de ficat, care au suportat hepatectomia reglată dreapta, în dependență de prezența steatozei hepatice non alcoolice pre transplant.
4. Etapa a patra a cercetării a fost destinată conceptualizării modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale și a inclus crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” în vederea screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară și, propriu-zis, elaborarea modelului multidisciplinar al îngrijirii pacienților cu boala ficatului gras.

2.2 Metodele de cercetare

Studiul A. Din luna mai 2016 până în septembrie 2022, în studiul au fost incluși 680 de pacienți consecutivi (403 bărbați și 277 femei) cu semne de steatoză hepatică la examenul ecografic. Grupul de control a constituit 96 de pacienți fără semne de steatoză hepatică, comparabile după vârstă cu grupul de bază (37 bărbați și 59 femei).

Toți pacienții au fost evaluați clinic și antropometric complet, cu examinarea ultrasonografică de rutină. La momentul includerii au fost înregistrate următoarele date: demografice (gen, vârsta, fumatul), antropometrice (IMC, CA), clinice (tensiunea arterială sistolică și diastolică) și datele biochimice (testele funcționale hepatice, analiza generală a sângelui, lipidograma). Subiecții au fost intervievați privind istoricul de hipertensiune, DZT2, dislipidemie, precum și consumul de alcool și fumatul. Statutul privind fumatul a fost împărțit

drept: a) nefumător, b) ex-fumător, c) fumător [180]. Consumul de alcool a fost evaluat cu ajutorul Chestionarului privind consumul de alcool "Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Questionare" (Anexa 5) [270] și Chestionarul alimentar EPIC privind paternul de consumul de alcool în trecut (Anexa 6) [269]. O unitate de alcool a fost definită ca 50 ml de vodca sau coniac, 150 ml de vin sec, 350 ml de bere. Consum excesiv de alcool să definește ca utilizarea a mai mult de 5 unități de alcool la ocazie sau mai mult de 15 unități pe săptămână la bărbați și mai mult de 4 unități de alcool la ocazie sau mai mult de 8 - pe săptămână pentru femei. Consumul moderat de alcool se definește prin consumul până la o unitate de alcool pe zi pentru femei și până la 2 unități de alcool pe zi pentru bărbați [271].

Istoricul familial privind DZT2 (rudele de gradul I și II) și PCV (rudele de gradul I: bărbații mai tineri de 55 ani, femeile mai tinere de 60 ani) la fel a fost înregistrat, s-au colectat datele privind tratamentul farmacologic curent (agenți hipolipimianți, medicamente antihipertensive, hipoglicemizante orale). Prezența hipertensiunii a fost raportată în cazul existenței diagnosticului documentat sau definită ca tensiunea arterială sistolică (TAsist) >140 mm Hg sau TA diastolică (TAdiast) > 90 mmHg sau folosirea preparatelor antihipertensive; administrarea medicației antihipertensive pentru indicații non hipertensive au fost menționate. DZT2 a fost relatat, folosind diagnosticul documentat din actele medicale s-au definit drept nivel al glicemiei plasmaticice în "a jeun" ≥ 7 mmol/L sau existența faptului utilizării medicamentelor antidiabetice.

Masa corporală a fost măsurată în haine ușoare și fără încălțăminte cu aproximație de jumătate de kilogram. Talia și CA - cu aproximație de jumătate de centimetru. CA s-a măsurat la punctul de mijloc între marginea inferioară a arcadei costale și creasta iliacă. National Institute of Health definește IMC că masa ponderală în kilograme împărțită la pătratul taliei în metri și este considerat ca obezitate ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), supraponderalitatea ($25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC \leq 29.9 \text{ kg/m}^2$) și norma ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) [182]. Bărbații și femeile cu CA cel puțin de 94 și 80 cm respectiv au fost considerați cu obezitatea centrală. Tensiunea arterială a fost apreciată folosind sfigmomanometrul standard după pauza în poziția așezată cel puțin 10 minute. Măsurarea tensiunii arteriale a fost efectuată în acord cu Ghidul Societății Europene al Hipertensiunii [183]. Trei măsurări ale tensiunii arteriale au fost efectuate la intervalul de un minut și din a doua și al treia măsurare a tensiunii sistolice și diastolice a fost calculată media, care s-a folosit pentru analiză.

Toți parametrii de laborator au fost obținuți după un post de mai mult de 8 ore, simultan cu evaluarea imagistică privind steatoza hepatică. Evaluările de laborator au inclus măsurarea glucozei serice în "a jeun", TG serice, HDL-C, ALAT și ASAT. Prin metode enzimatic colorimetrice, folosind analizor automat Konelab30i cu reagenți Diagnosticul Rt (Ungaria) și Terma Electron Co. (Finlanda) (pentru HDL-C) s-a măsurat glucoza serică, TG, ALAT, ASAT și

HDL-C. Testele Enzyme-linked Immunosorbent Assay de a treia generație de la Sonofi-Pasteur au evaluat markerii virali AgHBs și anti – HCV. Toți subiecții au fost supuși investigațiilor complete de laborator privind hepatitele virale (markerii virali pentru hepatita B și C).

Cinci componente a SMet s-au evaluat la toți pacienții. Cei care sufereau de obezitate centrală plus altele două sau mai multe criterii [nivelul trigliceridelor >1.7 mmol/L sau administrarea curentă al fibraților; nivelul HDL-colesterolului <1.0 mmol/L la bărbați și <1.3 mmol/L la femei, sau folosirea tratamentului pentru această anomalie lipidică; tensiunea arterială $\geq 130/85$ mmHg sau existența tratamentului farmacologic antihipertensiv; glucoza "în a jeun" ≥ 5.6 mmol/l sau tratamentul hipoglicemiant] a fost etichetați cu SMet [181].

Examenul ultrasonografic

Un hepatolog calificat a efectuat ultrasonografia abdominală cu transductorul convex de 3.5 - 5 MHz și scannerul în modul B de rezoluție înaltă (General Electric, Logic P6, GE Co., Ltd., Yorba Linda, SUA). Pentru fiecare pacient a fost completat formularul examinării ultrasonografice (Anexa 1). Setările Gainul-ui total, Gainul-ui inițial, Time Gain Compensation au fost ținute într-un interval îngust. Atunci când s-a evaluat ficatul gras și fibroza hepatică, setarea the time gain compensation nu a fost ajustată. Durata medie a fiecărei examinări a fost de 10-15 minute, care a inclus examinarea specifică a ficatului, vezicii biliare, splinei, pancreasului și rinichilor. În timpul examinării ficatului s-a înregistrat o sonogramă sagitală, care arăta marginea ficatului. În scanarea subcostală dreapta și scanarea transversală, s-au înregistrat 6 sonograme care conțin vena hepatică dreaptă, ram drept a venei porta, vena hepatică medie și stângă, porțiunea transversală și ombilicală a venei porta. Apoi, au fost înregistrate 4 sonograme intercostale dreapta, care arătau lobul drept al ficatului conținând vena hepatică medie, ram segmentar drept anterior superior și anterior inferior al venei porta, vena hepatică dreaptă și ram segmental drept posterior superior și posterior inferior al venei porta. Pe linia medioaxilară, am înregistrat o altă sonogramă intercostală dreapta, în care lobul drept al ficatului și rinichiul drept au fost aranjați unul lângă altul. Pe baza acestor imagini, au fost testați patru parametri: (1) ecotextura difuz hiperecogenă ("ficat strălucit"); (2) creșterea ecotexturii hepatice în comparație cu rinichii (contrast hepatorenal); (3) estomparea desenului vascular, sărăcirea focală a ecogenității (focal sparing) și vizualizarea dificilă a peretelui vezicii biliare; (4) atenuarea posterioară a fasciculului de ultrasunete [185].

Contrastul hepatorenal (fotografii A, B, C, Figura 2.5.) este definit ca un contrast ultrasonografic evident între parenchimul hepatic și cortexul renal drept, care este vizualizat în

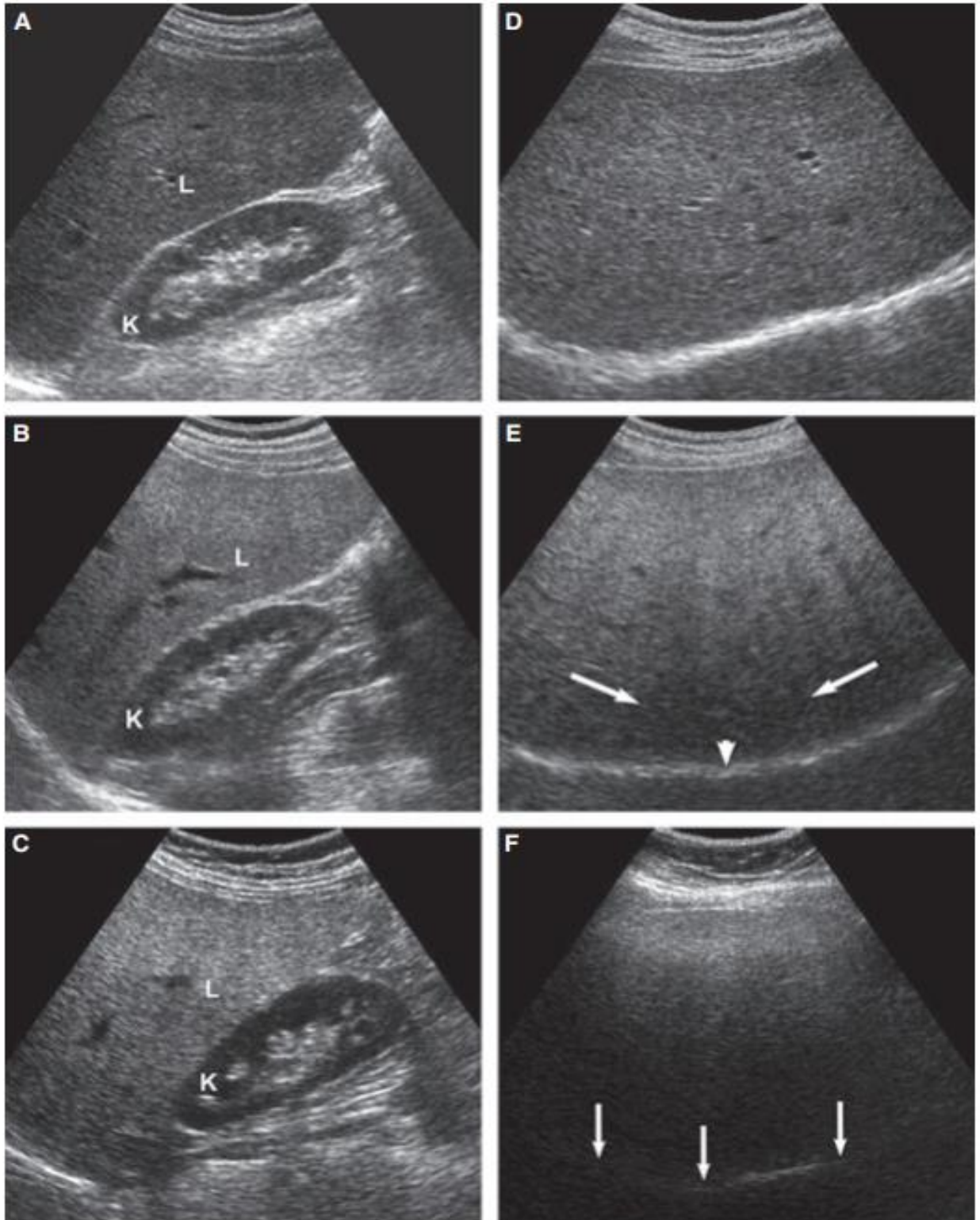


Figura 2.5. Caracteristici ecografice a steatozei hepatice.

Contrast hepatorenal, atenuarea posterioară fascicului ultrasonor și criteriile de vizualizare a diafragmei. Panoul A. Contrastul hepatorenal este absent-minim (0 puncte). Panoul B. Contrastul hepatorenal este ușor-moderat (2 puncte). Panoul C. Contrastul hepatorenal este sever (3 puncte). Panou D. Atenuarea posterioară a fascicului ultrasonor este absentă (0 puncte). Panou E. Atenuarea posterioară a fascicului ultrasonor (săgeți) prezentă (1 punct) cu diafragmă (săgeata scurtă) încă vizibilă (0 puncte). Panoul F. Vizualizare redusă a diafragmei (săgeți) (1 punct) din cauza atenuării marcate a fascicului posterior (1 punct)

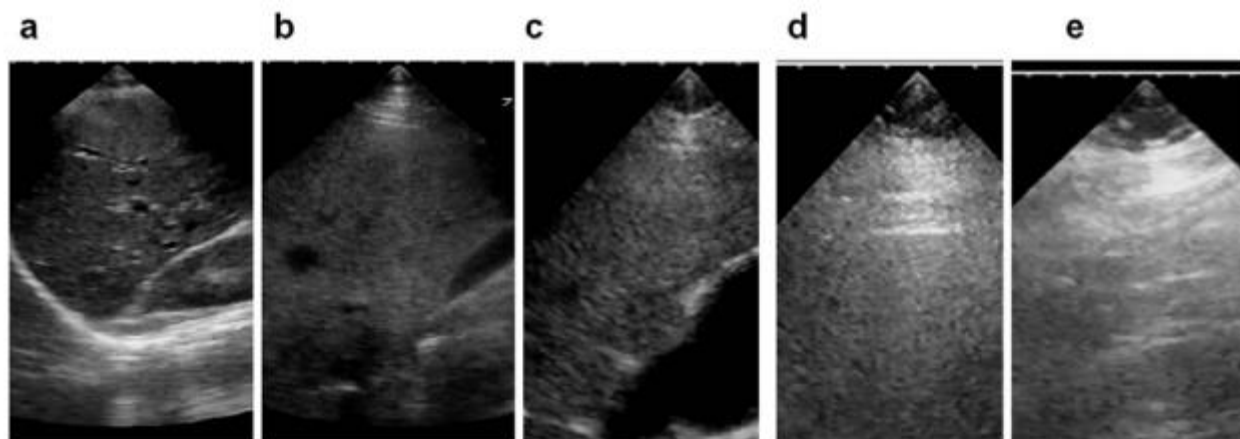


Figura 2.6. Luminozitatea parenchimului hepatic

a) Normal; b) Intermediar; c) Moderat; d) și e) Sever

spațiul intercostal drept în linia medioaxilară. Prezența unei echogenități similare a ficatului și a cortexului rinichiului drept este indicator al parenchimului hepatic normal. Acesta nu este un criteriu perfect, deoarece presupune o ecogenitate normală a cortexului renal drept. Dacă nu există nici un semn de contrast hepatorenal „Luminozitatea parenchimului hepatic” să marcheze ca „absentă”. În cazurile în care există contrast hepatorenal, se evaluează gradul de luminozitate a parenchimului (așa cum se indică mai jos).

Luminozitatea parenchimului hepatic: la examenul ecografic țesutul hepatic hiperecogen cu ecouri fine expuse dens caracterizează steatoza hepatică. „Ficatul strălucitor” este definit ca prezența ecourilor hiperecogene anormal de intense, care provin din parenchimul hepatic. Luminozitatea parenchimului hepatic a fost codificată ca luminozitate normală, intermediară, moderată și severă bazată pe intensitate (Figura 2.6.). Scorul a fost definit cu unul, în cazul în care fie contrastul hepatorenal, fie “ficatul strălucitor” a fost pozitiv. Prezența contrastul hepatorenal moderat și a hiperecogenității hepatice a fost apreciată cu două puncte. În plus, în cazul contrastul hepatorenal sever – a fost clasificat cu 3 puncte, Figura 2.5. Modificările privind steatoza neregulată sau focală au fost tratate după cum urmează: în cazul leziunilor cu ecogenitate înaltă $\geq 10\%$ și prezența contrastului hepatorenal am clasificat scorul 2 sau 3 în dependența de intensitatea hiperecogenității; când leziunile hiperecogene au fost $\geq 10\%$, dar contrastul hepatorenal nu a putut fi evaluat sau a fost absent, scorul a fost clasificat ca 2 (în acest caz atenuarea posterioară și estomparea desenului vascular a fost evaluată pe baza leziunilor hiperecogene); când leziunile hiperecogene a fost $< 10\%$, scorul total a fost apreciat cu 2 puncte și nu am evaluat atenuarea posterioară și estomparea desenului vascular.

Atenuarea posterioară a fasciculului de ultrasunete (fotografiile D,E,F, Figura 2.7.) reprezintă reducerea capacității fasciculului de ultrasunete de a pătrunde în țesutul hepatic,

provocând întunecarea zonelor posterioare și ștergerea desenului diafragmei. Prezența atenuării posterioare a fasciculului de ultrasunete este bazată pe faptul că diafragma este neclară, gri (în loc de alb strălucitor) sau nu poate fi distinsă de parenchimul hepatic din apropiere. Evaluarea atenuării fasciculului profund se va baza pe vizualizarea și claritatea diafragmei. Atenuarea posterioară a fasciculului de ultrasunete este prezentă dacă: 1) Diafragma nu este deloc vizibilă, dar ar trebui să fie acolo sau 2) diafragma este slab definită (neclară) și mai puțin strălucitoare. Prezența unei linii strălucitoare indică absența atenuării posterioare a fasciculului de ultrasunete. Pătrunderea ecoului în porțiunea profundă a ficatului a fost clasificat pe o scară de trei grade. Am clasificat scorul ca 2 în cazul când atenuarea posterioară provoca dificultăți în vizualizarea diafragmei și rezultă lipsa vizualizării diafragmei.

Pereții luminoși ai vaselor (fotografiile A,C,E, Figura 2.7.): prezența unor pereți luminoși a venei portă, venelor hepatice, altor vase intrahepatice de dimensiuni mici. Ștergerea (estomparea) desenului vascular să atestă când se văd doar vasele intrahepatice groase (adică, porta sau vena hepatică), ori vasele nu pot fi identificate sau în primele minute ale examinării cu ultrasunete peretele vasului nu se identifică, dar mai târziu în examinare se pot vedea (fotografia B,D, figura 2.7.). Diagnosticul „estompării desenului vascular” s-a bazat pe vizualizarea afectată a pereților vasculari intrahepatice și îngustarea lumenului acestora.

Definirea peretelui vezicii biliare (fotografiile C, F, Figura 2.7.) atestă gradul de vizualizare a pereților vezicii biliare. Vizualizarea afectată are loc în prezența infiltrației grase în zonele din jurul vezicii biliare. Am folosit patru categorii de vizibilitate a pereților vezicii biliare: pereții clar vizibili, intermediar vizibili, șterși și (dacă nu sunt vizualizate) absenți. În timpul examenului ecografic, pentru analiza pereților folosim componenta centrală (augmentată) a imaginii, care este perpendiculară cu fasciculul/transductorul.

Când scorul pentru contrastul hepatorenal și ficatul „strălucit” era ≥ 1 , punctajele altor parametri se adunau. În cazul punctajului egal cu 0, privind contrastul hepatorenal și hiperecogenitatea hepatică, scorul total se considera egal cu 0 (Figura 2.7.). Scorul ecografic de steatoză hepatică variază de la 2 la 6. „*Conditio sine qua non*” pentru diagnosticul steatozei este contrastul hepatorenal, clasificat ca ușor/moderat (2 puncte) și sever (3 puncte). Criteriile suplimentare includ prezența (un punct la fiecare) sau absența (0 puncte la fiecare) de atenuare posterioară a fasciculului de ultrasunete, estomparea desenului vascular, vizualizarea dificilă a peretelui vezicii biliare, vizualizarea dificilă a diafragmei și prezența zonelor de sărăcire focală a ecourilor. Zonele de sărăcire focală a ecourilor (focal fat sparing) a fost considerat a fi prezent atunci când zona hipocogenă geografică a fost observată lângă peretele vezicii biliare, vena porta

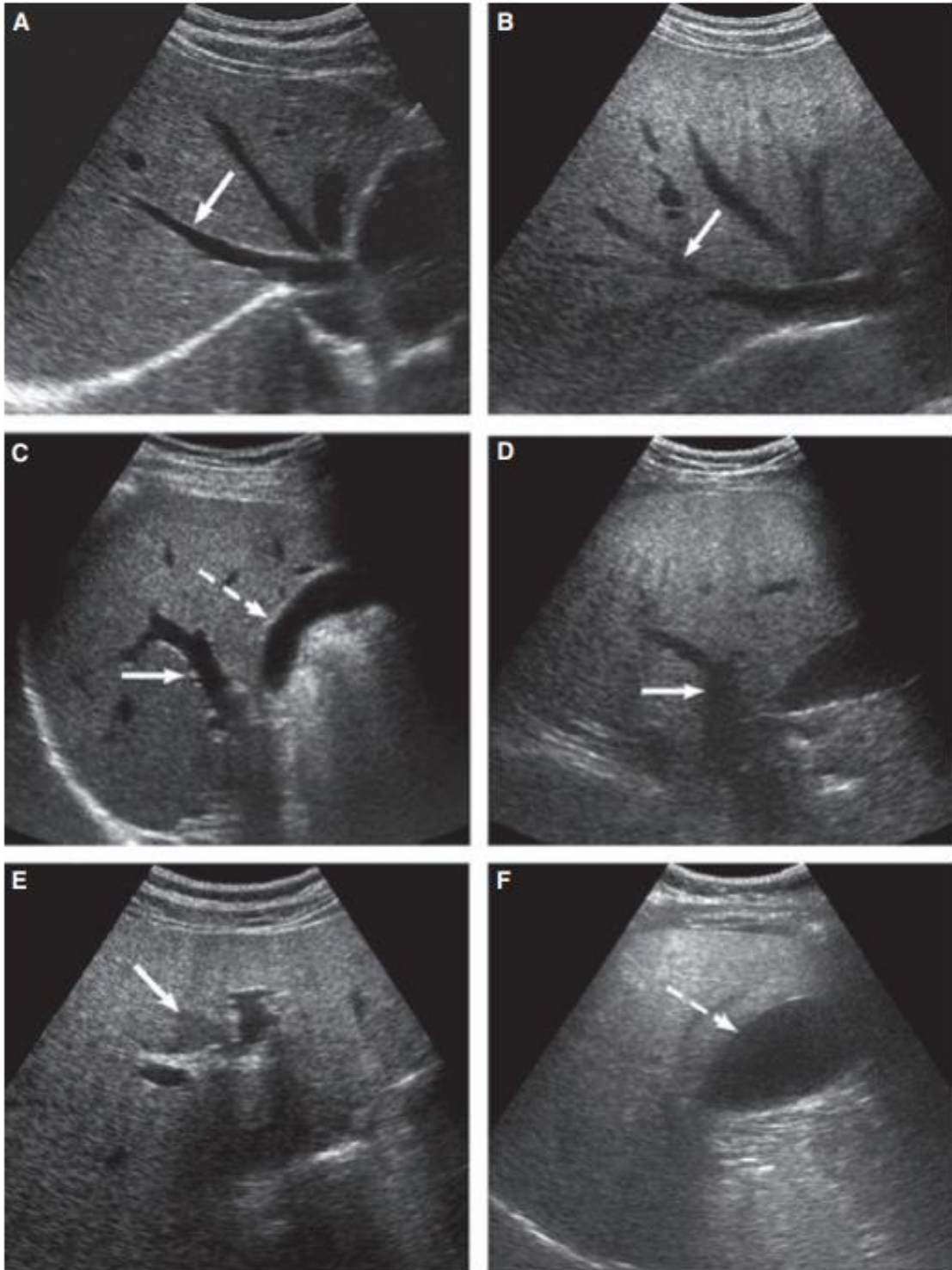


Figura 2.7. Caracteristicile ecografice a steatozei hepatice.

ștergerea (estomparea) desenului vascular, sărăcirea focală a ecogenității (focal sparing) și vizualizarea dificilă a peretelui vezicii biliare. Panou A. Vizualizare normală a conturilor și lumenului venelor hepatice (săgeată) (scor 0). Panoul B. Vizualizare modificată a conturilor și lumenului venelor hepatice (săgeată) (scor 1). Panoul C. Vizualizarea normală a pereților ramurilor venei porta (săgeată) (scor 0). Săgeata punctată evidențiază aspectul normal al peretelui vezicii biliare (scor 0). Panoul D. Vizualizare modificată a pereților ramurilor venei porta (săgeată) (scor 1). Panoul E. Zona de sărăcirea focală (săgeată) (scor 1). Panou F. Vizualizare modificată a peretelui vezicii biliare (săgeată punctată) (scor 1). Comparați această constatare cu aspectul normal (săgeata punctată din panoul C).

sau ligamentul falciform. Steatoza hepatică ultrasonografic este diagnosticată cu punctajul minim de 2. Semiotica ultrasonografică a steatozei hepatice este ilustrată în figurile 2.5., 2.6., 2.7.

Conform severității steatozei hepatice la examenul ecografic, pacienții au fost în continuare clasificați cu steatoză hepatică ușoară, moderată sau severă, folosind algoritmul expus în Anexa 7. În plus, gradul steatozei la ultrasonografie a fost evaluat calitativ analizând gradul atenuării posterioare a fasciculului de ultrasunete și ștergerea desenului vascular a venei porta [123]. Steatoza ușoară (gradul 1) s-a caracterizat prin prezența contrastului hepatorenal, fără atenuarea posterioară a fasciculului de ultrasunete și cu conservarea ecourilor de pe pereții venei porte (2 puncte). Steatoza moderată (gradul 2) a fost însoțită de prezența atenuării posterioare a fasciculului sau a pierderii ecourilor de pe pereți a ramurilor periferice ale venei porte (3-4 puncte). Steatoza severă (gradul 3) a fost recunoscut printr-o reducere marcată a penetrării fasciculului de ultrasunet, pierderea ecourilor din cea mai mare parte a peretelui venei porta, inclusiv, a ramurilor principale (5-6 puncte) (Figura 2.8.).

Studiul B. Din luna ianuarie 2000 până în decembrie 2020, în studiul au fost incluși 157 de donatori vii consecutivi (74 bărbați și 83 femei) care au fost supuși hepatectomiei pentru donare de ficat.

Evaluarea preoperatorie și ghidul de selecție pentru donarea de ficat

Evaluarea preoperatorie a donatorului a constituit o consiliere detaliată, în mai multe etape privind intervenția chirurgicală, și posibilele complicații, care a permis donatorilor în viață să aibă o viziune realistă asupra procedurii. Donatorii voluntari sănătoși au fost supuși unei evaluări în etape, privind corespunderea criteriilor de donare de ficat.

Prima etapă a inclus un interviu cu potențialul donator, ce conținea o discuție detaliată despre procesul de evaluare, perioada perioperatorie, consecințele postoperatorii pe termen scurt și lung ale donatorului, inclusiv complicațiile. Consilierea a fost urmată de un examen clinic, ce a cuprins evaluarea istoricului medical, examinarea fizică cu verificarea grupei de sânge și antropometrică completă, cu examinarea ultrasonografică de rutină. Evaluarea de laborator a inclus teste funcționale hepatice; biochimie; hematologie; profil de coagulare; testul funcției renale; profilul lipidic; analiza urinei; a-fetoproteina, antigenul carcinoembrionar; fierul seric, feritina, saturația transferinei și serologii pentru hepatită A, B, D și C, citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, sifilis și virusul imunodeficienței umane. La momentul includerii, au fost înregistrate următoarele date: demografice (gen, vârstă, mediu), antropometrice (IMC, CA), clinice (tensiunea arterială sistolică și diastolică) și datele biochimice (testele funcționale hepatice, analiza generală a sângelui, lipidograma). Inițial, donatorii supraponderali au fost sfătuiți să slăbească și li sa oferit

SISTEMUL DE SCORIFICARE ECOGRAFICĂ A STEATOZEI HEPATICE

A. LUMINOZITATEA HEPATICĂ ȘI CONTRASTUL HEPATORENAL

- 0 luminozitatea hepatică și contrastul hepatorenal **ABSENT**
- 1 luminozitatea hepatică sau contrastul hepatorenal **PREZENT**
- 2 luminozitatea hepatică **PREZENTĂ** și contrastul hepatorenal **MODERAT**
- 3 luminozitatea hepatică **PREZENTĂ** și contrastul hepatorenal **SEVER**

scorul pentru A

A. ATENUAREA POSTERIOARA

- 0 absentă
- 1 diafragma se vizualizează dificil, dar se destinde
- 2 nu se vizualizează diafragma

scorul pentru B

B. ȘTERGEREA DESENULUI VASCULAR

- 0 absentă
- 1 pereții vaselor intra hepatici șterse, lumenul îngustat

scorul pentru C

SCORUL PENTRU A ≥ 1 , SE FACE SUMA A+B+C

SCORUL PENTRU A = 0 SCORUL TOTAL = 0

SCORUL TOTAL ≥ 2 , CRITERII PENTRU BFGMA

SCORUL TOTAL

MEDICUL _____

LUMINOZITATEA HEPATICA – intensitatea patologica a ecourilor cu ecogenitatea crescută ce provin din parenchimul hepatic, se gradează ca absentă, ușoară, severă

CONTRASTUL HEPATORENAL – contrastul ultra sonografic între parenchimul hepatic și rinichiului drept pe sonograma intercostală pe linia medie axilară dreaptă

ATENUAREA POSTERIOARA – se bazează pe penetrarea ultrasunetului în porțiuni adânci a ficatului cu vizualizarea dificilă a diafragmei

ȘTERGEREA DESENULUI VASCULAR – vizualizarea dificilă a pereților vasculari intra hepatici cu îngustarea lumenului

Figura 2.8. Algoritm standardizat pentru determinarea steatozei hepatice prin evaluarea cu ultrasunete

un plan de exerciții și dietă. Aceștia au fost consultați în după scăderea ponderală și au trecut la etapa a II-a a evaluării, dacă după reevaluare corespundeau criteriilor de donare.

Etapa a doua constă din US și CT hepatică trifazică, care a ajutat la evaluarea volumului hepatic, a anatomiei vasculare și a prezenței semnelor de steatoză. Volumele hepatice au fost estimate pe scanări CT folosind software-ul de reconstrucție 3D (OsiriX MD). Angiografia CT

abdominală a servit la estimarea volumelor lobului drept și stâng în vederea evaluării dimensiunii grefei, volumului hepatic restant și aprecierii anatomiei vasculare a ficatului (inclusiv arterei hepatice, venei porte și venelor hepatice). A fost utilizată o abordare algoritmică a selecției grefei, bazată pe volumul lobului funcțional al donatorului, rata așteptată a masei grefei asupra masei recipientului, anatomia vasculară a primitorului și a donatorului. Doar donatorii cu rata masei grefei și a recipientului (graft-recipient weight ratio GRWR) $> 0.8\%$ au fost acceptați.

Donatorii selectați au ajuns la etapa a III, care a inclus evaluarea anatomiei biliare cu colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică, urmată de o revizuire multidisciplinară de către șeful echipei de transplant, echipa chirurgicală, hepatologi, psihiatri, ginecologi (la donatorii de sex feminin), cardiologi și anesteziologi. Spirografia pulmonară și ecocardiografia au fost efectuate după obținerea consultațiilor psihiatrice, sociale și complexe medicale. În cea de-a treia etapă, a fost efectuată biopsia hepatică pentru a evalua histologic prezența activității inflamatorii, gradului de fibroză și estimarea gradului de steatoză hepatică la donator. Biopsia hepatică percutanată a fost efectuată selectiv ulterior la potențiali donatori care prezentau IMC ridicat (≥ 30 kg/m²) sau nivel înalt de ASAT, ALAT, bilirubină totală, prezența dislipidemieii, factorilor de risc metabolic, semne de SH la examenul de tomografie computerizată (TC) sau ultrasonografie abdominală (US) [244]. Ulterior, dosarul de transplant a fost supus aprobării de către o comisie legală de autorizare a Autorității Sanitare de Stat (Comitetul Institutului Clinic Etic Fundeni, București, România; Comitetul Independent de Aprobare a Transplantului din Republica Moldova)

Date preoperatorii. Au fost colectate date despre donator, inclusiv vârsta, sexul, IMC, testele funcționale hepatice, nivelul trombocitelor, bilirubinei, gradul de steatoză la biopsie, VHT, VHR pe baza volumetriei prin CT. (retrospectiv - în perioada 2000-2014 și prospectiv - în perioada 2015 - 2020).

Intraoperator. Imediat după laparotomie, de la toți DV incluși în studiu au fost prelevate biopsii din ambii lobi hepatici și trimise pentru examinarea secțiunilor congelate. Țesutul rămas a fost fixat cu formalină și încorporat în parafină pentru colorarea cu hematoxilină și eozină. După hepatectomie, o probă de țesut hepatic a fost folosită pentru confirmarea gradului de steatoză la examenul histopatologic. Detaliile ce țin de rata masei grefei asupra masei recipientului, durata operației, volumul hemoragiei și transfuziile de sânge au fost analizate pentru toate grupurile.

Tehnica chirurgicală și managementul postoperator. Incizia utilizată pentru donatorii cu un habitus corporal adecvat a fost de obicei un L revers cu linia mediană. Pentru a menține siguranța DV și a facilita reconstrucția grefei, ambele echipe au folosit diverse tehnici chirurgicale. Intervenția chirurgicală la donator s-a început cu colecistectomia. În prima etapă s-a efectuat

disecția arterei hepatice drepte sau arterei hepatice stângi și ramurii drepte sau stângi a venei porta. Izolarea venei hepatice drepte sau stângi a reprezentat următorul pas, după care s-a făcut disecția ramului drept sau stâng a căii biliare principale. Parenchimul hepatic s-a divizat pe linia Cantlie cu un centimetru în dreapta de la vena hepatică medie cu ajutorul electrocauterului și aspiratorului ultrasonic Cavitron (Cavitron Ultra-Sonic Aspirator – CUSA EXcel). După separarea completă a lobului drept s-a făcut clamparea ramurii drepte a arterei hepatice, ramurii drepte a venei porta și venei hepatice dreapta. În următoarea etapă, lobul drept a fost îndepărtat și spălat cu soluția heparinizată ce conținea albumină cu temperatură de 4° C (University of Wisconsin solution) prin vena porta și artera hepatică și apoi a fost inspectat în vederea scurgerii de bilă. Lobul drept fără vena hepatică medie este standardul actual și pentru a preveni obstrucția outflow-ului secțiunilor anterioare, afluenții mari (≥ 5 mm diametru) ai venei hepatice medii au fost reconstruiți cu diferite tipuri de grefe de interpunere în chirurgia de back-table. Au fost utilizate tehnicile standard de prelevare și implantare [245].

Donatorul a fost extubat în sala de operație și monitorizat în unitatea de terapie intensivă. Toți DV au fost monitorizați minuțios în primele 1 sau 2 zile după donare, în special, pentru detectarea la timp a complicațiilor hemoragice. Aplicarea oxigenării, suportul nutrițional cu trecerea rapidă pe alimentație naturală și ridicarea timpurie au fost metode esențiale de conduită postoperatorie. Analgezia intravenoasă controlată de pacient a fost utilizată în mod obișnuit timp de 2 până la 3 zile după operație. Postoperatoriu, donatorii se transferă în secția de chirurgie pentru stabilizarea condiției clinice. Externarea din spital a fost programată pentru a 6-a zi postoperatorie după US, radiografie toracică și testele funcției hepatice satisfăcătoare. După externare, urmărirea în condiții de ambulatoriu a fost o dată pe săptămână timp de 1 lună. Pe termen lung, donatorii au fost urmăriți în ambulatoriu sau de către medici locali cu investigații standard de sânge la 3, 6, 12 luni și apoi anual. TC privind volumetria a fost efectuată la 12 luni după donare.

Date postoperatorii. Variabilele postoperatorii, inclusiv bilirubina serică, ASAT, ALAT, INR, în ziua postoperatorie (POD) 1 și POD3 POD7 au fost analizate pentru a evalua recuperarea postoperatorie a funcției hepatice la donator. Valoarea limită a ASAT a fost stabilită ca 28U/L, ALAT – 31 U/L, bilirubină totală - 1 mg/dL.

Complicații. Complicațiile la donatorul viu de ficat au fost definite în conformitate cu sistemul Scorul Dindo-Clavien prezentat în Tabelul 2.1. Acest sistem a fost dezvoltat pentru clasificarea complicațiilor ale procedurilor chirurgicale generale, apoi fiind adaptat pentru definirea complicațiilor în transplantul de organe solide [246,247], complicațiile majore au fost definite ca grad Dindo-Clavien $>3b$. În cazul mai multor complicații, cea mai gravă a fost folosită pentru gradare. Scurgerea biliară a fost definită conform Grupului Internațional de Studiu al

Tabelul 2.1. Sistemul Scorul Dindo-Clavien privind clasificarea complicațiilor chirurgicale din cadrul transplantului de organe solide.

Gradul 1	Modificarea evoluției postoperatorii ideale cu recuperare completă sau care poate fi ușor controlată și care îndeplinește următoarele caracteristici generale: A) Nu pune viața în pericol. B) Nu necesită utilizarea altor medicamente decât imunosupresoare, analgezice, antipiretice, antiinflamatoare și antiemetice, medicamente necesare pentru retenție urinară sau infecție a tractului urinar inferior, hipertensiune arterială, hiperlipidemia sau hiperglicemia tranzitorie. C) Necesită numai proceduri terapeutice care pot fi efectuate la patul pacientului. D) Hemoragii postoperatorii care necesită \leq de 3 unități de sânge și care nu se asociază cu aflarea prelungită în UTI sau durata postoperatorie de spitalizare nu depășete mai mult de două ori durata medie de spitalizare postoperatorie pentru această procedură.
Gradul 2	Orice complicație care poate pune viața în pericol sau se rezultă la necesitatea aflării în UTI pentru \geq de 5 zile, spitalizarea postoperatorie \geq 4 săptămâni pentru recipient și \geq 2 săptămâni pentru donator, dar care nu provoacă dizabilitate reziduală sau boli persistente. A) Complicații care necesită utilizarea unei terapii medicamentoase sau hemoragia postoperatorii care necesită $>$ de 3 unități de sânge. B) Complicații care necesită intervenții terapeutice invazive, readmiterea în UTI sau prelungirea aflării în UTI \geq de 5 zile, dar care nu duc la dizabilități reziduale.
Gradul 3	Orice complicație ce provoacă dizabilitatea funcțională reziduală sau de durată sau dezvoltarea patologiei maligne A) Complicațiile cu o dizabilitate de durată fără evidențe de progresie, ce au un risc relativ scăzut de deces. B) Complicațiile cu invalidizare de durată care sunt dificil de controlat sau cele care au un risc semnificativ de a provoca insuficiența grefei, insuficiența hepatică la donator și/sau deces.
Gradul 4	Complicații ce duc la necesitate de retransplant (4A), sau la deces (4B)

Abrevierile: UTI – unitatea de terapie intensivă; Adaptat din *Clavei și al* [246]

Chirurgiei Ficatului ca concentrație de bilirubină în lichidul de dren de cel puțin trei ori, comparativ cu concentrația de bilirubină serică în a tria zi postoperatorie, ori drept necesitatea unei intervenții radiologice sau chirurgicale pentru înlăturarea colecției biliare sau peritonitei biliare. Insuficiența hepatică post-hepatectomie (IHPH) a fost definită utilizând criteriile „50-50” (bilirubina serică >2.9 mg/dL și INR >1.9 pe POD 5) [248]. Reinternarea în spital în primele 3 luni a fost definită ca readmitere precoce. Datele clinic relevante privind complicațiile au fost comparate în dependență de experiența primilor 10 ani (2000-2009)– grupa I (n=48) și următorilor 8 ani (2010-2020) (n=109) în vederea evaluării severității complicațiilor postoperatorii, inclusiv a funcției hepatice.

Criteriile de analiză a evoluției postoperatorii

Evoluția postoperatorie a fost analizată folosind criteriile primare, care sunt durata spitalizării, morbiditatea donatorilor vii (complicațiile postoperatorii în primele 30 de zile) și mortalitatea în primele 90 de zile după operație. Criteriile secundare pentru analiza evoluției

postoperatorii au inclus durata intervenției chirurgicale, hemoragia intraoperatorie și volumul transfuziei intra și postoperatorie.

2.3 Procesarea și analiza matematico-statistică a materialului

Analiza statistică a materialului a fost efectuată prin aplicarea programului statistic IBM SPSS Statistics (Versiunea 26.0). Procesarea și analiza statistică a rezultatelor obținute în cercetare, care a inclus un ansamblu de studii realizate, a fost efectuată în conformitate cu cerințele metodologiei cercetării științifice în funcție de particularitățile designului fiecăreia din ele.

Normalitatea distribuției a fost analizată prin testul Kolmogorov-Smirnov cu corelația semnificației cu testul Lilliefors, testul Shapiro-Wilk și prin inspecția vizuală a histogramelor, normal QQ plots și boxplots. Pentru distribuția normală, valoarea p în testul Kolmogorov–Smirnov și Shapiro-Wilk a fost necesar să fie mai mare de 0.05, distribuția datelor pe histogramă să aibă ”bell shape”, pe normal QQ plots - quartile variabilei analizate să fie cât mai aproape de linia ce reprezintă quartile ”teoretic” normale, boxplots să fie simetrice. Omogenitatea variabilelor a fost testată când s-a efectuat comparația variabilelor continue a trei sau mai multe grupe independente cu statistica ANOVA. Omogenitatea variabilelor s-a evaluat cu ajutorul testului Levene pentru egalitatea variabilelor (Levene's Test for Equality of Variances). Pentru a întruni condiții de omogenitate a variabilelor, valoarea p pentru Levene's test trebuia să fie mai mare de 0.05, dacă p ar fi fost mai mic de 0.05, condiția de omogenitate este încălcată.

Pe lângă evaluarea diferenței semnificativă statistic, s-a studiat dimensiunea efectului (magnitudinea diferenței între medii), ce a permis de a percepe că diferența între grupe este destul de mare pentru a avea importanță practică. Dimensiunea efectului (effect size) a fost apreciată prin Cohen's D (la compararea a două medii) ($d=0.2$ mic; $d=0.5$ mediu; $d=0.8$ mare) și partial eta squared (la compararea a două și mai multe medii ANOVA)) ($\eta^2=0.01$ mic; $\eta^2=0.06$ mediu; $\eta^2=0.138$ mare).

Variabilele continue, cu o distribuție normală, au fost exprimate ca media \pm deviația standard (DS) și analizate prin t-test pentru eșantioanele independente (independent-sample t-tests) sau prin analiza ANOVA unidirecțional (one-way analysis of variance -ANOVA). În același timp, datele cu distribuții non-normale au fost exprimate ca mediană (percentilă 25, percentilă 75) și analizate cu teste Mann-Whitney U sau teste Kruskal-Wallis H test. Kruskal–Wallis H test este similar testului Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney), cu excepție că primul compară trei și mai multe grupe, dar al doilea doar două grupe, ambele teste fiind non-parametrice (Tabelul 2.2). Testele post hoc ale comparațiilor multiple ale lui Tukey au fost aplicate ori de câte ori ANOVA a detectat diferențe semnificative. Corelațiile bivariate dintre variabile au fost evaluate de

Tabelul 2.2. Tipuri de teste parametrice și non-parametrice utilizate în studiu

Teste parametrice	Echivalent non-parametric
Coeficientul de corelație Pearson	Coeficientul de corelație Spearman
Student T test independent	Mann-Whitney test
Student T test dependent	Wilcoxon test
One - way repeated measures analysis of variance (ANOVA)	Testul Friedman
One - way independent measures analysis of variance (ANOVA)	Testul Kruskal-Wallis

Tabelul 2.3. Interpretarea coeficientului de corelație

Dimensiunea corelație	Interpretarea
1	Corelația pozitivă/negativă perfectă
± 0.90 la ± 0.99	Corelația pozitivă/negativă foarte înaltă
± 0.70 la ± 0.90	Corelația pozitivă/negativă înaltă
± 0.50 la ± 0.70	Corelația pozitivă/negativă moderată
± 0.30 la ± 0.50	Corelația pozitivă/negativă mică
± 0.10 la ± 0.30	Corelația pozitivă/negativă foarte mică
± 0 la ± 0.10	Corelația pozitivă/negativă neglijabilă

coeficientul de corelație al lui Pearson. Corelația Pearson se aplică pentru compararea variabilelor continue sau compararea variabilei continue cu distribuția normală ce are o variabilă categorică dihotomă. Corelația a fost exprimată în formă de coeficientul (r), care se raportează ca un număr decimal între +1.00 și -1.00 (Tabelul 2.3.). Magnitudinea coeficientului de corelație (r) este determinată în acord cu corelația Pearson: mică ($r = 0.1$), medie ($r = 0.3$) și mare ($r \geq 0.5$). Corelația nu stabilește cauzalitatea.

Variabilele categorice au fost exprimate ca frecvență și comparate cu testele Chi-Square (χ^2). După aprecierea relațiilor între două variabile categorice prin efectuarea testului chi-square, acele variabile care au avut diferențe semnificative statistice ($p < 0.05$) au fost supuse analizei reziduale, pentru aprecierea relațiilor între subgrupe și după necesitate, analizei "Pairwise multiple comparison". Pentru compararea a două variabile categorice cu mai multe nivele am folosit analiza pos-hoc a testului Chi-square, pentru calcularea valorii p folosind reziduu ajustat. În dependență de numărul nivelurilor variabilelor categorice, a fost calculat p semnificativ (variabila dependentă (VD) 3 nivele, variabila independentă (VI) 2 nivele – 6 analize $0.05/6 = 0.00833$; VD – 3 nivele, VI – 3 nivele – 9 analize $0.05/9$, $p = 0.00555$; VD – 3 nivele, VI – 4 nivele – 12 analize, $0.05/12$, $p = 0.00416$; VD – 3 nivele, VI – 5 nivele – 15 analize $0.05/15$, $p = 0.00333$). Variabila dependentă de 2 nivele au fost grupa de studiu (nivele – BFGMA și control). VD de 3 nivele au fost: subtipuri BFGMA (3 nivele - obezi, normoponderali cu dereglări metabolice, diabet zaharat tip 2); BFGMA în dependență de numărul factorilor metabolici (3 nivele – un factor, doi și trei). Variabile

dependente de 4 nivele au fost: BFGMA în dependență de etiologie (3 nivele – BFGNA, alcool > 20ml/zi pentru femei și 30 ml/zi pentru bărbați, virus hepatic tip B și tip C) și Nivelul hemoglobinei în quartile (4 nivele - quartila 1, 2, 3 și 4). Variabile independente de două nivele: gen, mediu, HTA, DZT2, istoric familial de PCV și DZT2, medicamente antihipertensive, hipolipimianțe, antidiabetice, aspirină, AINS, obezitate abdominală, hipertrigliceridemie, hipo-HDLemia, SMet, FLI > 60, HSI >36, TyG > 4.49, FRM ≥ 20%, ACC/AHA ≥ 7.5%, SCORE ≥ 10%; de 3 nivele - fumătorii (curenți, exfumători, nefumători); 4 nivele - zonele Republicii Moldova (Centru, Nord, Sud, Transnistria), consumul de alcool (0 ml/zi, < 20ml/zi; 20-50 ml/zi, > 50ml/zi); de 5 nivele – starea nutrițională (IMC < 25kg/m², supraponderali, obez gr I, II, III).

Compararea variabilei categorice dependente cu variabila independentă continuă cu distribuția non-normală s-a efectuat cu aplicarea testului Kruskal-Wallis și Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney) (trei și mai multe nivele vs două nivele, respectiv), cu măsurarea dimensiunii efectului prin ϵ^2 (ϵ^2). Interpretarea ϵ^2 este următoarea: ϵ^2 – dimensiunea efectului calculat pentru testul nonparametric Kruskal-Wallis, 0 - < 0.01 – neglijabilă, 0.01 - < 0.04 – mică, 0.04 - < 0.16 – moderată, 0.16 - < 0.36 – relativ puternică, 0.36 - < 0.64 – puternică, 0.64 - ≤ 1.0 foarte puternică. Corelațiile bivariate dintre variabile au fost evaluate de coeficientul de corelație al lui Spearman. Magnitudinea coeficientului de corelație (rho) este determinată în acord cu corelația Spearman: mică (rho=0.1), medie (rho=0.3) și mare (rho ≥ 0.5). Corelațiile au fost la fel analizate folosind analiza de regresie. Compararea concentrației serice a Hb în steatoză a fost efectuată printr-un test Kruskal-Wallis cu ajustări pentru IMC și fumat. Pentru a compara diferențele dintre nivelul Hb serice și caracteristicile clinice în dependența de severitatea steatozei și fibrozei hepatice, pacienții au fost clasificați în două grupe în funcție de concentrația medie a Hb în populație. Această asociere a fost analizată de teste Mann-Whitney U. Pentru a explora asocierea dintre nivelul hemoglobinei și riscul de apariție a BFGNA, subiecții au fost stratificați în funcție de concentrația serică a Hb. Quartile Hb au fost determinate în baza valorilor observate în această cohortă: quartila 1 (Q1), <132 g/L; quartila 2 (Q2), 132-141 g/L; quartila 3 (Q3) 142–153 g/L; quartila 4 (Q4) ≥ 154 g/L. Deoarece nivelurile de hemoglobină diferă semnificativ în funcție de sex, quartile de hemoglobină au fost clasificate separat după sex, cum urmează: Q1, ≤126 g/L; Q2, 127–133 g/L; Q3, 134–138 g/L; Q4, ≥139 g/L (femei); Q1, ≤142 g/L; Q2, 143-152 g/L; Q3, 153-158 g/L; Q4, ≥159 g/L (bărbați). Caracteristicile inițiale ale subiecților din fiecare quartilă au fost comparate. Datele privind anemia la pacienții cu BFGMA au fost comparate folosind Wilcoxon rank-sum test pentru variabile continue și testul exact Fisher pentru variabilele categorice. Logistica univariată și regresia logistică multivariată (p < 0.20 a fost folosit ca o limită pentru încorporare în model) au fost utilizate pentru a identifica predictorii independenți pentru anemie.

Au fost create, de asemenea, modele de identificare a factorilor de risc pentru fiecare gen. Diferențele în caracteristicile scorurilor non invazive, cum ar fi prezența steatozei, stadiul de fibroză, riscurile CV, au fost analizate folosind regresia logistică binominală și multivariată.

Predictorii au fost testați cu analiza de regresie logistică univariată, pentru a evalua contribuția fiecărui predictor. Analiza de regresie logistică binară a fost utilizată în caz de modelare a relațiilor predictive între una sau mai multe variabile independente și variabila dependentă binară (grupa BFG și grupa de control). Prezența relațiilor liniare între variabilele independente continue și logit transformări ale variabilei dependente s-au efectuat cu procedura Box-Tidwell pentru testarea liniarității. Analiza de regresie logistică multinominală s-a aplicat în cazul variabilei dependente categorice cu mai multe nivele (subtipurile bolii ficatului gras – obezitate, DZT2, dereglări metabolice; boala ficatului gras în dependență de numărul factorilor metabolici – unul, doi, trei; boala ficatului gras clasificată în contextul factorilor asociați cu steatoza hepatică – BFGNA, alcool, virus hepatic tip B și C; boala ficatului gras în relație cu nivelul hemoglobinei serice – patru quartile). Regresia multinominală exprimă interacțiunea între variabilele independente (nominale și/sau continue) și variabila dependentă nominală cu mai multe nivele. Pentru comparații multiple a fost aplicată corecția Bonferroni.

Variabilele independente aplicate pentru compararea univariată între grupuri au fost: IMC, raportul ALAT/ASAT, TG, glicemia. Apoi, a fost efectuată analiza de selecție multivariată pentru a evalua contribuția predictorilor în combinație, pentru a crește puterea statistică și pentru a ține cont de diferențele individuale în predicție. Variabilele care aveau o valoare $p > 0.05$ au fost excluse, în modelul de analiză multivariată să ofereau variabile cu p mai mic sau egal 0.020. Au fost calculate următoarele: β - coeficientul de regresie logistică care descrie mărimea și direcția relației dintre un predictor și boală (valoare predictivă). Valoarea predictivă pozitivă este probabilitatea ca un subiect clasificat drept pacient prin test, să aparțină grupului de pacienți, pe măsură ce predictorul crește se mărește probabilitatea bolii. Valoarea predictivă negativă este probabilitatea ca un subiect clasificat ca non-pacient prin test să aparțină grupului de non-pacienți. De asemenea, aceasta indică relația inversă dintre predictor și boală.

Rata probabilității (Odds ratios - OR) este calculată ca exponent al lui β . OR este măsurarea probabilității și indică faptul că atunci când predictorul este mărit cu o unitate, raportul de șanse al rezultatului crește cu un factor egal cu valoarea OR, adică șansele participanților de a avea boala ficatului gras cresc cu un factor echivalent cu valoarea OR - interval de încredere de 95% (intervalul de confidențialitate - IC). Au fost măsurate, de asemenea, clasificarea corectă, CC (rata de precizie (%)) a predictorului pentru a diagnostica sau distinge două variabile comparate) și valoarea Wald (semnificația contribuției predictorului). Rata probabilității și intervalul de

încredere de 95% pentru BFGNA au fost calculate prin analiza de regresie logistică. O valoare $p < 0.05$ (two-sided) a fost considerată semnificativă statistic.

Când diferența semnificativă între grupe a fost observată, analiza de regresie logistică multiplă (într-un pas unic) ajustată la vârstă și IMC, a fost folosită pentru examinarea factorilor independenți ai BFG. Analizele univariate și multivariate au fost efectuate prin regresie logistică, pentru a identifica asociațiile independente ale hemoglobinei serice cu prezența și severitatea BFGNA. Variabilele semnificative statistic în analiza univariată și factorii de risc cunoscuți au fost incluse într-un model de regresie logistică multiplă pentru a identifica predictorii independenți ai BFG.

Pe baza rezultatelor analizei de regresie logistică multiplă s-a stabilit un model simplu, care utilizează variabile reprezentative, pentru detectarea BFG. Calitatea modelului a fost evaluată folosind statistica Hosmer-Lemeshow. Acuratețea predictivă a modelului pentru detectarea BFG s-a evaluat folosind aria sub curba caracteristicilor receiver-operating (areas under receiver-operating characteristic curves -AUROC) cu IC de 95%.

Analiza caracteristicii de funcționare a receptorului (Receiver operating characteristic ROC) oferă informații utile cu privire la capacitatea unui predictor de a clasifica subiecții în grupurile relevante și de a compara performanța mai multor predictorii. ROC a fost efectuat pentru a calcula aria sub curba ROC (AUC - area under the ROC curve), sensibilitatea și specificitatea. Valorile limită la care se poate obține un echilibru optim de sensibilitate și specificitate au fost derivate în conformitate cu indicele Youden. Sensibilitatea (cu un interval optim de încredere de 95%) este probabilitatea ca un rezultat al testului să fie pozitiv atunci când boala este prezentă (rata pozitivă adevărată - probabilitatea ca un pacient să fie clasificat cu precizie de test). Specificitatea (cu un interval optim de încredere de 95%) este probabilitatea ca un rezultat al testului să fie negativ atunci când boala nu este prezentă (rata negativă adevărată - probabilitatea ca un non-pacient să fie clasificat cu exactitate de test). AUC este o măsură a eficacității testului. Valorile AUC sunt interpretate, de obicei, ca întâmplătoare (0.0 - 0.4), nesatisfăcătoare (0.5 - 0.6), slabă (0.6 - 0.7), bună sau acceptabilă (0.7 - 0.8), excelentă sau puternică (0.8 - 0.9) și perfectă sau remarcabilă (0.9 - 1.0). Cu cât AUC este mai mare, cu atât rezultatul este mai pozitiv. Rapoartele de probabilitate pozitive (likelihood ratios, LR +) și negative (LR-) sunt probabilități ale rezultatelor testelor pozitive și negative respectiv. Ele pot fi derivate din sensibilitate și specificitate: $LR + = (\text{Sensibilitate sau Adevărat pozitiv} / 1 - \text{Specificitate sau Fals pozitiv})$; $LR- = (1 - \text{Sensibilitate sau fals negativ} / \text{specificitate sau adevărat negativ})$.

Relațiile între AUC și acuratețea diagnostică: 0.9 – 1.0 – excelentă; 0.8 - 0.9 - foarte bună; 0.7 - 0.8 – bună, 0.6 - 0.7 suficientă; 0.5 - 0.6 – slabă; < 0.5 testul nu este util; relații între AUC

și rata de acuratețe: 90-100% - excelentă, 80-90% foarte bună; 70-80% - bună; 60-70% - suficientă, 50-60% - slabă, mai mic de 50% - testul nu este util.

Teste non invazive pentru diagnosticul BFGNA

Pentru estimarea prezenței steatozei hepatice, fibrozei avansate și pentru estimarea riscurilor CV au fost analizate mai multe scoruri non invazive. În vederea analizei testelor non invazive pentru diagnosticul BFGNA la fiecare pacient au fost calculate: indicele pentru steatoza hepatică (hepatic steatosis index, HIS), indicele ficatului gras (fatty liver index, FLI) și indicele trigliceridelor și glucozei (TyG).

1. Indicele pentru steatoza hepatică (hepatic steatosis index, HIS) reprezintă un instrument eficient de screening pentru BFGNA, calculat cu următoarea formulă [186]:

$$\text{HSI} = 8 \times [\text{ALT/AST}] + \text{IMC} (+2, \text{dacă femeie}; +2, \text{dacă DZT2 prezent}) \quad \{1\}$$

HIS de 36.0 permite a exclude BFGNA cu o sensibilitate de 93.1% sau a detecta BFGNA cu o sensibilitate de 92.4% respectiv (diagnosticul BFGNA obținut prin examenul ultrasonografic) [187].

2. Indicele ficatului gras (fatty liver index, FLI) este un algoritm bazat pe CA, IMC, Tr, GGT, care permite predicția prezenței ficatului gras [188] și este ușor de utilizat - fiecare componentă individuală este o măsurare de rutină în practica clinică. Formula FLI:

$$\text{FLI} = \frac{(e^{0.953 \times \log_e(\text{Tr}) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times (\text{CA}) - 15.745})}{(1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{Tr}) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \times (\text{CA}) - 15.745})} \times 100 \quad \{2\}$$

Pentru a exclude prezența steatozei hepatice poate fi folosit un FLI <30 (sensibilitatea 87%; raportul de probabilitate – (negativ) (likelihood ratio) -0.2), dar pentru confirmarea steatozei hepatice un FLI ≥ 60 (specificitatea 86%; raportul de probabilitate + (pozitiv) 4.3). Utilizările clinice potențiale ale FLI includ selectarea subiecților care urmează să fie îndrumați pentru ultrasonografie și identificarea pacienților pentru consiliere intensivă a stilului de viață [189].

3. Indicele trigliceridelor și glucozei este o metodă de screening privind rezistența la insulină, care este foarte simplu de utilizat și necesită doar două determinări de laborator: TG și glucoza serică. Potrivit unui studiu realizat de *Salazar cu echipa sa*, indicele TyG cut off al RI este plasat la valoarea de 4.49, cu o sensibilitate de 82.6% și specificitate de 82.1% (AUC = 0.889, IC 95%: 0.844-0.924) [190]. Este posibil ca subiecții cu un indice de 4.49 sau mai mare să sufere de RI. Formula TyG:

$$\text{TyG} = \text{LN} [\text{TG (mg/dL)} \times \text{Glicemia (mg/dL)}] / 2 \quad \{3\}$$

Pentru valorile TyG peste 8.38 a existat o valoare predictivă pozitivă (PPV) de 99% pentru precizarea steatozei ≥ 5%. Punctul optim de limită al TyG pentru BFGNA a fost 8.5. AUROC a

fost de 0.782 (IC 95% 0.773-0.790). TyG \geq 8.5 a identificat cazuri cu BFGNA cu sensibilitate de 72.2% și specificitate de 70.5% [192].

Teste non invazive pentru evaluarea gradului de fibroză hepatică

Cu scopul analizei marcherilor neinvazivi, destinați evaluării gradului de fibroză hepatică, la pacienții participanți în studiu au fost calculați scorul de fibroză pentru BFGNA (NAFLD fibrosis score, NFS), scorul FIB-4, BARD și APRI.

1. NFS este calculat cu următoarea formulă [193]:

$$\text{NFS} = -1.675 + 0.037 \times \text{Vârsta(ani)} + 0.094 \times \text{IMC(kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times (\text{alterarea toleranței la glucoză sau DZT2[da=1,nu=0]}) + 0.99 \times (\text{ASAT/ALAT}) - 0.013 \times \text{Tr}(10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{albumină(g/dL)}. \quad \{4\}$$

DZT2 a fost diagnosticat atunci când glucoza în "a jeun" a fost \geq 7.0 mmol/L sau pacientul a fost tratat cu medicamente antidiabetice, ori a avut alterarea toleranței la glucoză (nivelul glucozei de repaus a variat între 5.6 și 6.9 mmol/L). Am identificat grupuri de comparație pentru analiză, utilizând cut-off validat a scorului: NFS cu risc ridicat $>$ 0.67 (n = 35), nedeterminat (între -1,455 și 0,67) (N=284) și NFS cu risc scăzut $<$ -1,455 (n = 457). Scorul de fibroză pentru BFGNA permite identificarea pacienților la care fibroza lipsește și a celor cu fibroză clinic semnificativă, dar rămân aproximativ 25% de cazuri incerte din punct de vedere diagnostic (scor nedeterminat).

2. Scorul FIB-4 este un scor de fibroză non invazivă, format din 4 variabile (vârsta, ALAT, ASAT și numărul de trombocite(Tr))

Ecuția FIB-4 [194]:

$$\text{FIB-4} = [\text{vârsta(ani)} \times \text{ASAT(U/L)}] / [\text{Tr}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT(U/L)}}] \quad \{5\}$$

Pentru a evidenția fibroza avansată, a fost aplicat pragul superior de 2.67 și pentru a exclude prezența fibrozei – pragul inferior de 1.3, la pacienții mai tineri de 65 ani și de 2.0 – cu vârsta \geq 65 ani [195]. În cazul pacienților mai tineri de 35 ani scorul nu este relevant.

3. Scorul BARD a fost calculat prin desemnarea 0-2 puncte pentru următorii parametri: $\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2 = 1$ punct, $\text{IMC} < 28 \text{ kg/m}^2 = 0$ punct; raport $\text{ASAT/ALAT} \geq 0.8 = 2$ puncte, raport $\text{AST/ALT} < 0.8 = 0$ puncte; DZT2 proaspăt diagnosticat sau preexistent = 1 punct. Variațiile posibile ale scorului sunt de la 0 la 4 puncte. Conform metodelor originale, un total de 2-4 puncte indică fibroză semnificativă. BARD egal cu 0 sau 1 are o valoare predictivă negativă ridicată (96%) pentru fibroza avansată (Tabelul 2.4.).

4. Scorul raportului ASAT-Tr (APRI).

Formula APRI:

$$\text{APRI} = (\text{ASAT în U/L}) / (\text{ASAT limita superioară a normalului în U/L}) / (\text{Tr în } 10^9/\text{L}) \times 100 \quad \{6\}$$

Tabelul 2.4. Formula BARD: adunarea punctelor selectate

Variable	Puncte		Scorul BARD	Risc fibrozei avansate
IMC \geq 28 kg/m ²	Da	1	0-1	Mic
	Nu	0		
AST/ALT \geq 0.8	Da	2	2-4	Mare
	Nu	0		
Diabet zaharat tip 2	Da	1	2-4	Mare
	Nu	0		

Majoritatea experților recomandă a folosi ca limita superioară a normalului a AST 40 U/L. Scor APRI > 1.0 are sensibilitate de 76% și specificitate de 72% pentru prezicerea cirozei, dar un scor APRI > 0.7 a avut o sensibilitate de 77% și specificitate de 72% pentru prezicerea fibrozei hepatice semnificative [197]. Pentru studiul prezent am folosit scorul APRI > 0.7 ca diagnosticul fibrozei avansate.

Estimarea riscurilor CV

Pentru fiecare pacient s-a estimat riscul cardiovascular folosind ecuația Framingham [199], metoda SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation risk chat) [200] și metoda AHA/ACC (Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Algorithm from the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA)) [201].

1. *Ecuația Framingham*. Estimarea riscului folosind modelul Cox de regresie a pericolului proporțional (proportional hazard).

Următoarele exemple ilustrează aplicația directă a Modelul Cox și utilizarea fișei de scor pentru estimarea riscului cardiovascular la femei și bărbați. Formula generală:

$$\hat{p} = 1 - S_0(t) \exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i - \sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i) \quad \{7\}$$

unde $S_0(t)$ este supraviețuirea inițială la timpul de urmărire t (aici $t=10$ ani; vezi Tabelul 2.5.),

β_i este coeficientul de regresie estimat (log hazard ratio; vezi Tabelul 2.5.),

X_i este valoarea log transformată al factorului de risc i (dacă este continuu)

\bar{X}_i este media corespunzătoare

P denotă numărul factorilor de risc

$$\sum_{i=1}^p \beta_i X_i = \beta \times \text{Ln}(\text{Vârsta}) + \beta \text{Ln}(\text{Colesterol total mg/dL}) - \beta \text{Ln}(\text{HDL colesterol mg/dL}) + \beta \times (\text{TA sistolică}) + \beta \times (\text{Tratament pentru hipertensiune arterială}) + \beta \times (\text{Fumător}) + \beta \times (\text{DZT2})$$

$$\sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i = 26.1931 - \text{pentru femei}, 23.9809 - \text{pentru bărbați}.$$

$$S_0(t) = 0.95012 \text{ pentru femei}, 0.88936 \text{ pentru bărbați}.$$

Tabelul 2.5. Coeficientul de regresie și hazard ratios

Variabile	β^*	P	Hazart ratios	95%IC
Femei [S0(10)]=0.95012				
Ln(vârstă)	2.32888	<0.001	10.27	(5.65-18.64)
Ln (Colesterol total)	1.20904	<0.001	3.35	(2.00-5.62)
Ln(HDL colesterol)	-0.70833	<0.001	0.49	(0.35-0.69)
Ln (TAS dacă nu este tratată)	2.79157	<0.001	15.82	(7.86-31.87)
Ln(TAS tratată).	2.82263	<0.001	16.82	(8.46-33.46)
Fumat	0.52873	<0.001	1.70	(1.40-2.06)
Diabet	0.69154	<0.001	2.0	(1.49-2.67)
Bărbați [S0(10)]=0.88936		<0.001		
Ln(Vârsta)	3.06117	<0.001	21.35	(14.03-32.48)
Ln (Colesterol total)	1.12370	<0.001	3.08	(2.05-4.62)
Ln(HDL colesterol)	-0.93263	<0.001	0.39	(0.30-0.52)
Ln (TAS dacă nu este tratată)	1.93303	<0.001	6.91	(3.91-12.20)
Ln(TAS tratată)	1.99881	<0.001	7.38	(4.22-12.92)
Fumat	0.65451	<0.001	1.92	(1.65-2.24)
Diabet	0.57367	<0.001	1.78	(1.43-2.20)

S₀(10) indică supraviețuirea de bază la 10 ani; TAS – tensiunea arterială sistolică, * coeficientul de regresie estimat

Exemplu pentru estimare: O femeie (supraviețuirea de baza la 10 ani 0.95012) în vârstă de 61 ani, netratată pentru hipertensiune arterială, cu colesterolul total de 180 mg / dL, HDL de 47 mg / dL și tensiune arterială sistolică de 124 mm Hg, este fumătoare, dar nu este diabetică. Estimarea riscului bazată pe modelul Cox este calculată după cum urmează:

$$\sum_{i=1}^P \beta_i X_i = 2.32888 * \log(61) + 1.20904 * \log(180) - 0.70833 * \log(47) + 2.76157 * \log(124) + 2.82263 * 0 + 0.52873 * 1 + 0.69154 * 0 = 26.9653.$$

$$\sum_{i=1}^P \beta_i \bar{X}_i = 2.32888 * 3.8686 + 1.20904 * 5.3504 - 0.70833 * 4.0176 + 2.76157 * 4.2400 + 2.82263 * 0.5826 + 0.52873 * 0.3423 + 0.69154 * 0.0376 = 26.1931.$$

$$\hat{p} = 1 - S_0(t)^{\exp(\sum_{i=1}^P \beta_i X_i - \sum_{i=1}^P \beta_i \bar{X}_i)} = 1 - 0.95012^{\exp(26.9653 - 26.1931)} = 0.1048 \approx 10.5\%$$

Riscul cardiovascular folosind modelul Cox este de 10.5%, dar pentru femeia de 61 ani riscul normal este de 6.7%. Această metodologie a permis programarea înregistrării ecuației în baza medicală electronică a studiului.

Riscul de 10 ani pentru PCV aterosclerotice prin ecuația Framingham este clasificat ca: foarte scăzut (<1%), scăzut (1% -3%), intermediar (4% -6%), ridicat (7% -10) % și foarte mare ($\geq 10\%$). Pentru analiza pacienților din studiu, Riscul Framingham a fost dihotomizat în înalt $\geq 20\%$ și mai mic de 20%.

2. *SCORE risc chat*. Calculul riscului estimativ de 10 ani pentru BCV fatale SCORE:

Pasul 1. Calcularea riscurilor subiacente pentru bolile cardiace coronariene (BCC) și pentru bolile cardiovasculare non coronariene (BCNC), separat pentru vârsta persoanei acum și pentru vârsta acesteia în zece ani, utilizând valorile pentru alfa și p prezentate în Tabelul 2.6. Probabilitatea de supraviețuire subiacentă, S_0 , este dată de:

$$S_0(\text{vârsta}) = \exp\{\exp(\alpha)(\text{vârsta} - 20)^p\}; S_0(\text{vârsta} + 10) = \{\exp(\alpha)(\text{vârsta} - 10)^p\}^* \quad \{8\}$$

(* Modelul Weibull este tradițional exprimat în termeni de $\lambda = \exp(\alpha)$).

Pasul 2. Folosind coeficienții din Tabelul 2.7., se calculează suma ponderată, w, a factorilor de risc colesterol, fumatul și TASist. Trebuie calculate două sume ponderate, una pentru BCC și alta pentru BCNC. Fumatul este codat ca 1 pentru fumători și 0 pentru nefumători, deci nu trebuie introdusă nicio valoare pentru fumat dacă persoana este nefumător. Colesterolul se măsoară în mmol/L, iar TASist - în mmHg. Ponderarea pentru fiecare factor de risc este notată cu beta.

$$w = \beta_{\text{col}}(\text{colesterol} - 6) \beta_{\text{TASist}}(\text{TAS} - 120) \beta_{\text{fumător}}(\text{curent}) \quad \{9\}$$

Pasul 3. Se combină riscurile care stau la baza BCC și a BCNC, cu vârsta persoanei și vârsta acestei peste zece ani care au fost calculate la pasul 1 cu suma ponderată a factorilor de risc ai unei persoane obținută în pasul 2 pentru cele două puncte finale, BCC și BCNC pentru a obține probabilitatea de supraviețuire la fiecare vârstă pentru fiecare cauză.

$$S(\text{vârsta}) = \{S_0(\text{vârsta})\}^{\exp(w)}; S(\text{vârsta} + 10) = \{S_0(\text{vârsta} + 10)\}^{\exp(w)} \quad \{10\}$$

Tabelul 2.6. Coeficient pentru ecuația {8}

		BCC		BCVNC	
		α	p	α	p
Risc mic	Bărbați	22.1	4.71	26.7	5.64
	Femei	29.8	6.36	31.0	6.62
Risc înalt	Bărbați	21.0	4.62	25.7	5.47
	Femei	28.7	6.23	30.0	6.42

Tabelul 2.7. Coeficient pentru ecuația {9}

	BCC	BCVNC
Fumător curent	0.71	0.63
Colesterol (mmol/L)	0.24	0.02
TA sistolică (mmHg)	0.018	0.022

Pasul 4. Pentru fiecare cauză, s-au calculat probabilitatea de supraviețuire de 10 ani pe baza probabilității de supraviețuire pentru vârsta curentă a persoanei și vârsta acesteia în 10 ani:

$$S_{10}(\text{vârsta}) = S(\text{vârsta} + 10) / S(\text{vârsta}) \quad \{11\}$$

Pasul 5. S-a calculat riscul de 10 ani pentru fiecare punct final ca

$$\text{Risk}_{10} = 1 - S_{10}(\text{vârsta}) \quad \{12\}$$

Pasul 6. S-au combinat riscurile pentru BCC și BCNC adăugându-le:

$$\text{BCVRisc}_{10}(\text{vârsta}) = [\text{BCCRisc}(\text{vârsta}) + \text{BCNCRisc}(\text{vârsta})] \quad \{13\}$$

Această metodologie a permis programarea înregistrării ecuației în baza medicală electronică a studiului. SCORE este clasificat în: risc scăzut până la moderat (SCORE calculat <5%); risc crescut (SCORE calculat $\geq 5\%$ și <10%); risc foarte mare (SCORE calculat $\geq 10\%$). Pentru analiza pacienților din studiu, Riscul SCORE a fost dihotomizat în înalt $\geq 10\%$ și mai mic de 10%.

3. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Algorithm from the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) (AHA/ACC)* [201]. Riscul individual de 10 ani pentru un prim eveniment dur din bolile aterosclerotice cardiovasculare (BASC) a fost estimat din modele de riscuri proporționale (proportional-hazards models) specifice sexului și rasei, care includeau covariabilele de vârstă, nivelul TAsist tratate sau netratate, colesterolul total și nivelul HDL colesterolului, fumatul curent (da / nu) și istoricul de DZT2 (da / nu).

Coeficienții ecuației pentru calcularea unei estimări a riscul individual de 10 ani pentru un prim eveniment dur din BASC sunt furnizați în Tabelul 2.8., împreună cu exemple bazate pe un profil de risc specific pentru fiecare grupă în dependență de rasă și gen. Calcularea pas cu pas a estimării riscului în exemplele specifice în Tabelul 2.8., sunt furnizate în Tabelul 2.9. Aceste 2 tabelele au permis programarea înregistrării ecuației în baza medicală electronică a studiului.

Riscul de BASC în 10 ani din $\text{Risc}_{\text{ACC/AHA}}$ a fost clasificat ca: Risc redus (<5%); Riscul limitat (5% - 7.4%); Riscul intermediar (7.5% - 19.9%); Risc ridicat ($\geq 20\%$). Pentru analiza pacienților din studiu $\text{Risc}_{\text{ACC/AHA}}$ a fost dihotomizat în înalt $\geq 20\%$ și mai mic de 20%. Pacienții incluși în studiu au fost monitorizați în clinica noastră specializată pentru BFG cel puțin o dată la 6 luni, mai mult de 12 luni, pentru a se asigura privind complexitatea datelor clinice colectate.

Tabelul 2.8.

Parametrii ecuației the Pooled Cahort Equation de estimare a riscului individual de dezvoltare în următorii 10 ani a unui eveniment dur din cadrul bolilor aterosclerotice cardiovasculare

	Euroipoizi			Afroamericani		
	Coeficient	Valoare exemplului	Coeficient + valoarea exemplului	Coeficient	Valoarea exemplului	Coeficient + valoarea exemplului
Femei (Exemplu: 55 ani, colesterol total 213 mg/dl, HDL-C 50 mg/dL, TA sistolică netratată 120 mmHg, nefumător, fără diabet)						
Ln (Vârsta)(ani)	-29,799	4.01	-119.41	17.114	4.01	68.58
Ln (Vârsta), pătrat	4.884	16.06	78.44	N/A	N/A	N/A
Ln (Colesterol total)(mg/dL)	13.540	5.36	72.59	0.940	5.36	5.04
Ln (Vârsta)x Ln (Vârsta)	-3.114	21.48	-66.91	N/A	N/A	N/A
Ln (HDL colesterol)(mg/dL)	-13.578	3.91	-53.12	-18.920	3.91	-74.01
Ln (Vârsta)x Ln (HDL colesterol)						
Ln(TAsist tratată)(mmHg)	3.149	15.68	49.37	4.475	15.68	70.15
Ln (Vârsta)x Ln (TAsist tratată)	2.019	-	-	29.291	-	-
Ln (TAsist dacă nu este tratată)(mmHg)	N/A	N/A	N/A	-6.432	-	-
Ln (Vârsta)x Ln (TAsist dacă nu este tratată)	1.957	4.79	9.37	27.820	4.79	133.19
Fumat (1=Da, 0=Nu)						
Ln (Vârsta)x Fumat	N/A	N/A	N/A	-6.087	19.19	-116.79
Diabet (1=Da, 0=Nu)						
Suma individuală	7.574	0	0	0.691	0	0
Media (coeficient x valoare)	-1.665	0	0	N/A	N/A	N/A
Supraviețuirea de bază	0.661	0	0	0.874	0	0
Risc estimat de 10 ani a evenimentelor ASCV			-29.67			86.16
	N/A	N/A	-29.18	N/A	N/A	86.61
	N/A	N/A	0.9665	N/A	N/A	0.9533
	N/A	N/A	2.1%	N/A	N/A	3.0%
Bărbați (Exemplu: 55 ani, colesterol total 213 mg/dl, HDL-C 50 mg/dL, TA sistolică netratată 120 mmHg, nefumător, fără diabet)						
Ln (Vârsta)(ani)	12.344	4.01	49.47	2.469	4.01	9.89
Ln (Colesterol total)(mg/dL)	11.853	5.36	63.55	0.302	5.36	1.62
Ln (Vârsta)x Ln (Vârsta)	-2.664	21.48	-57.24	N/A	N/A	N/A
Ln (HDL colesterol)(mg/dL)	-7.990	3.91	-31.26	-0.307	3.91	-1.2
Ln (Vârsta)x Ln (HDL colesterol)						
Ln (TAS tratată)(mmHg)	1.769	15.68	27.73	N/A	N/A	N/A
Ln (TAS dacă nu este tratată)(mmHg)	1.797	-	-	1.916	-	-
Fumat (1=Da, 0=Nu)						
Ln (Vârsta)x Fumat	1.764	4.79	8.45	1.809	4.79	8.66
Diabet (1=Da, 0=Nu)						
Suma individuală	7.837	0	0	0.549	0	0
Media (coeficient x valoare)	-1.795	0	0	N/A	N/A	N/A
Supraviețuirea de bază	0.658	0	0	0.645	0	0
Risc estimat de 10 ani a evenimentelor ASCV			60.69			18.97
	N/A	N/A	61.18	N/A	N/A	19.54
	N/A	N/A	0.9144	N/A	N/A	0.8954
	N/A	N/A	5.3%	N/A	N/A	6.1%

Tabelul 2.9. Estimarea riscul individual de dezvoltare în următorii 10 ani a unui eveniment dur din BASC

<p>Pacientul din exemplu are vârstă de 55 ani (pentru care $\text{Ln}[\text{vârsta}] = 4.01$), cu un colesterol total de 213 mg / dl, HDL-C de 50 mg / dl și un TA sistolică netratat de 120 mmHg. Această persoană nu fumează în prezent și nu are diabet. Pentru ecuații, valorile pentru vârstă, lipide și TA sistolică sunt transformate în Ln. Interacțiunile dintre vârstă și lipide sau vârstă și TAsist utilizează logaritm natural al fiecărei variabile (de exemplu, $\text{Ln}[\text{Vârsta}] \times \text{Ln}[\text{Colesterol total}]$).</p> <p>Calculul estimării riscului pe 10 ani pentru eveniment dur din BASC poate fi cel mai bine descris ca o serie de pași. Logaritmul natural al vârstei, colesterolului total, HDL-C și TAsist sunt mai întâi calculate cu TAsist fiind ori tratată, ori nu. Apoi se calculează orice termen corespunzător de interacțiune. Aceste valori sunt înmulțit cu coeficienții din ecuație (coloana „Coeficient” din tabelul 2.7.) pentru grupul specific rasa-sex al individului. Coloana „Coeficient \times Valoare” din tabel oferă rezultatele înmulțirii pentru profilul de risc descris mai sus.</p> <p>Suma coloanei „Coeficient \times Valoare” este apoi calculată pentru individ. Pentru profilul prezentat în Tabelul 2.7., această valoare este afișată ca „Sumă individuală” pentru fiecare rasa și grupul sexual.</p> <p>Riscul estimat de 10 ani al unui prim eveniment dur al BASC este calculat formal ca 1 minus rata de supraviețuire la 10 ani („Supraviețuirea de bază” în Tabelul 2.7.), crescută la puterea exponentului sumei „Coeficient \times Valoare” minus suma generală „Coeficient \times Valoare” specifică rasei și sexului; sau, sub formă de ecuație:</p> $1 - S_{10}^{(\text{Ind}X'B - \text{Mean}X'B)}$ <p>Folosind bărbat europoid ca exemplu:</p> $1 - 0.9144e^{(60.69 - 61.18)}$ <p>Echivalat cu probabilitatea de 5.3% a unui prim eveniment dur a BASC în 10 ani</p>
--

Cercetarea influenței bolii ficatului gras non alcoolice asupra evoluției postoperatorii a donatorului viu de ficat

Variabile continue sunt prezentate ca medie \pm DS în cazul datelor distribuite normal, dacă distribuția datelor a fost non normală - ca mediană și diapazon. Variabilele continue au fost dihotomizate pentru analiza din punct de vedere empiric în vederea relevanței clinice sau folosind percentile 75 sau 90 ca valori de referință. Datele neparametrice sunt prezentate ca frecvență relativă (procent). Testul chi-pătrat Pearson și testul ANOVA unidirecțional au fost utilizate pentru a examina diferențele între caracteristicile demografice și clinice în cadrul celor 3 grupuri, dacă distribuția datelor a fost normală. Testele Kruskal-Wallis și Mann-Whitney U (Wilcoxon rank sum) au fost utilizate pentru analiza și compararea variabilelor continue independente, fiindcă unele valori nu aveau distribuție normală și testul chi-pătrat sau Fisher's când era convenabil – pentru variabilele categoriale. Rezultatele dintre grupuri au fost comparate folosind mediile celor mai mici pătrate, modelul mixt liniar după transformarea logaritmică și regresia logistică cumulată cu ecuații de estimare generalizate. Valorile p mai mici de 0.05 au fost considerate a indica

diferențele semnificative statistic. Toate analizele statistice au fost efectuate folosind IBM SPSS Statistics, versiunea 26.0.

2.3 Concluziile capitolului doi

1. În funcție de scopul lucrării și obiectivele stabilite, cercetarea reprezintă un ansamblu de studii. Proiectarea designului studiilor nominalizate a fost efectuată conform cerințelor metodologiei științifice aplicate în cercetările din domeniul sănătății.

2. Interpretarea caracteristicilor subtipurilor bolii ficatului gras în dependență de factorii asociați, metabolici și numărul acestora; evaluarea implicării acestor condiții asupra gradului de severitate a steatozei hepatice și stabilirea factorilor de risc ce contribuie la dezvoltarea bolii ficatului gras severe; identificarea subtipurilor bolii ficatului gras cu risc înalt pentru fibroza hepatică avansată și factorilor ce favorizează dezvoltarea fibrozei hepatice la pacienți; stabilirea profilului de risc cardiovascular și a factorilor predictivi de creștere a riscurilor CV la pacienții cu boala ficatului gras este realizată în cadrul studiului analitic, observațional, prospectiv de cohortă.

3. Evoluția postoperatorie a donatorilor vii în dependența de prezența steatozei hepatice non alcoolice pre transplant este analizată în cadrul studiului analitic, observațional, longitudinal, de cohortă, retrospectiv în perioada 2000 -2009 și prospectiv în anii 2010-2020. În acest context, studiul a permis interpretarea caracteristicilor donatorilor vii (demografice, tipul hepatectomiei, datelor intraoperatorii, evoluției și complicațiilor postoperatorii).

4. Crearea sistemului automatizat algoritmic “Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”, efectuată în baza rezultatelor obținute la etapele precedente va asigura screeningului bolii ficatului gras la nivel de asistență medicală primară și va fi o etapă premergătoare pentru elaborarea conceptului Modelului multidisciplinar de îngrijire a Bolii Ficatului Gras. Modelul multidisciplinar va fortifica la rândul său managementul acestei patologii.

3 EVALUAREA FENOTIPURILOR BOLII FICATULUI GRAS

3.1 Interpretarea caracteristicilor fenotipurilor bolii ficatului gras în dependență de factorii asociați, metabolici și numărul acestora.

Din 14033 de pacienți evaluați ecografic, 680 au prezentat semne de steatoza hepatică și au constituit grupul de bază (GB). În grupul de control (GC) au fost incluși 96 de pacienți. Ponderea bărbaților în GB a fost mai mare decât în GC (59.3% vs 38.5%, $p < 0.001$). Majoritatea pacienților incluși în studiu erau din mediul urban 60.2% (467/776), cu diferențe semnificative statistic între grupurile comparate, din mediul rural erau 41.2 % de pacienți în GB și doar 30.2% din cel de control ($p = 0.004$). Pacienții cu steatoză hepatică sufereau de HTA, mai des (64.7% vs 36.5 %, $p < 0.001$) și DZT2 (22.4 % vs 5.2%, $p < 0.001$). Corespunzător, medicamentele hipotensive (44.7 % vs 26%, $p = 0.001$) și antidiabetică (15.6% vs 3.1 %, $p = 0.001$) era administrate mai mult de acești pacienți. Pacienții din GB au avut o greutate semnificativ mai mare (92.66 ± 16.77 kg vs 77.58 ± 17.66 kg, $p = 0.001$), IMC, circumferința abdominală, rata pacienților cu obezitate gr. I, II, III și abdominală la fel au fost mai ridicate. Media IMC la pacienții din grupul de control era în zona supraponderalității (27.22 ± 5.53 kg/m²), în timp ce pacienții din GB prezentau o medie a IMC de 31.58 ± 5.2 kg/m² ($p < 0.001$) ce corespundea cu obezitate de gradul I. Ambele grupuri comparate prezintau pacienți cu IMC modificat, dar totuși cu diferențe statistic semnificative între grupuri. Evaluând tipul obezitității la pacienții incluși în studiu, observăm că majoritatea pacienților din GB suferă de obezitate abdominală, dar și la cei din GC acest factor este destul de frecvent – 90.4% vs 66.7%, respectiv, $p < 0.001$. Așa dar, în ambele grupuri, IMC a fost înalt și cu tendința obezitității abdominale. Important de menționat că la pacienții cu steatoză, TAS și TAD erau semnificativ mai mari decât în GC (Tabelul 3.1). În același timp, pacienții cu steatoză hepatică au fost comparați cu cei din GC după vârstă, statut de fumător, tipul consumului de alcool, istoricul familial de BCV și DZT2. Participanții din ambele grupuri aveau același patern de consum al hipolipimianților, AINS și aspirinei. O treime din pacienți din aceste grupuri aveau supraponderabilitate (Tabelul 3.1). Din cele expuse, portretul unui pacient cu steatoză hepatică din studiul prezent este următorul: un bărbat în decada a cincea de viață, cu HTA, nefumător, care consumă mai puțin de 20 ml/zi de alcool, cu istoric familial de BCV și DZT2, care se află în tratament cu hipotensive și prezintă obezitate de gr I, în special, de tip abdominal.

Analizând datele examenului paraclinic la grupurile comparate, constatăm că pacienții cu steatoza hepatică arătau diferențe semnificative statistic privind nivelul Hb – 143.67 ± 12.33 vs 137.67 ± 12.82 , respectiv, $p < 0.001$. Repartizând pacienții după gen, nu am observat diferențe semnificative. Este necesar de remarcat că cei cu steatoză aveau nivelul mediu al ALAT mai mare

Tabelul 3.1. Caracteristica demografică și clinică a populației din studiu

Parametrii	GB n=680	GC n=96	p*
Vârsta (ani), media \pm DS	49.09 \pm 10.95	46.38 \pm 12.96	0.053
Gen masculin, [n(%)]	403(59.3)	37(38.5)	<0.001
Mediu rural, [n(%)]	280(41.2)	29(30.2)	0.004
Zona Republicii Moldova:			
Nord, [n(%)]	158(23.3)	6(6.3)	<0.001
Centru, [n(%)]	407(59.9)	60(62.5)	>0.05
Sud, [n(%)]	89(13)	27(28.1)	<0.001
Transnistria, [n(%)]	26(3.8)	3(3.1)	>0.05
HTA, [n(%)] %	440(64.7)	35(36.5)	<0.001
Diabet zaharat tip2, [n(%)]	152(22.4)	5(5.2)	<0.001
Fumători:			
Curenți, [n (%)]	90(13.2)	19(19.8)	>0.05
Exfumători, [n (%)]	173(25.4)	18(18.8)	>0.05
Consumul de alcool:			
0 ml/zi, [n (%)]	341(60.1)	60(62.5)	0.098
< 20 ml/zi, [n (%)]	164(24.1)	15(15.6)	>0.05
20-50 ml/zi, [n (%)]	74(10.9)	11(11.5)	>0.05
>50 ml/zi, [n (%)]	101(14.9)	10(10.4)	>0.05
Istoric familial de BCV, [n(%)]	351(51.6)	46(47.9)	0.733
Istoric familial de DZT2, [n(%)]	170(25)	19(19.8)	0.310
Medicația:			
anti-hipertensivă, [n(%)]	304(44.7)	25(26)	0.001
hipolipimianțe, [n(%)]	42(6.2)	2(2.1)	0.204
anti-diabetice orale, [n(%)]	106(15.6)	3(3.1)	0.001
AINS, [n(%)]	90(11.6)	8(8.3)	>0.05
Acid acetilsalicilic, [n(%)]	65(9.6)	3(4.5)	>0.05
IMC (kg/m ²), media \pm DS	31.58 \pm 5.2	27.22 \pm 5.53	<0.001
IMC<25 kg/m ² , [n(%)]	48(7.1)	38(39.6)	<0.001
Supraponderali, [n(%)]	223(32.8)	31(32.3)	>0.05
Obezitate gr. I, [n(%)]	250(36.8)	20(20.8)	<0.001
Obezitate gr. II, [n(%)]	119(17.5)	5(5.2)	<0.001
Obezitate gr. III, [n(%)]	40(5.9)	2(2.1)	<0.001
Circumferința abdominală, media \pm DS	105.51 \pm 14.41	92.53 \pm 14.53	<0.001
Obezitate abdominală, [n (%)]	615(90.4)	64(66.7)	<0.001
Bărbați (>94 cm), [n (%)]	360/403(89.3)	27/37(73)	0.003
Femei (>80 cm), [n(%)]	255/277(92.1)	37/59(62.7)	<0.001
TAS (mmHg), media \pm DS	152.80 \pm 29.71	137.34 \pm 26.15	<0.001
TAD (mmHg), media \pm DS	94.76 \pm 15.22	86.97 \pm 12.99	<0.001
Abrevieri: GB, grupul de bază; GC, grup de control; BCV, boli cardiovasculare; DZT2, diabet zaharat tip 2; IMC, indicele masei corporale; TAS, tensiunea arterială sistolică; TAD, tensiunea arterială diastolică; HTA, hipertensiunea arterială.			

de limitele normalului și corespunzător prezentau sindromul de citoliză în comparație cu pacienții incluși în GC (64.24 \pm 58.72 vs 30.45 \pm 25.41, respectiv, p < 0.001). Aceeași tendință era înregistrată și pentru ASAT. Colestaza, biologic evidențiată, a fost prezentă în GB, cu nivelul GGT semnificativ mai mare la cei cu steatoză hepatică în comparație cu GC. La ambele grupuri

examinează nivelul colesterolului total și LDL a depășit limita normală. Hiperuricemia, hipertrigliceridemia și hiperglicemia erau prezente doar în cazul steatozei hepatice. Nivelul Hb, GGT, ASAT, ALAT, bilirubinei directe, acidului uric, TG, HDL și LDL colesterolului, glucozei plasmatice în repaus alimentar au prezentat diferențe semnificative în GB comparativ cu cel de control (toate $p < 0.05$) (Tabelul 3.2.). În funcție de severitate, steatoza hepatică detectată la examenul ecografic a fost divizată în ușoară - 121 (17.79%) de cazuri, 237 (34.85%) - moderată și 322 (47.40%) ca steatoză hepatică severă (Figura 3.1.).

Interpretarea datelor paraclinice a contribuit la stabilirea indicatorilor privind steatoza hepatică. În concluzie, pacientul cu steatoza hepatică avea tendința să prezinte un nivel mai mare de Hb, cu sindrom de citoliză și coleastăză, hiperuricemie, hipertrigliceridemie și hiperglicemie. Steatoza hepatică diagnosticată ecografic la mai mult de 80% din pacienții GB era moderată și severă.

Tabelul 3.2. Caracteristica datelor paraclinice a populației din studiu – grupul de bază și cel de control

Parametrii	GB N=680	Control N=96	p
Hb (g/L), media \pm DS	143.67 \pm 15.33	137.67 \pm 12.82	< 0.001
Bărbați, media \pm DS	151.07 \pm 13.25	149.20 \pm 8.95	0.400
Femei, media \pm DS	132.88 \pm 11.22	130.44 \pm 9.23	0.120
GGT (U/L), media \pm DS	68.36 \pm 98.98	41.69 \pm 51.35	0.01
ASAT(U/L), media \pm DS	45.01 \pm 38.58	27.98 \pm 28.37	< 0.001
ALAT (U/L), media \pm DS	64.24 \pm 58.72	30.45 \pm 25.41	< 0.001
Tr ($10^9/\mu$ L), media \pm DS	238.98 \pm 63.44	238.22 \pm 58.31	0.766
BilT (μ mol/L), media \pm DS	16.63 \pm 11.93	14.96 \pm 8.11	0.186
BilD (μ mol/L), media \pm DS	4.76 \pm 4.59	3.56 \pm 2.83	< 0.001
AU (μ mol/L), media \pm DS	389.31 \pm 149.36	298.07 \pm 125.93	< 0.001
CT (mmol/L), media \pm DS	5.61 \pm 1.22	5.39 \pm 1.27	0.09
TG (mmol/L), media \pm DS	2.05 \pm 1.44	1.45 \pm 0.72	< 0.001
HDL (mmol/L), media \pm DS	1.19 \pm 0.32	1.34 \pm 0.29	< 0.001
LDL (mmol/L), media \pm DS	4.01 \pm 1.16	3.75 \pm 1.23	0.04
Glucoza (mmol/L), media \pm DS	6.04 \pm 2.45	5.16 \pm 0.95	< 0.001

Abrevieri: GB, grupul de bază; Hb, hemoglobina; BilT, bilirubina totală; BilD, bilirubina directă; ALAT, alaninaminotransferaza; ASAT, aspartataminotransferaza; GGT, γ -glutamyltranspeptidaza; TG, trigliceride; Tr, trombocite; CT, colesterol total; HDL, lipoproteina de densitate înaltă; LDL, lipoproteina de densitate mică

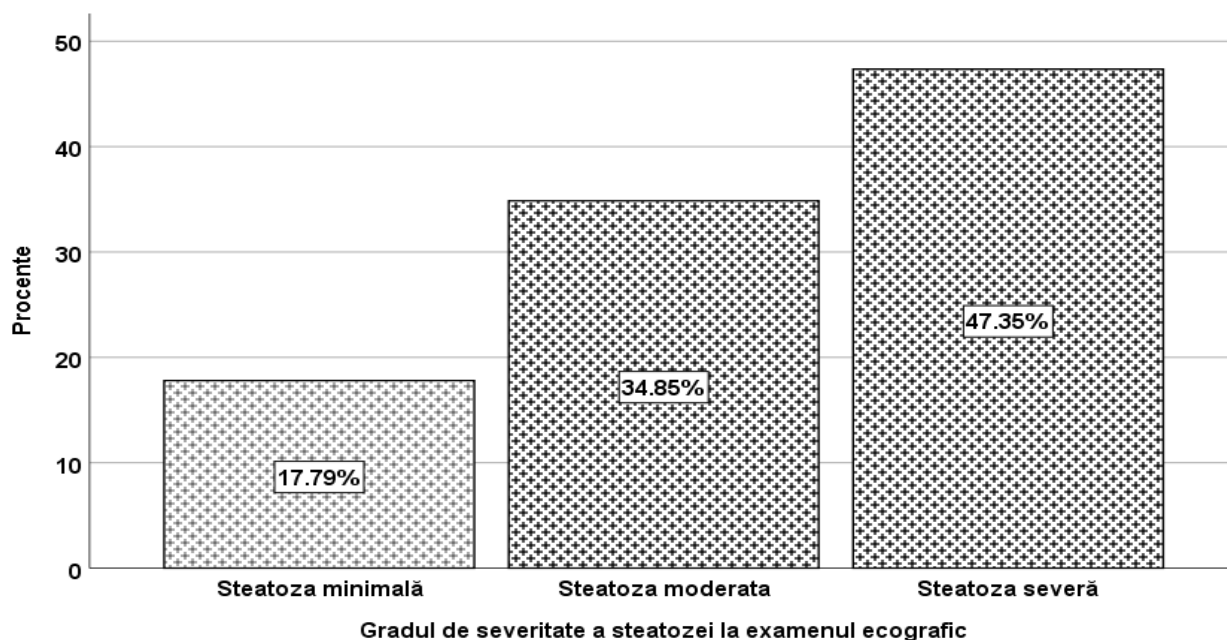


Figura 3.1. Gradul de severitate a steatozei la examenul ecografic în lotul de bază.

În prima fază a studiului, din 680 pacienții diagnosticați cu steatoza hepatică - 408 (60.0%) au îndeplinit criteriile de diagnostic a BFGNA; 159 (23.4%) s-au confruntat cu steatoza hepatică asociată consumului de alcool; șaptezeci și patru (10.9%) au prezentat steatoza hepatică și teste pozitive pentru hepatita de etiologie virală tip C (HCV) și la 39 (5.7%) a fost constată infecție virală tip B (HBV) (Figura 3.2.). În faza a doua a studiului, toți pacienții din GB au fost divizați în trei subtipuri în conformitate cu criteriile propuse. Așa dar, Subtipul DZT2 a fost depistat la 22.36% (152/680), subtipul Non obezi (IMC normal) cu tulburări cu risc metabolic au constituit 6.18%(42/680) și cel mai numeros era Subtipul Supraponderali (IMC \geq 25kg/m²)– 71.47% (486/680). Faza a treia a studiului a presupus stratificarea GB în trei subgrupuri: A - 363 (53.4%) cu un factor metabolic; B 287 (42.2%) – cu doi factori și 30 (4.4%) - cu toți trei factori metabolici. Pacienți din subtipul Supraponderali - în 65.2% de cazuri (317/486) au avut un factor metabolic (supraponderalitatea). În timp ce pacienții cu subtipul DZT2 au prezentat precum unul (4 - 7.7%) (numai DZT2), așa și doi (118 - 77.6%) (DZT2 și supraponderalitatea) și trei (30 - 19.7%) factori metabolici (DZT2, supraponderalitate și una sau mai multe tulburări cu risc metabolic – obezitate viscerală, HTA, dislipidemia, rezistența la insulină sau nivelul ridicat al proteinei C reactive). Faza a patra a acestui studiu avea ca scop abordarea observației că pacienții cu prezența steatozei hepatice aveau nivelul hemoglobinei serice semnificativ mai mare în comparație cu cei din grupul de control. Pacienții cu steatoza hepatică au fost împărțiți în dependență de nivelul Hb în patru subseturi, subsetul A includea 166 de pacienți din quartila 1 (Q1) cu Hb < 132 g/L, subsetul B conținea 166 de pacienți din quartila 2 (Hb (Q2) – 132-141 g/L), quartila 3 (Q3) reprezenta subsetul

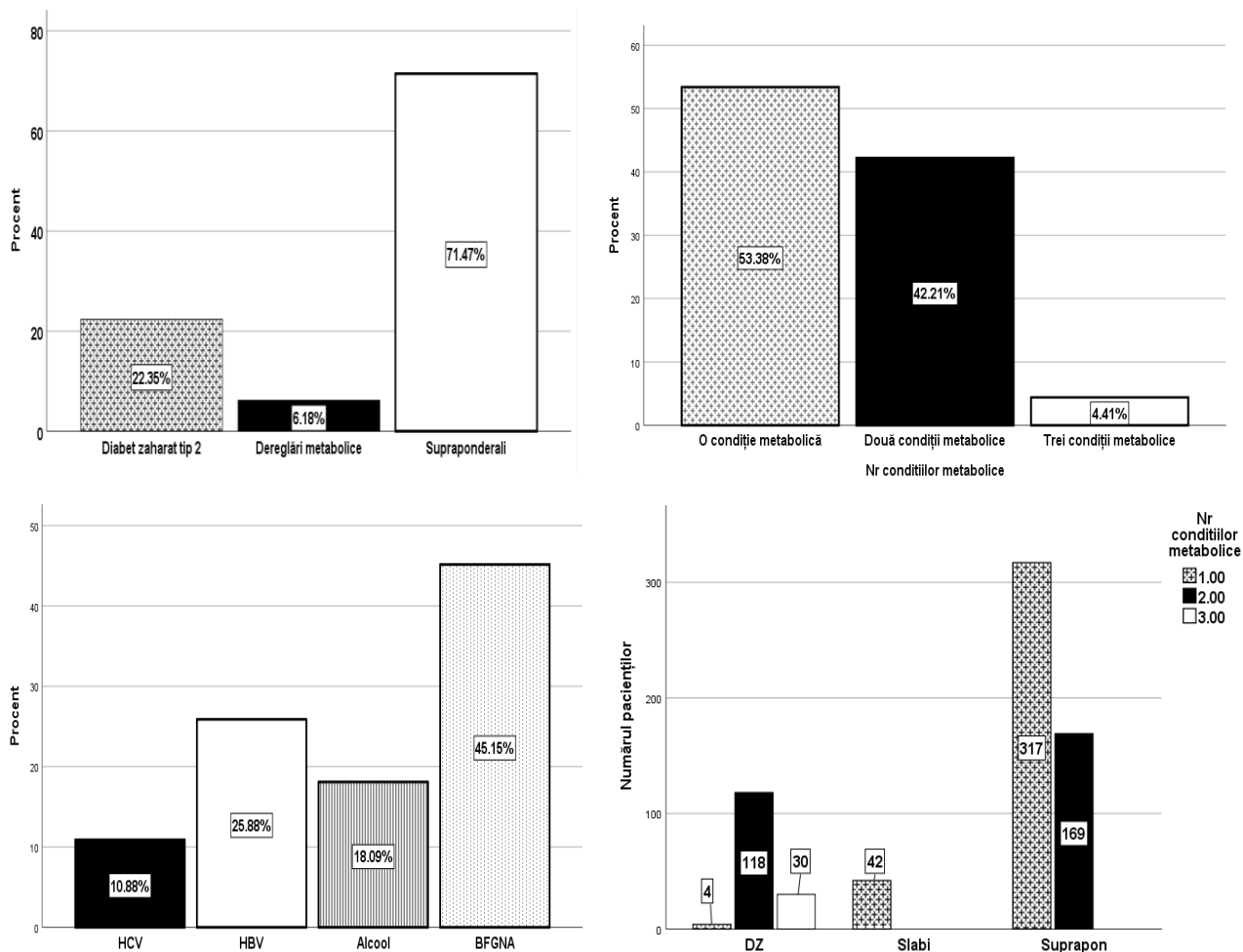


Figura 3.2. Repartiția pacienților cu steatoza hepatică în dependență de factori asociați, metabolici și numărul acestora

C cu 172 de pacienți cu nivelul Hb 142-153 g/L, 176 de pacienții cu nivelul Hb \geq 154 g/L reprezentau subsetul D.

Subgrupurile bolii ficatului gras în dependență de factori asociați cu steatoza hepatică

În prima fază a studiului pacienții din GB au fost împărțiți în trei subploturi în dependență de diferiți factori asociați cu steatoza hepatică, așa cum sunt consumul de alcool, infecția cronică de etiologie virală tip B și C. Din acest motiv, GB a fost separat în trei subploturi. Sublotul A – BFGNA (n = 408), Sublotul B – pacienți care au asociat steatoza hepatică și consumul de alcool \geq 20 ml/zi (n = 159) și Sublotul C– cu steatoza și prezența virusului hepatic tip B (HVB) sau virusului hepatic tip C (HVC) (n = 113, HBV n = 39, HCV n = 74). Pacienții din subplotul cu BFGNA și subplotul cu steatoza și prezența virusului hepatic HCV au avut diferențe semnificative referitor la vârstă, în comparație cu cei din GC, 50.3 ± 10.60 ani, 49.84 ± 10.52 ani vs 46.38 ± 12.96 ani, respectiv $p < 0.001$ (Tabelul 3.3.). Diferențe privind repartiția pe gen nu a fost observată între

Tabelul 3.3. Caracteristica de baza a loturilor din studiu în dependență de diferiți factori asociați cu steatoza hepatică.

Parametrii	GB n=680				Control n=96	p*
	BFGNA n=408	ALCOOL n=159	VIRUS			
			HBV n=39	HCV n=74		
Vârsta (ani), media ±DS	50.12±10.70*	46.5±11.23	49.49±9.92*	48.78±11.44	46.38±12.96	<0.001
Gen masculin, [n(%)]	206(50.5)*	132(83.0)*	27(69.2)*	38(51.4)*	37(38.5)	<0.001
HTA, [n(%)]	265(65.0)*	110(69.2)*	24(61.5)	41(55.4)	35(36.5)	<0.001
DZT2, [n(%)]	96(23.5)*	30(18.96)*	7(17.9)	19(25.7)*	5(5.2)	<0.001
Fumători:						
Curenți, [n (%)]	41(37.6)*	37(23.3)*	2(5.1)	10(13.5)	19(19.8)	<0.001
Exfumători, [n (%)]	80(19.6)	65(40.9)*	13(33.3)	15(20.3)	18(18.8)	
Medicația:						
anti-hipertensivă, n(%)	189(46.3)*	67(42.1)	15(38.5)	33(44.6)	25(26)	0.003
hipolipimiantă, [n(%)]	27(6.6)	11(6.9)	3(7.7)	1(1.4)	2(2.1)	0.175
anti-diabetice orale, [n(%)]	72(17.6)*	15(9.4)	3(7.7)*	16(21.6)*	3(3.1)	0.001
IMC (kg/m ²), media ±DS	31.99±5.23*	31.25±4.91*	31.99±5.86*	29.85±4.99*	27.22±5.53	<0.001
Supraponderali, [n(%)]	130(31.9)	56(35.2)	12(30.8)	25(33.8)	31(32.3)	<0.05
Obezitate gr I, [n(%)]	160(39.28)	54(34.0)	13(33.3)	23(38.6)	20(20.8)	
Obezitate gr II, [n(%)]	69(16.9)	30(18.9)	7(17.9)	13(19.3)	5(5.2)	
Obezitate gr III, [n(%)]	30(7.4)	5(3.1)	4(10.3)	1(6.8)	2(2.1)	
CA, media ±DS	105.90±12.68*	107.31±12.71*	108.46±17.29*	99.49±14.21	92.53±14.53	<0.001
OA, [n (%)]	380(93.1)*	143(89.9)*	33(84.6)*	59(79.7)*	64(66.7)	<0.001
Bărbați (>94 cm), [n (%)]	187/206	119/132(90.2)	22/27(82.5)	32/38(84.2)	27/37(73.0)	<0.001
Femei (>80 cm), [n(%)]	(90.8)*	24/27(85.9)	11/12(91.7)	27/36(75.0)	37/59(62.7)	<0.001
	193/202(95.5) *					
TAS (mmHg), media ±DS	150.85±28.50*	152.41±28.73	158.30±31.13*	148.45±31.52	137.34±26.15	<0.001
TAD (mmHg), media ±DS	93.87±14.43*	95.79±15.31	96.48±16.09*	92.64±15.88	86.97±12.99	<0.001

*p mai mic de 0,05 – diferența semnificativă statistic între grupul de bază în comparație cu control.

Abrevieri: GB grupul de bază; BFGNA, boală ficatului gras non-alcoolic; HBV, hepatitic B virus; HCV, hepatitic C virus; OA, obezitate abdominală; BCV, boli cardiovasculare; DZT2, diabet zaharat tip 2; IMC, indicele masei corporale; TAS, tensiunea arterială sistolică; TAD, tensiunea arterială diastolică

subloturile comparate. Mai mulți fumători și hipertensivi s-au depistat în sublotul BFGNA și cei din sublotul steatozei hepatice asociate consumului de alcool; acești pacienți administrau mai des medicamente hipotensive și hipoglicemizante. Pacienții cu HBV mai rar sufereau de DZT2 în comparație cu alte subloturi. Indicele masei corporale, CA, rata obezității abdominale erau comparabile între subloturile studiate.

Pacienții din sublotul steatozei hepatice asociate consumului de alcool au prezentat nivelul Hb mai mare în comparație cu cei din GC. Trombocitele, bilirubina totală nu au arătat diferențe semnificative între subloturi și aveau valori în limitele normale. Cea mai exprimată activitate a procesului inflamator din ficat evidențiată prin intermediu sindromului biologic de citoliză și colestază a fost evidențiată la pacienții din sublotul steatoza hepatică asociată infecției HCV, valorile transaminazelor și markerilor colestazei au prezentat diferențe semnificative în comparație cu alte subloturi, fiind la toți pacienții cu steatoză hepatică mai mari de limitele

superioare ale normalului. Valorile acidului uric erau majorate la sublotul cu steatoză hepatică asociată infecției HCV și sublotul steatozei hepatice asociate consumului de alcool în comparație cu pacienții din alte subloturi. Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, creșterea mediei nivelului LDL și o rată mai mare a SMet s-a observat la sublotul BFGNA și sublotul steatozei hepatice asociate consumului de alcool (Tabelul 3.4.). În concluzie, steatoza hepatică asociată cu

Tabelul 3.4. Caracteristica datelor paraclinice a loturilor din studiu în dependență de diferiți factori asociați cu steatoza hepatică.

Parametrii	GB n=680				Control n=96	p*
	BFGNA n=408	ALCOOL n=159	VIRUS			
			HBV n=39	HCV n=74		
Hb (g/L), media ±DS	142.9±15.2	148.6±13.9*	143.2±16.3	139.5±14.3	137.7±12.9	<0.001
Bărbați, media ±DS	152.2±13.1	151.5±12.8	149.8±14.3	149.2±12.0	149.2±8.9	0.416
Femei, media ±DS	133.8±11.0	134.5±9.6	132.05±13.18*	129.4±8.3	130.4±9.2	0.088
GGT (U/L), media ±DS	51.5±32.7	68.1±43.9	54.86±30.9	75.24±51.33*	41.7±51.4	<0.001
FA, mmol/L, media ±DS	91.7±43.4	105.8±53.2*	95.1±44.0	74.5±34.4	71.8±46.0	<0.001
ASAT(U/L), media ±DS	37.8±28.9	47.8±40.1	42.9±30.0	75.5±62.1*	27.9±28.4	<0.001
ALAT (U/L), media ±DS	54.5±50.5	68.4±66.4	62.1±52.3	103.1±74.2*	30.5±25.4	<0.001
Tr (10 ⁹ /μL), media ±DS	243.6±59.6	245.0±72.7	231.5±58.6	227.8±71.2	238.2±58.3	0.104
TBIL(μmol/L), media ±DS	15.7±10.1	17.6±13.3	17.0±12.1	18.7	14.9±8.1	0.092
AU (μmol/L), media ±DS	373.7±146.1*	428.6±168.9*	373.7±131.7*	425.8±152.4*	298.1±125.9	<0.05
CT (mmol/L), media ±DS	5.7±1.2	6.0±1.3*	5.5±1.1	4.7±0.8	5.9±1.37	<0.001
TG (mmol/L), media ±DS	2.2±1.5*	2.3±1.7*	1.9±1.2*	1.3±0.5	1.5±0.7	<0.001
HDL (mmol/L), media ±DS	1.2±0.3*	1.2±0.4*	1.2±0.3*	1.2±0.3	1.4±0.3	<0.05
LDL (mmol/L), media ±DS	4.1±1.1	4.3±1.3*	3.9±1.1	3.2±0.8	3.8±1.2	<0.001
Glucoza (mmol/L), media ±DS	6.0±2.1*	5.8±1.9	6.2±2.2*	6.1±2.4*	5.2±0.9	0.001
SMet, [n (%)]	239(77.9)*	86(69.9)*	123(69.9)*	43(58.1)*	34(35.4)	<0.001
Hipertrigliceridemia [n (%)]	197(64.2)*	69(56.1)*	88(50.0)*	20(27.0)	30(31.3)	<0.001
Hipo HDL, [n (%)]	208(67.8)*	68(55.3)	105(59.7)*	45(60.8)*	37(38.5)	<0.001

*valoarea p semnificativă în comparație cu alte subloturi

Abrevieri: GB– grupul de bază; BilT, bilirubina totală; BilD, bilirubina directă; ALAT, alaninaminotransferaza; ASAT, aspartataminotransferaza; GGT, γ-glutamiltanspeptidaza; TG, trigliceride; CT, colesterol total; HDL, lipoproteina de densitate înaltă; LDL, lipoproteina de densitate joasă

infecția HCV prezenta o activitate a procesului inflamator mai importantă decât în alte subloturi. Factorii metabolici (așa ca dislipidemia, SMet) erau mai des întâlnite la persoanele din sublotul BFGNA și sublotul steatozei hepatice asociate consumului de alcool.

Subtipurile bolii ficatului gras în dependență de factori metabolici

Analizând subtipurile bolii ficatului gras în dependență de factori metabolici am constatat că pacienții din subtipul DZT2 au avut media vârstei în decada a șasea a vieții, prezentând diferențe semnificative în comparație nu numai cu cei din GC, 54.79±8.16 ani vs 46.38±12.96 ani, respectiv p<0.001, dar și din subtipurile Non obezi cu tulburări cu risc metabolic și Supraponderali (Tabelul 3.5). Ponderea bărbaților în subtipurile Supraponderali și DZT2 a fost mai mare decât în GC

Tabelul 3.5. Caracteristica demografică și clinică a subtipurilor steatozei hepatice.

Parametrii	GB n=680			Control n=96	p*
	Supraponderali n=486	Non obezi n=42	DZT2 n=152		
Vârsta (ani), media ±DS	47.59±10.94	45.79±12.8 1	54.79±8.16*	46.38±12.96	<0.001
Gen masculin, [n(%)]	306(63)*	17(40.5)	80(52.6)*	37(38.5)	<0.001
Mediu rural, [n(%)]	193(39.7)	15(35.7)	72(47.4)*	29(30.2)	0.025
Zona Republicii Moldova					
Nord, [n(%)]	106(21.8)*	5(11.9)	47(30.9)*	6(6.3)	<0.001
Centru, [n(%)]	295(60.7)	33(78.6)*	79(52)	60(62.5)	<0.001
Sud, [n(%)]	66(13.6)*	3(7.1)*	20(13.2)*	27(28.2)	<0.001
Transnistria, [n(%)]	19(3.9)	1(2.4)	6(3.9)	3(3.1)	0.56
HTA, [n(%)]	289(59.5)	16(38.1)	135(88.8)*	35(36.5)	<0.001
Fumători:					
Curenți, [n (%)]	65(13.4)	8(19.0)	17(11.2)	19(19.8)	0.420
Exfumători, [n (%)]	123(25.3)	9(21.4)	41(27)	18(18.8)	
Consumul de alcool :					
0 ml/zi, [n (%)]	231(47.6)*	24(57.1)	86(56.6)	60(62.5)	0.048
< 20 ml/zi, [n (%)]	126(25.9)	6(14.3)	32(21.2)	165(15.6)	
20-50 ml/zi, [n(%)]	49(10.1)	5(11.9)	20(13.2)	11(11.5)	
>50 ml/zi, [n(%)]	80(16.50)	7(16.7)	14(9.3)	10(10.4)	
Istoric familial de BCV, [n(%)]	240(49.4)	17(40.5)	94(61.8)	46(47.9)	0.108
Istoric familial de DZT2, [n(%)]	99(20.4)	4(9.5)	67(44.1)*	19(19.8)	<0.001
Medicația:					
anti-hipertensivă, [n(%)]	183(37.7)	12(28.6)	109(71.7)*	25(26)	<0.001
hipolipimiantă, [n(%)]	22(4.5)	2(4.8)	18(11.8)*	2(2.1)	0.018
acid acetilsalicilic	34(7.0)	4(9.5)	27(17.9)*	3(3.1)	0.02
TAS (mmHg), media ±DS	148.87±28.45*	137.57±27. 38	169.59±27.72 *	137.34±26.15	<0.001
TAD (mmHg), media ±DS	93.42±14.99	88.69±15.9 3	100.72±14.09 *	86.97±12.99	<0.001

*valoarea p semnificativă în comparație cu grupul de control

Abrevieri: GB – grupul de bază; BCV, boli cardiovasculare; DZT2, diabet zaharat tip 2; IMC, indicele masei corporale; non obezi , non obezi cu tulburărilor cu risc metabolic; TAS, tensiunea arterială sistolică; TAD, tensiunea arterială diastolică; HTA, hipertensiunea arterială

(63.0%, 52.8% vs 38.5%, $p < 0.001$). Aproape jumătate din pacienții subtipului DZT2 au fost din mediul urban, iar din grupul de control, în mediul urban, locuiau aproape 70% din pacienți ($p = 0.025$). Distribuția pacienților în dependență de zona geografică a Republicii Moldova reflectă accesibilitatea mai mare a pacienților din centrul țării pentru serviciile medicale oferite de către instituțiile medicale republicane. Mai frecvent, pacienții cu DZT2 prezentau HTA, istoric familial de DZT2 și respectiv, administrarea preparatelor hipertensive, hipolipimianțe și a aspirinei. Privind fumatul și consumul de alcool în toate subtipurile analizate majoritatea pacienților erau nefumători, cu un consum minim de alcool. Datele privind IMC, circumferința abdominală și rata obezității abdominale sunt influențate de metodologia de stratificare a pacienților pe subtipuri care a fost bazată de IMC, ce explică absența relevanței analizei acestor date. TAS și TAD a fost semnificativ mai mare la cei cu DZT2, dar numai media TAS la pacienții din subtipul Supraponderali a prezentat diferențe cu cei din GC (Tabelul 3.5).

Caracteristica datelor paraclinice a subtipurilor bolii ficatului gras studiate a identificat că pacienții din subtipuri Supraponderali și DZT2 prezentau un nivel al Hb mai mare decât GC, cu menținerea acestor diferențe semnificative statistic și după stratificarea pacienților după gen, doar femeile cu DZT2 aveau diferențe statistic semnificative privind nivelul Hb.

La bărbați din subtipul non obezi cu tulburări cu risc metabolic nivelul Hb era mai mic decât la cei din grupul de control. Aceste date contradictorii privind diferențele după gen, nu pot fi explicate clar (Tabelul 3.6.). Sindromul de citoliză a fost observat în toate subtipurile studiate fără a prezenta diferențe semnificative statistic între ele, dar având diferențe cu GC, pacienții din care nu aveau semne de sindrom citolitic. Privind sindromul de colestază, se observă absolut aceeași tendință descrisă mai sus. Nivelul bilirubinei a fost mai mare în subtipul non obezi cu tulburărilor cu risc metabolic pe seama pacienților care prezentau bilirubinopatie benignă (sindromul Gilbert). Hiperuricemia a fost depistată la toate subtipurile bolii ficatului gras. Rata hipertrigliceridemie era mai importantă la subtipul DZT2 și arăta diferențe semnificative statistic cu GC (70.4% vs 32.3%, respectiv, $p < 0.001$). Nivelul colesterolului total, LDL și HDL erau mai mari la subtipul DZT2, dar mediile comparabile cu cele a GC ($p = 0.284$). Severitatea steatozei a fost mai importantă la subtipul DZT2, în jur de 90% de pacienți prezentau steatoza medie–severă la examenul USG. SMet se manifesta la 96.7% din pacienți cu DZT2 (Tabelul 3.6.).

În contextul analizei subtipurilor bolii ficatului gras, s-a precizat că pacientul din subtipul DZT2 era din decada a șasea de viață, bărbat, din mediul urban, hipertensiv, nefumător, cu consumul minim de alcool ($< 20\text{ml/zi}$), care administra medicamente hipotensive și avea tendință de hemoconcentrare (prin creșterea nivelului Hb), sindrom de citoliză și colestază, hipertrigliceridemie, hiperuricemie, semne de steatoză hepatică la examenul USG moderat severă

Tabelul 3.6. Caracteristica datelor paraclinice a subtipurilor steatozei hepatice.

Parametrii	GB n=680			Control n=96	p*
	Supraponderali n=486	Non-obezi n=42	DZT2 n=152		
Hb (g/L), media ±DS	144.54±15.73*	135.48±14.99	143.10±13.42*	137.67±12.92	<0.001
Bărbați, media ±DS	151.95±13.15	141.64±14.81*	149.69±12.56	149.20±8.99	0.007
Femei, media ±DS	131.94±11.05	131.28±13.89	135.79±10.21*	130.44±9.23	0.024
GGT (U/L), media ±DS	65.47±100.85*	58.06±84.76*	80.43±96.11*	41.69±51.35	0.018
FA, mediana±DS	84.00±46.32*	82.30±57.22	75.10±40.15	71.75±46.01	<0.001
ASAT(U/L), media ±DS	42.99±35.6*	50.74±37.31*	49.88±46.87*	27.98±28.37	<0.001
ALAT (U/L), media ±DS	62.17±52.41*	75.83±91.88*	67.65±65.79*	30.45±25.41	<0.001
Tr (10 ⁹ /μL), media ±DS	237.61±58.54	255.41±103.03	238.82±64.227	238.22±58.31	0.371
TBIL(μmol/L), media ±DS	16.57±10.18	20.89±22.25*	15.64±12.92	14.96±8.11	0.034
DBIL(μmol/L), media ±DS	4.54±4.08	6.61±7.19*	4.96±5.09	3.56±2.83	0.02
AU (μmol/L), media ±DS	391.19±47.71*	353.74±147.99*	393.12±154.65*	298.07±125.93	<0.05
CT (mmol/L), media ±DS	5.62±1.21	5.44±1.35	5.64±1.23	5.39±1.27	0.284
TG (mmol/L), media ±DS	1.94±1.24	1.77±1.28	2.49±1.92*	1.45±0.72	<0.001
HDL (mmol/L), media ±DS	1.9±0.33	1.23±0.34	1.17±0.28*	1.35±0.29	<0.05
LDL (mmol/L), media ±DS	4.04±1.17	3.86±1.18	3.98±1.11	3.75±1.23	0.152
Severitatea steatozei la USG:					
Fără steatoză [n (%)]	0	0	0	96(100)	<0.001
Minimală [n (%)]	88(18.1)	17(40.5)	16(10.5)	0	<0.001
Moderată [n (%)]	178(36.6)	19(45.2)	40(26.3)	0	<0.001
Severă [n (%)]	220(45.3)	6(14.3)	96(63.2)	0	<0.001
SMet, [n (%)]	331(68.1)	13(31)	147(96.7)*	34(35.4)	<0.001
Hipertrigliceridemia [n (%)]	247(50.8)	20(47.6)	107(70.4)*	30(31.3)	<0.001

*valoarea p semnificativă în comparație cu grupul de control

Abrevieri: GB – grupul de bază; non-obezi, non- obezi cu tulburări cu risc metabolic; DZT2, diabet zaharat tip2; Hb, hemoglobina; BilT, bilirubina totală; BilD, bilirubina directă; ALAT, alaninaminotransferaza; ASAT, aspartataminotransferaza; GGT, γ-glutamiltanspeptidaza; FA, fosfotaza alcalină; AU, acid uric; TG, trigliceride; Tr, trombocite; CT, colesterol total; HDL-C, colesterol - lipoproteina de densitate înaltă; LDL - lipoproteina de densitate mică; USG, ultrasonografie; SMet, sindrom metabolic.

și SMet. Pacientul din subtipul Supraponderalitate/obezitate era un mascul în decada a cincea de viață, nefumător din mediu urban, hipertensiv, cu nivelul înalt al Hb, hipertrigliceridemie și sindrom de citoliză. Subtipul Non obezi era reprezentat de femeie în decada a cincea de viață, hipertensivă, cu hipercolesterolemie și sindrom de citoliză, care a fost mai important decât în restul subtipurilor.

Subgrupurile bolii ficatului gras în dependență de numărul factorilor metabolici

Stratificarea pacienților din GB în dependență de numărul factorilor metabolici a demonstrat că cei din subgrupul cu trei factori metabolici erau mai în vârstă, toți sufereau de DZT2 și în marea majoritate de HTA (93.3%), cu istoric familial de DZT2 și erau consumatori de medicamente hipotensive, hipolipimiente și hipoglicemiente. Genul și mediul de proveniență, fumatul și consumul de alcool nu aveau diferențe semnificative între subgrupurile comparate. Datele antropometrice au arătat că la pacienții din toate subgrupurile media IMC sugera prezența obezității, dar totuși a fost depistată diferența semnificativă statistic privind subgrupul cu una și trei factori metabolici - 30.46 ± 5.15 vs 33.47 ± 5.61 kg/m² respectiv, $p < 0.001$. Obezitatea abdominală era în egală măsură prezentă la pacienți din subgrupurile cu doi și trei factori metabolici, indicând diferențe semnificative cu cei ce au identificat doar un factor metabolic (Tabelul 3.7).

Abordarea datelor biologice a permis stabilirea faptului că în toate subgrupurile studiate nivelul hemoglobinei serice, trombocitelor, bilirubinei totale și acidului uric au fost comparabile. La femeile din subgrupul cu trei factori metabolici, nivelul Hb a fost considerabil mai mare decât la cele cu un factor metabolic. Sindromul de citoliză și coleastăză îl aveau pacienții din toate subgrupurile studiate. Referitor la nivelul transaminazelor, nu au fost observate diferențe semnificative statistic între subgrupuri, dar media a fost mai mare decât limita normalului. Hiperglicemia și hipertrigliceridemia a fost observată la subgrupurile cu doi și trei factori metabolici. Nivelul colesterolului total și LDL era patologic ridicat în toate subgrupurile, dar fără diferențe semnificative statistic; HDL colesterol a fost mai mic semnificativ statistic la subgrupul cu trei factori metabolici. Aproape toți pacienții cu doi și mai mulți factori metabolici sufereau de SMet. La subgrupul cu trei factori metabolici, examenul USG arăta steatoza hepatică moderat-severă în 96.7% de cazuri.

Identificarea caracteristicilor subgrupurilor de pacienți în faza a doua a studiului, a permis constatarea că odată cu creșterea numărului de factori metabolici prezenți, participanții aveau tendința de a fi mai în vârstă, cu o rată mai mare de DZT2, HTA, istoric familial de DZT2, de administrare a medicației antihipertensive, hipolipimiente, antidiabetice și a aspirinei. Aceeași tendință se observă și pentru indicii antropometrici (IMC, CA), rata obezității abdominale (precum la femei așa și la bărbați) și mediile valorilor tensiunii arteriale (Tabelul 3.7). Privind datele de laborator, nivelul Hb la femei, Tr, GGT, FA, glicemiei, HDL și TG crește odată cu mărirea numărului de factori metabolici ($p < 0.05$). Tendința de majorare a numărului pacienților cu hipertrigliceridemie, hipoHDLemia, SMet și steatoza severă (diagnosticată prin examenul USG)

Tabelul 3.7. Comparația caracteristicilor demografice și clinice a subgrupurilor din studiu în dependență de numărul factorilor metabolici

Parametrii	GB n=680			p				ϵ^2
	FM1 n=363	FM2 n=287	FM3 n=30	Între trei gr.	Gr. I și 2	Gr. I și 3	Gr. 2 și 3	
Vârsta (ani), media \pm DS	47.11 \pm 11.22	50.84 \pm 10.11	56.27 \pm 9.523	<0.001	<0.001	<0.001	0.007	0.048
Bărbați, [n(%)]	213(58.2)	178(62)	12(40)	0.062	>0.05	>0.05	>0.05	
Mediu rural, [n(%)]	146(40.2)	124(43.2)	10(33.3)	0.500	>0.05	>0.05	>0.05	
DZT2, [n (%)]	4(1.1)	118(41.4)	30(100)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
HTA, [n (%)]	198(54.5)	214(74.6)	28(93.3)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
Fumători: Curenți, [n (%)]	54(14.9)	35(12.2)	1(3.3)	0.263	>0.05	>0.05	>0.05	
Exfumători, [n (%)]	86(23.7)	76(26.5)	11(36.7)		>0.05	>0.05	>0.05	
Consumul de alcool :								
0 ml/zi, [n (%)]	174(47.9)	147(51.2)	20(66.7)	0.241	>0.05	>0.05	>0.05	
< 20 ml/zi, [n (%)]	95(26.2)	66(23)	3(10)		>0.05	>0.05	>0.05	
20-50 ml/zi, [n (%)]	37(10.21)	32(11.1)	5(16.7)		>0.05	>0.05	>0.05	
>50 ml/zi, [n (%)]	57(15.7)	42(14.6)	2(6.5)		>0.05	>0.05	>0.05	
Istoric familial de BCV, [n(%)]	173(47.7)	162(56.4)	16(53.3)	0.082	>0.05	>0.05	>0.05	
Istoric familial de DZT2, [n(%)]	71(19.6)	88(30.7)	11(36.7)	0.002	0.004	0.037	0.133	
Medicația:								
anti-hipertensivă, [n(%)]	126(34.7)	157(54.7)	21(70)	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	
hipolipimianțe, [n(%)]	11(3)	27(9.4)	4(13.3)	0.001	<0.001	0.003	0.089	
anti-diabetice orale, [n(%)]	2(0.6)	74(25.8)	30(100)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
AINS, [n(%)]	40(11)	37(12.5)	4(13.3)	0.742	0.424	0.484	0.842	
IMC (kg/m ²), media \pm DS	30.46 \pm 5.15	32.80 \pm 4.90	33.47 \pm 5.61	<0.001	<0.001	0.006	0.691	0.054
Circumferința abdominală, media \pm DS	102.4 \pm 13.9	109.4 \pm 11.5	109.30 \pm 12.47	<0.001	<0.001	0.019	0.928	0.068
Obezitate abdominală, [n (%)]	306(84.3)	280(97.6)	29(96.7)	<0.001	<0.001	<0.001	0.689	
Bărbați (>94 cm), [n (%)]	177(83.1)	171(96.1)	12(100)	<0.001	<0.001	<0.001	0.230	
Femei (>80 cm), [n(%)]	129(86)	109(100)	17(94.4)	<0.001	<0.001	<0.001	0.230	
TAS (mmHg), media \pm DS	146.6 \pm 28.5	158.6 \pm 19.5	172.6 \pm 24.7	<0.001	<0.001	<0.001	0.009	0.059
TAD (mmHg), media \pm DS	92.52 \pm 15.16	96.94 \pm 15.12	100.9 \pm 12.54	<0.001	<0.001	0.01	0.099	0.027

Abrevieri: GB, grupul de bază; FM1, un factor metabolic; FM2, doi factori metabolice; FM3, trei factori metabolici; BCV, boli cardiovasculare; DZT2, diabet zaharat tip 2; IMC, indicele masei corporale; TAS, tensiunea arterială sistolică; TAD, tensiunea arterială diastolică; ϵ^2 -epsilon square – dimensiunea efectului $\epsilon^2 = 0.01$ mic; $\epsilon^2 = 0.06$ mediu; $\epsilon^2 = 0.138$ mare.

se aliniază cu creșterea numărului factorilor metabolici (Tabelul 3.8.). În acest context, numărul factorilor metabolici prezenți la pacient contribuie la severitatea bolii ficatului gras.

Prezentul studiu a avut ca scop descrierea caracteristicilor clinice ale subgrupurilor bolii ficatului gras stratificate pe criteriu de factori metabolici. Criteriile de diagnostic stabilite pentru boala ficatului gras permit prezența a unui sau mai multor factori metabolici diferiți. Rezultatele studiului au arătat că pacienții cu boala ficatului gras cu un factor metabolic erau semnificativ mai

Tabelul 3.8. Comparația datelor paraclinice a subgrupurilor steatozei hepatice cu diferit numărul de factori metabolici.

Parametrii	GB n=680			p				ϵ^2
	FM1 n=363	FM2 n=287	FM3 n=30	Între trei gr.	Gr. I și 2	Gr. I și 3	Gr. 2 și 3	
Hb(g/L), media \pm DS	143.05 \pm 16.83	144.61 \pm 13.33	141.95 \pm 14.23	0.359	0.427	0.315	0.229	0.003
Bărbați, media \pm DS	151.68 \pm 14.41	150.35 \pm 11.93	151.00 \pm 10.32	0.613	0.230	0.082	0.354	0.002
Femei, media \pm DS	130.79 \pm 11.61	135.24 \pm 9.70	135.92 \pm 13.42	0.002	0.001	0.081	0.970	0.041
Tr, x10 ⁹ , media \pm DS	237.48 \pm 63.55	238.206 \pm 2.99	264.73 \pm 62.99	0.025	0.720	0.007	0.018	0.008
Acid uric, μ mol/L, media \pm DS	380.52 \pm 143.34	400.66 \pm 153.50	385.13 \pm 175.63	0.224	0.455	0.282	0.352	0.004
BilT, μ mol/L, media \pm DS	17.01 \pm 12.40	16.01 \pm 10.85	15.91 \pm 15.62	0.555	0.180	0.130	0.189	0.002
ALT, UI/L, media \pm DS	59.40 \pm 45.65	63.63 \pm 46.08	54.28 \pm 46.62	0.363	0.332	0.109	0.240	0.003
AST, UI/L, media \pm DS	40.19 \pm 26.12	45.82 \pm 33.72	40.20 \pm 36.54	0.123	0.084	0.095	0.078	0.009
GGT, UI/L, media \pm DS	54.09 \pm 36.83	64.62 \pm 41.21	45.02 \pm 31.37	<0.001	0.059	0.022	0.003	0.023
FA, mmol/L, media \pm DS	99.37 \pm 49.54	86.17 \pm 40.02	88.76 \pm 42.16	0.002	0.001	0.132	0.688	0.020
Glicemia, mmol/L, media \pm DS	4.88 \pm 0.66	7.48 \pm 2.57	6.25 \pm 0.39	<0.001	<0.001	<0.001	0.194	0.345
CT, mmol/L, media \pm DS	5.54 \pm 1.21	5.72 \pm 1.23	5.54 \pm 1.27	0.112	0.302	0.162	0.250	0.005
TG, mmol/L, media \pm DS	1.87 \pm 1.20	2.25 \pm 1.67	2.35 \pm 1.42	0.001	0.001	0.031	0.471	0.018
LDL, mmol/L, media \pm DS	3.95 \pm 1.13	4.10 \pm 1.18	3.89 \pm 1.21	0.185	0.206	0.643	0.378	0.005
HDL, mmol/L, media \pm DS	1.21 \pm 0.34	1.16 \pm 0.29	1.18 \pm 0.27	0.040	0.997	0.013	0.303	0.005
SMet, [n (%)]	194(53.4)	268(93.4)	29(96.7)	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	
Hipertrigliceridemia [n (%)]	174(47.9)	179(62.4)	21(70.0)	<0.001	<0.001	<0.001	0.089	
Hipo HDL, [n (%)]	196(54.0)	205(71.4)	25(83.3)	<0.001	<0.001	<0.001	0.016	
Steatoza hepatică USG:								
Minimal, [n (%)]	81(22.3)	39(13,6)	1(3.3)	<0.001	<0.001	0.012	0.357	
Moderată, [n (%)]	144(39.7)	82(28.6)	11(36.7)		0.005	0.004	0.841	
Severă, [n (%)]	138(38.0)	166(57.9)	18(60.0)		<0.001	<0.001	0.162	

*valoarea p semnificativă în comparație cu grupul de control

Abrevieri: GB – grupul de bază; BilT, bilirubina totală; BilD, bilirubina directă; ALAT, alanin aminotransferaza; ASAT, aspartat aminotransferaza; GGT, γ -glutamil transpeptidaza; TG, trigliceride; CT, colesterol total; HDL, lipoproteina de densitate înaltă; LDL - lipoproteina de densitate joasă

tineri și aveau IMC mai mic comparativ cu cei cu factori metabolici multipli. În studiul actual, participanții care aveau mai mulți factori metabolici, au reprezentat 46.6% din toți pacienții evaluați. Nu este surprinzător că bolnavii cu doi sau mai mulți factori metabolici au avut sindromul de citoliză mai important decât cei cu un singur factor metabolic. Printr-un studiu prospectiv s-a dovedit că prezența SMet este legată de o mortalitate mai mare la pacienții cu BFGNA [226], numărul afecțiunilor metabolice la diagnostic poate ajuta la stratificarea pacienților cu boala ficatului gras pe baza riscului viitor. Rezultatele arată că numărul ridicat al factorilor metabolici în momentul diagnosticării bolii ficatului gras este sugestiv pentru steatoza hepatică severă.

În studiu au fost caracterizate diferite subtipuri de pacienți cu steatoză hepatică, care au fost colectați prospectiv special pentru acesta, ceea ce a permis unificarea pacienților folosind anumite criterii de includere și excludere în maniera prospectivă. Datele din studiu arată că împărțirea bolii ficatului gras în fenotipuri este esențială, deoarece diferite subtipuri prezintă caracteristici clinice și biochimice diferite. Cu toate acestea, studiul ar trebui interpretat în lumina unor limitări. Prima dintre acestea se referă la diagnosticul steatozei hepatice, standardul de aur al steatozei hepatice, biopsia hepatică, nu a fost efectuat la fiecare participant. Deși o limitare din punct de vedere academic, diagnosticul de steatoză hepatică bazat pe USG este mai aproape de practica clinică, unde histopatologia nu este nici recomandată, nici fezabilă pentru diagnosticul steatozei hepatice [235]. În concluzie, cu cât starea metabolică este mai deteriorată la diagnosticarea bolii ficatului gras, cu atât sunt mai grave leziunile hepatice.

Interpretarea caracteristicilor steatozei hepatice în dependență de nivelul hemoglobinei serice

Din caracteristică generală a pacienților incluși în studiu, am observat că cei cu steatoză hepatică aveau Hb serică mai mare în comparație cu GC (143.67 ± 15.33 g/L față de 137.97 ± 12.82 g/l; $p = 0.0005$); cei din subtipul Supraponderali și DZT2 au prezentat aceeași tendință – 144.54 ± 15.73 g/l, 143.10 ± 13.42 g/L vs 137.97 ± 12.82 g/l; $p < 0.001$; în subloturile BFGNA, steatoza hepatică asociată consumului de alcool > 20 ml/zi, steatoza hepatică asociată infecției HBV concentrația Hb a fost diferită semnificativ în comparație cu GC (142.91 ± 15.16 g/L, 143.22 ± 16.28 g/L, 148.62 ± 13.85 g/L vs 137.97 ± 12.82 g/l; $p < 0.05$). Nivelul GGT, ASAT și ALAT au fost asociate atent cu prezența steatozei hepatice (Tabelul 3.9.) și pot servi drept biomarkeri serici pentru severitatea leziunilor hepatice la acest grup de pacienți. Analiza asocierii dintre nivelul de Hb și nivelurile de GGT, ASAT și ALAT poate, prin urmare, să reflecte indirect asocierea dintre Hb și steatoza hepatică.

În scopul efectuării acestei analize, toți pacienții din GB au fost clasificați în quartile după nivelul de Hb: quartila 1 (HbQ1) - < 132 g/L (N=166); quartila 2 (HbQ2) - $132-141$ g/L (N=166); quartila 3 (HbQ3) - $142-153$ g/L (N=172); quartila 4 (HbQ4) ≥ 154 g/L (N=176). Caracteristicile inițiale ale subiecților din fiecare quartila au fost comparate. Tendința de creștere a nivelului ALAT la pacienții cu steatoză hepatică a fost identificată prin compararea pacienților din HbQ1 și HbQ4 – 54.30 ± 52.68 vs 69.10 ± 54.27 , p trend < 0.001 . Sindromul de citoliză a fost mai exprimat la cei cu nivelul Hb ≥ 154 g/L (Figura 3.3.).

Indicii sindromului de coleastăză (GGT și FA) au exprimat absolut același trend, având valori semnificativ mai mari în HbQ4. Această analiză permite constatarea faptului că creșterea nivelului Hb este asociată cu activitatea procesului inflamator în ficat. Datele antropometrice

Tabelul 3.9. Compararea datelor paraclinice și antropometrice în funcție de quartila hemoglobinei din grupul de bază.

Variable	Hemoglobin quartile				p trend
	HbQ1 N=166	HbQ2 N=166	HbQ3 N=172	HbQ4 N=176	
ALAT (U/L), [media ± DS]	54.30±52.68	64.73±61.81	68.38±64.63	69.10±54.27	<0.001
ASAT (U/L), [media ± DS]	46.25±30.49	46.25±37.11	43.43±33.40	44.22±31.26	0.25
GGT(U/L), [media ± DS]	58.08±80.93	66.83±98.56	69.09±73.06	78.78±131.36	<0.001
FA, [media ± DS]	88.09±39.59	94.56±60.58	96.53±53.98	106.45±56.82	0.01
IMC kg/m ² , [media ± SD]	31.55±5.90	31.18±5.36	32.10±5.26	31.10±5.20	0.481
CA, cm, [media ± DS]	101.94±14.86	103.31±13.26	108.45±13.23	108.48±11.33	0.048

Quartile hemoglobinei: Q1 – <132g/L; Q2 – 132-141 g/L; Q3 – 142-153 g/L; Q4 - ≥ 154 g/L; ALAT, alanin aminotransferaza; ASAT, aspartat aminotransferaza; DS, deviația standard; GGT – gama glutamiltranspeptidaza; FA, fosfatasa alcalină; IMC, indicele masei corporale; CA, circumferința abdominală; *p trend* a fost calculat, folosind Jonckheere-Terpstra test pentru analiza tendințelor

analizate au arătat că IMC nu a fost asociat cu nivelul Hb, dar media circumferinței abdominale avea tendința de creștere odată cu creșterea nivelului Hb, 101.94±12.86 cm vs 108.48±11.33, HbQ1 vs Hb Q respectiv, p=0.048. Abordarea subplotului BFGNA a permis identificarea aceleiași trend (Tabelul 3.10.). Analiza datelor arată că mediile transaminazelor și GGT cresc odată cu majorarea nivelului Hb; media CA se arată fel. Ca urmare, precum pacienții cu steatoza hepatică, așa și cei cu BFGNA arată prezența trendului de creștere a nivelului Hb în asociere cu majorarea indicilor sindromului de citoliză și coleastăză. În concluzie, pacientul cu steatoză hepatică avea tendința să prezinte un nivel mai mare de hemoglobină, cu sindrom de citoliză și coleastăză, hiperuricemie, hipertrigliceridemie și hiperglicemie.

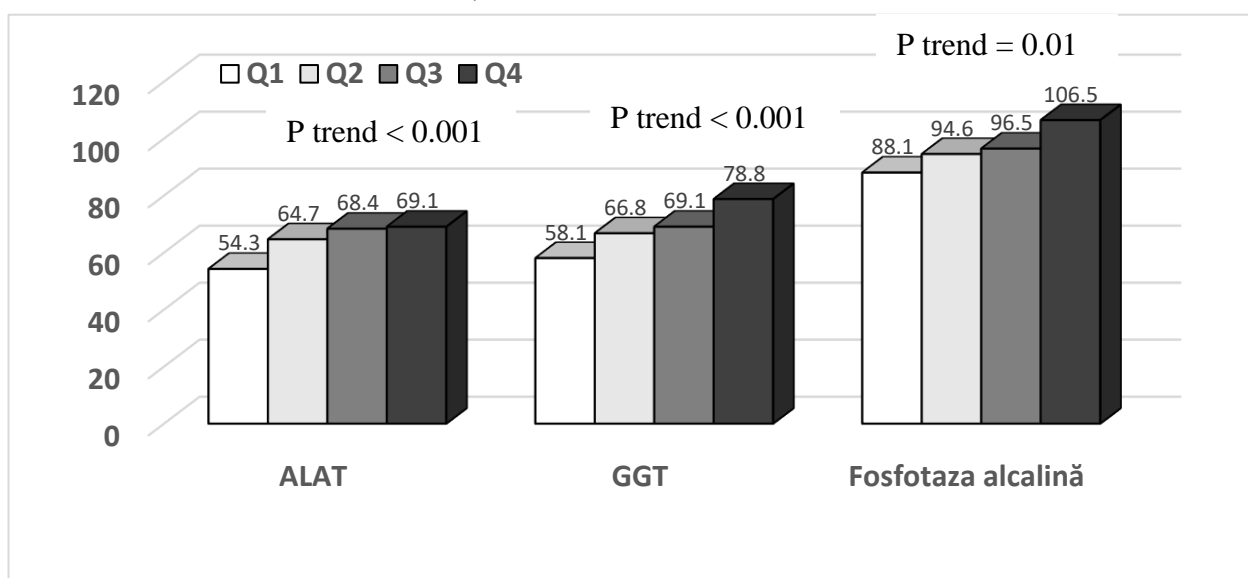


Figura 3.3. Asocierea concentrației hemoglobinei serice cu nivelul transferazelor și fosfatazei alcaline la pacienții din grupul de bază.

Nivelul alaninaminotransferazei, gama-glutamiltansferazei și fosfatazei alcalinei are tendința să crească cu creșterea concentrației hemoglobinei serice. Quartile hemoglobinei: Q1 – <132g/L; Q2 – 132-141 g/L; Q3 – 142-153 g/L; Q4 - ≥ 154 g/L

Tabelul 3.10. Compararea datelor paraclinice și antropometrice în funcție de quartila hemoglobinei din sublotul BFGNA.

Variable	Quartile hemoglobinei				
	HbQ1	HbQ2	HbQ3	HbQ4	p trend
ALAT (U/L), [media ± DS]	43.01±42.07	52.33±41.71	64.06±70.26	60.02±41.72	0.049
ASAT (U/L), [media ± DS]	33.069±26.65	40.05±32.20	38.70±31.02	39.40±25.01	0.008
GGT(U/L), [media ± SD]	45.08±28.47	59.63±53.94	59.01±50.56	55.60±36.60	0.050
FA, [media ± DS]	92.21±41.18	94.51±47.50	97.02±55.64	111.49±61.35	0.153
IMC kg/m ² , [media ± SD]	31.87±6.27	32.31±5.37	32.29±5.27	31.47±4.34	0.89
CA, cm, [media ± SD]	101.63±15.06	105.06±12.67	108.08±11.99	109.00±11.67	0.001

Quartile hemoglobinei: Q1 – <132g/L; Q2 – 132-141 g/L; Q3 – 142-153 g/L; Q4 - ≥ 154 g/L; ALAT, alaninaminotransferase; ASAT, aspartataminotransferaza; DS, deviația standard; GGT – gama glutamiltranspeptidaza; FA, fosfotaza alcalină; IMC, indicele masei corporale; CA, circumferința abdominală; *p trend* a fost calculat, folosind Jonckheere-Terpstra test pentru analiza tendințelor

Impactul anemiei în dezvoltarea steatozei hepatice și obezității

Obezitatea și carența de fier (CF) sunt considerate cele mai frecvente tulburări nutriționale la nivel mondial. Asocierea dintre obezitate și deficitul de fier a fost descrisă pentru prima dată de *Wenzel Bj. și alții* în anul 1962, care au observat că adolescenții obezi aveau fierul seric mai scăzut comparativ cu adolescenții non obezi [207]. În apariția deficitului de fier joacă un rol esențial dieta bogată în carbohidrați și grăsimi, dar săracă în nutrienți, combinată cu creșterea la indivizii obezi a necesităților de fier. Inflamația sistemică de grad scăzut, legată de obezitate, duce la deficitul de fier prin creșterea expresiei hepcidinei. Ca răspuns la creșterea rezervelor de fier, hepcidina, hormon reglator al fierului, leagă și interiorizează ferroportina, proteină de export a fierului celular, astfel diminuând fluxul acestuia din enterocite, macrofage și hepatocite. În schimb, scăderea sau deficitul de fier stochează hepcidina pentru a restabili echilibrul lui la nivel fiziologic adecvat. Examinarea relațiilor dintre nivelul scăzut al Hb, obezitate și boala ficatului gras ar permite stabilirea asocierilor între acești factori.

Dintre cei 680 de pacienți cu BFG, incluși în studiu, 5.74% (39 subiecți) au avut nivelul Hb mai mic de 120 g/L. În general, majoritatea subiecților din această cohortă de studiu au fost obezi (59%), 77% - femei. Caracteristicile pacienților, inclusiv cele clinice, demografice, specifice (care se consideră că influențează absorbția fierului - consumul de alcool) sunt rezumate în Tabelul 3.11. Subiecții cu nivelul Hb mai mic de 120 g/L au fost în mare parte de gen feminin, cu o circumferință abdominală mai mică în comparație cu subiecții ce aveau nivelul Hb în limite normale, ce probabil poate fi explicat prin faptul că majoritatea au fost femei. Subiecții cu prezența anemiei au fost, de asemenea, mai puțin predispuși să aibă SMet. În același timp, în urma analizei datelor expuse, putem să observăm că nu sunt diferențe semnificative între grupurile care suferă de anemie și celor cu nivelul Hb în limite normale privind vârsta, IMC, prezența obezității și DZT2. Consumul de alcool a fost împărțit în patru categorii: I – 0 ml/zi; II < 20 ml/zi; III 20-50 ml/zi; IV

Tabelul 3.11. Caracteristica pacienților cu boala ficatului gras în dependență de nivelul Hb (mai mic de 120g/L vs mai mare sau egal 129g/L).

Caracteristicile	Hb < 120 g/L n=39	Hb ≥ 120 g/L n= 641	p
Vârsta (ani), media ± DS	48.92±9.42	49.10±11.03	0.922
Gen (femei), n(%)	30(76.96)	247 (38.57)	<0.001
IMC, kg/m ²	32.02±7.59	31.55±5.02	0.589
Obezitate (IMC >30kg/m ²), n(%)	22(56.40)	378(59.00)	0.752
Circumferința abdominală, cm, media ± DS	99.28±18.67	106.00±13.04	0.002
DZT2, n(%)	6(15.4)	146(22.8)	0.192
SMet, n(%)	21(53.80)	470(73.3)	0.009
Alcool			
0 ml/zi, n(%)	21(53.8)	320(49.9)	0.204
<20 ml/zi, n(%)	13 (33.3)	151(23.6)	0.204
20-50 ml/zi, n(%)	3(7.7)	71(11.1)	0.204
> 50 ml/zi, n(%)	2(5.1)	99(15.4)	0.204
Fumat curent , n(%)	3(7.7)	87(13.6)	0.293

NOTĂ. Valorile sunt n (%) sau deviația standard medie. Valorile p din testul exact Fisher pentru variabilele categorice sau Wilcoxon rank-sum test (Mann Whitney) pentru variabilele continue

≥ 50 ml/zi. Pacienții cu anemia și nivelul normal al Hb au prezentat un pattern asemănător de consum. Majoritatea nu consumau alcool sau consumul era mai mic de 20 ml/zi - 87.1% vs 73.5%, p = 0.204. Fumătorii curenți erau în minoritate în ambele grupuri comparate – 7.7% grupul anemiei și 13.6% grupul cu nivelul Hb în limite normale (p=0.293). Proporția subiecților care au avut Hb <120 g/l în comparație cu cea normală, analizați în funcție de sex și de gradul obezitității, este expusă în Figura 3.4. Femeile au fost mult mai susceptibile de a avea Hb joasă comparativ cu bărbații (10.83% (30/277) vs 2.23% (9/403); p <0.001). În plus, o proporție mai mare de femei obeze au avut anemie în comparație cu bărbații (9.82% vs 2.53%; p <0.001). Aceeași tendință a fost observată și la persoane cu IMC în limitele normale (12.28% vs 1.81%, p < 0.001, respectiv). Am stratificat femeile în dependență de statutul reproductiv: 84 femei au fost în premenopauză și 193 de femei în postmenopauză. Un procent mai mare de femei în premenopauză erau anemice comparativ cu femeile aflate în postmenopauză, cu diferență semnificativă statistic (19.05% vs 7.25%, respectiv; p = 0.004) (Figura 3.4.). Pacientele supraponderale/obeze în premenopauză mai frecvent prezentau anemie decât cele din postmenopauză (14.89% vs 7.76%, p = 0.024, respectiv). Același pattern am observat și la pacientele cu IMC în limite normale – mai frecvent anemia a fost depistată la femeile în premenopauză decât din postmenopauză (24.32% vs 6.49%, p = 0.024, respectiv) (Figura 3.5.). Proporția pacienților supraponderali/obezi era puțin diferit între femeile

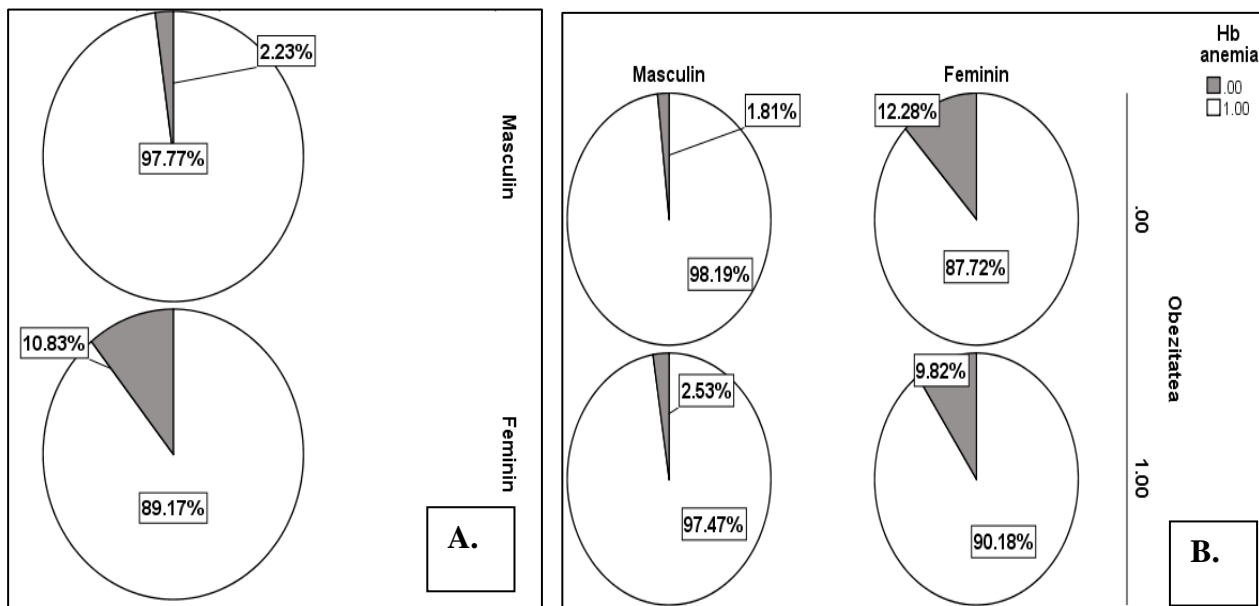


Figura 3.4. Proporția subiecților cu steatoza hepatică ce prezentau Hb < 120 g/L în dependență de: A. gen (masculin vs feminin); B. obezitate (IMC < 30kg/m² vs IMC ≥ 30kg/m²).

Sectorul sur în diagramă reprezintă nivelul Hb<120 g/L, sectorul alb – nivelul Hb ≥ 120 g/L. Obezitate 0.00 - IMC < 30 kg/m²; Obezitate 1.00 – IMC ≥ 30kg/m².

și bărbații anemici (53.33% vs 66.67%, $p > 0.05$). Supraponderabilitatea/Obezitatea caracteristică femeilor cu Hb < 120 g/L în postmenopauză este mai însemnată în comparație cu femeile anemice în premenopauză (70.59% vs 46.45%; $p < 0.05$) (Figura 3.6.). În jur de 60% din bărbații cu steatoză hepatică erau supraponderali/obezi, 1.5% sufereau de anemie și supraponderalitate/obezitate, în

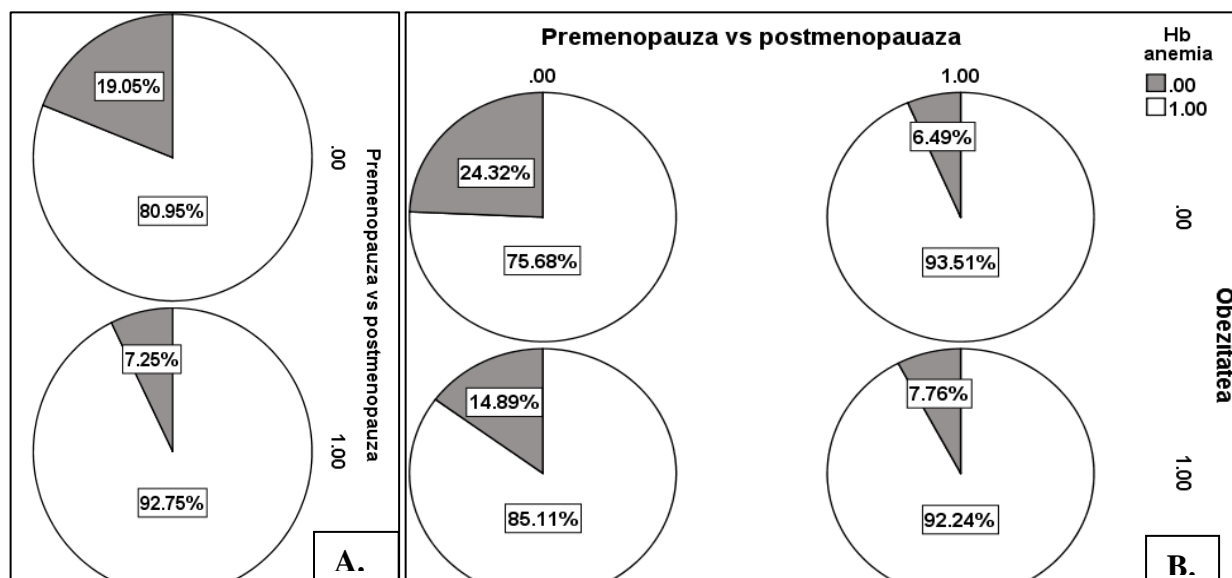


Figura 3.5. Proporția subiecților cu steatoza hepatică ce prezintă Hb < 120 g/L în dependență de: A. statut reproductiv (premenopauză vs postmenopauza); B. obezitate (IMC < 30kg/m² vs IMC ≥ 30kg/m²) și statut reproductiv.

Sectorul sur în diagramă reprezintă nivelul Hb<120 g/L, sectorul alb – nivelul Hb ≥ 120 g/L. Premenopauza - 0.00; postmenopauza – 1.00; Obezitate 0.00 - IMC < 30 kg/m²; Obezitate 1.00 – IMC ≥ 30kg/m²

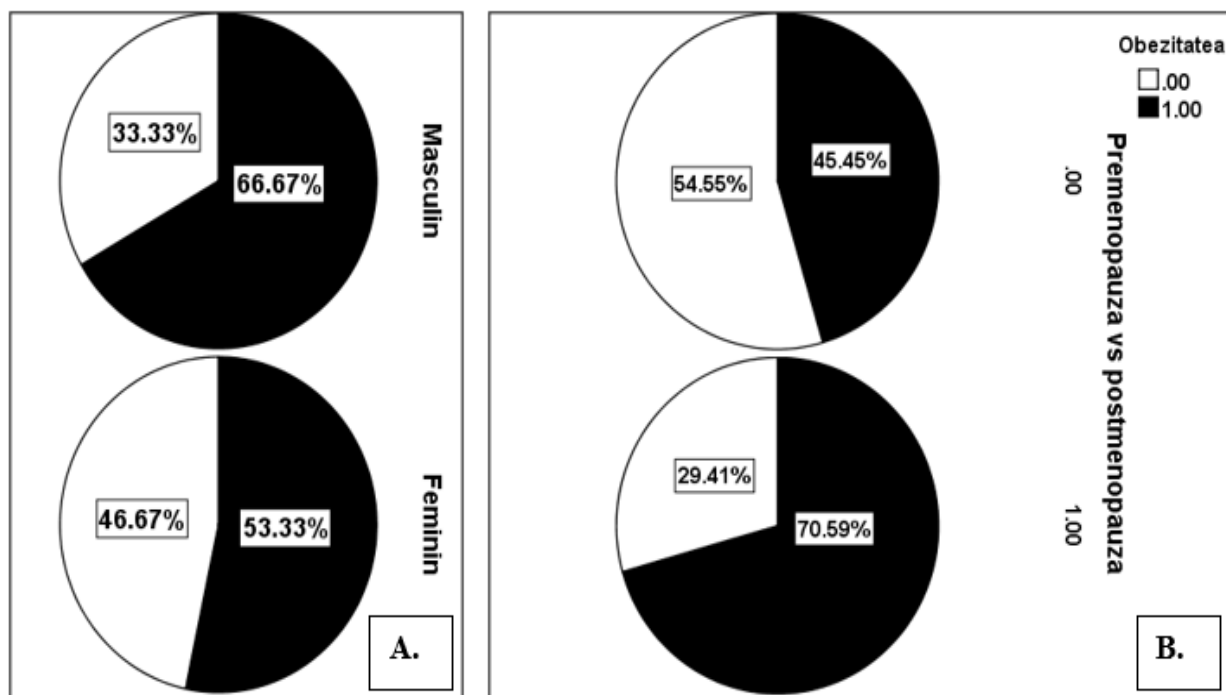


Figura 3.6. Proportia persoanelor obeze din cei cu steatoza hepatică și Hb < 120 g/L în dependență de: A. gen (masculin vs feminin); B. statut reproductiv la femei (premenopauză vs postmenopauza).

Sectorul negru în diagramă reprezintă IMC ≥ 30kg/m², sectorul alb – IMC < 30 kg/m². Premenopauza - 0.00; postmenopauza – 1.00.

timp ce ponderea supraponderalilor/obezilor la femei era asemănătoare, dar anemia cu supraponderabilitatea/obezitatea era prezentă la 5.8%, doar aceasta diferență nu a fost semnificativă statistic ($p > 0.05$). Un procent mai mare de femei cu ciclul menstrual regulat aveau anemie în comparație cu cele cu amenoree ($p = 0.004$). Femeile cu amenoree și anemie, de obicei, sunt supraponderale/obeze (supraponderale/obeze și anemice 4.8% vs anemice , IMC normal 2.6%, $p = 0.035$), (Figura 3.7.).

Diferențe în testele de laborator între subiecții cu steatoza hepatică cu anemia și cei cu nivelul normal al Hb sunt prezentate în tabelul 3.12. Când am analizat datele de laborator, am constatat că în cazul anemiei nivelul trombocitelor a fost mai mare, dar nivelul ALAT, LDL, glicemiei, bilirubinei totale și directe, acidului uric a fost semnificativ mai mic în comparație cu cei cu Hb normală. Nu au existat diferențe semnificative în privința nivelului ASAT, GGT, fosfatazei alcaline, HDL colesterolului și trigliceridelor între grupurile comparate. Pacienții cu anemie au prezentat nivelul hemoglobinei semnificativ mai scăzut, în concordanță cu criteriu de selecție a grupei.

Steatoza hepatică și Hb mai mică de 120 g//L era observată mai frecvent la femeile în premenopauză. Analizând rata obezității la femeile anemice în postmenopauză, aceasta fiind mai mare decât la cele din premenopauză. Pacientele din grupul de bază cu anemie prezentau indicii

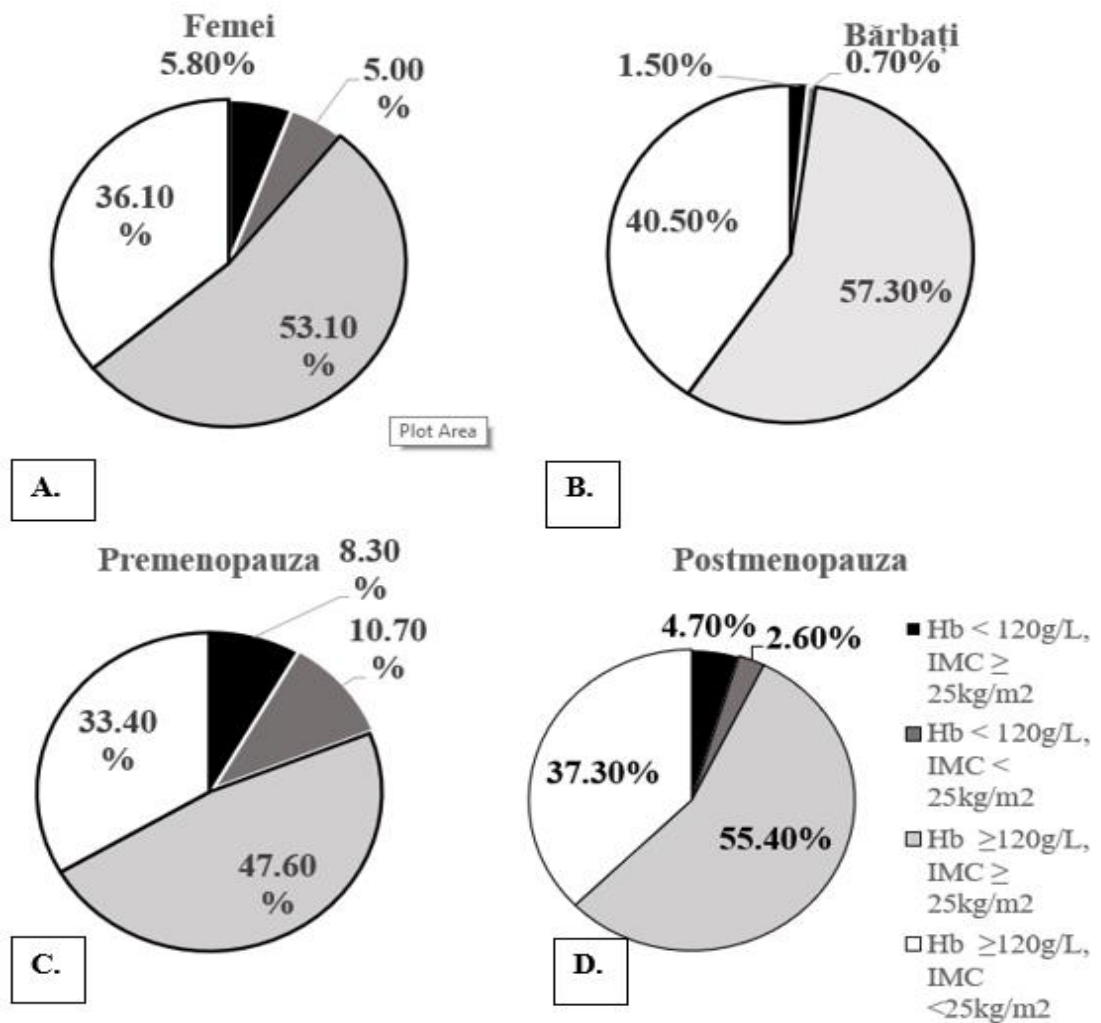


Figura 3.7. Proportia subiecților cu BFG care prezintă anemie și supraponderalitate/obezitate în acord cu (A) gen feminin, (B) gen masculin, (C) femei cu prezența menstruației, (D) femei cu amenoree.

biologici ai procesului inflamator (sindromul de citoliză și colestază), indicii statutului metabolic (lipidograma, glicemia, acid uric) mai neînsemnați în comparație cu cele nivelul Hb cărora era în limitele normale.

Fierul poate să participe la o varietate de mecanisme patogene, cum ar fi modificarea semnalizării insulinei și metabolizarea lipidelor, astfel contribuind nu doar la progresia SHNA, ci și la dezvoltarea inițială a steatozei. Creșterea nivelului Hb reprezintă un factor de risc independent pentru BFGNA, SHNA și fibroza hepatică. *Yu C. și colaboratorii* au urmărit timp de 3 ani 6944 de chinezi, care inițial nu aveau BFGNA și au constatat că nivelul ridicat de hemoglobină a fost un predictor puternic pentru această boală [73]. Un număr de 6905 de subiecți non obezi au fost incluși în studiul cros secțional transversal condus de *Xu C. și echipa sa* [74]. Evaluarea inițială a arătat că prevalența boala ficatului gras a fost de 7.27%. Din 5562 subiecți care nu au prezentat

Tabelul 3.12. Compararea datelor paraclinice la pacienți cu boala ficatului gras în dependență de nivelul Hb.

Caracteristicile ^a	Hb < 120 g/L n=39	Hb ≥ 120 g/L n= 641	p ^b
Hb g/L, media ± DS	112.19±7.01	145.57±13.51	<0.001
Tr 10 ⁹ /L	268.36±101.66	237.19±60.00	0.003
ALT U/L, media ± DS	46.29±56.62	65.33±58.74	0.049
AST U/L, media ± DS	43.74±54.62	45.09±37.44	0.832
GGT U/L, media ± DS	61.05±6.37	68.80±99.74	0.635
Fosfotaza alcalină U/L, media ± DS	99.21±55.33	96.41±53.63	0.752
Colesterol total mmol/L, media ± DS	5.17±1.28	5.64±1.22	0.020
HDL mmol/L, media ± DS	1.22±0.38	1.19±0.32	0.612
LDL mmol/L, media ± DS	3.61±1.16	4.04±1.15	0.026
Trigliceride mmol/L, media ± DS	1.71±1.10	2.07±1.46	0.128
Glicemia mmol/L, media ± DS	5.18±1.29	6.09±2.18	0.010
Bilirubina totală mmol/L, media ± DS	11.75±4.49	16.92±12.18	0.008
Bilirubina directă mmol/L, media ± DS	3.29±2.31	4.85±4.68	0.039
Acid uric μmol/L, media ± DS	333.38±124.61	392.71±150.15	0.016

Hb, hemoglobin; Tr, trombocite; ALT, alaninaminotransferaza; AST, aspartataminotransferaza; GGT, gama glutamiltranspeptidaza; HDL, lipoproteine de densitate înaltă; LDL, lipoproteine de densitate joasă; ^a Valorile sunt mediane (gama valorilor între quartile). ^b p din Wilcoxon rank sum test.

inițial BFGNA, în următorii 5 ani această patologie s-a constatat la 494 (8.88%) de pacienți incluși în studiu. Nivelul crescut de Hb a fost independent asociat cu prezența și dezvoltarea bolii ficatului gras non alcoolic. *Bai Ch. împreună cu colaboratorii săi* au raportat că adulții cu nivelul ridicat de Hb (mai mare de 14.4 μg/dl pentru bărbați și mai mare de 13.2 μg/dl - pentru femei) au riscul pentru dezvoltarea funcției hepatice anormale. În acest context, testarea nivelului Hb trebuie să fie considerată ca o parte a evaluării clinice a pacienților cu BFGNA [75]. Constatarea majoră a studiului lui *Akahane T. și colegii* a fost faptul că nivelul ridicat al Hb reprezintă un predictor independent al bolii ficatului gras la femeile din Japonia. Autorii au raportat că nivelul Hb a fost mai mare la cei bolnavi de ficatul gras non alcoolic decât la cei care nu aveau această patologie. Analiza multivariată a arătat că nivelul de Hb a corelat atât cu nivel feritinei, cât și cu RI (evaluată prin HOMA), indicând o mare probabilitate că nivelul primei este asociat cu depozitele de fier și RI [76].

În multe cazuri de afecțiuni hepatice (hepatită cronică C, hepatita alcoolică, boala ficatului gras non alcoolic, ciroza criptogenă și al.) se produce o acumulare de fier hepatic, dar mecanismele care stau la baza acestor procese sunt neclare. Distribuția fierului hepatic în aceste afecțiuni hepatice poate fi prezentă în unul din trei paterne diferite: depuneri de fier doar în hepatocite (HC),

fierul localizat doar în SRE și într-un model mixt de depuneri precum în HC așa și în SRE. Modelul depozitării în SRE a fost asociat cu o evoluție mai severă a bolii, inclusiv scorul de activitate a BFGNA mai înalt și indicatorii clinici (creșterea transaminazelor și diminuarea trombocitelor) modificate semnificativ în comparație cu alte modele de depozitare a fierului sau absența lui. Modelul mixt de depozitare a evidențiat o severitate intermediară și modelul HC, a fost asociat cu modificări histologice și clinice minimale.

Mecanismele care conduc la apariția diferitelor modele de depunere a fierului la pacienții cu BFGNA nu sunt complet clare, ci sunt multifactoriale; sexul, vârsta, menstruația și adipozitatea, posibil, influențează depunerea globală a fierului în ficat. *Nelson JE. și alții* au presupus că localizarea depunerilor de fier hepatic în cazul bolii ficatului gras poate fi, de asemenea, legată de regularea diferențială a hepcidinei (regulatorul cheie al metabolismului fierului din organism) [77]. Nivelul înalt de hepcidină hepatică este asociat cu retenția de fier în macrofagele hepatice (predominant în celulele Kupffer). În plus, fierul, prin activarea factorului de transcripție redox sensibil, factorului-kB nuclear în celulele Kupffer, contribuie la creșterea severității și progresiei BFGNA prin activarea în continuare a căilor proinflamatorii, profibroginice și citotoxice. Prin contrast, depunerea de fier în patern HC în BFGNA, similară cu cea observată la hemocromatoză, ar putea fi asociată cu scăderea nivelului de hepcidină circulantă, datorată mutațiilor în genele ferum reguloare.

Descoperirea hepcidinei, peptidului circulator ce conține 25 de aminoacizi, s-a dovedit a fi importantă pentru înțelegerea homeostaziei fierului. Această proteină, inițial descoperită datorită proprietăților sale antimicrobiene, joacă un rol central în metabolismul fierului prin legare și degradare a ferroportinei, exportatoare unică a fierului celular, astfel reglementând refluxul de fier din enterocite, macrofage și hepatocite. Nivelul hepcidinei va depinde de starea depoului de fier, nivelul transferinei plasmatică, prezența citochinelor proinflamatorii (IL6, IL1), diferitor factori fiziologici – hipoxia, eritropoieza, prezența stresului în reticulul endoplasmatic. Creșterea activității hepcidinei în ficat sau țesutul adipos este influențată de fier, obezitate și nivelurile citokinelor, așa ca TNF- α și IL-6.

Asocierea dintre nivelul feritinei serice și nivelul insulinei este mult mai evidentă la pacienții cu BFGNA, decât la cei cu funcția hepatică normală. Nivelul feritinei serice este markerul pentru RI. Mai mult decât atât, propriu-zisă, creșterea nivelului feritinei serice a fost raportată ca un predictor independent de afectare hepatică (fibroză hepatică severă/SHNA) a pacienților cu BFGNA, dovedită prin biopsie.

Consecințele histopatologice ale supraîncărcării cu fier a ficatului sunt legate de producerea SRO; SOR inițiază o cascadă de stres oxidativ care provoacă peroxidarea lipidelor,

disfuncția mitocondrială, a RE, necroinflamația și apoptoza. Tioredoxina serică, un marker al stresului oxidativ, a fost foarte ridicată în SHNA, față de pacienți cu steatoză simplă și nivelul căreia a fost redus după flebotomie terapeutică. În plus, s-a constatat că nivelul de tiroxină serică a fost semnificativ corelat cu nivelul seric al feritinei. Flebotomia, provocând diminuarea conținutului de fier în organism, duce la clearance-ul fierului din celulele Kupffer, concomitent se reduc nivelurile serice ale peroxidării lipidice, hidroxiprolinei (markerului al fibrozei), colagenului, depunerii actinei alfa din musculatura netedă și diminuarea apoptozei. Depozitarea fierului în celulele Kupffer facilitează progresia SHNA prin creșterea producerii de SOR, inflamație și fibroză. AGL și fierul ar putea fi implicate în patogeneză BFGNA, intervenind în β -oxidarea acizilor grași. Astfel, alterarea metabolismului fierului trebuie analizate cu atenție, deoarece Fe este un element cu două aspecte, care poate avea efecte pozitive sau negative asupra celulei, în funcție dacă acesta servește ca un micronutrient sau ca un catalizator al reacțiilor cu radicalii liberi.

Există un număr tot mai mare de dovezi că fierul poate modifica metabolismul lipidic, posibil prin hepcidină. Lanțurile grele sau ușoare ale feritinei inhibă secreția de apolipoproteină B prin intermediul unui mecanism post-translațional, prin creșterea degradării apolipoproteinei în reticulul endoplasmatic, relevând un mecanism care potențial leagă metabolismul fierului și al lipidelor. Mai multe cercetări sunt necesare în acest domeniu pentru a elucidă în continuare relația dintre fier și metabolismul lipidelor în contextul BFGNA și progresiei spre SHNA.

Insulina stimulează sinteza feritinei și facilitează absorbția fierului, și invers, fierul reduce metabolismul și extracția hepatică a insulinei, ceea ce duce la hiperinsulinemie periferică, și poate crește stresul oxidativ celular, care inhibă acțiunile insulinei. Asocierea frecventă dintre steatoza hepatică și supraîncărcarea cu fier este cunoscută sub numele de supraîncărcare hepatică cu fier asociată cu RI. Fierul seric și transferina poate contribui la RI prin creșterea lipolizei adipocitelor și reducerea absorbției glucozei. Depozitele de fier mărite inhibă, de asemenea, extracția și metabolizarea insulinei în ficat. Fierul scade capacitățile de legare a receptorului de insulină și, prin urmare, poate modifica în continuare reglementarea semnalizării insulinei și exacerba rezistența la insulină. Stresul oxidativ, indus de fier, poate cauza inflamația, care a fost implicată ca fiind factor major de RI. Datele suplimentare care arată rolul fierului în dezvoltarea și propagarea rezistenței la insulină sunt asigurate de mai multe studii care indică că diminuarea cantității fierului prin flebotomie îmbunătățește acțiunea insulinei în mai multe tulburări clinice asociate cu rezistența la insulină, inclusiv DZT2, SMet și SHNA.

În concluzie, steatoza hepatică asociată cu infecția cu HCV prezenta o activitate a procesului inflamator mai importantă decât în alte subgrupuri. Dislipidemia și SMet erau mai des

întâlnite la persoanele din subgrupul BFGNA și cei cu steatoză hepatică asociată consumului de alcool. Pacientul din subtipul DZT2 era din decada a șasea de viață, bărbat, din mediul urban, hipertensiv, nefumător, cu consumul minim de alcool, care administra medicamente hipotensive și avea tendință de hemoconcentrare (prin creșterea nivelului Hb), sindrom de citoliză și coleastăză, hipertrigliceridemie, hiperuriciemie, semne de steatoză hepatică la examen USG moderat-severe și SMet. Numărul factorilor metabolici prezenți la pacient a contribuit la severitatea bolii ficatului gras. Mai mult de 80% din pacienții cu trei factori metabolici prezentau gradul moderat-sever de steatoză hepatică diagnosticată ecografic. La pacientul cu steatoză hepatică creșterea nivelului Hb era asociată cu majorarea indicilor sindromului de citoliză și coleastăză, hiperuriciemie, hipertrigliceridemie și hiperglicemie. Pentru femeile în premenopauză era mai probabilă asocierea anemiei cu steatoza hepatică.

3.2 Evaluarea implicării factorilor metabolici asupra gradului de severitate a steatozei hepatice prin prisma scorurilor noninvazive

Steatoza hepatică este o patologie cu mai multe aspecte. Interpretarea caracteristicilor subtipurilor steatozei hepatice ne-a ajutat să facem al doilea pas spre elaborarea modelului de îngrijire a bolii ficatului gras. Evaluarea implicării diferitor factori metabolici asupra gradului de severitate a steatozei cu analiza diferitor scoruri non invazive care sunt destinate diagnosticării BFGNA, permite alegerea instrumentelor utile și eficiente cu criterii clare de referire a pacienților pentru nivelul mai superioare de asistență medicală. Această stratificare nu doar asigură acești pacienți cu serviciile anumitor specialiști, dar duc la evitarea utilizării resurselor prin trimiteri inutile.

Evaluând scorurile non invazive pentru diagnosticul steatozei hepatice și RI, am depistat diferențe semnificative statistic în GB, comparând cu cel de control, la toate scorurile examinate ($p < 0.001$, $\varepsilon^2 = 0.096$, 0.092 și 0.045 pentru FLI, HSI și TyG, respectiv; dimensiunea efectului ε^2 fiind moderată pentru toate scorurile evaluate) (Tabelul 3.13.). Medianele scorurilor pentru steatoză hepatică și RI erau semnificativ diferite în GB și cel de control pentru toate trei scoruri studiate ($p < 0.001$) (Tabelul 3.13., Figura 3.8 B.). Analiza de regresie logistică univariată a permis evidențierea factorilor predictorii semnificativi statistic pentru steatoza hepatică depistată cu scorurile non invazive. Așa dar, pentru scorul FLI predictorii semnificativi statistic au fost genul $OR = 3.041$ (IC 95% 2.132-4.339), $p < 0.001$, CC (rata acurateței) - 78.2%. Aceste date permit să conchidem că, bărbații au probabilitatea să aibă steatoza hepatică, calculată cu scorul FLI de 3.041 ori mai frecvent decât femeile (grupul de referință - femeile). Consumul excesiv de alcool nu a fost un predictor semnificativ statistic (Tabelul 3.14.).

Tabelul 3.13. Scorurile non invazive pentru steatoza hepatică, RI și rata steatozei/RI, diagnosticate cu acestea scoruri la pacienți incluși în studiu.

Parametrii	GB N=680	Control N=96	p*	ϵ^2
FLI, mediana \pm DS FLI \geq 60, [n(%)]	85.93 \pm 22.29 567 (83.4)	52.62 \pm 31.82 40(41.7)	<0.001 <0.001	0.096
HSI, mediana \pm DS HSI>36, [n(%)]	43.88 \pm 7.67 616(91.9)	37.15 \pm 6.73 54(56.3)	<0.001 <0.001	0.092
TyG index, mediana \pm DS TyG>4.49, [n (%)]	4.84 \pm 0.34 591(86.9)	4.62 \pm 0.29 66(68.8)	<0.001 <0.001	0.045

Abrevieri: GB, grupul de bază; FLI, Fatty Liver Index; HSI hepatic steatosis index; TyG, trigliceride-glucoza index; valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica steatoza hepatică : FLI \geq 60; HSI>36, valoarea scorului semnificativă pentru a diagnosticul RI - TyG>4.49; distribuția datelor privind indicele FLI, HSI și TyG nu a fost normală, s-au folosit testele non parametrice pentru analiză; ϵ^2 – dimensiunea efectului calculat pentru testul nonparametric Kruskal Wallis, 0-<0.01 – neglijabilă, 0.01 - <0.04 – mică, 0.04 - <0.16 – moderată, 0.16 - < 0.36 – relativ puternică, 0.36 - < 0.64 – puternică, 0.64 - \leq 1.0 foarte puternică

În analiza bivariată de regresie logistică au fost introduși predictorii semnificativi statistic (genul și vârsta). Rezultatele analizei binominale de regresie logistică au arătat că genul masculin a fost un factor de predicție independent pentru steatoza hepatică evaluată cu scorul FLI, după ajustarea pentru vârstă (OR=4.570 (IC 95% 2.363-5.698), p<0.001, β = 1.3520, Wald 54.235, CC=79.6%) (Tabelul 3.14.).

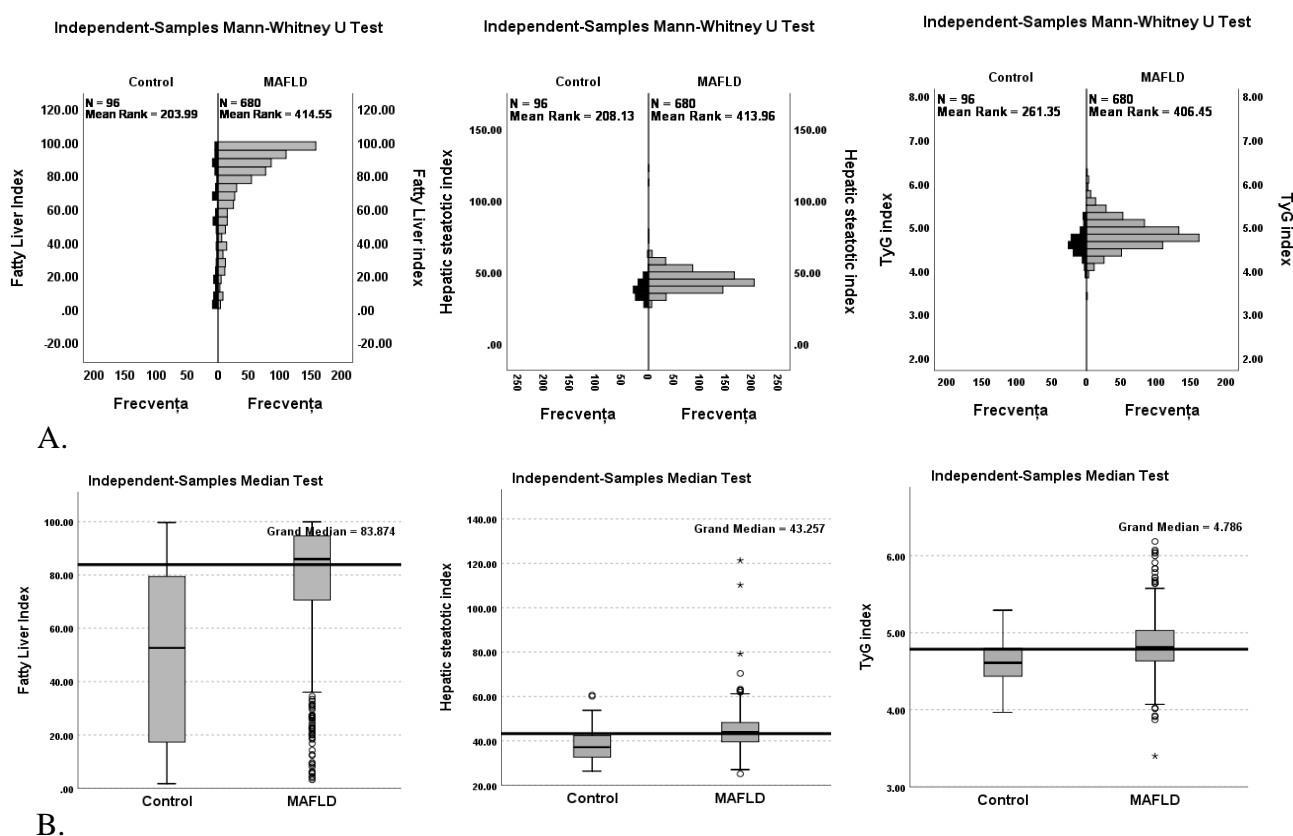


Figura 3.8. Distribuția valorilor (A) și medianei (B) indicilor FLI, HSI și TyG în GB și de control.

Tabelul 3.14. Analiza de regresie logistică pentru contribuția predictorilor individuali și combinați a steatozei hepatice evaluată cu scorul FLI, HSI și rezistenței la insulină evaluată cu scorul TyG.

	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
Scorul FLI						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Vârsta	1.023	1.008-	0.003	0.23	8.942	78.2
Gen	3.041	1.039	<0.001	1.112	37.625	78.2
Consumul excesiv de alcool	1.322	2.132-	0.182	0.279	1.784	78.2
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Gen	4.570	0.878-	<0.001	1.520	54.235	79.6
Vârsta	1.049	1.993	<0.001	0.048	28.152	
		3.050-				
		6.849				
		1.031-				
		1.068				
Scorul HSI						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Vârsta	1.032	1.014-	0.001	0.032	11.871	86.3
Gen	1.947	1.052	0.002	0.666	9.914	86.3
Consumul excesiv de alcool	0.987	1.286-	0.356	-0.13	0.003	86.3
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Gen	2.853	0.617-	<0.001	1.049	20.077	86.2
Vârsta	1.049	1.580	<0.001	0.048	22.045	
		1.804-				
		4.514				
		1.028-				
		1.070				
Scorul TyG						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Vârsta	1.026	1.009-	0.003	0.026	8.648	84.7
Gen	1.935	1.044	0.001	0.660	10.734	84.7
Consumul excesiv de alcool	0.904	1.306-	0.656	-0.100	0.198	84.7
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Gen	2.148	0.581-	0.001	0.765	11.117	85.1
Vârsta	1.032	1.457	0.001	0.032	10.351	
		1.370-				
		3.367				
		1.012-				
		1.082				

Notă: Consumul excesiv de alcool, un consum de alcool ≥ 20 g / zi femei și ≥ 30 ml / zi bărbați

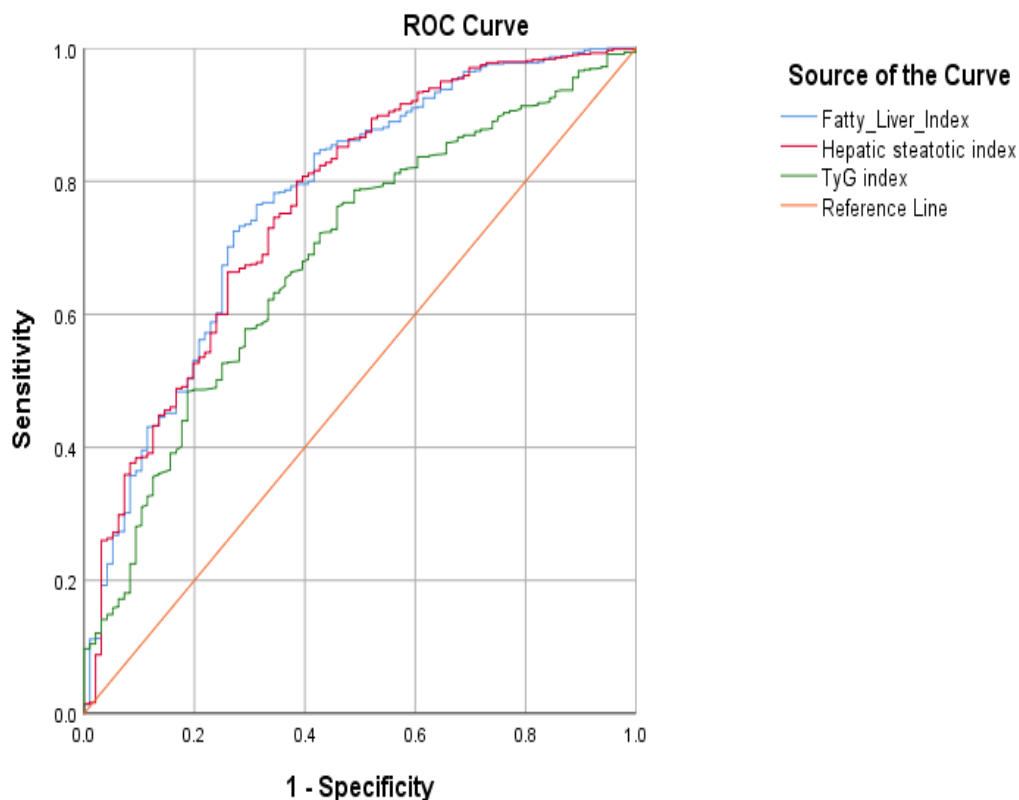
Abrevieri: FLI, Fatty Liver Index; HSI hepatic steatosis index; TyG, trigliceride-glucoza index; Wald arată semnificația contribuției a predictorului; CC, correct classification – rata acurateții (%) predictorului a diagnostica sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala)

Pentru scorul HSI, genul masculin este predictor deja semnificativ în analiza univariată (OR=1.947 (IC 95% 1.286-2.948), $p < 0.001$), în timp ce analiza multiplă de regresie logistică găsește că genul masculin este un predictor independent ajustat la vârstă cu OR = 2.853 (IC95% 1.804-4.514), $p < 0.001$, cu rata acurateței de 86.2% (Tabelul 3.14). Pentru RI, evaluată cu scorul TyG, predictorii semnificativi statistic sunt vârsta și genul, în analiza univariată de regresie logistică genul masculin prezice RI cu o rată de probabilitate de 1.935 (IC 95 % 1.306-2.873), $p = 0.001$, cu rata de acuratețe (CC) de 84.7%. În analiza bivariată de regresie logistică genul devine un predictor independent ajustat la vârstă cu OR = 2.148 (IC 95% 1.370-3.367), $p = 0.001$, CC 85.1%. În concluzie, factorul predictor, semnificativ statistic, al steatozei hepatice calculate cu indexul FLI și HSI este genul (bărbații au probabilitate de 4.6 ori vs 2.9 ori mai mare de a prezenta steatoza hepatică, analizată cu indexul FLI și HSI, respectiv), cu rata de succes a predicției de 79.6% (bună) vs 86.25% (foarte bună), respectiv. Factorul predictor al RI (indexul TyG) la fel este genul, cu rata de acuratețe de 85.1% (foarte bună).

Am efectuat validarea FLI, HIS și TyG. Folosind datele cohortei pacienților din studiu, am efectuat analiza FLI pentru detectarea steatozei hepatice; valoarea mediană a fost de 83.87 și AUROC al FLI pentru detectarea bolii ficatului gras a fost de 0.771 (IC 95%: 0.719-0.824) (Figura 3.9.). În total 77 (9.9%) din subiecți prezentau valoarea FLI < 30, cu sensibilitate de 93.5% (IC 95% 92.4 – 94.4%), 607 (78.2%) dintre pacienți aveau FLI \geq 60, cu specificitate de 58.3% (IC 95%: 57.2% - 59.2%).

Factorii asociați ca predictor ai steatozei hepatice. Evaluarea predictorilor steatozei hepatice calculate cu scorurile FLI și HSI în dependență de factorii asociați (virusii hepatici și consumul de alcool) a dovedit că alcoolul (precum prezența consumului excesiv, așa și consumul minimal) este condiția care influențează medianele scorurilor. FLI și TyG au prezentat valori semnificativ mai mari în cazul BFGNA, Alcool > 20ml/zi, HBV decât celor din GC. HSI e diferit mai mult în subploturile BFGNA, Alcool > 20ml/zi, HCV. În rândul pacienților cu BFGNA, Alcool > 20ml/zi, HBV și HCV mai frecvent se găseau cei cu SMet, hipertrigliceridemie și cu nivelul mic a HDL-C.

Medianele scorurilor FLI au prezentat diferențe semnificative în subplotul BFGNA și în cel asociat consumului de alcool în comparație cu subplotul HCV (86.32 ± 20.46 vs 80.73 ± 28.95 , $p < 0.001$, dimensiunea efectului $\varepsilon^2 = 0.02$ (mică) pentru subplotul BFGNA și HCV, respectiv). Medianele scorului HSI nu diferă între subploturile studiate. Privind RI calculată cu scorul TyG, medianele scorului au fost mai înalte la subploturile BFGNA și asociat consumului de alcool în comparație cu subploturile HCV și HBV (4.85 ± 0.34 vs 4.57 ± 0.28 , $p < 0.001$, dimensiunea efectului



Area Under the Curve						
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval		
				Lower Bound	Upper Bound	
Fatty_Liver_Index	.771	.027	.000	.719	.824	
Hepatic steatotic index	.765	.027	.000	.712	.818	
TyG index	.687	.028	.000	.632	.742	
The test result variable(s): TyG index has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.						
a. Under the nonparametric assumption						
b. Null hypothesis: true area = 0.5						
Model	Pacienți	Steatoza hepatică				
		Sensibilitatea	Specificitatea	VPP	VPN	p
FLI	N=776	83.4%	58.3%	93.1%	33.1%	< 0.001
HSI	N=776	90.6%	43.8%	39.6%	91.6%	< 0.001
TyG	N=776	86.9%	31.3%	25.2%	90.0%	< 0.001

Figura 3.9. Curba ROC și acuratețea diagnostică al indicele FLI, HSI, TyG pentru detectarea bolii ficatului gras.

FLI: fatty liver index; HSI hepatic steatosis index; VPN – valoarea predictive negativă, VPP - valoarea predictive pozitivă, p - valoarea P

$\varepsilon^2 = 0.054$ (moderată) pentru subplotul BFGNA și HCV, respectiv) (Tabelul 3.15., Figura 3.10.). Rata pacienților cu steatoză hepatică calculată cu scorul FLI era considerabil mai mare în subploturile BFGNA și asociat consumului de alcool în comparație cu HCV și HBV (86.8% vs 62.2%, $p < 0.001$, subplotul Alcool și HCV, respectiv). Rata pacienților cu steatoză hepatică calculată cu scorul HSI nu a prezentat diferențe semnificative statistic între subploturi. Rata pacienților cu RI calculată cu scorul TyG a fost considerabil mai importantă la pacienții din subplotul BFGNA în comparație subplotul HCV – 90% vs 74.34%, $p < 0.001$, respectiv.

Analiza univariată de regresie logistică a fost efectuată pentru scorul FLI și TyG, la aprecierea predictorilor steatozei hepatice și RI. Luând în considerație că în analiza statistică

Tabelul 3.15. Scorurile non invazive de steatoza hepatică și rata steatozei importante în dependență de factori asociați: BFGNA, Alcool, HBV și HCV.

Parametrii	BFGNA N=408	Alcool N=159	Virusi hepatici		p								ε^2
			HBV N=39	HCV N=74	Între patru gr.	Gr. I și 2	Gr. I și 3	Gr. 1 și 4	Gr. 2 și 3	Gr 2 și 4	Gr 3 și 4		
FLI, mediana ±DS FLI≥60, [n(%)]	86.32 ±20.46 353(86.5)	86.84 ±20.62 138(86.8)	83.40 ±27.05 30(76.9)	80.73 ±28.95 46(62.2)	0.004 <0.001	0.209 0.194	0.816 0.007	0.002 <0.001	0.381 0.007	<0.001 <0.001	0.078 0.271	0.0 2	
HSI, mediana ±DS HSI>36, [n(%)]	44.42 ±8.65 375(91.9)	43.20 ±6.31 142(89.3)	43.84 ±7.12 33(84.6)	42.20 ±6.37 66(89.2)	0.196 0.400	>0.05 0.549	>0.05 0.194	>0.05 0.689	>0.05 0.162	>0.05 0.549	>0.05 0.194	0.0 06	
TyG, mediana ±DS TyG>4.49, [n (%)]	4.85 ±0.34 367(90.0)	4.83 ±0.37 140(88.1)	4.70 ±0.30 29(74.4)	4.67 ±0.28 55(74.34)	<0.001 <0.001	0.438 0.617	<0.001 0.004	<0.001 <0.001	0.002 0.016	<0.001 0.016	0.946 0.617	0.0 54	

Abrevieri: BFGNA, boala ficatului gras nonalcoolic asociată; FLI, *Fatty Liver Index*; HSI, *hepatic steatosis index*; TyG, *triglyceride-glucoza index*; valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica steatoza hepatică: FLI≥60, HSI>36; valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica rezistența la insulină TyG>4.49; distribuția datelor privind indicele FLI, HSI și TyG nu a fost normală, s-au folosit testele non parametrice pentru analiză; ε^2 – dimensiunea efectului calculat pentru testul non parametric Kruskal Wallis, 0 - <0.01 – neglijabilă, 0.01 - <0.04 – mică, 0.04 - <0.16 – moderată, 0.16 - < 0.36 – relativ puternică, 0.36 - < 0.64 – puternică, 0.64 - ≤ 1.0 foarte puternică; pentru acesta analiza variabila dependentă de 2 nivele și independentă de patru nivele, p ajustat, semnificativ statistic va fi mai mic de 0.008 (0.05/8=0.006)

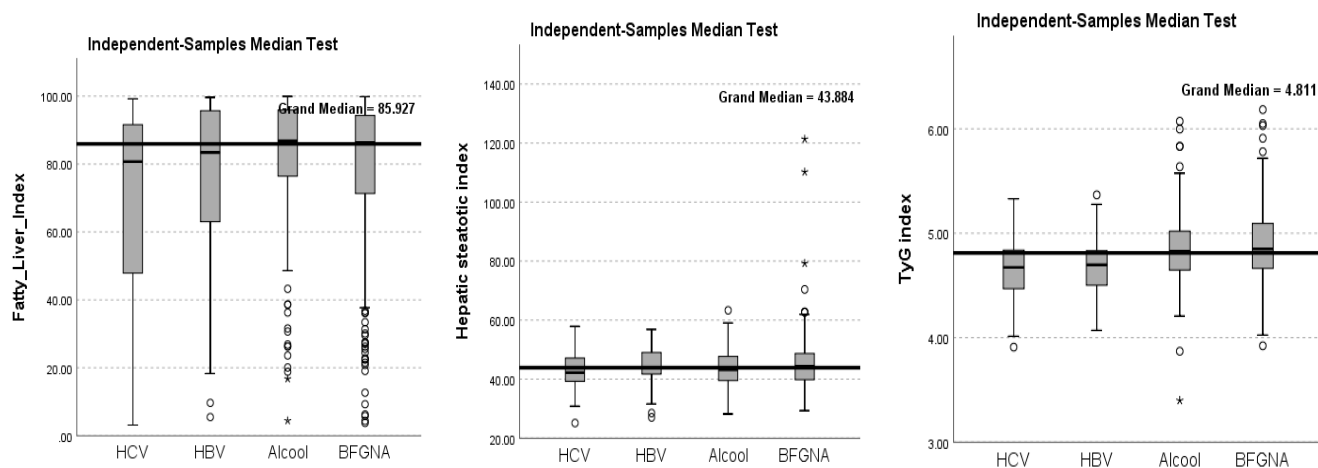


Figura 3.10. Distribuția medianelor scorurilor non invazive pentru steatoza hepatică și rezistența la insulină în dependență de factori asociați: BFGNA, Alcool, HBV și HCV

descriptivă nu au fost depistate diferențe semnificative statistic între medianele scorului HSI la subloturile evaluate, nici rata steatozei hepatice pentru aceste subloturi nu a prezentat diferențe semnificative statistic, scorul HSI nu a fost inclus în analiza univariată de regresie logistică. Factorii predictivi pentru steatoza hepatică calculată cu scorul FLI au fost consumul minim de alcool, genul masculin și vârsta cu OR pentru factorii asociați consumului minim de alcool egal cu 3.907, IC95% 2.256-6.765, $p < 0.001$, cu rata de acuratețe de 83.4% (foarte bună) (Tabelul 3.16.). În analiza multiplă de regresie logistică au fost incluși toți factorii semnificativi statistic și s-a evidențiat că factorul asociat consumului minim de alcool este un predictor independent, care după ajustarea cu genul și vârsta a avut $OR=4.052$, IC 95% 2.276-7.212, $p < 0.001$, cu rata de acuratețe de 83.7% (foarte bună).

Analiza univariată de regresie logistică a permis evidențierea a trei factori predictivi semnificativi statistic pentru RI calculată cu scorul TyG, care și au fost incluși în analiza multiplă de regresie logistică. Așadar, consumul minim de alcool a fost un predictor al RI cu $OR = 3.092$, IC 95 % 1.675-5.710, $p < 0.001$, rata de acuratețe de 86.9% (foarte bună). În analiza de regresie multiplă, care a inclus toți factorii semnificativi statistic, predictorul independent la fel a fost consumul minim de alcool, care după ajustare pentru vârstă a prezentat $OR=3.027$, IC 95% 1.634-5.607, $p < 0.001$, rata de acuratețe de 86.9% (foarte bună) (Tabelul 3.16.). Din cele prezentate putem concluda, consumul minim de alcool ca factor asociat este un predictor independent al steatozei hepatice calculate cu scorul FLI, cu rata de acuratețe de 83.7%. Predictorul RI calculate cu scorul TyG la fel a fost consumul minim de alcool cu o acuratețe de 86.9%.

Tabelul 3.16. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru steatoza hepatică în dependență de factori asociați: BFGNA, Alcool, HBV și HCV.

	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
Scorul FLI						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Factor asociat BFGNA	3.907	2.256 - 6.765	<0.001	1.363	22.665	83.4
Vârsta	1.022	1.004-1.041	0.017	0.022	5.677	83.4
Gen masculin	2.369	1.571-3.574	<0.001	0.863	16.919	83.4
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Factor asociat BFGNA	4.052	2.276-7.212	<0.001	1.399	22.615	83.7
Gen masculin	3.727	2.361-6.135	<0.001	1.315	26.671	
Vârsta	1.047	1.024-1.070	<0.001	0.046	16.478	
Scorul TyG						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Factor asociat BFGNA	3.092	1.675-5.710	<0.001	1.129	13.014	86.9
Vârsta	1.022	1.002-1.042	0.035	0.021-	4.460	86.9
Gen	1.426	0.912-2.230	0.120	0.355	2420	86.9
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Factor asociat BFGNA	3.027	1.634-5.607	<0.001	1.107	12.391	86.9
Vârsta	1.022	1.001-1.439	0.039	0.022	4.263	

Abrevieri: BFGNA, boala ficatului gras non alcoolic, FLI, *Fatty Liver Index*; HSI, *hepatic steatosis index*; TyG, *trigliceride-glucoza index*; Wald, arată semnificația contribuției a predictorului; CC, clasificarea corectă – rata acurateții (%) predictorului a diagnostică sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala)

Factorii predictivi pentru dezvoltarea steatozei hepatice în dependență de factorii metabolici

După stratificarea pacienților cu steatoza hepatică în dependență de factorii metabolici am evaluat factorii predictori pentru steatoza hepatică calculată cu scorul FLI, HSI și prezenței RI cu TyG index. Pentru scorul FLI cea mai mare mediană a fost evidențiată la subtipul DZT2, diferențe semnificative statistic au fost observate pentru toate trei subtipuri, cu dimensiunea efectului $\varepsilon^2 = 0.132$ (moderată). Același trend a fost observat și pentru scorul HSI și TyG – subtipul DZT2, în ambele, scorul a prezentat cea mai mare mediană (47.08 ± 5.93 pentru scorul HSI și 5.10 ± 0.36 pentru scorul TyG). Diferențe semnificative statistic au fost observate între subtipul DZT2 vs supraponderali și DZT2 vs Non obezi cu tulburări cu risc metabolic (<0.001), dimensiunea efectului $\varepsilon^2 = 0.143$ (moderată) (Tabelul 3.15, Figura 3.10.). Rata pacienților cu steatoza hepatică identificată cu scorurile FLI și HSI este mai mare la subtipul DZT2 92.1% vs 98.0% - scorul FLI și scorul HSI, respectiv, $p < 0.05$. Rata RI era mai mare la subtipul DZT2 cu diferențe semnificative față de subtipul Non obezi cu tulburări cu risc metabolic ($p < 0.001$), cu dimensiunea efectului $\varepsilon^2 = 0.173$ (relativ puternic) (Tabelul 3.17.). Analiza univariată de regresie logistică a permis

identificarea factorilor predictorii pentru steatoza hepatică calculată cu scorurile FLI și HSI și RI depistată prin scorul TyG. Pentru scorul FLI factorii predictorii semnificativi statistic au fost subtipul DZT2, vârsta înaintată, genul masculin (Tabelul 3.18.). Subtipul DZT2 a prezentat OR = 29.167, IC95% 11.953-71.169, p<0.001, acuratețea de 86.0%. Pentru scorul HSI, subtipul DZT2 este factor predictor semnificativ statistic cu OR=66.222, IC95%: 18.119-242.03, p<0.001, acuratețea de 91.5% (excelentă). Privind scorul TyG, predictorul și aici este subtipul DZT2 cu OR = 9.733, CI 95% 3.386-27.976, p < 0.001, acuratețea 86.9% (foarte bună). Pentru efectuarea analizei multivariate de regresie logistică am folosit doar factori predictorii semnificativi statistic. Pentru scorul FLI subtipul DZT2 a fost factor predictor independent, care după ajustare pentru gen și vârstă, a prezentat OR=22.856, IC95% 9.098-57.417, p<0.001, acuratețe de 86.2% (foarte bună).

Pentru scorul HSI nu a fost efectuată analiza multiplă, fiindcă doar un factor predictor prezenta semnificație statistică. În analiza multivariată pentru scorul TyG, subtipul DZT2 s-a depistat ca predictor independent (după ajustarea pentru vârstă) cu OR = 8.878 , IC 95% 3.036-25.957, p<0.001, rata de acuratețe de 86.9% (foarte bună). În concluzie, subtipul DZT2 a BFG este un factor predictor independent pentru steatoza hepatică calculată cu scorurile FLI și

Tabelul 3.17. Valoarea scorurilor non invazive de steatoza hepatică și rata steatozei importante în dependență de subtipul steatozei hepatice.

Parametrii	GB N=680			p				ε ²
	Supraponderali N=486	Non obezi N=42	DZT2 N=152	Între trei grupuri	Gr 1 și 2	Gr 1 și 3	Gr 2 și 3	
FLI, mediana ±DS	84.91±19.55	26.89±29.76	92.80±15.75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.132
FLI≥60, [n(%)]	415(85.4)	12(28.6)	140(92.1)	<0.001	<0.001	0.03	<0.001	
HSI, mediana ±DS	43.37±7.74	35.34±5.37	47.08±5.93	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.143
HSI>36, [n(%)]	449(92.4)	18(42.9)	149(98.0)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
TyG, mediana ±DS	4.76±0.29	4.65±0.35	5.10±0.36	<0.001	0.068	<0.001	<0.001	0.173
TyG>4.49, [n (%)]	415(85.4)	30(71.4)	146(96.1)	<0.001	0.002	0.060	<0.001	

Abrevieri: GB – grupul de bază; FLI, Fatty Liver Index; HSI hepatic steatosis index; TyG, trigliceride-glucoza index; valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica steatoza hepatică: FLI≥60; HSI>36, valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica rezistența la insulină TyG>4.49; distribuția datelor privind indicele FLI, HSI și TyG nu a fost normală, s-au folosit testele non parametrice pentru analiză; ε² – dimensiunea efectului calculat pentru testul nonparametric Kruskal Wallis, 0-<0.01 – neglijabilă, 0.01 - <0.04 – mică, 0.04 - <0.16 – moderată, 0.16 - < 0.36 – relativ puternică, 0.36 - < 0.64 – puternică, 0.64 - ≤ 1.0 foarte puternică; pentru acesta analiza variabila dependentă de 2 nivele și independentă de trei nivele, p ajustat, semnificativ statistic va fi mai mic de 0.008 (0.05/6=0.008)

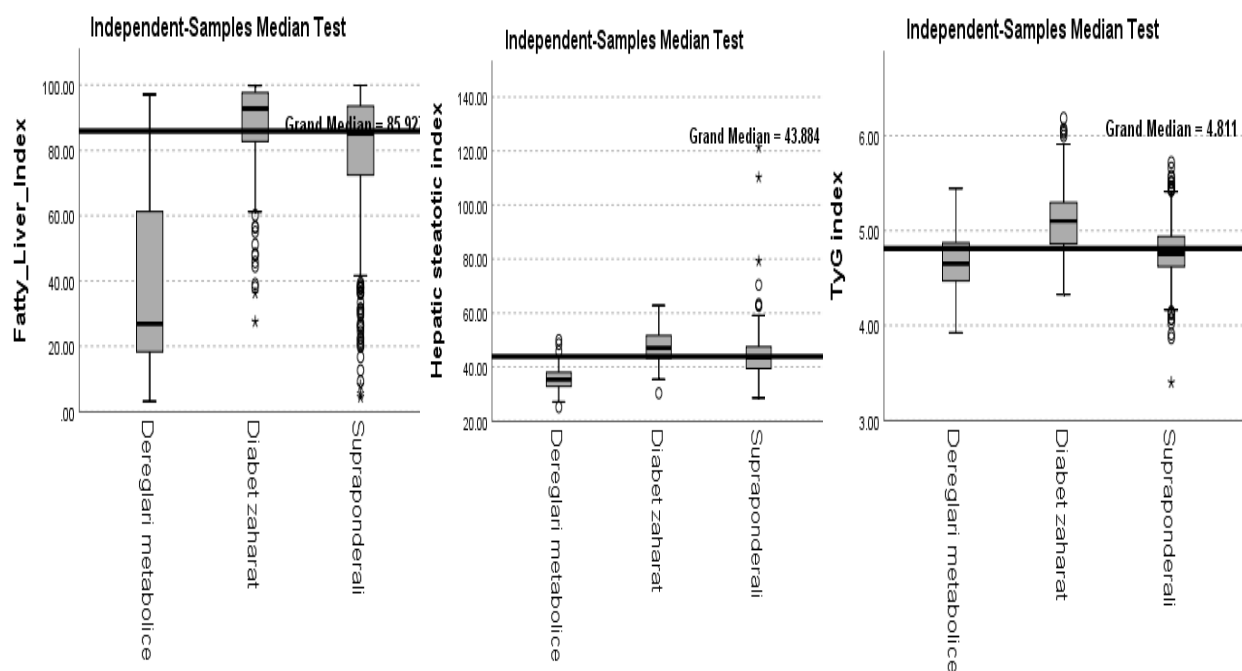


Figura 3.10. Distribuția medianelor scorurilor non invazive pentru steatoza hepatică și RI în dependență de subtipurile steatozei hepatice

HSI, cu acuratețea de 86.5% vs 91.5%, respectiv. Subtipul DZT2, de asemenea, este un factor predictiv pentru rezistența la insulină, apreciată prin scorul TyG, cu o acuratețe de 86.9%.

Factori de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice în dependență de numărul factorilor metabolici. Evaluarea numărului de factori metabolici ca predictor ai steatozei hepatice calculate cu scorurile FLI și HSI a permis depistarea trendului: creșterea numărului factorilor metabolici este asociată cu creșterea medianei scorurilor FLI, HSI și TyG. Diferența semnificativ statistică era evidențiată între subgrupurile de pacienți cu unul și doi factori metabolici. Subgrupurile cu doi și trei factori metabolici nu prezentat diferențe semnificative statistic între ele (Tabelul 3.19, Figura 3.11.). Aceași tendință se menține și la pacienți care au prezentat steatoza hepatică calculată cu scorurile FLI și HSI – creșterea numărului de factori metabolici se asociază cu creșterea ratei steatozei hepatice și RI în aceste subgrupuri de pacienți (Tabelul 3.19.).

Pacienții cu prezența a 2 factori metabolici au o probabilitate de 4 ori mai mare de a avea steatoza hepatică decât cei cu un factor metabolic (OR = 4.176 (IC95% 2.522-6.913), $p < 0.001$, acuratețea 83.4% (Tabelul 3.20.). Ce ar însemna că probabilitatea de steatoză hepatică depistată cu scorul FLI crește de 4 ori în cazul când pacientul prezintă doi factori metabolici în comparație cu prezența doar unui factor metabolic. În analiza multivariată numărul factorilor metabolici este un predictor independent al steatozei hepatice și după ajustarea pentru gen și vârstă, rata

Tabelul 3.18. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru steatoza importantă în dependență de subtipul steatozei hepatice.

	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
Scorul FLI						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Subtipul DZT2	29.167	11.953-71.169	<0.001	3.373	54.925	86.0
Vârsta	1.022	1.004-1.041	0.017	0.022	5.677	83.4
Gen masculin	2.369	1.571-3574	<0.001	0.863	16.919	83.4
Consumul excesiv de alcool	1.346	0.826-2.191	0.232	0.297	1.426	83.4
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Subtipul DZT2	22.856	9.098-57.417	<0.001	3.129	44.331	86.2
Gen masculin	3.098	1.873-5.125	<0.001	1.131	19.395	
Vârsta	1.034	1.011-1.058	0.004	0.033	8.174	
Scorul HSI						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Subtipul DZT2	66.222	18.119-242.03	<0.001	4.193	40.207	91.5
Vârsta	1.019	0.996-1.043	0.107	0.019	2.603	90.6
Gen	1.413	0.843-2.367	0.189	0.346	1.723	90.6
Consumul excesiv de alcool	0.874	0.492-1.552	0.646	-0.135	0.211	90.6
Scorul TyG						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Subtipul DZT2	9.733	3.386-27.976	<0.001	2.276	17.884	86.9
Vârsta	1.022	1.002-1.042	0.035	0.021-	4.460	86.9
Gen	1.426	0.912-2.230	0.120	0.355	2420	86.9
Consumul excesiv de alcool	0.733	0.503-1.070	0.107	-1.514	22.982	86.9
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Subtipul DZT2	8.878	3.036-25.957	<0.001	2.184	15.912	86.9
Vârsta	1.010	0.990-1.031	0.436	0.454	0.606	

Notă: Consumul excesiv de alcool, un consum de alcool ≥ 20 g / zi;

Abrevieri: DZT2, diabet zaharat tip 2; FLI, *Fatty Liver Index*; HSI, *hepatic steatosis index*; TyG, *trigliceride-glucoza index*; Wald, arată semnificația contribuției a predictorului; CC, clasificarea corectă – rata acurateții (%) predictorului a diagnostica sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala)

Probabilității steatozei calculate cu scorul FLI este aproape de patru ori mai mare (OR=3.801, IC95% 2.269-6.367, $p < 0.001$, acuratețea 83.5%) în cazul a doi factori metabolici în comparație cu un singur factor (Tabelul 3.20.). Genul masculin la fel rămâne factorul de predicție important. În acest context, un mascul cu doi și mai mulți factori metabolici are o probabilitate mai mare de a prezenta steatoza hepatică calculată cu scorul FLI, decât o femeie cu un singur factor metabolic. Ceea ce ține de scorul HSI, analiza univariată de regresie logistică permite stabilirea faptului că pacienții cu doi și mai mulți factori metabolici au o probabilitate de a prezenta steatoza hepatică calculată cu scorul HSI mai mare de 5.5 ori în comparație cu cei care atestă numai un factor

Tabelul 3.19. Scorurile non invazive de steatoza hepatică și rata steatozei importante în dependență de numărul factorilor metabolici.

Parametrii	GB=680			p			ϵ^2	
	Un factor metabolic N=363	Doi factori metabolici N=287	Trei factori metabolici N=30	Între trei grupe	Gr 1 și 2	Gr 1 și 3		Gr 2 și 3
FLI, mediana \pm DS FLI \geq 60, [n(%)]	80.93 \pm 25.74 273(75.2)	90.42 \pm 14.02 266(92.7)	88.79 \pm 18.30 28(93.3)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	0.009 <0.001	0.661 0.134	0.082
HSI, mediana \pm DS HSI>36, [n(%)]	42.31 \pm 8.58 308(84.84)	45.11 \pm 6.14 278(96.99)	47.21 \pm 5.60 30(100.0)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	0.127.0 .072	0.068
TyG, mediana \pm DS TyG>4.49, [n (%)]	4.70 \pm 0.30 286(78.8)	4.95 \pm 0.34 276(96.2)	4.94 \pm 0.28 29(96.7)	<0.001 <0.001	0.068 <0.001	<0.001 <0.001	0.795 0.110	0.167

Abrevieri: FLI, *Fatty Liver Index*; HSI, *hepatic steatosis index*; TyG, *trigliceride-glucoza index*; valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica steatoza hepatică: FLI \geq 60; HSI>36, valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica rezistența la insulină TyG>4.49; distribuția datelor privind indicii FLI, HSI și TyG nu a fost normală, s-au folosit testele non parametrice pentru analiză; ϵ^2 – dimensiunea efectului calculat pentru testul nonparametric Kruskal Wallis, 0-<0.01 – neglijabilă, 0.01 - <0.04 – mică, 0.04 - <0.16 – moderată, 0.16 - < 0.36 – relativ puternică, 0.36 - < 0.64 – puternică, 0.64 - \leq 1.0 foarte puternică; pentru acesta analiza variabila dependentă de 2 nivele și independentă de trei nivele, p ajustat, semnificativ statistic va fi mai mic de 0.008 (0.05/6=0.008)

metabolic (OR=5.516, IC95% 2.676-11.368, p<0.001, acuratețea 90.6%). Analiza multivariată de regresie logistică nu a fost aplicată din cauză că numai un predictor a fost semnificativ statistic (Tabelul 3.20.). Prezența RI cu scorul TyG poate fi prezisă cu stabilirea a doi sau mai mulți factori metabolici. Rata de probabilitate în analiza univariată este de 7.808 (IC95% 1.047-58.230), p=0.045, care după ajustarea pentru severitatea steatozei și vârsta în analiza multivariată de regresie logistică devine egală cu 6.542 (IC95% 3.391-12.624), p<0.001, acuratețea de 86.9%. Așa

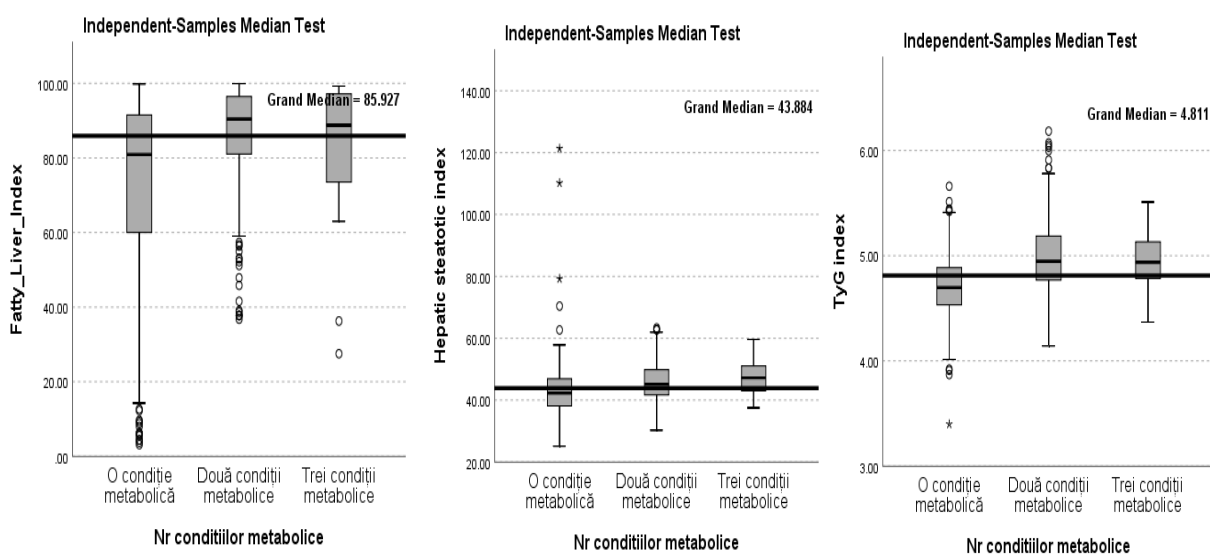


Figura 3.11. Distribuția medianelor scorurilor non invazive pentru steatoza hepatică și RI în dependență de numărul factorilor metabolici

Tabelul 3.20. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru steatoza hepatică în dependență de numărul factorilor metabolici a bolii ficatului gras.

	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
Scorul FLI						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Nr. factorilor metabolici, două	4.176	2.522 - 6.913	<0.001	1.429	30.882	83.4
Vârsta	1.022	1.004-1.041	0.017	0.022	5.677	83.4
Gen masculin	2.369	1.571-3.574	<0.001	0.863	16.919	83.4
Consumul excesiv de alcool	1.346	0.826-2.191	0.232	0.297	1.426	83.4
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Nr. factorilor metabolici, două	3.801	2.269-6.367	<0.001	1.335	25.732	83.5
Gen masculin	3.478	2.134-5.666	<0.001	1.246	25.035	
Vârsta	1.036	1.014-1.059	0.001	0.036	10.307	
Scorul HSI						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Nr. factorilor metabolici, două	5.516	2.676-11.368	<0.001	1.708	21.420	90.6
Vârsta	1.019	0.996-1.043	0.107	0.019	2.603	90.6
Gen	1.413	0.843-2.368	0.189	0.346	1.723	90.6
Consumul excesiv de alcool	0.874	0.492-1.552	0.646	-0.135	0.211	90.6
Scorul TyG						
A. Analiza univariată (predictor individual)						
Nr. factorilor metabolici, două	7.808	1.047-58.230	0.045	2.055	4.019	86.9
Vârsta	1.022	1.002-1.042	0.035	0.021	4.460	86.9
Gen	1.426	0.912-2.230	0.120	0.355	2420	86.9
Consumul excesiv de alcool	0.733	0.503-1.070	0.107	-1.514	22.982	86.9
B. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Nr. factorilor metabolici, două	6.542	3.391-12.624	<0.001	1.975	3.678	86.9
Vârsta	1.009	0.988-1.030	0.404	0.009	0.696	

Notă: Consumul excesiv de alcool, un consum de alcool ≥ 20 g / zi

Abrevieri: FLI, *Fatty Liver Index*; HSI, *hepatic steatosis index*; TyG, *trigliceride-glucoza index*;

Wald, arată semnificația contribuției a predictorului; CC, clasificarea corectă – rata acurateții (%) predictorului a diagnostică sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala)

dar, doi și mai mulți factori metabolici sunt predictori pentru steatoza hepatică calculată cu scorul FLI și HSI cu acuratețe de 83.7% vs 90.6 %, respectiv. Factorul de predicție a RI calculat cu scorul TyG la fel este numărul de factori metabolici mai mare de unul, cu o rată de acuratețe de 86.9%.

Studierea factorilor cu impact privind steatoza hepatică prin prisma nivelului hemoglobinei Evaluând factorii de predicție privind steatoza hepatică calculată cu scoruri non invazive FLI și HSI am evidențiat că în cazul creșterii nivelului Hb să mărește mediana scorului FLI (81.22 ± 27.03 vs 87.71 ± 16.67 , $p < 0.001$, Hb < 132 g/L (Hb Q1) vs Hb ≥ 154 g/L (Hb Q4), respectiv; dimensiunea efectului fiind $\varepsilon^2 = 0.035$ (mică). La fel au fost evidențiate diferențe semnificative statistic privind mediana scorului HSI în dependență de nivelul Hb (42.04 ± 9.12 vs

44.01±8.14, p=0.024, HbQ1 și Hb Q4 , respectiv, dimensiunea efectului $\epsilon^2=0.014$ (mică)). Mediana scorul TyG, care evidențiază prezența RI, a fost în creștere la grupul de pacienți cu Hb > 142 g/L (4.75±0.34 vs 4.86±0.31, p< 0.001, HbQ1 (Hb <132g/L) și grupul HbQ3 (Hb - 142-153g/l), respectiv (Tabelul 3.21., Figura 3.12.).

Trendul observat la medianele scorurilor studiate se menține și privind rata pacienților cu steatoza calculată cu scoruri FLI și HSI și RI calculată cu TyG. Odată cu creșterea nivelului Hb, se mărește rata pacienților cu steatoză și RI – scorul FLI≥60 a fost depistat la 72.3% vs 91.5%, p< 0.001, HbQ1 și HbQ4, respectiv; scorul TyG > 4.49 s-a evidențiat la 80.2% vs 94.2%, p=0.01, HbQ1 și HbQ3, respectiv. Rata pacienților cu scorul HSI>36 nu a evidențiat diferențe semnificative statistic - 86.1% vs 94.3%, p=0.07, HbQ1 și HbQ4, respectiv (Tabelul 3.21.).

Analiza univariată de regresie logistică ne permite să determinăm factorii predictorii ai steatozei hepatice calculate cu scorul FLI semnificativi statistic. În acest context, nivelul Hb mai mare de 154g/L (OR=4.114, IC95% 2.194-7.717, p<0.001.), genul masculin (OR = 2.369, IC 95% 1.571- 3.574, p<0.001) și vârsta (OR=1.022, IC 95% 1.004-1.041, p=0.017) au fost demonstrați ca factori predictivi pentru prezența steatozei hepatice calculate cu scorul FLI cu o acuratețe de

Tabelul 3.21. Scorurile non invazive de prezența steatozei hepatice și rata steatozei avansate în dependență de nivelul Hb.

Parametri	Hb Q1 N=166	Hb Q2 N=166	Hb Q3 N=172	HbQ4 N=176	p							ϵ^2
					Între patru gr.	Gr. I și 2	Gr. I și 3	Gr. 1 și 4	Gr. 2 și 3	Gr. 2 și 4	Gr. 3 și 4	
FLI, mediana ±DS FLI≥60, [n(%)]	81.22 ±27.03 120 (72.3)	85.06 ±23.65 134 (80.7)	88.93 ±16.68 152 (88.4)	87.71 ±16.67 161 (91.5)	<0.001 <0.001	0.467 0.271	<0.001 0.046	<0.001 <0.001	0.002 0.271	0.005 0.001	0.769 0.046	0.04
HSI, mediana ±DS HSI>36, [n(%)]	42.04 ±9.12 143 (86.1)	43.61 ±6.49 149 (89.8)	44.91 ±6.59 158 (91.9)	44.01 ±8.14 166 (94.3)	0.024 0.066	0.281 0.689	0.003 0.484	0.104 0.022	0.053 0.689	0.596 0.046	0.154 0.484	0.01
TyG, mediana ±DS TyG>4.49, [n(%)]	4.75 ±0.34 134 (80.2)	4.81 ±0.36 138 (83.1)	4.86 ±0.31 162 (94.2)	4.84 ±0.35 157 (89.2)	0.001 0.001	0.061 0.089	<0.001 0.001	0.001 0.007	0.099 0.089	0.147 0.317	0.831 0.317	0.05

Abrevieri: FLI, *Fatty Liver Index*; HSI, *hepatic steatosis index*; TyG, *trigliceride-glucoza index*; valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica steatoza hepatică: FLI≥60, HSI>36; valoarea scorului semnificativă pentru a diagnostica rezistența la insulină: TyG>4.49; distribuția datelor privind indicii FLI, HSI și TyG nu a fost normală, s-au folosit testele non parametrice pentru analiză; ϵ^2 – dimensiunea efectului calculat pentru testul non parametric Kruskal Wallis, 0 - <0.01 – neglijabilă, 0.01 - <0.04 – mică, 0.04 - <0.16 – moderată, 0.16 - < 0.36 – relativ puternică, 0.36 - < 0.64 – puternică, 0.64 - ≤ 1.0 foarte puternică; pentru acesta analiza variabila dependentă de 2 nivele și independentă de patru nivele, p ajustat, semnificativ statistic va fi mai mic de 0.008 (0.05/8=0.006). Cuartile hemoglobinei: HbQ1 – <132g/L; HbQ2 – 132-141 g/L; HbQ3 – 142-153 g/L; HbQ4 – ≥ 154 g/L;

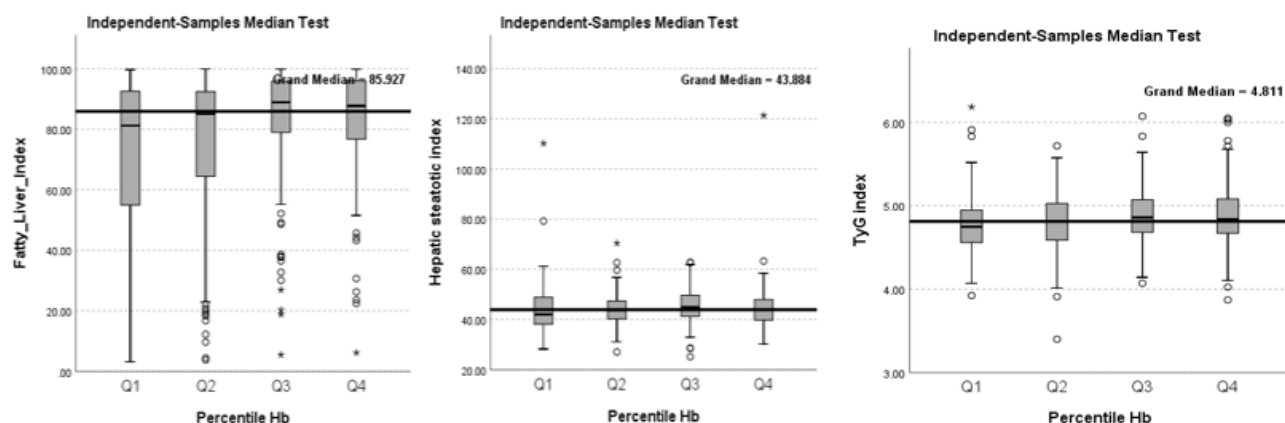


Figura 3.12. Distribuția medianelor scorurilor non invazive pentru steatoza hepatică și RI în dependență de nivelul hemoglobinei

83.4% (foarte bună) (Tabelul 3.22.). Analiza multiplă a inclus toți factori predictivi semnificativi statistic și a permis constatarea faptului că predictorul independent a fost $Hb \geq 154\text{g/L}$, care după ajustarea pentru gen și vârstă a prezentat $OR=3.342$, $IC\ 95\% 1.570-7.114$, $p=0.002$, rata acurateții de predicție 83.2%. Pentru RI calculată cu scorul TyG, predictorii semnificativi au fost nivelul Hb și vârstă. Analiza de regresie logistică univariată atestă că pacienții cu nivelul Hb 142-153 g/l de 3.9 ori, au șansa mai mare de a prezenta RI calculată cu scorul TyG ($OR/OR+1 = 3.869 / 4.869 = 80\%$ probabilitatea), decât cei cu $Hb < 132\text{g/L}$. Analiza multiplă de regresie logistică stabilește că predictorul independent este $Hb > 142\text{ g/L}$ care după ajustare pentru vârstă prezintă $OR=4.534$, $IC\ 95\% 2.121-9.690$, $p<0.001$ cu rata de acuratețe de 86.9%.

Luând în considerație că analiza statistică descriptivă nu a depistat diferențe semnificative statistic privind medianele scorului HSI și rata pacienților cu steatoză hepatică în dependență de nivelul Hb, acest scor nu a fost evaluat prin analiza de regresie logistică. Datele prezentate ne permit să conchidem că grupul pacienților din lotul studiat care prezentau nivelul Hb mai mare de 154 g/L aveau 83.2%. Referitor la RI, predictorul independent era prezența nivelului Hb mai mare de 142 g/L cu o acuratețe de 86.9%.

Evaluarea factorilor de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice și obezității în relație cu anemia. Analiza de regresie logistică a fost efectuată pentru a investiga potențiali factori de risc pentru anemia la acest grup populațional (Tabelul 3.23.). Steatoza hepatică va fi asociată cu anemie la o femeie din mediu rural cu IMC, circumferința abdominală și tensiunea arterială în limitele normale, fără SMet. Mai adăugăm la imaginea acestei paciente – va avea tendințe de majorare a nivelului Tr, dar în schimb nivelul ALAT, bilirubinei totale și directe, acidului uric, colesterolului

Tabelul 3.22. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru steatoza hepatică în dependență de quartile hemoglobinei.

	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
Scorul FLI						
C. Analiza univariată (predictor individual)						
Hemoglobina Q4	4.114	2.194 - 7.717	<0.001	1.415	19.435	83.4
Vârsta	1.022	1.004-1.041	0.017	0.022	5.677	83.4
Gen masculin	2.369	1.571-3.574	<0.001	0.863	16.919	83.4
D. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Hemoglobina Q4	3.342	1.570-7.114	0.002	1.207	9.802	83.2
Gen masculin	2.055	1.176-3.589	0.011	0.720	6.405	
Vârsta	1.047	1.025-1.070	<0.001	0.046	17.940	
Scorul TyG						
C. Analiza univariată (predictor individual)						
Hemoglobina Q3	3.869	1.835 - 8.158	<0.001	1.353	12.633	86.9
Vârsta	1.022	1.002-1.042	0.035	0.021-	4.460	86.9
Gen	1.426	0.912-2.230	0.120	0.355	2420	86.9
D. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Hemoglobina Q3	4.534	2.121-9.690	<0.001	1.512	15.214	86.9
Vârsta	1.033	1.011-1.055	0.003	0.033	9.090	

Abrevieri: BFGMA , boala ficatului gras metabolic asociată; FLI, Fatty Liver Index; HSI hepatic steatosis index; TyG, trigliceride-glucoza index; Wald arată semnificația contribuției a predictorului; CC, correct classification – rata acurateții (%) predictorului a diagnostica sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala). Quartile hemoglobinei: HbQ1 – <132g/L; HbQ2 – 132-141 g/L; HbQ3 – 142-153 g/L; HbQ4 - \geq 154 g/L;

total și LDL și glicemie va tinde spre normal. La analiza scorurilor non invazive privind steatoza putem să menționăm că predictor pentru anemie la subiecții cu BFG a fost diminuarea scorului FLI, cu asocierea pozitivă privind absența steatozei constatate prin scorul FLI; privind scorul TyG – și aici observăm existența relațiilor negative ($\beta = - 1.519$), dar în același timp privind prezența RI diagnosticată cu scorul TyG această relație devine pozitivă ($\beta = 1.042$). Cele relatate mai sus ne permit să conchidem că la pacienții cu steatoză hepatică ce prezintă anemie este posibil să găsim scorul FLI și TyG mic, cu probabilitate mică de steatoză, dar totuși scorul TyG va arăta prezența RI.

Pentru a investiga relația dintre efectele combinate ale acestor factori asupra anemiei, s-a realizat modelarea progresivă a regresiei logistice multivariate, cu anemia ca variabilă dependentă și fiecare dintre variabilele asociate semnificativ cu anemia din analiza univariată ca variabile independente; un $p < 0.20$ a fost folosit ca o limită pentru încorporarea în model. În general, sexul feminin, mediul rural, IMC mai mic de 25 kg/m², diminuarea TA sistolice și diastolice, diminuarea circumferinței abdominale, absența hiperglicemiei și SMet; creșterea nivelului Tr, scăderea ALT, bilirubinei totale și directe, acidului uric, colesterolului total și celui LDL, glicemiei; nivelul scăzut

Tabelul 3.23. Predictorii independenți al anemiei la pacienți cu boala ficatului gras în modelarea univariată^a și multivariată^b de regresie logistică.

	β	OR	CI 95%	p
Analiza univariată				
Mediu rural	0.878	2.406	1.238-4.675	0.010
Gen feminin	1.671	5.317	2.482-11.389	<0.001
TAsist, mmHg	-0.017	0.983	0.970-0.995	0.008
TAdiast, mmHg	-0.026	0.975	0.951-0.999	0.040
IMC < 25kg/m ²	1.064	2.897	1.211-6.930	0.017
Circumferința abdominală, cm	-0.037	0.964	0.941-0.987	0.003
Hiperglicemia	-0.944	0.389	0.191-0.795	0.010
SMet	-0.857	0.424	0.224-0.816	0.010
Tr, 10 ⁹ /L	0.006	1.006	1.002-1.010	0.004
ALT, UI/L	-0.010	0.990	0.981-1.000	0.045
Bil tot, mmol/L	-0.101	0.904	0.847-0.964	0.002
Bil dir, mmol/L	-0.138	0.871	0.770-0.985	0.027
Acid uric, μ mol/L	-0.003	0.997	0.994-0.999	0.017
Colesterol total, mmol/L	-0.372	0.689	0.504-0.941	0.019
Glicemia, mmol/L	-0.411	0.663	0.489-0.899	0.008
LDL mmol/L	-0.366	0.693	0.503-0.955	0.693
Scorul FLI	-0.020	0.980	0.969-0.991	0.001
FLI; steatoza absentă	1.706	5.508	2.393-12.675	<0.001
Scorul TyG	-1.519	0.219	0.081-0.594	0.003
TyG; prezența rezistenței la insulină	1.042	2.836	1.358-5.923	0.006
BARD scor	0.381	1.464	1.089-1.943	0.009
BARD fibroza avansată	1.467	4.335	1.886-9.965	0.001
Analiza multivariată				
Modelul 1 (toți subiecții)				
Gen feminin	1.112	3.041	1.340-6.904	0.008
Risc mic FRM	2.463	0.208	0.044-0.995	0.049
Model 2 (femei)				
IMC, kg/m ²	0.158	1.171	1.013-1.355	0.033
Premenopauza	1.389	4.010	1.498-10.734	0.006
Glicemia, mmol/L	-0.606	0.546	0.331-0.899	0.018
Bilirubina totală, mmol/L	-0.086	0.918	0.843-0.999	0.048
Model 3 (bărbații)				
IMC \geq 25 kg/m ²	-3.917	0.020	0.001-0.427	0.012
Bilirubina totală, mmol/L	-0.278	0.757	0.618-0.928	0.007

^a, modelarea regresiei logistice univariate a fost efectuată folosind ca variabilă dependentă prezența anemiei; ^b, modelarea regresiei logistice multivariate în trepte a fost realizată cu anemia ca variabilă dependentă și fiecare dintre variabilele asociate în mod semnificativ cu anemie în analiza univariată; p < 0.20 a fost folosit ca o limită pentru încorporarea în model.

al FLI și TyG; prezența RI calculat prin scorul TyG; nivelul crescut al scorului BARD, prezența fibrozei avansate prin scorul BARD; au fost asociate independent cu anemia. În plus, analiza regresiei multivariate a fost efectuată la bărbați și femei ca două grupuri separate. IMC, premenopauza, nivelul mic al glicemiei și bilirubinei au fost asociate independent cu anemia la femeile cu steatoză hepatică, în timp ce la bărbați, numai prezența IMC \geq 25kg/m² și nivelul bilirubinei totale au fost asociate negativ independent cu anemia.

Ficatul este un organ important pentru metabolismul fierului și lipidelor. Dereglarea metabolismului grăsimilor în ficatul gras este asociat cu supraproducția de LDL, VLDL și TG. Oxidarea LDL joacă un rol esențial în dezvoltarea aterosclerozei. Mai multe dovezi indică că fierul este direct implicat în metabolismul lipidelor, iar procesul de oxidare LDL poate avea nevoie de fier.

Relația dintre boala ficatului gras și nivelul Hb rămâne vag înțeleasă, dar există mai multe posibile explicații. În primul rând, RI joacă un rol esențial în progresia steatozei hepatice [208,209], iar Hb, a fost raportat, că este asociată semnificativ cu RI [210, 211]. Prin urmare, s-ar putea specula că RI poate furniza o punte între nivelul înalt al Hb și steatoza hepatică. În al doilea rând, hemoglobina ca metaloproteina ce conține fier, include cea mai mare parte a fierului sistemic și nivelul Hb este strâns legat cu nivelul fierului din organism [212]. Fierul este un element cu reactivitate foarte mare și acumularea lui mai mult decât necesitățile fiziologice perturbă redox homeostaza și catalizează generarea de specii de oxigen reactiv, provocând stres oxidativ [213], care este la rândul său unul dintre mecanismele vitale fiziopatologice ale bolii ficatului gras [214]. În al treilea rând, steatoza hepatocelulară poate provoca creșterea distorsiunii sinusoidale și diminuarea volumului intrasinusoidal [215]. Ca urmare, sinusoidale devin conducte de sânge inefficiente ce afectează perfuzia tisulară, provocând hipoxia [215], care la rândul său poate declanșa eritropoieză compensatorie și creșterea nivelului Hb. Glicozilarea hemoglobinei poate crește, de asemenea, este posibilă agregarea eritrocitelor ce duce la afectarea legării oxidului nitric (NO) cu S-nitrohemoglobina, ducând la o biodisponibilitate redusă a NO în microvasculatură și la o diminuare a relaxării vaselor hipoxice. Nivelul Hb, de asemenea, este influențat de dietă. Creșterea consumului de produse de origine animală este legat cu ridicarea nivelului Hb [216]. Dieta este, de asemenea, un factor de risc pentru boala ficatului gras [217] și aportul excesiv de produse de origine animală poate duce, prin urmare, la ridicarea nivelului Hb și creșterea prevalenței steatozei hepatice.

Rezultatele acestui studiu au sugerat că există o corelație semnificativă între nivelul de Hb și boala ficatului gras. În primul rând, pacienții cu steatoză hepatică au avut nivel mai ridicat al Hb. În al doilea rând, concentrațiile ALAT, GGT și FA au avut tendința de a fi mai mari la pacienții cu niveluri mai ridicate de Hb, susținând indirect relația între nivelurile de Hb și steatoza hepatică. Persoanele cu boala ficatului gras au prezentat nu doar nivel mai înalt de Hb, dar și s-au caracterizat prin prezența unor tulburări metabolice multiple, cum ar fi dislipidemia și obezitatea centrală. Mai mult decât atât, prin analiza de regresie logistică, după ajustarea pentru cofactori, Hb a fost, de asemenea, identificată ca fiind asociată semnificativ cu prezența steatozei hepatice. La pacienți în grupa de vârstă 35-45 ani creșterea nivelului Hb a fost un factor predictor al steatozei (pentru Q4,

OR ajustat la vârstă = 3.465, IC 95% =1.729–6.944, $p < 0.001$). Aceste date permit să afirmăm că în acest grup de vârstă, șansa de a fi boala ficatului gras crește cu 3.465 ori în cazul nivelului Hb ≥ 154 g/L. În același timp, analiza univariată de regresie logistică a evidențiat că nivelul hemoglobinei este un predictor pentru persoanele cu steatoză hepatică cu sau fără SMet.

Mai mult, s-a arătat că deficitul de fier este asociat cu progresia steatozei și cu acumularea trigliceridelor în hepatocite [218]. *Kitamura N. și alții* sugerează că deficitul de fier din ficat, care însoțește obezitatea poate agrava anomaliile hepatice ale metabolismului lipidelor și steatoza. În plus, studiul a arătat că suplimentarea cu fier a provocat diminuarea nivelului crescut de lipide din plasmă și ficat [219]. În general, noile descoperiri ale studiului japonez arată că fierul poate regla metabolismul lipidelor hepatice și este posibilă reducerea steatozei hepatice însoțite de deficiență de fier prin suplimentarea cu acesta.

În prezentul studiu am constatat, că în jur de 6% din subiecții adulți cu steatoza hepatică au fost identificați cu anemie. În plus, am evidențiat că anemia la cei cu boala ficatului gras s-a asociat cu sexul feminin, mediul rural, tendința de IMC < 25 kg/m², tendința de diminuarea a circumferinței abdominale, probabilitatea mai mică a SMet, hiperglicemiei și diminuării TAS și TAD. *Siddique A. și colegii* constată că din 675 de pacienți cu BFGNA, diagnosticați prin biopsie, o treime prezentau deficit de fier și mai frecvent erau femei, obeze cu DZT2 și SMet [220]. Autorii au constatat, de asemenea, că prezența consumului de alcool reprezintă un factor protector împotriva deficitului de fier. S-a demonstrat că alcoolul scade expresia hepcidinei, ceea ce ar putea duce la creșterea absorbției de fier și ar favoriza reciclarea fierului. Atât studiile *in vitro*, cât și cele efectuate la om au descris că alcoolul a suprimat transcrierea hepcidinei în ficat și poate proteja de deficit de fier [221]. În studiul nostru, paternul consumului de alcool a fost asemănător la grupul cu Hb mai mică de 120 g/L și cei cu nivelul normal al Hb. Majoritatea pacienților incluși în studiu aveau consumul minim de alcool, căci era unul din criteriile de includere a pacienților cu BFGNA.

Atunci când am analizat separat femeile și bărbații, la femei, doar IMC, premenopauza, tendința de avea nivelul normal al glicemiei și bilirubinei totale și asocierea negativă cu IMC mai mare de 25 kg/m² și nivelul bilirubinei totale au fost predictori independenți ai anemiei în analiza de regresie logistică multivariată. Obezitatea a fost mai răspândită în rândul femeilor cu anemie în amenoree în comparație cu femeile cu anemie și menstruație regulată. Aceasta a fost o observație interesantă fără o explicație ușoară și speculăm că amenoreea secundară sindromului ovarului polichistic poate contribui, deoarece sindromul ovarului polichistic este asociat cu o rezistență ridicată la insulină.

Din cauza riscului înalt de BCV pe lângă boala ficatului gras, există o necesitate clinică de identificare a noilor factori de risc pentru steatoza hepatică. Obezitatea a fost raportată a fi asociată

semnificativ cu steatoza [222, 223] și o meta-analiză a 21 de studii de cohortă a sugerat că obezitatea a dus la o creștere de 3.5 ori a riscului de dezvoltare a bolii ficatului gras comparativ cu persoanele cu greutatea normală [223]. IMC este un indicator comun pentru diagnosticul obezității și este, de asemenea, utilizat în mod obișnuit pentru a evalua extinderea obezității [224]. Meta-analiza a arătat, de asemenea, că prezența creșterii cu o unitate a IMC a dus la o creștere de 20% a riscului relativ pentru dezvoltarea BFGNA [223]. În mod consecvent, am identificat și noi că IMC este un factor semnificativ pentru dezvoltarea bolii ficatului gras. Studiul a permis identificarea unei relații semnificative între nivelul Hb și steatoza hepatică, care a fost independentă de IMC.

Studiul a avut mai multe limitări. În primul rând, a fost un studiu de caz-control prospectiv cu putere redusă pentru a aborda cauzalitatea relației dintre Hb și boala ficatului gras. Studiul cross-sectional, populațional cu un număr mare de participanți este mai relevant pentru evaluarea prevalenței bolii ficatului gras în populație și permite abordarea interrelațiilor între steatoza hepatică și Hb mai corecte. În al doilea rând, toți pacienții erau internați, ceea ce ducea la o prejudecată inevitabilă. Rezultatele studiului pot să nu reflecte astfel imaginea generală pentru boala ficatului gras. În al treilea rând, lipsa anumitor date a însemnat că unii parametri de hematopoieză (de exemplu, numărul de reticulocite) și posibilele confuzii (de exemplu, obiceiuri dietetice, activitate fizică) nu au fost luate în considerare în acest studiu.

Așa dar, pacienții cu boala ficatului gras au prezentat niveluri mai mari de Hb, decât pacienții din grupul de control. Nivelul seric al Hb pot fi astfel asociat cu prezența steatozei. Monitorizarea regulată a nivelului seric al Hb poate fi necesară la pacienții cu boala ficatului gras în practica clinică, în special, la bărbații și subiecții supraponderali/obezi.

În concluzie, factorul predictor semnificativ statistic al steatozei hepatice calculate cu indicele FLI și HSI este genul (bărbații au probabilitate de 4.6 ori vs 2.9 ori mai mare de a prezenta steatoza hepatică, analizată cu indicele FLI și HSI, respectiv), cu rata de succes a predicției de 79.6% (bună) vs 86.25% (foarte bună), respectiv. Factorul predictor al RI (indicele TyG) la fel este genul, cu rata de acuratețe de 85.1% (foarte bună). Subtipul DZT2 este un factor predictor independent pentru steatoza hepatică calculată cu scorurile FLI și HSI cu acuratețea de 86.5% vs 91.5%, respectiv. Subtipul DZT2, de asemenea, este un factor predictiv pentru RI, apreciată prin scorul TyG, cu o acuratețe de 86.9%. Doi și mai mulți factori metabolici sunt predictorii pentru steatoza hepatică calculată cu scorul FLI și HSI cu acuratețe de 83.7% vs 90.6 %, respectiv. Factorul de predicție a RI calculat cu scorul TyG la fel este numărul de factori metabolici mai mare de unul cu o rată de acuratețe de 86.9%. Consumul minim de alcool ca factor asociat este un predictor independent al steatozei hepatice calculate cu scorul FLI, cu rata de acuratețe de 83.7%. Predictorul RI calculate cu scorul TyG la fel a fost consumul minim de alcool cu o acuratețe de

86.9%. Grupul pacienților din lotul studiat care prezentau nivelul Hb mai mare de 154 g/L aveau o șansă de trei ori mai mare de a prezenta steatoza hepatică calculată cu scorul FLI, cu o acuratețe de 83.2%. Referitor la RI, predictorul independent era prezența nivelului Hb mai mare de 142 g/L cu o acuratețe de 86.9%.

Datele expuse ne permit formularea factorilor predictivi ai steatozei hepatice, care sunt genul masculin, DZT2, doi și mai mulți factori metabolici, consumul minim de alcool și nivelul Hb \geq 154 g/L. În același timp, s-au determinat și factorii de risc pentru RI: genul masculin, DZT2, unul și mai mulți factori metabolici, consumul minim de alcool și Hb \geq 142 g/L.

Validarea scorului FLI arată că valoarea scorului de 60 permite detectarea steatozei hepatice cu o specificitate destul de joasă – 58.3%. Aceiași tendință s-a observat și pentru scorul HSI, valoare de 36 a scorului permite detectarea steatozei cu o specificitate de numai 43.7%. Așadar, pentru detectarea steatozei hepatice metabolic asociată acestea scoruri nu au o acuratețe diagnostică adecvată, ce explică necesitatea elaborării unui scor axat pe pacienți cu steatoza hepatică metabolic asociată.

3.3 Elaborarea modelului de predicție a steatozei hepatice

Pentru diferențierea BFGNA au fost dezvoltate și validate diferite modele de predicție. FLI oferă o estimare cantitativă a steatozei hepatice, care arată performanțe bune privind detectarea BFGNA în mai multe studii populaționale [203,204]. Modele HSI și TyG la fel sunt eficiente pentru screeningul BFGNA. Pentru BFGMA nu sunt date privind eficiența scorurilor existente pentru BFGNA. Acuratețea diagnostică a acestor scoruri pe populația studiată nu a fost cea mai potrivită. Unul din obiective a acestui studiu a fost crearea modelului pentru determinarea bolii ficatului gras la nivelul medicinei primare pe baza parametrilor antropometrici și testelor standard de laborator.

În elaborarea scorului, au fost investigați 766 de pacienți, dintre care 680 aveau de steatoză hepatică la examenul ultrasonografic și 96 nu aveau. În Tabelul 3.1. și 3.2 sunt prezentate caracteristicile persoanelor cu și fără steatoza. Analiza univariată arată că genul, mediul, prezența HTA, DZT2, medicamentelor antihipertensive și hipoglicemizante, IMC, CA, TAS, TAD, Hb, GGT, ASAT, ALAT, AU, TG, HDL, LDL și glicemiei, semnificativ diferă între grupul de bază și cel de control. Dintre variabilele expuse, interacțiunile semnificative au fost depistate între masa corporală, talia, IMC și CA; între ALAT, ASAT, rata ALAT/ASAT; între colesterol, TG, LDL și HDL. Pentru a evita aceste interacțiuni, am încorporat variabilele reprezentative cu cea mai mare OR în analiza multivariată. În final, am utilizat IMC, glicemia, trigliceridele și rata ALAT/ASAT. Analiza multivariată arată că IMC (OR: 1.163, IC 95%: 1.104-1.224; $p < 0.001$), glicemia (OR:

1.255, IC 95%: 1.020-1.545, p=0.032), TG (OR: 1.426, IC 95%: 1.072-1.897, p=0.015), rata ALAT/ASAT (OR: 3.013, IC 95%: 1.735-5.233, p<0.001) au fost factori de risc independenți pentru steatoza hepatică după ajustarea pentru interacțiuni între variabile. În Tabelul 3.24. sunt prezente datele pentru valoarea β care au servit ca bază pentru elaborarea modelului. Multiplicatorii din formulă prezentau valoarea β pentru fiecare variabilă, primul termen reprezintă β constant.

În acest model de regresie logistică multiplă probabilitatea de a prezenta steatoza hepatică este de

$$e^{-5.751+(0.1507 \times \text{IMC})+(0.2272 \times \text{Glicemia})+(0.3551 \times \text{TG})+(1.1030 \times \text{ALAT/ASAT})} / (1 + e^{-5.751+(0.1507 \times \text{IMC})+(0.2272 \times \text{Glicemia})+(0.3551 \times \text{TG})+(1.1030 \times \text{ALAT/ASAT})})$$

Am utilizat exponenta din aceasta formulă și am aproximat factorul multiplicativ până la număr întreg. În plus, pentru ajustarea diferenței între femei și bărbați am adăugat 2 puncte pentru femei.

Tabelul 3.24. Analiza de regresie logistică multivariată pentru elaborarea modelului de predicție a steatozei hepatice metabolic asociată

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a IMC	.151	.026	32.697	1	.000	1.163	1.104	1.224
Glicemia_mol/L	.227	.106	4.590	1	.032	1.255	1.020	1.545
Trigliceride_mmol/L	.355	.145	5.959	1	.015	1.426	1.072	1.897
ALAT/ASA T	1.103	.282	15.336	1	.000	3.013	1.735	5.233
Constant	-5.751	.905	40.405	1	.000	.003		

a. Variable(s) entered on step 1: IMC, Glicemia_mmol/L, Trigliceride_mmol/L, ALAT/ASAT.

Așa dar, scorul a fost numit Indicele bolii ficatului gras (IBFG):

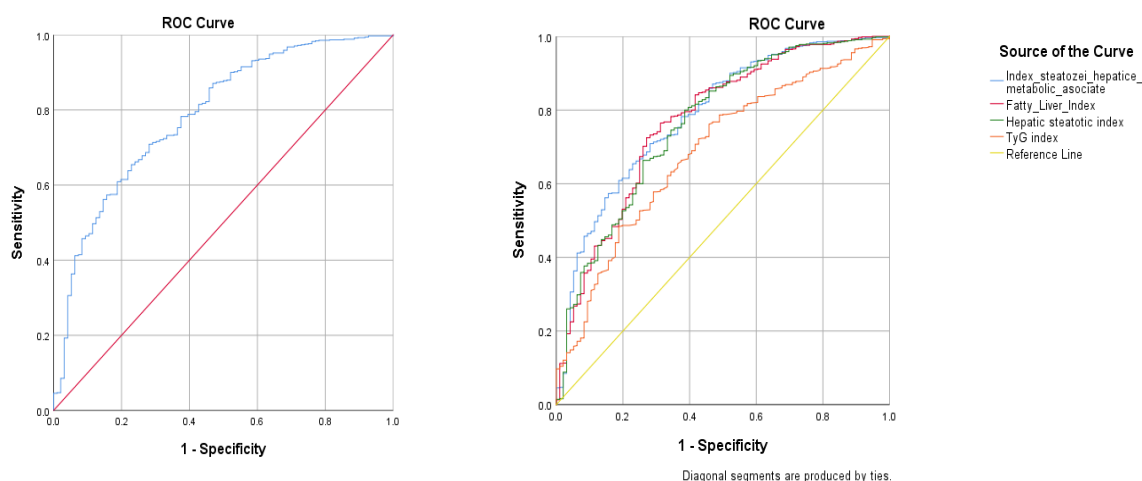
$$\text{IBFG} = \text{IMC} + 7 \times \text{ALAT/ASAT} + 2 \times \text{Glicemia} + 2 \times \text{TG} (+2, \text{femei}).$$

AUROC al IBFG a fost de 0.787 (IC95%:0.727-0.859) (Figura 3.13.), care este semnificativ mai mare decât la FLI și HSI (p<0.001). Pentru bărbați și femei AUROC (IC95%) al IBFG a fost de 0.793 (IC95%:0.727-0.859) și 0.764 (IC95%:0.689-0.839), respectiv. În valoarea < 48, scorul IBFG poate exclude steatoza hepatică cu o sensibilitate de 91.2% (IC 95%: 90.1% -

92.2%); valoarea > 58 a scorului IBFG poate depista steatoza hepatică cu specificitate de 91.7% (IC 95%: 90.7%-92.7%) (Tabelul 3.25.).

Validarea internă a modelului predictiv a arătat că la 102 (13.1%) subiecți din studiu scorul IBFG a fost mai mic de 48; 302 (38.95%) pacienți prezentau scorul IBFG mai mare de 58. În acord cu acest cut off, 353 (87.4% din subiecți cu scorul IBFG mai mic de 48 și mai mare de 58) au fost corect clasificați. La pacienții cu vârsta mai mică de 40 ani (N=607), valoarea predictivă a scorului IBFG a fost mai bună. AUROC al scorului IBFG a fost de 0.830 (IC 95%: 0.743-0.917). Scorul IBFG la valori mai mici de 48, poate exclude prezența steatozei hepatice cu sensibilitate de 90.0% (IC 95%: 89%-91%); la valori mai mari de 58 poate detecta steatoza hepatică cu specificitate de 96.6% (IC 95%: 95.4%-98.3%). Acest studiu a dezvoltat un model simplu pentru prezicerea BFG. Modelul a folosit IMC și teste de laborator standard, inclusiv glucoză plasmatică a jeun, trigliceride, ALT și AST.

Acest model a avut performanțe mai bune decât FLI și HSI și, de asemenea, am constatat



Area Under the Curve

Index steatozei hepatice asociate metabolic	.787	.025	.000	.738	.836
Fatty Liver Index	.771	.027	.000	.719	.824
Hepatic steatotic index	.765	.027	.000	.712	.818
TyG index	.687	.028	.000	.632	.742

Figura 3.13. Curba AUROC pentru IBFG

că a funcționat mai bine la subiecții mai tineri de 40 de ani, ceea ce permite detectarea steatozei hepatice în stadiile incipiente la persoane tinere. În concluzie, a fost elaborat un model de predicție a BFG, care poate fi folosit ca un instrument simplu, non invaziv, cost-efectiv pentru screeningul BFG la nivelul medicului de familie.

Tabelul 3.25. Acuratețea diagnostică a scorului IBFG

Punctul cut off	Sensibilitatea (%)	Specificitatea (%)	LR+ (%)	LR- (%)
≥ 47	92.9	41.7	1.59	0.12
≥48	91.2	44.8	1.65	0.20
≥49	89.0	47.9	1.70	0.23
≥50	85.1	54.2	1.86	0.28
≥51	80.7	57.3	1.89	0.34
≥52	76.9	62.5	2.05	0.37
≥53	72.9	66.7	2.19	0.41
≥54	67.8	72.9	2.50	0.44
≥55	61.9	78.1	2.83	0.49
≥56	58.5	81.2	3.11	0.51
≥57	52.9	86.5	3.92	0.55
≥58	48.1	88.5	4.18	0.59
≥59	43.2	91.7	5.21	0.62
≥60	39.1	93.7	6.21	0.65
≥61	34.7	94.8	6.67	0.69

LR+, likelihood ratio pozitiv; LR-, likelihood ratio negativ.

3.4 Concluziile capitolului trei

Evaluarea scorurilor non invazive de cuantificare a gradului de steatoză pentru stratificarea riscului privind factorilor asociați, metabolici, numărul acestora și nivelul hemoglobinei a permis stabilirea următorilor concluzii:

1. Factorii predictivi a steatozei hepatice sunt genul masculin, DZT2, prezența de doi și mai mulți factori metabolici, consumul minim de alcool și nivelul Hb $\geq 154\text{g/L}$. În același timp s-au determinat și factori de risc pentru RI au fost genul masculin, DZT2, unul și mai mulți factori metabolici, consumul minim de alcool și nivelul Hb $\geq 142\text{g/L}$.
2. Validarea scorului FLI arată că la valoarea scorului mai mult de 60 este posibilă detectarea steatozei hepatice cu o specificitate destul de joasă – 58.3%. Aceiași tendință s-a observat și pentru scorul HSI, la valoarea de 36 a scorului detectarea steatozei este posibilă cu o specificitate de numai 43.7%.
3. Modelul de predicție a BFG elaborat și numit Indicele Bolii Ficatului Gras poate fi utilizat ca un instrument simplu, non-invaziv, cost-efectiv pentru screening bolii ficatului gras, folosind indicii antropometrice și teste de laborator standard, accesibile la nivelul medicului de familie. In valoarea de < 48 scorul IBFG poate exclude steatoza hepatică cu o sensibilitate de 91.2%; valoarea de > 58 a scorului IBFG poate depista steatoza hepatică cu specificitate de 91.7%. AUROC al IBFG a fost de 0.787 mai bun de cât scorurile FLI., HSI și TyG.

4 IDENTIFICAREA FACTORILOR CU IMPACT ASUPRA RISCULUI DE PROGRESIE A BOLII FICATULUI GRAS

Standardul de aur pentru diagnosticul și stadializarea BFGNA este biopsia hepatică. Boala ficatului gras este definită de prezența steatozei la minim 5% de hepatocite. Biopsia hepatică permite evaluarea prezenței steatozei hepatice, inflamației și fibrozei, dar este limitată de dimensiunea biopatului și de distribuția neuniformă a modificărilor patologice în ficat. Biopsia hepatică este, în prezent, singura modalitate de identificare a SHNA [205].

Cu toate acestea, având în vedere prevalența înaltă a BFGNA, efectuarea biopsiei hepatice pentru fiecare pacient, nu este o abordare clinică pragmatică. Limitările biopsiei hepatice includ durerea, infecția, hemoragia, pneumotoraxul, variabilitatea în raporturile histopatologice (dependentă de specialist) și nu în ultimul rând, de timp și resurse suplimentare necesare pentru efectuarea acestei proceduri. Determinarea gradului de fibroză hepatică este cel mai important factor în aprecierea riscurilor asociate cu progresia SHNA. Delimitarea termenilor privind fibroza hepatică este importantă: fibroza semnificativă este definită ca fibroza de stadiu mai mare sau egală cu 2 ($F \geq 2$); fibroza avansată este mai mare sau egală cu stadiul 3 ($F \geq 3$); stadiul patru a fibrozei [F4] este denumit ciroză hepatică. Pacienți cu BFGNA și fibroza avansată (F3–4) au riscul de progres al bolii și de dezvoltare a complicațiilor. Aprecierea riscului de dezvoltare a steatozei hepatice se efectuează prin depistarea gradului fibrozei hepatice. Clinicienii se confruntă cu dificultăți la identificarea pacienților cu un risc ridicat de progres al bolii și cu condiții care necesită o urmărire de către specialist. Există dovezi substanțiale care arată că pacienții cu fibroza avansată (F3-4) prezintă risc pentru evenimentele hepatice [206]. Biopsia hepatică este necesară pentru identificarea pacienților cu ciroză hepatică compensată, care, la nivel de asistență medicală secundară, beneficiază de supraveghere în cazul cancerului hepatocelular și screeningul pentru varice esofagiene.

BFGNA este și va fi în continuare o problemă globală și datorită înaltei sale prevalențe și lipsei de fezabilitate în utilizarea în mod regulat a biopsiei hepatice, evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice este necesară pentru determinarea prognosticului, progresiei și necesității de tratament medicamentos (când acela va fi valabil). În ultimul deceniu, au existat numeroase descoperiri în dezvoltarea testelor neinvazive pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu BFGNA. Având în vedere creșterea exponențială a prevalenței bolii, rolul testelor neinvazive cu o acuratețe diagnostică bună va fi în creștere și va permite evitarea cheltuielilor suplimentare și a riscurilor legate de biopsia hepatică propriu-zisă. Testele non-invazive cu limitele predefinite sunt utilizate ca biomarkeri de

screening pentru identificarea persoanelor cu risc scăzut de fibroză avansată, care pot fi gestionați în siguranță la nivelul de asistență medicală primară.

NFS și FIB-4 servesc, în prezent, drept reper pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu BFGNA. Acest lucru se bazează pe acuratețea lor diagnostică și accesibilitatea pe scară largă a parametrilor de laborator utilizați. Utilizarea pragurilor duble a testelor și folosirea lor în tandem cu metodele imagistice sporesc și mai mult acuratețea diagnosticului fibrozei. În cele din urmă, această modalitate de testare ar putea conduce la o abordare diferențiată a fiecărui pacient cu BFG, adaptat nu doar la fenotipul individual, dar și în viitorul apropiat la țintele genetice, care sunt la baza patofiziologiei acestor fenotipuri. În general, în abordarea centrată pe pacient, care se axează pe evitarea biopsii hepatice inutile, testarea neinvazivă pentru evaluarea fibrozei este crucială. Creșterea incidenței BFGNA va majora rolul testelor non-invazive, care vor rămâne pentru anii următori un instrument de stratificare pentru pacienții cu BFGNA.

4.1 Studiarea factorilor predictivi pentru dezvoltarea fibrozei hepatice avansate în relația cu prezența steatozei hepatice

Comparând grupul de bază și cel de control am evidențiat că pacienții din GB mai frecvent prezintă fibroză avansată, evaluată cu scoruri non invazive NFS (42.5% vs 31.3%, respectiv, $p=0.003$), FIB-4 (32.9% vs 22.9%, respectiv, $p < 0.001$), și APRI (19.3% vs 4.2%, respectiv, $p < 0.001$), scorul BARD a evidențiat diferențe semnificative statistice între grupe, dar cu mai mulți indivizi cu fibroză avansată în grupul de control (BARD scor – 52.1% vs 69.8%, respectiv, $p < 0.001$) (Tabel 4.1.).

Tabelul 4.1. Scorurile non invazive de fibroză hepatică și rata fibrozei avansate la pacienți incluși în studiu.

Fibroza hepatică	GB N=680	Control N=96	p	ϵ^2
NFS scor, mediana \pm DS	-1.71 \pm 1.74	-2.20 \pm 1.72	0.018	0.014
NFS scor > -1.455, n(%)	289(42.5)	30(31.3)	0.036	
FIB-4, media \pm DS	1.02 \pm 0.88	0.81 \pm 1.02	0.095	0.013
FIB – 4 > 1.3, n(%)	224(32.9)	22(22.9)	0.048	
BARD scor, media \pm DS	2.00 \pm 1.13	2.00 \pm 0.99	0.919	<0.001
BARD \geq 2, n(%)	354(52.1)	67(69.8)	0.020	
APRI, media \pm DS	0.35 \pm 0.46	0.24 \pm 0.16	<0.001	0.051
APRI >0.7, n(%)	131(19.3)	4(4.2)	<0.001	

Abrevieri: FIB-4, indicele fibrozei-4; NFS, scor de fibroză pentru BFGNA; BARD, scor de fibroza BARD; GB, grupul de bază; fibroza avansată NFS scor > -1.455; FIB – 4 > 1.3; BARD \geq 2; APRI >0.7; ϵ^2 – dimensiunea efectului calculat pentru testul nonparametric Krushcal Wallis, 0-<0.01 – neglijabilă, 0.01 - <0.04 – mică, 0.04 - <0.16 – moderată, 0.16 - < 0.36 – relativ puternică, 0.36 - < 0.64 – puternică, 0.64 - \leq 1.0 foarte puternică

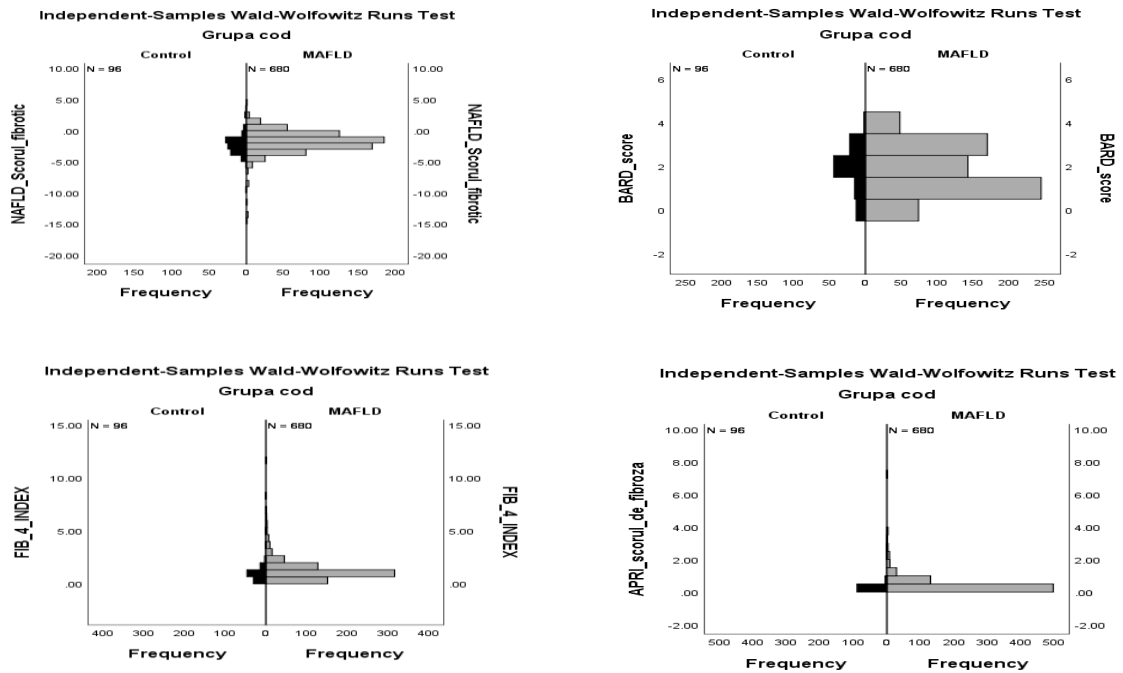


Figura 4.1. Distribuția scorurilor noninvazive pentru fibroza hepatică în grupul de bază și de control

Medianele scorurilor de fibroză au prezentat diferențe semnificative statistic la compararea GB și celui de control (pentru NFS -1.71 ± 1.74 vs -2.20 ± 1.72 , respectiv, $p=0.018$, $\varepsilon^2=0.014$ – dimensiunea efectului mică; pentru scorul APRI – 0.35 ± 0.46 vs 0.24 ± 0.16 , respectiv, $p<0.001$, $\varepsilon^2=0.051$ – dimensiunea efectului moderată). Pentru scorul FIB-4 și BARD nu s-au observat diferențe semnificative statistic privind media scorului între GB și cel de control - 1.02 ± 0.88 vs 0.81 ± 1.02 , $p=0.095$ și 2.00 ± 1.13 vs 2.00 ± 0.99 , respectiv, $p=0.919$ (Figura 4.1).

Analiza de regresie logistică univariată a permis evidențierea factorilor predictor pentru fibroza avansată semnificativ statistic. Așa dar, pentru scorul NFS, predictor semnificativ statistic au fost prezența steatozei hepatice, severitatea steatozei și consumul de alcool: prezența steatozei hepatice - OR=1.626 (IC 95%: 1.029-2.570, $p=0.037$, $\beta=0.486$, Wald 3.730, CC (rata acurateței) 58.9%; severitatea steatozei hepatice OR=2.284 (IC 95%: 1.408-3.704), $p=0.001$, $\beta=0.826$, Wald 11.194, CC – 59.7% și consumul excesiv de alcool - OR 0.696 (IC 95%: 0.497-0.975), $p=0.035$, $\beta=-0.362$, Wald=4.434, CC – 58.9%. Aceste date permit să conchidem că, pacienții din GB au riscul de fibroză avansată calculată cu scorul NFS mărit de 1.626 ori în comparație cu grupul de control (grupul de referință fiind grupul de control). Valoarea β pozitivă indică relația pozitivă a predictorului (steatoza hepatică) cu factorul care este prezis (fibroza avansată), Wald (contribuția predictorului) = 3.730, ce înseamnă că contribuția predictorului este semnificativă, cu rata de acuratețe (CC) de 58.9%. Steatoza severă este un alt factor predictor pentru fibroza avansată

calculată cu scorul NFS și este capabilă să crească riscul de fibroză de 2.284 ori (OR = 2.284, $p=0.001$), având o contribuție semnificativă (Wald = 11.194, β (coeficientul de regresie) = 0.826, fiind pozitiv), cu rata de acuratețe de 59.7%. Consumul excesiv de alcool este încă un predictor semnificativ ($p=0.035$), OR= 0.696 (IC95%: -0.497-0.975) (de la 0 la 1 OR indică diminuarea ratei de apariție a evenimentul ce se cercetează, în cazul nostru cu fibroză avansată). Menționăm că coeficientul de regresie $\beta = - 0.362$ este negativ. Grupa de referință fiind grupa cu consum minim de alcool - ceea ce înseamnă că cei care nu consumă în exces alcool au de 2.76 ori ($1/OR=1/0.696 = 2.76$) mai mare riscul de fibroză avansată, decât cei cu consumul excesiv de alcool. În analiza bivariată de regresie logistică au fost introduși predictorii semnificativi statistic, și anume, prezența steatozei hepatice, severitatea steatozei și consumul de alcool (Tabelul 4.2.).

Rezultatele analizei binominale de regresie logistică au arătat că steatoza hepatică a fost un factor de risc independent pentru fibroza avansată, evaluat cu scorul NFS după ajustarea pentru severitatea steatozei hepatice și consumul de alcool (NFS, OR = 2.346, (IC 95%: 1.443-3.814), $p=0.001$, $\beta= 0.853$, Wald 11.829, CC=60.3%). Pentru scorul APRI, predictorul steatoza hepatică este semnificativ deja în analiza univariată (OR=5.488 (IC 95%: 1.981-15.205), $p = 0.001$), în timp ce analiza multiplă de regresie logistică găsește că din doi predictorii analizați, pentru scorul APRI doar steatoza hepatică a rămas semnificativă (OR 6.506 (IC 95%: 2.311-18.318, $p<0.001$) pentru riscul de fibroză avansată. Pentru fibroza avansată calculată cu scorul FIB-4, folosind analiza univariată de regresie logistica, factor predictor semnificativ statistic a fost doar severitatea steatozei. Evaluând modelul ce conține steatoza hepatică ca factor independent, ajustat la severitatea steatozei și consumul excesiv de alcool, putem să menționăm că steatoza hepatică devine un predictor considerabil cu OR 2.041 (IC 95%: 1.203- 3.4510), $p=0.008$, $\beta=0.713$ Wald=7.000 pentru fibroza avansată calculată cu scorul FIB-4. Ce ține de scorul BARD, nu am efectuat analiza de regresie logistică fiindcă în prima etapă de analiză statistică descriptivă nu au fost găsite deferențe semnificative între medianele scorului în GB și cel de control, mai mult decât atât, fibroza avansată era mai frecvent vizualizată la grupul de control.

În concluzie, factorul predictiv, semnificativ statistic, al fibrozei avansate calculate cu scoruri NFS, FIB-4 și APRI este steatoza hepatică. Rată de succes a predicției pentru APRI este de 82% (bună), de 68% - pentru FIB-4 și 60% - pentru NFS. La scorul BARD nu s-au evidențiat diferențe semnificative a medianelor, ceea ce nu a permis analiza predictorilor.

Tabelul 4.2. Analiza de regresie logistică pentru contribuția predictorilor individuali și combinații a fibrozei avansate evaluată cu scorul NFS, FIB-4, BARD și APRI.

	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
Scorul NFS						
C. Analiza univariată (predictor individual)						
Steatoza hepatică	1.626	1.029-2.570	0.037	0.486	3.730	58.9
Severitate steatozei	2.284	1.408-3.704	0.001	0.826	11.194	59.7
Consumul excesiv de alcool	0.696	0.497-0.975	0.035	-0.362	4.434	58.9
D. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Steatoza hepatică	2.346	1.443-3.814	0.001	0.853	11.829	60.3
Severitate steatozei	0.596	0.423-0.839	0.003	-0.518	8.779	
Consumul excesiv de alcool	0.659	0.468-0.929	0.017	-0.417	5.658	
Scorul FIB-4						
C. Analiza univariată (predictor individual)						
Steatoza hepatică	0.605	0.531-2.238	0.81	0.087	0.056	68.3
Severitate steatozei	1.998	1.180-3.384	0.010	0.92	6.632	68.3
Consumul excesiv de alcool	0.718	0.501-1.031	0.073	-0.331	3.222	68.3
D. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
BFGMA	2.041	1.203-3.451	0.008	0.713	7.000	68.3
Severitate steatozei	0.717	0.500-1.021	0.069	-0.333	3.308	
Consumul excesiv de alcool	0.698	0.485-1.004	0.052	-0.360	3.763	
Scorul APRI						
C. Analiza univariată (predictor individual)						
Steatoza hepatică	5.488	1.981-15.205	0.001	1.703	10.723	82.6
Severitate steatozei	6.506	2.311-18.318	<0.001	1.873	12.573	
Consumul excesiv de alcool	1.093	0.717-1.666	0.679	0.089	0.172	
D. Analiza multiplă (combinația predictorilor)						
Steatoza hepatică	6.506	2.311-18.318	<0.001	1.873	12.573	82.6
Severitate steatozei	0.654	0.422-1.014	0.058	-0.425	3.599	

Notă: Consumul excesiv de alcool, un consum de alcool ≥ 20 g / zi femei și ≥ 30 ml/zi bărbați

Abrevieri: FIB-4, indicele fibrozei-4; NFS, scor de fibroză pentru BFGNA; BARD, scor de fibroza BARD; Wald arată semnificația contribuției a predictorului; CC, correct classification – rata acurateții (%) predictorului a diagnostica sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala)

4.2 Impactul factorilor asociați a steatozei hepatice privind dezvoltarea fibrozei hepatice avansate.

Următoarea analiză a factorilor de risc pentru dezvoltarea fibrozei hepatice a evaluat steatoza hepatică în dependență de factorii asociați, așa cum sunt consumul de alcool și prezența virusilor hepatici tip B sau C. Analiza statistică descriptivă a permis evidențierea fibrozei avansate, calculată cu scorul FIB-4 și APRI, la mai mult de jumătate din pacienții cu steatoza hepatică asociată cu prezența virusului hepatic tip C (54.1% vs 51.4%, respectiv scorul FIB-4 și APRI). Analizând medianele scorurilor la subploturile studiate, au fost evidențiate diferențe semnificative

statistic. Așa dar, medianele scorului NFS la subplotul BFGNA și subplotul asociat consumului de alcool au fost semnificativ diferite (-1.65 ± 1.53 vs -2.03 ± 1.99 , respectiv, $p=0.01$), aceeași relație a fost constatată în subplotul asociat consumului de alcool și HBV (-2.03 ± 1.99 vs -1.69 ± 1.89 , respectiv, $p=0.003$); cut off pentru fibroza avansată fiind NFS > -1.455) (Tabelul 4.3., Figura 4.2.). În același timp, rata pacienților cu fibroză avansată nu diferă semnificativ între subploturile studiate ($p=0.06$). Datele privind scorul FIB-4 arată că diferențele între valorile medianelor scorului au fost observate între subploturile HCV în comparație cu alte subploturi. Mediana a fost cea mai mare din toate subploturile comparate și cea mai importantă rată de fibroză avansată era observată tot aici (1.46 ± 1.39 și 54.1%, respectiv; cut off pentru fibroza avansată FIB-4 > 1.3) (Tabel 4.3, Figura 4.2.).

Tabelul 4.3. Scorurile non invazive de fibroză hepatică și rata fibrozei avansate în dependență de factori asociați steatozei hepatice: BFGNA, Alcool, HBV și HCV.

Parametrii	BFGNA N=408	Alcool N=159	Virusi hepatici		p						
			HBV N=39	HCV N=74	Între patru gr.	Gr. I și 2	Gr. I și 3	Gr. 1 și 4	Gr. 2 și 3	Gr 2 și 4	Gr 3 și 4
NFS scor, mediana \pm DS	-1.65 ± 1.53	-2.03 ± 1.99	-1.69 ± 1.89	-1.69 ± 2.10	0.02	0.01	0.40	0.92	0.003	0.08	0.51
NFS scor > -1.455 , [n(%)]	182(44.6)	55(34.6)	17(43.6)	35(47.3)	0.06	0.007	0.37	0.32	0.007	0.032	0.55
FIB-4, mediana \pm DS	0.97 ± 0.64	0.98 ± 0.87	1.10 ± 0.88	1.46 ± 1.39	<0.001	0.952	0.232	<0.001	0.35	0.002	0.643
FIB - 4 > 1.3 , [n(%)]	122(29.9)	43(27.0)	19(48.7)	40(54.1)	<0.001	0.090	0.27	<0.01	0.27	<0.001	<0.001
APRI, mediana \pm DS	0.27 ± 0.32	0.33 ± 0.46	0.39 ± 1.17	0.65 ± 0.82	<0.001	0.096	0.359	<0.01	0.66	0.001	0.804
APRI > 0.7 , [n(%)]	53(13.0)	30(18.9)	10(25.6)	38(51.4)	<0.001	<0.001	0.107	<0.01	0.60	<0.01	<0.01
BARD scor, mediana \pm DS	2.00 ± 1.14	1.00 ± 1.13	2.00 ± 1.04	1.00 ± 1.15	0.02	0.142	0.982	0.045	0.830	0.757	0.445
BARD ≥ 2 , [n(%)]	225(55.1)	78(49.1)	19(48.7)	32(43.2)	0.29	0.32	0.42	0.11	0.42	0.11	0.42

FIB-4, indicele fibrozei-4; NFS, scor de fibroză BFGNA; BARD, scorul de fibroză BARD; APRI scor, scorul de fibroză APRI;

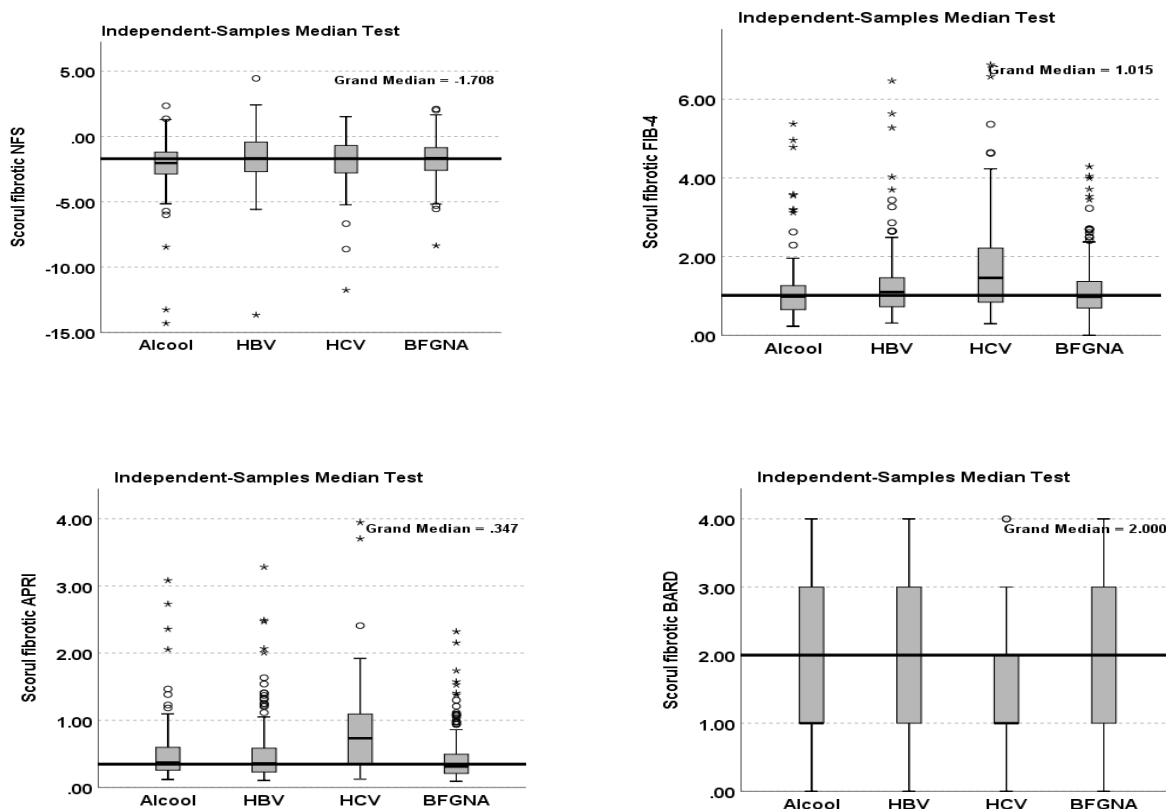


Figura 4.2. Boxplot pentru scoruri non-invasive pentru fibroza hepatică (NFS, FIB-4, BARD, APRI) în dependență de factorul asociat steatozei hepatice.

Partea de jos și de sus a boxei indică percentile 25 și 75. Linia orizontală în interiorul boxei indică mediana. Sunt arătate, de asemenea, valoarea minimală și valoarea maximală. Linia orizontală arată nivelul medianei generale. La subplotul HCV în scorul BARD, bara orizontală de sus a boxei și linia mediana din interiorul boxei nu apare din cauza că mediana și percentila 75 au același nivel.

Scorul APRI prezintă aceeași tendință, mediana scorului în subplotul HCV a fost cea mai mare și diferă semnificativ în comparație cu alte subploturi și mai mult de jumătate de pacienți prezentau fibroza avansată (0.65 ± 0.82 , 51.4%, respectiv, cut off pentru fibroza avansată APRI > 0.7). Ceea ce ține de scorul BARD, medianele scorului erau diferite semnificativ, dar rata fibrozei avansate nu prezenta diferențe și nu a fost posibil de stabilit un trend în valorile medianelor scorului.

Analiza univariată de regresie logistică susține descoperirile din analiza statistică descriptivă. La evaluarea factorilor asociați steatozei hepatice s-a stabilit că subplotul asociat consumului de alcool era un predictor semnificativ statistic cu OR = 0.517 (Tabelul 4.4.). Subplotul de referință pentru această analiză fiind ales HCV, așa dar pacienții din subplotul HCV prezentau o probabilitate de fibroză avansată calculată cu scorul NFS de 1.93 ($1/OR = 1/0.517 = 1.93$) ori mai mare decât cei din subplotul asociat consumului de alcool. În analiza multivariată, HCV devine un predictor independent ajustat la vârstă și severitatea steatozei. În această analiză, probabilitatea de fibroză avansată în subplotul HCV era de 2.18 ($1/OR = 1/0.458 = 2.18$) ori mai mare decât la subplotul asociat consumului de alcool (Tabelul 4.4.) cu acuratețe de 69.9%.

Tabelul 4.4. Analiza de regresie logistică univariată și multivariată pentru fibroza avansată evaluată cu scorul NFS, FIB-4, BARD și APRI în dependență de factorii asociați steatozei hepatice: BFGNA, Alcool, Viruși hepatici HBV și HCV.

	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
NFS						
A. Analiza univariată						
Factor asociat - alcool	0.517	0.286-0.937	0.03	-0.659	4.733	57.5
Vârsta	1.121	1.098-1.144	<0.001	0.114	117.410	59.4
Gen	0.506	0.371-0.691	<0.001	-0.681	18.344	59.4.3
Severitate steatozei	2.556	1.689-4.176	<0.001	0.977	17.891	58.4
B. Analiza multiplă						
Factor asociat - alcool	0.458	0.223-0.941	0.033	-0.537	2.984	69.9
Vârsta	1.120	1.096-1.145	<0.001	0.113	103.421	
Gen	0.930	0.635-1.361	0.707	-0.073	0.141	
Severitate steatozei	3.074	1.800-5.251	<0.001	1.123	16.912	
APRI						
A. Analiza univariată						
Factor asociat - alcool	0.206	0.108-0.395	<0.001	-1.578	22.755	81.0
Vârsta	0.996	0.979-1.013	0.633	-0.004	0.238	80.7
Gen	0.744	0.507-1.092	0.131	-0.295	2.275	80.7
Severitate steatozei	0.788	0.444-1.399	0.416	-0.238	0.660	80.7
B. Analiza multiplă						
Factor asociat - alcool	0.170	0.086-0.337	<0.001	-1.769	25.954	81.6
Severitate steatozei	2.136	1.167-3.910	0.014	0.759	6.061	
FIB-4						
A. Analiza univariată						
Factor asociat - alcool	1.450	0.589-3.571	0.419	0.372	0.654	93.8
Vârsta	1.103	1.055-1.137	<0.001*	0.091	22.664	93.8
Gen	0.285	0.145-0.559	<0.001*	-1.255	13.349	93.8
Severitate steatozei	1.136	0.470-2.745	0.777	0.128	0.810	93.8

Notă: Administrarea excesivă de alcool, un consum de alcool ≥ 20 g / zi femei și ≥ 30 ml/zi bărbați; Wald - arată semnificația contribuției a predictorului; CC, correct classification – rata acurateții (%) predictorului a diagnostica sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala).

Abrevieri: FIB-4, indicele fibrozei-4; NFS, scor de fibroză pentru BFGNA; BARD, scor de fibroza BARD, APRI scor, scorul de fibroză;

Analizând scorul APRI, am ajuns la aceleași rezultate. În analiza univariată de regresie logistică, la subplotul HCV, probabilitatea de fibroză avansată calculată cu scorul APRI este de 4.85 ($1/OR=1/0.206= 4.85$) ori mai mare decât la subplotul asociat consumului de alcool. În analiza multivariată de regresie logistică, HCV devine predictor independent ajustat la severitatea steatozei; probabilitatea de fibroză avansată este de 5.88 ($1/OR=1/0.170=5.88$) ori mai mare decât la subplotul asociat consumului de alcool, cu acuratețe de 81.6%.

Analiza univariată a scorului FIB-4 nu a prezentat semnificație statistică și de aceea analiza multivariată nu a fost efectuată. Luând în considerație că scorul BARD în analiza statistică

descriptivă nu era diferit statistic între subploturile studiate, analiza univariată și cea multivariată nu s-a efectuat.

În concluzie, steatoza hepatică asociată cu virusul hepatic tip C este un predictor independent al fibrozei avansate, calculate cu scorul APRI și NFS, ajustat cu vârsta și severitatea steatozei, cu rată de acuratețe de 81.6% și 69.9%, respectiv. Scorurile FIB-4 și BARD nu erau diferite statistic pentru subploturile studiate și nu au putut fi incluse în analiza factorilor predictivi ai fibrozei avansate în dependență de factorii asociați steatozei hepatice (BFGNA, Alcool, HBV și HCV).

4.3 Influența factorilor metabolici asupra riscului de progresie bolii ficatului gras

În urma analizei statistice descriptive a scorurilor de fibroză hepatică NFS, FIB-4, APRI și BARD în dependență de subtipurile bolii ficatului gras (supraponderali, cu dereglări metabolice și DZT2), s-a depistat că subtipul DZT2 avea o tendință de a prezenta mai frecvent fibroza avansată (NFS - 85.5%, BARD - 90.1% și FIB-4 - 43.4%) (Tabelul 4.5., Figura 4.3.), în timp ce scorul APRI nu a arătat diferențe semnificative statistic între subtipurile studiate. Subtipul Non obezi cu prezența tulburărilor cu risc metabolic avea o rată mai mică de fibroză avansată (NFS - 19.0%, BARD- 42.9% și FIB-4 - 28.6%). În Figura 4.3. s-a prezentat distribuția scorurilor pentru fibroză în diferite subtipuri ale bolii ficatului gras: cea mai mare mediană a scorului NFS a fost observată

Tabelul 4.5. Scorurile non invazive de fibroză hepatică și rata fibrozei avansate în dependență de subtipul bolii ficatului gras.

Fibroza hepatică	GE N=680			p			ϵ^2	
	Supraponderali N=486	Non-obezi N=42	DZT2 N=152	Între trei grupe	Gr 1 și 2	Gr 1 și 3		Gr 2 și 3
NFS scor, media \pm DS NFS scor > -1.455, n(%)	-2.01 \pm 1.54 151(31.1)	-2.83 \pm 2.28 8(19.0)	-0.42 \pm 1.48 130(85.5)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	0.08 0.001	<0.001 <0.001	0.236
FIB-4, media \pm DS FIB - 4 > 1.3, n(%)	0.98 \pm 0.79 146(30.0)	0.94 \pm 0.87 12(28.6)	1.19 \pm 1.11 66(43.4)	0.002 0.008	0.548 0.010	0.012 0.550	0.002 0.002	0.018
BARD scor, media \pm DS BARD \geq 2, n(%)	1.00 \pm 1.04 199(40.9)	0.00 \pm 1.09 18(42.9)	2.00 \pm 1.03 137(90.1)	<0.001 <0.001	0.02 0.230	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	0.138
APRI, media \pm DS APRI >0.7, n(%)	0.34 \pm 0.42 86(17.7)	0.36 \pm 0.49 11(26.2)	0.35 \pm 0.54 34(22.4)	0.593 0.222	>0.05 0.110	>0.05 0.230	>0.05 0.271	0.001

Abrevieri: GE, grupul experiment; non-obezi, non obezi cu tulburări cu risc metabolic; DZT2. Diabet zaharat tip 2; FIB-4, indicele fibrozei-4; NFS, scor de fibroză pentru BFGNA; BARD, scor de fibroza BARD; fibroza avansată NFS scor > -1.455; FIB - 4 > 1.3; BARD \geq 2; APRI >0.7; ϵ^2 – dimensiunea efectului calculat pentru testul nonparametric Krushcal Wallis, 0 - <0.01 – neglijabilă, 0.01 - <0.04 – mică, 0.04 - <0.16 – moderată, 0.16 - <0.36 – relativ puternică, 0.36 - <0.64 – puternică, 0.64 - \leq 1.0 foarte puternică

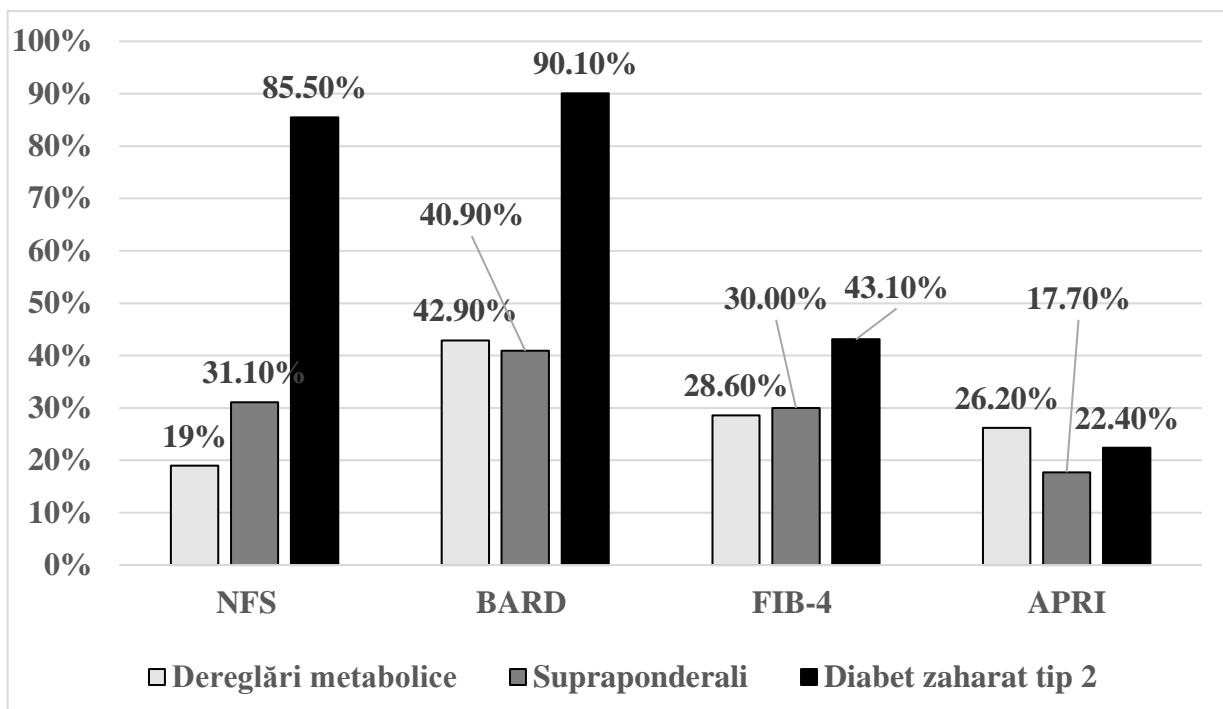


Figura 4.3. Proportia fibrozei avansate asistată cu modele non-invazive pentru fibroza hepatică.

Fibroza avansată este mai importantă la subtipul DZT2 a bolii ficatului gras. Abrevieri: FIB-4, fibrosis-4 index; NFS, NAFLD fibrotic score; BARD fibrotic scor, APRI fibrotic scor

la subtipul DZT2, cea mai mică - la subtipul Non obezi cu prezența tulburărilor cu risc metabolic (-0.42 ± 1.48 vs -2.83 ± 2.28 , respectiv, $p < 0.001$, $\epsilon^2 = 0.236$, dimensiunea efectului fiind relativ puternică), aceeași tendință a fost găsită și pentru scorul BARD (2.00 ± 1.03 vs 0.00 ± 1.09 , respectiv, $p < 0.001$, $\epsilon^2 = 0.138$, dimensiunea efectului fiind moderată). Scorul FIB-4 menține tendința sus descrisă de a prezenta o mediană mai mare în subtipul DZT2, dar dimensiunea efectului este mică ($\epsilon^2 = 0.018$) (Tabel 4.5., Figura 4.4.). Scorul APRI nu a prezentat diferențe semnificative statistice între grupele studiate.

Factorii predictivi pentru fibroza avansată au fost evaluați pentru scorurile NFS, FIB-4, BARD și APRI. Pentru fibroza avansată calculată cu scorul NFS, analiza univariată pentru fiecare predictor în parte (Tabelul 4.6.) arată că subtipul DZT2 (OR = 25.114, $\beta = 3.223$; Wald = 50.060; CC = 73.4%; $p < 0.001$), vârsta (OR = 1.121, $\beta = +0.114$; Wald = 117.41; CC = 69.1%; $p < 0.001$), genul (OR = 0.506, $\beta = -0.681$; Wald = 18.344; CC = 59.4%; $p < 0.001$) și severitatea steatozei hepatice (OR = 1.638, $\beta = +0.483$; Wald = 20.730; CC = 58.4%; $p < 0.001$) pot fi semnificativi ($p < 0.001$). Acest rezultat indică, că în cazul steatozei hepatice asociate cu DZT2, riscul de fibroză avansată este de 25 ori mai mare în comparație cu alte subtipuri ale bolii ficatului gras și pentru creșterea cu fiecare an de viață, rata riscului fibrozei avansate se mărește de 1.121 ori (OR/OR+1 = $1.121/2.121 = 53\%$ probabilitatea). În cazul genului, femeile au fost considerate ca grup de

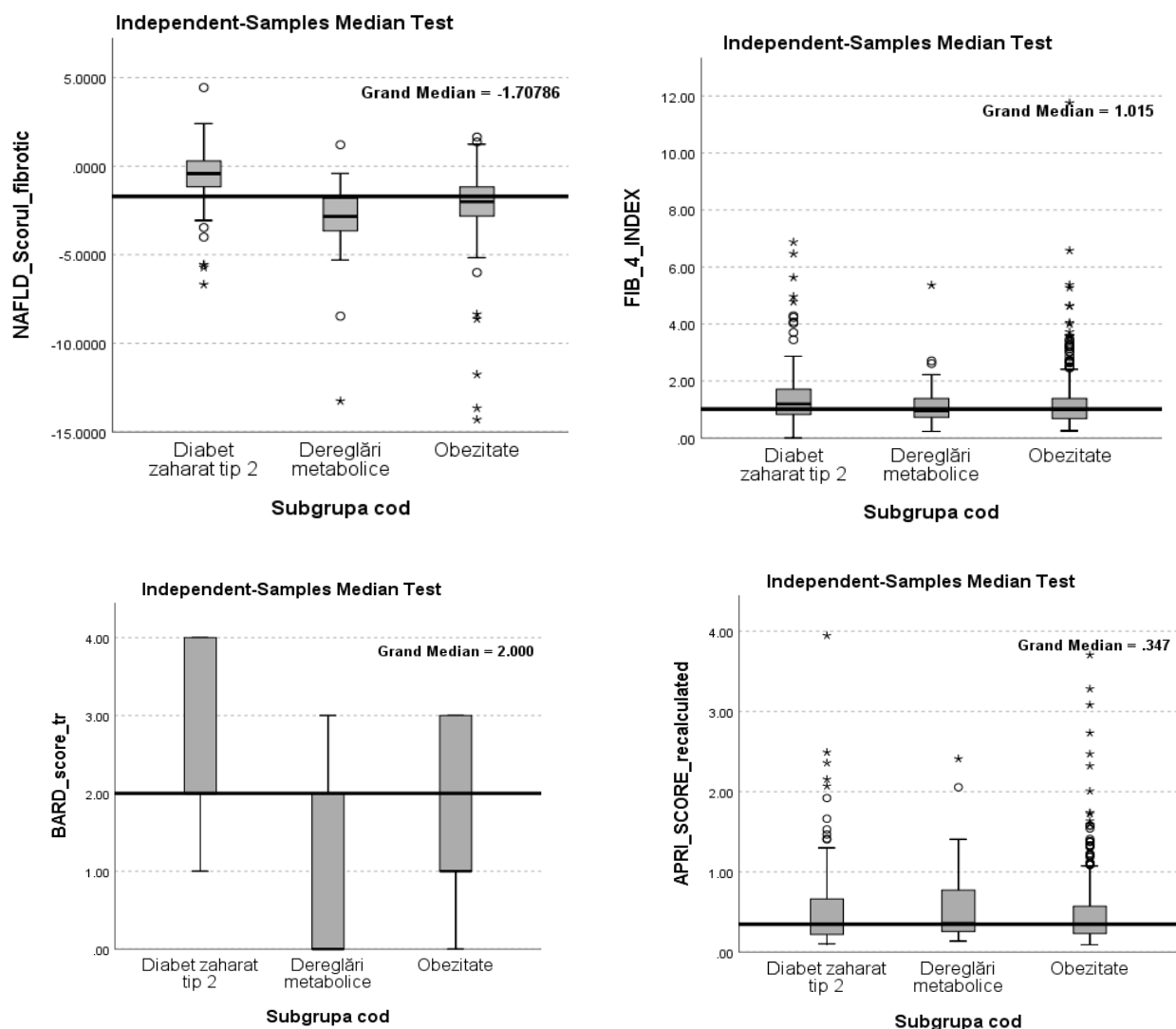


Figura 4.4. Boxplot pentru scoruri non-invasive pentru fibroza hepatică (NFS, FIB-4, BARD, APRI) în dependență de subtipuri BFGMA.

Partea de jos și de sus a boxei indică percentile 25 și 75. Linia orizontală în interiorul boxei indică mediana. Sunt arătate, de asemenea, valoarea minimală și valoarea maximală. Linia orizontală arată nivelul medianei generale. La subtipul DZT2 și Obezitate în scorul BARD, bara orizontală de sus în afara boxei și linia mediană din interiorul boxei nu apare din cauza că maximum și percentila 75, mediana și percentila 25 au același nivel. La subtipul Dereglări metabolice bara orizontală de jos în afara boxei și linia mediană din interior nu apare din cauza că minimum și percentila 25, mediana și percentila 75 au același nivel

referință, cu alte cuvinte, valoarea negativă a β indică că femeile au de 1.98 ($1/OR=1/0.506=1.98$) ori riscul de fibroza avansată mai mare decât bărbații. Steatoza severă diagnosticată la examenul ecografic, crește probabilitatea de fibroză avansată calculată cu NFS de 1.638 ori. Consumul excesiv de alcool nu a fost găsit ca predictor semnificativ.

Efectuând aceeași analiză pentru scorul BARD, constatăm că în analiza univariată, predictorii semnificativi au fost aceiași (Tabelul 4.6.): subtipul DZT2 ($OR = 12.178$, $\beta = 2.500$; Wald = 36.498; CC = 65.9%; $p < 0.001$), vârsta ($OR = 1.061$; $\beta = +0.59$; Wald = 55.922; CC =

Tabelul 4.6. Analiza de regresie logistică univariată și multiplă pentru fibroza avansată în dependență de subtipul BFGMA.

	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
NFS						
A. Analiza univariată						
Subtipul DZT2	25.114	10.283-61.335	<0.001*	3.223	50.060	73.4
Vârsta	1.121	1.098-1.144	<0.001*	0.114	117.41	69.1
Gen	0.506	0.371-0.691	<0.001*	-0.681	18.344	59.4
Severitate steatozei	1.638	1.324-2,025	<0.001*	0.483	20.730	58.4
Consumul excesiv de alcool	0.718	0.504-1.022	0.066	-0.332	3.375	57.5
B. Analiza multiplă						
Subtipul DZT2	17.164	6.261-47.050	<0.001*	2.843	30.530	77.1
Vârsta	1.107	1.082-1.133	<0.001*	0.102	74.709	
Gen	0.833	0.557-1.241	0.374	-0.183	0.790	
Severitate steatozei	2.133	1.221-3.728	0.008	0.758	7.093	
BARD						
A. Analiza univariată						
Subtipul DZT2	12.178	5.412-27.400	<0.001*	2.500	36.498	65.9
Vârsta	1.061	1.045-1.077	<0.001*	0.059	55.922	64.7
Gen	0.399	0.291-0.547	<0.001*	-0.919	32.392	60.4
Severitate steatozei	1.091	0.893-1.333	0.393	0.087	0.730	53.1
Consumul excesiv de alcool	0.779	0.552-1.099	0.155	-0.250	2.020	53.7
B. Analiza multiplă						
Subtipul DZT2	11.289	4.794-26.582	<0.001*	2.424	30.767	70.9
Vârsta	1.032	1.015-1.051	<0.001*	0.032	13.011	
Gen	0.487	0.336-0.706	<0.001*	-0.720	14.435	
FIB-4						
A. Analiza univariată						
Subtipul DZT2	1.787	1.229-2.600	0.002*	0.581	9.219	67.1
Vârsta	1.103	1.080-1.128	<0.001*	0.048	88.422	70.3
Gen	0.552	0.399-0.763	<0.001*	-0.595	12.919	67.1
Severitate steatozei	1.5841	1.001-2.508	0.050	0.460	3.852	67.1
Consumul excesiv de alcool	0.733	0.503-1.070	0.107	-0.310	2.594	67.1
B. Analiza multiplă						
Subtipul DZT2	0.897	0.404-1.990	0.789	-0.119	0.074	69.9
Vârsta	1.101	1.078-1.125	<0.001*	0.097	76.295	
Gen	0.928	0.643-1.341	0.692	-0.074	0.157	
Severitate steatozei	1.408	0.846-2.343	0.187	0.342	1.738	

Notă: Administrarea excesivă de alcool, un consum de alcool ≥ 20 g / zi femei și ≥ 30 ml/zi bărbați; Wald test arată semnificația contribuției a predictorului; CC, correct classification – rata acurateții (%) predictorului a diagnostica sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala). Abrevieri: FIB-4, indicele fibrozei-4; NFS, scor de fibroză pentru BFGNA; BARD, scor de fibroza BARD, APRI scor, scorul de fibroză;

64.7%; $p < 0.001$), genul (OR = 0.399; $\beta = -0.919$; Wald = 32.392; CC = 60.4%; $p < 0.001$) și severitatea steatozei hepatice (OR = 1.638; $\beta = +0.483$; Wald = 20.730; CC = 58.4%; $p < 0.001$). Așa dar, persoanele cu subtipul DZT2 au riscul de fibroză avansată de 12.2 ori mai mare, înaintarea în vârstă cu un an va crește riscul de fibroză avansată cu 1.1 ori (51% probabilitatea), femeile au de 2.23 ori mai ridicat ($1/OR = 1/0.448 = 2.23$) riscul de fibroză avansată decât bărbații și steatoza

severă stimulează riscul acesteia de 1.091 ori. Consumul excesiv de alcool, nici în această situație, nu fost un factor predictor semnificativ pentru prezența fibrozei avansate.

În urma efectuării analizei multiple de regresie logistică, se stabilește că subtipului DZT2 a fost un factor de risc independent pentru fibroza avansată evaluat atât de NFS, cât și BARD, după ajustarea pentru vârstă, gen și severitatea steatozei hepatice (pentru fibroză evaluată de NFS, subtipul DZT2 - OR = 17.164, $p < 0.001$; pentru fibroză evaluată prin BARD - OR = 11.289, $p < 0.001$, Tabelul 4.6.). Analiza multivariată a tuturor predictorilor fibrozei avansate dezvăluie faptul că numai subtipul de DZT2 și vârsta, prezic fibroza avansată calculată cu scorul NFS și BARD.

Dacă ne referim la scorul FIB-4, tendințele au fost asemănătoare. Subtipul DZT2 are un risc de fibroză avansată de 1.8 ori mai mare (grupa de referință fiind subtipul Supraponderali), decât alte subtipuri ale bolii ficatului gras. La înaintarea vârstei cu un an, pacientul are probabilitatea de 1.1 ori mai mare de a face fibroză avansată (51% rata de acuratețe). Femeile au de 3.5 ori ($1/OR = 1/0.285 = 3.5$) probabilitatea de fibroză avansată mai mare decât bărbații. Subiecții cu steatoza severă o să aibă riscul de fibroză avansată de 1.6 ori mai mare decât cei cu steatoza minimală. Consumul de alcool nu este un factor predictor semnificativ pentru acest scor non invaziv. Pentru scorul FIB-4 în analiza univariată au fost semnificativi patru predictorii (subtipul DZT2, vârsta, genul și severitatea steatozei), dar după efectuarea analizei multivariate nici un predictor nu este semnificativ.

În analiza univariată a scorurilor NFS, BARD și FIB-4 non invazive ale fibrozei hepatice, pentru majoritatea predictorilor examinați există contribuție semnificativă (Tabelul 4.6.). Maxima testului Wald (semnificația contribuției predictorului) (117.41) și rata acurateței predictorului ce a evidențiat fibroza avansată (CC – 73.4%) a fost asociată cu vârsta și subtipul DZT2, respectiv. Analiza multivariată evidențiază că doar combinația de vârstă și subtipul DZT2 păstrează semnificația lor de predicție și arată acuratețea de 77% și 71% în distincția potențialului existenței fibrozei avansate calculate cu NFS și BARD, respectiv. Pentru scorul APRI nu s-a efectuat analiza univariată de regresie logistică, fiindcă în analiza statistică descriptivă nu au fost stabilite diferențe statistic semnificative între valoarea scorului non invaziv și subtipurile steatozei hepatice.

În concluzie, subtipul DZT2 al bolii ficatului gras și vârsta pacientului sunt factori predictivi admisibili pentru fibroza hepatică avansată. Scorurile non invazive NFS și BARD reprezintă instrumente diagnostice utile pentru estimarea fibrozei avansate în dependență de subtipurile bolii ficatului gras (supraponderali, cu dereglări metabolice și DZT2). Studiul a permis

evidențierea valorii combinației subtipului DZT2 și vârstei, care oferă o rată de succes a predicției de 77% și 71% pentru NFS și BARD, respectiv.

Subtipul DZT2 a avut o fibroză semnificativ mai severă decât cel al Supraponderalilor sau Non obezilor cu tulburări cu risc metabolic. Aceste constatări au o importanță clinică majoră și pot influența gestionarea pacienților cu boala ficatului gras. Menționăm că subtipul DZT2 a prezentat caracteristici ușor diferite de celelalte două subtipuri: acești pacienți erau mai în vârstă și cu un grad mai ridicat de fibroză hepatică decât restul, ceea ce este în conformitate cu rapoartele anterioare că diabetul a fost asociat cu fibroza hepatică și progresia rapidă a BFGNA [230-232]. Fibroza severă în subtipul DZT2 poate rezulta din cauza vârstei mai mari a pacienților din acest grup, deoarece fibroza hepatică este un proces cronic strâns legat de înaintarea în vârstă. Pe de altă parte, diabetul și steatoza hepatică împărtășesc mai multe mecanisme biologice moleculare, dintre care cel mai important este RI [233]. RI se dezvoltă cu mult înainte de diabet. Astfel, pentru un pacient cu fibroză hepatică și diabet, impactul RI asupra ficatului poate fi mai lung decât se aștepta, ceea ce ar putea explica motivul pentru care prezența diabetului ar putea accelera progresia fibrozei hepatice [234].

BFGNA este asociată cu un risc de 3-5 ori mai mare pentru a provoca diabetul. Diabetul poate fi diagnosticat în primii 4 ani după diagnosticarea bolii ficatului gras non alcoolic [85]. Prevalența diabetului în rândul pacienților cu BFGNA și SHNA este estimată la 22.51%, respectiv 43.63%, ceea ce este mult mai mare decât preponderența diabetului în populația generală (8.5%) [86]. În ultimul deceniu, progresul în metodele neinvazive de măsurare a conținutului de grăsime hepatică au permis studii privind relația cantitativă dintre BFGNA și DZT2. Conținutului grăsimii din hepatică de $\sim 6 \pm 2\%$, măsurat prin SRM-1H, este un predictor al tulburărilor metabolice, cum ar fi rezistența musculară la insulină, hipertrigliceridemia și diminuarea nivelului de HDL [87]. O meta-analiză a arătat că chiar și o creștere de 1U/L a ALAT sau GGT a fost asociată cu un risc crescut de DZT2 de 85 și respectiv 92% [100]. În studiul coreean, care a evaluat subiecți nondiabetici ($n = 38291$), cu vârste cuprinse între 30-59 ani, în majoritate slabi ($IMC = 23.3 \text{ kg/m}^2$), s-a evidențiat că indicele de risc (hazard ratio - HR) era de 1.7, dar la cei cu scorurile mărite privind fibroza hepatică, HR era de 2.6 [101].

Deși mecanismele care provoacă BFGNA, progresia acesteia către SHNA și leziunile hepatice (fibroză, ciroză și CHC) rămân neclare, ele includ modificările metabolismului glucidic și lipidic, rezistența la insulină (RI), predispoziția genetică și influența factorilor de mediu (cum ar fi expunerea la substanțe numite disruptorii endocrini, ce blochează sau interferează cu producerea, metabolismul sau acțiunea hormonilor), factorii epigenetici și modificările stilului de viață. Aceleași mecanisme sunt implicate și în dezvoltarea DZT2. RI este o caracteristică comună pentru

DZT2 și BFGNA, adică insulina nu poate suprima producția de glucoză în mod corespunzător. Într-adevăr, RI este caracterizată nu doar prin creșterea nivelului de insulină circulantă, ci și prin creșterea gluconeogenezei hepatice, scăderea clearance-ului insulinei și scăderea absorbției de glucoză de către mușchi, toate conducând la concentrație mărită de glucoză în plasmă. Mai mult decât atât, RI la nivelul țesutului adipos stimulează eliberarea de acizi grași liberi și a citokinelor inflamatorii.

Tulburările metabolismului glucozei și hiperglicemia plasmatică sunt trăsături caracteristice ale DZT2. În ciuda nivelului mare de insulină, producția de glucoză și gluconeogeneza sunt înalte, ceea ce duce la hiperglicemie în "a jeun" și postprandială. Nivelul glucozei plasmatică permanent înalt promovează lipogeneza *de novo* (LGN). Toate aceste modificări metabolice duc la creșterea concentrațiilor plasmatică de AGL, TG și acumularea de grăsimi ectopice, provocând alterarea acțiunii și semnalizarea modificată a insulinei. Mai mult decât atât, concentrația cronică mare a glucozei plasmatică duce la alterarea funcțională și structurală a celulelor β , promovând stresului oxidativ, producerea speciilor reactive de oxigen (SRO), fragmentarea ADN-ului citoplasmatic, modificarea morfologiei mitocondriale și activarea căilor patologice proapoptotice.

Din cauza creșterii fluxului de lipide, a prezenței RI și dietei bogate în grăsimi, TG se acumulează în ficat. Aceasta conduce la lipotoxicitate, care joacă un rol cheie nu numai în progresia spre BFGNA, dar și în dezvoltarea T2DM. La pacienții cu BFGNA, precum și la cei cu DZT2, pentru a depăși RI din țesutului periferic, crește nivelul de insulină circulantă. Nivelurile ridicate ale insulinei trebuie să inhibe lipoliza în țesutul adipos, dar la acești pacienți, datorită prezenței insulinoresistenței țesutului adipos, acest lucru nu se produce. Deoarece insulina este un hormon adipogenic, care favorizează depunerea TG, RI afectează sensibilitatea hepatică la aceasta. În plus, acțiunea disfuncțională a lipazelor promovează acumularea hepatică de TG independent de RI. Exacerbarea depunerii grăsimilor în ficat se explică și prin creșterea aproape de trei ori a LGN. Semnalizarea hormonală, o rețea complexă de receptori nucleari și factori de transcripție strict reglementează LDN. Rezultatul stimulării LDN este creșterea producției acizilor grași saturați, creșterea nivelului AGL, nivelurile celulare ale diacilglicerolilor, ceramidelor și acil-coenzimei A (CoA) grase cu catenă lungă. Toate procesele sus descrise favorizează inflamația, disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ, care, la rândul său, sunt capabile să activeze celule stelate hepatice (CSH), provocând fibrogenza, ce facilitează progresia spre SHNA și ciroză. Excesul AGL, în urma β -oxidării mitocondriale sau prin reesterificate în TG, sunt secretate ca VLDL sau depozitate ca grăsime ectopică. AGL hepatici (provenite din lipoliza nesuprimată și creșterea lipolizei *de novo*) favorizează gluconeogeneza hepatică, ceea ce duce la o producție

excesivă de glucoză și hiperglicemia diabetică, disfuncția celulelor β , rezistența periferică la insulină și lipotoxicitate. Creșterea secreției de VLDL este asociată cu creșterea nivelului de LDL. Produsele de oxidare din plasmă participă la oxidarea LDL și nivelul ridicat al lipoproteinei oxidate, sunt asociate cu un risc înalt de ateroscleroză și PCV. Toate aceste mecanisme explică riscul însemnat de PCV observat la pacienții cu BFGNA cu sau fără DZT2. Pacienții cu steatoza hepatică asociată cu diabet tind să aibă un risc mai mare de fibroză hepatică avansată, decât cei cu alte afecțiuni metabolice. Managementul individualizat este necesar pentru pacienți cu riscuri metabolice diferite.

4.4 Demonstrarea relațiilor între prezența fibrozei avansate și numărul factorilor metabolici la pacienți cu boala ficatului gras

Fibroza avansată evaluată cu scorul NFS și BARD a fost mai frecvent depistată în cazul bolii ficatului gras cu trei factori metabolici (NFS >-1.455 – 30.3%, 53.8% și 83.3% pentru 1, 2 și, respectiv, 3 factori, $p<0.001$; BARD ≥ 2 – 44.1%, 58.5%, 86.7% pentru 1, 2 și, respectiv, 3 factori, $p<0.001$) (Tabelul 4.7. și Figura 4.5.). Pentru scorul FIB-4, au fost diferențe în rata fibrozei avansate în dependență de numărul factorilor metabolici (FIB-4 >1.3 – 28.4%, 39.0% și 30.0% pentru 1, 2 și, respectiv, 3 factori, $p=0.015$), dar rata a trei factori este comparabilă cu cea a fibrozei avansate la pacienții cu un factor metabolic ($p=0.689$). Și pentru scorul APRI sau depistat diferențe în rata fibrozei avansate în dependență de numărul factorilor metabolici, dar nu au fost statistic

Tabelul 4.7. Scorurile non invazive de fibroză hepatică și rata fibrozei avansate în dependență de numărul factorilor metabolici (N=680).

Parametrii	Total N=680	Una CM N=363 Gr1	Două CM N=287 Gr2	Trei CM N=30 Gr3	p				ε^2
					Între trei gr.	Gr. 1 și 2	Gr. 1 și 3	Gr. 2 și 3	
NFS scor, mediana \pm DS NFS scor $>$ - 1.455, [n(%)]	-1.71 \pm 1.74 289(42.5)	-2.03 \pm 1.56 110(30.3)	-1.22 \pm 1.84 154(53.7)	-0.57 \pm 1.82 25(83.3)	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	0.089 <0.001	0.084
FIB-4, mediana \pm DS FIB – 4 $>$ 1.3, [n(%)]	1.02 \pm 0.88 224(32.6)	0.99 \pm 0.74 103(28.4)	1.10 \pm 1.03 112(39.0)	0.89 \pm 0.83 9(30.0)	0.041 0.015	0.015 0.007	0.816 0.689	0.219 0.004	0.009
APRI, mediana \pm DS APRI $>$ 0.7, [n(%)]	0.35 \pm 0.46 131(19.3)	0.35 \pm 0.39 62(17.1)	0.36 \pm 0.52 64(22.3)	0.25 \pm 0.43 5(16.5)	0.043 0.299	0.283 0.134	0.042 0.689	0.014 0.089	0.010
BARD scor, mediana \pm DS BARD \geq 2, [n(%)]	2.00 \pm 1.13 354(52.1)	1.00 \pm 1.07 160(44.1)	2.00 \pm 1.14 168(58.5)	2.00 \pm 1.13 26(86.7)	<0.001 <0.001	<0.001 0.004	<0.001 <0.001	0.004 <0.001	0.043

Abrevieri: CM, condiția metabolică; FIB-4, indicele fibrozei-4; NFS, scor de fibroză BFGNA; BARD, scorul de fibroză BARD; APRI scor, scorul de fibroză APRI; ε^2 – dimensiunea efectului calculat pentru testul nonparametric Krushcal Wallis, 0- $<$ 0.01 – neglijabilă, 0.01 - $<$ 0.04 – mică, 0.04 - $<$ 0.16 – moderată, 0.16 - $<$ 0.36 – relativ puternică, 0.36 - $<$ 0.64 – puternică, 0.64 - \leq 1.0 foarte puternică

semnificative (APRI >0.7 – 17.1%, 22.3% și 16.5%, pentru 1, 2 și respectiv 3 factori, p=0.299).

În același timp, s-au observat diferențe semnificative ale medianelor acestor scoruri în dependență de numărul factorilor metabolici (NFS -2.03 ± 1.56 , -1.22 ± 1.84 și -0.57 ± 1.82 pentru 1, 2 și respectiv 3 factori, $p < 0.001$; FIB-4 – 0.99 ± 0.74 , 1.10 ± 1.03 și 0.89 ± 0.83 pentru 1, 2 și respectiv 3 factori, $p = 0.041$; APRI – 0.35 ± 0.39 , 0.36 ± 0.52 și 0.25 ± 0.43 , pentru 1, 2 și respectiv 3 factori, $p = 0.043$; BARD – 1.62 ± 1.08 , 1.97 ± 1.15 și 2.68 ± 1.13 pentru 1, 2 și respectiv 3 factori, $p < 0.001$); Dimensiunea efectului diferențelor (ϵ^2) între grupuri pentru scorul NFS și BARD a fost de 0.084 și 0.043, respectiv, ce corespunde cu dimensiunea moderată a efectului. Pentru scorul FIB-4 și APRI - ϵ^2 a fost egal cu 0.009 și 0.010, respectiv, dimensiunea efectului fiind neglijabilă.

Analiza univariată de regresie logistică a permis identificarea predictorilor semnificativi statistic ai fibrozei avansate. Pentru fibroza avansată evidențiată prin scorul NFS, numărul de factorii metabolici al steatozei hepatice (OR = 11.500, $\beta = +2.442$; Wald = 23.573; CC = 63.5%; $p < 0.001$), genul (OR = 0.506; $\beta = -0.681$; Wald = 18.344; CC = 59.4%; $p < 0.001$), vârsta (OR = 1.121; $\beta = +0.114$; Wald = 117.41; CC = 69.2%; $p < 0.001$) și severitatea steatozei au fost predictorii

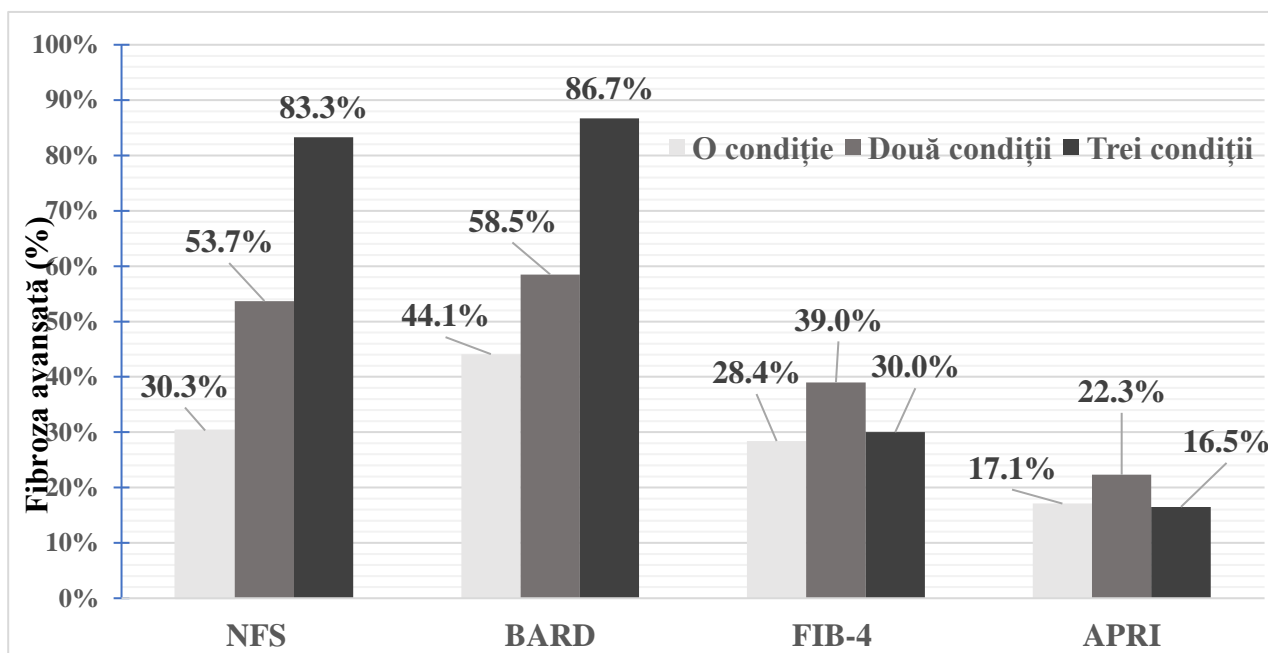


Figura 4.5. Proporția pacienților cu fibroza hepatică avansată asistată cu diferite modele noninvazive de evaluare a fibrozei. Proporția pacienților cu ciroza avansată crește cu numărul factorilor metabolice.

Abrevieri: FIB-4, fibrosis 4 index; NFS, NAFLD fibrotic scor; APRI -ASAT/Platelet Report Index; BARD - primele litere din variabile care sunt folosite la calcularea scorului BMI, ALAT/ASAT raport(AAR), DZT2.

semnificativi (Tabelul 4.8.). În analiza univariată de regresie logistică am evaluat influența numărului de factorii metabolici poate influența asupra riscului de fibroză avansată. Pacienții care cu un factor metabolic au alcătuit grupul de referință. Așa dar, pentru scorul NFS, cei care aveau 2 factori metabolici, prezentau OR = 2.663 (IC 95%: 1.929 -3.676), $p < 0.001$, dar pentru grupul cu trei factori metabolici - OR era de 11.5 (IC 95%: 4.291-30.823), $p < 0.001$. În acest context,

Tabelul 4.8. Analiza univariată și multiplă de regresie logistică pentru fibroza avansată în dependență de numărul de factorilor metabolici a bolii ficatului gras.

Scoruri pentru fibroză Variabile	OR	95%IC	p	β	Wald	CC
NFS						
A. Analiza univariată						
Trei factori metabolici	11.500	1.929-3.676	<0.001*	0.980	35.462	63.5
Vârsta	1.121	1.098-1.144	<0.001*	0.114	117.41	69.1
Gen	0.506	0.371-0.691	<0.001*	-0.681	18.344	59.4
Severitate steatozei	1.638	1.324-2,025	<0.001*	0.483	20.730	58.4
Consumul excesiv de alcool	0.718	0.504-1.022	0.066	-0.332	3.375	57.5
B. Analiza multiplă						
Numărul factorilor metabolici	6.336	2.096-19.159	0.001	1.846	10.696	72.4
Vârsta	1.114	1.089-1.139	<0.001	0.168	0.672	
Gen	0.854	0.585-1.246	0.412	-0.158	90.994	
Severitate steatozei	2.240	1.333-3.765	0.002	0.807	9.280	
BARD						
A. Analiza univariată						
Numărul factorilor metabolici	8.247	2.821-24.112	<0.001*	2.110	14.856	58.4
Vârsta	1.061	1.045-1.077	<0.001*	0.059	55.922	64.7
Gen	0.399	0.291-0.547	<0.001*	-0.919	32.392	60.4
Severitate steatozei	1.091	0.893-1.333	0.393	0.087	0.730	53.1
Consumul excesiv de alcool	0.779	0.552-1.099	0.155	-0.250	2.020	53.7
B. Analiza multiplă						
Numărul factorilor metabolici	5.593	1.864-16.784	0.002	1.722	9.430	66.6
Vârsta	1.045	1.028-1.063	<0.001	0.044	27.717	
Gen	0.534	0.378-0.755	<0.001	-0.628	12.634	
FIB-4						
A. Analiza univariată						
Numărul factorilor metabolici	1.082	0.480-2.440	0.850	0.079	63.253	67.1
Vârsta	1.103	1.080-1.128	<0.001*	0.048	88.422	70.3
Gen	0.552	0.399-0.763	<0.001*	-0.595	12.919	67.1
Severitate steatozei	1.584	1.001-2.508	0.050	0.460	3.852	67.1
Consumul excesiv de alcool	0.733	0.503-1.070	0.107	-0.310	2.594	67.1

Notă: Administrarea excesivă de alcool, un consum de alcool ≥ 20 g / zi femei și ≥ 30 ml/zi bărbați; Wald - arată semnificația contribuției a predictorului; CC, correct classification – rata acurateții (%) predictorului a diagnostica sau distinge două variabile comparate; β , coeficientul de regresie logistică care descrie dimensiunea și direcția relațiilor între predictor și variabilă predictivă (boala).

Abrevieri: FIB-4, indicele fibrozei-4; NFS, scor de fibroză pentru BFGNA; BARD, scor de fibroza BARD, APRI scor, scorul de fibroză;

creșterea numărului de factori metabolici ai steatozei hepatice devine un predictor al fibrozei avansate.

Pentru scorul BARD se observă aceeași tendință, OR 1.791 (IC 95%: 1.310-2.450), $p < 0.001$ vs OR 8.247 (IC 95%: 2.821-24.112), $p < 0.001$, pentru 2 și 3 factori metabolici, respectiv. Analiza univariată pentru scorurile NFS, BARD și FIB-4 non invazive ale fibrozei hepatice (Tabelul 4.8.) arată că există contribuție semnificativă pentru toți predictorii examinați. Maxima testului Wald (semnificația contribuției predictorului) (117.41) și rata de acuratețe de a evidenția fibroza avansată (CC – 69.1%) a fost asociată cu vârsta.

În același timp, pentru scorul de fibroză FIB-4 nu se găsește o relație semnificativă în dependență de numărul factorilor metabolici ai steatozei hepatice (OR 1.616 (IC 95%: 1.162-2.248) vs OR 1.082 (IC 95%: 0.480-2.440), $p = 0.850$, pentru 2 și 3 factori metabolici, respectiv), ceea ce arată că tendință de creștere a probabilității fibrozei avansate și a numărului de factori metabolici nu este evidențiată pentru acest scor. Pentru scorul APRI, în analiza statistică descriptivă, nu au fost găsite relații semnificative statistic privind numărul de factorii metabolici și acest fapt nu a permis efectuarea analizei de regresie logistică univariată.

Rezultatele analizei multiple de regresie logistică au arătat că prezența a trei factori metabolici ai steatozei hepatice este un predictor semnificativ de fibroză avansată calculată cu NFS și BARD, după ajustarea pentru vârstă, gen și severitatea steatozei hepatice (pentru fibroză evaluată de NFS, trei factori metabolici - OR = 6.336, (IC 95%: 2.096-19.159), $p = 0.001$; pentru fibroză evaluată prin BARD - OR = 8.247, (IC95%: 2.821-24.112), $p < 0.001$, Tabelul 4.8.). Analiza multivariată a tuturor predictorilor pentru fiecare scor al fibrozei hepatice, dezvăluie că numai prezența a trei factori metabolici și vârsta, prezic fibroza avansată calculată cu scorul NFS și BARD. Din analiza multivariată reiese că doar combinația acestora prevede o acuratețe de 72.4% (rata de acuratețe admisibilă este mai mare de 70%) pentru scorul NFS, dar 66.6% - pentru scorul BARD. Așa dar, numai combinația numărului factorilor metabolici și a vârstei păstrează semnificația lor de predicție și arată acuratețea admisibilă pentru destinderea fibrozei avansate calculate cu scorul NFS. Pentru scorul FIB-4 și APRI, analiza multiplă nu a fost efectuată din cauza absenței relațiilor semnificative statistic între scor și numărul factorilor metabolici.

În concluzie, prezența a trei factori metabolici la aceeași persoană și vârsta reprezintă combinația de factori preventivi pentru fibroza avansată calculată cu NFS. Această combinație oferă o rată de succes a predicției de 72%. Pentru alte scoruri studiate (BARD, FIB-4 și APRI) nu au fost găsite relații asemănătoare.

Acest capitol a avut ca scop evaluarea factorilor preventivi ai fibrozei avansate la pacienții cu steatoza hepatică sub diferite aspecte. În primul rând, s-a studiat *per se* steatoza hepatică în comparație cu grupul de control (pacienții care nu aveau semne de steatoză). În acest context, factorul predictor, semnificativ statistic, al fibrozei avansate calculate cu scoruri NFS, FIB-4 și APRI este prezența steatozei hepatice cu o rată de succes a predicției de 82% (bună) pentru APRI, 68% - pentru FIB-4 și 60% - pentru NFS. La scorul BARD nu s-au evidențiat diferențe semnificative a medianelor, ceea ce nu a permis analiza predictorilor.

Al doilea aspect al steatozei hepatice erau factorii asociați: boala ficatului gras non alcoolic, consumul de alcool mai mare de 20 ml/zi și virusii hepatici HBV și HCV. Steatoza hepatică asociată cu HCV este un predictor independent al fibrozei avansate, calculate cu scorul NFS și APRI, ajustat la vârstă și severitatea steatozei evaluate ecografic, cu rată de acuratețe de 69.9% și 81.6%, respectiv. Scorurile NFS și BARD nu au prezentat diferențe statistice pentru subgrupurile studiate și nu au putut fi incluse în analiza factorilor predictivi ai fibrozei avansate în dependență de factorii asociați (BFGNA, asocierea cu consum de alcool, HBV și HCV).

Următorul aspect ține de factorii metabolici – supraponderalitatea, non obezii cu prezența tulburărilor cu risc metabolic și DZT2. Evaluarea factorilor de predicție a fibrozei avansate în acest caz, arată că subtipul DZT2 și vârsta pacientului sunt factori prezicători admisibili pentru fibroza avansată. Instrumentele pentru diagnosticul fibrozei sunt scorurile non invazive NFS și BARD. Combinația predictorilor - subtipul DZT2 și vârsta - oferă o rată de succes a predicției de 77% și 71% pentru NFS și BARD, respectiv.

Ultimul aspect al steatozei hepatice ținea de numărul factorilor metabolici. Trei factori metabolici și vârsta reprezintă combinația de prevenire pentru fibroza avansată calculată cu NFS. Această combinație oferă o rată de succes a predicției de 72%. Pentru alte scoruri studiate (BARD, FIB-4 și APRI) nu au fost găsite relații asemănătoare.

4.5 Concluziile capitolului patru

1. Prezența steatozei hepatice este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul APRI cu rata de acuratețe de 82% (bună).
2. Sublotul steatozei hepatice asociat HCV este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul APRI cu rata de acuratețe de 81.6% (buna).
3. Subtipul DZT2 este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul NFS cu rata de acuratețe de 77% (admisibilă).
4. Subgrupul cu prezența a trei factori metabolici este predictor de fibroza avansată calculată cu scorul NFS cu rata de acuratețe de 72% (admisibilă).

5. Pacienții cu subtip DZT2, cu trei și mai mulți factori metabolici și cu steatoza hepatică asociată cu HCV reprezintă riscul pentru fibroza avansată. Management individualizat al acestor pacienți este recomandat.

5 DETERMINAREA PROFILULUI DE RISC CARDIOVASCULAR ȘI PREVALENȚEI S_{Met} ÎN DEPENDENȚĂ DE SUBTIPURILE BOII FICATULUI GRAS

Patologia hepatică cronică are un impact important asupra morbidității și mortalității globale. Boala ficatului gras (BFG) reprezintă un șir întreg de patologii, incluzând boala ficatului asociată consumului de alcool și boala ficatului gras metabolic asociată. Se estimează, că BFGNA afectează 25% din populația globală și cuprinde un spectrul larg de patologii hepatice începând cu steatoza simplă și steatohepatita până la ciroză hepatică. BCV sunt cele mai răspândite cauze ale mortalității la acest grup populațional, care sunt urmate de cancerul non hepatic și complicațiile hepatice. Pacienții cu BFGNA au risc de dezvoltare a patologiei vasculare și coronariene din cauza prezenței dereglărilor metabolice caracteristice acesteia. Patologia cardiovasculară influențează evoluția acestor pacienți mult mai mult decât progresia bolii hepatice *per se*.

Conceptul primar al cardiologiei preventive constă în evaluarea riscului privind evenimentele CV. Reducerea numărului de persoane cu patologia cardiovasculară se realizează în mod obișnuit, utilizând strategii preventive (cum ar fi stilul de viață și sfaturile dietetice sau tratamentul medicamentos preventiv) mai ales la cei supuși factorilor de risc. Strategiile existente de prevenire tind să se focalizeze asupra pacienților cu riscuri pe termen relativ scurt (10 ani) și pe momentele potrivite pentru începerea tratamentelor farmacologice specifice. Această abordare este inteligentă și a reușit să ghideze lecuirea celor cu riscuri mari, la care tratamentul poartă cele mai mari avantaje. Au fost publicate peste 360 de variante ale metodelor de predicție a riscului BCV. Identificarea persoanelor cu risc ridicat se realizează adesea utilizând aceste metode. Modele pot prezice diferite rezultate ale BCV, ce arată variații în selecția persoanelor cu risc ridicat. În consecință, nu este clar în ce măsură riscurile de dezvoltare a BCV, obținute din diferite modele de predicție sunt comparabile și pot fi interpretate în mod similar în practica clinică.

Pentru a reduce rata mortalității din cauza BCV, sunt necesare măsuri preventive pentru indivizii cu "risc înalt". Metodele preventive ale riscului BCV sunt ideale pentru stratificarea populației. Există o gamă largă de sisteme pentru estimarea riscului cardiovascular, așa cum este scorul Framingham (Risk_{FRS}), scorul American Heart Association (AHA) și American College of Cardiology (ACC) (Risk_{ACC/AHA}) și SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (Risk_{SCORE}). Interpretarea consecințelor asociate riscurilor BCV prezise, este direct afectată de diferitele urmări ale bolilor cardiovasculare. Scorul Framingham a fost creat în anul 1998, pentru a anticipa doar riscul bolilor coronariene, dar un alt instrument general a fost elaborat în anul 2008, pentru a prezice riscurile CV generale, asociate cu o combinație largă de rezultate ale BCV, inclusiv infarctul miocardic, decesul coronarian, insuficiența coronariană, angina, accidentul vascular

cerebral ischemic, accidentul vascular cerebral hemoragic, atacul ischemic tranzitor, boala arterelor periferice și insuficiența cardiacă. În schimb, celelalte instrumente estimează riscul doar pentru infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. „Ghidul ACC/AHA 2013 privind evaluarea riscului CV” oferă recomandări clare pentru estimarea „riscului ridicat” privind BCV. Scopul esențial privind dezvoltarea scorului ACC / AHA a fost managementul colesterolului la adulți. Modelul SCORE a fost elaborat pentru a estima riscul la populația europeană. Din anul 2003, Ghidurile Europene privind prevenirea BCV în practica clinică recomandă utilizarea sistemului SCORE, deoarece se bazează pe seturi de date din cohorte europene mari și reprezentative. Sistemul SCORE estimează riscul de 10 ani al unui prim eveniment aterosclerotic fatal. La momentul actual, nici unul din modelele de predicție a riscului cardiovascular nu sunt autentificate pentru pacienții cu steatoză hepatică. Unul din obiective acestui studiu a fost estimarea profilului de risc cardiovascular pe o cohortă de pacienți cu steatoză hepatică și compararea diferitelor modele de evaluare a riscului de dezvoltare în 10 ani a BCV (Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} and Risk_{SCORE}) la acest grup de pacienți.

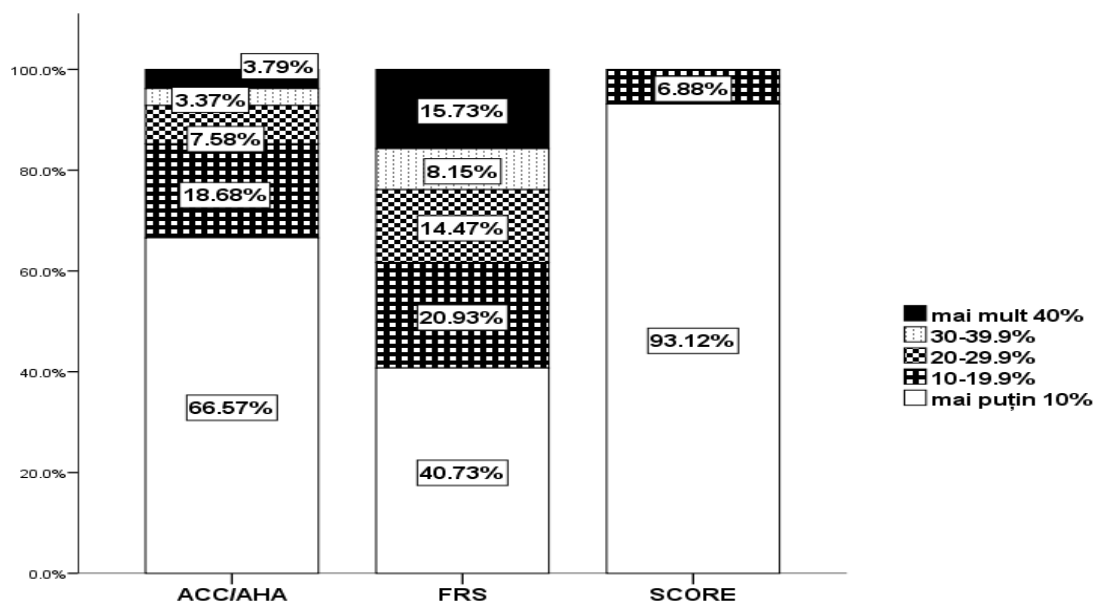
5.1 Stabilirea profilului de risc cardiovascular în dependență de subtipurile boii ficatului gras

Studiul analitic, observațional, prospectiv, caz-control a inclus 680 pacienți consecutivi cu steatoza hepatică diagnosticată prin USG. Grupul de control a constituit 96 de pacienți, care nu au prezentat steatoza. Evaluarea riscului CV în 10 ani s-a efectuat prin calcularea la toți pacienții a scorurilor Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} și Risk_{SCORE} (Tabel 5.1, Figura 5.1.). Risk_{SCORE} (risc ≥10% - 7%) și Risk_{ACC/AHA} (cu risc ≥20% - 15%) a identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt,

Tabelul 5.1. Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani, în acord cu diferite modele de evaluare al populației studiate.

Categoriile de risc CV de 10 ani	Risc _{ACC/AHA}	Risc _{SCORE}	Risc _{FRS}	p
<10%	472(66%)	663(93%)	290(41%)	<0.001
10-19.9%	133(19%)	49(7%)	149(21%)	
20-29.9%	54(8%)	0	103% (14%)	
30-39.3%	24(3%)	0	58(8%)	
>40%	27(4%)	0	112(16%)	

Notă: Valoarea p <0.01 pentru toate modele de risc comparate. Abrevierile: CV, cardiovascular; FRS, Framingham risc scor; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; SCORE Systematic Coronary Risk Estimation



Framingham risk score; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; SCORE Systematic Coronary Risk Estimation

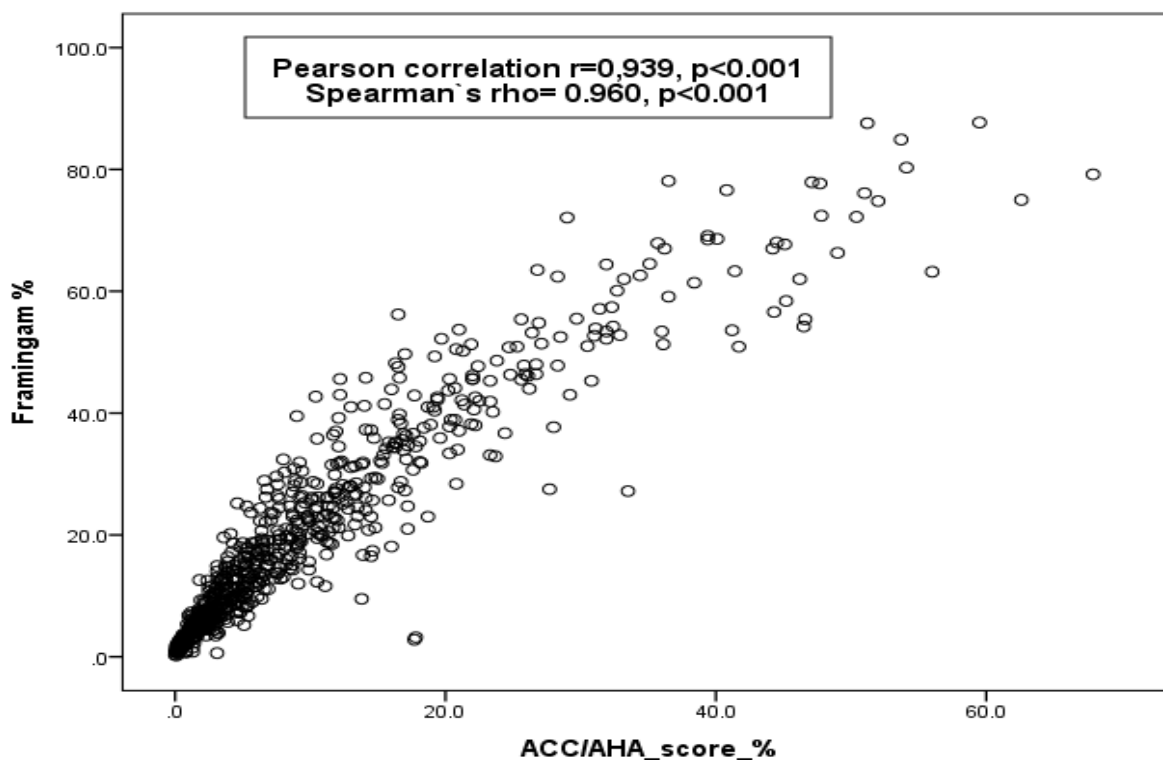
Figura 5.1. Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscurilor.

însă scorul Framingham a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (38% cu risc $\geq 20\%$). Corelațiile semnificative statistic au fost găsite între modelul Risc_{FRS} și Risc_{ACC/AHA} (Pearson's $r = 0.939$, valoarea $p = 0.0001$, Spearman's $\rho = 0.960$, $p < 0.001$) (Figura 5.2.). Mediile scorurilor privind riscurile CV Risc_{FRM}, Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA} au arătat diferențe semnificative între grupurile studiate (toate $p < 0.05$). Ce ține de rata pacienților cu risc înalt, diferențe semnificative statistic între GB și cel de control au fost evidențiate la scoruri Framingham și ACC/AHA (Tabelul 5.2.).

Tabelul 5.2. Profilul de risc cardiovascular a populației din studiu – grupul de bază și cel de control.

Parametrii	GB N=680	Control N=96	p*
Framingham, mediana \pm DS	13.93 \pm 18.62	6.18 \pm 13.02	<0.001
Risc _{FRS} $\geq 20\%$, n(%)	261(38.4)	19(19.8)	<0.001
ACC/AHA, mediana \pm DS	5.48 \pm 11.52	2.14 \pm 7.95	0.001
Risc _{ACC/AHA} $\geq 7.5\%$, n(%)	298(43.8)	24(25)	0.001
SCORE, mediana \pm DS	3.01 \pm 3.77	1.05 \pm 3.61	0.005
Risc _{SCORE} $\geq 10\%$, n(%)	81(11.9)	7(7.3)	0.119

Abrevierile: GB , grupul de bază; Framingham, ACC/AHA, SCORE - scorurile riscurilor CV; FRS, Framingham risk scor; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; SCORE Systematic Coronary Risk Estimation



FRS, Framingham risk score; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association;

Figura 5.2. Corelații între scorul FRS și ACC/AHA

Profilul riscului CV la subloturile steatozei hepatice, în dependență de factorii asociați, calculat cu Risc FRM, ACC/AHA și SCORE, arată că medianele scorurilor au fost comparabile între ele (mediana pentru scorul FRM - 14.30 ± 18.84 vs 14.50 ± 19.24 vs 14.18 ± 14.18 vs 11.90 ± 16.54 ; mediana pentru scorul ACC/AHA 5.37 ± 11.67 vs 7.15 ± 11.92 vs 5.31 ± 10.22 vs 4.10 ± 10.21 ; mediana pentru scorul SCORE 3.43 ± 3.78 vs 3.71 ± 3.93 vs 2.40 ± 3.79 vs 1.65 ± 3.00 , pentru subloturile BFGNA, sublotul steatoza hepatică asociată consumului de alcool, sublotul steatoza hepatică asociată virusului hepatic tip B și sublotul steatoza hepatică asociată virusului C, respectiv), dar diferite semnificativ în comparație cu grupul de control (6.18 ± 13.02 vs 2.14 ± 7.95 vs 1.05 ± 3.61 - mediana scorului FRM, scorul ACC/AHA și scorul SCORE în grupul de control). Rata pacienților cu risc crescut calculat cu SCORE nu a prezentat deosebiri între subloturi (Tabelul 5.3.). Rata pacienților cu risc CV înalt (calculate cu FRM și ACC/AHA), în subloturile BFGNA și cel asociat consumului de alcool, a fost semnificativ mai mare în comparație cu subloturile HCV și HBV (rata pacienților cu risc CV ridicat calculat cu scorul FRM - 39.5% și 40.9% în sublotul BFGNA și sublotul steatozei hepatice asociat consumului de alcool în comparație cu 33.3% și 29.7% în subloturile steatozei hepatice asociate virusului tip B și C, respectiv) (Tabelul 5.3.). Așadar,

Tabelul 5.3. Caracteristica privind riscurile CV a subloturilor populației din studiu în dependență de diferiți factori asociați cu steatoza hepatică.

Parametrii	GB N=680				Control n=96	p*
	BFGNA n=408	ALCOOL n=159	VIRUS			
			HBV n=39	HCV n=74		
Framingham, media ±DS	14.30±18.84*	14.50±19.24*	14.18±14.18*	11.90±16.54	6.18±13.02	<0.001
Framingham ≥ 20%, [n(%)]	161 (39.5)*	65(40,9)*	13(33.3)	22 (29.7)	19(19.8)	0.003
ACC/AHA, media ±DS	5.37±11.67*	7.15±11.92*	5.31±10.22*	4.10±10.21	2.14±7.95	0.001
ACC/AHA ≥ 7.5%, [n(%)]	172(42.2)*	81(50.9)*	14(35.9)	31(41,9)	24(25)	0.002
SCORE, media ±DS	3.43±3.78*	3.71±3.93*	2.40±3.79*	1.65±3.00	1.05±3.61	<0.001
SCORE ≥ 10%, [n(%)]	51(12.5)	21(13.2)	6(15.4)	3(4.1)	7(7.3)	0.123

GE , grupul experimental; FRS, Framingham risc scor; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; SCORE Systematic Coronary Risk Estimation

riscurile cardiovasculare sunt mai mari la bolnavii de ficat gras non alcoolic și cei cu steatoză hepatică asociată consumului de alcool.

Impactul alcoolului asupra sănătății este o temă de discuție ce durează mai multe secole. În mod constant, a fost raportat un efect protector al consumului moderat de alcool asupra sistemului cardiovascular, dar există dovezi limitate privind influența alcoolului asupra factorilor metabolici [45]. Băuturile alcoolice au fost folosite mii de ani ca substanțe tonifiante, stimulante, aperitive și chiar ca analgezice pentru sindromul algic provocat de diferite cauze. În vremurile antice și medievale, vinul și berea erau părți ale alimentației zilnice, deoarece multe locuri de pe pământ nu aveau surse de apă potabilă de calitate. În ultimele două decenii, popularitatea băuturilor alcoolice, în special, a vinului, a crescut datorită unui ”așa numit” efect benefic asupra sistemului cardiovascular. Majoritatea studiilor epidemiologice prospective au arătat în mod constant - consumul de alcool ușor-moderat (6-48 g/zi) este asociat cu un risc mai scăzut de boli ale arterelor coronariene, accidentelor vasculare cerebrale (cu excepția celor hemoragice), infarctului miocardic și hipertensiunii arteriale comparativ cu cei care nu consumă alcool [46]. Datele recente privind beneficiile alcoolului sunt controversate. În ciuda aportului ridicat de grăsimi saturate, în Franța sa observat o rată semnificativ mai scăzută a mortalității de boală coronariană comparativ cu alte țări din Europa de Nord, fenomen cunoscut ca paradoxul francez. Acest paradox a fost explicat prin ingredientele dietei Mediteraneene și efect favorabil al vinului [47]. Consumul de alcool se corelează cu modificarea mai multor factori vasculari și biochimici care prezintă beneficii potențiale de protecție cardio. Creșterea nivelului de HDL, scăderea agregării plachetare prin

inhibarea sintezei prostaglandinelor, modificările în metabolismul fibrinogenului cu favorizarea fibrinolizei, control asupra eliberării ON, care consecutiv reglează tonicitatea vasculară, relaxând celulele musculare netede ale vaselor, reprezintă mecanisme majore pentru reducerea riscului apariției evenimentelor CV. Consumul de alcool cu o anumită cantitate și frecvență împiedică dezvoltarea diabetului zaharat, reduce riscul de boală cardiacă coronariană. Aceste contribuții ale consumului de alcool par echivalente cu reducerea riscului de apariție a SMet.

Modelul consumului de alcool (consumul regulat (zilnic) de alcool în cantități mici în comparație cu consumul excesiv (binge drinking) ce reprezintă un consum în cantități mari de alcool mai rar decât o dată pe săptămână) joacă un rol în relația cu riscul CV. Consumul de vin la mese oferă un efect maxim asupra sănătății, prin prevenirea dezvoltării leziunilor ateromatoase, în timp ce un model de consum excesiv (binge drinking) a fost asociat cu un risc mare pentru evenimentele coronariene majore. Subiecții care consumau vin, aveau cele mai scăzute niveluri de presiune sistolică, cei care beau mai multă bere, aveau cele mai scăzute presiuni diastolice, pe când alcoolul tare a avut presiuni sistolice și diastolice mai mari. Compendiul *Regimen Sanitatis Salernitani*, editat de *Arnaldo da Villanova* la începutul secolului al XIII-lea, care conține recomandări pentru o viață sănătoasă, spune "...în timpul meselor bea vin fericit, puțin, ... nu bea niciodată între mese..."[48].

Consumul moderat de alcool a redus probabilitatea de steatohepatită la subiecți cu obezitate morbidă și a prezentat un efect benefic asupra BFGNA. Pe de altă parte, consumul excesiv de alcool cauzează leziuni hepatice alcoolice, de aceea au fost identificate mecanismele moleculare ale ficatului gras alcoolic [49]. Prin urmare, efectul benefic al consumului de alcool asupra ficatului nu a fost suficient studiat, iar detaliile rămân neclare. Nu se cunoaște dacă cantitatea (tăria) și/sau frecvența consumului de alcool sunt responsabile de efectul benefic asupra BFGNA, deși s-a raportat asocierea între modelul de consum al alcoolului și progresia altor boli asociate cu SMet, cum ar fi DZT2 sau boală coronariană. Expunerea pe termen lung la alcool este asociată cu o îmbunătățire a sensibilității la insulină. Consumul moderat de alcool nu a fost asociat cu fibroza hepatică (diagnosticate prin evaluarea elasticității hepatice) la pacienții cu DZT2, pe când în cazul consumului excesiv de alcool crește prevalența comorbidităților metabolice, în special, a hipertrigliceridemie și apneei obstructive din timpul somnului. *Holst C. și colaboratorii săi* sugerează că consumul de alcool pe parcursul a 3-4 zile pe săptămână este asociat cu cel mai scăzut risc de diabet, chiar și după luarea în considerare a consumului mediu săptămânal de alcool [50]. Așa dar, modelele de consum al alcoolului au fost legate de efectele benefice și dăunătoare asupra morbidității și mortalității bolilor coronariene. Cu toate acestea, este clar că nu există dovezi

convingătoare în acest moment, ca specialiștii din domeniul sănătății să recomande consumul de alcool din motive medicale.

Consumul excesiv de alcool s-a dovedit a fi asociat cu patologia hepatică, cardiomiopia, traume și leziuni, sindromul Wernicke-Korsakov și unele forme de cancer, provoacă riscul de infarct miocardic, aritmii, moarte subită, accidente vasculare cerebrale hemoragice și posibil datorită hipertensiunii provocate de consum regulat de alcool, tendința de sângerare și de deshidratare. Alcoolul este o cauză bine documentată a cardiomiopatiei cu efect toxic direct asupra fibrelor musculare și ale mușchilor scheletici. Influența tipului steatohepatitei (în dependență de volumul alcoolului consumat - ≤ 20 ml/zi vs > 50 ml/zi) asupra riscului de apariție a evenimentelor CV și DZT2 în următorii 10 ani, a fost cercetată într-un grup de pacienți cu steatohepatită [52]. Am măsurat profilul de risc cardiovascular și DZT2 în 40 cazuri ale BFGNA, 40 de cazuri a bolii hepatice alcoolice și 20 de pacienți din grupul de control, comparabile după vârstă și sex. Riscul de 10 ani de evenimente CV a fost calculat în conformitate cu ecuația Framingham și scorul obținut din studiul PROCAM și propunerea NCEP ATP III, riscul de 10 ani de dezvoltare a DZT2 - în conformitate cu ecuația QDScore diabet. Scorul de a fost clasificat, utilizând limite predefinite ca intermediar ($\leq 20\%$) și ridicat ($> 20\%$). Probabilitatea de 10 ani a evenimentelor CV a fost puțin mărită la pacienți BFGNA comparativ cu grupul de control, conform testului Framingham (risc ridicat - 34% vs 17%, $p = 0.0001$) și NCEP ATP III (34% vs. 17%, $p = 0.0001$). Și dimpotrivă, atunci când riscul a fost comparat între subiecții cu boala ficatului gras non alcoolic și cazurile de boală hepatică indusă de alcool, am observat că este înalt, în conformitate cu scorul Framingham în 34% vs 65% cazuri ($p = 0.001$) respectiv; NCEP ATP III - în cazul a 34% față de 50% ($p = 0.001$). Nu au fost observate diferențe semnificative atunci când riscul a fost comparat conform ecuației PROCAM. Pericolul pentru DZT2, în conformitate cu QDScore, a fost evident la pacienții cu BFGNA în comparație cu grupul de control (risc ridicat - 66% față de 40% cazuri respectiv, $p = 0.0001$) și cu cazuri de boli hepatice induse de alcool - 66% vs 50% ($p = 0.014$). Așa dar, pacienții cu boala ficatului gras au avut risc înalt de evenimente CV și de dezvoltare a DZT2 în următorii 10 ani, în comparație cu persoane din grupul de control comparabile după vârstă și sex. Riscul de 10 ani a evenimentelor CV și de dezvoltarea a DZT2 a fost mai mare în cazurile de boală hepatică alcoolică, decât în cazul BFGNA [53].

Consumul moderat de alcool este asociat cu o reducere de 20-25% a mortalității totale în comparație cu cei care nu consumă alcool. Această diminuare este cauzată de o reducere de 30-40% a mortalității pe contul patologiei coronariene. În schimb, consumul exagerat de alcool este asociat cu o creștere a mortalității totale, în principal, datorită unei creșteri a numărului de decese

cauzate de accidente vasculare cerebrale hemoragice și cauzele non cardiovasculare. Consumul redus de alcool este asociat cu apariției unor BCV [54]. Am efectuat un studiu, care avea ca scopul evaluarea riscurilor CV în dependență de cantitatea alcoolului consumat de către pacienții cu SMet [55]. Au fost incluși 142 de pacienți cu SMet, ce aveau vârsta medie de 48.15 ± 105 ani (37-71 ani), 72% bărbați. Nivelul consumului de alcool pentru fiecare subiect a fost constatat în baza chestionarelor Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Questionary [56]. Apoi s-a calculat numărul de unități administrate pe zi (unitatea de alcool echivalentă cu 330 ml bere, 150 ml vin sau 50 ml de băuturi tari (vodca, coniac, whisky). Consumul de alcool a fost clasificat în trei nivele: I nivel - consumul minimal - <20 ml/zi, al II nivel - 20-50 ml/ zi (consumul moderat) și al III nivel >50 ml/zi (consumul exagerat). Pacienții clasificați ca „non-drinkers” au inclus cei care nu au consumat de alcool de a lungul vieții, foști consumatori și consumatori ocazionali (mai puțin de 20 ml/zi). Risc de apariție al evenimentelor coronariene în următorii 10 ani a fost calculat în conformitate cu ecuația Framingham [57]. Scorul de risc a fost clasificat folosind cut off predefinit ca intermediar ($\leq 20\%$) și înalt ($> 20\%$). Majoritatea pacienților incluși în studiu au fost „non-drinkers” (53%), iar cu consum exagerat au constituit 26%. La cei care au consumat ≥ 20 ml/zi de alcool, media geometrică (MG) a consumului a fost de 71 ml/zi, din care 55% au consumat > 50 ml/zi. Consumul de alcool se reduce cu vârsta, așa dar, 60% din pacienți la vârsta peste 64 ani consumau < 20 ml/zi, în comparație cu numai 8% din grupul de vârsta de 30-34 ani (Figura 5.3.).

Privind factorii de risc coronarian, IMC, în medie, s-a mărit, ceea ce se explică prin faptul că în studiu au fost incluși pacienții cu SMet. În același timp, indicele masei corporale avea o tendință de diminuare odată cu creșterea consumului de alcool (IMC – 31.89 vs 29.5kg/m², consum mic vs excesiv, respectiv, $p<0.05$). Pentru CT a fost remarcată tendința de creștere semnificativă statistic dependentă de nivelul consumului alcoolului (5.13 mmol/l vs 6.07 mmol/l consumul minimal vs excesiv de alcool, respectiv, $p<0.001$). Nivelul HDL a scăzut și raportul CT/HDL s-a mărit la creșterea nivelului consumului până la 20-50 ml/zi ($p<0.05$).

Modificările antiaterogene ale lipoproteinelor reprezintă una din cele mai importante motive ce explică rolul cardioprotectiv al alcoolului. Printre populația adultă este bine cunoscut efectul dependent de doză între nivelul HDL și alcool. Alcoolul influențează nu doar creșterea nivelului HDL, dar și induce modificări calitative ale HDL, prin îmbogățirea HDL cu fosfolipide, provocând reducerea răspunsului inflamator din cadrul aterogenezei [58]. În lotul nostru de pacienți nu au fost observate aceste corelații invers proporționale privind influența consumului de alcool asupra nivelului lipidelor, ce poate fi explicat că au fost evaluați pacienți care deja aveau

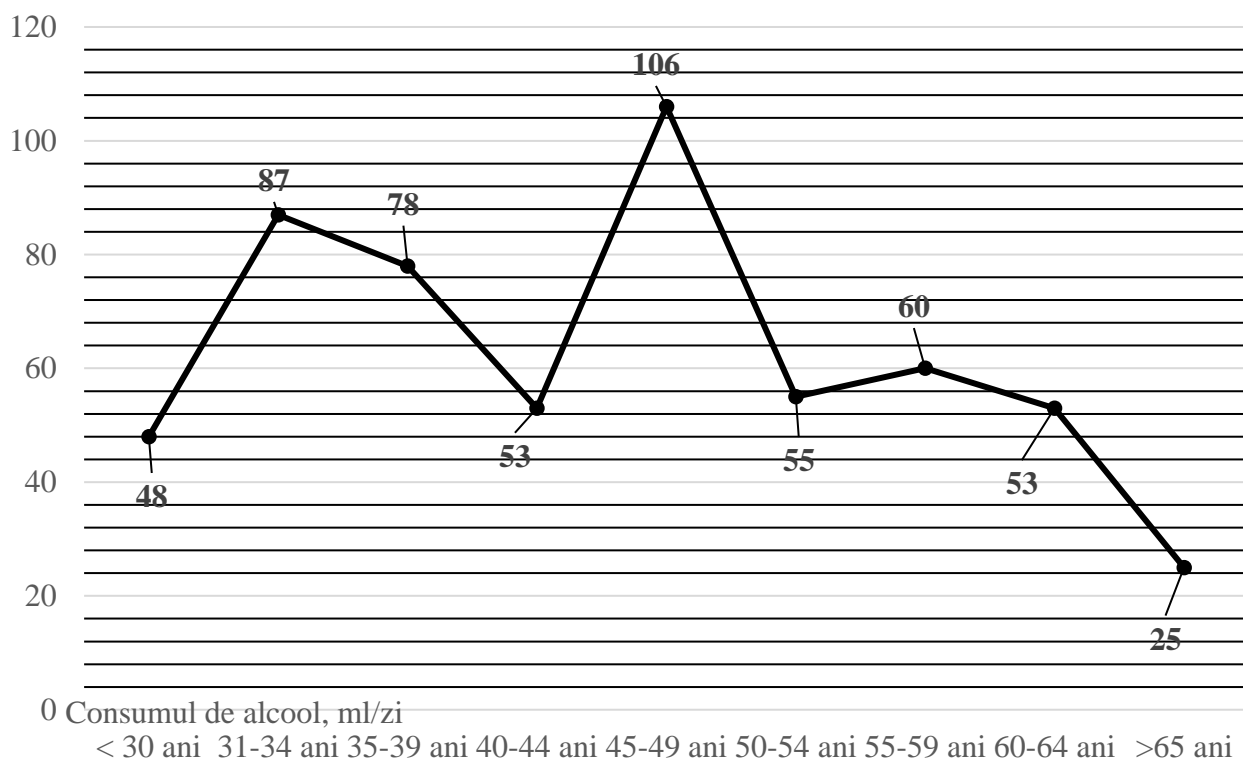


Figura 5.3. Consumul de alcool (ml/zi) în dependență de vârsta pacienților cu SMet (media geometrică)

SMet. Creșterea riscurilor dezvoltării patologiei coronariene în următorii 10 ani a fost observată în cazul consumului exagerat de alcool (>50 ml/zi) (Figura 5.4.). Riscul major (>20%) al dezvoltării evenimentelor CV în următorii 10 ani, în conformitate cu ecuația Framingham, a fost depistat la 24% din persoanele care au consumat mai mult de 50 ml/zi de alcool și numai 7% - la cei care aveau consumul de alcool între 20 și 50 ml/zi ($p < 0.001$). Proporția persoanelor ce consumă <20 ml/zi de alcool dintre cei care au risc înalt de dezvoltare în următorii 10 ani a patologiei coronariene (quartila maximală – riscul mai mare de 15%) este de 47% în comparație cu „non-drinkers” (quartila minimală – risc mai mic de 5%) – 55.5%. În urma analizei, s-a observat o relație direct proporțională între nivelul consumului de alcool și scorul predictiv al dezvoltării patologiei coronariene în următorii 10 ani, efectul agresiv al alcoolului fiind dependent de doză, exercitând efectul maxim în cantitatea de >50 ml/zi. Așadar, consumul moderat de alcool la pacienții cu SMet este asociat cu creșterea riscului de dezvoltare a patologiei coronariene în următorii 10 ani, prin creșterea CT și diminuarea HDL dependente de nivelul consumului de alcool. Nivelul optimal al consumului de alcool, care ia în considerație toate evidențele relevante ale riscurilor și beneficiilor alcoolului, reducând riscurile CV, este 20 – 50 ml/zi. Cu toate acestea,

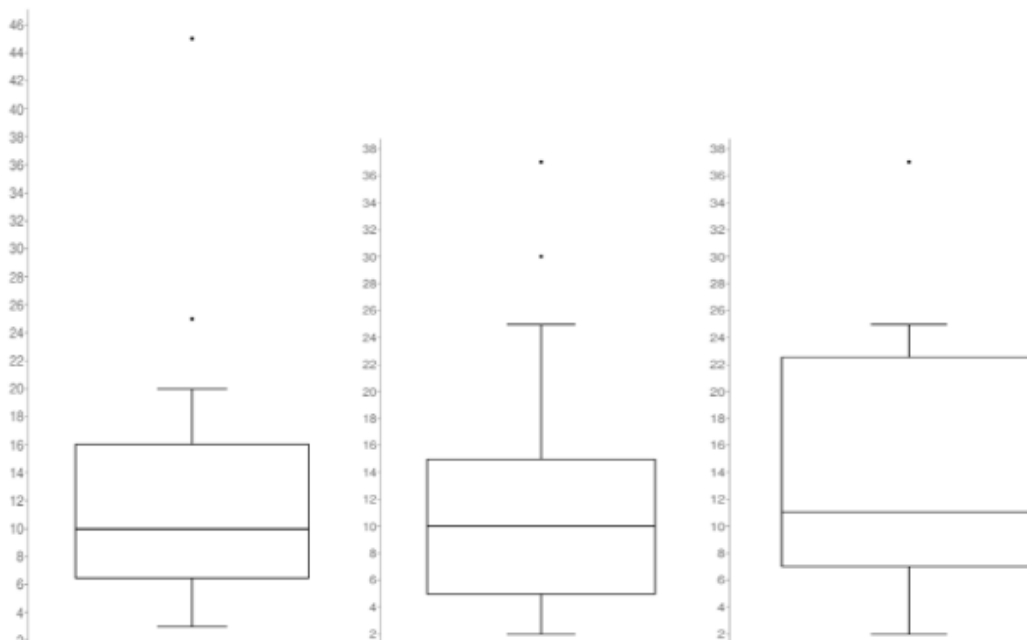


Figura 5.4. Distribuția riscului de dezvoltare a PCV în următorii 10 ani în funcție de nivelul consumului de alcool (prima boxă – consum mic, a doua – moderat, a treia – exagerat), linia din mijloc reprezintă media, boxa se extinde de la 25 percentile până la 75 percentile ai probabilității predictive a riscurilor dezvoltării patologiei coronariene în următorii 10 ani.

mecanismele de acțiune a alcoolului raportate - cele pozitive și cele negative - au fost adesea deduse din datele epidemiologice și nu elucidează propriu-zis aceste mecanisme. Relevanța reală a inhibării anumitor enzime și a oxidării lipoproteinelor este indirectă și adesea pusă la îndoială. Aceasta explică de ce majoritatea medicilor și organizațiilor medicale încă critică și au rezerve față de promovarea vinului, fiind conștienți și de cealaltă parte a situației. Mai mult, analizele și studiile ulterioare au pus la îndoială superioritatea vinului roșu față de alte băuturi alcoolice. Paternul de consum al alcoolului a fost legat de efecte benefice și dăunătoare asupra morbidității și mortalității bolilor coronariene. Nu există nici o dovadă convingătoare la acest moment, pentru ca profesioniștii din domeniul sănătății care să recomande persoanelor ce nu consumă alcool s-o facă din motive medicale [59].

Evaluarea riscului CV în 10 ani, s-a calculat la subtipurile steatozei hepatice în dependență de factori metabolici, folosind $Risc_{FRS}$, $Risc_{ACC/AHA}$ și $Risc_{SCORE}$ (Tabelul 5.4., Figura 5.5.). Subtipul DZT2 a identificat cea mai mare proporție a pacienților cu risc înalt ($\geq 20\%$) și anume de 82.7%, calculat cu scorul $Risc_{FRS}$, prezentând diferențe semnificative statistic cu subtipul Supraponderali și Non obezi cu prezența tulburărilor cu risc metabolic – 28.1% vs 6.9%, respectiv, $p < 0.001$. Aceeași tendință s-a observat pentru scoruri $Risc_{SCORE}$ și $Risc_{ACC/AHA}$. $Risc_{SCORE}$ (subtipul Supraponderali – 11.6%; subtipul Non obezi cu prezența tulburărilor cu risc metabolic –

Tabelul 5.4. Proporția pacienților cu risc crescut de evenimente CV la 10 ani în acord cu modelul Risc FRS, Risc SCORE și Risc ACC/AHA în subtipurile steatozei hepatice. (Risc FRS, Risc ACC/AHA - scorul de risc înalt $\geq 20\%$, Risc SCORE – scorul de risc înalt $\geq 10\%$)

Modelul de evaluare a riscului CV la 10 ani	Supraponderali n=498	Non-obezi n=42	DZT2 n=152	Control n=96	p
Framingham, mediana \pm DS	10.13 \pm 13.02*	6.47 \pm 12.96	41.20 \pm 20.20*	6.18 \pm 13.02	<0.001
Risc FRS $\geq 20\%$, n(%)	132 (27.2)	4 (9.5)	125 (82.2)*	19(19.8)	<0.001
ACC/AHA, mediana \pm DS	3.89 \pm 7.24	2.51 \pm 7.39	17.92 \pm 15.22*	2.14 \pm 7.95	<0.001
Risc ACC/AHA $\geq 7.5\%$,n(%)	158(32.5)	8(19.0)	132(86.8)*	24(25)	<0.001
SCORE, mediana \pm DS	2.37 \pm 3.59	1.12 \pm 3.49	6.46 \pm 3.59	1.05 \pm 3.61	<0.001
Risc SCORE $\geq 10\%$), n(%)	45(9.3)	2(4.8)	34(22.4)*	7(7.3)	<0.001

Notă: *valori cu $p < 0.001$; valoarea $p < 0.01$ pentru toate modele de risc comparate; Abrevierile: CV, cardiovascular; FRS, Framingham risc scor; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation

10.3%, subtipul DZT2 – 26.3% - cu risc CV $\geq 10\%$) și scorul Risc ACC/AHA (subtipul Supraponderali – 6.2%; subtipul Non obezi cu prezența tulburărilor cu risc metabolic – 1.7%, subtipul DZT2 – 46.8%, cu risc înalt $\geq 20\%$ risc) au identificat un număr mai mic de pacienți cu risc înalt. Scorurile RiscFRS, RiscSCORE și RiscACC/AHA au arătat diferențe semnificative între subtipul DZT2 și grupul de control studiat (toate $p < 0.05$) (Tabelul 5.4., Figura 5.6.).

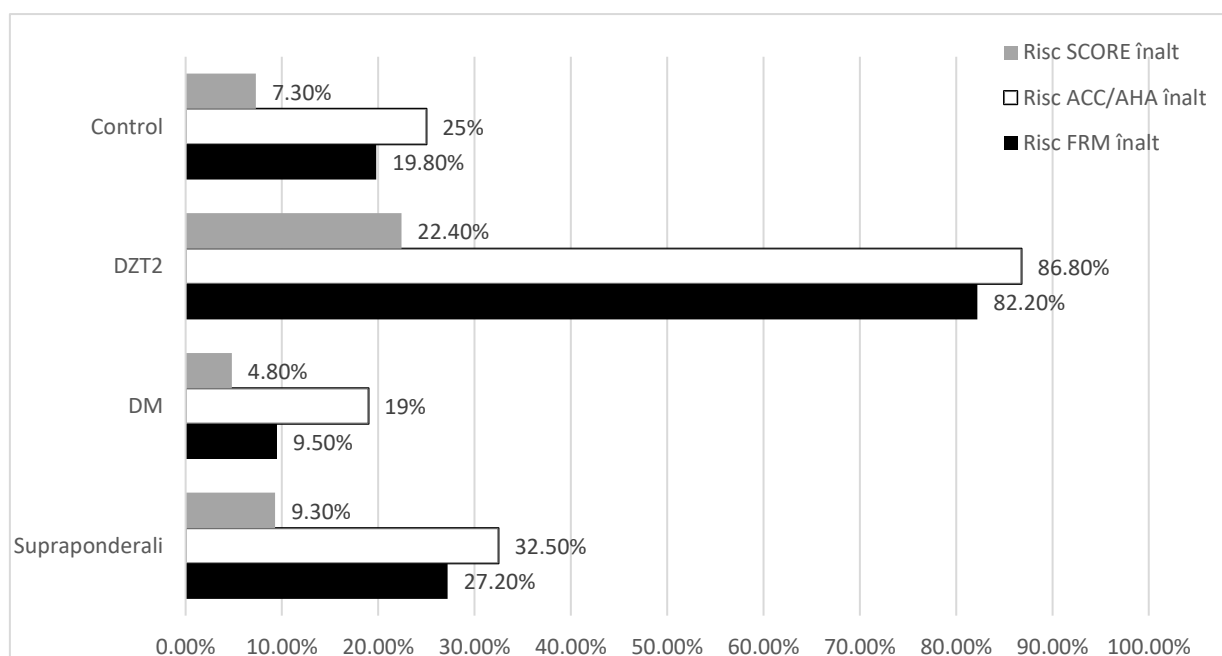


Figura 5.5. Proporția pacienților cu “risc ridicat” din subtipurile steatozei hepatice estimată prin scoruri de risc CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscului (Risc FRS, Risc ACC/AHA, Risc SCORE)

Evaluarea riscului cardiovascular prin folosirea scorului Framingham, ACC/AHA și SCORE în dependență de numărul factorilor metabolici a pacienților cu boala ficatului gras relevă că și mediile scorurilor (FRM – 13.61±12.68, 26.67±20.80 și 41.91±19.97, pentru 1, 2 și respectiv 3 p<0.001; ACC/AHA – 6.06±7.61, 13.48±8.67 și 22.64±12.98, pentru 1, 2 și respectiv 3 factori, p<0.001; SCORE – 3.38±4.93, 4.93±3.79 și 6.63±3.76, pentru 1, 2 și respectiv 3 factori, p<0.001) și proporția pacienților cu risc semnificativ să mărește în cazul creșterii numărului factorilor metabolici diagnosticați (FRM ≥20%(risc înalt) – 24.2%, 51.6% și 83.3%, pentru 1, 2 și respectiv 3 factorilor metabolici, p<0.001; ACC/AHA≥7.5% (risc înalt) – 29.2%, 55.1% și 83.3%, pentru 1, 2 și respectiv 3 factori metabolici, p<0.001) (Tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Riscuri CV la subgrupurilor steatozei hepatice cu diferit număr de factori metabolici

Parametrii	Total n=680	UNUL FM n=363	DOI FM n=287	TREI FM n=30	p				ε ₂
					Între trei gr.	Gr. I și 2	Gr. I și 3	Gr. 2 și 3	
FRS , media ±DS	20.37±18.62	13.61±12.68	26.67±20.80	41.91±19.97	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.178
FRS ≥ 20% , [n(%)]	261(38.4)	88(24.2)	148(51.6)	25(83.3)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
ACC/AHA , media ±DS	9.91±11.52	6.03±6.61	13.48±8.67	22.64±12.98	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.155
ACC/AHA ≥ 7.5% , [n(%)]	289(42.5)	106(29.2)	158(55.1)	25(83.3)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
SCORE , media ±DS	4.18±3.77	3.38±4.93	4.93±3.79	6.63±3.76	<0.001	<0.001	<0.001	0.119	0.060
SCORE ≥ 10% , [n(%)]	81(1.9)	28(7.7)	45(15.7)	8(26.7)	<0.001	<0.001	0.009	0.009	

Abrevierile: FM, factor metabolic; FRS, Framingham risc scor; ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; SCORE Systematic Coronary Risk Estimation

În urma analizei diferitelor modele de evaluare a riscului BCV la pacienții cu steatoză hepatică s-a evidențiat că modelul Risk_{FRS} ar putea stratifica în mod eficient pacienții cu risc ridicat de BCV, dar Risk_{ACC/AHA} și Risk_{score} confirmă un număr mai mic de pacienți. Aceste diferențe pot fi explicate prin faptul că pierderile sanitare (expected health loss) din cauza evenimentelor prezise de SCORE, vor fi mai mari decât cele prezise de FRS, fiindcă toate evenimentele în SCORE sunt fatale, dar în FRS pot fi fatale ori non-fatale. Chiar și pentru un singur model de predicție, impactul unui eveniment complex prezis va depinde de vârstă, deoarece proporția evenimentelor fatale crește odată cu vârsta și pierderea efectivă a sănătății datorată evenimentelor CV se întâmplă odată cu vârsta (adică cu scăderea speranței de viață). Se preferă aplicarea modelelor care acoperă o gamă largă de tipuri de evenimente CV. De exemplu, SCORE poate fi mai puțin util decât FRS în acest context, deoarece, cel din urmă acoperă mai multe manifestări ale PCV.

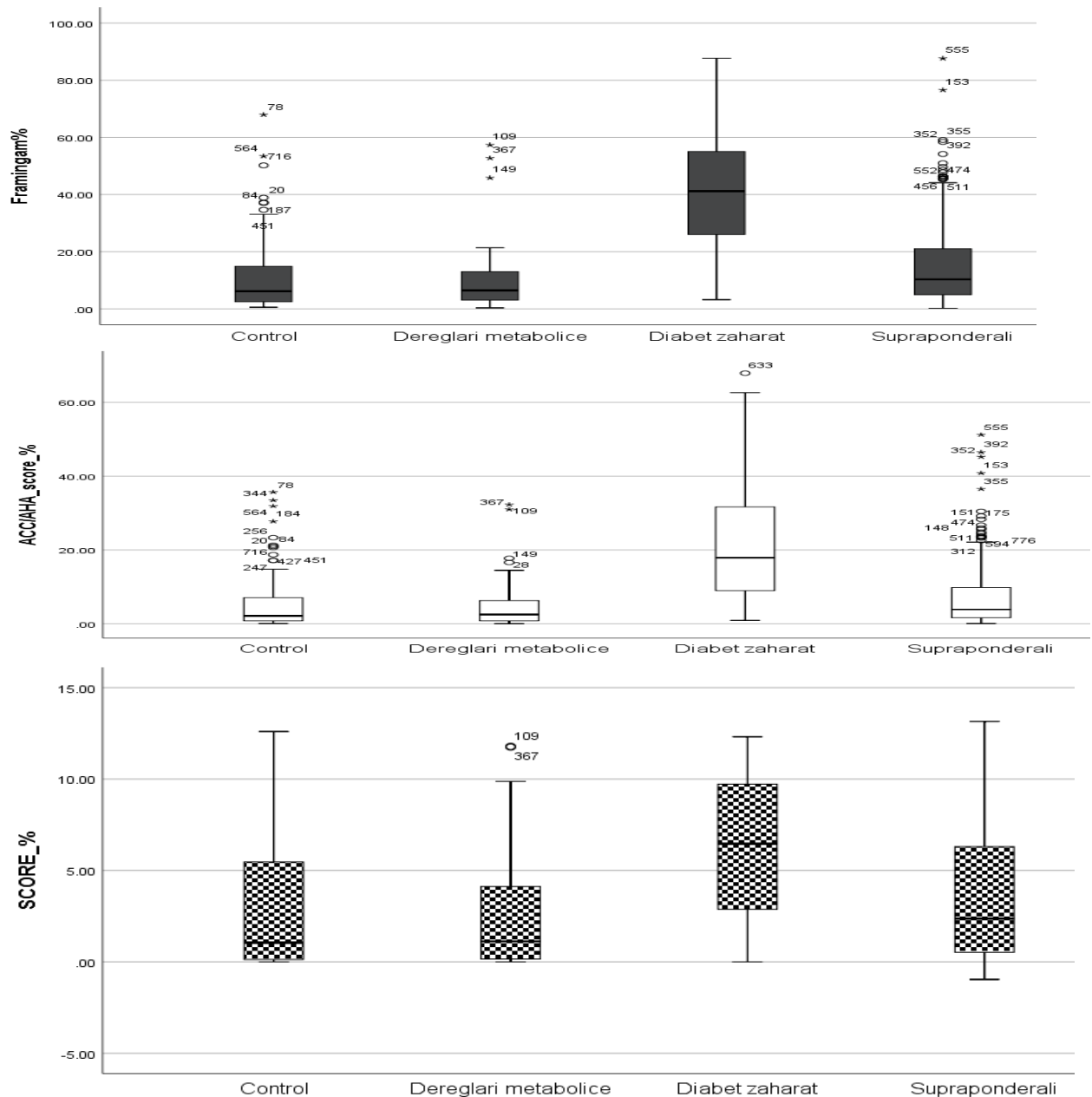


Figura 5.6. Profilul de risc CV la 10 ani la subtipurile steatozei hepatice în dependență de factorii metabolici în acord cu modelul Risc FRS, Risc SCORE și Risc ACC/AHA.

Partea de jos și de sus a boxei indică percentile 25 și 75. Linia orizontală în interiorul boxei indică mediana. Sunt arătate, de asemenea, valoarea minimală și valoarea maximală. Linia orizontală arată nivelul medianei generale.

Din cauza variațiilor mari a estimării riscului de BCV pentru fiecare model de predicție, definirea indivizilor cu risc ridicat poate fi diferită. De exemplu, the Pooled Cohort Equation stratifică indivizii cu risc ridicat de apariție BCV în următorii 10 ani, dacă acesta este mai mare de 7.5%. În timp ce pragul recomandat pentru ecuația Framingham este de 10%. Diferențele în definiții ale persoanelor cu risc înalt pot, la rândul lor, să conducă la recomandări de tratament diferite. Mai mult decât atât, beneficiile tratamentului pot fi, de asemenea, diferite, deoarece

impactul asupra calității vieții diferă în funcție de tipul evenimentului CV și severitatea lui. De exemplu, se consideră că pierderea sănătății din cauza unui accident vascular cerebral să fie mai mare decât pierderea de sănătate datorată unui infarct miocardic.

În concluzie, riscul de evenimente CV în 10 ani este mare la pacienții cu steatoză hepatică, subtipul DZT2, cu mai mulți factori metabolici, cu factorii asociați consumului de alcool atât minim cât și excesiv.

Conținutul de grăsime din ficat pare a fi cel mai bun predictor al RI în mușchii scheletului, țesutul adipos și ficat. Evenimentele CV nefavorabile sunt asociate cu steatoza hepatică sau inflamația de la nivelul ficatului. Riscul apariției acestor evenimente crește în cazul SHNA. Dezvoltarea RI este factorul cheie în inițierea și progresia BFG. Dereglarea transportului celular al acizilor grași liberi este implicată în patogeneza distribuției ectopice a grăsimii prin redirecționarea TG de la țesutul adipos spre mușchii scheletului și ficat. Ca urmare, în aceste țesuturi se dereglează sistemul de semnalizare a insulinei, ce duce la exacerbara RI și declanșarea cascadei cardiometabolice disfuncționale. Procesele inflamatorii, adipokinele, acumularea excesivă de grăsime ectopică contribuie la creșterea riscului CV [26].

Inflamația are un rol primordial pentru toate stadiile aterosclerozei, inclusiv disfuncția endotelială, formarea plăcii ateromatoase și tromboza. Proteina C-reactivă este un predictor independent al evenimentelor CV și joacă un rol causal în dezvoltarea aterosclerozei [30]. Fibrinogenul și inhibitorul activării de plasminogen-1 (IAP-1) sunt sintetizați în ficat și activează sistemul de coagulare, favorizând aterotromboza. Disfuncția și deteriorarea mitocondrială sunt asociate cu RI și ateroscleroza, reprezentând o legătură plauzibilă între BFG și PCV. BFG este caracterizată printr-un profil lipidic heterogen, format dintr-un nivel crescut al TG, VLDL și LDL, apolipoproteine B100 și diminuarea HDL, care este ferm asociat cu riscurile CV.

Pacienții cu steatoză hepatică prezintă diminuarea asimilării glucozei de către miocard din cauza creșterii RI, reducerii fluxului coronarian de rezervă, creșterii nivelului markerilor inflamatori și moleculelor de adeziune [31]. La pacienții cu BFG, în comparație cu grupul de control s-a constatat creșterea grăsimii epicardice, precum și prezența unei afectări masive ale metabolismului energetic al ventriculului stâng fără alterarea structurii morfologice și funcției sistolice/diastolice. Pacienții cu steatoză hepatică pot avea dereglări ale metabolismului cardiac înainte de remodelarea structurală și funcțională cardiacă, ducând la creșterea masei ventriculare stângi și la disfuncția diastolică. Factorul precipitant pentru acest fenotip cardiac disfuncțional pare a fi dezvoltarea rezistenței hepatice și sistemice la insulină, care este asociată cu hiperinsulinemia și nivelul înalt de AGL disponibili. Metabolismul energetic din cardiomiocite devine inefficient, mai degrabă, se utilizează grăsimile decât oxidarea glucozei (proces ce se produce în condiții

fiziologice), ce duce la diminuarea sintezei ATP per molecula de oxigen consumată. Prin acest surmenaj progresiv, se potențează disfuncția miocardică conducând, în cele din urmă, la remodelarea compensatorie-adaptivă și la leziunea miocardică. Excesul de aport al AGL conduce, de asemenea, la lipotoxicitate cardiacă prin acumularea de lipide intracelulare și depășirea capacității oxidative a cardiomiocitului, soldându-se cu creșterea stresului oxidativ, disfuncția și apoptoza acesteia [32].

BFGNA este, de asemenea, legată cu bolile cardiace valvulare (scleroză valvei aortice sau calcificarea orificiului mitral) și cu creșterea prevalenței și incidenței fibrilației atriale permanente. Mai mult decât atât, BFGNA este strâns și independent asociată cu prelungirea intervalului QT corectat cu rata frecvenței cardiace și cu o prevalență crescută a aritmiei ventriculare la electrocardiograma Holter monitoring de 24 ore. În cele din urmă, dovezile preliminare sugerează că, de asemenea, BFGNA este asociată cu rata înaltă de respitalizare pe parcursul unui an pentru insuficiență cardiacă acută. Timp de mulți ani, BFGNA a fost considerată ca fiind o simplă "manifestare hepatică a SMet". Cu toate acestea, un număr mare de studii de observație retrospective și prospective au demonstrat recent că boala ficatului gras este un predictor precoce și un factor determinant pentru dezvoltarea DZT2 și SMet [1].

5.2 Estimarea prevalenței sindromului metabolic cu evidențierea factorilor de risc asociați cu boala ficatului gras în raport cu starea metabolică

Din 776 de pacienți incluși în studiu 525 (67.7%) au prezentat SMet. Din grupul pacienților cu steatoza hepatică – 491/680 (72.2%) au prezentat SMet, din grupul de control - 34 (35.4%) , $p < 0.005$ (Figura 5.7.).

Factorii de risc asociați steatozei hepatice în relație cu statutul metabolic.

Am evaluat asocierea dintre BFG și nivelul Hb în raport cu SMet. La persoanele cu sindromul metabolic, cea mai mare rată a steatozei hepatice a fost diagnosticată la subiecții în decada a cincea de viață - 40.73%. Creșterea prevalenței steatozei hepatice cu vârsta a fost asociată cu creșterea medianei nivelului hemoglobinei la pacienții, cu SMet. La persoanele care nu aveau SMet, în decadele a treia, a patra și a cincea de viață, distribuția bolii ficatului gras a fost aproximativ aceeași (26.98% vs 23.81% vs 30.16%, $p > 0.05$). La acest grup nu s-a evidențiat tendința de creștere nivelului Hb (Figura 5.8.).

Rezultatele analizei univariate au arătat că majoritatea variabilelor analizate, inclusiv vârsta în decada a cincea de viață, genul masculin, masa ponderală înaltă, IMC mărit, circumferința abdominală mare, TAS și TAD înaltă, HTA, DZT2, nivelul mărit al Hb, LDL, trigliceridelor,

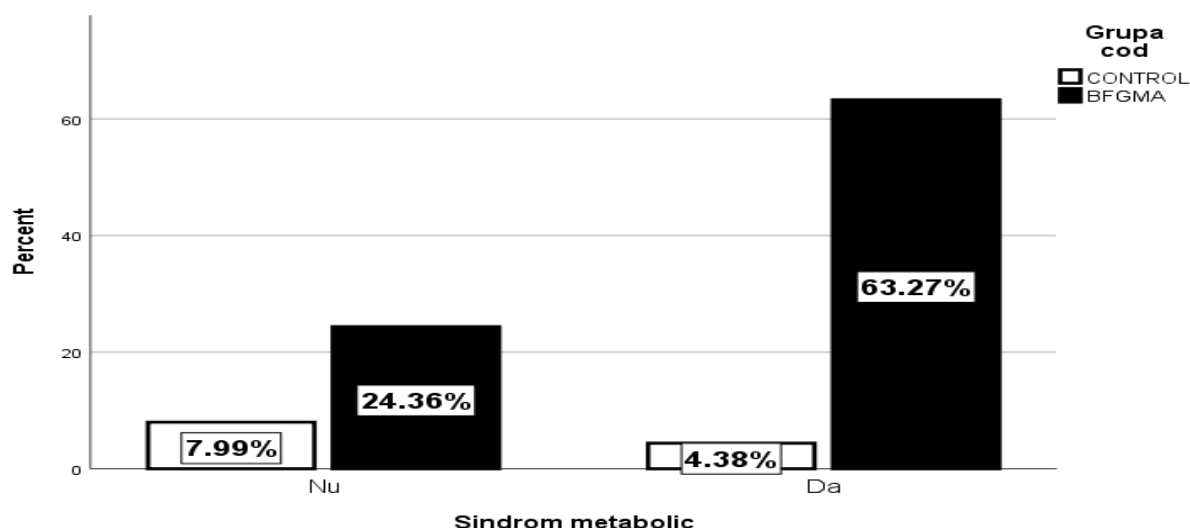


Figura 5.7. Prevalența SMet la GB și GC

nivelul mic al HDL, prezența hipertrigliceridemieii, nivelul crescut al glicemiei, ALAT, ASAT, GGT, FA și AU, au fost asociate cu riscul pentru BFG (toate $p < 0.05$; Tabelul 5.6.).

În analiza multivariată, rata probabilității (OR) ajustată la gen și vârstă a fost substanțial mai mare pentru IMC majorat [OR 1.176 (IC95%: 1.115-1.239); $p < 0.001$], prezența HTA [OR 2.946 (IC 95%: 1.814-4.769); $p < 0.001$], DZT2 [OR 4.680 (IC 95%: 1.830-11.958); $p = 0.001$], nivelului mic al HDL [OR 0.318 (IC 95%: 0.172-0.590); $p < 0.001$], creșterii nivelului TG [OR 2.257 (IC 95%: 1.413-3.608); $p = 0.001$], prezenței hipertrigliceridemieii [OR 1.423 (IC 95%: 1.153-1.780); $p = 0.001$] (Tabelul 5.7., toți pacienții din studiu).

În continuare, am separat persoanele în funcție de prezența SMet. În analiza univariată la persoane fără SMet, riscul pentru BFG a fost asociat cu genul masculin, creșterea masei corporale, circumferinței abdominale, IMC, prezența HTA, nivelul crescut al ALAT, ASAT, GGT, AU (toate $p < 0.05$; tabelul 5,7, pacienți fără SMet). La persoanele fără SMet, rata probabilității (OR) ajustată a fost semnificativ mai mare pentru creșterea masei ponderale [OR 1.045 (IC95% 1.019-1.071); $p = 0.04$], circumferinței abdominale [OR 1.038 (IC 95%: 1.012-1.065); $p = 0.04$], IMC [OR 1.139 (IC 95%: 1.056-1.229); $p = 0.001$], creșterii nivelului ALAT [OR 1.032 (IC 95%: 1.1016-1.048); $p < 0.001$], ASAT [OR 1.021 (IC 95%: 1.004-1.032); $p = 0.014$], GGT [OR 1.015 (IC 95%: 1.004-1.026); $p = 0.008$] și AU [OR 1.006 (IC 95%: 1.003-1.00841); $p < 0.001$], (Tabelul 578., modelul multivariat, pacienți fără SMet).

La persoanele cu SMet, cel mai bun indiciu pentru steatoza hepatică a fost nivelul înalt al TG [OR 1.4749 (IC 95%: 1.083-2.824); $p = 0.022$] și glicemiei [OR 1.382 (IC 95%: 1.046-1.823); $p = 0.026$], respectiv; la fel rata probabilității a fost semnificativ mai mare pentru creșterea masei corporale, circumferinței abdominale, IMC, creșterii nivelului Hb, HDL, ALAT, ASAT, FA

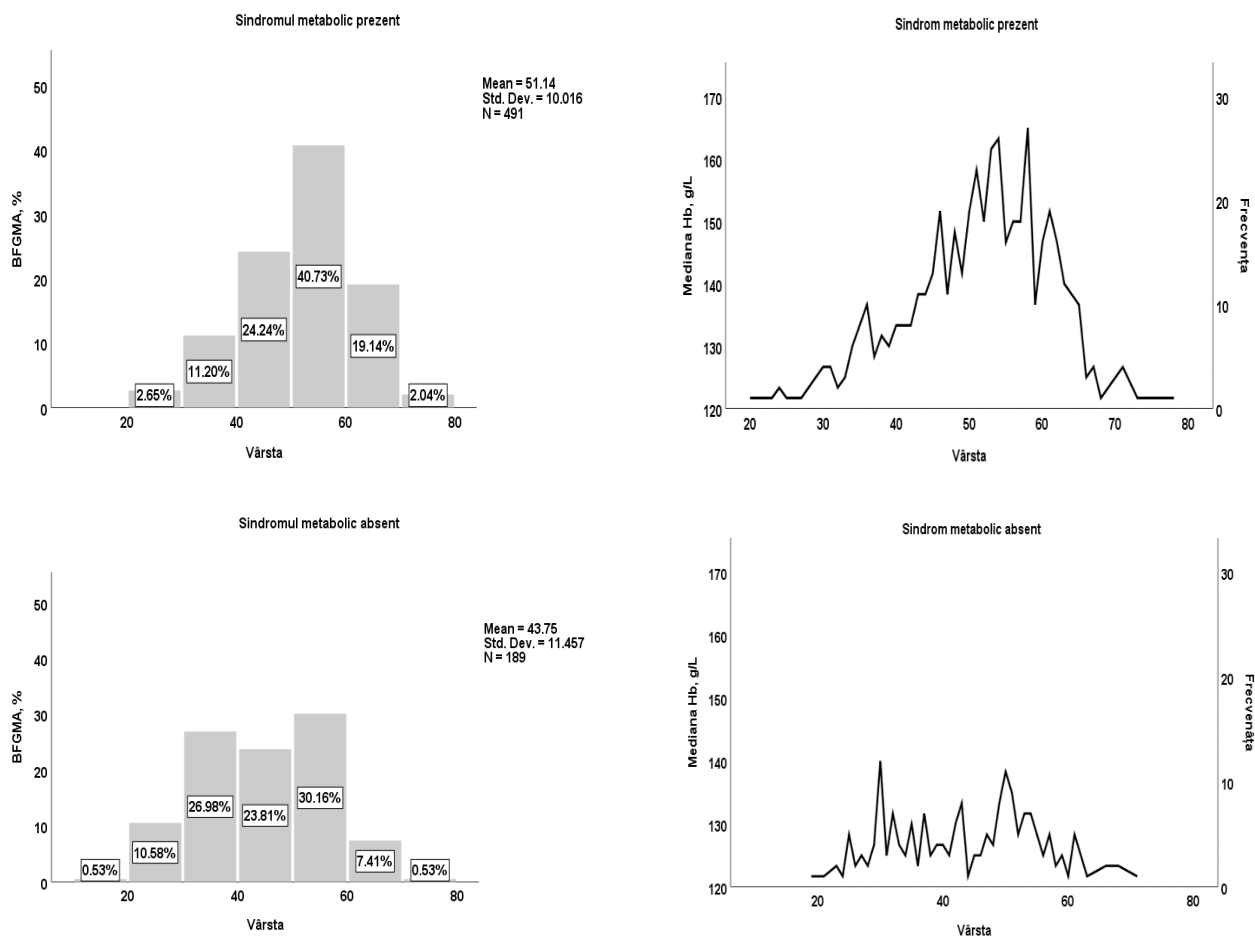


Figura 5.8. Asocierea între nivelul hemoglobinei și BFG în dependență de vârsta (decade de viață) la pacienți cu și fără SMet.

(n=491 vs n=189).

[Tabelul 5.6., (model univariat; SMet (+)). În analiza multivariată rata probabilității ajustată a fost mai mare pentru prezența DZT2 [OR 3.595 (IC 95%: 1.212-10.670); p = 0.021], hiperglicemia [OR 1.363 (IC 95%: 1.026-1.811); p =0.033], creșterea IMC [OR 1.103 (IC 95%: 1.016-1.198); p =0.020] [Tabelul 5.7., (model multivariat; SMet (+)).

SMet reprezintă o mulțime de simptome, incluzând obezitatea centrală, dereglarea metabolismul glucidic, dislipidemia, hipertensiunea arterială și este asociat cu dezvoltarea ulterioară a DZT2 și PCV. Boala ficatului gras non alcoolic este suspectat în mod obișnuit la pacienții cu SMet, care prezintă nivelul ridicat al aminotransferazelor. Am ajuns să ne întrebăm – care dintre evenimente ar fi primar și care este secundar? Oare funcția hepatică alterată stimulează dezvoltarea SMet și a dislipidemiei sau totuși dislipidemia și SMet sunt precursorii, care inițiază și promovează alterarea funcției hepatice? Cunoscând ordinea evenimentelor, am putea ajunge la elaborarea strategiei de tratament care ar fi direcționată spre rezolvarea dislipidemiei, SMet și a patologiei hepatice. Cu toate acestea, nu toți pacienții cu SMet vor dezvolta BFGNA și nu toți pacienții cu boala ficatului gras vor avea sindromul metabolic. Diferențele dintre pacienții cu

Tabelul 5.6. Analiza univariată al ratei probabilității (Odds ratio) și IC 95% pentru factori de risc asociați cu steatoza hepatică cu și fără sindrom metabolic.

	Pacienți din studiu N=776			SMet (-) N=251			SMet (+) N=525		
	*OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Vârsta (ani)	1.021	1.002-1.041	<0.001	1.011	0.987-1.037	0.370	0.971	0.936-1.007	0.119
Gen	0.431	0.278-0.668	<0.001	0.295	0.152-0.536	<0.001	0.541	0.257-1.095	0.088
Istoric familial de BCV	1.077	0.870-1.334	0.457	0.838	0.628-1.118	0.229	1.202	0.848-1.702	0.301
Istoric familial de DZ	1.351	0.794-2.298	0.267	0.752	0.373-1.517	0.426	2.222	0.843-5.858	0.106
Masa ponderală	1.060	1.044-1.076	<0.001	1.058	1.036-1.081	<0.001	1.034	1.009-1.059	0.006
IMC (kg/m ²)	1.208	1.147-1.271	<0.001	1.189	1.106-1.277	<0.001	1.100	1.013-1.195	0.024
Circumferința abdominală (cm)	1.07	1.052-1.088	<0.001	1.056	1.032-1.080	<0.001	1.050	1.017-1.084	0.003
TAS (mmHg)	1.021	1.012-1.030	<0.001	1.005	0.992-1.018	0.460	1.008	0.992-1.025	0.318
TAD (mmHg)	1.043	1.026-1.062	<0.001	1.011	0.986-1.037	0.382	1.023	0.991-1.056	0.160
Hipertensiunea§	3.195	2.049-4.983	<0.001	1.256	0.530-2.980	0.605	1.428	0.621-3.281	0.401
Diabet zaharat tip2¶	5.239	2.09-13.123	<0.001	3.205	1.109-9.260	0.310	1.658	0.190-14.47	0.648
Hb g/L	1.027	1.012-1.042	<0.001	1.024	1.0-1.049	0.050	1.023	1.055-1.042	0.014
Colesterol total, mmol/L	1.176	0.975-1.419	0.090	1.044	0.785-1.388	0.768	1.062	0.820-1.377	0.647
LDL, mmol/L									
HDL, mmol/L	1.233	1.010-1.505	0.040	1.066	0.790-1.438	0.676	1.122	0.845-1.490	0.427
Trigliceride, mmol/L									
Hipertrigliceridemia#	0.274	0.150-0.498	<0.001	0.341	0.115-1.011	0.052	0.456	0.214-0.971	0.042
Glicemia mmol/L	1.949	1.434-2.648	<0.001	1.305	0.913-1.866	0.144	1.749	1.083-2.824	0.022
ALT, U/L	2.689	1.702-4.248	<0.001	1.760	0.852-3.636	0.127	1.504	0.745-3.035	0.254
AST, U/L	1.511	1.230-1.857	<0.001	1.030	0.742-1.431	0.859	1.382	1.046-1.826	0.023
GGT, U/L	1.037	1.024-1.050	<0.001	1.035	1.019-1.051	<0.001	1.035	1.014-1.055	<0.001
Fosfotaza alcalină, U/l	1.031	1.016-1.045	<0.001	1.025	1.008-1.042	0.005	1.040	1.013-1.067	0.004
Acid uric, μmol/L	1.014	1.006-1.022	<0.001	1.019	1.008-1.031	<0.001	1.005	0.996-1.014	0.287
	1.007	1.002-1.013	0.008	1.005	0.999-1.011	0.095	1.015	1.004-1.027	0.010
	1.005	1.003-1.007	<0.001	1.007	1.004-1.009	<0.001	1.002	1.000-1.005	0.108

§ Hipertensiunea a fost definită ca TAS ≥ 140 sau TAD ≥ 90 mmHg sau folosirea medicației antihipertensive;

Hipertrigliceridemia: prezența trigliceride ≥ 2.26 mmol/L; Diabet: glicemia în "a jeun" ≥ 7 mmol/L

BFGNA cu și fără SMet (167 de pacienți, vârsta medie 49.62 ± 9.97 ani, 50,9% femei) au fost evaluate în studiul transversal de cohortă care a precedat această cercetare [51]. Diagnosticul BFGNA a fost efectuat ultrasonografic. Boala ficatului gras cu SMet a fost determinată la 60% din subiecți. Nivelul înalt al ALT a fost independent asociat cu BFGNA cu SMet (OR=2.02 (IC95% 1.06-3.85, p = 0.03). Probabilitatea fibrozei hepatice avansate a fost mai mare la pacienții ce prezentau BFGNA cu SMet (OR = 3.14; IC95% - 1.65-5.99, p = 0.001). Prezența DZT2 și hiperglicemiei în "a jeun" a fost un factor de predicție independent pentru fibroza mai mare de F2 la pacienții cu BFGNA și prezența SMet (OR=5.2; IC 95%2,14 -12,60; p = 0.0003). În cazul bolii

Tabelul 5.7. Rata probabilității (Odds ratio) și IC 95% ajustată la gen și vârstă pentru factori de risc asociați cu BFG cu și fără sindrom metabolic (analiza multivariată).

	Pacienți din studiu N=776			SMet (-) N=251			SMet (+) N=525		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
	Masa ponderală	1.054	1.036-1.072	<0.001	1.045	1.019-1.071	0.040	1.030	1.003-1.058
IMC (kg/m ²)	1.176	1.115-1.239	<0.001	1.139	1.056-1.229	0.001	1.103	1.016-1.198	0.020
Circumf. abd. (cm)	1.063	1.042-1.083	<0.001	1.038	1.012-1.065	0.004	1.057	1.018-1.097	0.040
TAS (mmHg)	1.018	1.009-1.028	<0.001	1.007	0.976-1.030	0.663	1.010	0.985-1.037	0.433
TAD (mmHg)	1.036	1.017-1.055	<0.001	1.000	0.982-1.017	0.960	1.006	0.993-1.020	0.351
Hipertensiunea§	2.946	1.814-4.769	<0.001	1.047	0.432-2.536	0.919	1.455	0.597-3.548	0.410
Diabet zaharat tip2¶	4.680	1.83-11.958	0.001	2.132	0.226-20.11	0.508	3.595	1.212-10.67	0.021
Hb g/L	1.015	0.996-1.033	0.116	0.998	0.973-1.024	0.898	1.019	0.988-1.050	0.228
Colesterol total, mmol/L	1.126	0.928-1.367	0.229	1.050	0.792-1.382	0.724	1.052	0.789-1.416	0.739
LDL, mmol/L									
HDL, mmol/L	1.177	0.960-1.443	0.116	1.092	0.814-1.466	0.557	1.092	0.798-1.494	0.583
Trigliceride, mmol/L									
Hipertrigliceridemia‡	0.318	0.172-0.590	<0.001	0.554	0.243-1.264	0.160	0.334	0.102-1.094	0.070
Glicemia, mmol/L	1.687	1.251-2.276	0.001	1.440	0.901-2.307	0.127	1.194	0.837-1.704	0.329
ALT, U/L	2.257	1.413-3.608	0.001	1.572	0.738-3.352	0.241	1.282	0.620-2.653	0.502
AST, U/L	1.423	1.153-1.750	0.001	1.032	0.699-1.411	0.939	1.363	1.026-1.811	0.033
GGT, U/L	1.036	1.023-1.049	<0.001	1.032	1.016-1.048	<0.001	1.032	1.012-1.054	0.002
Fosfotaza alcalină, U/L	1.031	1.016-10.45	<0.001	1.021	1.004-1.037	0.014	1.037	1.010-1.065	0.007
Acid uric, μmol/L	1.012	1.005-1020	0.002	1.015	1.004-1.026	0.008	1.004	0.995-1.013	0.359
	1.007	1.001-1.012	0.017	1.003	0.997-1.009	0.337	1.016	1.003-1.029	0.013
	1.005	1.003-1.007	<0.001	1.006	1.003-1.008	<0.001	1.002	0.999-1.005	0.142

ficatului gras non alcoolic cu SMet, prezența dereglării nivelului glucozei în ”a jeun” și DZT2 sunt factori ce prezic fibroza avansată. Datele studiului precedent și a celui care este discutat la moment coincid.

În concluzie, la 72% din pacienții cu steatoză hepatică a fost prezent SMet. În a cincea decadă de viață, patruzeci la sută din pacienți cu SMet au prezentat steatoza hepatică. Cu vârsta, la pacienții cu steatoza hepatică crește rata SMet și mediana nivelul Hb. Cei mai buni predictorii ai steatozei hepatice la persoane cu SMet au fost prezența hipertrigliceridemiei, hiperglicemiei și obezității (în special, abdominale).

5.3 Concluziile capitolului cinci

1. Rezultatele studiului au identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt pentru dezvoltarea PCV în următorii 10 ani, aplicând scoruri RISC SCORE (7% și RISC ACC/AHA (15%), însă scorul Framingham a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (38%). Aceasta

discrepanță este cauzată de tipul evenimentelor care sunt prezise, toate evenimentele incluse în SCORE sunt fatale, dar în FRS pot fi fatale sau non-fatale, acoperind mai multe manifestări ale PCV.

2. Profilul riscului CV la subploturile steatozei hepatice în dependență de factori asociați calculat cu Risc FRM, ACC/AHA și SCORE arată că rata pacienților cu risc CV crescut (calculate cu FRM și ACC/AHA), în subplotul BFGNA și subplotul steatozei hepatice asociat consumului de alcool a fost semnificativ mai mare în comparație cu subploturile HCV și HBV.

3. Stabilirea profilului de risc cardiovascular în dependență de subtipuri steatozei hepatice a permis identificarea faptului că pacienții cu steatoza hepatică și DZT2 prezintă cea mai mare proporție pacienților cu risc înalt ($\geq 20\%$) în comparație cu subtipul Supraponderali și celor cu Dereglări Metabolice (și anume 82.7% vs 28.1% vs 6.9%, respectiv, $p < 0.001$), calculat cu scorul $Risc_{FRS}$. Aceiași tendință s-a observat pentru scoruri $Risc_{SCORE}$ și $Risc_{ACC/AHA}$.

4. Creșterea numărului factorilor metabolici la pacienți cu boala ficatului gras (prezența la un pacient a mai mult de trei factori metabolici) influențează majorarea ratei pacienților cu risc înalt privind dezvoltarea PCV în următorii 10 ani (Framingham $\geq 20\%$ (risc înalt) – 24.2%, 51.6% și 83.3%, $p < 0.001$; ACC/AHA $\geq 7.5\%$ (risc înalt) – 29.2%, 55.1% și 83.3%, $p < 0.001$, pentru 1, 2 și respectiv 3 factori metabolice).

5. Cu vârsta la pacienți cu steatoza hepatică crește rata SMet și mediană nivelul Hb. Cei mai buni predictorii a steatozei hepatice la persoane cu SMet au fost prezența hipertrigliceridemieii, hiperglicemieii și obezității (în special abdominale).

6 ANALIZA INFLUENȚEI BOLII FICATULUI GRAS NON ALCOOLIC ASUPRA EVOLUȚIEI POSTOPERATORII A DONATORULUI VIU DE FICAT

Lipsa organelor pentru transplant a devenit și mai presantă în ultimii ani, din cauza creșterii numărului de transplante hepatice pe de-o parte, dar pe de altă parte, stagnarea în mare parte a fondului de donatori sau chiar cu tendințe de diminuare din cauza pandemiei COVID-19 [242]. În vederea atenuării deficitului de donatori decedați și pentru a reduce mortalitatea de pe lista de așteptare, THDV a devenit o modalitate de tratament fezabilă pentru boala hepatică în stadiul terminal. THDV oferă beneficiarilor avantajul unei grefe de înaltă calitate și posibilitatea de a evita delistarea sau decesul din cauza unei modificări a stării clinice.

THDV rămâne o procedură exhaustivă din punct de vedere tehnic. Cu toate acestea, de la începutul mileniului, tehnicile operaționale s-au îmbunătățit evident, dând rezultate egale cu cele ale transplantului de ficat de la donatorul decedat. În aceste intervenții chirurgicale, siguranța donatorului este de o importanță majoră, fiind la fel de esențială ca și păstrarea funcției grefei hepatice la primitor. Epidemia de obezitate, din întreaga lume, a făcut tot mai comună depistarea steatozei hepatice la potențialii donatori vii. Prevalența bolii ficatului gras non alcoolic a crescut pe măsură ce mai multe persoane duc un stil de viață sedentar, au un aport caloric ridicat fără a face exerciții fizice, ceea ce duce la obezitate. Studiile anterioare asupra THDV au dezvăluit efectele negative ale steatozei grefei asupra rezultatelor primitorului, toate acestea ducând la scăderea supraviețuirii grefei și a recipientului [243]. Cu toate acestea, odată cu tendința de creștere a prevalenței steatozei hepatice la donatorii vii, diferite centre medicale au tendințe de a modifica criteriile lor de selecție a donatorilor. Analiza influenței steatozei hepatice moderate asupra evoluției postoperatorii după hepatectomia reglată dreapta pentru donare de ficat și evaluarea siguranței și fezabilității acesteia prin compararea evoluției acestor donatori cu donatorii vii care nu prezentau steatoză, este unul din obiectivele lucrării prezente.

6.1 Caracteristica generală a donatorilor vii de ficat în dependență de tipul hepatectomiei și perioada de efectuare a intervenției

Date demografice. Caracteristica demografică, relațiile cu recipientul și datele antropometrice ale donatorilor vii sunt prezentate în Tabelul 6.1. Vârsta medie a donatorilor a fost de 34.27 ± 8.62 ani (între 19 și 56 ani) (Figura 6.1.). Donatorii mai tineri de 50 ani au constituit 149/157 (94.9%) de cazuri și numai 8 (5.1%) dintre ei au avut vârsta mai mare de 50 ani. Vârsta medie în grupele din prima și a doua perioadă a fost 33.98 ± 8.28 (între 19-54 ani) vs 34.40 ± 8.80 (între 20-56 ani), respectiv ($p = 0.78$).

Tabelul 6.1. Caracteristica demografică, relația cu recipientul, datele antropometrice a donatorilor vii în dependența de perioada de evaluare.

	Total n=157	Grupa 2000-2009 n=48	Grupa 2010-2020 n=109	p
Caracteristica demografică				
Vârsta (ani), media ± DS	34.27±8.62	33.98±8.28	34.40±8.80	0.78
Genul , bărbați, n (%)	74(47.1%)	16(32)	58(51)	0.002
Mediu, urban, n (%)	88 (56.1%)	26(22)	62(47)	0.75
Relația cu recipientul				
Rudenie biologică, n (%)	122 (78.2%)	41	81	
Rudenie non biologica, n (%)	16 (10.3%)	3	13	
Fără rudenie, n (%)	17 (11.0%)	4	13	
Gradul de rudenie				
Părinte (mama, tata), n (%)	47(30.3%)	25	22	
Copil (fiica, fiul), n (%)	41 (26.5%)	6	35	
Frate/sora, n (%)	15 (9.7%)	1	14	
Verișor/nepot, n (%)	17 (11.0%)	6	11	
Unchi/mătușă, n (%)	2(1.2%)	2	0	
Soț/soție, n (%)	15 (9.7%)	4	11	
Prieten, n (%)	18 (11.6%)	4	14	
Datele antropometrice				
Masa ponderală (kg), media ± DS	70.89±11.48	66.33±11.06	72.93±11.12	0.001
Talia (m), media ± DS	1.70±0.09	1.68±0.09	1.72±0.09	0.009
IMC (kg/m ²), media ± DS	24.33 ± 3.28	23.55±3.26	24.66±3.24	0.047

Abreviere: DS, deviația standard; IMC, indicele masei corporale.

Rata bărbați : femei a fost de 1:1.12. În prima grupă de donatori, rata bărbați : femei a fost de 1:2, dar în a doua grupă 1:0,87, în acest fel au fost observate diferențe semnificative statistic privind distribuția pe gen - bărbați - 16 (33%) în I grupă și 58 (53,2%) – în a II grupă (p = 0.002).

Această diferență poate fi explicată prin creșterea numărului de hepatectomii drepte la care au fost implicați mai mulți bărbați. În dependență de mediu - 88/157 (56.1%) dintre donatori au fost din mediul

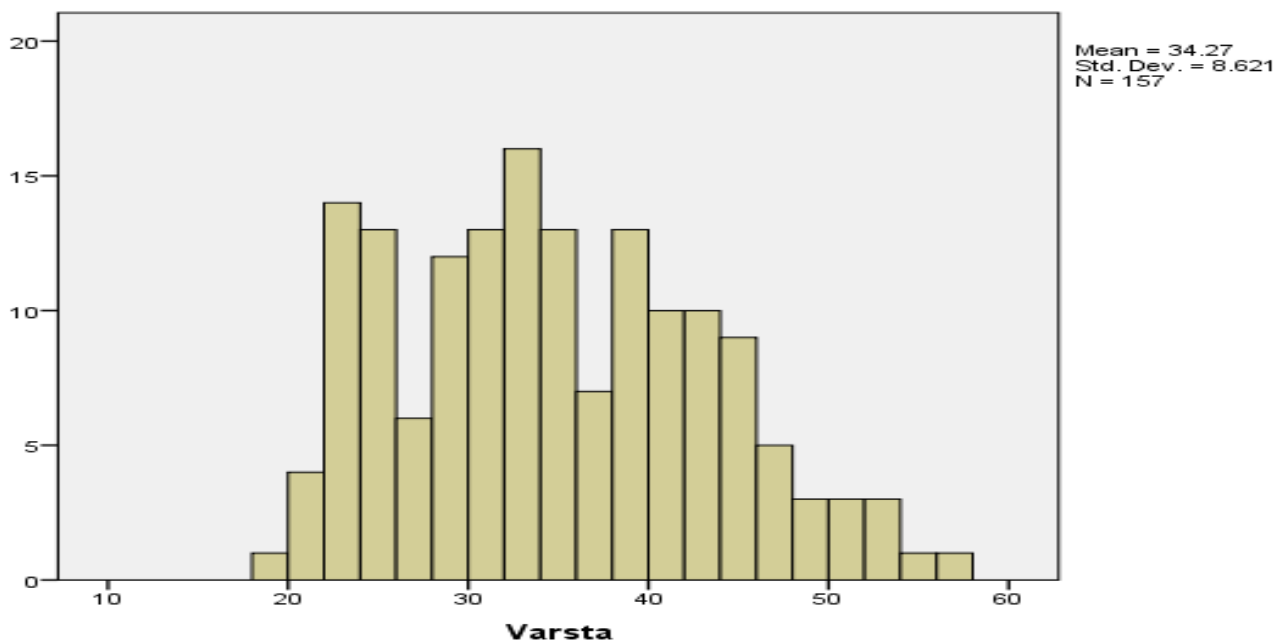


Figura 6.1. Distribuția donatorilor vii în dependență de vârstă la momentul donării ficatului

urban. Nu s-au observat diferențe între grupe în dependență de mediul de trai: din mediul urban au fost selectați 26 (54.2%) de donatori din grupul I și 62 (56.9%) - din grupul II ($p = 0.752$). Cea mai frecventă relație cu recipientul a fost de părinte (30.3%), copil (26.5%), frate (9.7%), rude de gradul II (nepot, verișor, unchi, mătușă) (12.2%), care a fost urmată de soți (9.7%). Șaptesprezece (11.6%) dintre donatori nu a erau rude cu recipientii. Relații de rudenie au avut 44 (91.7%) și 94 (86.2%) ($p = 0.43$) din donatorii grupului I și II respectiv, ce relevă absența diferențelor semnificative statistic privind acest aspect.

Datele antropometrice: media masei ponderale a fost de 70.89 ± 11.48 kg (49 - 102 kg), talia – 1.70 ± 0.09 m (1.50 - 1.92 m), IMC – de 24.33 ± 3.28 kg/m² (18 - 34 kg/m²). Diferențe semnificative statistic între grupele studiate au fost observate privind media masei ponderale la grupul I și a fost 66.33 ± 11.06 kg vs 72.93 ± 11.12 kg ($p = 0,001$), respectiv; talia – 1.68 ± 0.09 m vs 1.72 ± 0.09 m, respectiv ($p = 0.009$), IMC – 23.55 ± 3.26 kg/m² vs 24.66 ± 3.24 kg/m² , corespunzător ($p = 0.047$).

Pentru recipientii adulți s-au efectuat 112 intervenții din totalul de 157 de THDV și pentru recipientii cu vârsta mai mică de 18 ani - 45 de operații (Tabelul 6.2.). În perioada 2000 -2009 au fost efectuate 48 (30.6%) de hepatectomii pentru donarea de organ, în anii 2010-2020 – 109 intervenții (69.4%).

În prima perioadă, numărul donatorilor lobului stâng (LS) a fost egal cu a celor a lobului drept (LD), 26 vs 22, respectiv. În perioada a doua (2010 – 2020), au fost 90 de donatori a LD vs

Tabelul 6.2. Numărul cumulativ a transplantelor hepatice de la donatorii vii în perioada 2000-2020.

	Recipienți		
	Adulți	Copii	Total
Centrul de Transplant Hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România	100	45	145
Centrul de Transplant Hepatic, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova	12	0	12
Total	112	45	157

19 – a LS. După tipul grefei și a intervenției la donatori s-au efectuat 109 (69.4%) hepatectomii drepte (fără vena hepatică medie); la 3 (1.9%) hepatectomii drepte cu vena hepatică medie; 33(21.0%) segmentectomii laterale stângi; 6 (3.8%) hepatectomii stângi cu segmentul IV și 6 (3,8%) hepatectomii stângi cu lob caudat (Tabelul 6.3. și Figura 6.2.). În ultimii ani, a fost observată creșterea rapidă a numărului THDV pentru adulți (Figura 6.2), în urma creșterii utilizării grefelor lobului drept hepatic (Figura 6.3.).

Detalii intraoperatorii și postoperatorii. Masa medie a grefei a constituit $644.41 \pm 254.77g$ (între 180 și 1350g), durata medie a intervenției a fost de $285.52 \pm 86.14min$ (de la 140 până la 625 min), volumul hemoragiei intraoperatorii era în mediu de $659.24 \pm 497.87ml$ (de la 100 până la 3500 ml), rata de transfuzie cu sânge autolog de 8.3% și cu cel allolog – de 45.22%. Hemoragia intraoperatorie de 500 ml și mai puțin a fost înregistrată la 56.7% (89) de donatori, de la 501 ml până la 1000 ml - la 36.3% (57) de pacienți și mai mare de 1000 ml - la 7% (11). Hemoragia mai mare de 2000 ml a fost raportată la patru donatori (2.5%). Șaptezeci și unu (45.22%) - au primit transfuzii cu sânge alogen. Hemoragia reprezintă risc major de rezecție hepatică, hemoragia excesivă necesită transfuzii, care provoacă riscuri adiționale. Diminuarea hemoragiei intraoperatorii este un obiectiv de bază în timpul hepatectomiei pentru donare de ficat. Studiul prezent indică că hemoragia mai mica de 1000 ml a fost raportată la 93% de donatori, fiecare al doilea pacient a suportat transfuzia de sânge alogen.

Diferențe între grupele I și II, privind detaliile intraoperatorii și postoperatorii sunt expuse în Tabelul 6.3. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între acestea privind hemoragia intraoperatorie, rata transfuziilor cu sânge autolog și allolog, durata spitalizării postoperatorii și totale, rata complicațiilor. Diferențele au fost observate privind masa grefei, durata intervenției chirurgicale și durata spitalizării în UTI ($p < 0.05$ pentru fie care). Masa medie a grefei, în perioada anilor 2000-2010, a fost de $510.02 \pm 274.46g$, după 2010 – de $703.6 \pm 222.29g$ ($p = 0.001$).

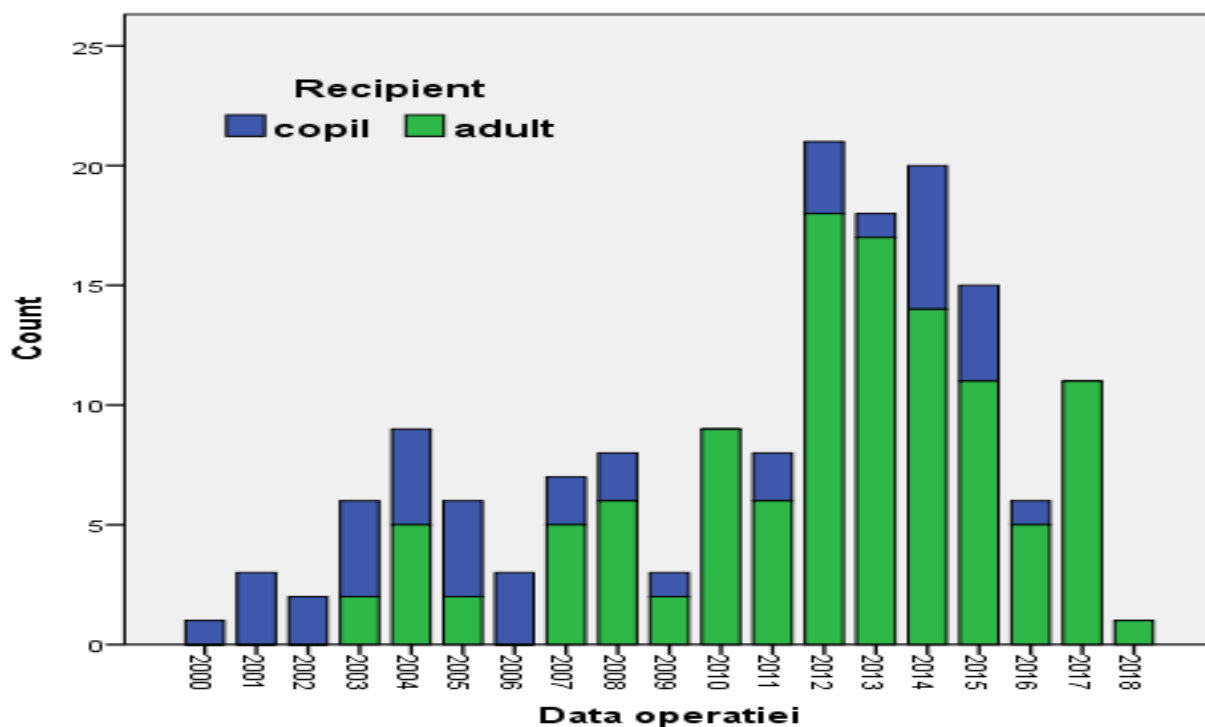


Figura 6.2. Distribuția recipientilor adulți și pediatrici a transplant hepatic de la donator viu în perioada evaluată

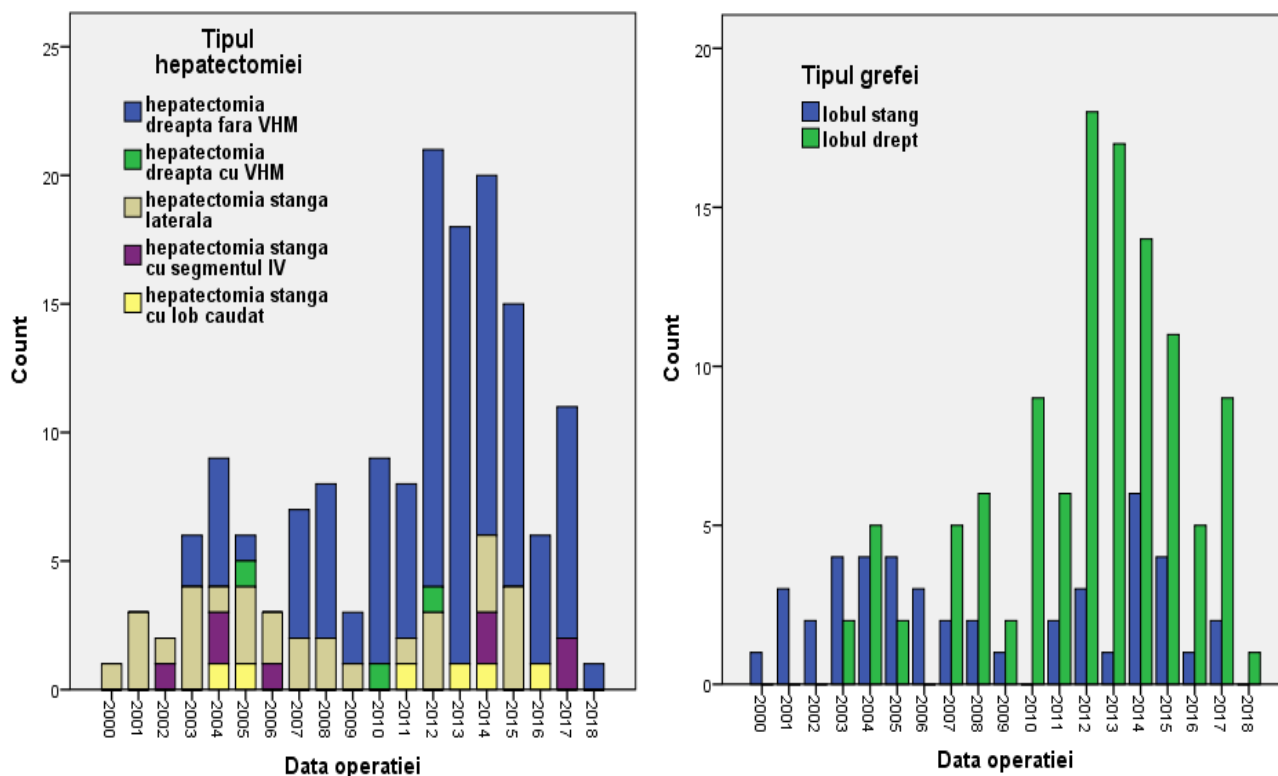


Figura 6.3. Distribuția tipului hepatectomiei și tipului grefelor obținute la pacienți incluși în studiu.

Abrevierea: VHM, vena hepatică medie

Tabelul 6.3. Datele intraoperatorii, evoluția postoperatorie, complicațiile.

	Total N=157	Grupa I N=48	Grupa II N=109	p
Tipul operației chirurgicale				
Hepatectomia dreapta (fără VHM)	109	21	88	
Hepatectomia dreapta (cu VHM)	3	1	2	
Hepatectomia stânga	14	6	8	
Hepatectomia stânga laterală	31	20	11	
Datele intraoperatorii				
Masa grefei (g), media ± DS	644.41±254.77	510.02±274.46	703.6±222.29	0.001
Durata intervenției (min), media ± DS, (min-max)	285.52±86.14	347.40±13.29	257.76±67.143	0.001
Hemoragia intra operatorie (ml), media ± DS	659.24±497.87	562.50±398.07	701.83±532.07	0.106
Rata transfuzia cu sângele autolog, n,(%)	13 (8.3%)	4	9	0.536
Rata transfuziilor alogene, n, (%)	71(45.22%)	20	51	0.295
Evoluția postoperatorie a donatorilor				
Durata spitalizării în TI (zile), media ± DS	14.5±8.21	16.85±9.56	13.46±7.35	0.018
Durata spitalizării în perioada postoperatorie (zile), media ± DS	20.22±12.04	20,68±10,74	20.02±12.62	0.755
Durata totală a spitalizării (zile), media ± DS	3.69±2.05	3.57±1.96	3.75±2.10	0.636
Complicații	70/152(46.1%)	21/48(43.75%)	49/109(44.95%)	0.9

Abrevierea: VHM, vena hepatică medie

Acest fenomen poate fi explicat prin creșterea numărului de grefe a lobului drept hepatic în perioada după 2010, masa cărui este semnificativ mai mare. Timpul de intervenție s-a scurtat de la 347.40±13.29 min în perioada până 2010 la 257.76±67.143 min după 2010. Durata spitalizării în UTI s-a scurtat de la 16.85±9.56 la 13.46±7.35 (p=0.018), chiar dacă rata de hepatectomii drepte a crescut în perioada după 2010 (hepatectomia dreapta reprezintă o intervenție mai dificilă din punct de vedere tehnic în comparație cu cea stânga; evoluția postoperatorie a donatorilor lobului drept este mai laborioasă în comparație a celor de lob stâng).

Modificări biologice în perioada imediat postoperatorie (Tabelul 6.4.). În perioada postoperatorie, toți donatorii au prezentat elevarea semnificativă tranzitorie a enzimelor hepatice și hiperbilirubinemiei (PO1). Normalizarea transaminazelor a avut loc în mediu în a 20-cea zi postoperatorie, în contrast cu nivelul INR și al bilirubinei serice ce a suportat o creștere minimală

Tabelul 6.4. Modificări biologice în perioada imediată postoperatorie

	Media ± DS, (min-max)
ALAT, PO1, (UI/L), media ± DS	229.09±143.92 (33-898)
PO3, (UI/L), media ± DS	188.41±170.58 (36-1200)
PO7, (UI/L), media ± DS	108.09±62.13 (17-450)
ALAT max, (UI/L), media ± DS	257.33±199.49 (21-1280)
ASAT max, (UI/L), media ± DS	192.76±159.81 (19-1128)
Durata normalizării ALAT (zile), media ± DS	19.53±9.22 (5-50)
Bilirubina PO1, (mg/dL), media ± DS	1.79±1.04 (0.2-9.3)
PO3, (mg/dL), media ± DS	1.52±0.96 (0.2-1.52)
PO7, (mg/dL), media ± DS	0.92±0.64 (0.1-5.56)
Bilirubina max, (mg/dL), media ± DS	1.91±1.18 (0.4-9.3)
Durata normalizării bilirubinei (zile), media ± DS	5.36±4.33 (1-32)
INR PO1, media ± DS	1.46±0.28 (0.98-2.85)
PO3, media ± DS	1.38±0.31 (0.97-2.5)
PO7, media ± DS	1.126±0.19 (0.4-2.03)
INR max, media ± DS	1.56±0.34 (0.7-2.85)
Durata normalizării INR (zile), media ± DS	4.71±2.42 (1 - 7)

Abrevierile: PO1, PO3, PO7 ziua postoperatorie 1,3,7; ALAT alaninaminotransferaza; ASAT - aspartataminotransferaza, INR –International Normalised Ratio; max, valoarea maximală.

imediat postoperator și s-a normalizat în mediu în a 5 zi postoperatorie. Majoritatea donatorilor aveau disfuncții hepatice pe termen scurt și anormalități ale indicilor biologici.

Deși rezultatele testelor de laborator pot ghida chirurgia și permit identificarea complicațiilor precoce, unele pot duce la dereglări fizice, mentale și psihosociale care afectează calitatea vieții și starea psihologică a donatorilor vii după transplant. Prin urmare, este important să se evalueze cu precizie complicațiile chirurgicale, disfuncția hepatică și calitatea vieții donatorilor vii după operație. Incidența complicațiilor rămâne înaltă (46%), dar cele care le pot avea donatorii lobului drept hepatic sunt mai severe. Mortalitatea spitalicească și în toată perioada de urmărire, în mediu de 80 luni, a fost nulă.

Rezultatele în perioada postoperatorie imediată. Durata medie de spitalizare postoperatorie a fost de 20.22±12.04 de zile (între 5 și 56 zile); durata de spitalizare mai mică de 14 zile a fost la 63.9% (99/155) de donatori; de la 15 la 21 zile – 21.3% (33/155) de donatori, mai mult de 21 zile – la 14.2% (22/155) de donatori (doi donatori nu au avut date privind durata spitalizării).

Complicații postoperatorii. Toți donatorii evaluați au supraviețuit la finele perioadei de urmărire, care în mediu a fost de 80.7±52.8 luni (de la 1 la 209 luni). În total au fost raportate 199 complicații la 75/157 (47.8%) de pacienți, ce a constituit o rată (numărul complicațiilor împărțită la numărul pacienților) de 1.27 (199/157) (Tabelul 6.5.). Rata complicațiilor a fost mai mare la donatori de grefă a lobului drept 1.30 (146/112) decât la donatorii lobului stâng 1.17 (53/45) și aceste dificultăți erau mai serioase (scurgerea de bilă cu formarea fistulei biliare la 8 donatori, hemoperitoneu la 2 donatori, sindromul “small for size” la un donator) (Figura 6.4.). Treizeci și

Tabelul 6.5. Complicații postoperatorii la donatorii vii.

Complicații	Total N=157	LD N=112	LS N=45	p
Ascita, n(%)	46 (29.3)	34(30.4)	12(26.7)	0.65
Pleurezia, n(%)	32 (20.4)	21(18.8)	11(24.4)	0.42
Febra, n(%)	30(19.1)	20(17.9)	10(22.2)	0.53
Colecții de lichid intra abdominale, n(%)	29 (18.5)	24(21.4)	5(11.1)	0.13
Pneumonia, n(%)	16 (10.2)	9(8)	7(15.6)	0.72
Pancreatita acută, n(%)	12(7.6)	11(9.8)	1(2.2)	0.11
Fistula biliară, n(%)	10 (6.4)	9(8)	1(2.2)	0.18
Abces subfrenic/ pe tranșa hepatică, n(%)	9(5.7)	6(5.4)	3(6.7)	0.75
Anemia feriprivă posthemoragică	3 (1.9)	2(1.8)	1(2.2)	0.86
Tulburări de perfuzie a lobului caudat, n(%)	3 (1.9)	1(0.9)	2(4.4)	0.14
Ulcer peptic, n(%)	2(1.3)	2(1.8)	0(0)	0.46
Hemoperitoneu, n(%)	2 (1.3)	2(1.8)	0(0)	0.37
Supurarea plăgii, n(%)	2 (1.3)	2(1.8)	0(0)	0.37
Sindrom subocluziv, n(%)	1 (0.6)	1(0.9)	0(0)	0.53
Hepatita acută virală C, n(%)	1 (0.6)	1(0.9)	0(0)	0.53
Sindromul "small for size", n(%)	1 (0.6)	1(0.9)	0(0)	0.53
Total complicații	199	146	53	
Total pacienți cu complicații, n(%)	75(48.7)	55(49.1)	20(44.4)	
Rata complicațiilor (Total Complicații/Total pacienți)	1.27	1.30	1.17	

Abrevierile: LD, donatorii lobului drept; LS, donatorii lobului stâng; LL, donatorii sectorului lateral a lobului stâng (sectorul II,III)

doi de donatori au dezvoltat până la 2 complicații (17 - o complicație și 15 – două complicații). La donatori vii din seria studiată nu a fost înregistrat niciun deces.

În concluzie, vârsta medie a donatorilor vii de ficat a fost de 34.27±8.62 ani (între 19 și 56 ani). În perioada de urmărire 2010-2020, rata bărbaților a fost mai mare din cauza creșterii numărului de donări a lobului drept hepatic, care au constituit 71% din toți donatorii evaluați. Chiar pe fundalul de creștere a numărului de hepatectomii drepte s-a evidențiat scurtarea timpului de intervenție caracteristică pentru perioada 2010-2020. Rata complicațiilor a fost mai mare la donatorii lobului drept (1.3 vs 1.17 – LD vs LS respectiv).

6.2 Analiza influenței bolii ficatului gras non alcoolic asupra evoluției postoperatorie după hepatectomie reglată dreapta pentru donare de ficat

Dintre cei 157 de donatori vii investigați, la 112 (71.34%) s-a efectuat hepatectomie reglată dreapta. Mediana vârstei a DV de lob drept a fost de 34±9.3 ani (19-56 ani), proporțiile bărbaților – 52.7% (59/112), IMC – 24.46±3,8 kg/m² (17.5-34.0 kg/m²). Mediana volumului hepatic total la donatorii de lob drept a fost de 1433±304 cm³ (955-3030 cm³), iar rata VHR/VHT – de 34±5% (25-49%). După stratificarea donatorilor privind prezența steatozei, subplotul A – donatorii care nu

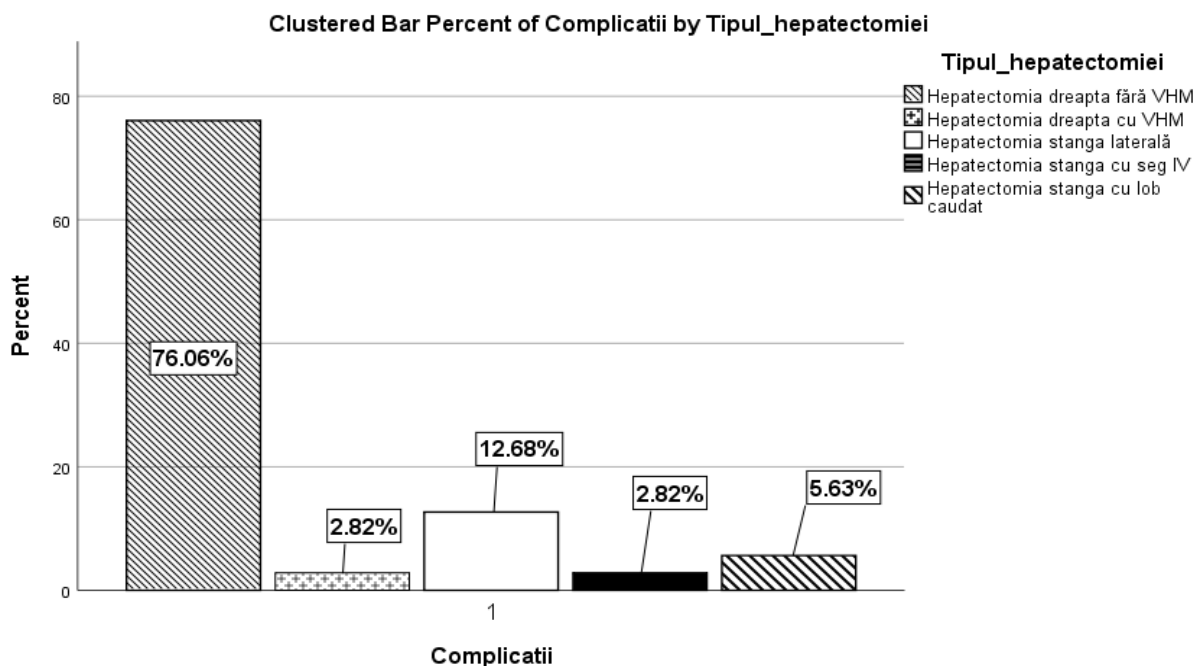


Figura 6.4. Distribuția complicațiilor în dependență de tipul hepatectomiei

prezentau steatoză au constituit 55.4% (62/112), subplotul B - cu steatoză 1-10% - 27.7% (31/112) și cei cu steatoză >10% (Sublot C) au fost 17% (19/112).

Caracteristicile de bază ale donatorilor vii de lob drept. În urma comparării caracteristicilor demografice și clinice între subploturile fără SH, SH minimă și moderată (Tabelul 6.6.), s-a observat că Sublotul A (fără SH) a cuprins o proporție semnificativ mai mare de donatori cu relații biologice cu primitorii, decât subplotul cu SH moderată (85.5% vs 52.6%, respectiv, $p=0.009$). Volumul hepatic total a fost, de asemenea, semnificativ mai mare în subplotul cu SH minimă, în comparație cu subplotul fără SH ($1510.0 \pm 270.7 \text{ m}^3$ vs $1374.5 \pm 253.6 \text{ m}^3$, respectiv, $p = 0.028$) (Figura 6.5.). Nu a fost găsită nici o diferență în ceea ce privește proporția bărbaților, mediana de vârstă, IMC și rata VHR/VHT în subploturile comparate

Compararea caracteristicilor intraoperatorii. Sublotul cu steatoză hepatică moderată a prezentat o medie semnificativ mai mare a volumului hemoragiei intraoperatorii decât subplotul fără steatoză hepatică ($800.4 \pm 392.3 \text{ ml}$ vs $500.0 \pm 367.7 \text{ ml}$, respectiv, $p=0.041$) (Figura 6.5.). Mediana duratei intervenției chirurgicale și greutatea grefei nu au fost semnificativ diferite între subploturile studiate (Tabel 6.7.).

Compararea rezultatelor postoperatorii de laborator ale donatorilor. În urma analizei datelor nu au fost observate diferențe semnificative statistic al valorilor maxime ale ASAT, ALAT, INR și bilirubinei totale serice. Parametrii de laborator (ALAT, bilirubina totală, INR) au arătat rezultate comparabile în zilele 1, 3 și 7 posthepatectomie. Durata normalizării ALAT și BT

Tabelul 6.6. Compararea caracteristicilor demografice și clinice a donatorilor de lob drept în dependență de gradul steatozei

	Donatori vii a lobului drept hepatic N=112			p
	Steatoza 0% N=62	Steatoza 1-10% N=31	Steatoza >10% N=19	
Variabile preoperatorii				
Vârsta (ani), mediana ± DS (min-max)	32.5±9.2 (19-54)	34.0±9.1 (21-56)	38.0±9.8 (23-56)	0.312
Vârsta > 50 ani, n (%)	3(3.3)	1(2.3)	2(8.7)	0.400
Vârsta < 35 ani, n (%)	40(64.2)	17(54.8)	8(42.1)	0.204
Gen, bărbați, n (%)	41 (45.6)	22 (50)	11(47.8)	0.887
Relația biologică cu recipient, n, (%)	53(85.5)	19 (61.3)	10(52.6)	0.009
Talia (m), mediana ± DS	1.72±0.01	1.72±0.11	1.71±0.08	0.089
Masa ponderală (kg), mediana ± DS	70.5±10.0	73.7±12.3	75.5± 11.7	0.379
IMC (kg/m ²), mediana ± DS	23.9±2.8	24.8±3.8	25.6± 3.6	0.101
Suprafața corpului (m ²), mediana ± DS	1.8±1.2	1.9±1.9	1.9±1.7	0.299
VHT (m ³), mediana ± DS	1374.5±253.6	1510.0±270.7	1493.0±436.3	0.028
Rata VHR/VHT (%)	35.28±4.42	32.93±4.50	34.55±5	0.09

Abrevierile: DS, deviația standard; IMC, indicele masei corporale; VHT, volumul hepatic total; VHR, volumul hepatic rezidual.

serice după hepatectomie nu a fost influențată de prezența steatozei hepatice (fără diferențe semnificative statistic între grupe ALAT (p=0.685) și BT serică (p=0.060) (Tabelul 6.8.).

Morbiditatea postoperatorie a donatorilor vii de ficat. O sută doisprezece de donatori vii ai lobului drept hepatic au suferit, în total, 146 complicații, care nu aveau SH (67.7% vs 40.3%; p=0.043) (Figura 6.6.). Rata complicațiilor la donatorii de greafă a lobului drept a fost de 1.30

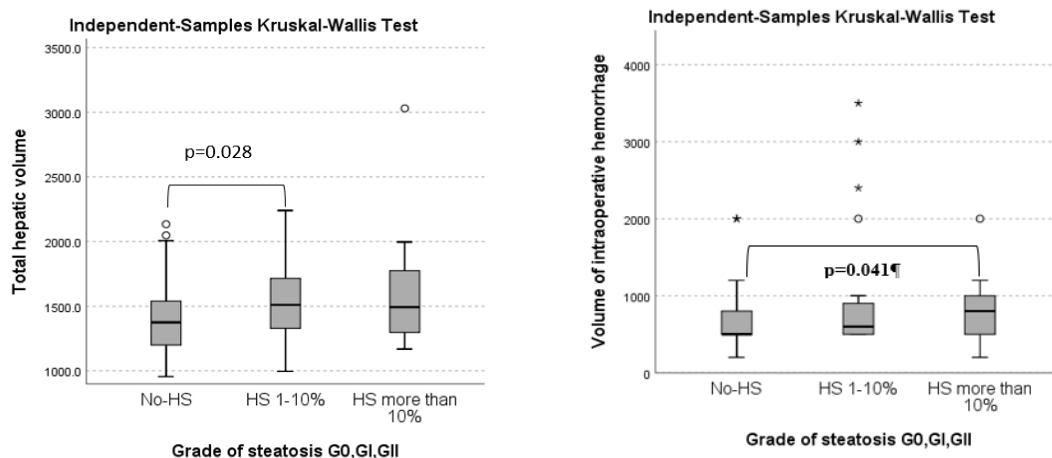


Figura 6.5. Compararea medianilor VHT și volumului hemoragiei intraoperatorii la donatorii vii de lob drept hepatic în dependență de gradul steatozei (absentă, minimală, moderată)

Tabelul 6.7. Compararea caracteristicilor intraoperatorii a hepatectomiei drepte între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă

	Donatorii de lob drept a ficatului n=112			Valoarea p
	Steatoza 0% n=62	Steatosis 1-10% n=31	Steatosis >10% n=19	
Variabile intraoperatorii				
Durata intervenției chirurgicale (min, mediana ± DS)	260.0±87.2	275.0±76.1	290±60.8	0.947
Volumul hemoragiei intraoperatorii (ml, mediana ± DS)	500.0±367.7	600.0±754.9	800.0± 392.3	0.041
Masa grefei (g, mediana ± DS)	747.5±172.1	800.0±137.2	790.0±142.7	0.111

Nota: Cu Bolt sunt specificate variabile cu diferențe semnificative statistic

(146/112), cei din grupul cu steatoza hepatică minimă și moderată au demonstrat rata de complicații de 1.7 (SH minimală 51/31=1.7 și SH moderată – 33/19=1.7), precum donatorii din grupul fără SH au prezentat rata de 1.0 (SH0 62/62=1.0). Cele mai frecvente două complicații majore sunt scurgerea bilei (n = 9) și abcesul subfrenic (n = 6). În timpul comparării diferitelor tipuri de complicații minime la donatorii din grupul 0, I și II a fost observată diferența semnificativă statistic privind anemia feriprivă. La donatori cu steatoză moderată, 10.5% au prezentat această complicație , în timp ce nici unul din donatori din alte grupe nu a dezvoltat anemia feriprivă posthemoragică (p = 0.007). În grupul cu SH minimală a fost observată o durată mai lungă de spitalizare în UTI, în perioada postoperatorie, decât în grupul fără SH (4.16±1.8 zile vs 3.19±1.4 zile; p=0.024). Nu au fost observate diferențe semnificative ce țin de durata totală de spitalizare în perioada postoperatorie a donatorilor vii din diferite grupe comparate (p = 0.720). (Tabelul 6.9.) Niciunul din donatorii vii incluși în studiu nu a dezvoltat insuficiență hepatică posthepatectomie. În primele trei luni după intervenția chirurgicală, toți cei 112 donatori vii nu au necesitat reinternarea în spital.

Riscul operator pentru donatorul viu este asociat cu mai mulți factori, cum ar fi vârsta la momentul intervenției, tipul de hepatectomie, volumul hepatic restant, gradul steatozei hepatice, profesionalismul chirurgului și experiența centrului. Printre acești factori, volumul hepatic remnant, vârsta donatorului viu și steatoza hepatică sunt considerați determinanți majori. În cazul donării lobului drept, donatorul este, de asemenea, expus riscului de insuficiență hepatică post hepatectomie, deoarece hepatectomia dreapta duce la o pierdere de jumătate și până la două treimi din masa hepatică funcțională normal. În prezența steatozei, hipertrofia lobului controlateral poate fi în continuare compromisă și întârziată, provocând astfel îngrijorări cu privire la siguranța donatorului. Îmbătrânirea și steatoza hepatică, ambele probleme comune în societatea contemporană, au un impact negativ asupra regenerării ficatului [256]. Steatoza hepatică este cea

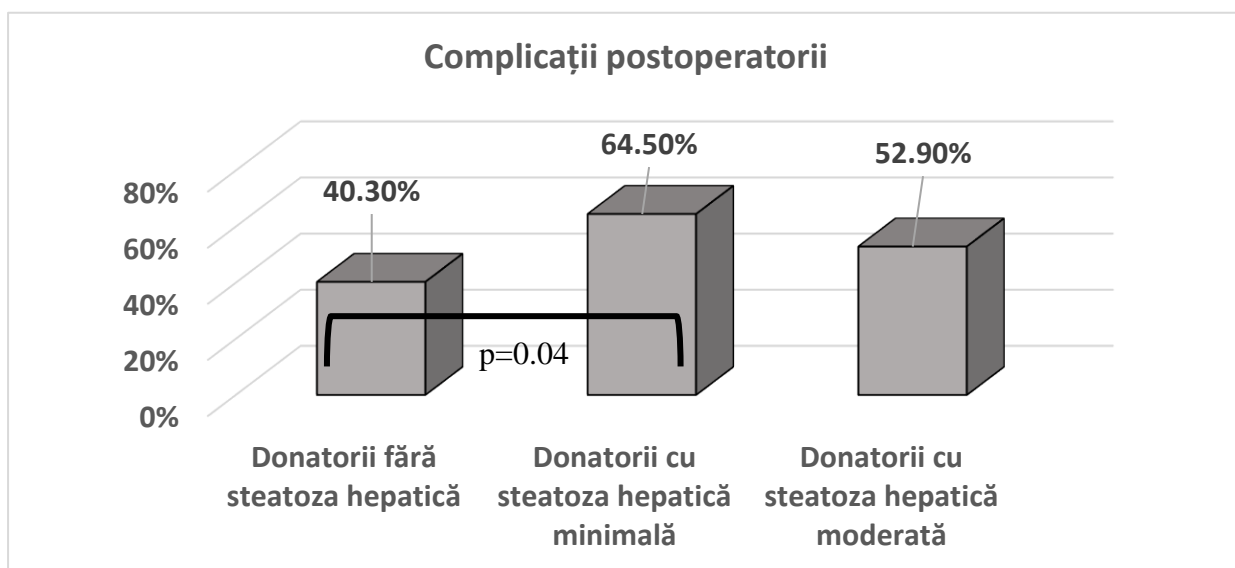


Figura 6.6. Compararea ratei de complicații postoperatorii după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă

mai frecventă cauză medicală a respingerii donatorului, nu doar din cauza preocupărilor cu privire la siguranța donatorului, ci și din cauza rezultatelor nesatisfăcătoare la primitori. În ceea ce privește rezultatele primitorului, volumul estimat al grefei (VG) a fost corectat, presupunând că fiecare procent din modificarea grasă macroveziculară sau macroveziculară a scăzut volumul funcțional al grefei cu 1% [257]. Prin urmare, principala preocupare legată de steatoza hepatică în transplantul hepatic de la donator viu este siguranța donatorului. Impactul SH asupra riscului operator după hepatectomie majoră rămâne controversat. Pacienții cu steatoză hepatică, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale hepatice, suferă mai multe complicații, cum ar fi hemoragia și infecția postoperatorie, dar nu specifice ficatului (scurgerea biliară și insuficiența hepatică posthepatectomie) [258]. Grupul nostru de donatori vii a avut un rezultat similar – volum mai mare de hemoragie intraoperatorie la DV cu SH moderată, dar fără diferențe în agravarea specifică ficatului (ex. scurgeri biliare). În schimb, SH < 30% nici nu a mărit complicațiile postoperatorii și ratele de mortalitate și nu a afectat regenerarea pe termen lung la DV [259].

Studiul nostru s-a bazat pe o cohortă de donatori vii de lob drept hepatic, la care gradul de steatoză a fost dovedit prin biopsie. Studiul a analizat efectul steatozei hepatice asupra evoluției donatorilor. Pentru a cuantifica gradul de steatoză a fost utilizat protocolului intraoperator de biopsie. Grefele cu steatoză ușoară până la moderată sunt acceptabile în transplant hepatic de la donator viu.

Intervenția chirurgicală este întotdeauna efectuată de o echipă dedicată de chirurghi cu experiență atât în TH, cât și în oncologia chirurgicală hepatopancreatobiliară. Analiza datelor din

Tabelul 6.8. Compararea datelor de laborator în perioada postoperatorie după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă

	Donatorii de lob drept a ficatului n=112			Valoarea p
	Steatoza 0% n=62	Steatosis 1-10% n=31	Steatosis >10% n=19	
Variabile postoperatorii				
Ziua 1 după hepatectomie dreapta				
ALAT, (IU/L, mediana ± DS)	215.95±115.68	234.71±163.34	256.27±151.49	0.505
Bilirubina totală, (mg/dL, mediana ± DS)	1.8±0.7	1.5±1.6	1.9±1.1	0.860
INR (mediana ± DS)	1.4±0.26	1.4±0.3	1.5±0.4	0.594
Ziua 3 după hepatectomie dreapta				
ALAT, (IU/L, mediana ± DS)	149.19±59.83	203.26±219.06	199.03±181.90	0.163
Bilirubina totală, (mg/dL, mediana ± DS)	1.4±0.9	1.3±0.7	1.9±1.0	0.313
INR (mediana ± DS)	1.3±0.4	1.4±0.3	1.4±0.3	0.849
Ziua 7 după hepatectomie dreapta				
ALAT, (IU/L, mediana ± DS)	102.29±30.22	119.93±82.90	108.67±39.18	0.406
Bilirubina totală, (mg/dL, mediana ± DS)	1.0±0.6	0.9±0.5	0.9±1.15	0.845
INR (mediana ± DS)	1.1±0.2	1.1±0.2	1.2±0.2	0.821
Valorile maxime posthepatectomie				
Peak ALAT (IU/L, mediana ± DS)	216.10±112.57	280.48±233.99	286.61±272.23	0.168
Peak ASAT (IU/L, mediana ± DS)	164.90±91.45	290.48±218.22	230.45±199.37	0.192
Peak bilirubina totală (mg/dL, mediana ± DS)	1.9±1.0	1.8±1.7	2.0±1.3	0.795
Peak INR (mediana ± DS)	1.6±0.8	1.6±0.3	1.5±0.4	0.996
Durata normalizării după hepatectomie (zile)				
ALAT, (zile, mediana ± DS)	19.45±8.86	21.07±10.59	19.16±7.88	0.685
Bilirubina totală, (zile, mediana ± DS)	3.0±3.9	7.0±6.2	7.0±3.8	0.060

ALAT, alaninaminotransferaza; ASAT, aspartataminotransferaza; INR, International Normalised Ratio; DS, deviația standard

studiul prezent au arătat că rezultatele hepatectomiei la donator viu al lobului drept cu SH moderată (10-30%) au fost comparabile cu cele la DV fără SH, cu un profil biochimic acceptabil. Dimensiunile relativ mari ale eșantionului și o perioadă de urmărire pe termen lung a permis obținerea rezultatelor comparabile și acceptabile în ceea ce privește siguranța donatorilor vii. Nu am găsit o întârziere în recuperarea transaminazelor în grupul SH moderat după THDV. De fapt, nivelul ASAT și INR în ziua a 7 postoperatorie au fost comparabile la donatorii cu SH moderată și cei cu SH minimală, de subliniat că valorile au fost normale în toate grupurile comparate. *Young-In Yoon și colaboratorii săi* [260] au concluzionat că, pe seama selecției atente a cazului, recuperarea funcțională a ficatului restant la DV nu a fost afectată de SH moderată. Donarea lobului drept de către DV cu SH moderată în THDV, poate fi efectuată în siguranță la pacienții strict selecționați cu volum suficient de ficat remnant la DV mai tineri. Donatorii vii din studiu aveau vârsta medie în jur de 35 de ani.

Majoritatea protocoalelor centrelor de transplant hepatic nu admit pentru evaluarea DV cu SH totală > 30% sau cu SH macroveziculară > 15%. În astfel de cazuri, DV sunt reevaluați după modificări ale dietei și scăderea în greutate. Într-o meta-analiză recentă, *Traktoo S. și colaboratorii săi* [261] au concluzionat că utilizarea intervențiilor adecvate de scădere în greutate pe termen

Tabelul 6.9. Compararea a morbidității postoperatorii după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat între donatorii vii de ficat cu steatoza hepatică minimală (1-10%), moderată (> 10%) și fără steatoza prezentă

	Donatorii de lob drept a ficatului n=112			Valoarea p
	Steatoza 0% n=62	Steatosis 1-10% n=31	Steatosis >10% n=19	
Morbiditatea donatorilor				
Pacienți cu complicații postoperatorii n, (%)	25(40.3)*	21(67.7)*	9(47.4)	0.043
Total complicații, n	62	51	33	
Rata complicațiilor (Total Complicații/ Total pacienți)	1.0	1.7	1.7	
Ascita n,(%)	17(27.4)	12(38.7)	8(26.3)	0.491
Pancreatita acută n, (%)	4(6.4)	4(12.9)	3(15.8)	0.388
Colecții intraabdominale n, (%)	7(11.3)	6(19.4)	2(10.5)	0.279
Pneumonia n, (%)	2(3.2)	4(12.9)	2(10.5)	0.159
Pleurezia n, (%)	3(4.8)	4(12.9)	5(26.3)	0.264
Ulcer peptic n,(%)	1(1.6)	0(0)	1(5.3)	0.390
Anemia feriprivă n,(%)	0(0)	0(0)	2(10.5)	0.007
Scurgeri de bilă n, (%)	5(8.1)	2(6.4)	2(10.5)	0.876
Hemoperitoneu	0(0)	2(6.5)	0(0)	0.070
Abces subfrenic n, (%)	4(6.4)	1(3.2)	1(5.3)	0.036
Sindrom subocluziv n, (%)	1(1.6)	0(0)	0(0)	0.666
Sindrom "small for size" n, (%)	0(0)	1(3.2)	0(0)	0.268
Hepatita acută virală tip C n, (%)	0(0)	1(3.2)	0(0)	0.268
Supurarea plăgii n, (%)	1(1.6)	1(3.2)	0(0)	0.697
Tulburări de perfuzie n, (%)	0(0)	0(0)	1(1.53)	0.088
Febra n, (%)	7(11.3)	8(25.8)	5(26.3)	0.130
Complicații majore (≥3 C-D)	9(14.5)	3(9.6)	3(15.8)	0.098
Durata spitalizării în UTI (zile), media ± DS	3.19±1.4	4.16±1.8	3.74±2.0	0.024
Durata de spitalizare în perioada postoperatorie (zile)	13.3±7.3	14.2±5.1	14.74± 11.3	0.720

Abrevierile: C–D, Clavien–Dindo clasificarea; DS, deviația standard; UTI, unitatea de terapie intensivă. Cu Bold sunt indicate variabile cu diferențe statistic semnificative

scurt la donatorii de ficat vii, este un instrument eficient în transformarea donatorilor marginali în donatori cu risc scăzut. Deși chirurgii transplantologi ar trebui să selecteze candidați donatori ideali, cum ar fi cei fără SH și cu volum suficient de ficat remnant pentru a maximiza siguranța DV, ocazional, este necesar să se ajusteze nivelul de acceptabilitate al acestor factori, într-un interval acceptabil, pentru a reduce mortalitatea pe lista de așteptare la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal. Putem întâlni candidați pentru donare cu SH moderată diagnosticată prin biopsia hepatică preoperatorie care nu pot fi supuși scăderii ponderale din motive precum TH de urgență la primitor din cauza scorurilor MELD ridicate împreună cu deteriorarea hipertensiunii portale sau a carcinomului hepatocelular avansat progresiv.

Astfel, odată cu creșterea experienței, am început să acceptăm mai mulți donatori cu steatoză de 10-20% pentru donarea lobului drept. Lipsește consensul cu privire la limita superioară a steatozei macroveziculare a grefei în cadrul THDV. Desigur, acest lucru este dificil deoarece mai mulți factori, inclusiv "graft to recipient weight ratio", volumul hepatic rezidual, fluxul venos

hepatic și statutul primitivului, joacă un rol nu doar în selecția donatorului, ci și în evoluția donatorului și al recipientului. În plus, *Kim JD. și colaboratorii săi* [262] a atestat că hepatectomia dreaptă a donatorului viu cu criterii extinse (1. donator cu vârsta > 40 de ani, cu volum hepatic remnant < 35%; 2. donator cu vârsta ≤ 40 ani, cu volum hepatic remanent < 29% și steatoza hepatică minimă (<15%); 3. donator cu vârsta ≤ 40 ani cu hepatosteatoză ușoară (15%-30%) și volumul hepatic remnant de 35%) ar putea fi efectuată pentru a extinde pool-urile de donatori fără efecte adverse asupra siguranței donatorului. Într-adevăr, cei mai mulți chirurghi au întâlnit cazuri care implică recipientii, ce necesită TH urgent și nu există timp de așteptare pentru scăderea ponderală a DV sau căutarea altora. În astfel de cazuri, putem lua în considerare THDV imediat de la adulți la adulți (THDVA), utilizând lobul drept fără reducerea greutateii DV pentru modificarea SH, dacă DV este tânăr (≤ 40 ani) și are un volum hepatic remnant suficient. *Bhangui P. și alții* [259] concluzionează că potențialii donatori cu 10-20% steatoză, pot fi incluși cu siguranță în grupul de donatori vii, pentru a satisface cererea tot mai mare de organe pentru transplant. Este esențial să se ia în considerare gradul de steatoză atunci când se determină „graft to recipient weight ratio” adecvată pentru primitiv și viitorul ficat restant pentru donator.

Rata complicațiilor după hepatectomia dreapta pentru donare de ficat variază foarte mult în studiile de specialitate. Rapoartele au arătat rate de complicații între 9 și 40%. Prin urmare, experiența noastră (rata complicațiilor - 23%) este comparabilă cu alte centre de transplant hepatic. În cohorta studiată mortalitatea era 0%. Donatorii evaluați nu au manifestat vreo sechelă majoră pe termen lung. Majoritatea seriilor raportate anterior de donații vii la fel nu au indicat niciun deces [263-265].

Studiul a avut și anumite limitări din cauza designului observațional hibrid (perioada retrospectivă - 2000-2014 și prospectivă - 2015-2020) și cu riscuri inerente de factori de confuzie (favorizarea rezultatelor bune la donatorii cu steatoză hepatică) și părtinire. Cu toate acestea, deoarece siguranța DV în THDV este necondiționată, rezultatele acestui studiu sunt semnificative prin faptul că sugerează siguranța donării de lob drept la DV cu SH moderată atent selectați. Mai mult, acest studiu a sugerat indicațiile pentru donarea lobului drept cu SH moderată, iar acest lucru va permite extinderea fondului de donatori pentru THDV.

În concluzie, SH moderată nu afectează important siguranța donatorilor vii de ficat. Prin urmare, acest fapt are potențialul de a extinde fondul de donatori și, în consecință, de a reduce numărul de eliminări din lista de așteptare. Evaluarea cuprinzătoare a donatorului, experiența echipei, tehnica chirurgicală și urmărirea postoperatorie atentă ar trebui să fie la baza rezultatelor bune, precum pentru donator, așa și pentru recipient.

Ficatul gras este cea mai frecventă afecțiune hepatică difuză, care exclude posibilitatea ca un pacient aparent sănătos să fie donator. Deși siguranța donatorilor ar trebui să prevaleze, există controverse considerabile, în raport cu extinderea criteriilor de donare. În special, nu a fost bine elucidat dacă ficatul gras afectează siguranța donatorului, în timp ce grefele de ficat steatotic au fost bine analizate și încă au loc dispute cu privire la influența asupra recipientului. Cu toate acestea, lipsa critică de donatori de organe, în special, în țări precum Japonia, unde donatorii cadaverici aproape niciodată nu sunt disponibili, determină necesitatea de a folosi aceste grefe. *Song G. și alții* consideră că folosirea grefelor cu steatoză moderată este justificată pentru transplantul de ficat de la un donator viu, chiar dacă leziunile cauzate de ischemia de reperfuzie sunt mai severe la aceste grefe. Supraviețuirea grefei, în cazul steatozei de la ușoară până la moderată, este comparabilă cu cea de la grea non-steatozică [174]. Steatoza macroveziculară ușoară nu afectează regenerarea ficatului după hepatectomie dreapta. Ficatul steatotic are toleranță redusă la ischemie datorită depozitelor de ATP mai scăzute și prezintă un risc înalt de leziuni de reperfuzie mediate, de un răspuns inflamator complex. Spre deosebire de steatoza macroveziculară, steatoza microveziculară nu are efecte dăunătoare asupra supraviețuirii grefei și nu predispune la ischemie hepatică din cadrul leziunii de reperfuzie [175].

Complicațiile biliare sunt considerate, în continuare, „călcâiul lui Ahile” în transplantul de ficat. Grea steatozică cu mai mult de 25% de infiltrare macroveziculară este un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor biliare [176]. Ficatul steatotic se găsește în stare de hipoxie cronică din cauza obstrucției mecanice a fluxului sangvin sinusoidal și multitudinii de disfuncții intracelulare ale diferitelor organite. Acest ficat prezintă o toleranță scăzută la stresul oxidativ, ce provoacă creșterea severității leziunilor ischemice/de reperfuzie. Steatoza hepatică are un efect negativ mult mai mic privind leziunile de reperfuzie în cazul THDV, decât la grea de donator în moarte cerebrală, în primul rând, pentru că grea din THDV nu este supusă prezervării reci îndelungate.

Biopsia hepatică este un standard de aur, dar este o metodă invazivă, asociată cu durere, potențiale complicații și erori. Unele centre efectuează biopsia hepatică de rutină pentru toți donatorii potențiali, în timp ce alte centre efectuează doar biopsie hepatică la donatori selectați cu risc crescut (vârstă înaintată, comorbidități, teste anormale ale funcției hepatice). Ultrasonografia este o tehnică imagistică, accesibilă pe scară largă, pentru detectarea steatozei hepatice și permite aprecierea cu precizie a steatozei hepatice moderate – severe. Cu toate acestea, metodele imagistice nu permit evaluarea calitativă a steatozei și nu fac distincție între steatoza microveziculară și macroveziculară. Rezonanța magnetică (RM), cu aplicarea metodei de cuantificare a steatozei, arată corelații excelente cu gradarea histologică a steatozei. Până în prezent, biopsia hepatică este

o metodă de referință pentru aprecierea steatozei. În cazul când IMC și nivelul trigliceridelor sunt ridicate, un număr considerabil de donatori, cu examen ultrasonografic negativ și nivel normal al aminotransferazelor, pot avea un grad moderat sau mai important de steatoză totală. La acești donatori, se recomandă efectuarea biopsiei hepatice preoperatorie pentru evaluarea steatozei.

Dacă grefele hepatice cu steatoză <30% pot fi utilizate în siguranță pentru TH, ficatul cu steatoză > 60% este, de obicei, abandonat din cauza probabilității mari de non funcționare primară (NFP). Utilizarea grefelor cu steatoză de 30-60% este controversată, deoarece există discrepanțe mari între ratele NFP raportate și supraviețuirea grefei pe 12 luni, steatoza macroveziculară de 20-30% în asociere cu ischemia rece prelungită > 11 ore a fost un predictor independent pentru pierderea grefei [177]. Au fost dezvoltate mai multe strategii pentru a optimiza rezultatele în cazul utilizării grefelor cu steatoză hepatică: reducerea timpului de ischemie, condiționarea ischemică și farmacologică a grefelor hepatice pentru îmbunătățirea microcirculației și a funcției mitocondriale și utilizarea sistemelor automate de perfuzie hepatică.

6.3 Concluziile capitolului șase

1. Vârsta medie a donatorilor vii incluși în studiu a fost în jur de 35 ani, 95% au avut vârsta mai tânără de 50 ani. În perioada de urmărire 2010-2020 rata de bărbați este mai mare din cauza creșterii numărului de donări a lobului drept hepatic, care au constituit 71% din toți donatorii evaluați. Chiar pe fondal de creșterea numărului de hepatectomii drepte s-a evidențiat scurtarea timpului de intervenție caracteristică pentru perioada 2010-2020. Rata complicațiilor a fost mai mare la donatorii lobului drept (1.3 vs 1.17 – LD vs LS respectiv).

2. În jur de patruzeci și cinci la sută din donatorii lobului drept din cohorta examinată au prezentat steatoza hepatică. Donatorii cu SH au avut volumul hepatic total mai mare decât cei fără SH ($1510.0 \pm 270.7 \text{ m}^3$ vs $1374.5 \pm 253.6 \text{ m}^3$, respectiv, $p = 0.028$). Cei cu SH moderată au înregistrat o medie mai mare a volumului de hemoragie intra operatorie în comparație cu cei fără SH ($800.4 \pm 392.3 \text{ ml}$ vs $500.0 \pm 367.7 \text{ ml}$, respectiv, $p=0.041$). Prezența SH nu a influențat evoluția postoperatorie (primele 7 zile) a datelor de laborator. Grupul cu SH moderată a dezvoltat mai multe complicații postoperatorii (67.7% vs 40.3%; $p=0.043$), cu rata de complicații de 1.7. Durata de spitalizare în UTI la acest grup era mai lungă de cât la donatorii fără SH (4.16 ± 1.8 zile vs 3.19 ± 1.4 zile; $p = 0.024$).

3. Steatoza hepatică moderată nu afectează important siguranța donatorilor vii de ficat. Prin urmare, acest fapt are potențialul de a extinde fondul de donatori și, în consecință, de a reduce numărul de eliminări din lista de așteptare. Evaluarea cuprinzătoare a donatorului, experiența echipei, tehnica chirurgicală și urmărirea postoperatorie atentă ar trebui să fie la baza rezultatelor bune, precum pentru donator, așa și pentru recipient.

7 MODELUL MULTIDISCIPLINAR AL ÎNGRIJIRII PACIENȚILOR CU BOALA FICATULUI GRAS

În managementul clinic al BFGNA există numeroase lacune. Datorită multiplelor comorbidități, pacienții cu BFGNA au nevoie să beneficieze de îngrijire multidisciplinară, cu toate acestea, conștientizarea bolii în rândul populației generale și a specialistului nu este cea mai adecvată [131]. Din nefericire, multe persoane ce suferă de BFGNA rămân nediagnosticate, deoarece mulți furnizori de asistență medicală primară și specialiști (mai ales cardiologi și endocrinologi) subestimează prevalența BFGNA la populație. La acest lucru contribuie faptul că pacienții cu SHNA pot avea aminotransferazele plasmatiche absolut normale. Populația generală precum și pacienții cu factori de risc metabolici prezintă un grad scăzut de conștientizare privind boala ficatului gras. Implementarea strategiilor de profilaxie precoce și optimizarea managementului este dorită, dar va eșua fără screeningul sistematic al subiecților asimptomatici cu risc înalt.

Stadializarea, gradarea și diagnosticul definitiv al SHNA se bazează pe biopsia hepatică - o procedură invazivă care nu se practică la nivel de asistență medicală primară. Lipsa simptomelor evidente, cuplată de absența posibilităților de efectuare a biopsiei, duce, de obicei, la o întârziere relevantă în stabilirea unui diagnostic, care explică de ce mulți pacienți sunt diagnosticați într-un stadiu avansat al bolii, asociat cu un prognostic mai puțin favorabil. Nu sunt aprobate tratamente farmacologice specifice pentru SHNA; cu toate acestea, există un număr mare de dovezi pentru eficacitatea tratamentelor non-farmacologice, care pot opri progresia bolii sau chiar provoca remisie în stadiile incipiente [132].

Din păcate, în ciuda cererii crescute impuse sistemelor de sănătate, s-a acordat puțină atenție proiectării și implementării unor modele eficiente și productive de îngrijire pentru pacienții cu BFGNA. În multe instituții de asistență medicală, nu există metodologie clară de identificare a pacienților și direcționarea acestora pentru îngrijiri corespunzătoare și, acolo unde căile există, ei adesea nu sunt standardizate conform celor mai bune practici. În plus, există puține informații despre serviciile care sunt furnizate pacienților în diferite stadii ale bolii și modul în care serviciile sunt coordonate și integrate în sistemele de asistență medicală. Drept urmare, consecințele BFGNA asupra sănătății variază foarte mult. Pentru a îmbunătăți îngrijirea persoanelor cu boala ficatului gras non alcoolic, este necesar să înțelegem mai bine cum să oferim în mod eficient și productiv îngrijiri centrate pe nevoile individuale ale fiecărui pacient.

În acest studiu, avem obiectivul privind elaborarea modelului de îngrijire a BFGNA pentru factorii de decizie, furnizorii de servicii de sănătate și alte părți interesate care doresc să

îmbunătățească gestionarea acestei afecțiuni în anii următori. Modelul de îngrijire (MoI) este un cadru specific contextului care subliniază modul în care pacienții sunt gestionați de-a lungul cascadei de îngrijire [133]. Stabilirea MoI multidisciplinar adaptat poziției fiecărui pacient pe spectrul bolii ar trebui să fie o prioritate pentru factorii de decizie și pentru furnizorii de servicii de sănătate. Modelul cuprinzător de îngrijire a BFGNA permite a răspunde la cel puțin patru întrebări cheie: 1) Ce servicii sunt oferite? 2) Unde sunt prestate serviciile? 3) Cine furnizează serviciile? 4) Cum sunt coordonate și integrate serviciile în sistemul de sănătate? [134] (Figura 7.1.).

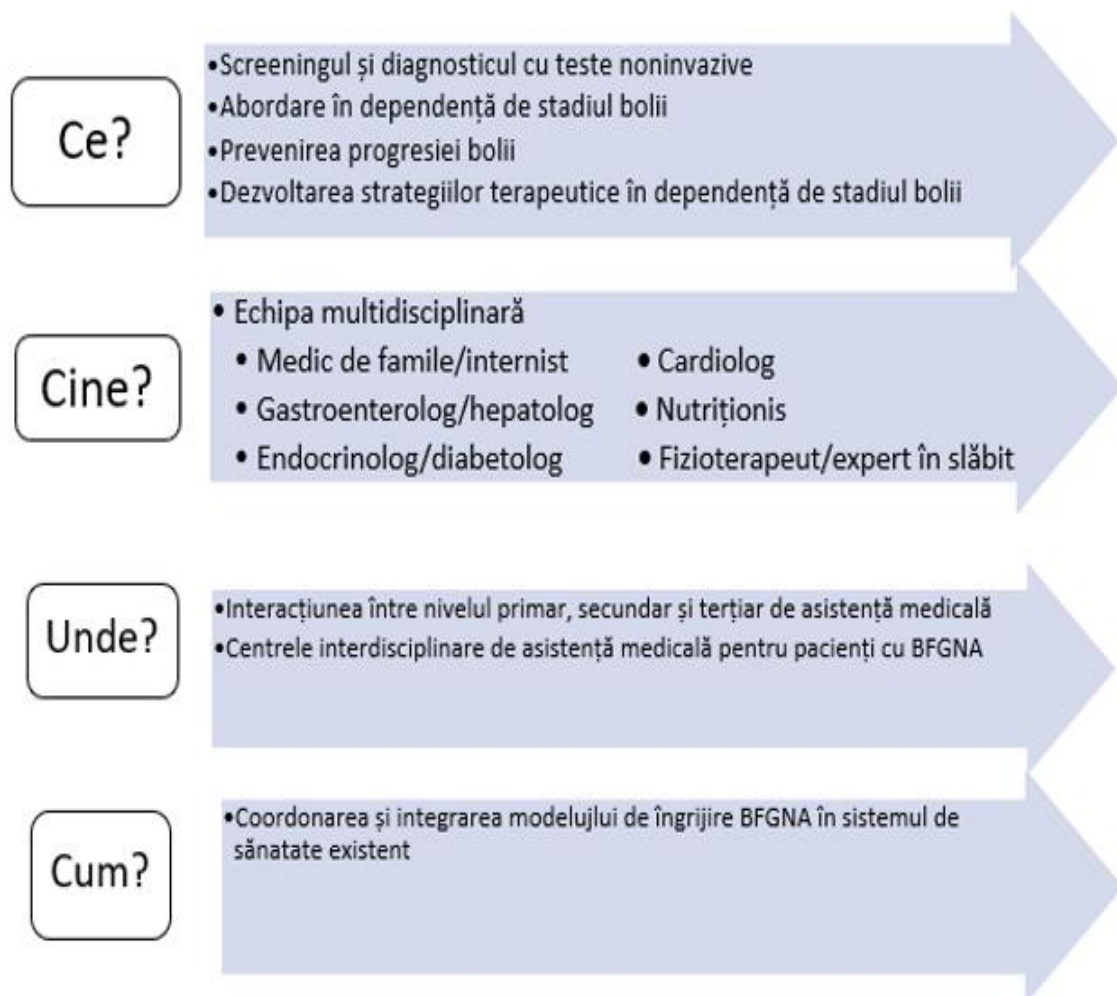


Figura 7.1. Principii de creare modelul de îngrijire multidisciplinară a bolii ficatului gras

7.1 Principii de creare a modelului multidisciplinar de îngrijire a bolii ficatului gras

Ce servicii necesită pacienții cu BFGNA? Stabilirea direcțiilor de îngrijire adaptate nevoilor pacientului. Intensitatea îngrijirii necesare unui pacient cu BFGNA depinde de stadiul bolii. Se estimează, că 5% din pacienții cu BFGNA prezintă fibroza hepatică avansată [135], acest grup având cea mai mare mortalitate totală și cea legată de patologia hepatică. Acești pacienți, inclusiv cei cu varice esofagiene și carcinom hepatocelular, necesită să fie îngrijiți de experți, implicând hepatologi și gastroenterologi, în timp ce pacienții cu grade mai mici de fibroza pot fi adesea gestionați de asistența medicală primară. Obezitatea, DZT2 și PCV sunt frecvente la pacienți cu BFGNA și, ca atare, direcțiile de îngrijire a pacienților trebuie să țină seama de prezența multiplelor condiții comorbide și să faciliteze furnizarea unui pachet cuprinzător de îngrijiri, bazat pe nevoi individuale a fiecărui pacient.

Direcția de îngrijire este definită de către European Pathways Association ca „o intervenție complexă pentru luarea mutuală a deciziilor și organizarea proceselor de îngrijire pentru un grup bine definit de pacienți în timpul unei perioade bine determinate” [136]. Pentru BFGNA, primul pas pe o astfel de cale, este stratificarea riscului pacienților, permițând determinarea stadiului bolii și nivelului și intensității de îngrijire necesară. Această stratificare nu numai că asigură acești pacienți cu servicii privind anumiți specialiști, dar și, la fel, duc la evitarea utilizării resurselor prin trimeri inutile.

Analiza literaturii a permis identificarea mai multor modele de îngrijire a pacienților cu BFGNA, unele din ele asigurând identificarea și stratificarea pacienților cu patologia hepatică (incluzând BFGNA) cu criteriile clare de referire a pacienților pentru nivelele mai superioare de asistență medicală [137], altele se bazau pe aplicarea testelor neinvazive (TNI) de evaluare a fibrozei hepatice persoanelor cu teste hepatice patologice la nivelul asistenței primare cu referirea ulterioară celor cu fibroza avansată la hepatolog [138]. Centrele care dispuneau de medici specialiști, implementau în practica de rutină modelele de îngrijire în comun - hepatologi, radiologi și medici de familie [139]. Implementarea sistemelor automatizate algoritmice numite „testul funcției hepatice inteligent” a avut ca scop optimizarea evaluării testelor hepatice patologice într-o manieră cost-eficientă prin facilitarea deciziilor privind gestionarea acestor pacienți [140]. Exemplele existente a modelelor de îngrijire subliniază necesitatea colaborării interdisciplinare și între nivelele de asistență medicală.

Elaborarea recomandărilor privind screeningul și testarea cu teste neinvazive. Diagnosticarea BFGNA rămâne o provocare de durată, cu diagnostice adesea incidentale în urma identificării unor enzime hepatice anormale sau steatozei în timpul examenului imagistic. O lipsă

de consens asupra necesității screeningului pentru BFGNA la pacienții cu risc ridicat complică și mai mult această problemă, ghidurile naționale având diferite atitudini privind acest moment. Ghidul comun dezvoltat de EASL, EASD și EASO recomandă screeningul pentru boala ficatului gras la persoanele cu obezitate, SMet și, în special, DZT2 [4]. Ghidul Asociației Asia-Pacific pentru Studiul Ficatului [141], Grupul de lucru Asia-Pacific privind BFGNA [142] și Asociația Latino-Americană pentru Studiul Ficatului [143] remarcă faptul că screeningul ar trebui luat în considerare la populațiile cu risc ridicat, inclusiv cele cu DZT2 și obezitate. Asociația Americană de Diabet a recomandat screeningul pentru SHNA și fibroza avansată la pacienții cu valori crescute ale testelor funcționale hepatice sau steatoza hepatică evidențiată la ecografie [144]. În schimb, AASLD nu recomandă screeningul sistematic la cei din grupuri cu risc înalt – și anume persoane cu diabet sau obezitate care se adresează în clinici de medicină primară, clinici ce deservește pacienți cu diabet sau obezitate, invocând lipsa de dovezi cu privire la rentabilitatea acestei abordări [145].

Biopsia hepatică rămâne standardul de referință pentru determinarea SHNA și stadializării fibrozei hepatice, dar procedura necesită cheltuieli considerabile și este greu practicabilă la nivel de medicină primară și în multe cazuri și în instituțiile medicale de nivelul doi. Apariția TNI cu valori predictive negative înalte, care vizează detectarea fibrozei hepatice avansate au promovat dezvoltarea și implementarea modelelor inovative de îngrijire. Stadiul de fibroză este cel mai bun surrogat pentru pacient, privind prognosticul pe termen lung și, prin urmare, capacitatea testului de a exclude fibroza avansată are o valoare mare [146].

TNI se împart în două grupuri complementare: scoruri surrogat și diferite raporturi bazate pe biomarkeri serici direcți și/sau indirecti, cum ar fi raportul între ASAT și ALAT și scorul fibrosis - 4 (FIB-4), elasticitatea hepatică măsurată prin ultrasunete sau tehnici de elastografie bazate pe rezonanța magnetică [147]. Performanța acestor TNI este puternic influențată de pre-test probabilitate, cu valoarea predictivă negativă a TNI pentru prezicerea fibrozei avansate mare și valoarea predictivă pozitivă mică, fiind utile în special la nivelul de asistență medicală primară, unde prevalența populației cu boli hepatice avansate este scăzută [148]. Cu toate acestea, creșterea numărului de dovezi că combinațiile de TNI utilizate în algoritmul secvențial pot ajuta la detectarea fibrozei avansate la nivel de asistență primară și de nivelul doi de asistență medicală [149].

Toate MoI utilizează TNI pentru stratificarea riscurilor pacienților și urmează o abordare secvențială, care se bazează pe valoarea predictivă negativă ridicată a testelor pentru a exclude prezența fibrozei avansate. Important este că MoI care utilizează TNI s-au dovedit a fi cost-eficiente, mai ales atunci când sunt utilizate într-un algoritm în trepte, diminuând costurile prin reducerea trimerilor inutile la specialiști, asigurând în același timp legătura pacienților cu

serviciile de care au nevoie [150]. Îndrumările clare cu privire la ce test ar trebui utilizate pentru a evalua pacienții la diferiți specialiști și diferite nivele de asistență medicală, ce grupuri de populație este necesar să fie vizate în mod specific și cum pacienții sunt ghidați în baza rezultatelor testelor sunt considerații esențiale pentru dezvoltarea și punerea în aplicare a unui sistem eficient și productiv al modelelor de îngrijire. Testarea de rutină a pacienților cu DZT2, folosind TNI pentru a detecta prezența fibrozei avansate este recomandată. Se știe că acest grup de populație bine definit are o prevalență ridicată a BFGNA și asigurarea diagnosticului în timp util este promițătoare pentru îmbunătățirea calității îngrijirii.

Disponibilitatea diferitelor TNI și opțiunile pentru includerea lor în model, vor varia în funcție de condițiile locale și ar putea să nu reflecte neapărat strategiile optime de testare, ci mai degrabă un compromis bazat pe ceea ce poate fi implementat în condițiile locale la momentul prezentării inițiale. Atunci când se selectează TNI, în model trebuie luat în considerare contextul local, inclusiv disponibilitatea investigațiilor necesare pentru calcularea testului. De asemenea, trebuie puse în aplicare sisteme pentru facilitarea folosirii modelului de îngrijire: automatizarea calculării scorurilor TNI (de exemplu, FIB-4) cu afișarea îndrumărilor clare pentru furnizorii de servicii de îngrijire cu privire la acțiunile care ar trebui luate. Acțiunile expuse sunt modalități simple, dar efective de a sprijini livrarea eficientă a acestor modele de îngrijire. Furnizorii de asistență medicală primară, care joacă un rol central în identificarea și trimiterea pacienților cu BFGNA, care necesită îngrijire de specialitate, au priorități concurente și resurse limitate [151] și ar trebui să fie angajați și implicați cât mai devreme în procesul de elaborare a ghidurilor, la fel ca și reprezentanții organizațiilor de pacienți.

Conceptualizarea recomandărilor privind strategiile de tratament legate de stadiul bolii. Strategiile de gestionare a pacienților cu BFGNA trebuie adaptate la stadiul bolii. Managementul pacienților cu SHNA și fibroză avansată este o provocare de durată, având în vedere numărul limitat de tratamente farmacologice disponibile în prezent. Intervențiile pentru abordarea factorilor de risc modificabili, inclusiv dieta, greutatea corporală și activitatea fizică, precum și gestionarea comorbidităților asociate, rămân piatra de temelie a tratamentului pentru toți pacienții. Pentru pacienții cu boală avansată, poate fi necesar un management mai agresiv, inclusiv cu farmacoterapie. La pacienții care au evoluat spre ciroză, supravegherea CHC este critică [152].

Modificarea regimului alimentar și stilului de viață joacă un rol esențial în prevenirea și tratamentul BFGNA. Intervențiile privind modificarea stilului de viață sunt mai eficiente atunci când ele sunt abordate prin schimbări comportamentale asigurate de programe de modificare a stilului de viață pe termen lung, monitorizate de dieteticieni clinici familiarizați cu BFGNA și comorbiditățile sale. Clinicienii și furnizorii de asistență medicală au nevoie să aibă abilități și

resurse necesare pentru a oferi cel puțin sfaturi nutriționale inițiale și pentru a promova motivația pacientului pentru modificarea stilului de viață. S-a demonstrat că dietele specifice au unele beneficii la pacienții cu BFGNA și anume, dieta Mediteraneană și dieta „Dietary Approaches to Stop Hypertension” (DASH) (Abordările dietetice pentru stoparea hipertensiunii) [153].

Pacienții cu boala ficatului gras necesită strategii de tratament legate de stadiul bolii. Intervențiile care vizează modificarea factorilor de risc legați de stilul de viață, și anume dieta și activitatea fizică, rămân piatra de temelie a tratamentului pentru toți pacienții. De menționat este faptul că beneficiile realizate în urma scăderii ponderale asupra grăsimii din ficat și RI sunt menținute și după creșterea în pondere. Totuși, revoluția SHNA este posibilă numai în cazul de prevenire a restabilirii masei ponderale. În acest context, folosirea echipei multidisciplinare, care ar putea conduce pacientul, aplicând consilierea medicului, nutriționistului, psihologului și supervisorului al activității fizice, este extrem de utilă. Medicii de familie, gastroenterologii și hepatologii necesită să ofere informații pacientului privind: 1) complicațiile BFGNA; 2) CHC; 3) riscul mărit pentru DZT2 și PCV; 4) menționarea faptului că modificarea stilului de viață poate reduce aceste riscuri. Modelul de 5 “A” (ask – întreabă, advise – recomandă, assess – evaluează, assist – asistă și arrange – organizează) este binevenit pentru asigurarea consilierii pacienților cu BFGNA în legătură cu modificarea comportamentului, evaluarea efectelor intervențiilor aplicate și aranjarea întâlnirilor de supraveghere. Modificările comportamentale implică trei stadii care sunt expuse în Figura 7.2.

Conturarea rolului asistenței medicale primare și a serviciilor comunitare în prevenirea progresului bolii. Majoritatea pacienților cu BFGNA nu necesită intervenții intensive, conduse de specialiști, pentru a gestiona componenta hepatică a bolii. Pentru pacienții cu BFGNA în stadiul de steatoză sau fibroză în stadiul incipient, accentul ar trebui să fie făcut pe prevenirea progresiei bolii, a dezvoltării sau exacerbarii comorbidităților metabolice. Acest obiectiv poate fi atins printr-un set de acțiuni de promovare a sănătății, inclusiv consilierea privind dieta și activitatea fizică, ca parte a programelor structurate. Monitorizarea progresului bolii poate fi adaptată în funcție de profilul de risc [154] - în special, luând în considerare vârsta și stadiul bolii la prezentarea inițială - pentru a îmbunătăți rezultatele. Repetarea stratificării riscurilor este recomandată la 3-5 ani, în caz dacă indicațiile sunt actuale. Monitorizarea regulată este mai puțin utilă și cost eficientă la pacienții în vârstă cu prezența fibrozei în stadiu incipient, unde riscul de a dezvolta ciroza este considerat scăzut, în timp ce, pentru pacienții mai tineri, o monitorizare mai regulată pentru a determina progresia bolii este justificată.

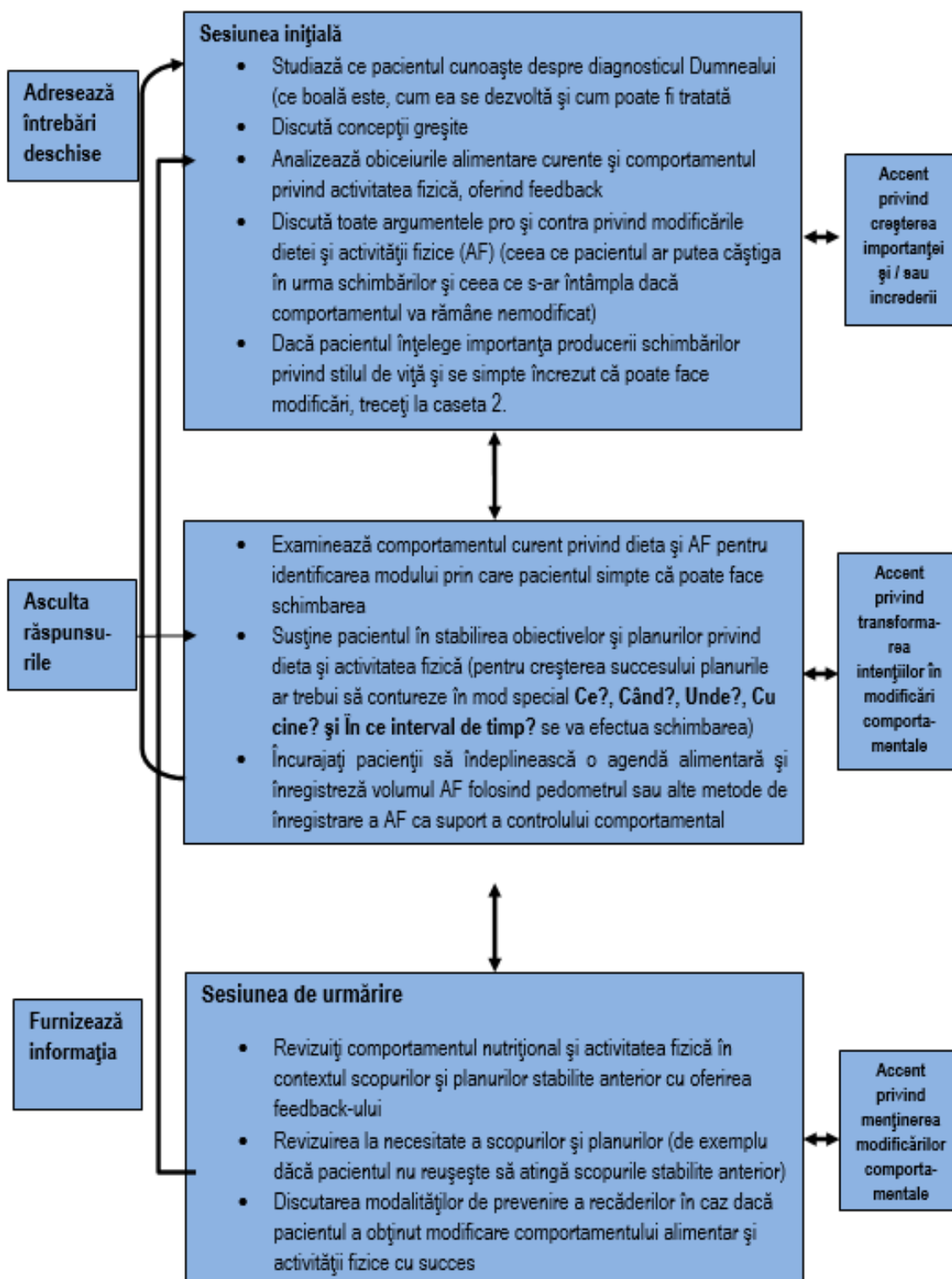


Figura 7.2. Terapiei comportamentale prin modificarea stilului de viață în SHNA.

Abrevierile: AF, activitatea fizică

Accesul la intervenții preventive la nivelul asistenței medicale primare de înaltă calitate este esențial pentru a reduce povara bolilor netransmisibile. Având în vedere că obezitatea, DZT2, PCV și BFGNA împărtășesc mai mulți factori de risc comuni, inclusiv regimul alimentar nesănătos și hipodinamia, există oportunități pentru furnizarea de intervenții clinice și de sănătate publică, care abordează în mod colectiv aceste afecțiuni.

Standardul de aur al eficienței tratamentului SHNA se consideră biopsia hepatică. Totuși, repetarea biopsiei hepatice este dificilă din cauza riscurilor, variabilității observaționale a interpretărilor patologice și costurilor ridicate a procedurii. Pentru monitorizarea bolii și evaluarea eficienței tratamentului sunt necesari parametri simpli și cost-efectivi. Reducerea nivelului ALAT mai mult de 30% de la nivel inițial sau nivelul mai mic de 40 UI/L, reflectă ameliorarea histologică. Modificarea ALAT este cel mai bun predictor al reducerii scorului NAS sau regresiei fibrozei. Scăderea ponderală se asociază cu ameliorarea biopsiei hepatice la pacienții cu BFGNA/SHNA. Scăderea ponderală, absența diabetului, normalizarea ALAT și a nivelului de baza al scorului NAS mai mic de 5 au fost factorii independenți predictori ai rezoluției SHNA fără progresia fibrozei după un an de intervenții asupra modului de viață [166]. Diminuarea HbA1c este strâns asociată cu ameliorarea fibrozei la pacienții cu BFGNA (diagnosticată prin examen histologic) și diabet. Acești trei parametri, ce includ ALAT, masa ponderală, HbA1c sunt repere importante în evaluarea eficienței tratamentului SHNA. FIB-4 și scorul de fibroză pentru BFGNA (NFS - NAFLD fibrosis score) sunt considerați cei mai buni predictori ai severității fibrozei în BFGNA. Indicele FIB4 poate fi folosit ca o metodă non invazivă alternativă pentru monitorizarea răspunsului la tratament. EHT și SRM-1H sunt utile pentru evaluarea eficienței tratamentului.

Integrarea serviciilor pentru bolile netransmisibile în cadrul asistenței medicale primare prezintă numeroase provocări, inclusiv depășirea priorităților concurente și a constrângerilor de timp pentru medicii generalişti. Pentru că intervențiile de asistență medicală primară să fie fezabile, sunt necesare sisteme eficiente și productive pentru a identifica pacienții care ar beneficia și apoi a le lega la serviciile de asistență primară sau comunitară relevantă. Este posibil că programele structurate de management al bolilor să ofere mai multe beneficii decât sfaturile generale. Ar trebui luată în considerare integrarea altor profesioniști din domeniul sănătății în sistemele de îngrijire primară, și anume, a dieteticienilor. Formarea adecvată și dotarea suficientă sunt esențiale pentru implementarea unor programe eficiente în asistența medicală primară. O altă modalitate eficientă este dezvoltarea comunităților locale, care se vor include în MoI și alte părți interesate, cum ar fi grupuri comunitare, întreprinderi și organizații sportive.

Unde ar trebui prestate serviciile? Articularea rolurilor și interacțiunilor dintre diferiți furnizori de asistență medicală. Având în vedere nevoile clinice diferite ale pacienților cu

BFGNA, îngrijirea este efectuată de asistență medicală primară, secundară și terțiară. Pacienții fără fibroză avansată pot fi gestionați, în general de asistența primară, în timp ce cei cu fibroză avansată și ciroză necesită un management mai agresiv condus de specialiști în asistență secundară, o proporție dintre aceștia necesitând îngrijiri terțiare, cum ar fi operația de transplant.

Deși distribuția serviciilor într-un sistem sanitar va depinde de contextul local, esențial pentru implementarea unui MoI bun este o definiție clară a locului în care vor fi furnizate diferite servicii și a modului în care pacienții vor naviga între diferitele părți ale sistemului de sănătate. Construirea sistemului care să permită o colaborare strânsă și o comunicare eficientă între furnizorii de servicii, în special, între asistența primară și secundară, este esențială.

În MoI a bolii ficatului gras, rolul medicului de familie este crucial, precum în screening și în stratificarea riscului, cât și în îngrijirea celor fără fibroză avansată. În ciuda rolului critic al medicinei primare, afecțiunea rămâne în mare parte sub diagnosticată de către medicii de familie, care au cunoștințe limitate despre boală și despre rolul medicinei primare în gestionarea acesteia [155].

Stabilirea locului serviciilor pentru comorbiditățile BFGNA și SHNA. Plasarea serviciilor de screening în locații strategice, cum ar fi clinicile de diabet, poate ajuta la identificarea BFGNA nediate diagnosticate anterior [147]. După cum sa menționat anterior, rămâne o lipsă de consens în rândul organismelor profesionale cu privire la eficacitatea screeningului sistemic în populațiile cu risc ridicat, inclusiv celor cu DZT2. Cu toate acestea, există tot mai multe dovezi ale cost-eficienței screeningului BFGNA la pacienții cu DZT2 și tot mai multe opinii ale experților pentru a aduce în practica medicală de rutină screeningul în acest grup populațional [156].

Având în vedere că BFGNA are o relație complexă cu mai multe boli metabolice, inclusiv BCV și DZT2, și prezența numeroaselor dovezi ale influențelor bidirecționale asupra istoriei naturale a acestor comorbidități, există un argument puternic pentru furnizarea unei game cuprinzătoare de servicii adaptate nevoilor pacienților. Dovezile sugerează că cunoștințele despre BFGNA în rândul pacienților cu DZT2 sunt insuficiente, indicând necesitatea creșterii gradului de conștientizare.

Clinicile multidisciplinare pot reduce povara pacienților prin eliminarea necesităților de vizite multiple la diferiți specialiști. MoI care prevăd implicarea clinicilor multidisciplinare propun să îmbunătățească atât sănătatea hepatică, cât și cea cardiovasculară, oferind servicii pentru modificarea stilului de viață și medicamentelor pentru hipertensiune arterială, dislipidemie și DZT2.

În mediile urbane, clinicile specializate care oferă o serie de servicii ce abordează componenta hepatică a bolii și comorbiditățile comune ar putea fi fezabile și rentabile, în timp ce

în zonele mai puțin dens populate, astfel de abordări ar putea să nu fie practicabile. Pentru anumite servicii în care un pacient nu trebuie să fie prezent fizic, se poate lua în considerare, de asemenea, comunicarea virtuală, de exemplu, consultări ale echipei multidisciplinare sau intervenții privind dieta și stilul de viață furnizate prin teleconferință [157].

De cine ar trebui să fie furnizate serviciile? Definierea componenței și structurii echipei multidisciplinare. Endocrinologii care tratează pacienții cu diabet ar trebui să țină cont de starea ficatului. Stadiul avansat al fibrozei este prezent la mai mult de 12-18% din pacienți diabetici [167]. Acest fapt explică necesitatea colaborării strânse între echipele hepatologice și diabetologice. În același timp, cauza principală a mortalității pacienților cu BFGNA este PCV, care este urmată de cancer extrahepatic și CHC [97]. Tratamentul BFGNA/SHNA necesită implicarea echipei multidisciplinare care ar trebui să includă hepatologul, cardiologul, endocrinologul, nutriționistul și pacientul.

Furnizarea unui pachet cuprinzător de servicii pentru persoanele cu BFGNA necesită înființarea echipelor multidisciplinare. Pe baza experiențelor internaționale, aceste echipe conțin gastroenterolog/hepatolog, endocrinolog/diabetolog, cardiolog, nutriționist, chinetoterapeut/expert în scădere ponderală. Asistentele medicale, nutriționiștii și experții în slăbit au jucat un rol central, inclusiv în furnizarea de servicii de diagnosticare și intervenție privind stilul de viață.

Componența echipelor multidisciplinare este ghidată de obiectivele specifice ale unei clinici și de contextul sistemului local de sănătate, inclusiv de resursele umane și financiare disponibile. Esențială pentru succes va fi cunoașterea barierelor în calea practicării modelului multidisciplinar de îngrijire și dezvoltare a strategiilor active pentru a le depăși.

Cum pot fi integrate și coordonate aceste servicii? Determinarea modalității de coordonare și integrare a modului de îngrijire în sistemul de sănătate. La proiectarea MoI, sunt esențiale implicarea activă a pacienților și luarea în considerare a perspectivelor acestora, având în vedere că experiențele lor reflectă percepțiile cu privire la calitatea îngrijirii pe care o primesc, iar satisfacția pacientului este legată de o mai bună aderență și de rezultate clinice.

Dezvoltarea structurilor și sistemelor centrate pe pacient, care să faciliteze coordonarea și integrarea serviciilor furnizate la diferite nivele ale sistemului de sănătate (primar, secundar și terțiar) și de diferiți specialități (de exemplu, medici de familie, hepatologi, endocrinologi, cardiologi și nutriționiști) este esențială pentru dezvoltarea cu succes a MoI în BFGNA. Pacienții și susținătorii pacienților (cum ar fi grupurile de pacienți) ar trebui să fie implicați activ în dezvoltarea fiecărui aspect al MoI, iar datele privind rezultatele raportate de pacient pot informa îmbunătățirile continue ale modelelor existente. Sunt necesare eforturi, care vor duce la extinderea

numărul de instrumente ce vor putea fi utilizate pentru evaluarea nevoilor și evoluției pacienților la diferite nivele de asistență medicală.

Clinici multidisciplinare oferă servicii și îngrijire cuprinzătoare într-o singură locație. Această abordare de „ghișeu unic” are numeroase beneficii pentru a se asigura că îngrijirea este coordonată și integrată, permițând că nevoile pacienților să fie evaluate și abordate în mod holistic. Foarte important este faptul că în clinicile specializate se reduce stigmatizarea și discriminarea, permițând pacienților să se implice mai activ în deciziile de diagnostic și tratament și să le împuternicească să-și gestioneze boala dintr-un punct de vedere informat.

Tehnologii informaționale în domeniul sănătății oferă oportunități pentru îmbunătățirea în continuare a coordonării și integrării serviciilor pentru pacienții cu boli cronice și pentru a crește nivelul de colaborare între pacienți și furnizori de servicii medicale pe de o parte și pentru a facilita comunicarea între furnizorii de asistență medicală primară și secundară, pe de altă parte.

7.2 Crearea sistemului automatizat algoritmic „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”

În elaborarea sistemului automatizat algoritmic „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” (TIFG) a fost aplicat scorul original pentru diagnosticul bolii ficatului gras – indicele bolii ficatului gras (IBFG). Colegii din domeniu Tehnologiilor Informaționale – Departamentul tehnologii informaționale și management informațional, Facultății Tehnologii Informaționale și Statistica Economică al Academia de Studii Economice din Moldova au fost la baza elaborării tehnice a sistemului automatizat algoritmic (Decanul facultății conf. univ., dr. șt. ec. Toacă Zinovia). Designul sistemului a fost consultat în concordanță cu necesitățile asistenței medicale primare (șeful Centrului de Sănătate Cantemir, Hîțu Olga). La prima etapă au fost discutate variabile care sunt binevenite pentru a fi introduse în sistemul automatizat algoritmic (Tabelul 7.1.). Text boxurile au fost împărțite în informații generale: data introducerii datelor în sistem, numărul de identificare (ID), numele și prenumele pacientului; date demografice – genul, data nașterii, vârsta (calculată automat), domiciliu și mediu de trai (urban, rural); datele antropometrice: masa ponderală, talia, indicele masei corporale (calculat automat); datele examenului biochimic: ALAT, ASAT, glicemia, trigliceridele; IBFG este calculat automat. În text boxa Acțiunea, folosind algoritmul, apare automat recomandarea pentru pacient potrivit scorului IBFG: dacă $IBFG < 48$ – evidența la medicul de familie, riscul de steatoză este mic; dacă $48 \leq IBFG \leq 58$ – reevaluarea la medicul de familie peste 6 luni, riscul de steatoza este nedeterminat; dacă $IBFG > 58$ – consultația gastroenterologului cu calcularea gradului de fibroza cu teste neinvazive; în caz de diabet zaharat tip 2 - consultația endocrinologului; în caz de hipertensiune

arterială - consultația cardiologului. Pe baza acestor date a fost elaborat sistemul informațional, interfața căruia este prezentată în Figura 7.3.

Tabelul 7.1. Variabile folosite la crearea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”

<p>Denumirea proiectului –</p> <p style="text-align: center;">SISTEMULUI AUTOMATIZAT ALGORITMIC „TESTUL INTELIGENT PENTRU DIAGNOSTICUL BOLII FICATULUI GRAS”</p> <p>Text boxul</p> <p>a. Data - format datei apare în boxa ca zz /ll/ aa</p> <p>b. Numele</p> <p>c. Prenumele</p> <p>d. Genul : masculin, feminin (se alege)</p> <p>e. Anul nașterii - format datei apare in boxa ca zz/ll/aa</p> <p>f. Vârsta - se calculează automat</p> <p>g. Domiciliu – adresa se introduce de utilizator</p> <p>h. Mediu - urban, rural (se alege)</p> <p>i. Masa ponderala (kg)</p> <p>j. Înălțimea (m)</p> <p>k. Indicele masei corporale (IMC): formula masa ponderala/înălțimea² (kg/m²) <i>Acesta se calculează automat</i></p> <p>l. ALAT (UI/L)</p> <p>m. ASAT (UI/L)</p> <p>n. Glicemia (mmol/L)</p> <p>o. Trigliceride (mmol/L)</p> <p>p. ISNMA: formula ISNMA = IMC + 7*(ALAT/ASAT) +2*Glicemia+2*Trigliceride (+2 daca este femeie). <i>Acesta se calculează automat</i></p> <p>q. ACȚIUNEA: automat apare în dependență de valoarea scorului ISNMA</p> <ul style="list-style-type: none">• daca ISHMA < 48 – evidența la medicul de familie, riscul de steatoza este mic• daca 48<= ISHMA < 59 – reevaluarea la medicul de familie peste 6 luni, riscul de steatoza este nedeterminat• daca ISHMA >= 59 – ecografia abdominala; în baza de diabet zaharat tip 2 consultația endocrinologului; în caz de hipertensiunea arterială consultația cardiologului; dacă la ecografie sunt semne de steatoza, consultația gastroenterologului cu calcularea gradului de fibroza cu teste neinvazive. <p>r. EVOLUȚIA: alege din opțiunile : masuri generale; tratament cardiologic; tratament endocrinologic; tratament gastroenterologic</p> <p>s. PERIODA DE REEVALUAREA: alege din opțiunile: o luna; 3 luni; 6 luni; 12 luni</p> <p>t. RECOMANDĂRI: alege din opțiunile : reevaluarea la medic de familie; cardiolog; endocrinolog; gastroenterolog; ecografia abdominala repetată</p>

Datele :

IDNP: Mediu:

Data: Masa ponderala (kg):

Numele: Înălțimea (m):

Prenumele: ALAT (U/L):

Genul: ASAT (U/L):

Anul nașterii: Glicemia (mmol/L):

Vârsta: Trigliceride (mmol/L):

Domiciliu:

Rezultatul :

IMC(KG/M²): IBFG:

EVOLUȚIA: RECOMANDĂRI:

PERIODA DE REEVALUAREA:

Caută pacientul :

Acțiunea potrivit scorului IBFG:

Scorul IBFG :88,53

Concluzia: IBFG - mai mare de 58
Ecografia abdominala; în caz de diabet zaharat tip 2 consultația endocrinologului; în caz de hipertensiunea arterială consultația cardiologului; dacă la ecografie sunt semne de steatoza, consultația gastroenterologului cu calcularea gradului de fibroza

Figura 7.3. Interfața SISTEMULUI AUTOMATIZAT ALGORITMIC „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”

Sistemul a fost conectat cu programul EXCEL, pentru a genera un raport al tuturor pacienților evaluați, în vederea analizei datelor privind gestionarea pacienților. Sistemul automatizat algoritmic numit ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” (TIFG) a fost implementat în Centrele de Sănătate din raionul Căușeni, Ștefan Vodă, Leova, Cantemir, Orhei, Ungheni, Anenii Noi, Cahul, Hâncești și Edineți sub patronatul Ministerului de Sănătate din Republica Moldova (ordin Nr 1064 din 11 noiembrie 2022 cu privire la organizarea atelierelor de lucru zonale ”Boli digestive – în dialog cu pacientul. Screeningul Bolii Ficatului gras la nivelul medicinei primare”; dispoziție Nr. 204 D, din 10.04.2023 Cu privire la organizarea atelierului de lucru cu deplasarea în teritoriu „Screeningul pacienților cu risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras: implementarea testului neinvaziv și programului automatizat de screening la nivelul asistenței medicale primare”), Organizației Obștești profesionale ”Programul educațional în boli digestive și metabolice” și Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”. În total, la atelier au participat 591 de medici de familie, fiecare a primit softul sistemului automatizat, s-au efectuat instruirii active, în urma cărora, managerii centrelor de sănătate au propus de implementat efectuarea screeningului de către asistentele medicale de triaj. Sistemul a permis eficientizarea activității medicului de familie și a permis îmbunătățirea coordonării și integrării serviciilor pentru

pacienții cu boli cronice, facilitând comunicarea între furnizorii de asistență medicală primară și secundară.

7.3 Elaborarea modelului multidisciplinar de îngrijire a pacientului cu boala ficatului gras.

Boala ficatului gras este subdiagnosticată și subraportată la nivelul de asistență medicală primară. Obezitatea și DZT2 sunt principalii factori de risc pentru BFGNA (Figura 7.4.), dar la rândul său BFGNA, obezitatea și DZT2 sunt factori de risc independenți pentru CHC.

Așadar, modelul de îngrijire multidisciplinară a pacienților cu boala ficatului gras este împărțit în patru trepte (Figura 7.4.). Prima treaptă de screening este preclinică și constă în evaluarea persoanelor cu risc (supraponderali/obezi sau ≥ 2 factori de risc cardiometabolic; prediabet sau DZT2; prezența steatozei hepatice la examenul imagistic sau a sindromului de citoliză ALAT > 30 U/L) de către asistentele medicale de triaj cu folosirea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras”.

În a doua treaptă, numită stratificarea riscului, sistemul generează scorul non invaziv IBFG și stratifică automat pacienții în dependență de riscul apariției bolii ficatului gras, după introducerea datelor generale, antropometrice (înălțimea și greutatea pentru a calcula IMC, un marker surrogat pentru obezitate) și biologice de către asistenta de triaj. Riscul de BFG poate fi mic (IBFG mai mic de 48), nedeterminat (IBFG 48-58) și înalt (IBFG mai mare de 58). Raportul automat este transmis medicului de familie.

A treia treaptă – Diagnosticul - constă în determinarea probabilității BFG de către medicul de familie, folosind datele istoricului medical, examinării fizice, completării și reevaluării datelor de laborator și rezultatelor stratificării riscului, calculate automat (sistemul generează un raport care este transmis medicului de familie, favorizând decizia clinică cu etapizarea pacientului în dependență de nevoile individualizate). Toți pacienții identificați cu risc pentru BFG ar trebui să aibă măsurători antropometrice (IMC și CA) și evaluarea semnelor vitale (măsurarea tensiunii arteriale). Testele de laborator efectuate (hemoleucograma (trombocitele - trombocitopenia poate indica hipertensiune portală; nivel normal: $150-400 \times 10^9/L$); panelul hepatic – ALAT (ALAT mărit indică leziuni hepatocitare; nivel normal: ≤ 35 U/L pentru bărbați și ≤ 25 U/L pentru femei), bilirubina (directă și totală: hyperbilirubinemia directă indică o disfuncție hepatică; nivelul normal a bilirubinei directe: $0-5 \mu\text{moli/L}$, nivelul normal a bilirubinei totale: $0-20 \mu\text{moli/L}$), GGT (hipergamaglobulinemia este un predictor al mortalității hepatice; nivel normal: $8-78U/L$); panelul metabolic de bază – creatinina (disfuncția renală este frecventă la pacienții cu ciroză, dar se observă și la pacienții cu SMet; nivelul normal pentru bărbați $61.9 - 114.9 \mu\text{mol/L}$ și pentru femei

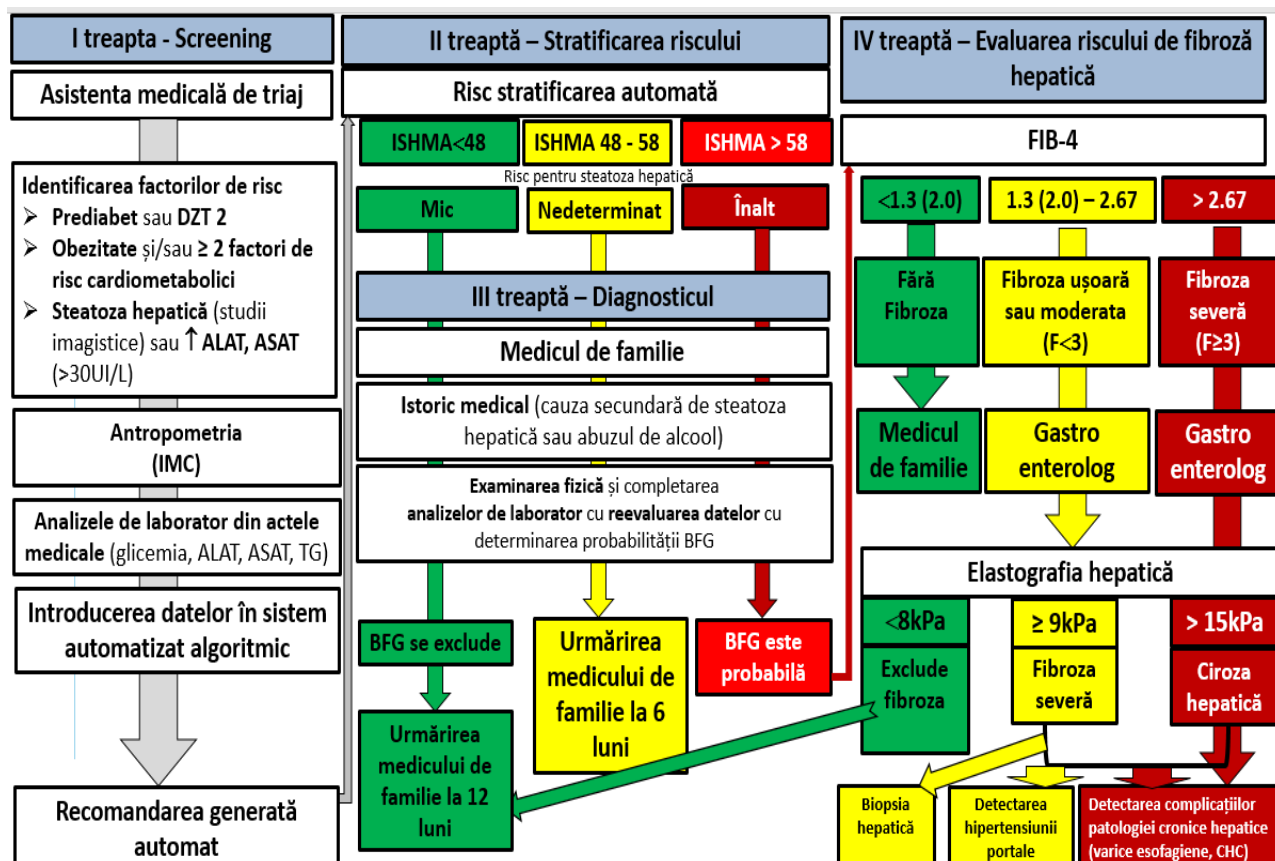


Figura 7.4. Modelul de îngrijire multidisciplinară a bolii ficatului gras axat pe screening pacienților cu risc la nivelul medicinei primare.

Abrevierile: IMC, indicele masei corporale; ALAT, alaninaminotransferaza; ASAT, aspartataminotransferaza; TG, trigliceridele serice; DZT2, diabet zaharat tip 2; factori de risc cardiometabolici: obezitatea centrală (CA bărbați ≥ 94 cm, femei – 80 cm), hipertensiunea, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, reducerea nivelului de HDL; IBFG, indicele bolii ficatului gras; BFG, boala ficatului gras; \uparrow , creșterea; FIB-4, test non invaziv pentru determinarea gradului de fibroză; F, graful de fibroză; CHC, carcinom hepatocelular.

53 - 97.2 $\mu\text{mol/L}$); INR (indicator important al funcției hepatice sintetice; nivelul normal: 0.8–1.1); lipidograma; markerii virali – Ag HBs, anti HBcor (IgG), anti HBs, antiHCV

În cazul prezenței riscului înalt pentru boala ficatului gras (scorul IBFG mai mare de 58), pacienții sunt trimiși pentru consultație la gastroenterolog. Gastroenterologul participă la a patra treaptă a modelului de îngrijire multidisciplinară a bolii ficatului gras, numită Evaluarea riscului de fibroză hepatică. Gastroenterologul are un minim de teste de laborator necesare (hemoleucograma (trombocitele); panelul hepatic – ALAT, albumina (hipoalbuminemia poate indica afectarea funcției hepatice de sinteză; nivel normal: 35–54 g/L), bilirubina, GGT; panelul metabolic de bază - creatinina, Na (hiponatremia are semnificație prognostică la pacienții cu ciroză; nivelul norma: 136–145 mEq/L), INR; lipidograma, markerii virali – Ag HBs; anti HBcor, IgG; anti HBs; antiHCV; antiHDV – în caz de AgHBs pozitiv; la necesitate, confirmarea viremiei prin PCR). Boala ficatului gras poate include și alte hepatopatii asociate, dar pentru diagnosticarea BFGNA este necesar de a exclude un număr de patologii. Boala hepatică asociată cu administrarea

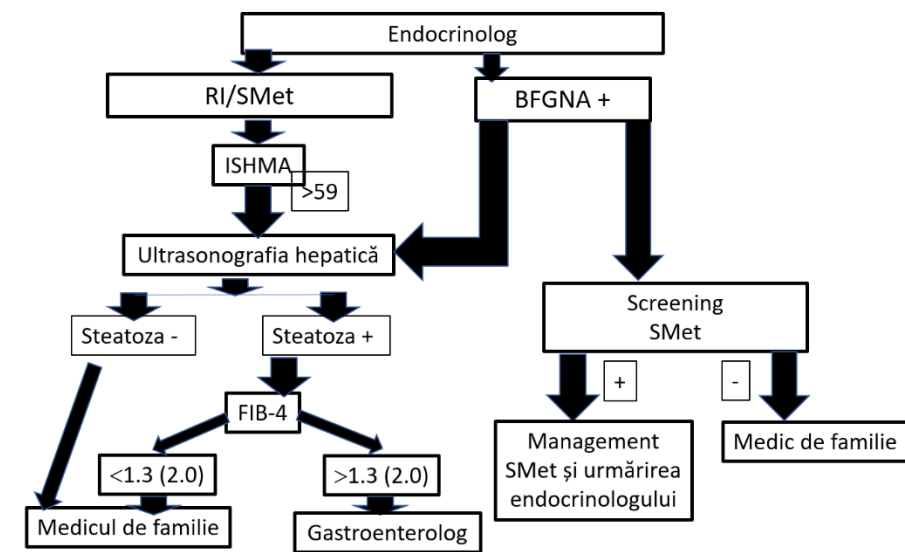
de alcool este altă cauză frecventă a bolii ficatului gras. Pacienții ar trebui întrebați direct despre consumul de alcool, de exemplu, cu testul AUDIT (the Alcohol Use Disorders Identification Test). Rata dintre ASAT și ALAT mai mare de 2 poate indica la steatohepatita alcoolică, ASAT/ALAT între unu și doi caracterizează boala hepatică avansată. Alte cauze de steatoză hepatică ar trebui luate în considerare (medicația steatogenă – valproat, agenți antiretrovirali, amiodoran, metotriaxat, tamoxifen, corticosteroizi). Nemijlocit la evaluarea riscului de fibroză hepatică se folosește testul neinvaziv FIB -4, care determină riscul minimal (FIB-4: <1.3, F0-1), nedeterminat (FIB-4: 1.3–2.67) sau fibroză probabil avansată (FIB-4: >2.67, ≥F3). Pacienții cu FIB-4 <1.3 (fibroză minimală) pot fi gestionați de către medicul de familie. Pacienții cu FIB-4 1.3–2.67 (scor nedeterminat de fibroză) ar trebui să aibă un al doilea test neinvaziv, cum ar fi elastografia hepatică sau teste bazate pe serologie. Pacienții cu FIB-4 > 2.67 au o probabilitate de 97% de fibroză avansată și ar trebui să fie monitorizați de către gastroenterolog/hepatolog, care evaluează prezența hipertensiunii portale și în caz de hepatopatie avansată, evaluează varicele esofagiene și face screeningul CHC (la fie care 6 luni).

Endocrinologul are în evidențe un număr impunător de pacienți cu risc pentru dezvoltarea bolii ficatului gras. Pentru a efectua stratificarea riscului, specialistul are nevoie de următoarele teste de laborator (hemoleucograma (trombocitele); panelul hepatic – ALAT, bilirubina, GGT; panelul metabolic de baza - creatinina, INR; lipidograma; hemoglobina glicată (este test pentru DZT2; nivel normal: <5.7%, prediabet: 5.7–6.4%); TSH (test pentru hipotiroidism; nivelul scăzut de T4 liber este un factor de risc pentru BFGNA; nivel normal de TSH: 0.5–5.0 mUI/L). În cazul pacientului cunoscut cu RI și/sau SMet, după evaluarea clinico-biologică, endocrinologul efectuează evaluarea IBFG prin introducerea datelor în sistemul automatizat algoritmic „Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” destinat endocrinologilor. Scorul IBFG mai mare de 58 va indica risc important pentru BFG, care va necesita efectuarea testului non invaziv pentru fibroza hepatică FIB-4. Testul FIB-4 < 1.3 pledează pentru absența fibrozei avansate, acest pacient poate fi urmărit de către medicul de familie. Testul FIB-4 ≥ 1.3 indică necesitate de investigare la gastroenterolog/hepatolog. În cazul pacientului cu steatoza hepatică cunoscută la examenele imagistice precedente, să efectuează evaluarea privind prezența SMet: pacienții cu boala ficatului gras și SMet vor fi la evidența endocrinologului, cei care manifestă numai BFG cu DZT sunt urmăriți de medicul de familie (Figura 7.5.).

Toți pacienții cu BFGNA au nevoie de urmărire longitudinală, cei cu fibroză minimă (FIB-4 <1.3, F0-1) pot fi urmăriți de către medicul de familie pentru gestionarea comorbidităților metabolice și evaluarea biologică semestrială (hemoleucograma, enzimele hepatice, HbA1c și lipidograma) în vederea detectării și monitorizării bolilor metabolice. Medicul de familie ar trebui

să calculeze anual riscul de BFG (prin aplicarea IBFG) și riscurile CV cu trimiterea la necesitate la gastroenterolog/cardiolog. Pacienți cu nivel mediu sau avansat de fibroză hepatică (FIB-4 \geq 1.3 și, respectiv \geq 2.0) ar trebui, de asemenea, să fie urmărit de gastroenterolog/hepatolog. Toți pacienții cu diagnostic de BFG trebuie vaccinați pentru hepatita virală tip A și B, dacă nu sunt imunizați. De asemenea, se recomandă vaccinarea anuală împotriva virusului gripal și o vaccinare pneumococică la fiecare 5 ani. Pacienții cu stadiul \geq 3 de fibroză hepatică ar trebui luați în considerare în screeningul pentru CHC la fiecare 6 luni, deoarece până la 25% dintre acești pacienți pot se dezvolte CHC în absența cirozei.

În concluzie, la fel ca obezitatea și DZT2, BFGNA a devenit o epidemie. În timp ce biopsia hepatică este pilonul de bază pentru diagnosticarea SHNA și fibrozei avansate, testele non invazive sunt o metodă rentabilă de stratificare a pacienților în grupuri cu risc scăzut și înalt. Acest algoritm încurajează medicii de familie să recunoască potențialul distructiv al acestei boli și să intervină la timp pentru a îmbunătăți sănătatea și longevitatea pacientului. Schema de stratificare încurajează



Abrevierile: RI- rezistența la insulină; SMet – sindromul metabolic; BFG- boala ficatului gras; FIB-4 - fibrosis scor 4, FLI – fatty liver index;

Figura 7.5. Algoritm practic de management al BFG focusat pe endocrinolog

utilizarea maximă a timpului și abilităților medicilor de familie și îmbunătățește utilizarea specialiștilor. Medicii de familie sunt suprasolicitați, deci implicarea personalului auxiliar care va asista la screening și stratificarea riscurilor (care de fapt să face automatizat) este esențială în managementul eficient al acestor pacienți.

7.4 Concluziile capitolului șapte

1. Stabilirea modelului de îngrijire multidisciplinar adaptat poziției fiecărui pacient în spectrul bolii ar trebui să fie o prioritate pentru factorii de decizie și pentru furnizorii de servicii de sănătate. Modelul cuprinzător de îngrijire a BFG permite stabilirea tipului de servicii oferite pacienților, locului de prestare a serviciilor, împărțirea atribuțiilor în dependență de nivelul de asistență medicală și prestatori de servicii și, nu în ultimul rând, coordonarea și integrarea serviciilor în sistemul de sănătate.

2. În elaborarea sistemului automatizat algoritmic ”Testul Inteligent pentru diagnosticul bolii Ficatului Gras” (TIFG) a fost aplicat scorul original pentru diagnosticul bolii ficatului gras – indicele bolii ficatului gras (IBFG). Sistemul permite efectuarea screeningului populației cu risc privind BFG la nivel preclinic de asistență medicală de către asistentele medicale de triaj, ducând la eficientizarea activității medicului de familie și diminuarea trimerilor inutile la specialiști, favorizând activitatea și creând baza aplicării modelului de îngrijire multidisciplinară a bolii ficatului gras.

3. Crearea modelului multidisciplinar de îngrijire a bolii ficatului gras este rezultatul activității echipei de specialiști în domeniul medical (gastroenterologii, medicii de familie, managerii centrelor de sănătate, asistentele medicale de triaj) și echipei de experți în domeniul de tehnologii informaționale (inginerii IT, programatorii, testerii, designerii IT), care au contribuit activ la dezvoltarea și implementarea modelului.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Rezultatele studiului a permis stabilirea factorilor predictivi a steatozei hepatice, care sunt **genul masculin, diabetul zaharat tip 2**, prezența concomitentă de **doi** și mai mulți **factori metabolici** la același individ, **consumul minim de alcool** și **nivelul hemoglobinei mai mare de 154 g/L**.
2. Studiul de analiză a scorurilor noninvazive privind prezența steatozei hepatice a arătat că valoarea scorului **”Fatty liver Index”** de 60 de puncte permite detectarea steatozei hepatice cu o specificitate destul de joasă – 58.3%. Valoarea de 36 de puncte a scorului **”Hepatic Steatosis Index”** permite detectarea steatozei cu o specificitate de numai 43.7%. Acestea scoruri nu au o acuratețe diagnostică adecvată pentru detectarea steatozei hepatice la nivelul medicinei primare.
3. Evaluarea factorilor predictivi a steatozei hepatice, realizată în cercetare, a permis elaborarea unui **model de predicție, numit Indicele Bolii Ficatului Gras (IBFG)**, un instrument simplu, non-invaziv pentru screening-ul populației cu risc, utilizând indicii antropometrici (IMC) și teste de laborator standard, accesibile la nivelul medicului de familie (ALAT, ASAT, trigliceride și glicemia). Scorul IBFG la **valori mai mici de 48 poate exclude steatoza hepatică cu o sensibilitate de 91.2%**; valoarea **mai mare de 58 a scorului IBFG poate depista steatoza hepatică cu specificitate de 91.7%**. AUROC al IBFG a fost de 0.787.
4. Rezultatele studiului au evidențiat că **subtipul bolii ficatului gras cu prezența diabetului zaharat tip 2** este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul **NFS** cu rata de acuratețe de 77% (admisibilă); subgrupul bolii ficatului gras cu prezența a **trei și mai mulți factori metabolici** este predictor de fibroza avansată calculată cu scorul **NFS** cu rata de acuratețe de 72% (admisibilă); sublotul **steatozei hepatice asociat HCV** este predictor al fibrozei avansate calculate cu scorul **APRI** cu rata de acuratețe de 82% (bună). Astfel, pacienții cu subtipul DZT2, cu trei și mai mulți factori metabolici și cu steatoza hepatică asociată cu HCV **reprezintă riscul pentru fibroza hepatică avansată**. Management individualizat al acestor pacienți este recomandat.
5. Rezultatele studiului au identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt pentru dezvoltarea PCV în următorii 10 ani, aplicând scoruri **Risc SCORE (7%)** și **Risc ACC/AHA (15%)**, însă **scorul Framingham** a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (**38%**). Aceasta discrepanță este cauzată de tipul evenimentelor care sunt prezise de acestea scoruri (Risc SCORE prezice numai evenimente fatale, dar Risc_{FRS} - fatale sau non-fatale, acoperind mai multe manifestări ale PCV). Subtipul DZT2 prezintă o proporție mai mare a pacienților cu risc înalt în comparație cu subtipul Supraponderali și celor cu Dereglări Metabolice (82.7% vs 28.1% vs 6.9%, respectiv, $p < 0.001$, scorul Risc_{FRS}). **Creșterea numărului factorilor metabolici** (prezența a mai

mult de trei condiții metabolice) influențează majorarea ratei pacienților cu risc înalt privind PCV ($Risc_{FRS} = 24.2\%$, 51.6% și 83.3% , $p < 0.001$; pentru 1, 2 și respectiv 3 factori metabolici). Rata pacienților cu risc CV crescut ($Risc_{FRS}$) în subloturile **BFGNA** și sublotul **steatozei hepatice asociat consumului de alcool** a fost semnificativ mai mare în comparație cu subloturile HCV și HBV. Aceiași tendință s-a observat și pentru scoruri $Risc_{SCORE}$ și $Risc_{ACC/AHA}$. Cu vârsta la pacienți cu BFG crește rata SMet și mediană nivelul hemoglobinei. Cei mai buni predictorii a steatozei hepatice la persoane cu SMet au fost prezența hipertrigliceridemie, hiperglicemiei și obezității (în special abdominale).

6. Rezultatele cercetării au pus în evidență că **vârsta medie** a donatorilor vii incluși în studiu a fost în jur de **35 ani**, 95% au avut vârsta mai tânără de 50 ani. Se atestă **creșterea numărului de donări a lobului drept** hepatic (71%) și corespunzător ratei bărbaților, diminuarea timpului de intervenție în perioada de urmărire 2010-2020. **Rata complicațiilor** a fost **mai mare** la donatori de **greft a lobului drept** 1.30 (146/112) de cât la donatori a lobului stâng 1.17 (53/45) și **complicațiile** acestea au fost **mai serioase** (scurgerea de bilă cu formarea fistulei biliare la 8 donatori, hemoperitoneu la 2 donatori, sindromul “small for size” la un donator). În jur de **45% din donatorii lobului drept** din cohorta examinată au prezentat steatoza hepatică nonalcoolică pretransplant.

7. Studiarea evoluției postoperatorii a donatorilor vii în dependența de prezența steatozei hepatice nonalcoolice pre transplant a evidențiat că **donatorii cu steatoza hepatică** au avut **volumul hepatic total mai mare** decât cei fără SH ($1510.0 \pm 270.7 \text{ m}^3$ vs $1374.5 \pm 253.6 \text{ m}^3$, respectiv, $p = 0.028$). O medie **mai mare a volumului de hemoragie intra operatorie** au înregistrat cei cu SH moderată în comparație cu cei fără SH ($800.4 \pm 392.3 \text{ ml}$ vs $500.0 \pm 367.7 \text{ ml}$, respectiv, $p=0.041$). Prezența SH nu a influențat evoluția postoperatorie (primele 7 zile) a datelor de laborator. Grupul cu SH moderată a dezvoltat **mai multe complicații postoperatorii** (67.7% vs 40.3%; $p=0.043$, respectiv), **cu rata mai mare de complicații** (1.7 vs 1.0, respectiv) și **durata de spitalizare în UTI mai lungă** de cât donatorii fără SH (4.16 ± 1.8 zile vs 3.19 ± 1.4 zile, $p=0.024$, respectiv). Steatoza hepatică moderată nu afectează important siguranța donatorilor vii de ficat. Prin urmare, acest fapt are potențialul de a extinde fondul de donatori.

8. Elaborarea sistemului automatizat algoritmic ”**Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras**” (TIFG) din cadrul cercetării a prevăzut aplicarea **Indicelui Bolii Ficatului Gras (IBFG)** creat în baza rezultatelor obținute la etapele precedente a cercetării. Sistemul permite efectuarea **screening-ului BFG cu stratificarea riscurilor la nivelul preclinic**, de către asistență medicală de triaj, ce permite **eficientizarea activității medicului de familie** și diminuare trimerilor inutile la specialiști.

9. Elaborarea Modelului Multidisciplinar de Îngrijire a Bolii Ficatului Gras la diferite etape de acordare a asistenței medicale permite **stabilirea tipului de servicii** oferite pacienților, **locului de prestare a serviciilor, împărțirea atribuțiilor** în dependență de nivelul de asistență medicală și prestatori de servicii și nu în ultimul rând **coordonarea și integrarea serviciilor** în sistemul de sănătate. Modelul multidisciplinar de îngrijire este adaptat poziției fiecărui pacient pe spectrul bolii, fiind un instrument util pentru factorii de decizie și furnizorii de servicii de sănătate. Dezvoltarea și implementarea modelului reprezintă rezultatul activității echipei de specialiști în domeniu medical (gastroenterologi, medici de familie, managerii centrelor de sănătate, asistentele medicale de triaj) și tehnologii informaționale (programatorii, testerii, designerii IT).

RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru facilitarea soluționării problemelor evidențiate în cadrul studiului propunem următoarele recomandări:

- La nivelul medicinei practice (prestatori de servicii medicale):

1. Aplicarea scorului non invaziv IBFG pentru screening-ul BFG la nivelul asistenței medicale primare (scorul > 58 reprezintă indicația de trimitere pacientului la gastroenterolog).
2. Evaluarea riscului de progresie rapidă a BFG (testele non invazive pentru fibroză) la pacienți cu IBFG > 58 sau DZT2 sau trei sau mai mulți factori metabolici (NFS).
3. Utilizarea stratificării pacienților cu BFG privind riscul dezvoltării PCV în următorii 10 ani în cazul IBFG > 58, prezenței de trei și mai mulți factori metabolici și/sau aportului de alcool. Prezența DZT2 reprezintă o condiție care necesită conlucrarea cu specialiștii (endocrinolog, gastroenterolog, cardiolog).
4. Efectuarea transplantului hepatic de la donatorii vii cu prezența steatozei moderate (<30%) fără afectarea siguranței donatorului.
5. Folosirea Sistemului Automatizat Algoritmice ”Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras” pentru screening-ul BFG în populația cu risc la nivelul preclinic, de către asistență medicală de triaj, pentru eficientizarea activității medicului de familie și diminuare trimerilor inutile la specialiști.

- La nivelul factorilor de decizie:

1. Diseminarea softului Sistemului Automatizat Algoritmice ”Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras” la diferite etape de acordare a asistenței medicale (Centrele de Sănătate, Centrele consultative de asistență medicală specializată, asociațiile profesionale a medicilor de familie, medicilor interniști, gastroenterologi, endocrinologi, cardiologi, nutriționiști și chinetoterapeuți).
2. Implementarea treptată a Sistemului Automatizat Algoritmice ”Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras” prin inițiere la nivelul Centrelor de Sănătate din raioanele Căușeni, Ștefan Vodă, Leova, Cantemir, Orhei, Ungheni, Anenii Noi, Cahul, Soroca, Edineți cu extinderea în alte teritorii ale Republicii Moldova, anticipată de evaluarea fezabilității.
3. Elaborarea indicatorilor de performanță în cadrul asistenței medicale primare privind prevenirea, depistarea și supravegherea bolii ficatului gras, centrată pe direcția de stratificare a populației cu risc pentru dezvoltarea BFG.

4. Dezvoltarea cooperării intersectoriale prin asigurarea schimbului de date ale Sistemului Automatizat Algoritmice ”Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras” pentru analiza rezultatelor screeningului, în vederea evaluării fezabilității.

5. Inițierea efectuării sistematice a statisticilor vitale oficiale privind mortalitatea și morbiditatea indusă de boala ficatului gras folosind datele Sistemului Automatizat Algoritmice “Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras”.

6. Punerea în practică a Modelului Multidisciplinar de Îngrijire a Bolii Ficatului Gras, care precizează tipul și locul de prestare a serviciilor, împarte atribuțiile prestatorilor de servicii (în dependență de nivelul de asistență medicală), coordonează și integrează serviciile în sistemul de sănătate.

- La nivelul cercetărilor științifice de perspectivă:

1. Validarea externă la nivel internațional a scorului original noninvaziv Indicele Bolii Ficatului Gras (IBFG).

2. Studiarea fezabilității screening-ului populației cu risc prin utilizarea Sistemului Automatizat Algoritmice ”Testul Inteligent pentru diagnosticul Bolii Ficatului Gras”.

3. Evaluarea cost-eficienței a Modelului Multidisciplinar de Îngrijire a Bolii Ficatului Gras.

BIBLIOGRAFIE

1. YOUNOSSI, ZM., KOENIG, AB., ABDELATIF, D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. In: *Hepatology*. 2016; 64: 73–84.
2. NG, ACT., DELGADO, V., BORLAUG, BA. et al. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. In: *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18, 291–304. doi: 10.1038/s41569-020-00465-5.
3. HARING, R., WALLASCHOFSKI, H., NAUCK, M., DÖRR, M. et al. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. In: *Hepatology*. 2009;50:1403–1411.
4. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In: *Obes Facts*. 2016; 9: 65-90. doi: 10.1159/000443344.
5. LE, MH., YEO, YH., LI, X. et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; Dec: S1542 – 3565 (21) 01280-5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.002.
6. ALQAHTANI, SA., SCHATTENBERG, JM. NAFLD in the Elderly. In: *Clin Interv Aging*. 2021;16:1633-1649. doi:10.2147/CIA.S295524
7. XU, R., PAN, J., ZHOU, W. et al. Recent advances in lean NAFLD. In: *Biomed Pharmacother*. 2022 Jun 29;153:113331. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113331.
8. LEUNG, J. C. et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. In: *Hepatology*. 2017;65: 54–64.
9. PENNISI, G., PIPITONE, RM., ENEA, M. et al. A Genetic and Metabolic Staging System for Predicting the Outcome of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Hepatol Commun*. 2022 May;6(5):1032-1044. doi: 10.1002/hep4.1877.
10. ZARRINPAR, A., GUPTA, S., MAURYA, M. R. et al. Serum microRNAs explain discordance of non-alcoholic fatty liver disease in monozygotic and dizygotic twins: a prospective study. *Gut* 2016; 65: 1546–1554.
11. HARDY, T. et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. In: *Gut*. 2016; 66: 1321–1328.
12. GODOS, J., FEDERICO, A., DALLIO, M., SCAZZINA, F. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms of protection. In: *Int J Food Sci Nutr*. 2017; 68: 18-27.
13. SATAPATHY, SK., SANYAL, AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Semin Liver Dis*. 2015; 35: 221-235. doi: 10.1055/s-0035-1562943]
14. VAN KLEEF, LA., HOFMAN, A., VOORTMAN, T. et al. Objectively measured physical activity is inversely associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. In: *The Am. J. Gastroent*. 2022; 117(2):311-318. doi: 10.14309/ajg.0000000000001584.
15. ZELBER-SAGI, S., GODOS, J., SALOMONE, F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. In: *Ther Adv Gastroenterol*. 2016; 9: 392-407. doi: 10.1177/1756283 x16638830]
16. HASHIDA, R., KAWAGUCHI, T., BEKKI, M. et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. In: *J Hepatol*. 2017; 66: 142-152 doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.023.

17. ZEYBEL, M. et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response. In: *Nat. Med.* 2012; 18: 1369–1377.
18. HUANG, DQ., SINGAL, AG., KONO, Y., TAN, DJH. E. et al. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. In: *Cell Metab.* 2022 Jul 5;34(7):969-977.e2. doi: 10.1016/j.cmet.2022.05.003.
19. LE, MH., DEVAKI, P., HA, NB., JUN, DW. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. In: *PLoS ONE.* 2017; 12(3): e0173499. doi: 10.1371/journal.pone.0173499.
20. TSAO, CW., ADAY, AW., ALMARZOOQ, ZI, ALONSO A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. In: *Circulation.* 2022 Feb 22;145(8): e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
21. KOWALSKI, HJ., ABELMANN, WH. The cardiac output in Laennec's cirrhosis. In : *J Clin Invest.* 1953; 32:1025-1033.
22. KASPER, P., MARTIN, A., LANG, S., KÜTTING, F. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110: 921–937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7.
23. TARGHER, G., BYRNE, CD., LONARDO, A., ZOPPINI, G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. In: *J Hepatol* 2016; 65: 589-600.
24. VERSTEYLEN, MO., JOOSEN, IA., SHAW, LJ., Narula J. et al. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. In: *J Nucl Cardiol.* 2011; 18: 904–911.
25. GODOY-MATOS, AF., SILVA JÚNIOR WS., VALERIO CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. In: *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 60. doi: 10.1186/s13098-020-00570-y.
26. SAKURAI, Y., KUBOTA, N., YAMAUCHI, T., KADOWAKI, T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. In: *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4156. doi:10.3390/ijms22084156.
27. YOKOKAWA, H., FUKUDA, H., SAITA, M. et al. An association between visceral or subcutaneous fat accumulation and diabetes mellitus among Japanese subjects. In: *Diabetol Metab Syndr.* 2021; 13: 44. doi:10.1186/s13098-021-00646-3.
28. EMAMAT, H., TANGESTANI, H., NASAB, MB., GHALANDARI, H. et al. The association between epicardial adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of existing human studies. In: *EXCLI Journal.* 2021; 20: 1096-1105. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3815>.
29. LIN, A., WONG, ND., RAZIPOUR, A., MCELHINNEY, PA. Et al. et al. Metabolic syndrome, fatty liver, and artificial intelligence-based epicardial adipose tissue measures predict long-term risk of cardiac events: a prospective study. In: *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 27. doi:10.1186/s12933-021-01220-x.
30. BERKLEY, A., FERRO, A. Changes in C-reactive protein in response to anti-inflammatory therapy as a predictor of cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. In: *JRSM Cardiovasc Dis.* 2020; 9: 2048004020929235. doi:10.1177/2048004020929235.

31. LARSEN, TS., JANSEN, KM. Impact of Obesity-Related Inflammation on Cardiac Metabolism and Function. In: *J Lipid Atheroscler.* 2021 Jan;10(1):8-23. doi: 10.12997/jla.2021.10.1.8.
32. ABEL, ED. Insulin signaling in the heart In: *Am J of Physiol-Endocrinol Metab.* 2021; 321(1):E130-E145. doi:10.1152/ajpendo.00158.2021
33. RICARD, N., BAILLY, S., GUIGNABERT, C., SIMONS, M. The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy. In: *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18: 565–580. doi:10.1038/s41569-021-00517-4.
34. THEOFILIS, P., SAGRIS, M., OIKONOMOU, E., ANTONOPOULOS, AS. et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. In: *Biomedicines.* 2021; 9(7):781. doi:10.3390/biomedicines9070781.
35. LOVE, KM., LIU, Z. DPP4 Activity, Hyperinsulinemia, and Atherosclerosis. In: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):1553-1565. doi: 10.1210/clinem/dgab078.
36. FRYK, E., OLAUSSON, J., MOSSBERG, K., STRINDBERG, L. et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. In: *EBioMedicine.* 2021; 65: 103264. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103264 2352-3964.
37. FUIOR, A., FUIOR, S., **PELTEC, A.** Boala ficatului gras nonalcoolic – noi indici de risc în patologia cardiovasculară. In: *Sanatate publica, Economie si Management in medicina.* 2017; 4(74):107-113. ISSN 1729-8687.
38. LU GH., GONG SG., LI C., ZHAO QH. Et al. Prognostic value of gamma-glutamyl transferase in male patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7. doi: 10.3389/fcvm.2020.580908
39. **PELTEC, A.** Gama-glutamyltransferaza ca factor de risc cardiovascular: mit sau realitate? În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2013, nr.5 (50), p. 146-149.
40. **PELTEC, A.,** IVANOV V., PERETEATCO A., DUMBRAVA V. et al. How does elevated gamma-glutamyltransferase activity influence cardiovascular risk profile in patients with liver steatosis? The International Liver Congress 2011. *Journal of Hepatology*, 2011, vol. 54, suppl. 1, p. S343. ISSN0168-8278. Impact factor 9.858.
41. KWAK, MS., KIM, D., CHUNG, GE., KANG, SJ. et al, Park MJ, Kim YJ, et al. Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Clin Mol Hepatol.* 2012;18(4):383–90.
42. TOCAN, A., **PELTEC, A.,** IVANOV V., POPOVICI M. et al. Is serum bilirubin level influence the 10 years risk of cardiovascular events in NAFLD? In: *3rd UpDate on Hepatology Course. 2016:19.*
43. **PELTEC, A.** Boala ficatului gras nonalcoolic: de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic. *Monografie. Chișinău: Imprint Star. 2019:304p.*
44. LOMBARDI, R., PISANO, G., FARGION, S. Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD. In: *Int J Mol Sci.* 2016;17(4).
45. **PELTEC, A.,** IVANOV V., DUMBRAVA V., POPOVICI M. Alcohol and methabolic syndrome – risk or benefits, does it matter? În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* Chișinău, 2011, vol. 3, p.18-22. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.

46. HASEEB, S., ALEXANDER, B., BARANCHUK A. Wine and Cardiovascular Health. In : *Circulation*. 2017; 136:434-1448. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.03038 7
47. RENAUD, S, DE LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. In: *Lancet*. 1992; 339:1523-6.
48. URSINI, F, SEVANIAN, A. Wine polyphenols and optimal nutrition. In: *Ann NY Acad Sci* 2002; 957:200–209.
49. NAMACHIVAYAM, A., VALSALA GOPALAKRISHNAN, A. A review on molecular mechanism of alcoholic liver disease. In: *Life Sci*. 2021;274:119328. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119328.
50. HOLST, C., BECKER, U., JØRGENSEN, ME., GRØNBÆK M. et al. Alcohol drinking patterns and risk of diabetes: a cohort study of 70,551 men and women from the general Danish population. In: *Diabetology*. 2017, 60(10): 1941-1950.
51. **PELTEC, A., IVANOV, V., CUROCICHIN, Gh., DUMBRAVA, V.** et al. Nonalcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome – two different disorder yes or no. In: *Hepatology International*. 2015; 9(suppl. 1): S111. Impact factor 1,78.
52. **PELTEC, A., IVANOV, V., PERETEATCO, A., CALIN L., DUMBRAVA, V.** Is type of steatohepatites influence the cardiovascular and diabetes mellitus risk profile? In: *J Hepat*. 2010;52, suppl. 1:S151. **Impact factor 9.858.**
53. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., POPOVICI, M.** How alcohol consumption influenced cardiovascular risk profile in steatohepatitis? Материалы 19 Российской Гастроэнтерологической недели. В: Российском журнале Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, 2013; XXIII (5), прилож. 42:53.
54. GRONBAEK, M., BECKER, U., JOHANSEN, D., GOTTSCHAU, A. et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. In: *Ann. Intern. Med*. 2000; 133:411– 419.
55. **PELTEC, A., IVANOV, V., PERETEATCO, A., DUMBRAVA, V. și al.** Cum sunt influențate de consumul de alcool riscurile cardiovasculare în sindromul metabolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011; 3(31): 285-290. ISSN 1857-0011.
56. Behavioral Risk Factor Surveillance System Questionnaire. Alcohol Consumption. <http://www.cdc.gov/brfss/questionnaires/pdf-ques/2018brfss.pdf>.
57. Framingham Cardiac Risk Score. <http://www.mdcalc.com/framingham-cardiac-risk-score>.
58. SCHAEFER, EJ., LAMON-FAVA, S., ORDOVAS, JM. et al. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J LipidRes* 1994;35:871–82.
59. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., Popovici M.** Alcohol and methabolic syndrome – risk or benefits, does it matter? În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău. 2011; 3:18-22. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.
60. **PELTEC A.,** Hemoglobin level as a cardiovascular risk factor. In: *Arta Medica*. 2016; 2: 17-21.

61. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA V., POPOVICI, M.** May Hemoglobin be a mediator of increased cardiovascular risk in NAFLD? In: *J. Hepatol.* 2013; 58, Suppl.1: S546. **Impact factor 9.858.**
62. **PELTEC, A., IVANOV, V., POPOVICI M., DUMBRAVA V.** Disfuncția endotelială - conexiunea între patologia hepatică și cardiacă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2010; 2(25):265-269. ISSN 1857-0011.
63. CHEON, DY., JO, SH. Adverse effects of statin therapy and their treatment. In: *Cardiovasc Prev Pharmacother.* 2022;4(1):1-6.
64. **PELTEC, A., IVANOV, V., IVANOV, M., I. PELTEC, I. et al.** Monakolin K as a treatment of hyperlipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Gastrointest Liv Dis.* 2016; 25, Suppl. 2: 223-224.
65. YILMAZ, Y. NAFLD in the absence of metabolic syndrome: different epidemiology, pathogenetic mechanisms, risk factors for disease progression? In: *Semin Liver Dis.* 2012; 32: 14-21.
66. WATANABE, J., CHOU, KJ., LIAO, JC. et al. Differential association of hemoglobin with proinflammatory high-density lipoproteins in atherogenic/hyperlipidemic mice. A novel biomarker of atherosclerosis. In: *J Biol Chem.* 2007;282(32):23698–23707
67. **PELTEC, A., IVANOV V., CUROCICHIN Gh., DUMBRAVA V. și al.** Is hemoglobine level predicted the stage of nonalcoholic fatty liver disease unrelated with the metabolic syndromes. 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istambul Turkey. *Hepatology International*, 2015, vol. 9, suppl. 1, p. S117. ISSN 1936-0541. Impact factor 1,78.
68. SULLIVAN, JL.. Iron and the sex difference in heart disease risk. In: *Lancet* 1981; 1:1293–1294.
69. BALLA, G., JACOB, HS., EATON, JW., BELCHER, JD. et al. Hemin: a possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury. In: *Arterioscler Thromb.* 1991; 11:1700–1711.
70. BALLA, J., VERCELLOTTI, GM., NATH, K., YACHIE, A. et al. Haem, haem oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury. In: *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (Suppl 5):8–12.
71. **PELTEC, A., IVANOV V., DUMBRAVA V., CUROCICHIN G. et al.** Is hemoglobin level predicted the stage of nonalcoholic fatty liver disease unrelated with the metabolic syndromes? Материалы 20 Российской Гастроэнтерологической недели. В: Российском журнале Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, 2014, том XXIV, №5, прилож. № 223, p. 61. ISSN 1382-4376. Impact factor 0.835.
72. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., POPOVICI, M.** May hemoglobin be a mediator of increased cardiovascular risk in NAFLD? The International Liver Congress 2013. In: *J Hepatol.* 2013; vol. 58, suppl. 1: S546. Impact factor 9.858.
73. YU, C., XU, C., XU, L., YU, J. et al. Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol.* 2012; 56:241–247.
74. XU, C., YU, C., MA, H, XU, L. et al. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. In: *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108: 1299-1304.

75. BAI, CH., WU, MS., OWAGA, E., CHENG, SY. Et al. Relationship between hemoglobin levels and risk for suspected non-alcoholic fatty liver in Taiwanese adults. In: *Chin J Physiol.* 2014 ;57(5):286-94. doi: 10.4077/CJP.2014.BAD280.
76. AKAHANE, T., FUKUI K., SHIRAI, Y., YOSHIJI, H. et al. High Hemoglobin Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Women. In: *Journal of GHR.* 2013; 2(6): 623-627.
77. NELSON, JE., WILSON, L., BRUNT, EM. et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology.* 2011; 53:448-457.
78. YONEYAMA, Y., SAWADA, H., TAKESHITA, M., SUGITA, Y. The role of lipids in heme synthesis. In: *Lipids.* 1969;4(5):321-6.
79. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
80. ANGULO, P., KLEINER, DE., DAM-LARSEN, S., ADAMS, LA. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Gastroenterology.* 2015; 149: 389-397.
81. YOUNOSSI, ZM., GOLABI, P., de AVILA L. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. In: *J Hepatol.* 2019;71:793-801.
82. VAN DE WEIJER, T., SCHRAUWEN-HINDERLING, VB. Application of Magnetic Resonance Spectroscopy in metabolic research. In: *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(4):741-748. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.013.
83. ZHANG, C., LIU, S., YANG, M. Hepatocellular Carcinoma and Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease: Causing Factors, Molecular Links, and Treatment Options. In: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:808526. doi: 10.3389/fendo.2021.808526.
84. ALI, A., AMIN, MJ., AHMED, MU., TAJ, A. et al. Frequency of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its associated risk factors among Type-2 diabetics. In: *Pak J Med Sci.* 2022;38(1):28-33. doi: 10.12669/pjms.38.1.4968.
85. XIA, MF., BIAN, H., GAO X. NAFLD and Diabetes: Two Sides of the Same Coin? Rationale for Gene-Based Personalized NAFLD Treatment. In: *Front Pharmacol.* 2019;10:877. doi: 10.3389/fphar.2019.00877.
86. YOUNOSSI, ZM., KOENIG, AB., ABDELATIF, D., FAZEL, Y. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. In: *Hepatology.* 2016;64: 73-84. doi: 10.1002/hep.28431
87. BRIL, F., BARB, D., PORTILLO-SANCHEZ, P., BIERNACKI, D. et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology.* 2017; 65 (4): 1132-1144. doi: 10.1002/hep.28985.
88. XU, R., PAN, J., ZHOU, W., JI, G. et al. Recent advances in lean NAFLD. In: *Biomed Pharmacother.* 2022;153:113331. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113331.
89. MAIER, S., WIELAND, A., CREE-GREEN, M., NADEAU, K. et al. Lean NAFLD: an underrecognized and challenging disorder in medicine. In: *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):351-366. doi: 10.1007/s11154-020-09621-1.
90. YOUNG, S., TARIQ, R., PROVENZA, J., SATAPATHY, SK. Etal. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Hepatol Commun.* 2020;4(7):953-972. doi: 10.1002/hep4.1519.

91. ESLAM, M., SARIN, SK., WONG, VW., FAN, JG. Et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. In: *Hepatol Int*. 2020;14(6):889-919. doi: 10.1007/s12072-020-10094-2.
92. YOUNOSSI, ZM., RINELLA, ME., SANYAL, AJ., HARRISON, SA. et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. In: *Hepatology*. 2021;73(3):1194-1198. doi: 10.1002/hep.31420.
93. ESLAM, M., NEWSOME, PN., SARIN, SK., ANSTEE, QM. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
94. ZHENG, KI., SUN, DQ., JIN, Y., ZHU, PW. Et al. Clinical utility of the MAFLD definition. In: *J Hepatol*. 2021;74(4):989-991. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.016.
95. KANWAL, F., KRAMER, JR., LI, L., DAI, J. et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Hepatology*. 2020;71(3):808-819. doi: 10.1002/hep.31014.
96. LU, FB., ZHENG, KI., RIOS, RS., TARGHER, G. et al. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. In: *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(12):2041-2050. doi: 10.1111/jgh.15156.
97. DENKMAYR, L., FELDMAN, A., STECHEMESSER, L., EDER, SK. Et al. Lean Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Have a Severe Histological Phenotype Similar to Obese Patients. In: *J Clin Med*. 2018;7(12):562. doi: 10.3390/jcm7120562.
98. KIM, M., YOON, EL., CHO, S., LEE, CM. et al. Prevalence of advanced hepatic fibrosis and comorbidity in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in Korea. In: *Liver Int*. 2022;42(7):1536-1544. doi: 10.1111/liv.15259.
99. VILARINHO, S., AJMERA, V., ZHENG, M., LOOMBA, R. Emerging Role of Genomic Analysis in Clinical Evaluation of Lean Individuals With NAFLD. In: *Hepatology*. 2021;74(4):2241-2250. doi: 10.1002/hep.32047.
100. ANSTEE, QM, TARGHER, G, DAY, CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330–44.
101. CHANG, Y., JUNG, HS., YUN, KE., CHO, J. et al. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. In: *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1861–8.
102. LI, H., XU, R., PENG, X., WANG, Y. et al. Association of glucokinase regulatory protein polymorphism with type 2 diabetes and fasting plasma glucose: a meta-analysis. In: *Mol Biol Rep*. 2013; 40: 3935-3942.
103. ANSTEE, QM., DAY, CP. The genetics of NAFLD. In: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10: 645-655.
104. GE, H., WEI, W., TANG, L., TIAN, Y. et al. CONSORT-Characteristics and metabolic phenotype of gut microbiota in NAFLD patients. In: *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(25):e29347. doi: 10.1097/MD.00000000000029347.
105. SEN, P., QADRI, S., LUUKKONEN, PK., RAGNARSDOTTIR, O. et al. Exposure to environmental contaminants is associated with altered hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol*. 2022;76(2):283-293. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.039.

- 106.SEN P, QADRI S, LUUKKONEN PK, RAGNARSDOTTIR O. et al. Exposure to environmental contaminants is associated with altered hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol.* 2022;76(2):283-293. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.039.
- 107.AHMAD, MI., KHAN, MU., KODALI, S., SHETTY, A. et al. Hepatocellular Carcinoma Due to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Concepts and Future Challenges. In: *J Hepatocell Carcinoma.* 2022;9:477-496. doi: 10.2147/JHC.S344559.
- 108.Nakatsuka T, Tateishi R. Development and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes. In: *Clin Mol Hepatol.* 2022 Jul 29. doi: 10.3350/cmh.2022.0095.
- 109.HIPPISLEY-COX, J., COUPLAND, C., ROBSON, J. et al. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. In: *BMJ.* 2009;338:b880. doi: 10.1136/bmj.b880.
- 110.PELTEC, A., LUPAȘCO I. Riscurile dezvoltării diabetului zaharat tip 2 la pacienți cu sindrom de citoliză. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* 2010; 3:178-181.
- 111.MESARWI, OA., LOOMBA, R., MALHOTRA, A. Obstructive Sleep Apnea, Hypoxia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(7):830-841. doi: 10.1164/rccm.201806-1109TR.
- 112.KIM, T., CHOI, H., LEE, J., KIM J. Obstructive Sleep Apnea and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the General Population: A Cross-Sectional Study Using Nationally Representative Data. IN: *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(14):8398. doi: 10.3390/ijerph19148398.
- 113.LANDETE, P., FERNÁNDEZ-GARCÍA, CE., ALDAVE-ORZAIZ, B., HERNÁNDEZ-OLIVO, M. et al. Increased Oxygen Desaturation Time During Sleep Is a Risk Factor for NASH in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Prospective Cohort Study. In: *Front Med (Lausanne).* 2022 Feb 23;9:808417. doi: 10.3389/fmed.2022.808417.
- 114.BENOTTI, P., WOOD, GC., ARGYROPOULOS, G., PACK, A. et al. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity. In: *Obesity.* 2016;24:871–877. doi:10.1002/oby.21409.
- 115.PELTEC, A., IVANOV, V., CORLATEANU, A., TOFAN L. et al. Impactul tulburărilor de somn asupra dezvoltării bolii ficatului gras nonalcoolic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2016; 2(51):228-223. ISSN 1857-0011.
- 116.MALDONADO, SS., GRAB, J., WANG, CW., HUDDLESTON, H. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with nonalcoholic steatohepatitis in women of reproductive age. In: *Hepatol Commun.* 2022: Jul 21. doi: 10.1002/hep4.2039.
- 117.RASQUIN LEON, LI., ANASTASOPOULOU, C., MAYRIN, JV. Polycystic Ovarian Disease. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2022 Jan–. PMID: 29083730.
- 118.AMISI, CA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. In: *World J Diabetes.* 2022 Mar 15;13(3):129-149. doi: 10.4239/wjd.v13.i3.129.
- 119.XU, Y., QIAO, J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. In: *J Healthc Eng.* 2022 Mar 21;2022:9240569. doi: 10.1155/2022/9240569.

120. RIEMANN, A., BLASCHKE, M., JAUHO-GHADIMI, A., SIGGELKOW, H. et al. Metformin Improves the Hepatic Steatosis Index in Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. In: *J Clin Med*. 2022 Jul 24;11(15):4294. doi: 10.3390/jcm11154294.
121. JONES, H., SPRUNG, VS., PUGH, CJ., DAOUSI, C. et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 3709-3716. doi: 10.1210/jc.2012-1382.
122. CHEN, Y., MA, L., GE, Z., PAN, Y. et al. Key Genes Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Polycystic Ovary Syndrome. In: *Front Mol Biosci*. 2022 May 25;9:888194. doi: 10.3389/fmolb.2022.888194.
123. KESSOKU, T., KOBAYASHI, T., TANAKA, K., YAMAMOTO, A. et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. In: *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 29;22(15):8161. doi: 10.3390/ijms22158161.
124. GUPTA, H., MIN, BH., GANESAN, R., GEBRU, YA et al. Microbiome in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Mechanisms to Therapeutic Role. In: *Biomedicines*. 2022 Feb 25;10(3):550. doi: 10.3390/biomedicines10030550.
125. WEI, J., LEI, GH., FU, L., ZENG, C. et al. Association between dietary vitamin C intake and non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study among middle-aged and older adults. In: *PLoS ONE*. 2016;11: e0147985.
126. CUSI, K., ORSAK, B., BRIL, F. et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:305–15.
127. SAFADI, R., KONIKOFF, FM., MAHAMID, M. et al. FLORA Group. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:2085–91.
128. FRANQUE, SM., BEDOSSA, P., RATZIU, V. et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. In *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558.
129. NEUSCHWANDER-TETRI, BA., LOOMBA, R., SANYAL, AJ. et al. NASH Clinical Research Network. Farnesoid 9 nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. In: *Lancet*. 2015;385(9972):956–65.
130. HARISON, SA., BASHIR, MR., GUY, CD. et al. Resmetirol (MGL3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. In: *Lancet*. 2019;394:2012-2024.
131. SANYAL, AJ. Putting non-alcoholic fatty liver disease on the radar for primary care physicians: how well are we doing? In: *BMC Med*. 2018;16: 148.
132. HYDES, TJ., RAVI, S., LOOMBA, R. et al. Evidencebased clinical advice for nutrition and dietary weight loss strategies for the management of NAFLD and NASH. In: *Clin. Mol. Hepatol*. 2020;26: 383–400.
133. LAZARUS, JV. et al. We know DAAs work, so now what? Simplifying models of care to enhance the hepatitis C cascade. In: *J. Intern. Med*. 2019; 286: 503–525.
134. LAZARUS, JV. et al. A systematic review of comprehensive models of care for NAFLD and NASH. In: *Hepatology*. 2020; 72 (Issue S1): 378A.

135. TSOCHATZIS, EA., NEWSOME, PN. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. In: *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 509–517.
136. European Pathways Association. Care Pathways. 2021. e-p-a.org <http://e-p-a.org/care-pathways>.
137. CHALMERS, J. et al. The development and implementation of a commissioned pathway for the identification and stratification of liver disease in the community. In: *Frontline Gastroenterol.* 2020; 11: 86–92.
138. HUDSON, M., MCPHERSON, S. Liver Network guidelines for the management of adults with asymptomatic liver function abnormalities on behalf of the North East & North Cumbria In: Hepatology Network. 2020; northoftyneapc.nhs.uk <http://www.northoftyneapc.nhs.uk/wp-content/uploads/sites/6/2020/10/Abnormal-LFT-GuidelinesNENC-Hepatology-Network-V2.1-Sept-2020-Final.pdf>.
139. SHAHEEN, AA. et al. Risk stratification of patients with nonalcoholic fatty liver disease using a case identification pathway in primary care: a cross-sectional study. In: *CMAJ.* 2020; Open 8: E370–E376.
140. DILLON, JF. et al. Intelligent liver function testing (iLFT): a trial of automated diagnosis and staging of liver disease in primary care. In: *J. Hepatol.* 2019;71: 699–706.
141. ESLAM, M. et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. In: *Hepatol. Int.* 2020; 14: 889–919.
142. WONG, VW. et al. Asia-pacific working party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-part 1: definition, risk factors and assessment. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33: 70–85.
143. ARAB, JP. et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. In: *Ann. Hepatol.* 2020; 19: 674–690.
144. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes — 2020. In: *Diabetes Care.* 2020; 43(Suppl. 1): S37–S47.
145. CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology.* 2018; 67: 328–357.
146. TAYLOR, RS. et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. In: *Gastroenterology.* 2020; 158: 1611–1625.
147. CASTERA, L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: creating pathways between primary healthcare and liver clinics. In: *Liver Int.* 2020;40: 77–81.
148. VALI, Y. et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. In: *J. Hepatol.* 2020;73: 252–262.
149. AUGUSTIN, S. et al. Identification of patients with advanced fibrosis due to nonalcoholic fatty liver disease: considerations for best practice. In: *J. Gastrointest Liver Dis.* 2020;29: 235–245.

150. CROSSAN, C. et al. Referral pathways for patients with NAFLD based on non-invasive fibrosis tests: diagnostic accuracy and cost analysis. In: *Liver Int.* 2019;39: 2052–2060.
151. STANDING, H. C. et al. GPs' experiences and perceptions of early detection of liver disease: a qualitative study in primary care. In: *Br. J. Gen. Pract.* 2018; 68: e743–e749.
152. MUTHIAH, MD., Sanyal, AJ. Current management of non-alcoholic steatohepatitis. In: *Liver Int.* 2020; 40: 89–95.
153. BERNÁ, G., ROMERO-GOMEZ, M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. In: *Liver Int.* 2020; 40: 102–108.
154. JARVIS, H. et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and metaanalysis of population-based observational studies. In: *PLoS Med.* 2020; 17: e1003100.
155. CASLER, K., TREES, K., BOSAK, K. Providing care for fatty liver disease patients: primary care nurse practitioners' knowledge, actions, and preparedness. In: *Gastroenterol. Nurs.* 2020; 43: E184–E189.
156. NOUREDDIN, M. et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in persons with type 2 diabetes in the United States is cost-effective: a comprehensive costutility analysis. In: *Gastroenterology.* 2020; 159: 1985–1987.
157. MOOLLA, A. et al. A multidisciplinary approach to the management of NAFLD is associated with improvement in markers of liver and cardio-metabolic health. In: *Frontline Gastroenterol.* 2019; 10, 337–346.
158. SRIVASTAVA A, GAILER R, TANWAR S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol.* 2019;71(2):371–378. doi:10.1016/j. jhep.2019.03.033.
159. GUILLAUME, M., MOAL, V., DELABAUDIÈRE, C., et al. Direct comparison of the specialised blood fibrosis tests FibroMeter(V2G) and Enhanced Liver Fibrosis score in patients with non-alcoholic fatty liver disease from tertiary care centres. In: *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(11–12):1214–1222. doi:10.1111/apt.15529.
160. STEPANOVA, M., RAFIQ, N., MAKHLOUF, H. et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). In: *Dig Dis Sci.* 2013;58 (10):3017–3023. doi:10.1007/s10620-013-2743-5.
161. MONELLI, F., VENTURELLI, F., BONILAURI, L. et al. Systematic review of existing guidelines for NAFLD assessment. In: *Hepatoma Res.* 2021;7:25. doi:10.20517/2394-5079.2021.03.
162. KOEHLER, EM., PLOMPEN, EP., SCHOUTEN, JN. et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. In: *Hepatology.* 2016;63(1):138– 147. doi:10.1002/hep.27981
163. COREY KE, KLEBANOFF MJ, TRAMONTANO AC, CHUNG RT, HUR C. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. In: *Dig Dis Sci.* 2016;61 (7):2108–2117. doi:10.1007/s10620-016-4044-2
164. HERNAEZ R, LAZO M, BONEKAMP S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology.* 2011;54(3):1082–1090. doi:10.1002/ hep.24452
165. PAIGE JS, BERNSTEIN GS, HEBA E, et al. A pilot comparative study of quantitative ultrasound, conventional ultrasound, and MRI for predicting histology-determined steatosis

- grade in adult nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(5): W168–W177. doi:10.2214/ajr.16.16726
- 166.VILAR-GOMEZ, E., YASELLS-GARCIA, A., MARTINEZ-PEREZ, Y., CALZADILLA-BERTOT L. et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. In: *Hepatology.* 2016;63:1875–1887.
- 167.KWOK, R., CHOI, KC., WONG, GL. et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. In: *Gut.* 2016;65:1359–68.
- 168.MINICH, A., ARISAR, FAQ., SHAIKH, NS., HERMAN, L. et al. Predictors of patient survival following liver transplant in non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. In: *EClinicalMedicine.* 2022 Jul 1;50:101534. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101534.
- 169.SATAPATHY, SK., BERNSTEIN, DE., ROTH, NC. Liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis and alcohol-related liver disease: the dust is yet to settle. In: *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jul 25;7:23. doi: 10.21037/tgh-2020-15.
- 170.SIM, JH., KWON, HM., KIM, KW., KO, YS. et al. Associations of sarcopenia with graft failure and mortality in patients undergoing living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2022 Aug;28(8):1345-1355. doi: 10.1002/lt.26447.
- 171.WONG, RJ., AGUILAR, M., CHEUNG, R. et al. Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. In: *Gastroenterology.* 2015; 148:547–555.
- 172.ORMAN, ES., MAYORGA, ME., WHEELER, SB. et al. Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States. In: *Liver Transpl.* 2015; 21:1040–1050.
- 173.ZHAO, X., HE, Y., LIU, J., ZHANG, Q. et al. Impact of living donor liver with steatosis and idiopathic portal inflammation on clinical outcomes in pediatric liver transplantation: Beijing experience. In: *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022 Jun;11(3):340-354. doi: 10.21037/hbsn-20-685.
- 174.SONG, GW., LEE, SG. Living donor liver transplantation. In: *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19:217–222.
- 175.HAN, S., HA, S.Y., PARK, C.K. et al. Microsteatosis may not interact with macrosteatosis in living donor liver transplantation. In: *J Hepatol.* 2015; 62:556–562. [PubMed: 25450710]
- 176.MAGRO, B., TACELLI, M., MAZZOLA, A., CONTI, F. et al. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. In: *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021 Jan;10(1):76-92. doi: 10.21037/hbsn.2019.09.01.
- 177.MAZILESCU, LI., SELZNER, M., SELZNER, N. Defatting strategies in the current era of liver steatosis. In: *JHEP Rep.* 2021 Mar 13;3(3):100265. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100265.
- 178.SHETTY, A., GIRON, F., DIVATIA, MK., AHMAD, MI. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease after Liver Transplant. In: *J Clin Transl Hepatol.* 2021 Jun 28;9(3):428-435. doi: 10.14218/JCTH.2020.00072.
- 179.DUMORTIER J., GIOSTRA E., BELBOUAB S., MORARD I. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”. In: *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 613-620. doi: 10.1038/ajg.2009.717]

180. KONDO, T., OSUGI, S., SHIMOKATA, K., HONJO H. et al. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. In: *Circ J*. 2011;75:2885- 2892.
181. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005; available at: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf
182. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 2: 51S-209S
183. WILLIAMS, B., MANCIA, G., SPIERING, W., ROSEI, EA. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). In: *European Heart Journal*. 2018; 39(33): 3021–3104.
184. ESLAM, M., NEWSOME, P., SARIN, S., ANSTEE, QM. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. In: *J Hepatol*. 2020;73:202–209. doi:10.1016/j. jhep.2020.03.039
185. HAMAGUCHI, M., KOJIMA, T., ITOH, Y., HARANO, Y. et al. The Severity of Ultrasonographic Findings in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Reflects the Metabolic Syndrome and Visceral Fat Accumulation. In: *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102: 2708-2715.
186. LEE, JH., KIM, D., KIM, HJ., LEE, CH. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. In: *Dig Liver Dis*. 2010; 42: 503– 508.
187. CHALASANI, N., YOUNOSSI, Z., LAVINE, JE., CHARLTON, M. et al. The diagnosis and management of non- alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology*. 2018; 67: 328–357.
188. BEDOGNI, G., BELLENTANI, S., MIGLIOLI, L., MASUTTI, F. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. In: *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
189. RUHL, CE., EVERHART, JE. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015; 41; 65-76.
190. SALAZAR, J., BERMÚDEZ, V., CALVO, M., OLIVAR, LC. et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. Version 3. In: *F1000Res*. 2017; 6: 1337. doi: 10.12688/f1000research.12170.3
191. FEDCHUK, L., NASCIMBEN, I F., PAIS, R., CHARLOTTE, F. et al. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(10):1209-22.
192. ZHANG, S., DU, T. et al. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease. In: *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1): 15.
193. ANGULO, P., HUI, JM., MARCHESINI, G., BUGIANESI, E. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. In: *Hepatology*. 2007; 45:846–54.

194. STERLING, RK., LISSEN, E., CLUMECK, N, SOLA, R. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. In: *Hepatology*. 2006; 43:1317–25.
195. SHAH, AG., LYDECKER, A., MURRAY, K., TERTI BN. Et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1104–1112.
196. WAI, CT., GREENSON, JK., FONTANA, RJ., KALBFLEISCH, JD. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. In: *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26. doi: 10.1053/jhep.2003.50346.
197. LIN, ZH., XIN, YN., DONG, QJ., WANG, Q. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. In: *Hepatology*. 2011;53:726-36.
198. LEE, J., VALI, Y., BOURSIER, J., SPIJKER, R. et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. In: *Liver International*. 2021;41:261–270.
199. ANDERSON, KM., WILSON, PW., ODELL, PM., KANNEL, WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. In: *Circulation*. 1991;83:356-362.
200. PIEPOLI, MF., HOES, AW., AGEWALL, S., ALBUS, C. et al. ESC Scientific Document Group, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). In: *European Heart Journal*. 2016; 37(29):2315–2381.
201. GOFF, DC., LLOYD-JONES, DM., BENNETT, G., COADY, S. et al. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. In: *Circulation*. 2014;129:S49–S73.
202. CONROY, RM., PYORALA, K., FITZGERALD, AP., SANS, S. et al. SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. In: *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
203. CARVALHANA, S., LEITAO, J., ALVES, AC. Et al. H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. In: *Liver Int*. 25014;34: e111–117.
204. KOEHLER, EM. et al. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population based study. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11: 1201–1204.
205. BRUNT, EM., KLEINER, DE., CARPENTER, DH. Et al. American Association for the Study of Liver Diseases NASH Task Force. NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. In: *Hepatology*. 2021;73(5):2028-2038. doi: 10.1002/hep.31599. PMID: 33111374.
206. TAYLOR, RS., TAYLOR, RJ., BAYLISS, S. et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. In: *Gastroenterology* 2020;158:e12:1611–25.
207. WENZEL, BJ., STULTS, HB., MAYER, J. Hypoferraemia in obese adolescents. In: *Lancet* 1962;2:327–328.

208. KITADE, H., CHEN, G., NI, Y., OTA, T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. In: *Nutrients*. 2017; 9: 387.
209. MARCHISELLO, S., DI PINO, A., SCICALI, R. et al. Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease: an overview. In: *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 1948.
210. CHOI, KM., LEE, J., KIM, YH. et al. Relation between insulin resistance and hematological parameters in elderly Koreans-Southwest Seoul (SWS) Study. In: *Diabetes Res Clin Pract*. 2003; 60: 205–212.
211. FACCHINI, FS., CARANTONI, M., JEPPESEN, J. et al. Hematocrit and hemoglobin are independently related to insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia in healthy, non-obese men and women. In: *Metabolism*. 1998; 47: 831– 835.
212. TANOGLU A., KARA M. Nonalcoholic fatty liver disease-related cardiovascular risk: is there an association with blood hemoglobin levels? In: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 1126–1129.
213. GALARIS, D., BARBOUTI, A., PANTOPOULOS, K. Iron homeostasis and oxidative stress: an intimate relationship. In: *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019; 1866: 118535. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535. Epub 2019 Aug 22.
214. CHEN Z., TIAN R., SHE Z. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Free Radic Biol Med*. 2020; 152: 116–141.
215. FARRELL, GC., TEOH, NC., MCCUSKEY, RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. In: *Anat Rec (Hoboken)*. 2008; 291: 684–692.
216. YU, C., XU, C., XU, L. et al. Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Hepatol*. 2012; 56: 241– 247.
217. TOSHIMITSU K, MATSUURA B, OHKUBO I et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. In: *Nutrition*. 2007; 23: 46–52.
218. SHERMAN, AR. Lipogenesis in iron-deficient adult rats. In: *Lipids*. 1978;13, 473–478.
219. KITAMURA, N., YOKOYAMA, Y., TAOKA, H., et al. Iron supplementation regulates the progression of high fat diet induced obesity and hepatic steatosis via mitochondrial signaling pathways. In: *Sci Rep*. 2021;11: 10753. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89673-8>.
220. SIDDIQUE, A., NELSON, JE., AOUIZERAT, B. et al. NASH Clinical Research Network. Iron deficiency in patients with nonalcoholic Fatty liver disease is associated with obesity, female gender, and low serum hepcidin. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;12(7):1170-8.
221. OMENA, J., CURIONI, C., COPLE-RODRIGUES, CdS., et al. The effect of food and nutrients on iron overload: what do we know so far? In: *Eur J Clin Nutr*. 2021; 75:1770-1780. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00887-5>.
222. BRUNNER, KT., HENNEBERG, CJ., WILECHANSKY, RM. Et al. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity treatment. In: *Curr Obes Rep*. 2019; 8: 220–228.
223. LI, L., LIU, DW., YAN, HY. Et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. In: *Obes Rev*. 2016; 17: 510–519.
224. CETIN, D., LESSIG, BA., NASR, E. Comprehensive evaluation for obesity: beyond body mass index. In: *J Am Osteo- path Assoc*. 2016 116: 376–382.

225. LIN, S., HUANG, J., WANG, M. et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. In: *Liver Int.* 2020;40:2082–2089. doi:10.1111/liv.14548
226. GOLABI, P., OTGONSUREN, M., DE AVILA, L. et al. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). In: *Medicine.* 2018;97:e0214. doi:10.1097/MD.00000000000010214
227. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of alcohol-related liver disease. In : *J Hepatol.* 2018;69:154–181. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.018
228. PAIK, JM., GOLABI, P., BISWAS, R. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease are major drivers of liver mortality in the United States. In: *Hepatol Commun.* 2020;4:890–903. doi:10.1002/hep4.1510
229. LACKNER, C., TINIAKOS, D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2019;70:294–304. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.003
230. ARYA, S., HARIA, JM., MISHRA, A. To study the occurrence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type -II diabetes mellitus. In: *J Assoc Physicians India.* 2020;68:51.
231. WANG, N., WANG, Y., ZHANG, W. et al. C-peptide is associated with NAFLD inflammatory and fibrotic progression in type 2 diabetes. In: *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36:e3210. doi:10.1002/dmrr.3210
232. YOUNOSSI, ZM., GOLABI, P., DE AVILA, L. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. In: *J Hepatol.* 2019;71:793–801. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.021
233. TILG H, MOSCHEN AR, RODEN M. NAFLD and diabetes mellitus. In: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:32–42. doi:10.1038/nrgastro.2016.147
234. LI X, JIAO Y, XING Y, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatic fibrosis/cirrhosis. In: *Biomed Res Int.* 2019;2019:5308308.
235. CASTERA L, FRIEDRICH-RUST M, LOOMBA R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Gastroenterology.* 2019;156:1264–1281.e1264. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.036
236. MUNIYAPPA, R., CHEN, H., MONTAGNANI, M. et al. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(3): E629-E646. doi:10.1152/ajpendo.00247.2020
237. SHUKLA, V., FATIMA, J., CHAUDHARY, S. et al. A Study of Endothelial Dysfunction in Patients of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In: *J Assoc Physicians India.* 2017;65(9):18-22.
238. PERETZ, A., LEOTTA, DF., SULLIVAN, JH. et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. In: *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:11. doi:10.1186/1471-2261-7-11.
239. GHOSH, A., GAO, L., THAKUR, A. et al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. In: *J Biomed Sci.* 2017;24(1):50. doi:10.1186/s12929-017-0357-5
240. MUDAU, M., GENIS, A., LOCHNER, A. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. In: *Cardiovasc J Afr.* 2012;23(4):222-231. doi:10.5830/CVJA-2011-068
241. PELTEC; A., IVANOV; VI., IVANOV, VL. și al. Evaluarea ecografică a arteriilor brahiale pentru aprecierea disfuncției endoteliale: de ce, când și cum o facem. În: *Anale*

- științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2010, vol. 3, p. 730-735. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.
242. **PELTEC, A.** Nivelul crescut al hemoglobinei ca factor de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoholice. In: *Arta Medica*. Chișinău, 2016; 2(59): 17-21. ISSN:1810-1852.
243. **PELTEC, A., HOTINEANU A., HOTINEANU V. ș.a.** Steatoza hepatică nonalcoolică și transplantul hepatic: controverse, rezultate și progrese. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2014, nr. 5(56), pp. 149-152. ISSN 1729-8687.
244. **PELTEC, A.** Tratatamentul medicamentos în boala ficatului gras non-alcoolic: cine are nevoie de tratament, cum tratăm și cine tratează? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019; 2(62): 157-165. ISSN 1857-0011.
245. **PELTEC, A.** Steatoza hepatică nonalcoolică: oare este implicată flora intestinală – mecanisme patogenetice originale? În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013; vol. 3: 319-325. ISBN 978-9975-918-81-7. ISSN 1857-1719.
246. **WHITSETT, M., ORTIZ, V., WEINBERG, EM.** CON: Liver Transplantation in the Times of COVID-19: Patients with COVID-19 Infection Should not Undergo Liver Transplantation. In: *Clinical Liver Disease*. 2021; 18: 233-236.
247. **STEGGERDA, JA., BLOOM, MB., NOUREDDIN, M. et al.** Higher thresholds for the utilization of steatotic allografts in liver transplantation: Analysis from a U.S. national database. In: *PLOS ONE*. 2020; 15(4): e0230995.
248. **RELA, M., RAMMOHAN, A.** Patient and donor selection in living donor liver transplantation. In: *Dig Med Res*. 2020;3:63.
249. **JEONG, JS., WI, W., CHUNG, YJ. et al.** Comparison of perioperative outcomes between pure laparoscopic surgery and open right hepatectomy in living donor hepatectomy: Propensity score matching analysis. In: *Sci Rep* 2020;10, 5314.
250. **DINDO, D., DEMARTINES, N., CLAVIEN, PA.** Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. In: *Ann Surg*. 2004; 240:205–213.
251. **CLAVIEN, PA., CAMARGO, CA. JR., CROXFORD, R. et al.** Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. In: *Ann Surg* 1994; 220:109e5–e16.
252. **BALZAN, S., BELGHITI, J., FARGES, O. et al.** The “50-50 criteria” on postoperative day 5 an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. In: *Ann Surg*. 2005; 242(6):824–829.
253. **ESLAM, M., SANYAL, AJ., GEORGE, J.** MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. In: *Gastroenterology*. 2020; 158:1999–2014.e1991. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
254. **YAMAMURA, S., ESLAM, M., KAWAGUCHI, T. et al.** MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. In: *Liver Int*. 2020;40(12):3018–3030. doi:10.1111/liv.14675
255. **SUNG, K., JOHNSTON, M., LEE, M. et al.** Non-invasive liver fibrosis scores are strongly associated with liver cancer mortality in general population without liver disease. In: *Liver Int*. 2020; 40:1303–1315. doi:10.1111/liv.14416

256. YAGI, S., HIRATA, M., MIYACHI, Y., UEMOTO, S. Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation. In: *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8414.
257. MARCOS, A., HAM, JM., FISHER, RA. et al. Single-center analysis of the first 40 adult-to-adult living donor liver transplants using the right lobe. In: *Liver Transpl.* 2000; 6: 296.
258. MURTHA-LEMEKHOVA, A., FUCHS, J., FEILER, S. et al. Is metabolic syndrome a risk factor in hepatectomy? A meta-analysis with subgroup analysis for histologically confirmed hepatic manifestations. In: *BMC Med.* 2022; 20: 47.
259. BHANGUI, P., SAH, J., CHOUDHARY, N. et al. Safe Use of Right Lobe Live Donor Livers With up to 20% Macrovesicular Steatosis Without Compromising Donor Safety and Recipient Outcome. In: *Transplantation.* 2020; 104: 308.
260. YOON, YI., SONG, GW., LEE, SG. et al. Safe use of right lobe living donor livers with moderate steatosis in adult-to-adult living donor liver transplantation: a retrospective study. In: *Transpl Int.* 2021 May;34(5):872-881.
261. TRAKROO, S., BHARDWAJ, N., GARG, R. et al. Weight loss interventions in living donor liver transplantation as a tool in expanding the donor pool: A systematic review and meta-analysis. In: *World J Gastroenterol.* 2021 Jun 28;27(24):3682-3692.
262. KIM, JD., CHOI, D., JWA, E. Impact of extended living donor criteria on donor safety in living donor liver transplantation. In: *Transplantation.* 2020; 104(S3): S86.
263. SUH, KS., SUH, SW., LEE JM. Et al. Recent advancements in and views on the donor operation in living donor liver transplantation: a single-center study of 886 patients over 13 years. In: *Liver Transpl.* 2015;21(03):329–338.
264. GOJA, S., YADAV, SK., SAIGAL, S. et al. Right lobe donor hepatectomy: is it safe? A retrospective study. In: *Transpl Int.* 2018 Jun;31(6):600-609.
265. YANKOL, Y., MECIT, N., KANMAZ, T. et al. Complications and outcomes of 890 living liver donor hepatectomies at a single center: risks of saving loved one's life. In: *Turk J Surg.* 2020;36(2):192-201.
266. ДУМБРАВА, В-Т. Хронические диффузные заболевания печени и сахарный диабет. Диссертация на соискание учённой степени доктора медицинских наук. Кишинёв. 1993.
267. ДУМБРАВА, В-Т. Динамика инсулиновой активности крови и функционального состояния печени при сахарном диабете. Диссертация на соискание учённой степени кандидата медицинских наук. Кишинёв. 1971.
268. Dietary Guidelines Advisory Committee. 2020. Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services. Part D. Chapter 11: Alcoholic Beverages. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC. 19 iul. 2020.
269. KLIPSTEIN-GROBUSCH, K., BECKER, N., KROKE, A. et al. Patterns of past alcohol consumption in the EPIC-Germany cohorts. *European Investigation into Cancer and Nutrition. Ann Nutr Metab.* 1999;43(4):258-65. doi: 10.1159/000012792. PMID: 10592374.
270. 2020 Tennessee Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Questionnaire. <https://www.tn.gov/content/dam/tn/health/documents/brfss/2020-Questionnaire.pdf>
271. SNETSELAAR, LG., de JESUS, JM., DESILVA, DM. et al. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025: Understanding the Scientific Process, Guidelines, and Key

Recommendations. Nutr Today. 2021 Nov-Dec;56(6):287-295. doi: 10.1097/NT.0000000000000512. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34987271; PMCID: PMC8713704.

272. Populația cu reședință obișnuită și indicatorii demografici. Populația și procese demografice. Banca de date statistice. Statistica Moldovei. <http://statbank.statistica.md/pxweb/pxweb/ro>

ANEXA

Anexa 1. Formularul pentru ecografia abdominală

IMSP SPITALUL CLINIC REPUBLICAN, CLINICA HEPATOLOGIE SI GASTROENTEROLOGIE
2025 Republica Moldova or. Chisinau str Nicolae Testemitanu 29 tel 40 35 29

ECOGRAFIA ABDOMINALA Nr _____ de la data _____

Pacientul

_____ varsta _____ ani

FICATUL contur net (boselat), (ne) regulat, **parenchimul** (ne) omogen, **ecogenitatea** difuz (focal) crescuta (scazuta),

LS Ø AP _____ cm **luminozitatea** hepatica absenta (prezenta – usoara, severa.)

LC Ø TR _____ cm **desenul vascular** pastrat (sters), **contrast hepatorenal** absent (prezent),

LD Ø PR _____ cm **atenuare posteriora** absenta (prezenta – diafragmul (nu) se vuzualizeaza)

CBIH _____

VP la confluenta _____ cm VS la confluenta _____ cm VCI _____ cm

VP in hilul hepatic _____ cm VS in hilul splenic _____ cm

VH _____ cm

Proba respiratorie _____

COLECISTUL _____ cm, forma _____, peretii _____ cm
sept, cudura _____, lumen _____

CBP _____ cm,

PANCREASUL capul _____ cm, corpul _____ cm,
coada _____ cm,

contur net (estompat), (ne)regulat, parenchimul (ne)omogen , ecogenitate difuz (focal) crescuta (scazuta)

SPLINA _____ cm

RENICHIUL DREPT _____ cm, **IPR** _____ cm, **SBC**

RENICHIUL STANG _____ cm, **IPR** _____ cm, **SBC**

VEZICA URINARA _____

PROSTATA _____ cm,
contur net (estompat), (ne)regulat, parenchimul (ne)omogen, ecogenitate difuz (focal) crescuta (scazuta) _____

UTERUL _____ cm, **endometrul** _____ cm,

OVARUL DR _____ cm, **ST** _____ cm

COLECTII _____ **LICHIDIENE**

CONCLUZII

MEDICUL _____

SISTEMUL DE SCORIFICARE ECOGRAFICA A STEATOZEI HEPATICE

A. LUMINOZITATEA HEPATICA SI CONTRASTUL HEPATORENAL

- 0 luminozitatea hepatica si contrastul hepatorenal **ABSENT**
- 1 luminozitatea hepatica sau contrastul hepatorenal **PREZENT**
- 2 luminozitatea hepatica **USOARA** si contrastul hepatorenal **PREZENT**
- 3 luminozitatea hepatica **SEVERA** si contrastul hepatorenal **PREZENT**

--

scorul

B. ATENUAREA POSTERIOARA

- 0 absenta
- 1 diafragma se vizualizează dificil, dar se distinde
- 2 nu se vizualizează diafragma

scorul

--

C. STERGEREA DESENULUI VASCULAR

- 0 absenta
- 1 pereții vaselor intrahepatici șterse , lumenul îngustat

scorul

--

SCORUL PENTRU A ≥ 1 , SE FACE SUMA A+B+C

SCORUL PENTRU A = 0 SCORUL TOTAL = 0

SCORUL TOTAL ≥ 2 , CRITERII PENTRU boala ficatului gras

SCORUL TOTAL

LUMINOZITATEA HEPATICA – intensitatea patologica a ecourilor h
provin din parenchimul hepatic, se gradează ca absenta, ușoară, severa

CONTRASTUL HEPATORENAL – contrastul ultrasonografic între parenchimul hepatic
si rinichiului drept pe sonograma intercostala pe linia medioaxila dreapta

ATENUAREA POSTERIOARA – se bazează pe penetrarea ultrasunetului în porțiuni
adânci a ficatului cu vizualizarea dificilă a diafragmei

STERGEREA DESENULUI VASCULAR – vizualizarea dificilă a pereților vasculari
intrahepatici cu îngustarea lumenului

--

MEDICUL _____

Anexa 2. Fișa 1. Chestionarul pacientului inclus în studiu A.

PACIENT Nr □□□| GRUPUL □ LOTUL □
Vizita I □□.□□.□□□□ Vizita II □□.□□.□□□□ Vizita III □□.□□.□□□□

PARTEA I. Informații generale

Numele.....Prenumele.....

Data nașterii: Z □□ L □□ A □□□□ Vârsta: □□ ani

Adresa:.....urban (u), rural (r)

Ocupația:.....

PARTEA II. Istoricul complet

1. Istoricul familial de diabet zaharat (rudele de gradul I și II) □ da □ nu

2. Istoricul familial de boli cardiovasculare (rudele de gradul I. Masculi mai tineri de 55 ani și femei mai tineri de 60 ani) □ da □ nu.

3. Folosirea curentă a tratamentului farmacologic □ da □ nu

- hipolipimianți □ da □ nu

- antihipertensive □ da □ nu

- hipoglicemianți □ da □ nu

4. Folosirea în antecedente a tratamentului farmacologic □ da □ nu

- oxacilin □ da □ nu - bloc canalelor Ca □ da □ nu - naprofen □ da □ nu

- metotrexat □ da □ nu - tamoxifen □ da □ nu - spironolacton □ da □ nu

- tetracilină □ da □ nu - sulfasalasin □ da □ nu - estrogeni in doze mari □ da □ nu

- corticosteroizi □ da □ nu - amiodoran □ da □ nu

5. Consumul de alcool (vezi anexa 1) □□□ unități pe zi, de ____ ani, □□□ - NAFLD <140g
alcohol/spt, ≤20g/zi

6. Fumatul □ nu □ niciodată □ exfumători □ da □ nr de țigări/zi, □□ ani

7. Intervenții operatorii bilioponcreatice (bypassul gastric sau jejunoileal) □ da □ nu

8. Prezența în antecedente nutriției parenterale totale □ da □ nu

9. Diabet zaharat □ da □ nu tratament _____ durată _____

10. Dureri precordiale, stenocardia, ictus, atac de ischemie tranzitoriu □ da □ nu _____

11. Dureri precordiale, stenocardia la rude de gr I mai tineri de 60 ani □ da □ nu _____

12. Patologia renală cronică □ da □ nu

13. Fibrilații atriale □ da □ nu _____

14. Artrita reumatoidă □ da □ nu

PARTEA III. Examinarea clinică

TA (mm/Hg) cu interval 1 min

PARTEA IV. Măsurări antropometrice

Talia: □□□ cm. Greutatea: □□□ kg BMI □□ □ kg/m²

Circumferința abdominală □□□ cm QDScore risk _____ Media QDScore _____

Circumferința șoldului □□□ cm QRISK2 _____ Media

QRISK2 _____

PARTEA V. Evaluarea paraclinică (vezi anexa 2).

PARTEA IV. Sindroame clinice

Sindrom metabolic da nu Supraponderalitatea da nu
 Diabet zaharat da nu Obezitate da nu

PARTEA V. Evaluarea clinică

Vizita, numărul	1	2	3	4
Data				
Consumul de alcool				
Masa ponderala				
Circumferința abdominală				
Circumferința șold				
Aparatul cardiovascular: norma				
dispnee				
Ps				
1. TA (mm/Hg)				
2. TA (mm/Hg)				
3. TA (mm/Hg)				
TA (mm/Hg) media din măsurări 2 și 3				

PARTEA VI. Evaluarea paraclinică

Vizita, numărul	1	2	3	4
Hemograma: Hb				
Er				
Tr				
Biochimia:				
ALAT				
ASAT				
bilirubina totală/directă				
albumina				
fosfataza alcalină				
gama glutamil transpeptidaza				
ASATx100 /Tr (10 ⁹ /L)				
acid uric				
ureea				
creatinina				
fierul seric				
ferritina				
Lipidograma				
colesterol total				
HDL colesterol				
LDL colesterol				
trigliceride				
Colesterol/HDL ratio				
Metabolismul glicemic				
glicemia în a jeun				
glicemia 120 min după administrarea glucozei				
insulin în a jeun				
Insulin stimulat de glucoza				
HOMA (glicemia mmol/l / insulin U/l) / 22,5				
Marcherii virali				

Ag HBs				
Anti HBcor sum				
Anti HCV				
Autoanticorpi				
AMA(anti mitocondriali)				
ANA (antinucleari)				
ASMA (anti musculatura netedă)				
LKM (anti liver kidney microsom)				
pANCA				
ceruloplasmina				
alfa1 antitripsina				
saturația transferinei				
Examenul ultrasonografic				
Ficat : LD/LS				
1) structura hiperecogenă difuză (ficat strălucitor) minimală, moderată, severă				
2) creșterea ecogenității hepatice în comparație cu rinichii da/nu				
3) ștergerea desenului vascular (vagă, neclară) da/nu				
4) atenuarea posterioară. Da (gradul I,II,III)/nu				
Splina				
VP/VS				
CBP				
VB				
Endoscopia digestivă superioară pentru varice esofagiene.				
Electrocardiograma				
Semne de hipertrofie a ventriculului stâng				
Scorul privind steatoza hepatică				
FLI				
HSI				
TyG				
IBFG				
Scorul fibrotic –				
APRI				
FIB 4				
NFS				
BARD				
Risk cardiovascular				
SCORE				
Framingham				
ACC/AHA				
Risk pentru diabet zaharat				

Anexa 3. Fișa 2. Chestionarul pacientului inclus în studiu B.

PACIENT Nr □□□| GRUPUL □ LOTUL □
Vizita I □□.□□.□□□□ Vizita II □□.□□.□□□□ Vizita III □□.□□.□□□□
Data operației □□.□□.□□□□

PARTEA I. Informații generale

Numele.....Prenumele.....
Data nașterii: Z □□ L □□ A □□□□ Vârsta: □□ ani
Gen □□
Adresa:.....urban (u), rural (r)
Zona RM sau (Județ)
Ocupația:.....

PARTEA II. Istoricul complet

1. Relația cu recipientul ruda biologică □□, fără rudenie □□
2. Ruda biologică soția□□, fiul □□, fiica □□, nepotul □□, sora □□, frate □□, verișor □□, mama □□, tata □□
Istoricul familial de boli cardiovasculare (rudele de gradul I. Masculi mai tinere de 55 ani și femei

PARTEA III. Măsurări antropometrice

Talia: □□□ cm. Greutatea: □□□ kg BMI □□ □ kg/m²

Starea nutrițională normală □□; supraponderalitatea □□; obezitate □□

Suprafața corpului □□□ cm

PARTEA IV. Volumetria hepatică preoperator

Volumul total hepatic□□□□; Lobul drept □□□□, Lobul stâng □□□□,

PARTEA VI. Examen ecografic

Ficat : LD/LS	
1) structura hiperecogenă difuză (ficat strălucitor) minimal, moderat, sever.	
2) creșterea ecogenității hepatice în comparație cu rinichii da/nu	
3) vascularizarea estompată (vagă, neclară) cu focare de vascularizare ștearsă da/nu	
4) atenuarea posterioară. da(gradul I,II,III)/nu	
Splina	
VP/VS	
CBP	
VB	
Steatoza	
Gradul	

PARTEA VII. Examen histopatologic

Preoperator □□ steatoza macroveziculară, □□%; □□ steatoza microveziculară, □□%

Intraoperator

lob drept □□ steatoza macroveziculară, □□%; □□ steatoza microveziculară, □□%

lob stâng □□ steatoza macroveziculară, □□%; □□ steatoza microveziculară, □□%

PARTEA VIII. Datele intra operatorii

Durata operației □□□□ min; Tipul hepatectomiei: □□ hepatectomia dreapta, □□ hepatectomia stg

Volumul hemoragiei intra operatorii □□□□ ml; Masa grefei □□□□ g;

PARTEA XI. Datele postoperatorii

Durata spitalizării postoperatorii zile; Durata totală a spitalizării zile;

Durata spitalizării în ATI zile;

PARTEA XII. Evaluarea paraclinică

Vizita, numărul	1 zi PO	3 zi PO	7 zi PO
Data			
Biochimia:			
ALAT			
ASAT			
Val max ALAT			
Val max ASAT			
Durata normalizării ALAT			
Bilirubina totală mmol/L			
Valoarea max bilirubinei totale			
Durata normalizării bilirubinei totale			
INR			
Valoarea maximală INR			

PARTEA XII. Complicații postoperatorii

Morbiditatea postoperatorie

Complicații

Ascita	
Pleurezia	
Febra	
Colecții de lichid intra abdominale	
Pneumonia,	
Pancreatita acută,	
Fistula biliară	
Abces subfrenic/ pe tranșa hepatică	
Anemia feriprivă posthemoragică	
Tulburări de perfuzie a lobului caudat	
Ulcer peptic	
Hemoperitoneu	
Supurarea plăgii	
Sindrom subocluziv	
Hepatita acută virală C	
Sindromul "small for size"	

Anexa 4. Acord informat.

Comitetul de Etică a Cercetării
Aprobarea 33, Nr 44 din 12.05.2016

Acord informat (formular de acceptare)

Titlul studiului: **Boala ficatului gras nonalcoolic: opțiuni de diagnostic și de conduită terapeutică**

1. Numele și adresa centrului de desfășurare a studiului: _____

- A) Clinica de Gastroenterologie și hepatologie, Spitalul Clinic Republican, str. Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova
- B) Clinica de chirurgie Biliopancreatică și transplant hepatic, Spitalul Clinic Republican, str. Testemițanu 29, Chișinău, Republica Moldova
- C) Laborator de cardiologie intervențională, Institutul Cardiologic, str. Testemițanu 29/1, Chișinău, Republica Moldova
- D) Secția cardiologie, Spitalul Feroviar, str. Cașu, Chișinău, Republica Moldova
- E) Centru pentru boli digestive și transplant hepatic, Institutul Clinic Fundeni, șos. Fundeni 258, București, România

2. Numele/Prenumele participantului la studiu: _____

3. Data de naștere a participantului la studiu: _____

4. *Când e cazul*: Numele/Prenumele reprezentantului legal (martorul) al participantului la studiu: Declarație:

Eu subsemnatul, _____ (numele), confirm că:

- am citit și înțeles formularul de informare (versiunea I)
- știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii
- știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta nici într-un fel dreptul la asistență medicală ulterioară
- înțeleg că datele mele personale (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu.

- ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIU: **Boala ficatului gras nonalcoolic: opțiuni de diagnostic și de conduită terapeutică**

Numele participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal) _____

Semnătura participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

Data: _____

Când e cazul: Tipul relației dintre reprezentantul legal și participantul la cercetare

_____ Persoana care a obținut acordul informat

Anexa 5. Chestionar privind consumul de alcool.

Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) Questionare.

1. În ultimele 30 de zile ați consumat cel puțin una din băuturile alcoolice, așa ca berea, vinul, vodca sau coniac?

1. Da
2. Nu
3. nu știu/ nu sunt sigur
4. nu vreau se răspund

2. În ultimele 30 de zile, câte zile pe săptămână sau câte zile pe lună ați consumat băuturi alcoolice?

1. ____ nr de zile în săptămână
2. ____ nr de zile în ultimele 30 zile
3. nu am consumat băuturi alcoolice în ultimele 30 de zile
4. nu știu/ nu sunt sigur
5. nu vreau să răspund

3. Care a fost cantitatea medie de băuturi alcoolice (în unități) administrate în zile când ați consumat alcool, în ultimele 30 de zile.

O unitate de alcool este echivalentă cu 350ml de bere, 150 ml de vin, 50 ml de vodca.
NB: 1200ml de bere se calculează ca 3 unități, sau cocktail ce conține 100 ml de vodca ca 2 unități.

1. _____nr de unități
2. nu știu/nu sunt sigur
3. nu vreau să răspund

4. De câte ori, în ultimele 30 de zile, ați consumat alcool în cantitate mai mult de 5 unități pentru bărbați și mai mult de 4 unități pentru femei?

1. ____ nr de ori
2. nu
3. nu știu/ nu sunt sigur
4. nu vreau să răspund

5. Care a fost cel mai mare număr de unități de alcool consumat în ultimele 30 de zile?

1. ____ nr de unități
2. nu știu/ nu sunt sigur
3. nu vreau să răspund

Consumul mediu de alcool = nr de zile când s-a consumat alcool x nr de unități pe zi / 30 zile

Consumul mediu de alcool ml/zi

Anexa 6. Chestionarul alimentar EPIC privind consumul de alcool.

Introducere 00 dacă alcoolul nu sa consumat niciodată sau aproape niciodată sau mai puțin de o dată pe săptămână (în cazul în care consumul este sezonier se împarte la 2)

1. Câte pahare de vin consumați? (să ia în considerație masa de prânz, cină și între mese)

Pe zi, cantitatea zile în spt zile în lună nr de luni pe an

Între mese, cantitatea

2. Câte pahare de bere consumați? (să ia în considerare masa de prânz, cină și între mese)

Pe zi, cantitatea zile în spt zile în lună nr de luni pe an

Între mese, cantitatea

3. Câte pahare de lichior, vodca, coniac și alte băuturi consumați în medie, pe zi?

Pe zi, cantitatea zile în spt zile în lună nr de luni pe an

Între mese, cantitatea

4. În timpul sărbătorilor se întâmplă se consumați mai mult alcool decât de obicei?

1. da

2.nu

5. Ar putea să ne spuneți la ce vârstă ați consumat alcool în cantități mai mari, mai mici sau egale cu cele de acum?

0.nu am băut

1.mai mici

2.egale

3.mai mari

≤ 15 ani

16-25 ani

26-35 ani

36-45 ani

46-55 ani

≥ 56 ani

6. Ați schimbat cantitativ consumul de băuturi alcoolice (vin, bere sau vodca) în ultimul an?

1.da, am redus

2.da, am crescut

3.da, nu mai consum

4. nu

5. nu știu

Anexa 7. Algoritmul standardizat al evaluării severității steatozei hepatice din examenul ultrasonografic

Parametrii	Scorul numeric și criteriile			
A. Prezența contrastului hepatorenal (CHR)	0 CHR absent		1 CHR prezent	
B. Luminozitatea parenchimului hepatic (LPH)	0 Normală	1 Luminozitatea crescută minimală	2 Luminozitatea crescută moderat	3 Luminozitatea crescută sever
C. Prezența atenuării posterioare a fascicolului de ultrasunete	0 Diafragma strălucitoare și clar vizibilă		1 Diafragma ștersă	2 Diafragma nu se vizualizează
D. Estomparea desenului vascular și peretelui vezicii biliare	0 Vizualizarea bună a peretelui vascular și a peretelui vezicii biliare		1 Ștergerea desenului vascular și a peretelui vezicii biliare	

Contrast hepatorenal	Scorul C, D	Gradul severității
CHR absent LPH normală – 0 puncte	C+D= 0 puncte	Normal - scor total = 0
CHR absent LPH normală – 0 puncte	C+D= 1 puncte	Normal - scor total = 0
CHR absent LPH normală - 0 puncte	C+D ≥ 2 puncte	Normal - scor total = 0
CHR + LPH normală – 1 punct	C+D= 0 puncte	Normal - scor total = 1
CHR + LPH normală – 1 punct	C+D= 1 puncte	Minimal – scor total = 2
CHR + LPH normală – 1 punct	C+D ≥ 2 puncte	Moderat scor total = 3-4
CHR + LPH minimală/moderat – 2 puncte	C+D= 0 puncte	Minimal - scor total = 2
CHR + LPH minimală/moderat - 2 puncte	C+D= 1 puncte	Moderat - scor total = 3
CHR + LPH minimală/moderat- 2 puncte	C+D ≥ 2 puncte	Moderat - scor total = 4
CHR + LPH severă - 3 puncte – 3 puncte	C+D= 0 puncte	Moderat - scor total = 3
CHR + LPH severă - 3 puncte - 3 puncte	C+D= 1 puncte	Moderat - scor total = 4
CHR + LPH severă - 3 puncte - 3 puncte	C+D ≥ 2 puncte	Sever – scor total = 5-6

Adrevieri: CHR, contrast hepatorenal; LPH, luminozitatea parenchimului hepatic;

Liver-Kidney contrast	C,D, and E scores	BL	Final Finding	Confidence-no noise	Confidence-some noise
No LKC AND normal liver	C+D+E = 0	Normal	Normal	Absolute (4)	Good (3)
No LKC AND normal liver	C+D+E=1	Normal	Normal	Good (3)	Fair/poor (2)
No LKC AND normal liver	C+D+E >=2	Normal	Intermediate	Good (3)	Fair/poor (2)
No LKC AND normal liver	GB missing, score 0	Normal	Normal	Absolute (4)	Good (3)
No LKC AND normal liver	GB missing, score 1	Normal	Normal	Good (3)	Fair/poor (2)
No LKC AND normal liver	GB missing, score 2	Normal	Intermediate	Good (3)	Fair/poor (2)
No LKC AND normal liver	DBA missing, score 0	Normal	Normal	Good (3)	Fair/poor (2)
No LKC AND normal liver	DBA missing, score 1	Normal	Normal	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
No LKC AND normal liver	DBA missing, score ≥ 2	Normal	Intermediate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
No LKC AND normal liver	GB, DBA missing, vessels YES	Normal	Normal	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
No LKC AND normal liver	GB, DBA missing, vessels NO	Normal	Intermediate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)

Liver-Kidney contrast	C,D, and E scores	BL	Final Finding	Confidence-no noise	Confidence-some noise
LKC+, liver intermediate	C+ D+ E = 0	Intermediate	Normal	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver intermediate	C+ D+ E =1	Intermediate	Intermediate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver intermediate	C+ D+ E >=2	Intermediate	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver intermediate	GB missing, score 0	Intermediate	Normal	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver intermediate	GB missing, score 1	Intermediate	Intermediate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver intermediate	GB missing, score 2	Intermediate	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver intermediate	DBA missing, score 0	Intermediate	Intermediate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver intermediate	DBA missing, score 1	Intermediate	Intermediate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver intermediate	DBA missing, score ≥ 2	Intermediate	Moderate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver intermediate	GB, DBA missing, vessels YES	Intermediate	Intermediate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver intermediate	GB, DBA missing, vessels NO	Intermediate	Moderate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver moderate	C+D+E = 0	Moderate	Intermediate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver moderate	C+ D +E =1	Moderate	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver moderate	C+ D+E >=2	Moderate	Severe	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver moderate	GB missing, score 0	Moderate	Intermediate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver moderate	GB missing, score 1	Moderate	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver moderate	GB missing, score 2	Moderate	Severe	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver moderate	DBA missing, score 0	Moderate	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver moderate	DBA missing, score 1	Moderate	Moderate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver moderate	DBA missing, score ≥ 2	Moderate	Severe	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver moderate	GB, DBA missing, vessels YES	Moderate	Moderate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver moderate	GB, DBA missing, vessels NO	Moderate	Severe	Fair/poor (2)	Doubtful (1)

Liver-Kidney contrast	C+ D+ E scores	BL	Final Finding	Confidence-no noise	Confidence-some noise
LKC+, liver severe	C+D+E = 0	Severe	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver severe	C+ D +E =1	Severe	Severe	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver severe	C+ D+E >=2	Severe	Severe	Absolute (4)	Good (3)
LKC+, liver severe	<i>GB missing, score 0</i>	Severe	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver severe	<i>GB missing, score 1</i>	Severe	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver severe	<i>GB missing, score 2</i>	Severe	Severe	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver severe	<i>DBA missing, score 0</i>	Severe	Moderate	Good (3)	Fair/poor (2)
LKC+, liver severe	<i>DBA missing, score 1</i>	Severe	Moderate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver severe	<i>DBA missing, score ≥ 2</i>	Severe	Severe	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver severe	<i>GB, DBA missing, vessels YES</i>	Severe	Moderate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
LKC+, liver severe	<i>GB, DBA missing, vessels NO</i>	Severe	Severe	Fair/poor (2)	Doubtful (1)

Kidney missing	C+D+E = 0	As observed	Reduce one category towards normal	Good (3)	Fair/poor (2)
Kidney missing	C+ D +E =1	As observed	Reduce one category towards normal	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
Kidney missing	C+ D+E >=2	At least intermediate	At least intermediate	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
Kidney missing	<i>GB missing, score 0</i>	As observed	Reduce one category towards normal	Fair/poor (2)	Doubtful (1)
Kidney missing	<i>GB missing, score 1</i>	As observed	Reduce one category towards normal	Doubtful (1)	None (0)
Kidney missing	<i>GB missing, score ≥ 2</i>	At least intermediate	At least intermediate	Doubtful (1)	None (0)
Kidney missing	<i>DBA missing, score 0</i>	As observed	Reduce one category towards normal	Doubtful (1)	None (0)
Kidney missing	<i>DBA missing, score 1</i>	As observed	Reduce one category towards normal	Doubtful (1)	None (0)
Kidney missing	<i>DBA missing, score ≥ 2</i>	At least intermediate	At least intermediate	Doubtful (1)	None (0)
Kidney missing	<i>GB, DBA missing, vessels YES</i>	As observed	Reduce one category towards normal	Doubtful (1)	None (0)
Kidney missing	<i>GB, DBA missing, vessels NO</i>	As observed	Reduce one category towards normal	Doubtful (1)	None (0)

* Noise, is defined as the presence of suboptimal image quality (presence of some gas, position of the participant). If very extreme: mark *also* **defective tape**. In cases of defectives tapes, items on sections **C and D** should be marked as **unknown**; section E: Confidence should be marked as **0 (none)**.

LKC=Liver-Kidney Contrast, GB=Gallbladder, DBA= Deep beam attenuation

(adaptat din Hamaguchi 2007 [64].

Anexa 8. Inovațiile din cadrul cercetării științifice.





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5953

Pentru inovația cu titlul
**PROCEDEU DE CALCULARE A SCORULUI PENTRU
EVALUAREA RISCULUI PRIVIND BOALA FICATULUI
GRAS – INDEXUL BOLII FICATULUI GRAS (IBFG)**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PELTEC Angela, MATCOVSCHI Sergiu,
CERAN Iuliana, BEHER Vladislav**



05 octombrie 2022

[Signature]
(Semnatura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5481

Pentru inovația cu titlul
**Metodă de diagnostic al creșterii riscului de
evenimente cardiovasculare la pacienții cu
steatoza hepatică nonalcoolică prin evaluarea
nivelului hemoglobinei**

Inovația a fost înregistrată pe data de **12.11.2015**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**Peltec Angela, Ivanov Victoria,
Dumbrava Vlada-Tatiana,
Țurcan Svetlana, Țurcanu Adela,
Berliba Elina**



Data eliberării **30.11.2015**

(Semnătura autorizată)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5473

Pentru inovația cu titlul
*Metodă de diagnostic al creșterii riscului de
evenimente cardiovasculare la pacienții cu
steatoza hepatică nonalcoolică prin evaluarea
 γ -glutamyltranspeptidazei*

Inovația a fost înregistrată pe data de **24.09.2015**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)
**Peltec Angela, Ivanov Victoria, Dumbrava
Vlada-Tatiana, Țurcan Svetlana,
Țurcanu Adela, Berliba Elina**



Data eliberării **23.11.2015**

(Semnătura autorizată)



Anexa 9. Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice, didactice
ale dnei **Peltec Angela**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova la tema tezei de doctor habilitat în medicină „**Boala ficatului gras nonalcoolic: opțiuni de diagnostic și de conduită terapeutică**”

Specialitatea 321.01 Boli Interne (gastroenterologia; hepatologia)

Lucrări științifice

1. Monografii

1.1. Monografii monoautor

1.1.1. PELTEC, A. *Boala ficatului gras nonalcoolic de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic.* Chișinău: Imprint Star, 2019 (F.E.-P. „Tipografia Centrală”). 304 p. ISBN 978-9975-3159-8-2.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS

2.1.1. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.** et al. Four Years of Hepatic Transplantation in the Republic of Moldova. In: *Chirurgia.* 2017, No. 3, pp. 244-251. ISSN: **1221-9118.**

2.1.2. TURCANU A., **PELTEC, A.** et al. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies. In: *Rom. J. Intern. Med.* 2019; 57(1): 37-46. DOI: 10.2478/rjim-2018-0026 online. ISSN 2501-062X. IF 0,255

2.1.3. **PELTEC, A.**, HOTINEANU, A., POPESCU, I., BRAȘOVEANU, V. The impact of liver steatosis on the postoperative evolution after right lobe living-donor hepatectomy. In: *Medicine and Pharmacy Report.* 2021; 3(94): S43-S50. ISSN 2602-0807

2.1.4. **PELTEC, A.**, TOACA, I., BERLIBA, E., TCACIUC, E. Hemoglobin as a predictor of fatty liver disease. In: *Archives of the Balkan Medical Union.* 2023, vol.58, no. 1, pp. 11-19. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2023.58.1.04>.

2.1.5. **PELTEC, A.**, HOTINEANU, A., POPESCU, I., BRAȘOVEANU, V. Donor safety in living donor liver transplantation: experience of two medical center from Romania and Republic of Moldova. In: *Archives of the Balkan Medical Union.* 2023, vol.58, no.2, in press.

2.2. în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

- categoria B

2.2.1. **PELTEC, A.** Well-known versus “unknown” gamma-glutamyltransferase and metabolic risk factors for cardiovascular disease: is it just the liver? In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2011; 3(31): 345-347. ISSN 1857-0011.

2.2.2. **PELTEC, A.** ș.a. Scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatozei hepatice cu o valoare predictivă pentru sindromul metabolic. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2012, nr.4(43), pp.119-124. ISSN 1729-8687.

2.2.3. **PELTEC, A.** ș.a. Are oare scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatozei hepatice alcoolice o valoare predictivă pentru sindromul metabolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău. 2012; 4(36): 163-167. ISSN 1857-0011.

2.2.4. **PELTEC, A.** Gama-glutamyltransferaza ca factor de risc cardiovascular: mit sau realitate? În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2013, nr. 5(50), pp. 146-149. ISSN 1729-8687

- 2.2.5. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Transplant hepatic efectuat în premieră în Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2013, nr. 5(50), pp. 126-132. ISSN 1729-8687.
- 2.2.6. **PELTEC, A.** Nonalcoholic fatty liver disease: blame the gut microbiota – the pathogenetic mechanisms? În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2013, nr. 5(50), pp. 141-146. ISSN 1729-8687.
- 2.2.7. **PELTEC, A.** Hemoglobin level as a cardiovascular risk factor in NAFLD. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2013, 1(37), pp.123-126. ISSN 1857-0011
- 2.2.8. **PELTEC, A.** ș.a. Oare fumatul este asociat cu severitatea fibrozei hepatice în boala ficatului gras nonalcoolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2013, 1(37), pp. 50-54. ISSN 1857-0011
- 2.2.9. **PELTEC, A.** ș.a. Scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatoziei hepatice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2014, nr. 5(56), pp. 63-66. ISSN 1729-8687.
- 2.2.10. **PELTEC, A.** ș.a. Steatoza hepatică nonalcoolică și transplantul hepatic: controverse, rezultate și progrese. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2014, nr. 5(56), pp. 149-152. ISSN 1729-8687.
- 2.2.11. **PELTEC, A.** ș.a. Cum steatoză hepatică non-alcoolică al greței influențează securitatea donatorului după transplant hepatic de la donator viu. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2014, 4 (45): 110-116. ISSN 1857-0011.
- 2.2.12. **PELTEC, A.** Elevated hemoglobine influences the risk of nonalcoholic fatty liver disease În: *Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2015, nr. 4(61), pp. 58-63. ISSN 1729-8687.
- 2.2.13. HOTINEANU, A., **PELTEC, A.** et al. Transplant hepatic: Spania vs Republica Moldova – schimb de experiență. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, 1(46), pp. 179-184. ISSN 1857-0011.
- 2.2.14. **PELTEC, A.** ș.a. Impactul tulburărilor de somn asupra dezvoltării bolii ficatului gras nonalcoolic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016, 2(51), pp. 228-233. ISSN 1857-0011.
- 2.2.15. BERLIBA, E., **PELTEC, A.** ș.a. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, nr. 4(68), pp. 35-38. ISSN 1729-8687.
- 2.2.16. FUIOR, A., FUIOR, S., **PELTEC, A.** Boala ficatului gras nonalcoolic – noi indici de risc în patologia cardiovasculară. In: *Sanatate Publică, Economie si Management in Medicină*. 2017; 4(74):107-113.ISSN 1729-8687.
- 2.2.17. ABU SIAM, S., **PELTEC, A.** Novel therapeutic approach in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Sanatate Publică, Economie si Management in Medicină*. 2017;4(74):126-130 ISSN 1729-8687.
- 2.2.18. **PELTEC, A.** Boala ficatului gras nonalcoolic: opțiuni de diagnostic și de management – de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 2(54), pp. 124-132. ISSN 1857-0011.
- 2.2.19. TARAN, N., **PELTEC, A.** ș.a. Selecția pacienților pentru transplant hepatic: perioada de includere și factorii de risc. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 3(55), pp. 148-155. ISSN 1857-0011.
- 2.2.20. **PELTEC, A.** Impactul bolii ficatului gras în transplant hepatic: etapa posttransplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 3(55), pp. 169-175. ISSN 1857-0011.

- 2.2.21. **PELTEC, A.** Impactul bolii ficatului gras în transplant hepatic: etapa pretransplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2017, 3(55), pp. 205-213. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.22. **PÎRVU, V., PELTEC, A.** ș.a. Prezentarea generală a indicațiilor și contraindicațiilor pentru transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 96-100. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.23. **IURCIUC, V., PELTEC, A.** ș.a. Analiza diferitor scoruri pentru estimarea supraviețuirii post-transplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 122-125. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.24. **SPINEI, V., PELTEC, A.** ș.a. Scorurile prognostice a riscului de mortalitate la pacienții din lista de așteptare pentru transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 135-141. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.25. **PELTEC, A.** Intervenții nutriționale, exerciții fizice în boala ficatului gras nonalcoolic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 151-157. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.26. **PELTEC, A.** Tratamentul medicamentos în boala ficatului gras non-alcoolic: cine are nevoie de tratament, cum tratăm și cine tratează? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 157-165. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.27. **TOACĂ, I., PELTEC, A.** ș a. Complicațiile precoce și tardive în transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 168-174. ISSN 1857-0011*
- 2.2.28. **NAMOLOVAN, P., PELTEC, A.** ș.a. Boala ficatului gras non-alcoolic. Metode non-invasive de diagnostic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 2(62): 177-184. ISSN 1857-0011*
- 2.2.29. **PÎRVU, V., PELTEC, A.** ș.a. Complicații pulmonare precoce în perioada posttransplant de ficat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021; nr. 1(69): 184-190. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.30. **PÎRVU V., PELTEC A.** ș.a. *Transplantul hepatic în insuficiență hepatică acută: un scenariu provocator.* In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021, nr. 3(71), pp. 111-117. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.31. **PÎRVU V., PELTEC A.,** ș.a. Managementul pacienților cu boli hepatice pe lista de așteptare pentru transplant hepatic: un impact major asupra succesului ficatului transplantat. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2021, nr. 3(71), p. 118-122. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.32. **PELTEC A, ALNABGHALIE M.** Endothelial dysfunction in non alcoholic fatty liver disease. In: *OHRM. 2022, vol 3, issue 1, 4-10. DOI: 10.38045/ohrm.2022.1.01*
- 2.2.33. **PELTEC, A., IVANOV, V., TOACA, I., MATCOVSCHII. S..** Profilul de risc cardiovascular la pacienți cu steatoza hepatică. În: *MJHS. 2022; 27(1):17-31.*

- categorie C

- 2.2.34. **PELTEC, A., IVANOV, V., POPOVICI, M., DUMBRAVA, V.** Disfuncția endotelială – conexiunea între patologia hepatică și cardiacă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău. 2010; 2(25): 265-269. ISSN 1857-0011.*
- 2.2.35. **PELTEC, A., LUPAȘCO, I.** Riscurile dezvoltării diabetului zaharat TIP 2 la pacienți cu sindrom de citoliză. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* Chișinău, 2010, 3(11), pp. 178-181. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.
- 2.2.36. **PELTEC, A., IVANOV, V., IVANOV, V., DUMBRAVA, V.** Evaluarea ecografică a arteriilor brahiale pentru aprecierea disfuncției endoteliale: de ce, când și cum o facem. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.* Chișinău, 2010, 3(11), pp. 730-735. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.

2.2.37. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., POPOVICI, M.** Alcohol and methabolic syndrome – risk or benefits, does it matter? În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2011, vol. 3, pp. 18-22. ISBN 978-9975-913-76-8. ISSN 1857-1719.

2.2.38. **PELTEC, A.** ș.a. Cum sunt influențate de consumul de alcool riscurile cardiovasculare în sindromul metabolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2011, nr. 3(31), pp. 285-290. ISSN 1857-0011.

2.2.39. **PELTEC, A.** Steatoza hepatică nonalcoolică: oare este implicată flora intestinală – mecanisme patogenetice originale? În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2013; vol. 3: 319-325. ISBN 978-9975-918-81-7. ISSN 1857-1719.

2.2.40. **PELTEC A.** ș.a. Oare fumatul este asociat cu severitatea fibrozei hepatice în boala ficatului gras nonalcoolic? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău. 2013; nr.1(37): 50-54. ISSN 1857-0011.

2.2.41. **PELTEC, A.** Nivelul crescut al hemoglobinei ca factor de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice. In: *Arta Medica*. Chișinău, 2016; 2(59): 17-21. ISSN:1810-1852.

3. Articole în culegeri științifice

3.1. în culegeri științifice naționale cu participare internațională

3.1.1. **PELTEC, A., PELTEC, I., DUMBRAVA, V., FRIPTU, V.** Polycystic ovary syndrome and liver disease. În: *Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie cu articipare international “Actualități și controverse în Obstetrică și Ginecologie”*. Chișinău, 2010, pp. 202-205.

4. Teze în culegeri științifice

4.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare):

4.1.1. **PELTEC, A.** et al. Is type of steatohepatites influence the cardiovascular and diabetes mellitus risk profile? The International Liver Congres 2010. In: *Journal of Hepatology*. 2010; vol. 52, suppl. 1: S151. ISSN0168-8278. **Impact factor 9.858**

4.1.2. **PELTEC, A.** et al. How does elevated gamma-glutamyltransferase activity influence cardiovascular risk profile in patients with liver steatosis? The International Liver Congres 2011. In: *Journal of Hepatology*. 2011; vol. 54, suppl. 1: S343. ISSN0168-8278. **Impact factor 9.858**

4.1.3. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., POPOVICI, M.** May hemoglobin be a mediator of increased cardiovascular risk in NAFLD? The International Liver Congres 2013. In: *Journal of Hepatology*. 2013; vol. 58, suppl. 1: S546. ISSN0168-8278. **Impact factor 9.858**

4.1.4. **PELTEC, A., IVANOV, V., DUMBRAVA, V., POPOVICI, M.** How alcohol consumption influenced cardiovascular risk profile in steatohepatitis? Материалы 19 Российской Гастроэнтерологической недели. В: *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. Москва. 2013; том XXIII, №5, прилож. № 42: 53. ISSN 1382-4376. **Impact factor 0.835:**

4.1.5. **PELTEC, A.** et al. Is hemoglobin level predicted the stage of nonalcoholic fatty liver disease unrelated with the metabolic syndromes? Материалы 20-ой Российской Гастроэнтерологической недели. В: *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. Москва. 2014; том XXIV, №5, прилож. № 223: 61. ISSN 1382-4376. **Impact factor 0.835**

4.1.6. **PELTEC, A.** et al. Is aspirine use a protector factors of nonalcoholic fatty liver disease? In: *Monothematic EASL conference „ Microbiota, metabolism and NAFLD.”* Innsbruck, Austria, 2015: 132. www.easl.eu/innsbruck2015.

- 4.1.7. **PELTEC, A.** et al. Nonalcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome – two different disorder yes or no. 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istanbul Turkey. In: *Hepatology International*. 2015; vol. 9, suppl. 1: S111. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78**
- 4.1.8. **PELTEC, A.** et al. How non alcoholic steatosis influence the postoperative outcome and living donor security after hepatectomy performed for the donation. 24th Annual Conference of APASL MArCh 12-15, 2015, Istanbul Turkey. In: *Hepatology International*. 2015; vol. 9, suppl. 1: S113. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78**
- 4.1.9. **PELTEC, A.** et al. Is hemoglobine level predicted the stage of nonalcoholic fatty liver disease unrelated with the metabolic syndromes. 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istanbul Turkey. In: *Hepatology International*. 2015; vol. 9, suppl. 1: S117. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78.**
- 4.1.10. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.** et al. Liver transplant experience in Republic of Moldova. 24th Annual Conference of APASL March 12-15, 2015, Istanbul Turkey. In: *Hepatology International*. 2015; vol. 9, suppl. 1: p. S348. ISSN 1936-0541. **Impact factor 1,78.**
- 4.1.11. **PELTEC, A.** et al. Is aspirine use a protector factors of nonalcoholic fatty liver disease? The International Liver Congres 2015. In: *Journal of Hepatology*. 2015; vol. 62, suppl. 2: S724. ISSN0168-8278. **Impact factor 11,336.**
- 4.1.12. HOTINEANU, A., **PELTEC, A** et al. Liver transplantation experience in Republic of Modlova: issues and achievments? In: *Monothematic EASL conference „ Liver disease in resousce limited settings.”* Bucharest, Romania, May 29-30, 2015: 62. www.easl.eu/bucharest2015
- 4.1.13. TOCAN, A., **PELTEC, A.** et al. Is serum bilirubin level influence the 10 years risk of cardiovascular events in NAFLD? In: *3rd UpDate on Hepatology Course*. Bucharest, Romania, 2016, Rezumate, p. 19.
- 4.1.14. **PELTEC, A.** Cum securitatea donatorului viu după hepatectomia efectuată pentru donare depinde de gradul steatozei hepatice nonalcoolice preexistente. In: *Materiale Congresului Național de Chirurgie* 2016, 01 - 04 iunie 2016, Sinaia, România, pp.88-89.
- 4.1.15. HOTINEANU, V., **PELTEC, A** ș.a. Transplantul hepatic adult - adult de la donator viu. În: *Materialele Congresului Național de Chirurgie*. 2016, 01-04 iunie 2016, Sinaia, România, p. 74.
- 4.1.16. HOTINEANU, V. ș.a. Transplant hepatic integru de la donatori vârstnici aflați în moarte cerebrală. În : *Materialele Congresului Național de Chirurgie*. 2016, 01-04 iunie, Sinaia, România, p. 79.
- 4.1.17. **PELTEC, A.** et al. Monakolin A as a treatment of hyperlipidemia in patiens with nonalcoholic fatty liver disease. Al XXXVI – lea Congres National de Gastroentelologie, Hepatologie și Endoscopie Digestiva. Cluj-Napoca. România. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*, June 2016 Vol 25 Suppl.2: 223-224. ISSN 2457-3876, ISSN-L 2457-3876.
- 4.1.18. ХОТИНЯНУ, В., ПЕЛЬТЕК, А. и др. Трансплантация печени в Республике Молдова. Первый опыт. В: *Материалы XXIII Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ*. В: «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». 14 – 16 сентября 2016, Минск, Белоруссия, с. 145.
- 4.1.19. FALAH, M., TARAN, N., HOTINEANU, A., **PELTEC, A.** The efficacy of MELD score in prediction liver transplantation Waiting list mortality. In: *4 UpDate on Hepatology Course* Bucharest. Romania, 2017, p. 8
- 4.1.20. DRANGOI, I., TARAN, N., HOTINEANU, A., **PELTEC, A.** Evaluation of liver transplantation waiting list structure from Republic of Moldova. In: *4 UpDate on Hepatology, Course*. Bucharest, Romania, 2017, p.12
- 4.1.21. TARAN, N., **PELTEC, A.** ș.a. Clinical and evolutive specifics of liver transplatation in the Republic of Moldova. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease. Abstracts of the*

XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Bucharest, Romania, 2017, 22-24 iunie, vol 26, suppl. 3, PP 147, p. 89. ISSN:2457 – 3876

4.1.22. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Experiența de 5 ani în transplant hepatic. În: *Chirurgia*, 2018; vol. 113, supplement 1: s69-s70.

4.1.23. **PELTEC, A.** ș.a. Subtypes of metabolic associated fatty liver disease in dependence of metabolic conditions and associated factors. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*. Abstracts of the XXXXIst Romanian National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Bucharest, Romania, 2022, 30 June-2 July, vol 31, suppl. 3, p. 29. ISSN:2457 – 3876. Prezentare orală menționată și premiată.

4.1.24. **PELTEC, A., TOACA, Z., TOACA, I., MATCOVSCHI, S.**. A novel model for prediction of fatty liver disease in primary care settings. In: *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 2023. 28 (supplement I), Oral Presentation - 02; S2.

4.1.25. **PELTEC, A., TOACA, Z., BEHER, V.** et al. Novel automated investigational algorithm "The intelligent test for fatty liver disease" in primary care settings. In: *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 2023. 28 (supplement I), Poster presentation - 21; S31.

4.1.26. **PELTEC, A., TOACA, Z., HÂȚU, O.** et al. Multidisciplinary models of care for fatty liver disease. The 42nd National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. June 7-10 2023. In: *Journal of Gastroenterology and Liver Disease*. 2023; 32: 76 (OP3).

4.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participarea internațională:

4.2.1. **PELTEC, I., PELTEC, A.** Is duration of sleep influence the overweight? International survey. In: *The International Medical Congress for Students and Young Doctors May 12-14 2016, Chisinau, Republic of Moldova. Abstract book*. p.85. abstract and oral presentation.

4.2.2. **IVANOV, M., PELTEC, A. et al.** Study of the effects of Monocolin K on hyperlipidemic patients. In: *The International Medical Congress for Students and Young Doctors May 12-14 2016, Chisinau, Republic of Moldova. Abstract book*. p. 87. Abstract and oral presentation. Premium întâi sesiunea Medicina internă II.

4.2.3. **PELTEC, A.** Boala ficatului gras nonalcoolic și transplantul hepatic – perspective pentru viitor. În: *Materiale Cursului interdisciplinar dedicat zilei Internaționale a Steatohepatitei Non-alcoolice*. 12 iunie 2018: p.15.

4.2.4. **PELTEC A.** Boala ficatului gras nonalcoolic – tratament farmacologic. Când tratăm, cum tratăm, cine tratează? În: *Materialele Cursului interdisciplinar consacrat Zilei Internaționale a steatohepatitelor nonalcoolice*, 18-20 iunie, 2019. Chișinău, Republica Moldova: p.28-30.

4.2.5. **BABITCHI V., PELTEC A.** et al. Evaluarea calității vieții pacienților din programul de transplant hepatic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book*. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 183.

4.2.6. **MUSTEA E., PELTEC A.,** ș.a. Tratamentul dislipidemieii la pacienții cu boala ficatului gras metabolic asociată. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book*. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 242.

4.2.7. **PÎRVU, V., PELTEC, A.** ș.a. Evaluarea complicațiilor precoce survenite în urma transplantului de ficat. În: *Congresul consacrat aniversării a 75 lea de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”. 21-23 octombrie 2020. Abstract book*. Chișinău; p. 435.

4.2.8. **IURCIUC V., PELTEC A.** ș. a. Analiza scorurilor prognostice pentru estimarea supraviețuirii după transplant hepatic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book*. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 418.

4.2.9. **IURCIUC V., PELTEC A.** ș. a. Evaluarea scorului MELD și a scorurilor MELD derivate în predicția mortalității pe termen scurt după transplant hepatic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book*. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 419.

- 4.2.10. KRAVITZ, R., **PELTEC, A.**, et al. Quality of life questionnaires for assessment patients after liver transplantation. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book*. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 420.
- 4.2.11. TARAN, N., **PELTEC, A.**, ș. a. Transplantul – o speranță la viață. Caz clinic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book*. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 454.
- 4.2.12. TOACĂ, I., **PELTEC, A.** ș. a.. Complicațiile în transplantul hepatic. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21-23 octombrie 2020: Abstract book*. Chișinău: [s. n.], 2020, p. 457.
- 4.2.13. PÎRVU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Evaluarea particularităților clinico biologice la pacienți cu ciroza hepatică în programul de transplant hepatic. In: *Conferința Științifică Anuală, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate. 20-22 octombrie 2021. Abstract Book*, p.116.
- 4.2.14. ALNABGALIE, M., **PELTEC, A.** Endothelia dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. In: *Conferința Științifică Anuală, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate. 20-22 octombrie 2021. Abstract Book*, p.152.
- 4.2.15. PÎRVU, V., **PELTEC, A.** ș.a. Factori de risc pentru mortalitatea la 90 de zile la pacienți din lista de așteptare pentru transplant hepatic. In: *Conferința Științifică Anuală, Cercetarea în Biomedicină și Sănătate. 19-21 octombrie 2022. Abstract Book*, p.330.

Lucrări științifico-metodice și didactice

5. Protocol Clinic Național

- 5.1. HOTINEANU, V., **PELTEC, A.**, ș.a. Transplant Hepatic. Protocol clinic național. PCN-347. Chișinău, 2019.133 p. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/20128/1/pcn_347_transplantul_hepatic_2019.pdf
- 5.2. LUPAȘCO, I., **PELTEC, A.**, ș.a. Ficatul gras nonacoolic la adult. Protocol clinic național. PCN- 206. Chișinău, 2023. 37 p.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teză de postdoctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Angela Peltec

19 iunie 2023

CURRICULUM VITAE AUTORULUI

PELTEC ANGELA

Data nașterii: 24.06.1968, Dresda, Germania

Adresa: strada 5 Bujorilor Nr 30 , or Codru, mun. Chișinău

Tel mobil: 0037379435493

E-mail: angela.peltec@usmf.md; apeltec@yahoo.com



EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" - Chișinău, Republica Moldova

Conferențiar universitar din 2013

- Activitate pedagogică (modul de gastroenterologie pentru studenții anului Y, rezidenți și medici)
- Activitate științifică (boala ficatului gras non-alcoolic și alcoolic, transplantul hepatic, hepatita virală de tip D)
- Activitate clinică (consultul pacienților de la Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie Spitalul Republican, efectuarea examenului ecografic pentru pacientul de la Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul Republican, membru al echipei de transplant hepatic - efectuarea urmăririi ecografice a pacientului înainte, în timpul și după transplantul hepatic, monitorizarea imunosupresiei).

Asistent universitar (09/2002 -01/2013)

- Elaborarea proiectelor și programelor noi în Politici de Sănătate Publică în managementul bolilor hepatice cronice (factori de risc, prevenție primară și secundară, mediul socioeconomic care poate influența dezvoltarea bolii hepatice cronice)
- Facilitarea implementării Recomandărilor Internaționale în Gastroenterologie și Hepatologie
- Activitatea didactică constituie predarea studenților din anul V a facultății de Medicină, rezidenților din anii I-III în Gastroenterologie și hepatologie, Ecografie abdominală
- Pregătirea rapoarte, prezentări și articolelor pentru forumuri științifice
- Activitate clinică - Clinica de Hepatologie și Gastroenterologie, Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul medicina Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Spitalul Clinic Republican

Universitatea Liberă Internațională din Moldova - Chișinău, Republica Moldova.

Asistent universitar (08/2001 - 08/2002)

- Activitatea didactică: predarea cursurilor studenților anului VI și rezidenților anilor I-III la Medicină Internă
- Pregătirea rapoartelor, prezentărilor și articolelor pentru forumuri științifice

Spitalul Central - Cantemir, Republica Moldova

Medic gastroenterolog (01/1995 - 10/1996)

- Supravegherea pacienților cu patologii gastrointestinale
- Efectuarea ecografiei abdominale și endoscopiei digestive

Spitalul Central - Cantemir, Republica Moldova

Medic anesteziolog (08/1992 - 12/1994)

- Supraveghează pacienți cu diferite patologii critice (în cadrul Departamentului de Terapie Intensivă și Anesteziologie)

EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

Doctorat în medicină (11/1996 - 06/2001)

Departamentul de Gastroenterologie și Hepatologie

Institutul Clinic Fundeni, București, România

Medic rezident (11/1996 - 3/2001)

Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie

Spitalul de Medicină de Urgență - Chișinău, Republica Moldova

Intern (07/1991 - 07/1992)

Departamentul de Anesteziologie și Reanimare

Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu" - Chișinău, Republica Moldova

Diplomă (cum laude) (09/1985 - 06/1991)

Departamentul de Medicină Generală

Licențe pentru practicarea medicinei

1991 - Republica Moldova

Certificări de specialitate

1992 - Specialist atestat în anestezie și reanimare, Republica Moldova

1999 - Competență în acupunctură, România

2000 - Certificat de specialist în Gastroenterologie, România.

2001 - Competență în ultrasonografie generală, România

2002 - Competență în ultrasonografie generală, Republica Moldova

2002 - Diplomă de Doctor în Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, România

2003 - Certificat de echivalare și atestare a titlului științific de doctor în Medicină în Doctorat în științe medicale, Comisia de Atestare Superioară din Republica Moldova

2004 - Specialist atestat în gastroenterologie (categoria I), Republica Moldova

2009 - Specialist atestat în Gastroenterologie (categoria superioară), Republica Moldova

2010 - Specialist atestat (prima categorie) în ultrasonografie generală, Republica Moldova

2014 - Specialist atestat în Gastroenterologie (categoria superioară - reconfirmare)), Republica Moldova

Moldova

2015 - Specialist atestat (categoria superioară) în Ultrasonografie generală, Republica Moldova

2015 - Profesor asociat certificat, Disciplina Gastroenterologie, Catedra Medicină Internă,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica

Moldova

Moldova

2017 - Atestat cu drept de conducător de doctorat în specialitatea 321.01 Medicină internă (gastroenterologie și hepatologie) și 321.24 Transplantologie

2020 - Specialist atestat în gastroenterologie (categoria superioară - reconfirmare)), Republica Moldova

2020 - Specialist atestat (categoria superioară - reconfirmare) în Ultrasonografie generală, Republica

Republicii Moldova

Cercetare

2001 Iulie - susținerea cu succes a doctoratului, Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București,

România. Titlul: "Studiul comparativ al tratamentului gastritei cronice, Helicobacter pylori pozitiv"

Interes științific: hepatologie, boala ficatului gras non-alcoolic și alcoolic, inima și ficatul, disfuncție endotelială, risc cardiovascular în boala hepatică, transplant hepatic, hepatita cronică de etiologie virală tip D

Aptitudini și competențe personale

Stare civilă: Căsătorit

Sănătate excelentă
 Limba maternă Rusă
 Alte limbi
 Autoevaluare

Limba	Înțelegerea		Exprimarea orală		Exprimare scrisă
	Ascultarea	Citirea	Interacțiunea orală	Producție orală	
Engleza	Utilizator experiment	Utilizator experiment	Utilizator independent	Utilizator experiment	Utilizator experiment
Româna	Utilizator experiment	Utilizator experiment	Utilizator independent	Utilizator experiment	Utilizator experiment
Franceza	Utilizator de bază	Utilizator de bază	Utilizator de bază	Utilizator de bază	Utilizator de bază

Abilități și competențe sociale -

Lucrul în echipă: Am lucrat în diverse tipuri de echipe, de la echipe de cercetare la echipe din clinica privată

Competențe de mediere: Lucrez printre tineri, particip la formarea tinerilor.

Competențe și aptitudini informatice: Competență cu majoritatea programatorilor Microsoft Office (Word, Explorer, Excel, Power Point, Epi Info, SPSS).

Informații suplimentare

PUBLICAȚII

Prim autor la peste 100 și co-autor la peste 50 de lucrări științifice, prezentate la diferite simpozioane și congrese, publicate în reviste medicale naționale și internaționale de specialitate. Membru al comitetului editorial în World Journal of Hepatology din 2014 și World Journal of Gastroenterology din 2019

INTERESE PERSONALE

psihologie, istorie universală, informatică, apicultură