



UNIVERSITATEA
LUCIAN BLAGA
— DIN SIBIU —

Școala doctorală de Medicină

Domeniul de doctorat: Medicină

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**CORELAȚII ÎNTRE EXPLORAREA NONINVAZIVĂ A FICATULUI ADIPOS
NON-ALCOOLIC, COMPONENTELE SINDROMULUI METABOLIC ȘI
ATEROSCLEROZA SISTEMICĂ**

Doctorand:

ADELAIDA SIMINA, SOLOMON

Conducător de doctorat:

ROMEO GABRIEL, MIHĂILĂ



PARTEA GENERALĂ	
INTRODUCERE.....	6
1. FICATUL ADIPOS NON-ALCOOLIC	10
1.1 Definiție.....	10
1.2 Epidemiologie și istorie naturală	12
1.3 Patogeneză	14
1.4 Manifestări clinice	19
1.5 Metode de diagnostic.....	20
1.6 Recomandări și algoritmi de diagnostic	25
2. SINDROMUL METABOLIC	30
2.1 Definiție.....	30
2.2 Epidemiologie	31
2.3 Factori de risc	32
2.4 Implicațiile diagnosticului de sindrom metabolic	32
2.5 Tratamentul sindromului metabolic.....	34
2.6 Limite	37
3. ATEROSCLEROZA.....	39
3.1 Introducere	39
3.2 Epidemiologie	39
3.3 Modificări histologice	40
3.4 Patogeneză	41
3.5 Evaluarea noninvazivă a aterosclerozei	44
Scoruri de risc.....	44
4. CONEXIUNI ÎNTRE SINDROMUL METABOLIC, STEATOZA HEPATICĂ ȘI ATEROSCLEROZĂ.....	52
PARTEA SPECIALĂ	
Studiul 1. Explorarea corelației dintre componentele sindromului metabolic și ficatul adipos non-alcoolic.....	57
1.1 Introducere și ipoteză de lucru.....	57
1.2 Obiectivele studiului.....	58

1.3 Material și metodă	59
1.4 Rezultate	66
1.5 Discuții	80
Studiul 2. Studiul corelațiilor între afectarea hepatică și ateroscleroza sistemică, folosind markeri noninvazivi.....	86
2.1 Introducere și ipoteză de lucru.....	86
2.2 Obiectivele studiului.....	88
2.3 Material și metodă	88
2.4 Rezultate	92
2.5 Discuții	98
Studiul 3. Corelații între evaluarea riscului cardiovascular utilizând diagrama SCORE2 și parametri noninvazivi pentru evaluarea aterosclerozei	102
3.1 Introducere	102
3.2 Obiective.....	103
3.4 Material și metodă	103
3.5 Rezultate	105
3.6 Discuții	108
Studiul 4. Activitatea fizică la pacienții cu sindrom metabolic și NAFLD	112
4.1 Introducere	112
4.2 Obiective.....	113
4.3 Material și metodă	114
4.4 Rezultate	116
4.5 Discuții	119
CONCLUZII FINALE.....	121
ELEMENTE DE ORIGINALITATE, LIMITE ȘI DIRECȚII VIITOARE	125
BIBLIOGRAFIE.....	132
ANEXE	
Lista tabelor	
Lista figurilor	



Ficatul adipos non-alcoolic (NAFLD-nonalcoholic fatty liver disease) afectează un sfert din populația globului (1), și ar putea deveni principala cauză de transplant hepatic până în 2030.(2) Sindromul metabolic, caracterizat prin obezitate abdominală, dislipidemie, hiperglicemie și hipertensiune arterială(3), este în creștere globală, odată cu obezitatea și diabetul.(4) Prezența sindromului metabolic și a NAFLD indică un risc cardiovascular crescut.(5)

Denumirea de NAFLD nu reușește să surprindă componenta metabolică a bolii, care este crucială pentru progresia bolii. Pentru a reflecta recunoașterea din ce în ce mai mare a disfuncției metabolice care stă la baza acestei a fost propusă o nouă terminologie –boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease - MASLD). Această nouă entitate cuprinde acum, prin definiție, prezența unui factor de risc cardiometabolic în plus față de criteriile tradiționale ale NAFLD. (6)

Pe termen lung, istoria naturală a NAFLD arată că mortalitatea acestor pacienți este în primul rând datorată cauzelor cardiovasculare, apoi neoplaziilor și secundar cauzelor hepatice, respectiv ciroză și carcinom hepatocelular.(7) Fibroza hepatică evaluată noninvaziv este un factor predictiv independent al mortalității (mai ales de cauză cardiovasculară) la pacienții cu NAFLD.(8)

Utilizarea unor scoruri combinate care îmbină datele biochimice și clinice, împreună cu rezultatele elastografiei tranzitorii efectuată cu ajutorul dispozitivului Fibroscan, reprezintă o alternativă practică față de biopsia hepatică, pentru evaluarea afectării hepatice.(9)

Ficatul adipos non-alcoolic și boala cardiovasculară împărtășesc factori de risc comuni, cu mai multe studii care stabilesc NAFLD ca factor independent de risc CV. La pacienții cu NAFLD boala cardiovasculară reprezintă cea mai comună cauză de deces(10) Terminologia nou adoptată pentru NAFLD- boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice-subliniază caracterul sistemic și dismetabolic, care transcende dincolo de implicarea hepatică.(6) Persoanele cu MASLD prezintă o combinație de factori de risc ai sindromului metabolic și ateroscleroză carotidiană.

Studiile recente relevă, de asemenea, o legătură semnificativă între MASLD și creșterea rigidității arteriale, sugerând o patogeneză comună.(11) Rigiditatea arterială reprezintă un factor de risc independent semnificativ pentru o serie de afecțiuni cardiovasculare, incluzând hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic.

În România nu există suficiente studii care să investigheze corelația între componentele sindromului metabolic și gradul de fibroză și steatoză hepatică evaluat prin metode noninvazive - ceea ce își propune să realizeze studiul de față. Am folosit tehnici de învățare automată (arbore de clasificare și regresie - Classification and Regression Tree (CART) pentru clasificarea pacienților cu steatoză și fibroză hepatică pe baza indicatorilor clinici și a componentelor sindromului metabolic. Utilizând arborele de decizie CART, au fost identificați pacienții cu risc crescut de progresie a bolii hepatice, care ar putea beneficia de monitorizare ulterioară cu elastografie tranzitorie (TE).

Un alt aspect abordat în acest studiu, este riscul cardiovascular pe care prezența NAFLD îl antrenează, inițial prin modificări subclinice de ateroscleroză. Identificarea aterosclerozei subclinice atrage atenția asupra riscului de morbiditate și mortalitate cardiovasculară, chiar și la pacienții cu steatoză hepatică asimptomatică.

Detectarea aterosclerozei la pacienții cu NAFLD poate fi făcută non-invaziv cu ajutorul ecografiei carotidiene și a arteriografului Tensiomed, măsurând parametri precum indicele de augmentare (Aix) și viteza de propagare a undei de puls (PWV) pentru a evalua rigiditatea arterială. Cercetarea se concentrează pe corelația dintre fibroză, steatoză hepatică și markerii aterosclerozei, utilizând analiza clusterelor obținute cu ajutorul tehnicilor de învățare automată, pentru a înțelege cum interacționează sindromul metabolic, afectarea hepatică și rigiditatea arterială.

Aceste rezultate au semnificații clinice importante și susțin necesitatea unei abordări diagnostice mai complete atunci când se suspectează sindromul metabolic sau boala de ficatului adipos non-alcoolic.

Al treilea studiu prezintă corelația între riscul cardiovascular calculat cu ajutorul diagramei SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation 2), și testele noninvazive de fibroză și steatoză hepatică, precum și markerii aterosclerozei sistemice. Calculatoarele de risc cardiovascular au limitări pe care măsurătorile

directe noninvazive folosite de noi le pot evita. Abordarea non-invazivă oferă informații asupra structurii peretelui arterial la persoane de toate vârstele, utilizând o măsură continuă pentru a descrie progresia sau regresia aterosclerozei în toate stadiile.

Nu există o terapie farmacologică specifică pentru steatohepatita non-alcoolică, modificarea stilului de viață prin alimentație sănătoasă și activitate fizică este principala recomandare.(12) Persoanele afectate de NAFLD prezintă adesea comportamente sedentare prelungite și alimentație deficitară.(13)

Angajarea în activitate fizică la adulți are efecte pozitive asupra stării de sănătate, inclusiv reducerea mortalității din toate cauzele, a mortalității cauzate de boli cardiovasculare, a hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat de tip 2, a anumitor tipuri de cancer, și a adipozității. Pentru a obține aceste beneficii, Organizația Mondială a Sănătății recomandă ca toți adulții să se angajeze într-o activitate fizică regulată.(14) Studiile atestă eficacitatea activității fizice în reducerea conținutului de grăsime intrahepatică, independent de pierderea în greutate.(15) Pentru a evalua în mod eficient gradul de activitate fizică și pentru a oferi recomandări adaptate pacienților, este necesară utilizarea unui instrument simplu, standardizat și validat. Indicele de activitate fizică (Physical Activity Index-PAI) clasifică pacienții ca fiind activi, moderat activi, moderat inactivi sau inactivi. Gradul de activitate se corelează cu riscul cardiovascular.(16) În al treilea studiu am investigat corelațiile dintre amplitudinea activității fizice (evaluată prin PAI) și numărul de componente ale sindromului metabolic și am constatat o corelație inversă între acestea.

Rezultatele acestor studii arată faptul că gradul de afectare hepatică se corelează cu severitatea sindromului metabolic și cu indicii de ateroscleroză sistemică iar nivelul activității fizice este invers proporțional cu numărul factorilor de risc cardiometabolic. Aceasta poate servi la aprecierea riscului cardiovascular și la instituirea măsurilor terapeutice pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare.

PARTEA GENERALĂ

Primele trei capitole ale tezei conțin o expunere teoretică a ficatului adipos non-alcoolic, a sindromului metabolic și a aterosclerozei, precum și a modalităților noninvazive de evaluare pentru aceste entități.

În capitolul patru, am facut o sinteza a datelor din literatură pentru a descrie mecanismele patogenice comune și interacțiunea lor. Am arătat influențele fiecărui factor cardiometabolic (obezitate abdominală, hipertensiune arterială, trigliceride crescute, HDL colesterol scăzut, diabet zaharat sau glicemie crescută), asupra afectării hepatice și vasculare, demonstrând conexiunea între aceste patologii.

PARTEA SPECIALĂ

Studiul 1. Explorarea corelației dintre componentele sindromului metabolic și ficatul adipos non-alcoolic

1.1 Introducere și ipoteză de lucru

Ipoteza de la care am pornit este că există o corelație între afectarea hepatică și componentele sindromului metabolic și că acestea pot fi evaluate noninvaziv.

În acest studiu, ne-am propus să cuantificăm extinderea steatozei hepatice și gradul de fibroză cu ajutorul markerilor noninvazivi, la pacienții cu suspiciune de MASLD, ținând cont de prezența componentelor sindromului metabolic. Utilizând tehnici de învățare automată de tip "two step cluster analysis" am stratificat pacienții cu steatoză și fibroză hepatică pe baza indicatorilor clinici și a componentelor sindromului metabolic pentru a identifica pe cei expuși riscului de progresie a bolii hepatice care ar beneficia de elastografie tranzitorie (TE) și monitorizare mai atentă ulterioară. Am folosit un arbore de decizie de tip CART (Classification and Regression Tree), care este valoros datorită adaptabilității sale la diferite tipuri de date și distribuții, rezistenței împotriva anomaliilor și manipulării eficiente a datelor lipsă prin diviziuni automate alternative. Algoritmul identifică punctele optime de divizare (valori prag) pentru variabilele predictive, demonstrând adaptabilitate în aplicații practice.(17)

Combinarea datelor clinice și biologice în algoritmi de învățare automată îmbunătățește precizia predicției și reprezintă o abordare avansată în concordanță cu principiile medicinei de precizie.

1.2 Obiectivele studiului

- realizarea unui profil biochimic hepatic și general al pacienților
- evaluarea markerilor non-invazivi serologici și imagistici de steatoză și fibroză hepatică
- stabilirea corelațiilor între componentele sindromului metabolic și gradul de fibroză și steatoză hepatică

- gruparea pacienților în funcție de riscul de afectare hepatică, cu ajutorul tehnicilor de învățare automată

1.3 Material și metodă

Am efectuat un studiu analitic, observațional, prospectiv, cu includerea a 217 pacienți care au fost internați în perioada ianuarie 2021 - ianuarie 2023 în secțiile medicale ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu (SCJUS). Fiecare pacient a semnat un formular de consimțământ informat pentru a participa, iar cercetarea a fost efectuată cu aprobarea Comitetului de Etică al SCJUS. Pacienții au fost trimiși pentru evaluare suplimentară în centrul nostru, după ce s-a ridicat suspiciunea de MASLD în diferite centre datorită prezenței steatozei hepatice cu ocazia ecografiei abdominale. Colectarea datelor a început înainte ca noua nomenclatură pentru MASLD să fie stabilită și, în consecință, am folosit criteriile de includere care au definit NAFLD. Procesul de desfășurare a cercetării este reprezentat grafic în figura 1.

Au fost excluși din studiu cei cu hepatită etanolică- pe baza auto-raportării lipsei de consum semnificativ de alcool (definit ca <20 g/zi pentru femei și <30 g/zi pentru bărbați)(18) și cei cu boală hepatică atribuibilă altei etiologii.

Prin urmare, au fost incluși subiecții diagnosticați cu NAFLD, așa cum a fost definit anterior, și pacienți care, conform noii nomenclaturi pentru boala ficatului adipos, intrau fie în categoria MASLD, fie în categoria MASLD posibil/boală hepatică steatozică criptogenică. Acesta din urmă se aplică pacienților cu un IMC normal, la care nu au fost identificate componentele sindromului metabolic.

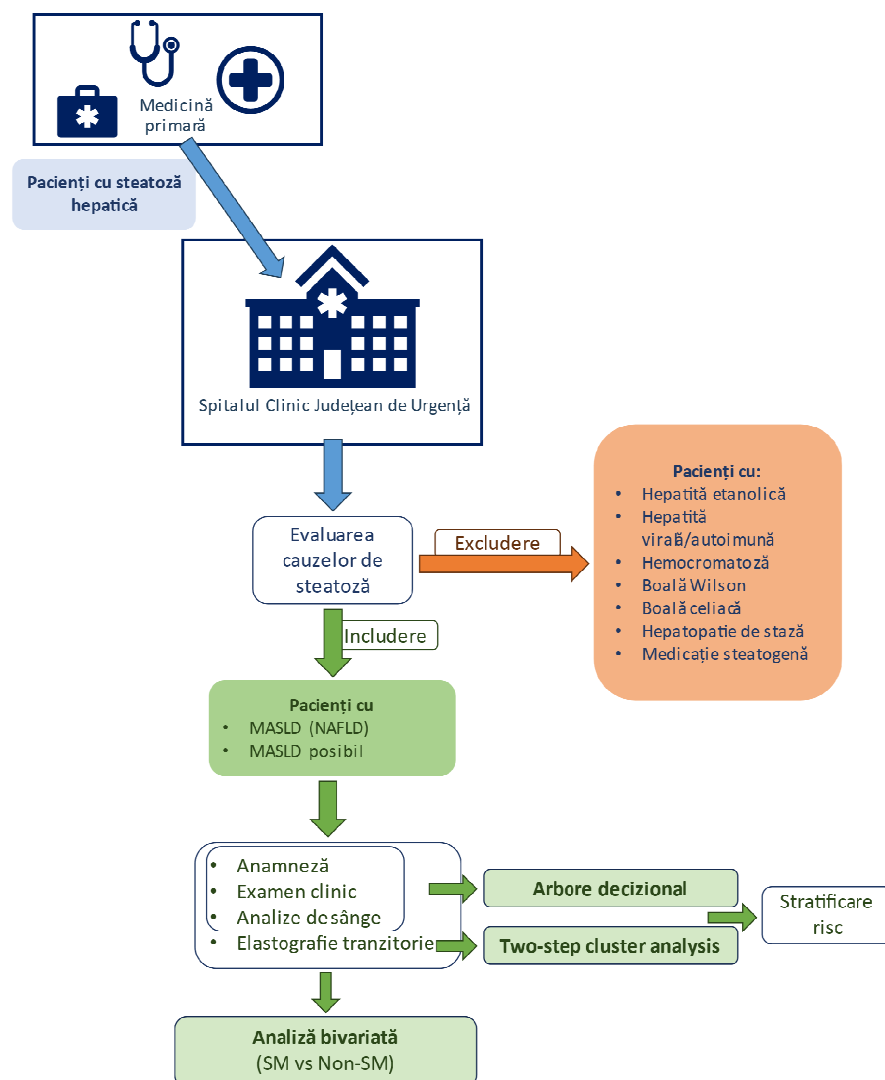


Figura1. Flux de desfășurare a studiului

Fiecare pacient a fost supus examinărilor clinice și paraclinice (inclusiv TE) în aceeași vizită. Au fost înregistrate antecedentele patologice, vârsta, genul, înălțimea, greutatea, indicele de masă corporală (IMC), circumferința taliei, tensiunea arterială, pulsul, hemoleucograma, aspartat aminotransferaza (AST), alanil aminotransferaza (ALT), trigliceridele (TGL), glicemia, rigiditatea hepatică(LSM)și steatoza hepatică(CAP).

Criteriile de diagnostic pentru sindromul metabolic (minim 3 din 5), au fost (19):circumferința taliei $\geq 94/80$ cm pentru bărbați/femei; tensiunea arterială $\geq 130/85$ mm Hg sau tratament pentru hipertensiune arterială; glicemia a jeun ≥ 100 mg/dl sau tratament pentru diabet zaharat de tip 2; trigliceridele serice > 150 mg/dl;

HDLcolesterol < 40/50 mg/dl pentru bărbați/femei. A fost notat numărul de componente metabolice prezente la fiecare pacient (0–5).

Datele serologice și clinice obținute au fost folosite pentru a calcula raportul AST/ALT (AAR), cu o valoare prag <0,8 pentru excluderea fibrozei(20); APRI -o valoare de 0,5 poate fi folosită pentru a exclude fibroza semnificativă (21), FIB4 - o valoare <1,3 exclude fibroza semnificativă(22)și indicele de steatoză hepatică (HSI). Valorile sub 30 exclud NAFLD, iar la valori mai mari de 36, detectează NAFLD.(23)

Pentru măsurarea rigidității (E sau LSM) și steatozei (CAP) hepatice prin elastografie tranzitorie s-a folosit dispozitivul FibroScan 502 Touch, cu respectarea criteriilor de calitate impuse de producător. Steatoza a fost clasificată în patru categorii (S0-S3) utilizând limitele furnizate de meta-analiza realizată de Karlas T. et al.(24). Fibroza măsurată cu ajutorul TE (LSM sau E) a împărțit pacienții în cinci grupuri (F0-F4), cu valori de referință bazate pe o meta-analiză a studiilor care au comparat rezultatele elastografiei tranzitorii și biopsia hepatică.(25)

Am folosit datele obținute prin TE și alte variabile (AST, ALT, trombocite, vârsta, genul, prezența diabetului zaharat de tip 2), pentru a calcula scorurile Agile3+ și Agile4. Acestea reprezintă probabilitatea de fibroză semnificativă, respectiv ciroză, la pacienții cu NAFLD. Deoarece este estimată printr-un model de regresie logistică, aceasta este cuprinsă între 0 și 1 și poate fi interpretată în mod probabilistic.(26)

Analiza statistică

Datele au fost analizate cu IBM SPSS Statistics 21. Variabilele continue au fost caracterizate prin medii, mediane, deviația standard și altele. Variabilele categorice au fost analizate prin distribuții de frecvență. Testele statistice precum t-Student, Mann-Whitney și testele chi-square au fost folosite pentru evaluarea semnificației rezultatelor, cu $p < 0.05$ considerat ca nivel de semnificație.

Aplicarea tehnicilor de învățare automată

Analiza de tip cluster implică gruparea subiecților în categorii sau clustere bazate pe asemănările și diferențele lor în ceea ce privește anumite caracteristici. Scopul este să se formeze grupuri omogene și distincte între ele, pentru a înțelege mai bine variația și similaritățile în rândul subiecților. Fiecare subiect este atribuit unei singure categorii sau cluster, iar acestea reprezintă modul în care sunt structurate datele de cercetare. Ulterior, am implementat un arbore de decizie de tip

CART pentru a explora un set de reguli discriminante și pentru a distinge între grupurile definite. Arborii de decizie sunt metode de învățare automată supervizată care categorizează datele, dezvăluind astfel modele ascunse în spatele rezultatelor definite de utilizator.(27) Aceasta duce la crearea unui model decizional grafic centrat pe variabila țintă. Am furnizat următoarele variabile continue algoritmului: vârstă, IMC, ALT, AST, numărul de trombocite și trei dintre cele cinci caracteristici dicotome ale sindromului metabolic: hipertrigliceridemie sau tratament pentru dislipidemie, colesterol HDL scăzut sau tratament pentru dislipidemie și glicemie a jeun ≥ 100 mg/dl sau tratament pentru diabetul zaharat de tip 2.

1.4 Rezultate

Studiul a inclus 217 pacienți cu suspiciune de MASLD, cu vârste cuprinse între 19 și 85 de ani, din care 126 erau femei și 91 erau bărbați. Dintre aceștia, 109 au îndeplinit criteriile pentru sindromul metabolic (SM).

Variabilele studiate în cele două grupuri au inclus vârsta, indicele de masă corporală (IMC), AST, ALT, trombocite, CAP, E, APRI, FIB-4, AAR, scorurile Agile 3+ și 4, și HSI. Toate variabilele, cu excepția AAR, au prezentat asociere statistic semnificativă cu SM.

Femeile din studiu au avut IMC, număr mai mare de trombocite, AAR și HSI mai mari, precum și ALT și APRI mai scăzute în comparație cu bărbații. În ceea ce privește distribuția după gen în funcție de SM, aceasta a fost similară între grupurile cu și fără SM. Majoritatea pacienților cu SM aveau glicemie crescută/diabet zaharat de tip 2 ca factor de risc metabolic, urmat de hipertensiune arterială și circumferința abdominală crescută.

Conform noii nomenclaturi pentru boala hepatică steatozică, 91,71% dintre pacienții incluși îndeplineau criteriile pentru diagnosticul de MASLD. Un total de 18 pacienți (8,29%) nu prezentau nici o componentă cardiometabolică asociată cu boala hepatică steatozică și, în consecință, au fost clasificați ca având boală hepatică steatozică criptogenă.

În ceea ce privește analiza steatozei și fibrozei hepatice, doar 8,25% dintre pacienții cu SM nu aveau steatoză, iar steatoza severă (S3) a fost mai frecventă la cei cu SM. Cu privire la fibroză, majoritatea pacienților fără SM nu au avut fibroză

semnificativă, în timp ce cei cu SM au prezentat fibroză semnificativă și ciroză în proporții mai mari.

Pentru stratificarea riscului, s-a folosit un algoritm bazat pe valorile CAP și E, care a identificat trei cluster. Clusterul 1 a definit pacienții cu risc scăzut de afectare hepatică, în timp ce cei din clusterul 3 aveau un risc mai mare de fibroză hepatică semnificativă și steatoză. Clusterul 2 a inclus pacienții cu cel puțin steatoză moderată. Din cei 18 pacienți fără criterii cardiometabolice, 17 au fost incluși în clusterul 1.

Combinând clusterule 2 și 3, s-a obținut o subpopulație cu risc crescut de afectare hepatică. Datele rezultate sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

Tabel 1. Gradele de fibroză la cele două grupe de risc

Variabilă	Caracteristică	Cluster 1	Cluster 2&3	Semnificația p
Număr	-	93	124	-
Categorie fibroză	F0	71 (76.3%)	71 (57.3%)	< 0.01
	F1	10 (10.8%)	7 (5.6%)	
	F2	7 (7.5%)	16 (12.9%)	
	F3	4 (4.3%)	17 (13.7%)	
	F4	1 (1.1%)	13 (10.5%)	

Tabel 2. Gradele de steatoză la cele două grupe de risc

Variabilă	Caracteristică	Cluster 1	Cluster 2&3	Semnificația p
Număr	-	93	124	-
Categorie steatoză	S0	38 (40.9%)	7 (5.6%)	< 0.01
	S1	28 (30.1%)	11 (8.9%)	
	S2	12 (12.9%)	38 (30.6%)	
	S3	15 (16.1%)	68 (54.8%)	

Am efectuat un algoritm de tip arboredecizional CART pentru a identifica predictorii relevanți pentru încadrarea în categoria de risc(clusterul 2&3).

Figura2 prezintă regulile din cadrul algoritmului, precum și nodurile finale rezultate.

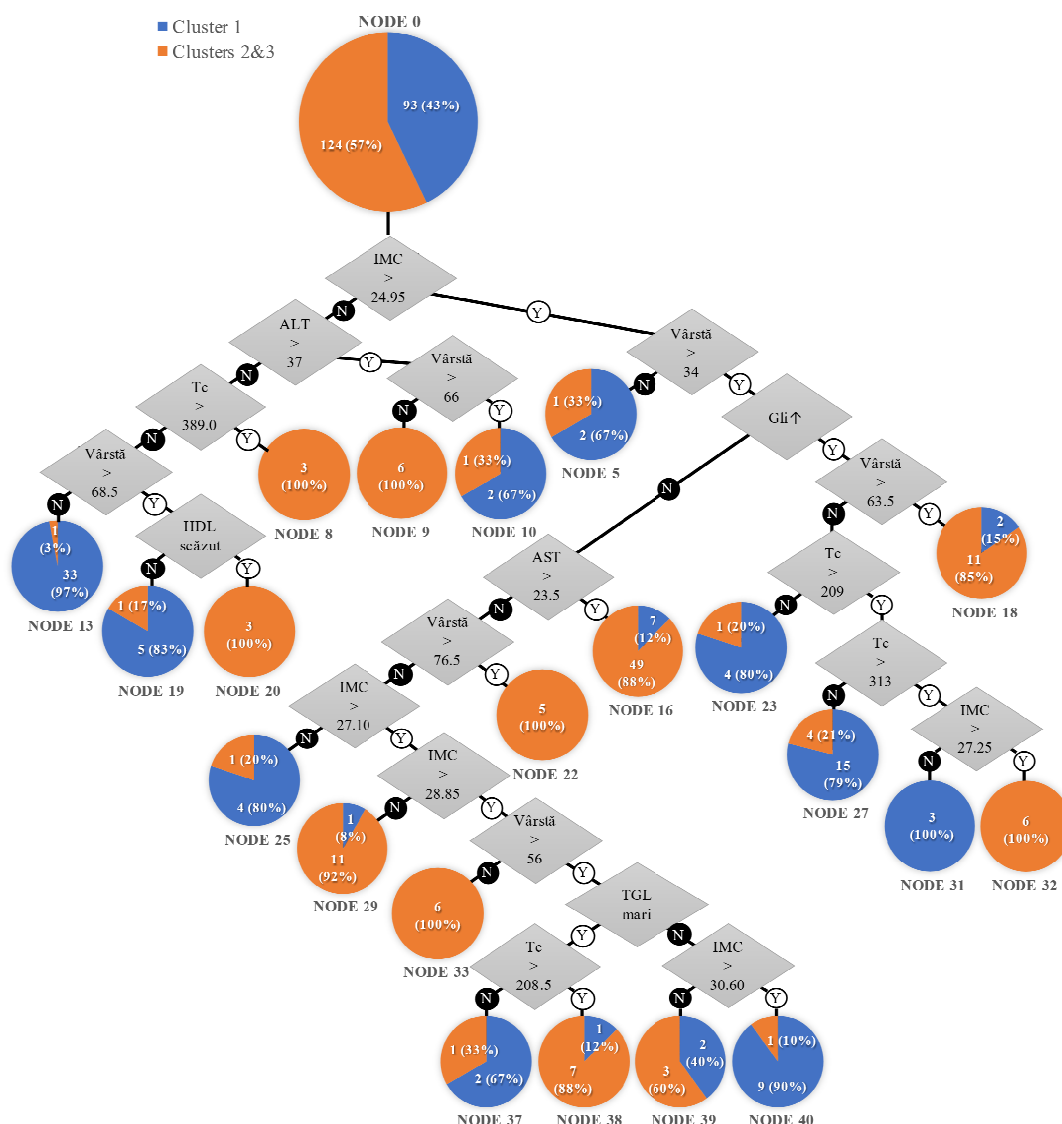


Figura2. Arbore decizional pentru predicția apartenenței la clustere

Unde node- nod, Y-Da, N-Nu, IMC-indice de masă corporală, Tc-trombocite, Tgl-trigliceride, gli-glicemie.

Modelul rezultat prezice apartenența la clusterul 1 cu o precizie de 86% și apartenența la clusterelor combinate 2 și 3 cu o precizie de 91,9%. Algoritmul CART identifică categorii distincte de risc pentru boala hepatică evaluată prin TE. Din cele

douăzeci și unu de noduri terminale, majoritatea indică riscuri sub 33% sau peste 85%, cu excepția unui singur nod (37) care indică un risc de 60%. Aceasta arată eficacitatea algoritmului în stratificarea indivizilor cu risc de boală hepatică.

În modelul CART, IMC peste 24,95 kg/m² este prima regulă pentru stratificarea pacienților. Pe baza criteriilor precum IMC, vârstă, nivelul ALT, colesterolul HDL, diabetul zaharat, glicemia, trigliceridele și numărul de trombocite, pacienții sunt împărțiți în diferite grupuri principale și subgrupuri, în funcție de caracteristicile lor individuale. Figura3 ilustrează diversele subpopulații din cadrul grupului cu risc crescut pe baza caracteristicilor lor definitorii, așa cum au fost determinate de algoritmul CART.

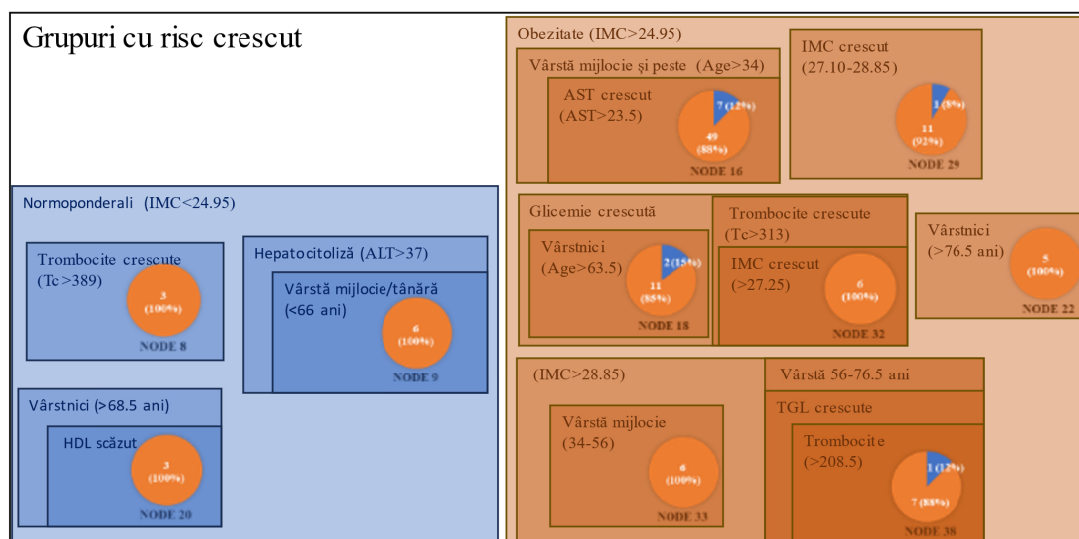


Figura3. Subpopulații cu risc crescut de boală hepatică identificate de algoritmul CART

1.5 Discuții

Pacienții cu SM au fost mai în vârstă și au avut niveluri mai mari de AST și ALT în comparație cu cei fără SM. Indicele de masă corporală a fost mai mare în grupul SM. Evaluarea steatozei (CAP) și fibrozei (E) a arătat diferențe semnificative între cele două grupuri.

Folosind algoritmul arborelui de decizie, s-au identificat profile specifice ale pacienților. IMC normal a acționat ca un factor de protecție, iar IMC-ul a avut o valoare predictivă crescută la pacienții mai tineri. Alterarea toleranței la glucoză a fost

un factor important în clasificarea pacienților. Pacienții mai tineri au avut MASLD avansat dacă erau obezi, în timp ce pacienții mai în vârstă au avut nevoie de o stratificare suplimentară în funcție de factorii de risc metabolici și numărul de trombocite.

Modelul rezultat a avut o precizie de 89,4% în ceea ce privește predictibilitatea apartenenței la cluster, susținând utilizarea tehnicii "two step cluster analysis" în selecționa

rea pacienților pentru investigațiile necesare. Rezultatele subliniază legătura între SM și MASLD și susțin adoptarea noii terminologii și utilizarea testelor non-invazive pentru identificarea celor cu risc de boală hepatică avansată.

Studiul 2. Studiul corelațiilor între afectarea hepatică și ateroscleroza sistemică, folosind markeri noninvazivi

2.1 Introducere și ipoteză de lucru

Persoanele cu MASLD prezintă o combinație de factori de risc pentru sindromul metabolic și ateroscleroză carotidiană. Acest diagnostic ar trebui să semnaleze prezența unui risc cardiovascular crescut. Rigiditatea arterială devine mai pronunțată în diverse afecțiuni cardiovasculare și metabolice, iar progresia ei pare să apară înainte de manifestarea unor leziuni evidente ale organelor țintă. Acest lucru implică faptul că creșterea rigidității arteriale ar putea juca un rol central în legătura dintre riscul cardiovascular și evenimentele cardiovasculare, transformând-o într-o potențială țintă pentru strategii preventive și terapeutice. Ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale au recomandat utilizarea măsurătorilor velocității undei de puls (PWV) pentru evaluarea rigidității arteriale.(28)

În acest studiu am folosit arteriograful TensioMed™, care folosește o tehnică oscilometrică pentru a estima PWV. Viteza de propagare a undei de puls (PWV), furnizează informații despre rigiditatea aortei și este un puternic predictor al evenimentelor cardiovasculare majore.(29) Analiza undelor de puls poate, de asemenea, evidenția disfuncția endotelială prin măsurarea indicelui de augmentare (Aix) și a presiunii sistolice centrale (SBPAo).

În cadrul acestei cercetări, intenționăm să investigăm impactul asupra ficatului și rigiditatea arterială în contextul sindromului metabolic, utilizând metode noninvazive (cum ar fi scorurile serologice și elastografia tranzitorie pentru evaluarea ficatului, și măsurarea PWV și grosimea intima medie carotidiană -CIMT pentru rigiditatea arterială). Ipoteza noastră de plecare presupune o corelație între ateroscleroză și leziunile hepatice în cadrul NAFLD, această afectare fiind mai pronunțată odată cu prezența factorilor metabolici adiționali.

2.2 Obiectivele studiului

- realizarea unui profil biochimic hepatic și general al pacienților
- evaluarea markerilor noninvazivi serologici și imagistici de steatoză și fibroză hepatică

- evaluarea markerilor noninvazivi ai aterosclerozei- rigiditatea arterială (PWV), disfuncția endotelială (Aix), grosimea intimă medie carotidiană (CIMT)
- studierea corelațiilor între afectarea hepatică și ateroscleroza sistemică folosind parametrii măsurați
- aplicarea tehnicilor de învățare automată pentru a identifica subpopulații cu caracteristici comune

2.3 Material și metodă

Am efectuat un studiu observațional, prospectiv, într-o cohortă de 75 de pacienți (30 bărbați și 45 femei), care au fost trimiși pentru investigații suplimentare la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu între luna mai 2021 și mai 2023, după ce au prezentat fie steatoză hepatică la ecografia abdominală, fie modificări ale analizelor de sânge pentru investigarea ficatului, fie prezența factorilor de risc cardiometabolici. Toți pacienții au fost evaluați clinic și li s-au efectuat analize de laborator, ecografie abdominală și carotidiană (General Electric S8), elastografie tranzitorie hepatică (cu dispozitivul Fibroscan 502 Touch) și evaluare cu ajutorul arteriografului Tensiomed (produs de Medexpert, Budapesta, Software versiunea 3.0.0.3). Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al SCJUS, iar participanții au furnizat consimțământ informat. Au fost excluși pacienții cu patologie hepatică în afara NAFLD.

Similar cu metodologia primului studiu am obținut următoarele variabile: vârsta, indicele de masă corporală (IMC), AST, ALT, trombocite (Tc), trigliceride serice (TGL), HDL colesterol, CAP (dB/m), E (kPa), APRI, FIB 4, AAR, scorul Agile 3+, scorul Agile 4 și HSI.

Arteriograful TensioMed înregistrează curbe oscilometrice de presiune prin pletismografie, captând schimbările de presiune într-o arteră prin intermediul unei manșete aplicate pe braț. Prin analiza acestor schimbări, arteriograful calculează diferența de timp dintre prima undă și cea reflectată, estimând astfel PWV. Valorile de referință pentru PWV sunt de 5-15 m/s, și pot varia în funcție de vârstă și nivelurile presiunii arteriale. Viteza crescută a undei de puls este asociată cu o complianță arterială redusă și cu o rigiditate arterială crescută. (30,31)

Parametrii evaluați cu ajutorul TensioMed au fost indicele de augmentare aortic (AoAix) care apreciază disfuncția endotelială și viteza de propagare a undei de puls (PWV) pentru aprecierea rigidității peretelui aortic.

S-a efectuat ecografie carotidiană în modul B, folosind un transductor liniar cu o frecvență de 8 MHz. Grosimea medie intimă-carotidiană (CIMT) a fost măsurată de-a lungul unui segment arterial fără plăci aterosclerotice. A fost selectat un segment arterial drept de 10 mm lungime, măsurătorile făcându-se pe peretele îndepărtat al arterei carotide comune.

Analiza statistică

Analiza datelor a inclus calcularea statisticilor pentru variabilele continue și distribuția de frecvență pentru cele categorice. Pentru variabilele continue, s-au folosit teste t-student sau U Mann-Whitney, în funcție de distribuția datelor, și ANOVA sau Kruskal-Wallis pentru comparații între grupuri. Asociațiile dintre variabilele categorice au fost evaluate cu testul chi-square sau testul Fisher. Semnificația statistică a fost considerată la $p < 0,05$.

Aplicarea tehnicilor de învățare automată

Am folosit tehnica "two step cluster analysis" pentru a grupa observațiile pe baza caracteristicilor comune, incluzând parametri din măsurătorile TE și ale rigidității arteriale. Numărul optim de grupuri a fost determinat cu ajutorul Criteriului Informațional Akaike (AIC), având o valoare medie a siluetei de coeziune peste 0,5 pentru indicarea calității bune a modelului.

2.4 Rezultate

În studiu au fost incluși 75 de pacienți (30 bărbați și 44 femei). Nu au existat diferențe semnificative între genuri în ceea ce privește vârsta, IMC, numărul de elemente ale SM, HDL colesterolul, trigliceridele, AST, FIB4, AAR, APRI, E (kPa), CAP (dB/m), AGILE3+, AGILE4, PWV, AoAix și CIMT.

Vârsta, HDL colesterolul, HSI, PWV, AoAix și CIMT au avut o distribuție normală între genuri. În ceea ce privește variabilele categorice, nu au existat diferențe pentru prezența SM, DZ tip 2, glicemiei crescute, circumferinței taliei crescute, trigliceridelor crescute, HDL colesterolului scăzut, hipertensiunii arteriale, categoriei IMC, categoriei APRI, FIB4, AAR sau HSI.

Numărul de pacienți care au îndeplinit criteriile pentru sindromul metabolic a fost 26 din cei 75. Vârsta, colesterolul HDL, Tc, CAP, AoAix, CIMT și HIS au avut o distribuție normală în funcție de categoriile SM. 47 de pacienți (19 bărbați și 28 femei) au fost diagnosticați cu MASLD, în timp ce 16 nu aveau steatoză sau fibroză la TE. Nu s-au găsit diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește numărul de trombocite, ALT, AST, colesterolul HDL, APRI și valorile AAR.

Detaliile generale ale modelului de clusterizare și descrierea grupurilor rezultate sunt prezentate în tabelul3.

Tabel3. Prezentarea generală a modelului de clusterizare

Variabilă	Caracteristică	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Semnificație p
Număr	-	28 (37.3%)	13 (17,3%)	34 (45.3%)	
CAP (dB/m)	Medie	226.46	246.23	319.58	<0.01
	DevStd	39.33	36.57	39.33	
	IQR	58.25	33.5	45.25	
	MIN	140	198	271	
	MAX	300	336	381	
	95%CI	211.21 – 241.71	224.13 – 268.33	309.81 – 326.37	
	Importanțapredictorului	1			
PWV	Medie	7.38	12.23	9.46	<0.01
	DevStd	1.43	2.02	1.2	
	IQR	2.03	2.2	1.78	
	MIN	4.1	9.8	7.6	
	MAX	10.1	17.7	12	
	95%CI	6.83 – 7.94	11 – 13.45	9.05 – 9.88	
	Importanțapredictorului	0.88			

Analiza clusterelor a fost efectuată prin utilizarea variabilelor obținute prin TE și măsurătorile rigidității arteriale (PWV, CAP). Clusterul 1 a prezentat valori semnificativ mai scăzute pentru ambii parametri în comparație cu clusterul 3 și valori semnificativ mai scăzute pentru PWV în comparație cu clusterul 2.

Frecvența sindromului metabolic, precum și frecvențele individuale ale circumferinței abdominale mărite, glicemiei a jeun crescute sau diabetului zaharat de tip 2, precum și hipertensiunii arteriale ca și caracteristici definitorii ale SM, au fost semnificativ mai frecvente în clusterul 3, urmat de clusterul 2 și mai puțin frecvente în clusterul 1. Nivelurile scăzute de HDL au fost, de asemenea, mai frecvente în clusterul 2 și 3 în comparație cu clusterul 1. Deși variabila categorică ce definește

trigliceridele ridicate (peste 150 mg/dl) nu a arătat diferențe semnificative între cluster, valorile absolute ale trigliceridelor serice au fost semnificativ mai mari în clusterul 3, urmat de clusterul 2 și mai mici în clusterul 1.

2.5 Discuții

Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat mai multe semne de afectare hepatică, inclusiv valori crescute ale indicilor HSI, FIB4 și scorurilor AGILE3+ și AGILE4, precum și valori mai mari ale E și CAP. Cu toate acestea, nu s-au găsit corelații semnificative între AST, ALT, numărul de trombocite și sindromul metabolic, deși categoria APRI a prezentat o corelație semnificativă cu prezența acestuia. Rezultatele sugerează influența sindromului metabolic asupra afectării hepatice și a rigidității arteriale, evidențiate prin PWV și CIMT, în contextul NAFLD. PWV, AoAix și CIMT au arătat valori semnificativ mai mari la pacienții cu SM. Aceste corelații au fost bine documentate în literatură, precum și asocierea lor cu afectarea hepatică în cadrul SM.(32) Un studiu care a avut ca scop evaluarea conexiunii dintre NAFLD și progresia rigidității arteriale (PWV) a arătat că cei cu NAFLD au prezentat o progresie mai rapidă a rigidității arteriale în timp, indiferent de ceilalți factori de risc cardiovascular.(33)

În studiul nostru, am identificat trei cluster distincte. Clusterul 3 a prezentat cele mai mari valori de steatoză hepatică și rigiditate arterială, fiind asociat cu sindromul metabolic. Clusterul 2 a avut rigiditate arterială crescută, dar nu a prezentat steatoză hepatică semnificativă, iar Clusterul 1 a fost grupul de referință cu cele mai mici valori pentru ambele aspecte. Acest lucru sugerează că steatoza hepatică, rigiditatea arterială și sindromul metabolic au tendința de a se manifesta împreună pe măsură ce severitatea disfuncției metabolice crește. Cercetarea sugerează că steatoza hepatică reprezintă un factor de risc independent pentru ateroscleroza subclinică

Studiul 3. Corelații între evaluarea riscului cardiovascular utilizând diagrama SCORE2 și markerii noninvazivi ai aterosclerozei și afectării hepatice

1.1 Introducere

Riscul de a suferi evenimente cardiovasculare pe parcursul vieții ajunge la aproximativ 50% pentru persoanele cu vârsta de peste 30 de ani, chiar și în absența unor antecedente cunoscute de BCV.(34) SM, NAFLD și ateroscleroza subclinică sunt afecțiuni interconectate asociate cu BCV. Cu toate că modelele folosite pentru a prezice riscul cardiovascular sunt răspândite, ele au limitări. Un procent semnificativ de evenimente cardiovasculare se întâmplă la indivizi care sunt clasificați ca având un risc scăzut sau intermediar conform acestor modele. Această restricție a stârnit interesul pentru instrumente adiționale, precum măsurarea grosimii medii a peretelui arterelor carotide (CIMT), evaluarea vitezei unde de puls (PWV) cu scopul de a îmbunătăți identificarea riscului cardiovascular.(35)

În România, una dintre modalitățile de evaluare a riscului cardiovascular este utilizarea diagramei SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation 2), care are scopul de a prognoza riscul pe o perioadă de 10 ani pentru evenimentele cardiovasculare, atât fatale, cât și non-fatale, la persoanele cu vârste cuprinse între 40 și 69 de ani. Modelele de risc SCORE2 sunt personalizate pentru a ține cont de nivelul de risc cardiovascular la nivel de țară, clasificându-l în patru categorii: scăzut, moderat, înalt și foarte înalt, pe baza ratelor standardizate de mortalitate din cauza bolilor cardiovasculare. România se încadrează în categoria de risc foarte înalt, din cauza ratei ridicate de mortalitate cardiovasculară. Modelele europene SCORE2 iau în considerare factorii de risc cardiovascular tradiționali, cum ar fi vârsta, sexul, istoricul privind fumatul, prezența diabetului zaharat, tensiunea arterială și nivelul de colesterol.(36) Diagramele SCORE2 au fost integrate în Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2021 privind prevenirea bolilor cardiovasculare în practica clinică.(37)

Studiul de față a evaluat corelația dintre clasificările de risc obținute prin intermediul diagramei SCORE2 și parametri noninvazivi obținuți prin evaluarea ficatului (LSM, CAP), și a aterosclerozei (PWV, CIMT) într-o cohortă de 41 de pacienți cu vârste cuprinse între 40 și 69 de ani.

1.2 Obiective

Scopul cercetării a fost să evalueze în ce măsură parametrii noninvazivi, cum ar fi rigiditatea arterială, grosimea intimă medie carotidiană și testele noninvazive pentru evaluarea ficatului, pot fi folosiți pentru a îmbunătăți precizia evaluării riscului cardiovascular la pacienții cu sindrom metabolic.

1.3 Material și metodă

Am efectuat un studiu observațional care a acoperit perioada iunie 2021 până în aprilie 2023, asupra unei cohorte de 41 pacienți, care au solicitat evaluare medicală la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu. Motivele pentru care au solicitat asistență medicală au inclus prezența factorilor de risc metabolic, ecogenitate crescută a ficatului la ecografie, sugestivă pentru steatoză, sau rezultate anormale la analizele de sânge pentru evaluarea hepatică. Am obținut aprobarea Comisiei de etică și consimțământul informat de la toți participanții în mod meticulos. Evaluarea clinică și paraclinică este ce descrisă la studiul anterior. Pacienții cu afecțiuni hepatice, altele decât MASLD. În acest studiu am inclus doar pacienți cu vârste cuprinse între 40 și 69 de ani, întrucât diagrama SCORE2 a fost validată pentru această grupă de vârstă.

Afectarea hepatică a fost evaluată atât prin intermediul Fibroscan, cât și prin utilizarea scorurilor serologice. Rigiditatea arterială a fost măsurată cu ajutorul arteriografului Tensiomed, în timp CIMT a fost cuantificată ecografic. De asemenea, au fost înregistrați factorii de risc cardiometabolici.

Am utilizat diagrama SCORE2 pentru calcularea riscului cardiovascular pentru fiecare pacient, luând în considerare vârsta, genul, statusul de fumător, tensiunea arterială sistolică și nivelul de colesterol. Scorul estimat a reflectat probabilitatea de a suferi un eveniment cardiovascular fatal sau non-fatal în următorii 10 ani, pacienții fiind clasificați în trei categorii de risc: risc scăzut până la moderat, risc înalt și risc foarte înalt.

1.4 Rezultate

Din cei 41 de pacienți (16 bărbați și 25 femei), 10 îndeplineau criteriile pentru SM, 28 de pacienți fiind încadrați în categoria de risc cardiovascular foarte înalt conform SCORE2.

Nu s-au găsit diferențe semnificative din punct de vedere statistic între genuri în ceea ce privește vârsta, PWV, CAP, CIMT, E (kPa), APRI, FIB4, trigliceride (TGL), HDL, categorie SCORE2 (risc foarte ridicat vs. altă categorie), categorie de fibroză, gradul CAP, categorie APRI, categorie FIB4 sau categorie AAR. Au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între genuri în ceea ce privește HDL colesterolul, cu valori mai mari la femei, conform tabelului 4.

Tabel4. Diferențe între genuri privind valoarea HDL colesterolului

Variabilă	Parametrul descriptiv	Gen		Semnificație p
		Feminin	Masculin	
HDL	Medie	69.92	55.37	<0.01
	DevStd	16.7	12.72	
	IQR	31	22.75	
	MIN	39	38	
	MAX	100	80	
	95%CI	63.03-76.81	48.6-62.15	

Comparativ cu pacienții fără SM, cei cu SM prezentau un grad mai mare de steatoză (CAP 319,1 față de 251,94 dB/m), fibroză (E 4,96 față de 9,43 kPa) și o grosime mai mare a intimei medii carotidiene (CIMT) (0,79 față de 1,04 mm).

Categoria de fibroză hepatică evaluată prin Fibroscan sau scorul FIB4- a fost mai mare la cei cu SM în comparație cu cei fără SM. Evaluarea cu Fibroscan nu a identificat fibroză la 90,3% dintre pacienții fără SM, iar scorul FIB-4 a exclus fibroza la 87,1% dintre acești pacienți (valori FIB-4 < 1.3). Pacienții cu SM au prezentat fibroză hepatică semnificativ mai avansată

Parametrii arteriali (AixAo, PWV, CIMT) au arătat rezultate semnificativ mai nefavorabile la cei încadrați în categoria de risc foarte înalt conform SCORE2. Viteza unde de puls (PWV) a fost mai mare (10,07 vs 8,22 m/s), indicând o rigiditate arterială crescută. Rigiditatea ficatului măsurată prin elastografie (LSM) sau scorul FIB-4 a arătat valori mai mari la cei din categoria de risc foarte ridicat conform SCORE2.

3.6 Discuții

Rezultatele acestui studiu au arătat că pacienții cu sindrom metabolic prezentau niveluri mai ridicate de rigiditate arterială, CIMT și rigiditate hepatică. De asemenea, s-a constatat o corelație semnificativă între acești parametri și categoria

de risc cardiovascular crescută determinată prin diagrama SCORE2. Acest lucru indică faptul că pacienții cu sindrom metabolic sunt mai predispuși la leziuni cardiovasculare subclinice și că evaluarea acestor parametri noninvazivi poate oferi informații valoroase pentru stratificarea riscului lor cardiovascular.

Diferența observată în rata mai mică a bolilor cardiovasculare la femei, comparativ cu bărbații, este binecunoscută în literatură.(38) Nivelurile mai mari de HDL colesterol găsite la femei în studiul nostru ar putea contribui la această diferență și ar putea reprezenta o parte a explicației pentru riscul cardiovascular mai scăzut observat la femei. Femeile pot avea un risc cardiovascular mai mic din cauza unei combinații a acestor factori, cu niveluri mai mari de colesterol HDL reprezentând doar o parte din ecuație.

Diagrama SCORE2 și metodele noastre de evaluare a rigidității arteriale și hepatice au arătat o bună concordanță în clasificarea pacienților în categoriile de risc. Cu toate acestea, studiul nostru promovează adoptarea tehnicilor noninvazive, ca alternative superioare față de modelele convenționale de predicție a riscului cardiovascular. Motivul acestei schimbări derivă din limitările notabile observate în modelele actuale de risc. Deși eficiente în identificarea persoanelor cu risc ridicat, aceste modele pot neglija pe cei cu mai mulți factori de risc marginali, ceea ce duce la o falsă reasigurare pentru unii și la ratarea oportunității de intervenție.(39)

Studiul 4. Activitatea fizică la pacienții cu sindrom metabolic și NAFLD

4.1 Introducere

În lipsa unui tratament farmacologic, intervențiile alimentare și exercițiile fizice sunt tratamente fundamentale pentru NAFLD, abordând comportamente sedentare și alimentație precară care contribuie la patogeneza acestei afecțiuni.(13) Activitatea fizică regulată poate îmbunătăți componentele cheie ale sindromului metabolic și reduc conținutul de grăsime în ficat, independent de pierderea în greutate.(12)(40)(15)Organizația Mondială a Sănătății recomandă adulților să se angajeze în activitate fizică regulată, cu scopul de a îmbunătăți sănătatea. Un instrument util pentru evaluarea nivelului de activitate fizică este chestionarul PAI (physical activity index). Pentru cei inactivi, intervenții pentru îmbunătățirea nivelului de activitate sunt recomandate.

Studiul acesta examinează nivelul de activitate fizică al adulților cu vârste cuprinse între 18 și 74 de ani diagnosticați cu NAFLD sau SM.

4.2 Obiective

Obiectivele studiului nostru au fost să identifice posibile corelații între nivelul de activitate fizică (evaluat prin PAI) și numărul de componente ale SM. De asemenea, un obiectiv secundar a fost să identificăm diferențe semnificative în nivelurile de activitate fizică între pacienții afectați și cei neafectați de SM.

4.3 Material și metodă

Am efectuat un studiu observațional, prospectiv, între ianuarie 2021 și ianuarie 2023 la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică, iar participanții au furnizat consimțământ informat. Din întreaga cohortă, 39 de pacienți nu au prezentat steatoză hepatică. Ulterior, au fost formate două grupuri distincte din pacienții rămași: 90 de persoane (36 bărbați și 54 femei) au îndeplinit criteriile pentru diagnosticul de SM, în timp ce 71 (31 bărbați și 40 femei) au fost diagnosticate cu NAFLD, dar fără sindrom metabolic. Criteriile de excludere au fost aceleași ca la studiile precedente.

În cadrul întregii cohorte de pacienți examinați (200 de persoane), care au fost supuși evaluărilor cu Fibroscan și chestionarului PAI, am efectuat o analiză pentru a stabili corelațiile între scorul PAI și diferiți parametri. Acești parametri au inclus numărul de componente de risc ale sindromului metabolic, vârsta, circumferința

abdominală, nivelurile de trigliceride și HDL, valorile tensiunii arteriale, prezența sau absența diagnosticului de diabet zaharat, AST, ALT, numărul de trombocite, indicele de masă corporală, valori elastografice- rigiditatea hepatică - LSM (kPa) și steatoza-CAP (dB/m) prin Fibroscan, înălțime, greutate, scorul APRI și scorul FIB 4.

Participanții au completat un scurt chestionar (timp de completare aproximativ un minut), care a evaluat activitatea fizică legată de muncă, activitățile din timpul liber și ritmul mersului pe jos. Rezultatele chestionarului au fost calculate instantaneu folosind o versiune Excel online(41), care i-a încadrat în una dintre cele patru categorii de activitate: activi (0), moderat activi (1), moderat inactivi (2) și inactivi (3).

Interpretarea rezultatelor chestionarului se face conform tabelului 5.

Tabel 5. Interpretarea chestionarului de activitate fizică

INACTIV	muncă sedentară și niciun exercițiu fizic sau mers pe bicicletă
MODERAT INACTIV	muncă sedentară și sub o oră de exercițiu fizic și/ sau mers pe bicicletă pe săptămână SAU muncă în picioare și fără exercițiu fizic sau mers pe bicicletă
MODERAT ACTIV	muncă sedentară și 1-2,9 ore de exercițiu fizic și/ sau mers pe bicicletă pe săptămână SAU muncă în picioare și sub o oră de exercițiu fizic și/ sau mers pe bicicletă pe săptămână SAU muncă fizică și fără exercițiu fizic și/ sau mers pe bicicletă
ACTIV	muncă sedentară și peste 3 ore de exercițiu fizic și/ sau mers pe bicicletă pe săptămână SAU muncă în picioare și 1-2,9 ore de exercițiu fizic și/ sau mers pe bicicletă pe săptămână SAU muncă fizică și sub o oră de exercițiu fizic și/ sau mers pe bicicletă pe săptămână SAU muncă fizică grea

Rezultatele au fost analizate statistic utilizând testul T-student și indicele de corelație Pearson. Corelația Pearson măsoară relația liniară între variabile, variind între -1 și 1, unde -1 indică o corelație negativă totală, 0 indică lipsa de corelație, și 1 indică o corelație pozitivă totală.

4.4 Rezultate

Pacienții cu SM au prezentat o vârstă medie mai mare, niveluri mai ridicate de AST și ALT, și un IMC mai mare în comparație cu cei fără SM. De asemenea, evaluarea steatozei și fibrozei hepatice a arătat diferențe semnificative între cele două grupuri. Au fost observate corelații semnificative între prezența sindromului metabolic și nivelul de activitate fizică ($r = 0,749$). Cu toate acestea, enzimele hepatice (ASAT și ALAT) nu au prezentat corelații semnificative cu activitatea fizică. Alte corelații semnificative au fost observate între activitatea fizică și circumferința

taliei, nivelurile de trigliceride, HDL, tensiunea arterială, prezența diabetului, indicele de masă corporală și rigiditatea hepatică (LSM, APRI, FIB4). Pacienții cu sindrom metabolic au prezentat valori semnificativ mai mari ale rigidității ficatului și ale scorurilor de fibroză (APRI și FIB4) în comparație cu cei fără sindrom metabolic.

Comparând cele două grupuri în ceea ce privește indexul de activitate fizică, am constatat că pacienții cu SM sunt mai puțin activi decât cei fără SM, diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,05$). (Figura 4)

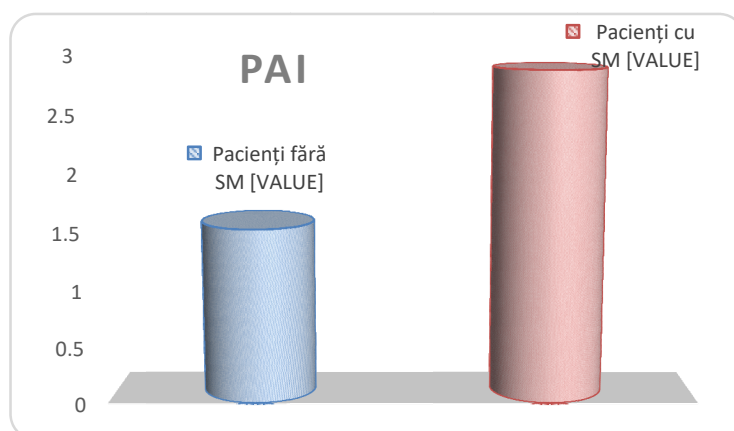


Figura4. Indicele de activitate fizică la pacienții fără SM vs cu SM

4.5 Discuții

În acest studiu, s-a comparat nivelul de activitate fizică în grupurile de pacienți cu SM și cu NAFLD fără SM. S-a constatat că persoanele cu SM au prezentat o steatoză și fibroză hepatică mai severe. De asemenea, indicele de masă corporală a fost mai mare în grupul cu SM. Vârsta a fost și ea mai mare în grupul cu SM, iar prezența mai mare a femeilor în acest grup poate fi atribuită, în parte, schimbărilor hormonale asociate cu menopauza care pot contribui la creșterea în greutate și modificări metabolice. (42)

Valorile AST și ALT au prezentat variații între grupuri, cu niveluri crescute ale ALT la pacienții cu SM, ceea ce poate sugera prezența steatohepatitei. De asemenea, am constatat corelații semnificative între inactivitatea fizică și diferiți indicatori ai sindromului metabolic, subliniind importanța unui stil de viață activ în tratamentul și prevenirea acestor afecțiuni.

CONCLUZII FINALE

1. Pacienții cu SM au prezentat valori semnificativ mai mari pentru vârstă, IMC, indicele de steatoză hepatică (HSI), FIB-4, scorurile AGILE3+ și AGILE4, precum și E(kPa) și CAP(dB/m), ceea ce indică o prevalență crescută a afectării hepatice în această cohortă.

2. Conform noii nomenclaturi pentru boala hepatică steatozică, 91,71% dintre pacienții incluși în studiu îndeplineau criteriile pentru diagnosticul de MASLD, iar 18 pacienți (8,29%) nu prezentau nicio componentă cardiometabolică asociată cu boala hepatică steatozică.

3. Cel mai frecvent factor de risc metabolic întâlnit în populația studiată a fost glicemia a jeun crescută/diabetul zaharat de tip 2, prezent în proporție de 65,44% în grupul fără SM și 88,99% în grupul cu SM.

4. Folosind analiza de tip cluster am identificat trei categorii de pacienți: clusterul 1 cu risc scăzut de afecțiune hepatică, clusterul 2 cu șanse mai mari de steatoză moderată, și clusterul 3 cu predispoziție la fibroză semnificativă și steatoză. Combinând clusterule 2 și 3, am creat o subpopulație cu risc crescut de afectare hepatică. Clusterul 2, care a inclus pacienții cu steatoză hepatică mai severă, a fost caracterizat de valori CAP de cel puțin 276 dB/m, în acord cu ghidurile EASL pentru detectarea steatozei hepatice.

5. Aplicând algoritmul CART, am identificat vârsta, IMC, nivelurile transaminazelor și caracteristicile sindromului metabolic ca factori semnificativi de stratificare. Primul factor predictiv pentru categoriile de risc a fost IMC, cu o valoare de referință peste 24,95 kg/m². IMC normal a acționat ca un factor de protecție, cu excepția anumitor subgrupe de pacienți (tineri cu ALT crescut, vârstnici cu colesterol HDL scăzut).

6. Valorile PWV, AoAix și CIMT au fost semnificativ mai mari la pacienții cu SM, confirmând concluziile anterioare din literatură despre legătura dintre SM și afectarea arterială. Subgrupul cu cele mai ridicate valori ale CAP și PWV, a avut o prevalență semnificativ mai mare a sindromului metabolic și a criteriilor sale de diagnostic.

7. Parametrii arteriali măsurați noninvaziv au fost semnificativ mai puțin favorabili la cei cu risc cardiovascular foarte înalt conform SCORE2. Nici un pacient

din categoriile de risc mai scăzut conform SCORE2 nu prezentat fibroză hepatică detectabilă prin calcularea FIB-4.

8. Nivelurile mai scăzute de activitate fizică au fost observate la pacienții cu sindrom metabolic, indicând o legătură între inactivitatea fizică și afectarea hepatică asociată acestui sindrom.

În concluzie, cercetările noastre au evidențiat relația complexă dintre sindromul metabolic, afectarea hepatică și riscul cardiovascular, subliniind importanța monitorizării și gestionării acestor aspecte în îngrijirea pacienților.

ELEMENTE DE ORIGINALITATE, LIMITE ȘI DIRECȚII VIITOARE

Această teză de doctorat a avut ca obiectiv explorarea relațiilor complexe dintre parametrii noninvazivi de evaluare a ficatului, markerii aterosclerozei și sindromul metabolic. Principalele aspecte de noutate includ:

- Aducerea de argumente pentru adoptarea noii terminologii pentru boala hepatică steatozică (MASLD), în locul denumirii vechi (NAFLD).
- Utilizarea metodelor simple și accesibile pentru evaluarea pacienților, cum ar fi scorurile serologice, urmată de evaluarea TE pentru cei cu risc.
- Dezvoltarea unui algoritm de clusterizare pentru identificarea subgrupurilor de pacienți în funcție de severitatea steatozei și fibrozei hepatice.
- Evaluarea complexă a corelației dintre MASLD și riscul cardiovascular, utilizând parametrii noninvazivi (CIMT, PWV).
- Evidențierea importanței modificării stilului de viață și promovării activității fizice în managementul pacienților cu MASLD și sindrom metabolic, dată fiind limitarea terapiei farmacologice.

Aceste descoperiri contribuie la înțelegerea mai profundă a interacțiunilor dintre MASLD, sindromul metabolic și ateroscleroză, oferind perspective pentru o gestionare mai eficientă și personalizată a acestor afecțiuni clinice. Metodele

noninvazive și accesibile utilizate în acest studiu pot avea un impact semnificativ asupra evaluării și managementului pacienților.

Limite

Absența unor metode invazive (biopsie hepatică, măsurarea PWV) ca referință pentru evaluarea fibrozei hepatice și a rigidității arteriale, ceea ce face ca rezultatele obținute cu tehnici noninvazive să nu poată fi verificate direct.

Dimensiunea eșantionului poate fi considerată o limitare, în special în analiza datelor cu ajutorul învățării automate. Cu toate acestea, există studii care au implementat cu succes algoritmi similari pentru a face distincția între rezultatele dicotomice în domenii similare.

Prezența factorilor perturbatori care pot influența rezultatele, cum ar fi autodeclararea consumului de alcool sau aspecte legate de criteriile cardiometabolice, a fost minimizată, dar poate influența în continuare rezultatele.

Direcții viitoare

Direcțiile viitoare ale cercetării ar trebui să se concentreze pe definirea unei definiții unificate pentru sindromul metabolic (SM), adoptarea terminologiei de boală hepatică steatozică metabolică (MASLD) și explorarea relației dintre aceste două entități. Această abordare va facilita diagnosticul precis, cercetarea și strategiile eficiente de management, menținând în același timp validitatea cercetărilor anterioare. De asemenea, este importantă o mai bună înțelegere a interacțiunilor complexe dintre SM și impactul său asupra diferitelor organe, identificarea disfuncțiilor metabolice din spectrul SM și dezvoltarea de abordări pentru modificarea stilului de viață în scopul prevenirii riscului cardiovascular asociat SM, cu un accent special pe promovarea activității fizice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 23 noiembrie 2017;377(21):2063–72.
2. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. aprilie 2015;62(1):S47–64.
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 20 octombrie 2009;120(16):1640–5.
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. aprilie 2023;77(4):1335–47.
5. Käräjämäki AJ, Bloigu R, Kauma H, Kesäniemi YA, Koivurova OP, Perkiömäki J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes. *Metabolism*. ianuarie 2017;66:55–63.
6. Rinella ME, Lazarus J V., Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 24 iunie 2023;
7. Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G, Nascimbeni F, Romagnoli D, Zona S, et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease - Evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9674.
8. 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. *Hepatology*. aprilie 2013;57(4):1357–65.
9. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. septembrie 2021;75(3):659–89.
10. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Medicine*. iunie 2018;18(3):245–50.
11. Villela-Nogueira C, Leite N, Cardoso C, Salles G. NAFLD and Increased Aortic Stiffness: Parallel or Common Physiopathological Mechanisms? *Int J Mol Sci*. 20 aprilie 2016;17(4):460.
12. Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic Landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology*. mai 2020;158(7):1984-1998.e3.
13. Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. noiembrie 2015;63(5):1229–37.
14. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. decembrie 2020;54(24):1451–62.
15. Sargeant JA, Gray LJ, Bodicoat DH, Willis SA, Stensel DJ, Nimmo MA, et al. The effect of exercise training on intrahepatic triglyceride and hepatic insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 9 octombrie 2018;19(10):1446–59.
16. Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, Schuit J, Mitchell J, Hennings S, et al. Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr*. 2 iunie 2003;6(4):407–13.

17. Venkatasubramaniam A, Wolfson J, Mitchell N, Barnes T, JaKa M, French S. Decision trees in epidemiological research. *Emerg Themes Epidemiol*. 20 decembrie 2017;14(1):11.
18. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. august 2010;53(2):372–84.
19. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. iunie 2016;64(6):1388–402.
20. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 1 septembrie 2010;59(9):1265–9.
21. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple Noninvasive Systems Predict Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. octombrie 2013;145(4):782-789.e4.
22. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. mai 2022;71(5):1006–19.
23. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*. iulie 2010;42(7):503–8.
24. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. mai 2017;66(5):1022–30.
25. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. aprilie 2011;54(4):650–9.
26. Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, Harrison SA, Newsome PN, Chan WK, et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *J Hepatol*. februarie 2023;78(2):247–59.
27. Neamțu BM, Visa G, Maniu I, Ognean ML, Pérez-Elvira R, Dragomir A, et al. A Decision-Tree Approach to Assist in Forecasting the Outcomes of the Neonatal Brain Injury. *Int J Environ Res Public Health*. 30 aprilie 2021;18(9):4807.
28. Williams B, Mancia G, Spiering W, AgabitiRosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 septembrie 2018;39(33):3021–104.
29. Wong VWS, Wong GLH, Yip GWK, Lo AOS, Limquiao J, Chu WCW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 1 decembrie 2011;60(12):1721–7.
30. Callaghan FJ, Geddes LA, Babbs CF, Bourland JD. Relationship between pulse-wave velocity and arterial elasticity. *Med Biol Eng Comput*. mai 1986;24(3):248–54.
31. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 1 octombrie 2010;31(19):2338–50.
32. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 1 aprilie 2008;51(4):527–39.

33. Li N, Zhang G w., Zhang J r., Jin D, Li Y, Liu T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. februarie 2015;25(2):218–23.
34. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *The Lancet*. mai 2014;383(9932):1899–911.
35. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. octombrie 2014;7(10):1025–38.
36. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 1 iulie 2021;42(25):2439–54.
37. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 septembrie 2021;42(34):3227–337.
38. Vaartjes I, O'Flaherty M, Grobbee DE, Bots ML, Capewell S. Coronary heart disease mortality trends in the Netherlands 1972-2007. *Heart*. 1 aprilie 2011;97(7):569–73.
39. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of Lifetime Risk for Cardiovascular Disease by Risk Factor Burden at 50 Years of Age. *Circulation*. 14 februarie 2006;113(6):791–8.
40. Mascaró CM, Bouzas C, Tur JA. Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Mediterranean Lifestyle: A Systematic Review. *Nutrients*. 23 decembrie 2021;14(1):49.
41. UK Department of Health and Social Care. General Practice Physical Activity Questionnaire (GPPAQ) - Guidance. Retrieved from <https://www.gov.uk/government/publications/general-practice-physical-activity-questionnaire-gppaq>. 2013.
42. Tabatabaei-Malazy O, Hasani-Ranjbar S, Amoli MM, Heshmat R, Sajadi M, Derakhshan R, et al. Gender-specific differences in the association of adiponectin gene polymorphisms with body mass index. *Rev Diabet Stud*. 2010;7(3):241–6.

ANEXE

Lista tabelelor

Tabel 1. . Gradele de fibroză la cele două grupe de risc

Tabel 2. . Gradele de steatoză la cele două grupe de risc

Tabel 3. Prezentarea generală a modelului de clusterizare

Tabel 4. Diferențe între genuri privind valoarea HDL colesterolului

Tabel 5. Interpretarea chestionarului de activitate fizică

Lista figurilor

Figura 1. Flux de desfășurare a studiului

Figura 2. Arbore decizional pentru predicția apartenenței la clustere

Figura 3. Subpopulații cu risc crescut de boală hepatică identificate de algoritmul CART

Figura 4. Indicele de activitate fizică la pacienții fără SM vs cu SM