

POVARA BOLII FICATULUI STEATOZIC

CZU: 616.36-003.826-036.22

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.24.2-73.09>Doctorandă, asistent universitar **Felicia DARII**

E-mail: felicia.darii@usmf.md

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5993-548X>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Olga TAGADIUC**

E-mail: olga.tagadiuc@usmf.md

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5503-8052>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

THE BURDEN OF STEATOTIC LIVER DISEASE

Summary. The steatotic liver disease is one of the most common etiologies of chronic liver diseases, especially in developed countries. It is in direct correlation with the prevalence of the metabolic syndrome and the western lifestyle. Thus, we aimed to study the impact of fatty liver disease globally, depending on geographic distribution, age, gender, and associated risk factors, using the search engines PubMed and Google Scholar. It has been observed that steatotic liver disease is a globally prevalent disease, which is more common in men and post-menopausal women, suggesting the protective role of female sex hormones. Steatotic liver disease is also considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome, being frequently diagnosed among patients with type 2 diabetes and/or obesity. The increased incidence of the disease was also noted in children, overweight / obese adolescents. Steatotic liver disease is a burden both for the patient and society as a whole, requiring the need for screening and early diagnosis.

Keywords: steatotic liver disease, obesity, diabetes mellitus.

Rezumat. Boala ficatului steatozic reprezintă una dintre cele mai frecvente etiologii ale bolilor hepatice cronice, în special în țările dezvoltate. Ea este în corelație directă cu prevalența sindromului metabolic și a stilului de viață occidental. Astfel, ne-am propus să studiem impactul bolii ficatului gras la nivel global, în funcție de răspândirea geografică, vârstă, sex și factorii de risc asociați, utilizând literatura de specialitate, bazele de date PubMed și Google Scholar. A fost observat faptul că boala ficatului steatozic reprezintă o patologie cu răspândire globală, întâlnită mai frecvent la bărbați și femei în post-menopauză, sugerând rolul protector al hormonilor sexuali feminini. De asemenea, boala ficatului steatozic este considerată manifestarea hepatică a sindromului metabolic, fiind diagnosticată frecvent în rândul pacienților cu diabet zaharat tip 2 și/sau obezitate. Incidența crescută a bolii a fost remarcată și în rândul copiilor, adolescenților supraponderali sau obezi. Astfel, boala ficatului steatozic reprezintă o povară atât pentru pacient, cât și pentru întreaga societate, care impune necesitatea screeningului și a diagnosticului timpuriu.

Cuvinte-cheie: boala ficatului steatozic, obezitate, diabet zaharat.

INTRODUCERE

Boala ficatului steatozic reprezintă cea mai răspândită patologie hepatică cronică la nivel mondial, cu o rată de incidență în continuă creștere. La momentul actual, se estimează că aceasta afectează aproximativ un sfert din populația adultă a lumii [1], fiind în corelație directă cu prevalența obezității și a stilului de viață occidental [2].

Boala ficatului steatozic se asociază cu creșterea semnificativă a riscului dezvoltării bolilor sistemice, a complicațiilor asociate și a mortalității generale [3], determinând costuri substanțiale de îngrijire a sănătății, pierderi economice și reducerea calității vieții [4]. Astfel, boala ficatului steatozic reprezintă o adevărată povară pentru sistemul de sănătate, care necesită o abordare multidisciplinară pentru un management eficient.

De-a lungul timpului au existat mai multe definiții și nomenclaturi ale bolii ficatului steatozic. Inițial, pe scară largă erau utilizate criteriile diagnostice ale bolii ficatului gras non-alcoolic (*Non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), care cuprinde un spectru de afecțiuni, variind de la steatoză hepatocelulară până la steatohepatită, fibroză și ciroză, ce apare în absența consumului de alcool sau consum minim (sub 20 g alcool pur pe zi pentru femei și sub 30 g alcool pur pe zi pentru bărbați) și în absența altor cauze evidente de boală hepatică [5].

Cuantificarea consumului de alcool la pacienții cu steatoză este o provocare pentru medicii practicieni [6]. Deși utilizarea chestionarelor standardizate este considerată o metodă obiectivă pentru evaluarea pacientului, persoanele care fac abuz de alcool adesea raportează că nu au nicio problemă și selectează răspunsuri false [7]. Astfel, a fost necesară schimbarea nomenclaturii pentru

reducerea confuziei [6], dar și pentru diminuarea stigmatizării pacienților [8].

La începutul anului 2020, un grup internațional de experți a propus o definiție a bolii ficatului gras asociată dereglărilor metabolice (Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD), pentru a stabili cu precizie caracteristicile bolii ficatului gras și pentru a sublinia faptul că dereglările metabolice stau la baza dezvoltării acestei patologii [1]. Modificarea nomenclurii de la NAFLD la MAFLD nu reprezintă doar o simplă revizuire semantică, ci și un prim pas în catalizarea procesului de promovare a sănătății, orientarea pacientului și identificarea precoce a cazurilor [8].

Pentru stabilirea diagnosticului de MAFLD este necesară determinarea prezenței steatozei hepatice prin metodă imagistică, histologică sau a unui biomarker/score seric și unul dintre următoarele criterii:

- supraponderabilitate sau obezitate;
- diabet zaharat tip 2;
- ≥ 2 factori ai dereglărilor metabolice:
- circumferința abdominală ≥ 102 cm la bărbați și ≥ 88 cm la femei de origine caucaziană (sau $\geq 90/80$ cm la bărbați și la femeile din Asia);
- tensiunea arterială $\geq 130/85$ mm Hg sau administrarea de tratament medicamentos specific;
- trigliceridele plasmatice $\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dL) sau administrarea de tratament medicamentos specific;
- HDL-colesterol plasmatic $< 1,0$ mmol/L (< 40 mg/dL) pentru bărbați și $< 1,3$ mmol/L (< 50 mg/dL) pentru femei, sau administrarea de tratament medicamentos specific;
- prediabet: glicemia bazală de la 5,6 la 6,9 mmol/L (de la 100 la 125 mg/dL) sau glicemia postprandială (2 h după masă) de la 7,8 la 11,0 mmol/L (de la 150 la 199 mg/dL) sau HbA1c de la 5,6 la 6,4% (de la 39 la 47 mmol/mol);
- indicele HOMA $\geq 2,5$;
- proteina C reactivă înalt sensibilă > 2 mg/L [1].

Având în vedere gravitatea bolii ficatului gras, este necesară o antrenare activă în screeningul, diagnosticul și managementul acestor pacienți, nu doar a medicilor hepatologi, dar și a altor specialiști. Nomenclatura MAFLD indică în mod direct că această patologie reprezintă o tulburare „metabolică” și permite implicarea medicilor de alte specialități, cum ar fi cardiologia și endocrinologia [6]. Astfel, noul concept are un impact major atât asupra pacienților, cât și a personalului medical.

În luna iunie 2023 a fost publicată declarația consensului multi-societal Delphi care a pledat pentru modificarea nomenclurii bolii ficatului gras. A fost propusă înlocuirea termenului „ficat gras” cu „ficat

steatozic”, pentru a nu stigmatiza pacienții; și gruparea pacienților în mai multe entități: boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (Metabolic dysfunction-associated steatozic liver disease, MASLD); boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice și consumului crescut de alcool (MASLD and increased alcohol intake, MetALD); boala hepatică alcoolică (Alcohol-associated liver disease, ALD); boala ficatului steatozic cu etiologie specifică; boala ficatului steatozic criptogenă [9].

Luând în considerare că noua nomenclatură a fost introdusă recent, datele epidemiologice sunt limitate, iar dovezile în ceea ce privește incidența și prevalența bolii sunt puține atât în populația generală, cât și în subpopulațiile specifice. Astfel, datele din literatura de specialitate cu referire la epidemiologia bolii ficatului steatozic se bazează pe NAFLD și MAFLD.

Scopul cercetării a fost studierea impactului bolii ficatului steatozic la nivel global pentru a descrie fenomenul în funcție de răspândirea geografică, vârstă, sex, prezența/asocierea unor factori de risc.

MATERIALE ȘI METODE

Lucrarea reprezintă un studiu bibliografic al literaturii de specialitate referitoare la boala ficatului steatozic. Au fost studiate articole din perioada 01.01.2012–01.12.2023, din bazele de date PubMed și Google Scholar. La baza căutării au stat următoarele cuvinte-cheie: *steatozic liver disease, obesity, diabetes mellitus*. Din numărul total de 2.871 de publicații științifice au fost selectate 53 de articole care conțineau informații relevante despre povara bolii ficatului gras. Criteriile de selectare au fost: (1) raportarea bolii ficatului steatozic la adulți și copii; (2) confirmarea diagnosticului de boala ficatului steatozic prin biopsie, elastografie, ultrasonografie sau scoruri diagnostice validate; (3) articole publicate în limbile română și engleză.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Incidența și prevalența bolii ficatului steatozic demonstrează o tendință de creștere a morbidității și mortalității la nivel mondial, deși datele variază în funcție de studiu, metodele de diagnostic utilizate, regiunea geografică, vârstă, sex [10; 11; 12].

La nivel global, se consideră că aproximativ 25% din populația generală este afectată de NAFLD [13]. Această patologie reprezintă cauza principală a bolii hepatice în țările din Occident, fiind prezentă și în țările în curs de dezvoltare. Cea mai înaltă prevalență este observată în țările din Orientul Mijlociu (32%) și America de Sud (31%), urmate de Asia (27%), Statele Unite ale Americii (24%) și Europa (23%). O preva-

lență mai scăzută a fost observată în Africa (14%) [14; 15]. În următorii 15 ani, se prognozează că prevalența NAFLD va crește cu 21%, ceea ce reprezintă o majorare globală a numărului de persoane de la 83,1 la 100,9 milioane, cu sporirea incidenței steatohepatitei non-alcoolice și a deceselor legate de ficat [16].

Luând în considerare că există diferențe între criteriile diagnostice ale NAFLD și MAFLD, studiul de cohortă Jinchang, realizat în baza a 306.333 de participanți, a arătat că prevalența MAFLD a constituit 21,03%, iar prevalența NAFLD – 18,83%. Astfel, în comparație cu NAFLD, MAFLD permite identificarea unui număr mai mare de pacienți cu boala ficatului gras [17].

Conform datelor studiului NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2011–2018, care a evaluat prevalența MAFLD, s-a determinat că în populația adultă a SUA aceasta a constituit 34,8%, fiind mai înaltă la bărbați, la persoane cu vârsta de peste 60 de ani și la cele de etnie hispanică [18]. Rezultate similare au fost obținute în cadrul meta-analizei efectuate de K.E. Chan et al., care a determinat prezența MAFLD la 39% dintre participanți [19].

Deși este cunoscută povara globală a bolii ficatului steatozic, există puține studii și estimări epidemiologice fiabile dezagregate pe stadiul de fibroză, vârstă, sex și locație geografică. Varietatea metodelor și criteriilor de diagnostic, necesitatea unui consum mare de resurse pentru evaluarea și determinarea cu precizie a severității bolii reprezintă o barieră în calea supravegherii populației [4].

RĂSPÂNDIREA GEOGRAFICĂ

În **Statele Unite ale Americii**, peste 34% din populația generală sunt afectate de NAFLD [20]. Această prevalență crescută a bolii se asociază cu creșterea prevalenței obezității, diabetului zaharat de tip 2 (DZ2) și a sindromului metabolic. DZ2 reprezintă un factor de risc major atât pentru dezvoltarea NAFLD, cât și pentru progresia fibrozei [21].

Conform datelor studiului NHANES (2017–2018), care a evaluat prevalența NAFLD în baza elastografiei, s-a determinat că în populația adultă a SUA aceasta a constituit 25,3%, iar printre persoanele cu DZ2 – 54,6% [21].

În cadrul unui alt studiu efectuat în SUA de către E. Kallwitz et al. s-a constatat că NAFLD se întâlnește mai frecvent la persoanele de origine mexicană (22%), în comparație cu persoanele de altă origine hispanică [22]. Prevalența crescută a NAFLD în populația de origine mexicană ar putea fi explicată prin prevalența înaltă a obezității și a sindromului metabolic, în contextul unei înalte susceptibilități genetice. În **Mexic** se

atestă o frecvență foarte mare a sindromului metabolic (41%) și a obezității (36,1%), care contribuie la dezvoltarea NAFLD [23].

Studierea epidemiologiei NAFLD prezintă un interes deosebit pentru cercetători, cu toate acestea, nu se regăsesc studii naționale de amploare în acest domeniu. Conform rezultatelor studiului efectuat în **Arabia Saudită** de către K. Alswat et al. (2017), NAFLD afectează peste 25% din populație și se estimează că prevalența va crește până la 48% către anul 2030. Acest fenomen este asociat cu creșterea prevalenței obezității și diabetului zaharat [24].

Datele prezentate de cercetătorii din **China** relevă că NAFLD a devenit cea mai frecventă afecțiune hepatică la populația chineză și se prognozează pentru următorii ani o creștere atât a morbidității, cât și a mortalității. În cadrul meta-analizei efectuate de J. Zhou et al. s-a determinat o creștere rapidă a numărului pacienților cu NAFLD în perioada 1999–2018, în special în rândul persoanelor tinere. Factorii care influențează progresia bolii la nivel regional constituie statutul economic, mediul ambiant și modificările stilului de viață, care tot mai mult are o tendință de occidentalizare. De asemenea, se menționează că un număr mare de pacienți rămân nediagnosticați și netratați din cauza instrumentelor inadecvate de diagnostic și a absenței terapiei farmacologice eficiente [25].

Conform rezultatelor studiului transversal efectuat de H.W. Lee et al., în **Coreea de Sud**, prevalența NAFLD diagnosticată prin elastografie a fost de 42,9%, dintre care în 5% cazuri pacienții sufereau de fibroză hepatică [26]. În cazul copiilor și adolescenților din Coreea de Sud, s-a observat corelația directă dintre prevalența crescută a NAFLD și obezitatea infantilă [11].

În țările Europei, de asemenea, se atestă o prevalență majorată a NAFLD, astfel, în **Spania** se observă o afectare a peste 25% dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 15 și 85 de ani. Mai multe studii populaționale spaniole au demonstrat că vârsta și sindromul metabolic sunt cei mai relevanți factori asociați cu fibroza avansată [27; 28], iar aproximativ 5% din populația generală are fibroză hepatică sau ciroză. Prin urmare, cel mai recent consens al Asociației Spaniole pentru Studiul Ficatului pledează pentru screeningul fibrozei hepatice în special la subiecții cu risc crescut, oferindu-le astfel oportunitatea de a preveni progresarea bolii. În plus, costurile de îngrijire a pacienților cu NAFLD pot ajunge la 11,5 miliarde EUR/an (1.128 EUR/an/pacient cu fibroză ușoară și 1.812 EUR/an/pacient cu fibroză avansată) [29].

Meta-analiza efectuată de E. Cholongitas et al., publicată în anul 2021, privind epidemiologia NAFLD la adulți și copiii/adolescenții din **Europa**,

arăta că această patologie afectează peste 25% dintre adulții europeni, fără diferență între țările mediteraneene și non-mediterraneene. Prevalența NAFLD este mai mare la bărbați și la persoanele care suferă de sindrom metabolic sau cu oricare dintre componentele acestuia. Prevalența NAFLD rămâne scăzută (<3%) la copiii/adolescenții normoponderali, însă depășește 30% la copiii/adolescenții obezi și supraponderali din țările europene și are tendința de creștere în ultimii ani. Astfel, NAFLD nu este o patologie specifică doar adulților, dar și o cauză principală a bolii hepatice cronice la copii [30].

Potrivit datelor disponibile, în **Republica Moldova** au fost efectuate câteva studii observaționale pe loturi mici de pacienți ce suferă de NAFLD [31; 32], care au stabilit o puternică asociere a componentelor NAFLD cu sindromul metabolic, inclusiv cu DZ2. Totodată, nu au fost efectuate studii populaționale care ar putea demonstra incidența și prevalența bolii ficatului steatozic în Republica Moldova.

BOALA FICATULUI STEATOZIC ȘI DIFERENȚELE DE SEX

Răspândirea și evoluția NAFLD diferă în funcție de sexul pacienților. Prevalența NAFLD este de până la trei ori mai mare la bărbați decât la femei, dar există diferențe în raport cu vârsta. Cu toate acestea, sexul masculin a fost asociat cu o incidență crescută a NAFLD, independent de vârstă și factorii metabolici [33].

S-a dovedit că femeile în perioada reproductivă au un risc mai mic de apariție a NAFLD, în comparație cu bărbații, iar după menopauză, riscul este similar pentru ambele sexe [14]. Femeile aflate în perioada de postmenopauză sunt deosebit de susceptibile pentru dezvoltarea atât a NAFLD, cât și a fibrozei avansate comparativ cu femeile aflate în premenopauză. Studiile emergente au demonstrat conexiunea dintre menopauză, comorbiditățile metabolice, deficiențele hormonale și rolul regimului alimentar în dezvoltarea NAFLD. Totuși, relațiile dintre acești factori și mecanismele care stau la baza creșterii riscului NAFLD în postmenopauză rămân incomplet studiate [34].

BOALA FICATULUI GRAS LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

NAFLD a devenit o problemă de sănătate publică, deși datele epidemiologice privind frecvența acestei patologii la copii și adolescenți sunt rare și puține. Există o eterogenitate marcată în constatările studiilor publicate, din cauza variațiilor în mediul de studiu, rasa și etniile populațiilor studiate, dar și a metodelor de referință folosite pentru diagnostic [4].

Prevalența NAFLD la copii variază foarte mult în funcție de studiul efectuat, vârstă, sex, localizare geografică și IMC. Astfel, a fost estimată o prevalență globală care variază de la 9% până la 37% [35].

Prevalența NAFLD este mai mare la copiii cu obezitate decât la cei normoponderali. În cadrul meta-analizei efectuate de E. Anderson et al. s-a determinat că NAFLD se întâlnește la 7,6% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 1 an și 19 ani. Prevalența crește treptat, în concordanță cu valoarea indicelui masei corporale (IMC), iar în cazul copiilor cu obezitate, mai mult de 34% dezvoltă NAFLD [35].

Dintre toate bolile metabolice, obezitatea conferă cel mai mare risc de dezvoltare a NAFLD [36]. Creșterea în greutate în copilărie sau adolescență este periculoasă pe termen lung, fiindcă este asociată cu un risc mai mare al NAFLD comparativ cu creșterea în greutate la vârsta adultă. A fost dovedit faptul că IMC ridicat la sfârșitul adolescenței crește riscul de boală hepatică severă la vârsta adultă, independent de consumul de alcool [4].

Conform meta-analizei publicate de Jiaye Liu et al., în baza studiilor epidemiologice existente, prevalența globală a MAFLD a constituit 34% în populația generală și 45% la copiii cu obezitate sau supraponderabilitate, cu vârsta cuprinsă între 1 an și 19 ani [37].

La băieți, prevalența NAFLD este mai mare comparativ cu fetele. Această constatare poate fi explicată prin rolul major al estrogenului în prevenirea apariției și progresiei ficatului steatozic. Un alt factor care determină aceasta diferență se bazează pe faptul că băieții preferă mai mult alimentele dulci, calorice, bogate în lipide, care cresc sarcina metabolică asupra ficatului [38; 39; 40].

BOALA FICATULUI STEATOZIC ȘI IMPACTUL ELEMENTELOR SINDROMULUI METABOLIC

Circumferința crescută a taliei constituie unul dintre factorii care contribuie la dezvoltarea NAFLD [14]. Obezitatea abdominală este asociată cu dezvoltarea rezistenței la insulină și creșterea conținutului de lipide la nivelul ficatului. De asemenea, țesutul adipos visceral este implicat în eliberarea TNF- α și leptinei, care pot determina creșterea riscului de fibroză și dezvoltarea formelor severe ale bolii [11].

Obezitatea este considerată un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolii ficatului gras. S-a demonstrat că pacienții care suferă de obezitate au un risc de 3,5 ori mai mare de a dezvolta NAFLD/MAFLD [41]. Rezultatele studiului realizat de Younossi et al. arată că obezitatea se întâlnește la peste 50% dintre pacienții cu

NAFLD și la peste 80% dintre pacienții cu steatohepatită non-alcoolică. Același studiu demonstrează că există diferențe statistice între prevalența obezității la persoanele cu NAFLD din diferite zone geografice. Astfel, printre pacienții cu NAFLD diagnosticată prin metode imagistice, cea mai înaltă rată a prevalenței obezității se înregistrează în țările din Asia (63,96%) și America de Nord (57,02%), urmate de țările Europei (36,76%) [13].

În ceea ce privește prevalența NAFLD, aceasta este mai mare la pacienții cu DZ2 decât în populația generală. Conform rezultatelor meta-analizei efectuate de W. Dai et al., NAFLD afectează de la 29,6% până la 87,1% dintre pacienții cu DZ2, în funcție de sex și prezența patologiilor asociate: obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie, boală coronariană, boală cronică renală [42; 43; 44; 45; 46].

Prezența NAFLD este un indicator al rezistenței la insulină și semnalează posibilitatea creșterii adipozității viscerale și a acumulărilor de lipide în regiunile intramusculare, perivascularare și pericardice. Prin urmare, NAFLD este adesea privită ca manifestare hepatică a sindromului metabolic [47]. Potrivit unui studiu, care a urmărit pacienții cu diabet zaharat tip 2 primar depistat pe parcursul a 5 ani, conținutul de lipide la nivelul hepatocitelor a fost mai mare la pacienții cu insulinorezistență severă în comparație cu ceilalți pacienți [48].

NAFLD reprezintă un factor de risc major pentru DZ2 și este frecvent întâlnită ca o comorbiditate la acești pacienți [47]. Coexistența NAFLD și DZ2 crește semnificativ probabilitatea de a dezvolta steatohepatită non-alcoolică și ciroză în comparație cu prezența NAFLD la pacienții cu normoglicemie [49]. Conform rezultatelor studiului NHANES, realizat în 2017–2018, în Statele Unite ale Americii 54,6% dintre pacienții cu DZ2 sunt afectați de NAFLD. În același studiu, s-a demonstrat că pacienții cu DZ2 dezvoltă o forma mai severă a bolii și au un risc mai mare de complicații [21].

Luând în considerare faptul că definiția actuală a MAFLD permite diagnosticarea bolii la orice pacient cu steatoză hepatică și DZ2, indiferent de consumul de alcool, estimările arată o prevalență mai mare a acestei boli la persoanele cu DZ2, comparativ cu NAFLD. Astfel, în studiul publicat de J. Zeng et al., prevalența MAFLD a constituit 53,8% la pacienții cu DZ2 [50].

Relația dintre boala ficatului gras și DZ2 este complexă și bidirecțională. S-a demonstrat că prezența DZ2 crește riscul de a dezvolta NAFLD, iar prezența NAFLD la un pacient fără dereglarea metabolismului glucidic sporește riscul de a dezvolta DZ2 în viitor [51].

NAFLD contribuie la dezvoltarea nu doar a DZ2, ci și a complicațiilor sale cronice [14], constituind un factor de risc pentru dezvoltarea bolilor cerebro-vas-

culare [49], bolii renale cronice și a retinopatiei diabetice. Datele disponibile care leagă NAFLD de complicațiile diabetului sunt limitate, deoarece sunt luate în mare parte fie retrospectiv, fie din studii de cohortă observaționale mai degrabă decât din studii longitudinale [52].

POVARA ECONOMICĂ A BOLII FICATULUI STEATOZIC

Boala ficatului steatozic reprezintă o patologie cronică, care nu are un tratament medicamentos specific aprobat ce ar putea determina stoparea progresiei bolii sau îmbunătățirea prognosticului, determinând implicații substanțiale clinice, sociale și economice [48].

Costurile medicale anuale directe legate de boala ficatului steatozic sunt estimate la aproape 100 de miliarde de dolari în Statele Unite ale Americii și la peste 35 de miliarde de euro în Europa. Costurile se triplează dacă se includ și costurile indirecte asociate bolii. Alarmanant este faptul că, deși povara economică este atât de mare, până în 2030 se estimează o creștere cu 178% a deceselor legate de ficat [49]. Așadar, cunoașterea costurilor reprezintă un factor important în ghidarea alocării resurselor și fondurilor de asistență medicală.

Conform datelor din literatură, costurile de asistență medicală diferă în funcție de regiune, țară, stadiul bolii, bazele de date și metodologiile utilizate, dar sunt mai crescute la pacienții cu această patologie, comparativ cu persoanele de aceeași vârstă care nu prezintă boala. Aceste costuri sunt mai mari la pacienții cu steatohepatită, fibroză avansată și boala hepatică în stadiu terminal [48].

În cadrul studiului publicat de Z.M. Younossi et al. în 2016, povara economică națională a bolii ficatului steatozic, din punctul de vedere al costurilor medicale directe, a fost estimată la 103 miliarde de dolari în Statele Unite ale Americii, 27,7 miliarde de euro în trei țări europene combinate (Germania, Franța, Italia) și 5,24 miliarde de lire sterline în Marea Britanie.

Prezența steatohepatitei a fost asociată cu o creștere de 2 până la 3 ori mai mare a ratei internărilor în spital pe 6 luni comparativ cu populația generală. De asemenea, s-a constatat creșterea duratei de spitalizare a pacienților cu steatohepatită, comparativ cu pacienții ce suferă de alte boli hepatice grave.

În cadrul studiului transversal GAIN, publicat în anul 2020, au fost evaluate costurile directe ale pacienților cu steatohepatită din Statele Unite ale Americii și 5 țări europene: Franța, Germania, Italia, Spania și Marea Britanie. Costurile medii anuale asociate steatohepatitei, raportate per pacient, au constituit 2.763 de euro. Cheltuielile au fost mai mari la pacienții cu fibroză

avansată – 3.892 de euro, comparativ cu pacienții cu fibroză în stadiu incipient – 2.224 de euro [51].

Potrivit rezultatelor studiului caz-control publicat de T.G. Cotter et al., costul mediu anual al cheltuielilor de asistență medicală a fost mai mare – 7.190 de dolari la pacienții cu boala ficatului steatozic și fibroză avansată (F3-F4), comparativ cu 1.880 de dolari la pacienții cu fibroză F0-F2 [52].

Majoritatea studiilor analizate se concentrează pe estimarea costurilor directe, iar costurile indirecte, cum ar fi pierderea capacității de muncă sau reducerea calității vieții din cauza bolii ficatului steatozic, nu au fost luate în considerare. Prin urmare, sunt necesare noi studii care să ia în considerare toate aceste cheltuieli, dar și asocierea complicațiilor și comorbidităților [53].

CONCLUZII

Analizând și sintetizând rezultatele studiilor, putem concluziona că boala ficatului steatozic este răspândită la nivel global, fiind întâlnită mai frecvent la bărbați, femei în postmenopauză, copii supraponderali și obezi, pacienți care suferă de diabet zaharat tip 2 sau obezitate.

Boala ficatului steatozic reprezintă o povară atât pentru pacient, cât și pentru societate. Acest fapt impune necesitatea screeningului și a diagnosticului timpuriu, în special la pacienții cu sindrom metabolic care intră în categoria persoanelor cu risc înalt de complicații. Totodată, sunt necesare cercetări suplimentare în vederea stabilirii epidemiologiei, estimării impactului economic și evaluarea calității vieții pacienților care suferă de boala ficatului steatozic din Republica Moldova.

BIBLIOGRAFIE

1. Eslam, M., Newsome, P.N., Sarin, S.K., Anstee, Q.M., Targher, G., Romero-Gomez, M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. In: *Journal of Hepatology*, 2020, vol. 73, 202-209.
2. Velarde-Ruiz Velasco, J.A., García-Jiménez, E.S., García-Zermeño, K.R. et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease. In: *Rev. Gastroenterol México (English Ed.)*, 2019, no. 84 (4), 472-481.
3. Quek, J., Ng, C.H., Tang, A., Chew, N., Chan, M., Khoo, C.M., et al. Metabolic associated fatty liver disease increases the risk of systemic complications and mortality. A Meta-Analysis and Systematic Review of 12620736 Individuals. In: *Endocr. Pract.*, 2022, no. 28 (7), 667-672.
4. Lazarus, J.V., Mark, H.E., Anstee, Q.M., Arab, J.P., Batterham, R.L., Castera, L. et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. In: *Nat Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2022, no. 19(1), 60-78.
5. Abd El-Kader, S., El-Den, Ashmawy E. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. In: *World J Hepatol*. 2015, no. 7 (6), 846-858.
6. Ng, C.H., Huang, D.Q., Nguyen, M.H.. Nonalcoholic fatty liver disease versus metabolic-associated fatty liver disease: Prevalence, outcomes and implications of a change in name. In: *Clin Mol Hepatol*. 2022, no. 28 (4), 790-801.
7. Blomdahl, J., Nasr, P., Ekstedt, M., Kechagias, S. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. In: *Metabolism Clinical and Experimental*, 2020, vol. 115, 1-5.
8. Fouad, Y., Waked, I., Bollipo, S., Gomaa, A., Ajlouni, Y., Attia, D.. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. In: *Liver International*, 2020, vol. 40, 1254-1261.
9. Rinella, M.E., Lazarus, J.V., Ratziu, V., Francque, S.M., Sanyal, A.J., Kanwal, F., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. In: *Hepatology*, 2023, no. 78(6), 1966-1986.
10. Allen, A.M., Therneau, T.M., Larson, J.J., Coward, A., Somers, V.K., Kamath P.S. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. In: *Hepatology*, 2018, no. 67(5), 1726-1736.
11. Huh, Y., Cho, Y.J., Nam, G.E. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *J. Obes Metab Syndr.*, 2022, no. 31(1), 17-27.
12. Perumpail, B.J., Khan, M.A., Yoo, E.R., Cholankeril, G., Kim, D., Ahmed, A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. In: *World J Gastroenterol*, 2017, no. 23(47), 8263-8276.
13. Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. In: *Hepatology*, 2016, no. 64(1), 73-84.
14. Abdel-Rahman, R. Non-alcoholic fatty liver disease: Epidemiology, pathophysiology and an update on the therapeutic approaches. In: *Asian Pac J Trop Biomed.*, 2022, no. 12(3), 99-114.
15. Paik, J.M., Golabi, P., Younossi, Y., Mishra, A., Younossi, Z.M. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. In: *Hepatology*, 2020, no. 72(5), 1605-1616.
16. Watt, M.J., Miotto, P.M., De Nardo, W., Montgomery M.K. The Liver as an Endocrine Organ – Linking NAFLD and Insulin Resistance. In: *Endocr Rev.*, 2019, no. 40(5), 1367-1393.
17. Yu, C., Wang, M., Zheng, S., Xia, M., Yang, H., Zhang, D., et al. Comparing the Diagnostic Criteria of MAFLD and NAFLD in the Chinese Population: A Population-based Prospective Cohort Study. In: *J Clin Transl Hepatol.*, 2022, no.10(1), 6-16.
18. Wong, R.J., Cheung, R. Trends in the Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the United States, 2011–2018. In: *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2022, no. 20(3), 610-613.

19. Chan, K.E., Koh, T., Tang, A., Quek, J., Yong, J., Tay, P., et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A meta-analysis and systematic review of 10 739 607 individuals. In: *J Clin Endocrinol Metab.*, 2022, no. 107(9), 2691-2700.
20. Kim, D., Kim, W., Kim, H., Therneau, T. Association Between Noninvasive Fibrosis Markers and Mortality Among Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States. In: *Hepatology*, 2013, vol. 57(4), 1357-1365.
21. Noureddin, M., Ntanios, F., Malhotra, D., Hoover, K., Emir, B., McLeod, E., et al. Predicting NAFLD prevalence in the United States using National Health and Nutrition Examination Survey 2017–2018 transient elastography data and application of machine learning. In: *Hepatol Commun.*, 2022, 1-12.
22. Kallwitz, E., Daviglus, M., Allison, M., Emory, K., Zhao, L., Kuniholm, M., et al. Prevalence of Suspected Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Hispanic/Latino Individuals Differs by Heritage. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015, vol. 13 (3), 569-576.
23. Vidal-Cevallos, P., Torre, A., Mendez-Sanchez, N., Uribe, M., Chavez-Tapia, N. Epidemiological and Genetic Aspects of NAFLD and NASH in Mexico. In: *Clin Liver Dis.*, 2022, no. 19(2), 68-72.
24. Alswat, K., Aljumah, A., Sanai, F., Abaalkhail, F., Alghamdi, M., Al Hamoudi, W., et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden-Saudi Arabia and United Arab Emirates, 2017-2030. In: *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24(4), 211-219.
25. Zhou, J., Zhou, F., Wang, W., Zhang, X., Ji, Y., Zhang, P., et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China. In: *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc, 2020, vol. 71, 1851-1864.
26. Lee, H., Kim, B., Kim, S., Park, J., Kim, D., Ahn, S., et al. Prevalence and Predictors of Significant Fibrosis Among Subjects with Transient Elastography-Defined Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Dig Dis Sci*. 2017, no. 62(8), 2150–2158.
27. Caballería, L., Pera, G., Arteaga, I., Rodríguez, L., Aluma, A., Morillas, R., et al. High prevalence of liver fibrosis among european adults with unknown liver disease: a population-based study. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018, no. 16(7), 1138-1145.
28. Llop, E., Iruzubieta, P., Perelló, C., Fernández Carrillo, C., Cabezas, J., Escudero, M., et al. High liver stiffness values by transient elastography related to metabolic syndrome and harmful alcohol use in a large Spanish cohort. In: *United Eur Gastroenterol J*. 2021, no. 9(8), 892-902.
29. Crespo, J., Iruzubieta, P., Lazarus, J. Can NAFLD overwhelm the Spanish healthcare system in the years to come? In: *Rev Esp Enfermedades Dig.*, 2022, no. 114(1), 5-9.
30. Cholongitas, E., Pavlopoulou, I., Papatheodoridi, M., Markakis, G., Bouras, E., Haidich, A., et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: A systematic review and meta-analysis. In: *Ann Gastroenterol.*, 2021, no. 34(3), 404-414.
31. Peltec A., Ivanov V., Toaca I., Matcovschii S. Cardiovascular risk profile in patients with hepatic steatosis. In: *Mold J Heal Sci.*, 2022, no. 27(1), 17-31.
32. Lupașco, I., Dumbrava, V-T, Harea, G., Tocan, A., Ursachii, C., Cebanu, E., et al. Sindromul metabolic și steatoza hepatică. In: *Sănătate publică, Econ și Manag în Med.*, 2016, no. 4 (68), 60-65.
33. Lonardo, A., Suzuki, A. Sexual Dimorphism of NAFLD in Adults. Focus on Clinical Aspects and Implications for Practice and Translational Research, In: *J Clin Med*, 2020, vol 9, 1-29.
34. DiStefano, J. NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment. In: *Endocrinology*, 2020, vol. 161(10), 1-12.
35. Anderson, E., Howe, L., Jones, H., Higgins, J., Lawlor D., Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. In: *Plos One*, 2015, no. 10, 1-14.
36. Alfani, R., Vassallo, E. Pediatric Fatty Liver and Obesity: Not always just a matter of non-alcoholic fatty liver disease. In: *Children (Basel)*, 2018, no. 5(12), 1-13.
37. Neri, C., Scapaticci, S., Chiarelli, F., Giannini, C. Liver Steatosis: a marker of metabolic risk in children. In: *Int J Mol Sci.*, 2022, vol. 23(9), 2-32.
38. Liu, J., Mu, C., Li, K., Luo, H., Liu, Y., Li, Z. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents: systematic review and meta-analysis. In: *Int J Public Health*, 2021, no. 66, 1-9.
39. Lin, G., Xinhe, Z., Haoyu, T., Xing, J., Dan, L., Ningning, W., et al. Epidemiology and lifestyle survey of non-alcoholic fatty liver disease in school-age children and adolescents in Shenyang, Liaoning. In: *BMC Pediatr.*, 2022, vol. 22(1), 1-9.
40. Li, L., Liu, D., Yan, H., Wang, Z., Zhao, S., Wang, B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. In: *Obes Rev.*, 2016, no. 17(6), 510-519.
41. Dai, W., Ye, L., Liu, A., Wen, S., Deng, J., Wu, X., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. In: *Med (United States)*, 2017, vol. 96(39), 1-8.
42. Rhee, E.J. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: An epidemiological perspective. In: *Endocrinol Metab*. 2019, vol. 34(3), 226-233.
43. Koutny, F., Weghuber, D., Bollow, E., Greber-Platzer, S., Hartmann, K., Körner, A, et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative. In: *Pediatr Obes*. 2020, no. 15(4), 1-8.
44. Tomah, S., Alkhouri, N., Hamdy, O. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do Diabetologists stand? In: *Clin. Diabetes Endocrinol.*, 2020, vol. 6(1), 1-11.
45. Zeng, J., Qin, L., Jin, Q., Yang, R., Ning, G., Su, Q., et al. Prevalence and characteristics of MAFLD in China-

se adults aged 40 years or older: A community-based study. In: Hepatobiliary Pancreat Dis Int., 2022, no. 21(2), 154-161.

46. Valenti, L., Bugianesi, E., Pajvani, U., Targher, G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? In: Liver Int., 2016, no. 36(11), 1563-1579.

47. Hazlehurst, J., Woods, C., Marjot, T., Cobbald, J., Tomlinson J. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. In: Metabolism, 2016, no. 65(8), 1096-1108.

48. Allen, A.M., Lazarus, J., Younossi, Z. Healthcare and socioeconomic costs of NAFLD: A global framework to navigate the uncertainties. In: J Hepatol., 2023, nr. 79(1), 209-217.

49. Lam, B., Kurzke, K., Younossi, Z. The clinical and economic burden of nonalcoholic steatohepatitis. In: Current Hepatology Reports. Springer. 2018, vol. 17, no. 4, 345-349.

50. Witkowski, M. et al. The economic burden of non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. In: PharmacoEconomics, 2022, vol. 40, no. 8, 751-776.

51. O'Hara, J. et al. Cost of non-alcoholic steatohepatitis in Europe and the USA: The GAIN study. In: JHEP reports : innovation in hepatology, 2020, vol. 2, no. 5, 1-9.

52. Cotter, T.G. Nonalcoholic fatty liver disease: impact on healthcare resource utilization, liver transplantation and mortality in a large, integrated healthcare system. In: Journal of Gastroenterology. Springer. 2020, vol. 55, no. 7, 722-730.

53. Wong, R.J. et al. Real-world comorbidity burden, health care utilization, and costs of nonalcoholic steatohepatitis patients with advanced liver diseases. In: Journal of Clinical Gastroenterology. Lippincott Williams and Wilkins, 2021, vol. 55, no. 10, 891-902.



Tatiana Vatau. *Negocieri I*, 2020, tehnică mixtă, 750 × 950 mm.