



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI**



REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**EVALUAREA FIBROZEI HEPATICE ÎN POPULAȚIA GENERALĂ ȘI
IDENTIFICAREA FACTORILOR DE RISC**

Doctorand,

Năstasă Robert-Radu

Conducător științific,

Prof. Dr. Anca Victorița Trifan

2024

Introducere

Fibroza hepatică (FH) este o problemă de sănătate publică de interes global, cu o mortalitate ce ajunge la aproximativ 2 milioane de decese în fiecare an din cauza evoluției către ciroză hepatică și ulterior a apariției complicațiilor acesteia sau a evoluției către hepatocarcinom. Aproximativ 1 milion de decese sunt cauzate de apariția hepatocarcinomului sau a hepatitelor cronice virale, iar celălalt milion de decese este atribuit de complicațiile cirozei hepatice (ex. ascita, encefalopatia hepatică, hemoragia digestivă superioară variceală, peritonitei bacteriene spontane sau sindromului hepato-renal).

Motivația și obiectivele direcțiilor personale de cercetare

Diagnosticul precis și stadializarea fibrozei hepatice sunt cruciale pentru managementul individualizat al pacienților cu boală hepatică cronică. Biopsia hepatică rămâne standardul de referință pentru evaluarea steatozei, necroinflamației și fibrozei. Cu toate acestea, în ultimul deceniu, a existat o creștere exponențială a testelor neinvazive concepute pentru a evalua fibroza și steatoza hepatică. Acestea variază de la biomarkeri serici la evaluări imagistice ale rigidității țesutului hepatic. Indicele de fibroză-4, testul de fibroză hepatică îmbunătățită și elastografia au câștigat cele mai puternice puncte de sprijin clinic pentru diagnosticul de fibroză avansată. Rămâne de un interes semnificativ demonstrarea superiorității oricărui test specific sau, alternativ, optimizarea unui algoritm secvențial pentru a oferi cel mai precis diagnostic al stadializării fibrozei.

Obiectivele studiului

Studiul doctoral are ca obiective principale evaluarea prevalenței FH în rândul populației generale, a celei defavorizate, a celor cu boala ficatului gras non-alcoolic precum și identificarea factorilor de risc care determină apariția FH în rândul adulților tineri. De asemenea, am analizat principalele cauze determinante ale FH. Astfel, obiectivele acestei cercetări doctorale au inclus: evaluarea caracteristicilor clinico-biologice ale lotului de pacienți cu FH; evaluarea factorilor de risc asociați cu FH; evaluarea fibrozei și steatozei hepatice în dinamică; identificarea factorilor de risc care determină progresia bolii hepatice la pacienții din comunități defavorizate; aprecierea caracteristicilor și evidențierea modului în care variația factorilor de risc influențează în dinamică progresia fibrozei și steatozei hepatice.

Metode de lucru

În cadrul cercetării doctorale, au fost efectuate patru studii prospective longitudinale de cohortă în care am analizat datele a 1123 pacienți consecutivi, care s-au adresat Institutului

de Gastroenterologie și Hepatologie, Iași în vederea unor controale de rutină, în absența unor boli hepatice cronice cunoscute. Toți pacienții incluși au îndeplinit criteriile de eligibilitate aprobate în cadrul studiului cercetării doctorale și au fost urmăriți în intervalul octombrie 2020 – aprilie 2024. Pacienții incluși în studiu au fost urmăriți într-o manieră prospectivă (de monitorizare) clinico-biologică și imagistică pe parcursul a 4 vizite (vizita 1-în cadrul controlului de rutină, vizita 2-la 6 luni pentru evaluarea riscului de progresie a bolii, vizita 3 -la 12 luni de la vizita inițială, fiind incluși doar pacienții cu o valoare a LSM ≥ 8 kPa, vizita 4-la 24 luni de la vizita inițială în vederea stabilirii probabilității de regresie a fibrozei hepatice semnificative). În cadrul fiecărei vizite pacienții au beneficiat de examen clinic, date de laborator (hemoleucograma, biochimie, imunologice, teste neinvazive de evaluare a FH), și evaluări imagistice (ecografie abdominală, elastografie unidimensională prin intermediul FibroScan și 2D-SWE).

Rezultate

În cadrul primului studiu referitor la prevalența fibrozei hepatice în populația generală ce a cuprins o cohortă de 1123 de subiecți aparent sănătoși am identificat faptul că 8.28% prezentau o fibroză hepatică semnificativă, fibroza avansată s-a regăsit în rândul a 9.08% dintre subiecți, iar ciroza hepatică s-a regăsit într-un procent de 13.54%. Mai mult decât atât, 60.5% prezentau steatoză hepatică, iar prevalența steatozei severe a fost diagnosticată la mai mult de jumătate dintre aceștia (31.6%). Ulterior am efectuat modelul de regresie lineară pentru parametru CAP și LSM și am observat faptul că ameliorarea parametrilor metabolici precum (glicemia a jeun, HDL-colesterol, trigliceridele, circumferința abdominală) vor determina îmbunătățirea valorilor steatozei și fibrozei hepatice.

Al doilea studiu a evaluat prezența fibrozei hepatice în rândul adulților tineri cu vârste cuprinse între 18 și 40 de ani. Astfel în cadrul acestui grup de studiu, am identificat faptul că aproximativ 5% dintre adulții tineri prezintă fibroză hepatică semnificativă, 6% au fost diagnosticați fibroză hepatică avansată, iar ciroza hepatică s-a regăsit la 7% din populația adulților tineri. Mai mult decât atât, din punct de vedere al prevalenței gradului de steatoză, am observat faptul că 36 de subiecți din rândul tinerilor ce reprezintă aproximativ 20% din totalul acestora prezintă o valoare a LSM ≥ 8 kPa, iar etiologia predominantă a acestei afectări hepatice este dată de prezența bolii ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) care se întâlnește la 39%. Totodată, prin modelul de regresie lineară pentru parametrul CAP pe termen scurt, s-a observat că cel mai important efect îl are variația circumferinței abdominale, urmată de variația nivelului HDL-colesterol.

Datele celui de al treilea studiu au prezentat prevalența fibrozei și steatozei hepatice în cadrul populației vulnerabile. Astfel, în cadrul acestei populații defavorizate, 68.8% dintre aceștia aveau domiciliul în mediul rural, iar 31.2% dintre subiecți au avut studii primare sau gimnaziale efectuate. În ceea ce privește prevalența FH, 10% dintre indivizi au avut o valoare a LSM ≥ 9.7 kPa, iar 16.1% dintre pacienți prezentau ciroză hepatică. Mai mult decât atât, aproximativ un sfert din populația vulnerabilă (24.3%) prezenta steatoză severă. Am identificat faptul că 199 de pacienți din rândul pacienților vulnerabili prezintă o valoare a LSM ≥ 8 kPa, iar etiologia predominantă a acestei afectări hepatice este dată de infecția VHC în 37.7% din cazuri, urmând ulterior infecția cu VHB ce a fost întâlnită în 24.6% din cazuri. Prin intermediul modelului de regresie lineară multiplă pentru parametrul LSM în dinamică, am identificat faptul că singurul parametru semnificativ statistic care influențează variația fibrozei hepatice a fost variația glicemiei a jeun. Astfel, pentru fiecare mg/dl pe care îl „câștigă” un pacient al glicemiei în minus, LSM va scădea, în medie, cu 0.010 kPa.

Ultimul studiu efectuat a analizat 483 de pacienți aparent sănătoși diagnosticați cu boala ficatului gras non-alcoolic. În cadrul acestui grup, am identificat faptul că cei mai mulți dintre pacienții cu BFGNA sunt obezi în proporție de 53.6%, urmând pacienții supraponderali ce reprezintă 28.6% din rândul indivizilor cu BFGNA, iar prevalența sindromului metabolic este una ridicată în lotul de pacienți cu BFGNA, aceasta ajungând la 61.19%. Mai mult decât atât, aproximativ o treime (32.5%) dintre subiecții cu BFGNA prezintă diabet zahart tip 2. ceea ce reprezintă ca aproximativ două treimi dintre subiecți prezintă cel puțin 3 componente ale sindromului metabolic. În schimb, 38.81% dintre indivizii cu BFGNA nu au diagnosticul și de sindrom metabolic. Referitor la prevalența gradului de fibroză hepatică din rândul pacienților cu BFGNA, putem observa faptul că 7.66% prezintă fibroză hepatică semnificativă, 6.42% dintre pacienți aveau o fibroză avansată, iar 10.35% dintre subiecții cu BFGNA prezentau ciroză hepatică. Totodată, se remarcă faptul că 23% dintre indivizii cu BFGNA au fost diagnosticați cu steatoză ușoară, 12% aveau steatoză moderată, și 65% prezentau steatoză severă. Modelul de regresie lineară multiplă pentru parametrul steatozei hepatice în dinamică, ne-a arătat faptul că pentru fiecare centimetru în minus al circumferinței abdominale, CAP va scădea în medie, cu 0.970 dB/m, fiind singurul parametru semnificativ statistic. Referitor la fibroza hepatică, singurul parametru semnificativ statistic care influențează variația LSM a fost variația glicemiei. Astfel, pentru fiecare mg/dl pe care îl „câștigă” un pacient al glicemiei în minus, FH va scădea, în medie, cu 0.012 kPa.