

CALITATEA VIEȚII LA PACIENȚII CU BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC

Quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Ana-Maria SÎNGEAP, Cristina MUZÎCA, Laura HUIBAN

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 ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni hepatice, cu incidență în creștere și cu ascensiune recentă în clasamentul cauzelor de boală hepatică avansată și/sau complicată. Spectrul BFGNA este larg, cuprinzând atât steatoza hepatică, steatohepatita, cât și fibroza și ciroza hepatică, cu toate complicațiile acesteia, inclusiv carcinomul hepatocelular (1). Totodată, în stadiul de ciroză hepatică avansată și/sau complicată, poate necesita transplant hepatic – constituind, în țările dezvoltate, a doua cea mai frecventă indicație (2).

Atât prin statutul de boală cronică, cu potențial evolutiv nefast, până la ciroză hepatică și complicațiile acesteia, cât și prin încadrarea în sindromul metabolic (asociindu-se cu obezitatea, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială), BFGNA prezintă semnificație clinică deosebită. BFGNA pe de o parte implică resurse medicale complexe, pentru un management adaptat fiecărui stadiu de boală și, în același timp, are repercusiuni negative asupra calității vieții pacienților.

Calitatea vieții este un parametru de interes crescând în ultima perioadă, devenind practic un obiectiv terapeutic individual. Tendința actuală, atât în studii, cât și în practica clinică, este ca tratamentul unei boli să nu se adreseze doar simptomelor sau complicațiilor acesteia, ci să urmărească și beneficiile, subiectiv percepute de pacient, în ceea ce privește necesitățile sale individuale – fizice, psihologice, sociale, spirituale.

METODE DE MĂSURARE A CALITĂȚII VIEȚII

Aprecierea calității vieții se efectuează prin intermediul unor chestionare speciale, validate, aplicate pacientului, care cuprind întrebări legate de percepția și consecințele bolii. Pot fi utilizate chestionare generice – care apreciază în general starea de sănătate, sau chestionare specifice – concepute pentru interviewarea pacienților cu o anumită patologie.

SF-36 („Short Form 36 Health Survey”) este un chestionar general, dintre cele mai frecvent utilizate în scopul aprecierii calității vieții pacienților cu diferite patologii (3). Este compus din 36 de întrebări, care se referă la opt domenii individuale: funcția fizică (efectul limitant al stării de sănătate asupra unor activități fizice), impactul sănătății fizice pacientului asupra muncii și activităților zilnice, durerea fizică (prezența și efectul durerii asupra vieții cotidiene), starea generală de sănătate (apreciată de pacient atât în momentul actual, cât și comparativ cu acum 1 an), tonusul/vitalitatea, impactul problemelor asupra participării la viața socială, probleme de sănătate emoțională, și sănătatea mentală. Chestionarul se bazează pe sistemul scalar Likert, de la 2 la 6, cu posibilitatea convertirii în puncte; cu cât scorul este mai mare, cu atât calitatea vieții este mai bună. Întrebările pot fi grupate astfel încât să rezume impactul pe două componente principale: fizică (primele patru categorii de întrebări) și mentală (ultimele patru categorii).

SIP 136/28 („Sickness Impact Profile”) este de asemenea un chestionar general, care investighează modifi-

carea comportamentului pacientului ca o consecință a bolii (4). Apreciază următoarele aspecte ale vieții cotidiene: somnul și odihna, alimentația, munca, mobilitatea, îngrijirea proprie, integrarea socială, comportamentul emoțional, comunicarea. Scorurile mai mari reflectă disfuncții mai importante. Varianta integrală cuprinde 136 întrebări, iar varianta simplificată 68, necesitând în medie 40, respectiv 20 de minute pentru răspunsuri.

CLDQ („Chronic Liver Disease Questionnaire”) – este un chestionar specific, elaborat în anul 1999, special pentru aprecierea influenței bolilor hepatice cronice asupra calității vieții pacienților (5). Cuprinde 29 de parametri, grupați în 4 domenii: activitatea, funcția emoțională, simptome sistemice și îngrijorarea pacientului față de boală. Se bazează pe sistemul scalar Likert, de la 1 la 7 (oferirea a 7 variante de răspuns, de regulă cu valoarea de mijloc neutră), cu scorul cel mai mare reflectând o mai bună calitate a vieții. Acest chestionar a fost prezentat, încă de la dezvoltare, ca simplu și ușor de administrat (cu o durată aproximativă de completare de 10 minute). Este validat pentru aprecierea calității vieții pacienților cu boli hepatice cronice și se corelează cu severitatea bolii hepatice.

CLDQ-NAFLD/NASH este o variantă specifică, adaptată a chestionarului precedent, destinată pacienților cu BFGNA (6). Include aprecierea a 36 de parametri (cei 29 din chestionarul generic plus încă 7 reflectând oboseala), grupați în 6 domenii (cele 4 precedente plus simptome abdominale și oboseala). Acest chestionar necesită validare suplimentară pentru pacienții aflați în stadiul de ciroză hepatică.

Testele prezentate mai sus fac parte din categoria așa-numitelor teste psihometrice, prin intermediul cărora sunt cuantificate simptomele și/sau percepția pacientului privind propria calitate a vieții, rezultatele fiind apreciate prin intermediul unor scoruri numerice. În literatură, au fost prezentate și studii calitative, în cadrul cărora pacienții au fost invitați și încurajați să numească și să descrie propriile percepții corespunzătoare impactului bolii pe domeniile cunoscute (activitate, social, emoțional, simptome abdominale) în scopul formulării unor rezultate de urmărit ca obiective în practica clinică (7).

IMPACTUL BFGNA ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII

Deși de interes relativ recent, aspectul impactului negativ al BFGNA asupra calității vieții pacienților este documentat solid în literatura științifică.

Un review sistematic recent (8), efectuat pe 14 studii incluzând aproximativ 5.000 de pacienți cu BFGNA, subliniază că, în toate studiile, se arată că există o afecta-

re negativă a calității vieții acestor pacienți comparativ cu subiecții sănătoși, în special în subdomeniul sănătății fizice. De asemenea, comparativ cu alte boli cronice hepatice, precum hepatita cronică virală B sau hepatita alcoolică, pacienții cu BFGNA prezintă o calitate a vieții inferioară. În ceea ce privește comparația cu pacienții cu boala hepatică cronică virală C, datele sunt heterogene, existând și studii care susțin afectarea mai importantă a calității vieții acestor pacienți, în special în subdomeniul sănătății mentale (9). În sprijinul acestei afirmații vin și rezultatele obținute într-un studiu efectuat în centrul nostru în perioada 2016-2017, care arată afectarea importantă a calității vieții pacienților cu boală hepatică cronică virală C, dominantele fiind frustrarea determinată de prioritizarea accesului la tratament (pe baza gradului avansat de fibroză) și frica de evoluție a bolii (10).

Factorii responsabili de influențarea negativă a calității vieții pacienților cu BFGNA sunt în primul rând stadiul bolii (grad de fibroză, complicații) și comorbiditățile, dar au fost identificați și parametri demografici.

Stadiul bolii. Impactul asupra calității vieții este mai pronunțat odată cu avansarea gradului de fibroză, fiind mai important în cadrul pacienților cu fibroză avansată și ciroză, în special pe componenta fizică; ambele componente (fizică și mentală) sunt mai afectate la pacienții cirofici față de noncirofici (8). În general, s-a demonstrat că pacienții cirofici prezintă o afectare complexă a calității vieții față de noncirofici, din puncte de vedere multiple: atât fizic și mental, cât și emoțional, social și economic (11). În ceea ce privește pacienții cu carcinom hepatocelular, posibilă complicație pe termen lung a BFGNA, calitatea vieții este afectată, prin simptomele bolii și efectele adverse ale tratamentului, atât față de populația generală, cât și față de pacienții cu boală hepatică cronică în general, dar și comparativ cu pacienții suferind de alte forme de cancer (12). Pacienții transplantați prezintă o calitate a vieții mai bună decât pacienții aflați pe lista de așteptare, dar rămâne substanțial mai influențată negativ comparativ cu a subiecților sănătoși, în special în ceea ce privește performanța fizică (13).

Comorbiditățile care par să accentueze povara bolii sunt obezitatea și diabetul zaharat (14).

Factorii demografici studiați au fost vârsta, sexul, nivelul de educație și statutul socio-economic. Deși rezultatele nu sunt omogene, se pare că vârsta avansată, sexul feminin, nivelul scăzut de educație și socio-economic se corelează cu o calitate a vieții mai scăzută (9).

Aspecte particulare

Ca parametru evidențiat cvasi-constant în studii, *oboseala* este simptomul cu cea mai ridicată prevalență, al cărei grad de severitate se corelează cu impactul pe toate aspectele calității vieții (15). Este un simptom important și deja bine documentat și în alte boli hepatice cronice (hepatita cronică virală C, colangita biliară primitivă), în care substratul îl reprezintă neuroinflamația și afectarea proceselor normale neurofiziologice (16).

Un review recent atrage atenția asupra posibilei corelări a BFGNA cu probleme de *disfuncție sexuală și infertilitate* masculină, pe baza unor factori de risc comuni ai sindromului metabolic, BFGNA, hipogonadismului și infertilității (17).

EFACTUL TRATAMENTULUI ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU BFGNA

Studiile care să evidențieze în mod direct și reproducibil influența tratamentului medicamentos al BFGNA asupra calității vieții, ca obiectiv principal, sunt relativ puține până în momentul de față. Termenul de BFGNA include o multitudine de entități corespunzând diferitelor stadii de evoluție a bolii. Primele stadii sunt în majoritate asimptomatice, tabloul clinic evocator devenind evocator pe parcursul formelor mai avansate. În același timp, nu

există terapii aprobate pentru steatohepatita nonalcoolică. Tratamentul cu medicamente având ca efect scăderea rezistenței la insulină din grupul glitazonelor (pioglitazona), asociat cu vitamina E, efectuat la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică fără diabet zaharat, pe o perioadă de 96 de săptămâni, nu s-a dovedit cu rezultat în ameliorarea calității vieții (18). Un studiu, efectuat prospectiv, pe 138 de pacienți cu BFGNA, randomizați pe variante terapeutice reprezentate de combinații de silibină, fosfatidil-colină, și/sau vitamina E și, respectiv, placebo, nu a demonstrat modificarea scorurilor corespunzătoare calității vieții comparativ cu valorile de la debutul studiului (19). Rezultate promițătoare au fost comunicate de un studiu efectuat pe pacienți cu steatohepatită nonalcoolică, documentată prin biopsie hepatică, tratați cu liraglutidă (stimulator al secreției de insulină), timp de 48 de săptămâni; studiul a arătat ameliorarea calității vieții, pe componenta fizică, semnificativă față de placebo (20).

De o apreciere consensuală se pare că se bucură, ca măsură terapeutică în BFGNA, dar și cu rezultate pozitive din prisma calității vieții, scăde-

rea ponderală. Obținută prin exerciții fizice și/sau intervenții la nivel de dietă, scăderea în greutate se corelează cert cu ameliorarea calității vieții, indiferent de asocierea diabetului zaharat și, de asemenea, pentru orice grad de fibroză, deși avantajul cel mai mare s-a dovedit a fi al pacienților fără fibroză avansată (21). Un studiu recent, prospectiv, efectuat pe un lot de 151 de pacienți, a arătat că pierderea a 5% din greutate se corelează cu ameliorarea ambelor componente ale calității vieții, atât fizică (asteenie, durere abdominală, activitate fizică), cât și psihică (atitudinea de îngrijorare a pacientului în fața și în contextul bolii) (22).

Având în vedere fațetele diverse ale BFGNA, atât din punct de vedere al stadiului bolii, cât și al paletei terapeutice, uneori cu soluții specifice insuficiente doar din prisma hepatologului, de o reală importanță este abordarea multidisciplinară a pacientului. Medicii din specialitățile gastroenterologie și hepatologie, diabet, nutriție și boli metabolice, medicină internă, uneori chirurgie, dar și specialiștii din domeniul nutriției și psihologiei au roluri colaborative și complementare în abordarea și urmărirea pacientului.

IMPORTANȚA MĂSURĂRII CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU BFGNA

Calitatea vieții poate fi privită ca un obiectiv terapeutic individual. Organizația Mondială a Sănătății a formulat definiția sănătății în termeni de: stare de bine fizic, mental și social. Astfel, în paralel cu obiectivul terapeutic adresat patologiei organice în sine, eforturile îngrijirii pacienților cu BFGNA trebuie să țintească și ameliorarea stării de confort psihic și, pe cât posibil, a integrării/inserției sociale, atât timp cât acestea sunt influențate negativ de boală. BFGNA cuprinde stadii diferite de afectare hepatică, de la entități asimptomatice sau cu simptome și modificări minime, până la stadii clinice invalidante, reprezentate de ciroză și complicațiile acesteia, inclusiv cancer hepatocelular. Frecvența BFGNA, cu tot spectrul clinic descris, este în creștere, în țările dezvoltate reprezentând, în stadiile avansate, a doua indicație de transplant hepatic.

Afectarea calității vieții la pacienții cu BFGNA a fost dovedită de multiple studii științifice. Deși a fost documentată corelarea unor factori de gravitate (stadiul bolii, asocierea unor comorbidități) cu gradul mai important de influențare negativă a calității vieții, s-a demonstrat că impactul este prezent și cuantificabil pentru orice pacient cu BFGNA. Chiar și stadiile incipiente prezintă afectarea negativă a calității vieții, comparativ cu subiecții sănătoși. Având în vedere că în etapele inițiale de boală, modifică-

rile uzuale obiective pot să nu fie evidente, este cu atât mai semnificativă afectarea calității vieții, ca suferință care anticipează sau prevalează deteriorarea biologică propriu-zisă. Astfel, este deosebit de importantă cercetarea și obiectivarea impactului bolii pe componentele calității vieții. În acest sens, ne stă la dispoziție instrumentarul conceput special în acest sens, reprezentat de chestionare adaptate, care transpun în scoruri percepția pacientului asupra consecințelor peiorative ale bolii asupra propriei stări. Deși există și studii calitative, în care pacienții exprimă liber și numesc ei înșiși trăirile, testele cantitative, sub forma chestionarelor psihometrice amintite, sunt cele mai obiective și de referință în documentarea afectării calității vieții. Odată conștientizată ca entitate și ca importanță afectarea calității vieții la pacienții cu BFGNA, se impune măsurarea acesteia, atât ca modalitate concretă de diagnostic, cât și ca instrumentar de urmărire a efectului favorabil al tratamentului. La momentul actual, nu există terapii medicamentoase validate pentru steatohepatita nonalcoolică, context în care, cu atât mai mult, noile medicamente aflate în curs de evaluare ar trebui să fie evaluate și din prisma efectului favorabil pe calitatea vieții. Cu câteva excepții, nu au fost înregistrate până acum efecte favorabile certe pe calitatea vieții, ale medicamentelor studiate pentru terapia steatohepatitei nonalcoolice. Obiectivul ameliorării calității vieții este cu atât mai valoros cu cât poate reflecta un rezultat favorabil terapeutic asupra bolii organice propriu-zise. În același cadru al posibilităților terapeutice, merită subliniată importanța dovedită a unor măsuri relativ simple din managementul BFGNA, și anume scăderea ponderală, prin exerciții fizice și/sau dietă. Efectul terapeutic este dublat de influențarea pozitivă a calității vieții, atât în componenta fizică, cât și mentală.

Nu mai puțin important este aspectul resurselor angajate în tratamentul pacienților cu BFGNA. Afectarea calității vieții reprezintă un motiv de adresare către medic și serviciile de sănătate. Atât stadiile avansate de boală și/sau complicațiile acesteia, cât și repercusiunile negative asupra stării globale de sănătate a pacientului pot justifica în mod repetat consulturi, spitalizări, intervenții. Centrarea preocupărilor și pe ameliorarea impactului asupra calității vieții poate contribui la reducerea necesarului accesului la sistemul medical.

Calitatea vieții la pacienții cu BFGNA rămâne o temă de interes deosebit pentru cercetările viitoare, atât prin prisma îmbunătățirii abordării terapeutice, cât și în scopul maximizării eficienței resurselor.

BIBLIOGRAFIE

1. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:134-140.
2. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 148:547-555.
3. Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30:473-483.
4. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health. Geneva: *World Health Organization*, 2002.
5. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999;45:295-300.
6. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Racila A, Lam B, Pham H.T, Hunt S. A disease-specific quality of life instrument for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: CLDQ-NAFLD. *Liver Int*. 2017;37(8):1209-1218.
7. Palsgrove AC, Hazra S, Ferguson B, Cheng R, Cole JC (2016) Development of a conceptual framework for assessing disease-specific patient-reported outcomes in nonalcoholic steatohepatitis. ISPOR 21st Annual International Meeting. Washington DC, USA, May 2016. Poster PRM130.
8. Assimakopoulos K, Karaivazoglou K, Tsermpini EE, Diamantopoulou G, Triantos C. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2018;112:73-80.
9. P. Golabi, M. Otgonsuren, R. Cable, S. Felix, A. Koenig, M. Sayiner, Z.M. Younossi. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is associated with impairment of Health-Related Quality of Life (HRQOL). *Health Qual. Life Outcomes* 2016;14(18).
10. Cuciureanu, T., Trifan, A., Stanciu, C., Chiriac, S., Sfarti, C., Muzica, C.M., Singeap, A.M., Miftode, L., Huiban, L. The Socio-Economic Burden of Untreated Hepatitis C Virus Infected Patients in the Era of New Interferon-Free Therapy. *Revista de Cercetare și Interventie Sociala* 2018;60:65-78.
11. Loria A, Escheik C, Gerber NL, Younossi ZM. Quality of life in cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15:301.
12. Fan S-Y, Eiser C, Ho M-C. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:559-564.
13. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol*. 2008; 48:567-577.
14. K.S. Chawla, J.A. Talwalkar, J.C. Keach, M. Malinchoc, K.D. Lindor, R. Jorgensen. Reliability and validity of the chronic liver disease questionnaire (CLDQ) in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *BMJ Open Gastroenterol*. 2016;3(1).
15. J.L. Newton, D.E.J. Jones, E. Henderson, L. Kane, K. Wilton, A.D. Burt, C.P. Day. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut* 2008;57(6):807-813.
16. Austin PW, Gerber L, Karrar AK. Fatigue in chronic liver disease: Exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int*. 2015;35(5).
17. Hawksworth DJ, Burnett AL. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Male Sexual Dysfunction, and Infertility: Common Links, Common Problems. *Sex Med Rev*. 2020;8(2):274-285.
18. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM et al.

- Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
19. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Sporea I, Tuccillo C et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Free Radic. Biol. Med.* 2012;52(9):1658-1665.
20. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
21. Eslami L, Merat S, Nasser-Moghaddam S. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review. *Middle East J. Dig. Dis.* 2009;1(2):89-99.
22. Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *Hepatology* 2016;63(4):1184-1189.