

EVALUAREA ȘI ANALIZA TRENDULUI INCIDENȚEI ȘI PREVALENȚEI BOLII FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

Evaluation and analysis of the trend of incidence and prevalence of non-alcoholic fatty liver disease

Camelia COJOCARIU, Carol STANCIU, Anca TRIFAN

*Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, Spitalul Clinic Județean de Urgență
„Sf. Spiridon”, Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași*

INTRODUCERE

Boala cronică hepatică reprezintă o problemă de sănătate pe plan mondial prin incidența crescută și mortalitatea asociată; Europa este zona geografică cu cea mai mare povară dată de această patologie (1). Raportul *Health – Burden of liver disease in Europe* din 2018 precizează că peste 150.000 dintre decesele înregistrate anual în Europa sunt determinate de complicații ale bolii cronice hepatice; același raport subliniază, alarmant pentru noi, că România are cea mai mare mortalitate (36 decese la 100.000 locuitori) prin boala cronică hepatică (2). Mai mult, trebuie să subliniem faptul că, dacă în ultimii ani s-a constatat reducerea mortalității în numeroase afecțiuni, mortalitatea prin afecțiuni hepatice este singura care înregistrează un trend ascendent.

Progresele realizate în tratamentul hepatitelor cronice virale din ultimii ani (vindecarea infecției cu virus hepatitic C, supresia virală la pacienții cu infecție cu virus hepatitic B) ne îndreptăteau să sperăm la reducerea mortalității la pacienții cu afecțiuni cronice hepatice. Din păcate, acest lucru nu pare a fi posibil, deoarece povara bolilor cronice hepatice va rămâne o problemă majoră de sănătate în următorii ani prin creșterea continuă a incidenței bolii ficatului gras nonalcoolic (BFGNA).

BFGNA – PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA, non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) include un spectru larg

de manifestări, de la steatoza hepatică simplă (boală aparent benignă care înseamnă acumulare de grăsime în celula hepatică, mai ales macrovezicular, fără fibroză sau inflamație) la steatohepatită (formă necroinflamatorie cu inflamație și fibroză cu potențial ridicat de evoluție spre ciroză hepatică) și până la ciroza hepatică (și hepatocarcinom), stadiul evolutiv final al oricărei boli cronice hepatice, cu toate complicațiile sale și prognostic infaust (3) (figura 1).

Aspectul histologic al ficatului gras nonalcoolic (FGNA) variază de la simpla infiltrație grasă a ficatului – steatoză hepatică (prezența infiltrării grase a ficatului care afectează mai mult de 5% dintre hepatocite), reversibilă, până la leziuni hepatocitare cu necroză focală și inflamație – steatohepatită (SHNA), care poate să se asocieze sau nu cu fibroza hepatică (3).

Prezența/gradul fibrozei este cel mai important factor care se corelează cu morbiditatea și mortalitatea prin BFGNA, la fel ca în toate bolile cronice hepatice, indiferent de etiologie.

Progresia fibrozei hepatice este influențată de mulți factori, dar este recunoscut că riscul de progresie este semnificativ mai mare la pacienții cu SHNA; fibroza hepatică progresează cu câte un grad la 14-15 ani la pacienții cu FGNS și cu câte un grad la fiecare 7 ani în cazul pacienților cu SHNA (4).

Steatoza hepatică și steatohepatita reprezintă principala îngrijorare a hepatologilor din întreaga lume și tema principală de cercetare pentru identificarea unui trata-

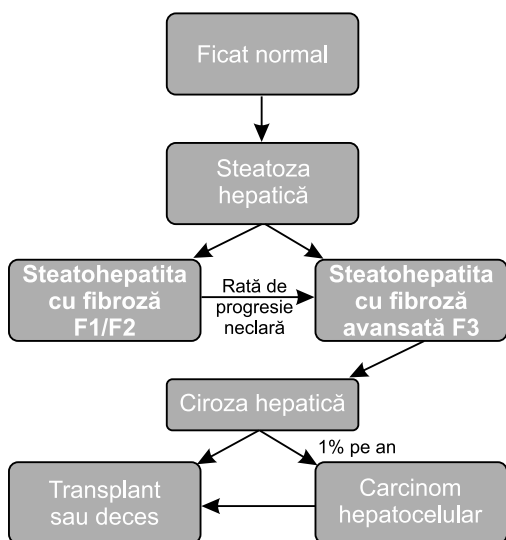


FIGURA 1. Progresia BFGNA

ment medicamentos eficace și sigur. În ultimii ani, a crescut proporția pacienților cu ciroză hepatică și a celor cu hepatocarcinom datorate BFGNA aflați pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic.

INCIDENȚA ȘI PREVALENȚA BFGNA

BFGNA reprezintă o condiție patologică cu incidență în creștere (se apreciază că afectează 1 din 4 adulți) și o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, atât la adulți, cât și la copii (5,6). Deși în ultimele decade interesul în studierea ficatului gras nonalcoolic a crescut progresiv, afecțiunea rămâne în continuare, cu siguranță, subestimată și subdiagnosticată.

O metaanaliză care a analizat 86 de studii desfășurate în perioada 1989-2015 în 22 de țări, în care au fost incluși 8.515.431 subiecți, a evaluat prevalența afecțiunii, incidența cirozei, a carcinomului hepatocelular, mortalitatea globală și mortalitatea prin boli hepatice. Prevalența globală a BFGNA a fost de 25,24%, cea mai mare în Orientul Mijlociu și America de Sud și cea mai scăzută în Africa. Prevalența afecțiunii crește odată cu vârsta, este mai frecventă la bărbați și este frecvent asociată cu obezitatea (51,34%), diabetul de tip 2 (22,51%), dislipidemia (69,16%), hipertensiunea arterială (39,34%) și sindromul metabolic (42,54%) (6).

Mai mult, dacă studiile inițiale raportau că steatohepatita era întâlnită la cel mult 30% dintre pacienții cu BFGNA, date recente demonstrează că prevalența leziunilor de steatohepatită (confir-

mată biptic) la acești pacienți este aproape dublă (59,1%) (5). Pe lângă creșterea reală a prevalenței cazurilor de SHNA, o explicație pentru aceste diferențe semnificative este, cu mare probabilitate, metoda diferită de diagnostic (doar biochimic și imagistic sau/și histopatologic) (6). Oricum, datele sunt îngrijorătoare, deoarece înseamnă că în lume sunt milioane de persoane cu risc de apariție a cirozei hepatice cu toate complicațiile sale (7).

În Statele Unite ale Americii, BFGNA reprezintă una dintre principalele cauze de ciroză, iar cirozele dezvoltate pe ficat gras nonalcoolic au constituit a 2-a indicație de transplant hepatic în 2016 (5).

În Europa, prevalența BFGNA în populația adultă este între 20 și 31%, prevalențe mult mai mari fiind raportate în rândul persoanelor obeze (69%) și al pacienților diabetici (69,5%) (1,2); 4% dintre pacienții europeni cu ficat gras prezintă leziuni de steatohepatită (8). Cifrele raportate pot fi puse sub semnul întrebării deoarece este unanim acceptat că BFGNA este subdiagnosticată și multe dintre cazurile de ciroză criptogenetice sau de „alte cauze” apar, de fapt, pe un ficat gras; aceste cazuri ar reprezenta încă 11,9% de BFGNA (2). Același raport european subliniază că, la prima vedere, mortalitatea prin complicațiile hepatice ale BFGNA pare redusă (până la 2 decese la 100.000 de locuitori), dar aceste date nu reflectă realitatea, în special din cauza viciilor de raportare. Sunt mai multe explicații: de multe ori boala este subdiagnosticată; alteori se ignoră înregistrarea BFGNA ca etiologie a cirozei hepatice sau atunci când etiologia este mixtă (cum se întâmplă de multe ori în practică): ficat gras plus alcool sau ficat gras plus virusuri hepatice se înregistrează doar etiologia alcoolică sau virală drept cauză principală a cirozei hepatice. Doar câteva țări din Europa de Vest, unde incidența obezității este mare, în general peste 23%, au început să raporteze BFGNA ca fiind cauză de deces.

Datele statistice prognozează că în Europa, în anul 2030, același moment când ne dorim eradicarea infecției cu virusul hepatitei C, se estimează că cea mai mare prevalență a BFGNA va fi în Italia (29,5%) și cea mai redusă (23,6%) în Franța (8,9).

Alături de prevalența în creștere a cazurilor de BFGNA și, respectiv, SHNA, un alt aspect îngrijorător îl prezintă prevalența în creștere a BFGNA la copii. BFGNA este întâlnită la 8-10% dintre copii și adolescenți, iar 2-5% dintre aceștia prezintă în momentul diagnosticului SHNA (5). Doar în Statele Unite se apreciază că sunt aproape 7 milioane de copii și adolescenți cu SHNA, iar pe plan mondial numărul acestora va crește odată cu incidența în creștere a obezității și chiar a diabetului zaha-

rat la vârste tot mai tinere (10,11). Prezența leziunilor de steatohepatită la vârste tot mai mici va face ca în viitor vârsta pacienților cu boală hepatică avansată să se reducă progresiv și să avem pacienți cu ciroză hepatică la vârste de 20-25 ani sau chiar mai puțin.

INCIDENȚA ȘI PREVALENȚA BFGNA ÎN ROMÂNIA

Datele despre prevalența BFGNA în România sunt limitate, deoarece sunt puține studii epidemiologice efectuate în populația generală. Un studiu din 2008, efectuat pe populația spitalizată (fără boală hepatică cunoscută) și care a inclus 3.005 pacienți, a arătat prezența BFGNA la 20% dintre pacienți; diagnosticul a fost stabilit ultrasonografic, iar datele au fost asemănătoare celor raportate în populația generală din Europa (12). Autorii au subliniat faptul că la pacienții supraponderali sau obezi BFGNA a fost semnificativ mai frecventă decât la pacienții normoponderali (32,17% vs. 7,33%) iar a doua condiție asociată frecvent cu BFGNA a fost scăderea toleranței la glucoză/diabetul zaharat tip 2.

Un studiu mai recent a raportat că BFGNA este prezentă la 86% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2, valori ușor mai mari față de alte studii (13). Aceste rezultate trebuie să tragă un alt semn de alarmă având în vedere că România înregistrează o incidență crescută a diabetului zaharat printre țările europene, incidență care este în creștere. Supraponderalitatea și diabetul zaharat tip 2 sunt cu siguranță principalii factor de risc pentru apariția BFGNA în România.

PREDATORR, un studiu epidemiologic, ce a inclus 2.681 persoane cu vârste între 20 și 79 ani, a precizat că în România obezitatea este întâlnită la 31,9% dintre persoane, 34,7% sunt supraponderale și, important de reținut, că peste 70% dintre persoane prezintă obezitate abdominală (14). Am subliniat ultimul aspect deoarece este cunoscut faptul că obezitatea abdominală este cea care semnifică risc cardiovascular și pentru BFGNA. Se estimează că pentru fiecare centimetru în plus în talie riscul de apariție a BFGNA crește cu 3-10% (15). Nu trebuie omis nici faptul că excesul ponderal la un pacient cu boală cronică hepatică, indiferent de etiologie; constituie un cofactor important de progresie a bolii hepatice. La pacienții cu obezitate morbidă, modificările histologice specifice ficatului gras nonalcoolic au fost prezente la toți pacienții, iar cele de SHNA au fost găsite la peste jumătate dintre pacienți; datele sunt dintr-un studiu pe un lot redus de pacienți, dar subliniază rolul obezității în apariția și progresia BFGNA (16).

Având în vedere modificarea continuă a alimentației (consum excesiv de alimente procesate, bogate caloric, sucuri și dulciuri cu multă fructoză, orar dezorganizat al meselor), creșterea dramatică a obezității încă din copilărie, a diabetului zaharat, a sedentarismului etc., precum și a celorlalte manifestări ale sindromului metabolic, se apreciază că incidența acestei patologii este chiar mai mare decât precizată de studiile clinice și va crește semnificativ în următorii ani (17).

Trendul ascendent al incidenței și prevalenței bolii din ultimele decenii (15% în 2005, 25% în 2010, peste 30% în 2030) trage un semnal de alarmă asupra unei posibile epidemii pe plan mondial. Acest aspect, alături de complexitatea afecțiunii (pornind de la multiplele mecanisme implicate în patogenie, caracterul progresiv al afecțiunii ce poate conduce spre afectare hepatică severă și asocierea unor comorbidități importante), ilustrează magnitudinea problemei, importanța diagnosticului precoce și a managementului adecvat.

BIBLIOGRAFIE

1. Global burden of disease project, Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/>.
2. Laura Pimpin, Helena Cortez-Pinto, Negro F et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J of Hepatol* 2018;69: 718-735.
3. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(42):5286-5296.
4. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-654.
5. Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH et al. Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH. *Gastroenterology & Hepatology*. 2014;10(4):219-227.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel D, Henry L, Wymer M. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease – Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
7. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):205-14.
8. Stanciu C, Anca Trifan. Nonalcoholic steatohepatitis: The mainstay of clinical hepatology. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 2019;123(3):379-383.
9. Younossi ZM, Tacke F, Arrese M, Sharma BH, Mostafa I, Bugianesi E et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2019; 69(6):2672-2682.
10. Younossi ZM, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterology & Hepatology* 2018;15:11-20.
11. A. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-1393.

12. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: A follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-1544.
13. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, Lupsor M, Constantin D, Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:255-260.
14. Silaghi CA, Silaghi H, Colosi HA et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease as defined by the fatty liver index in a type 2 diabetes population. *Clujul Med* 2016;89:82-88.
15. Popa S, Mota M, Popa A et al. Prevalence of overweight/obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome and atypical cardiometabolic phenotypes in the adult Romanian population: PREDATOR study. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1045-1053.
16. Pang Q, Zhang J-Y, Song S-D, Qu K, Xu X-S, Liu S-S et al. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol* 2015;21:1650.
17. Livadariu R, Timofte D, Danila R, Ionescu L, Diaconu C, Soroceanu P et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its complications – assessing the population at risk. A small series report and literature review. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119: 346-352.