

NEVOIA DE MULTIDISCIPLINARITATE ÎN ABORDAREA PACIENTULUI CU BFGNA

The need for multidisciplinary in approaching the patient with NAFLD

Gabriela ȘTEFĂNESCU, Gheorghe Gh. BĂLAN, Andrei Vasile OLTEANU

Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași, UMF „Gr.T. Popa”, Iași

INTRODUCERE

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) este asociată cu componentele sindromului metabolic (obezitatea, diabetul zaharat tip 2 și rezistența la insulină, hipertensiunea arterială și dislipidemia), fiind considerate în prezent drept componenta hepatică a acestuia (1-6).

Importanța clinică a ficatului gras nonalcoolic derivă în mod special din prevalența ridicată în rândul populației, din potențialul evoluției sale către ciroză, insuficiență hepatică și cancer hepatic, precum și din creșterea riscului de dezvoltare și progresie a afecțiunilor cardiovasculare asociate și a diabetului zaharat de tip 2 (1-5,7,8).

PATOLOGIA ASOCIATĂ BFGNA

În afara asocierii strânse cu obezitatea, diabetul zaharat tip 2 și hipertensiunea arterială, boala ficatului gras nonalcoolic este asociată cu o serie de alte afecțiuni.

Bolile cardiovasculare – studii recente au raportat la pacienții diabetici o prevalență a bolii cardiovasculare, cerebrovasculare și vasculare periferice, ca și a celei microvasculare (nefropatie sau retinopatie) semnificativ mai crescută la subiecții care au și BFGNA în comparație cu subiecții fără componente individuale ale sindromului metabolic, posibil din cauza faptului că ficatul steatozic produce citokine inflamatorii proaterogene și factori procoagulanți (1). De asemenea, se pare că bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de mortalitate la pacienții cu forme avansate de steatohepatită nonalcoolică (2,8).

Sindromul de apnee în somn este asociat cu bolile cardiovasculare, sindromul metabolic și rezistența la insulină dar se pare că este mai frecvent și la pacienții cu ficat gras nonalcoolic. Rezistența la insulină este considerat mecanismul patogenetic care explică asocierea dintre sindromul de apnee în somn și steatohepatita nonalcoolică, deși leziunile hepatice pot fi explicate și prin hipoxia cronică intermitentă care apare în sindromul de apnee în somn (9).

Sindromul ovarului polichistic este, de asemenea, asociat cu BFGNA, elementul comun în patogeneza celor două entități fiind tot rezistența la insulină. Sunt numeroase studii care au raportat niveluri crescute ale transaminazelor la peste 50% dintre pacientele cu sindromul ovarului polichistic, sugerând o frecvență crescută a steatohepatitei nonalcoolice la această categorie de paciente (10,11).

Alte tulburări hormonale – rezultatele diferitelor studii au evidențiat legătura între boala ficatului gras nonalcoolic și tulburări legate de secreția diferiților hormoni. Astfel, la pacienții cu BFGNA s-au semnalat: hipopituitarism, scăderea secreției hormonilor tiroidieni, scăderea peptidului 1 glucagon-like, creșterea secreției de glucocorticoizi, activarea sistemului renină-angiotensină – aldosteron, scăderea adiponectinei, scăderea leptinei, scăderea hormonilor sexuali. Aceste comorbidități ar putea fi cauzate pe de o parte de schimbările produse prin dezechilibrele hormonale în homeostazia energetică și glicolipidică și în distribuția grăsimilor, iar pe de alta parte, de faptul că hormonii au funcții importante metabolice și imune, astfel putând interveni în procesele inflamatorii, inclusiv cele hepatice (6,8).

În consecință, în cazul tuturor pacienților cu ficat gras nonalcoolic, pe lângă monitorizarea hepatică uzuală (probe hepatice, evaluări imagistice, explorări neinvazive pentru determinarea fibrozei hepatice), se impun o monitorizare atentă și o evaluare a riscului cardiovascular, o evaluare completă endocrinologică și diabetologică.

Acești pacienți sunt candidați nu doar la tratamentul precoce al afecțiunii hepatice, dar și la terapia precoce și agresivă a factorilor de risc cardiovascular asociați.

MANAGEMENTUL BFGNA

În prezent, nu există terapii farmacologice eficiente autorizate care să abordeze toate aspectele bolii. Mijloacele terapeutice actuale sunt adresate preponderent sindromului metabolic, managementul actual urmărind în principal optimizarea factorilor de risc metabolici prin scădere ponderală și exercițiu fizic. Intervențiile farmacologice sunt eficiente pentru echilibrarea diabetului și controlul bolilor cardiovasculare și, în mai mică măsură, pentru tratamentul bolii hepatice (12,13).

Înțelegerea mai profundă a patogeniei BFGNA a încurajat desfășurarea unor studii cu agenți farmacologici adresați direct afectării hepatice, dar cercetările sunt în desfășurare, raportările actuale fiind contradictorii (12,13).

ABORDAREA MULTIDISCIPLINARĂ A PACIENȚILOR CU FICAT GRAS NONALCOOLIC

Raportat la aspectele descrise anterior, se recomandă o abordare holistică și centrată pe pacient, care implică diagnosticul, stadializarea, intervenția în stilul de viață (dieta și exercițiile fizice), tratamentul factorilor de risc metabolici, cardiovasculari și a bolilor hepatice rezultate.

Acest deziderat poate fi îndeplinit numai printr-o abordare multidisciplinară, în echipă, care trebuie să antreneze medici specialiști hepatologi, diabetologi, cardiologi, endocrinologi, în cooperare cu profesioniști din domeniul sănătății care să ofere recomandări structurate de schimbarea stilului de viață (dieteticieni/nutriționiști, instructori de educație fizică, psihologi/psihoterapeuți).

În acest context, evaluarea și tratamentul complex al pacientului cu BFGNA presupune:

- consult gastroenterologie
- consult diabet și boli de nutriție

- consult cardiologic
- consult endocrinologic
- evaluare imagistică complexă (ecografie abdominală, CT, IRM, ecocardiografie)
- explorări neinvazive pentru evaluarea fibrozei hepatice – elastometrie sau teste serologice)
- ecografia Doppler vasculară periferică / cervico-cerebrală
- consiliere nutrițională
- stabilirea unui program de activitate fizică asistată de un instructor specializat
- consiliere psihologică
- consult chirurgical în cazul pacienților cu obezitate morbidă în vederea stabilirii indicației de chirurgie bariatrică

TRATAMENTUL MULTIDIMENSIONAL AL PACIENȚILOR CU BFGNA

În contextul asocierilor patogene din BFGNA, strategiile terapeutice actuale sunt direcționate spre componentele sindromului metabolic cu scopul de reducerea riscului afecțiunilor cardiovasculare, strategii care au concomitent efecte benefice asupra afectării hepatice. Și din perspectivă terapeutică este necesară o abordare multidisciplinară a pacientului cu BFGNA (14-16).

Tratamentul obezității – măsuri nonfarmacologice

Scăderea greutatei corporale influențează favorabil mecanismele implicate în apariția leziunilor hepatice, mecanisme care vizează rezistența la insulină, aportul de acizi grași liberi hepatici și adipokinele proinflamatorii.

Studiile de specialitate au demonstrat că schimbarea comportamentului alimentar poate determina reducerea steatozei hepatice și a parametrilor biochimici chiar și în absența scăderii ponderale. Se recomandă ca dieta să fie personalizată (17).

Un alt element important cu rol în scăderea greutatei corporale și în ameliorarea rezistenței la insulină este exercițiul fizic. O serie de studii controlate au demonstrat că rezultate optime însoțite de ameliorare histologică a steatozei hepatice se obțin în condițiile dietei însoțite de exercițiu fizic. De aceea, este esențială cooptarea în echipă a unui dietetician, precum și a unui instructor de educație fizică cu scopul de a include pacientul într-un program supravegheat de activitate fizică (18,19).

Deși aportul unui dietetician/nutriționist este unul esențial în efortul de schimbare a comportamentului alimentar, în practică, cel mai frecvent, programele denumite „consiliere nutrițională” sunt limitate la prescrierea dietei.

Terapia comportamentală este un domeniu de cercetare aplicat pe larg în tratamentul obezității și al bolilor metabolice asociate. Scopul terapiei comportamentului este de a oferi pacienților abilități cognitive și comportamentale pentru a-și modifica stilul de viață. În acest context, pacientul cu obezitate și BFGNA ar trebui să beneficieze de consiliere psihologică sub îndrumarea unui psiholog/psihoterapeut (20,21).

Tratamentul farmacologic al obezității (orsilatul, rimonabantul etc.) se recomandă pacienților la care măsurile nonfarmacologice nu au efectul scontat. Terapia vizează folosirea unor medicamente care au un rol benefic asupra parametrilor metabolici, iar unele studii au evidențiat și îmbunătățirea histologiei hepatice. Schemele terapeutice sunt stabilite de medicul specialist în boli de nutriție și diabet (5,7).

Chirurgia bariatrică (gastric sleeve, bypass-ul gastric, chirurgia de bandare gastrică), poate avea un efect benefic prin scăderea rezistenței la insulină, determinând ameliorarea testelor funcționale hepatice și histologia hepatică, dar este rezervată cazurilor de obezitate morbidă (22).

Tratamentul diabetului zaharat tip 2 și al rezistenței la insulină reprezintă una dintre direcțiile importante ale tratamentului BFGNA și este condus de specialistul în boli de nutriție și diabet. Resursele terapeutice sunt reprezentate de insulină, antidiabetice orale, precum și alternative mai noi (analogi GLP 1 și inhibitori SGLT2) (6).

Dislipidemia beneficiază de tratamentul cu fenofibrati și/sau statine. Aceste clase terapeutice se prescriu de către medicul diabetolog sau cardiolog în special pacienților cu diabet zaharat tip 2 și risc cardiovascular înalt, folosirea lor cu indicație strict raportată BFGNA fiind mai puțin susținută teoretic.

Hipertensiunea arterială este tratată și monitorizată de medicul internist sau cardiolog. Deși este disponibil un arsenal terapeutic impresionant antihipertensiv, nu există trialuri controlate și randomizate consistente care să cerceteze efectul diferiților agenți farmacologici antihipertensivi asupra ficatului la bolnavii cu BFGNA (14,23).

Terapia adresată direct afectării hepatice poate fi recomandată și trebuie monitorizată de medicul internist sau specialistul gastroenterolog cu interes în hepatologie.

Odată cu înțelegerea patogeniei BFGNA, s-au efectuat studii cu medicamente care acționează direct pe celula hepatică și nu pe componentele sindromului metabolic. Se utilizează antioxidanții (vitamina E, silimarina, vitamina C, probucolul, betaina, N-acetilcisteina etc.), agenții farmacologici cu acțiune anticitokine (pentoxifili-

na, adiponectina), agenții hepatoprotectori (fosfolipide esențiale, betaina, s-adenozilmetionina, acidul ursodeoxicolic) (5,7,24).

CONCLUZII

Boala ficatului gras nonalcoolic este o condiție multifactorială și este frecvent asociată cu diverse alte patologii. În consecință, evaluarea, tratamentul și prevenirea progresiei bolii trebuie să se bazeze pe o abordare multidisciplinară și personalizată.

Rolul medicilor în gestionarea acestei patologii trebuie reevaluat și trebuie testată o „abordare în echipă”. Echipa care tratează pacienții cu BFGNA trebuie să includă atât medici de familie și medici specialiști (gastroenterologi, internști, cardiologi, diabetologi, endocrinologi, chirurghi), cât și alte categorii de profesioniști din domeniul sănătății (nutriționiști, psihologi, instructori de educație fizică).

Echipa trebuie să fie capabilă să instruiască adecvat pacientul cu BFGNA cu scopul schimbării stilului de viață și să monitorizeze periodic evoluția clinică a bolii hepatice și tratamentul farmacologic asociat.

În sfârșit, ar trebui adoptate noi strategii la nivel populațional întrucât numai printr-un efort global al societății se poate obține beneficiul maxim pentru pacienții cu BFGNA, reducându-se astfel povara bolii avansate și a morții premature.

BIBLIOGRAFIE

1. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015; 239:192-202.
2. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-1218.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016;64:1388-1402.
4. Wong VW, Chan WK, Chitturi S et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017. Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:70-85.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67:328-357.
6. Mihai BM, Petriș AO, Ungureanu DA et al. Insulin resistance and adipokine levels correlate with early atherosclerosis – a study in prediabetic patients. *Open Medicine* 2015;10(1):14-24.
7. Chitturi S, Wong VW, Chan WK et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017. Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:86-98.

8. Williamson RM, Price JF, Glancy S et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: The Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2011; 34:1139-1144.
9. Parikh MP, Gupta NM, McCullough AJ. Obstructive Sleep Apnea and the Liver. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):363-382.
10. Cerda C, Perez-Ayuso RM, Riquelme A et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J of Hepatology* 2007;47:412-417.
11. Wu J, Yao XY, Shi RX et al. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: An update meta-analysis. *Reprod Health.* 2018;15(1):77.
12. Pennisi G, Celsa C, Spatola F, Dallio M, Federico A, Petta S. Pharmacological Therapy of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: What Drugs Are Available Now and Future Perspectives. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22):4334.
13. Francque S, Vonghia L. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther* 2019;36:1052-1074.
14. Goyale A, Misas MG, Roccarina D et al. Patient experience at a dedicated multidisciplinary non-alcoholic fatty liver disease (nafld) clinic encompassing cardiovascular risk assessment and management. a new model of care? *Atherosclerosis Suppl.* 2018;34:e7.
15. Moolla A, Motohashi K, Marjot T et al. A multidisciplinary approach to the management of NAFLD is associated with improvement in markers of liver and cardio-metabolic health Frontline Gastroenterology 2019;10:337-346.
16. Danford CJ, Lai M. NAFLD: a multisystem disease that requires a multidisciplinary approach Frontline Gastroenterology 2019;10:328-329.
17. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean Dietary Pattern as the Diet of Choice for Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Evidence and Plausible Mechanisms. *Liver International.* 2017;37(7):936-949.
18. Ueno T, Sugawara S, Sujak K, et al: Therapeutic effects of diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J. Hepatol.* 1997;27:103-110.
19. Takahashi H, Kotani K, Tanaka K, Eguchi Y, Anzai K. Therapeutic Approaches to Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Exercise Intervention and Related Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:588.
20. Hallsworth, K, Avery, L, Trenell, MI. Targeting Lifestyle Behavior Change in Adults with NAFLD During a 20-min Consultation: Summary of the Dietary and Exercise Literature. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18:11.
21. Hallsworth K, Adams L. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Reports,* 2019;1(6):468-479
22. Lim JK. The Role of Bariatric Surgery in the Management of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2016;12(6): 397-399.
23. Mantovani A, Goyale A, Roccarina D et al. A multidisciplinary approach to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) improves cardiovascular risk factors: the experience of a tertiary liver center in UK. *Digestive and Liver Disease* 2020;52:e46.
24. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterology* 2020;7:e000341.