

# SUBDIAGNOSTICAREA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC, UN FENOMEN LA NIVEL INTERNAȚIONAL

*Underdiagnosis of non-alcoholic fatty liver, an international phenomenon*

Roxana ȘIRLI

*Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara*

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) implică încărcarea excesivă cu grăsimi a ficatului, definită prin prezența steatozei în mai mult de 5% dintre hepatocite (la examinare histologică) sau mai mult de 5,6% din volumul hepatic (evaluată prin RMN – proton density fat fraction – PDFF) (1), în lipsa altor cauze care pot determina steatoză secundară (consum excesiv de alcool, medicație, tulburări metabolice ereditare) (1,2). BFGNA include două entități: steatoza hepatică simplă - SHS (în care, din punct de vedere histologic, este prezentă numai încărcarea grasă a mai mult de 5% dintre hepatocite, fără inflamație sau/și fibroză) și steatohepatita – NASH (în care, la examenul histopatologic, pe lângă steatoză, sunt prezente și balonizarea hepatocitelor, cu sau fără fibroză). Steatohepatita are potențial evolutiv spre fibroză severă, ciroză și complicațiile acesteia (1,2).

Pintre factorii implicați în apariția BFGNA se numără obezitatea, diabetul zaharat, dislipidemia – în special hipertrigliceridemia (1,2). În ultimii ani, prevalența acestor condiții favorizante a crescut semnificativ. Actualmente, mai mult de un miliard de persoane au un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 25kg/m<sup>2</sup>(3), încadrându-se în categoria de supraponderali și obezi. Este de așteptat ca prevalența obezității să crească din cauza creșterii numărului de persoane cu aport alimentar hipercaloric, hiperglicemic și cu stil de viață sedentar (4). De asemenea, crește numărul de persoane cu diabet zaharat tip 2 (DZ-2), în momentul de față considerându-se că unul din 11 adulți este diabetic, 90% cu DZ-2 (5). De asemenea, mulți diabetici sunt obezi, dislipidemici, cu sindrom metabolic, factori aditivi de risc pentru BFGNA.

Datele publicate legate de prevalența BFGNA în populația generală relevă o prevalență medie de aproximativ 25%, mai ridicată în Orientul Mijlociu și America de Sud (ceva peste 30%), mai joasă în Africa (aproximativ 13,5%) (3). În ceea ce privește prevalența în grupurile cu risc, cifrele sunt mult mai mari. Astfel, la pacienții cu obezitate morbidă supuși chirurgiei bariatrice, prevalența BFGNA este de peste 95% (6); la pacienții cu DZ-2 între 30 și 60% (3,7-10); iar la pacienții dislipidemici, în jur de 50% (11,12).

În ciuda datelor prezentate mai sus, totuși, diagnosticarea BFGNA la nivelul populației cu risc este mult sub așteptări. Și asta, poate în primul rând, din cauza lipsei de informare asupra BFGNA, asupra diferenței dintre steatoza simplă și steatohepatită, precum și a posibilității evolutive a acesteia spre fibroză severă și ciroză hepatică.

Astfel, într-un studiu american publicat în 2016, 302 medici, aproximativ jumătate medici de familie, jumătate gastroenterologi și hepatologi, au răspuns unui chestionar de 35 de întrebări referitoare la BFGNA, SHS și NASH (13). Toți subiecții au răspuns că știu despre existența BFGNA și an NASH, însă 49% dintre medicii de familie au răspuns că nu cunosc foarte exact sau că nu cunosc diferența dintre BFGNA și NASH, în timp ce 88% dintre specialiști au răspuns că sunt foarte familiarizați cu aceste diferențe. Dintre medicii de familie care au afirmat că au diagnosticat BFGNA (34% din total), majoritatea (94%) se bazează numai pe metode imagistice sau pe teste biologice simple pentru diagnostic. În rândul specialiștilor, numai 50% diagnostichează BFGNA exclusiv

prin metode imagistice și teste biologice simple, 61% dintre ei raportând că pacienții lor au efectuat și biopsie hepatică pentru diagnostic. De asemenea, numai specialiștii au raportat utilizarea elastografiei Impulsionale (FibroScan) și a FibroSure ca mijloace specifice de diagnostic pentru BFGNA și NASH.

Într-un studiu australian, publicat în 2018, 108 medici de familie au fost chestionați în ceea ce privește BFGNA (14). Mai mult de jumătate dintre aceștia (51%) consideră că prevalența BFGNA în populația generală este mai mică de 10%, aproximativ un sfert dintre ei (24%) consideră că testele biologice hepatice sunt suficiente pentru diagnosticul BFGNA, circa trei sferturi dintre ei (70,6%) considerând că nu este necesară trimiterea pacienților cu BFGNA spre specialist atâta vreme cât testele hepatice sunt normale. De asemenea, două treimi dintre medicii chestionați nu cunoșteau valoarea FIB-4 și a Enhanced Liver Fibrosis score pentru identificarea fibrozei severe și a cirozei.

Alt studiu australian, care a inclus de data aceasta 100 medici specialiști nonhepatologi, care practică în regim de spital, a evidențiat de asemenea o subestimare a BFGNA, începând cu prevalența, estimată la mai puțin de 10% din populația generală de către trei sferturi din respondenți. Două treimi dintre aceștia apreciau că supravegherea lunară a transaminazelor timp de 6 luni este suficientă pentru monitorizarea BFGNA (15). Factorii de risc pentru BFGNA, precum și faptul că NASH este asociată cu mortalitate crescută sunt cunoscute de peste 90% dintre respondenți. Cu toate acestea, numai 29% dintre ei trimit pacienți cu BFGNA spre hepatologi.

Lumea medicală, dar și pacienții trebuie să conștientizeze că supravegherea transaminazelor nu este suficientă pentru a face diferența dintre SHS și NASH. Un studiu american a inclus 103 subiecți diabetici cu transaminaze persistente normale (16). Toți pacienții au fost evaluați prin RMN pentru determinarea încărcării grase a ficatului (H-nuclear magnetic resonance spectra of the liver). Celor la care încărcarea grasă a ficatului a fost mai mare de 5,5% (diagnosticați ca atare cu BFGNA) li s-a propus o biopsie hepatică. În urma acestui protocol, 50% dintre pacienții diabetici au fost găsiți cu BFGNA, severitatea încărcării grase fiind corelată cu IMC, surprinzător însă a fost procentul mare de BFGNA în rândul diabeticilor nonobezi – 36%. Din cei 37 de pacienți cu BFGNA și care au acceptat să facă biopsie hepatică, 21 (56%) aveau NASH.

În cele din urmă, dar nu în ultimul rând, un studiu publicat în 2019 sub egida EASL a evaluat politicile de sănătate a 29 de state europene în ceea ce privește BFGNA și NASH (17). Numai în 11 state (38%) este recomandat screening-ul pentru BFGNA pentru pacienții cu risc (diabetici, obezi și/sau sindrom metabolic), numai în 5 (17%) sunt în funcțiune protocoale de depistare de către medicii de familie, iar în 7 state (24%) se desfășoară campanii destinate prevenției BFGNA, 3 state (10%) având registre naționale care includ BFGNA. Aceste cifre vorbesc de la sine, fiind o reflectare a conștientizării insuficiente a importanței și severității acestor maladii.

O consecință a acestor deficiențe de informare a personalului medical asupra BFGNA, a lipsei unor programe de screening al pacienților cu risc, este descoperirea acestei maladii în stadii avansate de boală, chiar în stadiu de complicații.

Astfel, un studiu publicat în 2016 a evaluat un grup de pacienți incluși pe lista de transplant hepatic pentru ciroză hepatică determinată de NASH (18). În momentul includerii pe lista de transplant, pacienții au fost chestionați dacă știau că suferă de vreo afecțiune hepatică în momentul în care au prezentat prima manifestare de hipertensiune portală (ascită, hemoragie digestivă variceală, encefalopatie portală, sau trombocitopenie). Au fost incluși 124 subiecți, 60% dintre ei diabetici, cu IMC mediu de 33,2 kg/m<sup>2</sup>. Extrem de îngrijorător este faptul că 68,5% (85/124) dintre pacienți nu știau să aibă BFGNA în momentul apariției complicațiilor hipertensiunii portale: în 61% dintre cazuri ascită de novo, în 25% dintre cazuri encefalopatie și hemoragie variceală în 18% dintre cazuri. Concluzia acestui studiu a fost că pacienții cu risc ar trebui incluși într-un program de screening pentru BFGNA.

Un alt studiu a revizuit modul în care au fost diagnosticați 100 de pacienți cu ciroză hepatică secundară NASH (incidental sau în timpul programului de urmărire) (19). Majoritatea pacienților (66/100) au fost diagnosticați incidental cu ciroză, 74% dintre ei fiind diagnosticați simultan și cu BFGNA. Diagnosticul "incidental" de ciroză s-a pus pornind de la date imagistice sau teste biologice modificate (32% respectiv 26% dintre cazuri) efectuate pentru motive nelegate de boala hepatică, sau pornind de la "surprize" endoscopice (21%) sau chirurgicale (14%). Din păcate, 12% dintre pacienții descoperiți întâmplător aveau și hepatocarcinom în momentul diagnosticului. Un lucru de remarcat este faptul că 73% dintre pacienții diagnosticați incidental aveau un istoric de trombocitopenie, splenomegalie sau valori mari ale testelor noninvazive de evaluare a fibrozei, care nu au fost însă considerate ca semne de alarmă.

O dovadă a subdiagnosticării BFGNA este și faptul că majoritatea covârșitoare a pacienților nu știu că au BFGNA. Astfel, în studiul CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), un studiu prospectiv, longitudinal, început în anul 1985, 2788 adulți între 43 și 55 ani au efectuat CT și au completat un chestionar referitor la starea lor de sănătate în anul al 25-lea al studiului (20). Diagnosticul de BFGNA s-a pus pe aspectul ficatului la CT ( $\leq 51$  unități Hounsfield). În urma evaluării, 23,9% dintre subiecți au fost găsiți cu steatoză hepatică, însă numai 2,4% dintre ei (16 din 667) știau că au o afecțiune hepatică.

Un lucru totuși îmbucurător este faptul că din ce în ce mai mulți pacienți încep să fie conștienți de existența BFGNA. În studiul NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a fost identificat un subgrup de pacienți cu suspiciune de BFGNA (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, sindrom citolitic) (21). Au fost incluși 7.033 subiecți: 1.731, 1.757, 1.711 și, respectiv, 1.834 pentru perioadele 2001-2004, 2005-2008, 2009-2012 și 2013-2016. Conștientizarea faptului că au boală cronică de ficat a crescut de la 1,5% în perioada 2001-2004 la 3,1% în intervalul 2013-2016.

**Concluzia** la toate datele prezentate mai sus este că BFGNA este mult subdiagnosticată, și asta în primul rând din cauza faptului că personalul medical „nonhepatogastroenterolog” nu acordă importanță acestei afecțiuni sau nu îi cunoaște importanța. Pentru a preveni complicațiile ei, trebuie să diagnosticăm BFGNA în stadii cât mai precoce, iar pentru a o diagnostica, trebuie să o avem în minte. De asemenea, trebuie să ne educăm pacienții pentru ca aceștia să aplice modificările legate de schimbarea stilului de viață, esențiale pentru managementul BFGNA.

## BIBLIOGRAFIE

1. EASL, EASD, EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, 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.
4. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263-76.
5. Bjorkstrom K, Franzen S, Eliasson B, Miftaraj M, Gudbjornsdottir S, Trolle-Lagerros Y et al. Risk Factors for Severe Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2769-75 e4.
6. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137-41.
7. Roulot D, Roudot-Thoraval F, G NK, Kouacou N, Costes JL, Elourimi G et al. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan. *Liver Int*. 2017;37(12):1897-906.
8. Demir M, Deyneli O, Yilmaz Y. Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: A transient elastography study. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(3):266-70.
9. Sporea I, Mare R, Lupusoru R, Sima A, Sirlu R, Popescu A et al. Liver Stiffness Evaluation by Transient Elastography in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ultrasound-proven Steatosis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2016;25(2):167-74.
10. Sima A, Timar R, Vlad A, Timar B, Rosu M, Dan I et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a frequent condition in type 2 diabetic patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(11-12):335-40.
11. Wu KT, Kuo PL, Su SB, Chen YY, Yeh ML, Huang CI et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol*. 2016;10(2):420-5 e1.
12. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-34.
13. Polanco-Briceno S, Glass D, Stuntz M, Caze A. Awareness of nonalcoholic steatohepatitis and associated practice patterns of primary care physicians and specialists. *BMC Res Notes*. 2016;9:157.
14. Patel PJ, Banh X, Horsfall LU, Hayward KL, Hossain F, Johnson T et al. Underappreciation of non-alcoholic fatty liver disease by primary care clinicians: limited awareness of surrogate markers of fibrosis. *Intern Med J*. 2018;48(2):144-51.
15. Bergqvist CJ, Skoien R, Horsfall L, Clouston AD, Jonsson JR, Powell EE. Awareness and opinions of non-alcoholic fatty liver disease by hospital specialists. *Intern Med J*. 2013;43(3):247-53.
16. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2231-8.
17. Lazarus JV, Ekstedt M, Marchesini G, Mullen J, Novak K, Pericas JM et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe. *J Hepatol*. 2020;72(1):14-24.
18. Nagpal SJ, Kabbany MN, Mohamad B, Lopez R, Zein NN, Alkhouri N. Portal Hypertension Complications Are Frequently the First Presentation of NAFLD in Patients Undergoing Liver Transplantation Evaluation. *Dig Dis Sci*. 2016;61(7):2102-7.
19. Bertot LC, Jeffrey GP, Wallace M, MacQuillan G, Garas G, Ching HL et al. Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun*. 2017;1(1):53-60.
20. Cleveland ER, Ning H, Vos MB, Lewis CE, Rinella ME, Carr JJ et al. Low Awareness of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Population-Based Cohort Sample: the CARDIA Study. *J Gen Intern Med*. 2019;34(12):2772-8.
21. Singh A, Dhaliwal AS, Singh S, Kumar A, Lopez R, Gupta M et al. Awareness of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Increasing but Remains Very Low in a Representative US Cohort. *Dig Dis Sci*. 2020;65(4):978-86.