

# BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC, AFECTAREA CARDIOVASCULARĂ ȘI APNEEA OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

*Non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular damage and obstructive sleep apnea*

Irina GÎRLEANU, Anca TRIFAN, Carol STANCIU

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

În ultimul deceniu, boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) a devenit una dintre cele mai frecvente etiologii ale bolilor hepatice, în special în țările dezvoltate, în directă corelație cu obezitatea și stilul de viață occidental. Această creștere a prevalenței BFGNA aduce cu sine mărirea gradului de împovărare determinat de bolile hepatice cronice în populația generală, motiv pentru care BFGNA va deveni cea mai frecventă cauză de transplant hepatic până în 2030.

BFGNA este prototipul unei patologii complexe, cu efecte sistemice, complexe, care se află în centrul unui cerc vicios alcătuit din obezitate, sindrom metabolic, diabet zaharat, totul susținut de un soclu solid determinat de predispoziția genetică și încununat de stilul de viață dezordonat. Astfel, BFGNA nu este o patologie limitată strict la nivel hepatic, majoritatea organelor și sistemelor fiind afectate în mod negativ de această afecțiune hepatică cronică.

## **BOLILE CARDIOVASCULARE ȘI BFGNA**

Sindromul metabolic este recunoscut ca patologie independent asociată cu creșterea riscului de boli cardiovasculare, fiind în același timp o verigă importantă în patogeneza BFGNA. O metaanaliză recentă, care a inclus 27 de studii, a demonstrat o corelație directă între BFGNA diagnosticată prin tehnici imagistice sau biopsie

și o serie de markeri de ateroscleroză subclinică precum grosimea intimă-medie, calcificările arterelor coronare, rigiditatea arterială și modificarea vasodilatației arteriale (1), toate aceste elemente fiind factori de risc independenți pentru bolile cardiovasculare și sindromul metabolic.

Scorul de calciu arterial evaluat prin computer tomografie este un marker de stabilire a gradului de ateroscleroză. La pacienții cu BFGNA rata de progresie a acestui scor a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără BFGNA, cu mențiunea faptului că diagnosticul afecțiunii hepatice a fost stabilit imagistic prin ecografie abdominală. Aceleași date au fost confirmate de un alt studiu, în care pacienții au fost împărțiți în 4 loturi, în funcție de prezența sau absența BFGNA și sindromului metabolic. Loturile de pacienți cu BFGNA cu sau fără sindrom metabolic au avut un risc mai mare de progresie a scorului de calciu, fapt ce confirmă relația dintre BFGNA și ateroscleroză, independent de prezența sindromului metabolic (2).

Indicele intimă-medie al arterei carotide calculat prin ecografie vasculară crește direct proporțional cu steatoza hepatică evaluată prin indexul de ficat gras. Prezența steatozei hepatice este un predictor mai bun de creștere a grosimii intimă-medie comparativ cu diabetul zaharat sau dislipidemia.

Markerii noninvazivi de evaluare ai aterosclerozei subclinice descriși anterior confirmă relația directă dintre

afectarea hepatică din BFGNA și riscul cardiovascular. Acești markeri ar trebui incluși în protocoalele de evaluare a pacienților cu steatoză hepatică, iar măsurile de prevenție a bolilor cardiovasculare ar trebui introduse precoce, considerând BFGNA un alt factor de risc cardiovascular asemănător diabetului zaharat sau a bolii renale cronice.

BFGNA a fost asociată cu creșterea prevalenței afecțiunilor cardiovasculare într-o cohortă de peste 11.000 adulți din Statele Unite ale Americii, independent de restul factorilor de risc (3), iar pacienții diabetici diagnosticați cu BFGNA au avut o incidență mai mare a sindroamelor coronariene acute, bolilor cerebro-vasculare și a bolii arteriale periferice în comparație cu diabeticii care nu asociau BFGNA (4). Aceste date nu sunt rezervate doar pacienților diabetici, fiind ulterior confirmate în numeroase cohorte de pacienți diagnosticați cu BFGNA, la care riscul cardiovascular a fost mai mare comparativ cu cohortele fără BFGNA. Trebuie menționat faptul că pacienții cu steatohepatită asociază o mortalitate secundară bolilor cardiovasculare mai mare comparativ cu pacienții diagnosticați doar cu steatoză hepatică.

Aceste date sunt parțial explicate prin faptul că BFGNA și bolile cardiovasculare sunt afecțiuni multifactoriale, care au la bază sindromul metabolic și insulino-rezistența, fiind dificil de demonstrat rolul BFGNA ca factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare, mai ales în contextul în care bagajul genetic poate influența în mod semnificativ această asociere. Până în prezent, însă influența factorului genetic asupra acestei asocieri nu a fost demonstrată, studiul populațional realizat în Copenhaga relevând faptul că subiecții purtători ai alelei 1148M *PNPLA3* aveau BFGNA cu fibroză avansată dar nu au asociat o creștere a riscului cardiovascular. Riscul cardiovascular la această populație a fost corelat cu modificările genetice asociate cu secreție de VLDL și hiperlipidemia mixtă, cert fiind faptul că prezența inflamației hepatice și a fibrozei hepatice reprezintă factorii majori asociați cu creșterea morbidității și a mortalității de orice cauză la pacienții cu BFGNA, dar și factorii principali asociați cu evenimentele cardiovasculare (5).

BFGNA aduce cu sine modificări ale metabolismului miocardic inclusiv la pacienții normoponderali, fără diabet zaharat, cohortă în rândul căreia s-a demonstrat prin rezonanță magnetică și o acumulare excesivă a grăsimii în regiunea epicardică. Aceste modificări structurale și metabolice au fost descrise în contextul menținerii în limite

normale a funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng (6). Rijzewijk și colab. au demonstrat faptul că încărcarea grasă a ficatului se asociază cu o creștere a conținutului de grăsime la nivel miocardic, definind astfel steatoza cardiacă, un predictor semnificativ de apariție a disfuncției diastolice a ventriculului stâng la pacienții diabetici (7).

Modificările structurale miocardice asociate cu BFGNA se reflectă și în asocierea acestei patologii cu apariția aritmiilor cardiace, fibrilația atrială fiind cea mai studiată. Încă de la descrierea coortei Framingham s-a evidențiat în mod clar o asociere între sindromul de citoliză hepatică și fibrilația atrială, ulterior, BFGNA diagnosticată imagistic a fost clar asociată cu fibrilația atrială, pacienții diabetici având un risc de cinci ori mai mare de a dezvolta fibrilație atrială dacă asociau și BFGNA (8,9). Totodată BFGNA se corelează cu creșterea intervalului QTc, care reprezintă un predictor semnificativ de aritmii ventriculare și moarte subită, dar și cu o frecvență mai mare a leziunilor valvulare aortice de etiologie aterosclerotică (10).

Această asociere între BFGNA și bolile cardiovasculare trebuie să determine modificarea scorurilor de risc cardiovascular precum Framingham Risk Score, SCORE sau QRisk2 în așa fel încât să includă factori de risc cardiovasculari specifici pentru steatoza hepatică. Termenul de *steatoză hepatică* poate coexista cu un termen nou *steatoză cardiacă* și împreună pot defini un concept nou de *steatoză hepato-cardiacă*.

În prezent există în studiu o serie de molecule implicate în tratamentul BFGNA, însă niciuna nu și-a dovedit cert efectul protector cardiovascular. Până la identificarea tratamentului optim care să influențeze în mod pozitiv steatoza hepatică și factorii de risc cardiovasculari, modificarea stilului de viață rămâne singura soluție terapeutică cu eficiență asupra celor două patologii. Medicii cardiologi trebuie să conștientizeze că pacienții cu factori de risc cardiovascular pot asocia BFGNA și trebuie să evalueze prezența acestei patologii, în special în condițiile unui sindrom de citoliză hepatică.

## APNEEA OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN ȘI BFGNA

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) este diagnosticat prin polisomnografie, fiind definit ca prezența a peste 5 episoade de apnee (peste 10 secunde) pe oră, ceea ce determină fragmentarea somnului și apariția hipoxiei intermitente cronice. Prevalența acestei afecțiuni este de 3-5 % în populația generală, atingând valori de 35-45% în rândul populației obeze.

Sindromul de apnee obstructivă în somn, prin modificările metabolice asociate episoadelor de hipoxie și prin dezechilibrele metabolice determinate de fragmentarea somnului, este asociat cu creșterea riscului de evenimente cardiovasculare, a prevalenței diabetului zaharat și a sindromului metabolic. Asocierea independentă cu BFGNA este controversată. Datele inițiale au pornit de la un studiu experimental pe model murin care a demonstrat faptul că episoadele intermitente de hipoxie se asociază cu apariția steatozei hepatice (11), ulterior această asociere a fost demonstrată și în cazul pacienților cu sindrom de apnee obstructivă în somn sever (peste 50 de evenimente apnee/hipopnee/oră) (12).

În prezent există puține date care să demonstreze asocierea clară dintre SAOS și steatoza hepatică, însă literatura de specialitate confirmă cert impactul negativ al SAOS în evoluția steatozei hepatice către steatohepatită și în agravarea fibrozei hepatice.

Episoadele de hipoxie intermitentă cronică determină peroxierea excesivă a lipidelor, crește nivelul de citokine proinflamatorii precum IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  și leptină, scade cantitatea de adiponectină, toate acestea determinând accentuarea inflamației hepatice și evoluția fibrozei hepatice (13). De asemenea, episoadele de hipopnee/apnee se asociază cu creșterea valorilor cortizolului seric în momentul microtrezirilor, fapt ce determină activarea axului hipotalamo-pituitar-adrenal și agravarea insulino-rezistenței alături de procesul inflamator descris anterior. Hipoxia intermitentă modifică și microbiota intestinală fapt ce influențează în mod negativ modificările histologice hepatice de tipul inflamației. Modificarea numărului de bacterii producătoare de lipopolizaharide de la nivel intestinal se asociază cu creșterea permeabilității intestinale activarea citokinelor inflamatorii și accentuarea sindromului inflamator inclusiv la nivel hepatic (14). De asemenea, hipoxia intermitentă determină modificarea activității factorului indus de hipoxie 1 (FAH-1) și 2 (FAH-2), accentuează procesul de oxidare al acizilor grași beta și a metabolismului grăsimilor la nivel hepatic, fapt ce se soldează cu apariția steatozei, a inflamației și a fibrozei hepatice (15). Aceste date au fost ulterior confirmate de faptul că tratamentul SAOS prin CPAP ameliorează sindromul de citoliză hepatică, independent de factorii sindromului metabolic.

Un studiu recent publicat a demonstrat faptul că pacienții obezi diagnosticați cu BFGNA au mai frecvent episoade de apnee/hipopnee, media saturației arteriale a O<sub>2</sub> este mai mică la această categorie de pacienți, iar leziunile histologice de inflamație lobulară au fost mult mai frecvent întâlnite la pacienții diagnosticați cu SAOS moderată sau severă (16).

Luând în considerare aceste date este important ca pacienții obezi diagnosticați cu BFGNA să beneficieze de evaluare polisomnografică în vederea diagnosticării precoce a SAOS. Pentru a identifica în mod corect pacienții cu SAOS care pot asocia BFGNA indiferent de statusul nutrițional o echipa de cercetători chinezi a validat utilizarea indexului de steatoza hepatică și a indexului de ficat gras, ca metode de identificare a pacienților cu apnee în somn care asociază un mare risc de BFGNA (17).

SAOS a fost recunoscut în ultimul deceniu ca factor de risc cardiovascular, asociat cu sindromul metabolic, obezitate, insulino-rezistență și diabet zaharat. Corelația dintre această entitate și BFGNA necesită încă studii de confirmare, în condițiile în care comorbiditățile sunt comune celor două patologii, iar în marea majoritate a studiilor diagnosticul de BFGNA nu a fost stabilit pe baze histologice.

Utilizarea presiunii pozitive continue și-a dovedit eficiența în tratamentul SAOS și a demonstrat în timp scăderea insulino-rezistenței, ameliorarea parametrilor sindromului metabolic, scăderea în greutate și diminuarea valorilor tensiunii arteriale. În ceea ce privește influența tratamentului cu CPAP asupra ficatului gras, sunt necesare studii de cohortă care să includă atât pacienți obezi, cât mai ales normoponderali.

## BIBLIOGRAFIE

1. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258-67.
2. Stols-Gonçalves D, Hovingh GK, Nieuwdorp M, Holleboom AG. NAFLD and Atherosclerosis: Two Sides of the Same Dysmetabolic Coin? *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2019;30(12):891-902.
3. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012;10(6):646-50.
4. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):99-114.
5. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatol Baltim Md*. 2013;57(4):1357-65.
6. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatol Baltim Md*. 2008;47(1):51-8.
7. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JWA, Diamant M, Bax JJ, Hammer S et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of

- diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25;52(22):1793-9.
8. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S47-64.
  9. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(2):e57183.
  10. Ismaiel A, Colosi HA, Rusu F, Dumitrașcu DL. Cardiac Arrhythmias and Electrocardiogram Modifications in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2019;28(4):483-93.
  11. Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, Li J, Smith PL, Torbenson MS et al. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Oct;293(4):G871-877.
  12. Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology*. 2005;41(6):1290-6.
  13. Mishra P, Nugent C, Afendy A, Bai C, Bhatia P, Afendy M et al. Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2008;28(8):1080-6.
  14. Tripathi A, Melnik AV, Xue J, Poulsen O, Meehan MJ, Humphrey G et al. Intermittent Hypoxia and Hypercapnia, a Hallmark of Obstructive Sleep Apnea, Alters the Gut Microbiome and Metabolome. *mSystems*. 2018;3(3).
  15. Morello E, Sutti S, Foglia B, Novo E, Cannito S, Bocca C et al. Hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  drives nonalcoholic fatty liver progression by triggering hepatocyte release of histidine-rich glycoprotein. *Hepatology*. 2018;67(6):2196-214.
  16. Schwenger KJP, Ghorbani Y, Li C, Fischer SE, Jackson TD, Okrainec A et al. Obstructive Sleep Apnea and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2020.
  17. Chen L-D, Huang J-F, Chen Q-S, Lin G-F, Zeng H-X, Lin X-F et al. Validation of fatty liver index and hepatic steatosis index for screening of non-alcoholic fatty liver disease in adults with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(22):2670-6.