



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

**HIPERTENSIUNEA PORTALĂ
DIN AFECȚIUNILE HEPATICE CRONICE NON-VIRALE:
CORELAȚII ÎNTRE ASPECTELE ECOGRAFICE
ȘI CELE ENDOSCOPICE**

– REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT –

Conducător științific:
Prof. Dr. Gheorghe BĂLAN

Doctorand:
Vasile-Andrei OLTEANU

2020

Cuvinte cheie:

steatoză, elastografie hepatică, fibroză, hemoragie digestivă, edoscopie digestivă

Teza de doctorat cuprinde:

- 141 pagini – din care 40 pagini Partea generală;
- 67 Figuri – din care 54 în Partea personală;
- 77 Tabele – din care 69 în Partea personală;
- 323 referințe bibliografice.

În prezentul rezumat, cuprinsul, numerotarea figurilor și tabelelor selectate și lista de abrevieri sunt păstrate sub aceeași formă ca în teza de doctorat. Bibliografia selectivă prezentată în rezumat include 22 din totalul celor 323 referințe bibliografice ale tezei de doctorat.

CUPRINS

Listă de abrevieri	IV
--------------------------	----

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	1
-------------------------------------	---

Capitolul 2

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ	3
2.1. Definiție	3
2.2. Etiopatogenie	3
2.3. Metode de diagnostic	5
2.3.1. Metode invazive de evaluare a HTP	5
2.3.1.1. Măsurarea gradientului venos hepatic	5
2.3.1.2. Endoscopia digestivă superioară	6
2.3.2. Metode neinvazive de evaluare a HTP	7
2.3.2.1. Testele de laborator simple	7
2.3.2.2. Markerii serici pentru HTP	7
2.3.2.3. Evaluarea imagistică	8
2.3.2.4. Tehnicile elastografice	9

Capitolul 3

FICATUL GRAS NON-ALCOOLIC	13
3.1. Spectrul FGNA – date generale	13
3.2. Date epidemiologice	14
3.3. Factorii de risc asociați FGNA	15
3.4. Istorie naturală și progresia FGNA	17
3.5. Patogeneza FGNA	18
3.6. Metode de diagnostic	20
3.6.1. Evaluarea inițială	20
3.6.2. Tabloul clinic	21
3.6.3. Evaluarea histologică	21
3.6.4. Tabloul biologic	24
3.6.4.1. Markerii non-invazivi de predicție a steatozei și a steatohepatitei non-alcoolice	25
3.6.4.2. Markerii biologici de evaluare non-invazivă a fibrozei la pacienții cu FGNA	26
A) Teste biologice simple de evaluare a fibrozei	26
B) Teste biologice complexe de evaluare a fibrozei	27
3.6.5. Evaluarea imagistică a steatozei hepatice	29
3.6.5.1. Ultrasonografia abdominală	29

3.6.5.2. Computer-tomografia, rezonanța magnetică nucleară și Controlled Attenuation Parameter	30
3.6.6. Evaluarea imagistică a fibrozei hepatice	31
3.6.6.1. <i>Transient Elastography</i>	32
3.6.6.2. <i>Point Shear Wave Elastography</i>	36
3.6.6.3. <i>Real Time Shear Wave Elastography</i> (2D-SWE)	38

PARTEA PERSONALĂ

Capitolul 4

REPERE ALE CERCETĂRII DOCTORALE	42
---------------------------------------	----

Capitolul 5

FACTORI CLINICI, BIOLOGICI ȘI ULTRASONOGRAFICI DE PREDICȚIE A RISCULUI DE FIBROZĂ AVANSATĂ ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU FICAT GRAS NON-ALCOOLIC. STUDIU CLINIC DESCRIPTIV	43
5.1. Introducere	43
5.2. Motivația studiului	43
5.3. Obiectivele studiului	44
5.4. Material și metodă	44
5.5. Rezultate	48
5.5.1. Analize statistice comparative	48
5.5.1.1. Analiza parametrilor antropometrici, biologici, ultrasonografici în lotul de studiu	48
5.5.1.2. Analiza gradului de steatoză	50
5.5.1.3. Analiza gradului de fibroză	53
5.5.2. Stabilirea gradului de corelație între valorile predictive pentru existența fibrozei hepatice (valori de risc) ale unor parametri măsurați	57
5.5.3. Corelațiile dintre testele non-invasive de diagnostic NFS, FIB-4, BARD și gradul de fibroză	65
5.5.4. Determinarea unei ecuații de regresie logistică	67
5.6. Discuții	71
5.7. Concluzii	79

Capitolul 6

EVALUAREA COMPARATIVĂ A FIBROZEI HEPATICE PRIN ELASTOMETRIE <i>SHEAR WAVE</i> ȘI ELASTOMETRIE TRANZITORIE. STUDIU CLINIC DESCRIPTIV	80
6.1. Introducere	80
6.2. Motivația studiului	80
6.3. Obiectivele studiului	81
6.4. Material și metodă	81
6.5. Rezultate	85
6.6. Discuții	95
6.7. Concluzii	99

Capitolul 7

PERFORMANȚA ELASTOMETRIEI *SHEAR WAVE*

ÎN EVALUAREA HIPERTENSIUNII PORTALE.

STUDIU CLINIC PROSPECTIV	100
7.1. Introducere	100
7.2. Motivația studiului	100
7.3. Obiectivele studiului	101
7.4. Material și metodă	102
7.5. Rezultate	105
7.5.1. Analiza descriptivă a parametrilor de interes	105
7.5.2. Determinarea parametrilor predictor ai prezenței varicelor cu risc crescut de sângerare (HRV– VE gr. II și III)	109
7.5.3. Curbe ROC pentru parametri semnificativi în stabilirea riscului crescut de sângerare al varicelor	112
7.5.4. Calcularea valorii cut-off a rigidității splenice măsurate prin elastometria 2D-SWE.GE pentru excluderea riscului de hemoragie variceală	114
7.5.5. Analiza multivariată cu parametrii predictor – stabilirea unei ecuații de regresie care să poată fi utilizată în determinarea riscului de varice cu risc crescut de sângerare (HRV)	114
7.6. Discuții	115
7.7. Concluzii	121

Capitolul 8

DIFICULTĂȚI ȘI LIMITE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

8.1. Dificultăți	122
8.2. Limite	122

Capitolul 9

CONTRIBUȚII ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

9.1. Aspecte de originalitate	124
9.2. Perspective deschise de cercetarea doctorală	125

Capitolul 10

CONCLUZII GENERALE

Bibliografie	127
--------------------	-----

LISTĂ DE ABREVIERI

2D-SWE.GE = Real Time two-dimension ShearWave Elastography (General Electric)

2D-SWE = Real Time two-dimension ShearWave Elastography

AUROC = aria de sub curba ROC

CAP = Controlled Attenuation Parameter

CSPH = hipertensiune portală clinic semnificativă

CT = computer tomograf

DBPS = diametrul bipolar splenic

dLDH = diametrul lobului drept hepatic

DZ 2 = diabet zaharat tip 2

EDS = endoscopie digestivă superioară

FA = fosfataza alcalină

FGNA = ficat gras non-alcoolic

FIB-4 = Fibrosis-4 calculator

GGT = gama-glutamyltransferaza

GOV = varice gastrice

GPH = gastropatie portal-hipertensivă

HCC = hepatocarcinom

HDS = hemoragie digestivă superioară

HRV = varice cu risc crescut de sângerare

HTP = hipertensiune portală

HVPG = gradient venos hepatic

IMC = indice de masă corporală

IQR = interquartile range

LS 2D = rigiditatea hepatică măsurată prin elastometrie 2D-SWE

LS = rigiditate hepatică

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease

NASH = steatohepatită non-alcoolică

NFS = NAFLD fibrosis score

OR = odds ratio

PBH = puncție-biopsie hepatică

PLT = număr trombocite

pSWE = point ShearWave Elastography

RMN = rezonanță magnetică nucleară

ROI = regiune de interes

SS = rigiditate splenică

SSI = SuperSonic Imaging

TE = Elastometrie Tranzitorie

TGO = glutamat-oxalat transaminaza

TGP = glutamat-piruvat transaminaza

VE = varice esofagiene

VP = vena portă

VTQ = Virtual Touch Quantification

Bolile hepatice cronice și hipertensiunea portală

Bolile hepatice cronice reprezintă o problemă majoră la nivel global, evoluând cu hipertensiune portală indiferent de etiologie. Identificarea și stadializarea gradului de fibroză hepatică reprezintă un bun indicator prognostic pentru optimizarea strategiei terapeutice. Problematica relaționată investigării non-invazive a sindromului de hipertensiune portală survine în contextul unei creșteri simțitoare a încărcării epidemiologice la nivel global, dar mai ales european, în ceea ce privește hepatopatiile cronice. Analizând datele îngrijorătoare din literatură privind importanța fenomenului prezentat și dat fiind faptul că tehnicile de explorare a hipertensiunii portale prezintă limitări, se impune dezvoltarea unor metode noi sau stabilirea unor corelații între metodele deja existente pentru o mai bună apreciere a prezenței și gradului hipertensiunii portale în vederea optimizării atitudinii profilactice și curative.

Elastografia în practica hepatologică

Elastografia hepatică este o metodă neinvazivă de evaluare a fibrozei hepatice din ce în ce mai răspândită, simplă și rapidă, ușor acceptată de către pacienți, înlocuind actualmente punctia-biopsie hepatică. Elastografia tranzitorie (FibroScan, Ecosens, Paris) reprezintă prima metodă care a fost testată și validată pentru a aprecia gradul de fibroză hepatică, utilizând un echipament dedicat. Explorarea se corelează bine cu evaluarea histopatologică a fibrozei hepatice, în hepatopatiile cronice de diferite etiologii, inclusiv ficatul gras non-alcoolic (FGNA) și boala hepatică alcoolică (Wong et al., 2010), studiile din literatură confirmând acuratețea metodei în detectarea gradului de fibroză și a cirozei hepatice, independent de etiologie (Bureau et al., 2008). În schimb, rămâne controversa legată de valoarea cut-off pentru diagnosticarea fibrozei avansate și a cirozei, valoare ce diferă în funcție de etiologie (Wong, 2013).

Elastografia splenică reprezintă o tehnică relativ nouă, în plin proces de evaluare. Plecând de la premisa că splenomegalia și congestia pasivă splenică sunt în directă legătură cu hipertensiunea portală, a fost sugerat faptul că rigiditatea splinei (SS) ar putea reflecta presiunea portală cu o mai bună acuratețe decât măsurarea rigidității hepatice (LS). Studiile au demonstrat că parenchimul splenic este mult mai rigid decât cel hepatic, atât în cazul subiecților sănătoși, cât și în cazul celor cu boală hepatică cronică (Stefanescu et al., 2011). O meta-analiză care a cuprins 16 studii (1892 pacienți), ce a comparat acuratețea SS versus LS pentru predicția prezenței varicelor esofagiene, a demonstrat că măsurarea rigidității splenice are acuratețe superioară celei hepatice, sugerând că această tehnică poate fi utilă pentru selectarea pacienților cu boală hepatică avansată ce necesită evaluare endoscopică.

Ficatul gras non-alcoolic și evaluarea non-invazivă a pacienților

FGNA este definit prin acumularea excesivă de trigliceride la nivelul celulei hepatice, care afectează mai mult de 5% din numărul hepatocitelor, cuantificată histologic sau imagistic (prin spectroscopie magnetică nucleară) în absența cauzelor secundare de steatoză:

consumul excesiv de alcool (>30 g/zi pentru bărbați, respectiv >20 g/zi în cazul femeilor), afecțiuni ereditare sau administrarea de medicație cu potențial steatogenic (Chalasan et al., 2018).

Pentru a aprecia prezența steatozei, ghidurile actuale recomandă utilizarea a două teste biologice: *FLI* (*fatty liver index*) și *NAFLD liver fat score*. Aceste scoruri sunt ușor de calculat, utilizează probe biologice de rutină și informații clinice simple. Însă a momentul actual, testele non-invasive nu au capacitatea de a diferenția steatoza simplă de steatohepatita non-alcoolică (NASH), puncția-biopsie hepatică fiind singura metodă validată pentru diagnosticul steatohepatitei non-alcoolice (EASL-EASD-EASO guidelines, 2016).

Diverse teste au fost dezvoltate în acest scop, incluzând teste biologice (NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4 calculator, APRI, BARD, indexul AST/ALT), biomarkeri (Panelul ELF, Fibrometer, Fibrotest, Hepascore), precum și tehnici imagistice: elastografia hepatică bazată pe ultrasonografie și elastografia prin rezonanță magnetică (MR-E).

Conform *Ghidului Societății Europene de Ultrasonografie* (EFSUMB) (Bamber et al., 2013, Cosgrove et al., 2013), metodele elastografice bazate pe ultrasonografie se împart în două categorii, subdivizate astfel:

A. *Elastografie Shear Wave* (cantitativă):

- a. Transient Elastography (TE) – Fibroscan, Echosens – singura metodă care nu este integrată într-un sistem de ultrasonografie
- b. Point Shear wave Elastography (pSWE) utilizând tehnologia ARFI (*acoustic radiation force impulse*):
 1. Virtual Touch Quantification (VTQ-Siemens)
 2. Elast PQ (Philips)
- c. Real Time Shear Wave Elastography
 1. 2D SWE (SuperSonic Imaging (SSI) Elastography-Aixplorer, GE, Toshiba)
 2. 3D SWE

B. *Elastografie Strain* (calitativă) – Real-Time Elastography (RT-E) implementată pe sistemele Hitachi.

Aceste tehnici imagistice evaluează deformabilitatea tisulară ca răspuns la unde mecanice aplicate ficatului, prin analiza matematică și calcularea a diverși parametri de rigiditate, precum: modulul Young (*Transient Elastography*), viteza unei de forfecare (*Shear Wave Velocity* – ARFI). Indiferent de tehnică, parametrul măsurat se corelează cu stadiul histologic al fibrozei, iar aceste rezultate obiectivează fibroza moderată spre severă cu înaltă acuratețe

FACTORI CLINICI, BIOLOGICI ȘI ULTRASONOGRAFICI DE PREDICȚIE A RISCULUI DE FIBROZĂ AVANSATĂ ÎN CAZUL PACIENȚILOR CU FICAT GRAS NON-ALCOOLIC. STUDIU CLINIC DESCRIPTIV

Introducere

Pornind de la realitatea epidemiologică potrivit căreia aproximativ ¼ din populație este afectată la nivel global de diverse forme ale patologiei ficatului gras non-alcoolic, cu o prevalență de până la 6,5% a formei active de boală reprezentate de steatohepatita

non-alcoolică (Younossi et al., 2016), este lesne de înțeles îngrijorarea din ce în ce mai pregnantă referitoare la modalitatea în care comunitatea științifică și profesională internațională răspunde nevoilor acestor pacienți în special în ceea ce privește stratificarea riscului de progresie a bolii și stabilirea programului de monitorizare. Elementele de fond care influențează aceste atitudini profesionale sunt reprezentate, pe de o parte, de diagnosticul diferențial al tipului de suferință hepatică și, pe de altă parte, de evaluarea gradului de fibroză. Aceste două elemente sunt receptate drept principalele finalități în managementul unui caz nou diagnosticat (Castera et al., 2019).

Material și metode

Am efectuat un studiu prospectiv, cu strategie diagnostică, care s-a desfășurat în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgențe “Sfântul Spiridon” Iași, în perioada ianuarie 2017-ianuarie 2019. Cercetările au fost efectuate pe un lot de 111 pacienți (82 - sex masculin, 29 - sex feminin), cu vârste cuprinse între 26 și 77 ani (vârsta medie 54,92 ani; $p=0.104$) cu diagnostic de ficat gras non-alcoolic. Evaluarea fiecărui subiect inclus în studiu a cuprins: anamneză, examen clinic complet, analize de laborator, ecografie abdominală, elastografie hepatică 2D-SWE.GE.

Pentru fiecare subiect inclus în studiu, pe baza parametrilor antropometrici și celor biologici, s-au calculat 3 scoruri cu valoare predictivă pentru existența fibrozei hepatice avansate: NAFLD fibrosis score (NFS), FIB-4 și BARD. S-au utilizat următoarele valori cut-off pentru calificarea gradului de fibroză: $<6,6$ KPa (F0-F1), $6,6-7.9$ KPa (F2), $8-10$ kPa (F3), $>10,1$ kPa (F4), valori propuse de Kim et al. (2016). Am aplicat testul de normalitate Shapiro-Wilk pentru a stabili care dintre variabilele analizate respectă legea de repartiție normală (acelea pentru care testul dă rezultate ne semnificative statistic). Această etapă a fost necesară pentru a putea decide ce fel de teste de semnificație vor fi utilizate ulterior, pentru a realiza comparații între eșantioane (în cazul variabilelor care respectă legea de repartiție normală vom folosi testele t-Student și ANOVA, iar dacă legea de repartiție normală nu este respectată, vom folosi testele Mann-Whitney și Kruskal-Wallis).

Rezultate

A fost evaluată relația dintre gradului steatozei și valorile parametrilor clinici și biologici la pacienții cu ficat gras non-alcoolic, și s-a constatat existența unor diferențe statistic semnificative între cele trei categorii de pacienți (S1 vs. S2 vs. S3) în cazul următorilor parametri: IMC ($p=0.000^*$), TGP ($.032^*$), glicemie ($p=.004^*$), dLDH ($p=.001^*$), VP ($p=.000^*$), DBPS ($p=.000^*$). S-a constatat absența diferenței semnificative între pacienții cu steatoză S1 și S2. De asemenea, a fost observată existența unor diferențe statistic semnificative între pacienții cu steatoză S1 și S3 pentru parametrii IMC ($p=.000^*$), dLDH ($p=.036^*$), VP ($p=.000^*$), DBPS ($p=.005$), respectiv între S2 și S3 pentru parametrii IMC ($p=.000^*$), glicemie ($p=.004^*$), dLDH ($p=.003^*$), VP ($p=.000^*$), DBPS ($p=.000^*$).

În ceea ce privește relația dintre gradului fibrozei și valorile parametrilor clinici și biologici la pacienții cu ficat gras non-alcoolic, s-a constatat existența unor diferențe semnificative statistic între cele trei categorii de pacienți (F0-F1 vs. F2 vs. F3-F4) în cazul următorilor parametri: IMC ($p=0.000^*$), trombocite ($.015^*$), albumina ($p=.000^*$), glicemie ($p=.000^*$), dLDH ($p=.048^*$), VP ($p=.000^*$), DBPS ($p=.000^*$). S-a constatat existența unor diferențe semnificative statistic între F0-F1 și F2 pentru parametrii IMC ($p=.037^*$) și

DBPS ($p=.036^*$), între F0-F1 și F3-F4 pentru parametrii IMC ($p=.000^*$), trombocite ($p=.004^*$), albumină ($p=.000^*$), glicemie ($p=.000^*$), VP ($p=.000^*$), DBPS ($p=.000^*$), respectiv între F2 și F3-F4 pentru parametrii albumină ($p=.006^*$), glicemie ($p=.000^*$), VP ($p=.001^*$), DBPS ($p=.001^*$).

Analiza statistică privind gradele de fibroză hepatică a arătat absența unor diferențe semnificative statistic între pacienții de sex masculin și feminin ($p=.588$). S-a remarcat o diferență semnificativă statistic ($p=.047^*$) între pacienții cu vârste sub 50 ani vs. pacienți cu vârste între 50-60 ani vs. pacienți cu vârste peste 60 ani. Se observă că la pacienții sub 50 de ani sunt mai frecvente cazurile cu fibroză de grad F0-F1 (52.5%), la cei între 50-60 de ani sunt cele mai frecvente cazurile cu fibroză de grad F2 (38.5%), iar la cei peste 60 de ani crește incidența cazurilor cu fibroză de grad F3-F4 (37.8%).

Au fost determinate corelații între parametrii investigați și *gradul de steatoză*, după cum urmează: (a) pentru gradul de steatoză S1, s-a constatat existența unor corelații invers proporționale, între nr. trombocite ($r= -.9265$, $p= .008^*$) și respectiv corelații direct proporționale între gradul de steatoză S1 și glicemie ($r=.9352$, $p=.006^*$), trigliceride ($r=.9723$, $p=.001^*$) și DBPS ($r=.9080$, $p=.012^*$); (b) pentru gradul de steatoză S2, s-a constatat existența unor corelații invers proporționale, între gradul S2 și nr. de trombocite ($r= -.3132$, $p= .046^*$) și albumină ($r=-.5383$, $p=.001^*$), respectiv corelații direct proporționale între S2 și DBPS ($r=.5028$, $p=.001^*$); (c) pentru gradul de steatoză S3, s-a constatat existența unor corelații invers proporționale, între S3 și nr. de trombocite ($r= -.3450$, $p=.005^*$) și albumină ($r=-.4161$, $p=.001^*$), respectiv corelații direct proporționale între S3 și glicemie ($r=.2984$, $p=.017^*$), VP ($r=.3612$, $p=.003^*$), respectiv DBPS ($r=.3862$, $p=.002^*$).

Ulterior, au fost stabilite corelații între parametrii investigați și *gradul de fibroză* după cum urmează: (a) pentru gradele de fibroză F0-F1 și respectiv F2, s-a constatat absența unor corelații semnificative statistic între parametrii investigați și gradul fibrozei; (b) pentru gradele de fibroză F3 și F4, s-a constatat o corelație invers proporțională, semnificativă statistic ($r=-.4888$, $p= .005^*$) cu numărul trombocitelor. Nu s-au înregistrat alte corelații semnificative statistic între parametrii investigați și pacienții cu grad de fibroză avansată.

După identificarea factorilor de risc, aceștia au fost introduși într-un model de regresie logistică binară de tip Forward LR, pentru a se analiza interdependența lor. Ecuația de regresie logistică rezultată este: $\text{Logit}(P) = \ln(P/(1-P)) = -4.111 + 2.983 * \text{IMC modificat} + 1.198 * \text{Glicemie modificată} + 1.204 * \text{dLDH modificat} + 1.824 * \text{VP modificat}$, unde P = probabilitatea de a dezvolta steatoză S3

Discuții

Luând în calcul parametrii demografici, Lonardo et al. (2015) au efectuat o meta-analiză care a concluzionat că vârsta și sexul sunt factori fiziologici majori ai riscului de apariție a FGNA, alături de rasă și factorii genetici. Deși datele legate de asocierea dintre sex și prevalența FGNA sunt contradictorii, majoritatea studiilor din literatura de specialitate susțin că sexul masculin este considerat factor de risc pentru FGNA, prevalența fiind de două ori mai ridicată la sexul masculin comparativ cu sexul feminin (Camhi et al., 2011). Cu toate acestea, un studiu foarte recent efectuat pe loturi de pacienți cu ficat gras non-alcoolic a raportat o frecvență mai mare (61,5%) a pacienților de sex feminin (Castro et al., 2019).

În studiul nostru, s-a constatat predominanța pacienților de sex masculin (73,8%) în rândul pacienților diagnosticați cu ficat gras non-alcoolic, rezultat similar cu cel prezentat de Camhi et al. (2011) și de majoritatea studiilor din literatură. Numărul pacienților de sex masculin diagnosticați cu FGNA a fost de 2,8 ori mai mare comparativ cu pacienții de sex feminin. Dacă, așa cum am menționat, global s-a înregistrat un număr mai mare de pacienți de sex masculin cu FGNA, rezultatele noastre referitoare la ponderea atât a gradelor de steatoză, cât și de fibroză semnificativă (F2,F3 și F4) în raport cu sexul pacienților, nu au demonstrat diferențe semnificative statistic între pacienții de sex masculin și feminin, spre deosebire de Ciecko-Michalska et al. (2018), care au raportat o prevalență a fibrozei avansate semnificativ mai mare la pacienții de sex masculin comparativ cu pacienții de sex feminin.

În cadrul lotului de pacienți cu ficat gras non-alcoolic, s-a identificat un procent de 60,7% din pacienți cu valori IMC peste 30 kg/m² (obezitate). Un studiu efectuat de Castro et al. în 2019 a identificat un procent de 82,1% din pacienții cu FGNA cu sindrom metabolic asociat. De asemenea, McPherson et al. (2010) a raportat pentru pacienții cu FGNA evaluați în studiul lor o valoare medie a IMC 35 kg/m².

În ceea ce privește relația dintre valorile parametrilor urmăriți și valorile numerice obținute prin elastometrie, un studiu susține că valoarea scorului total al intensității modificării criteriilor ecografice de diagnostic a steatozei hepatice nu se corelează semnificativ cu diametrele lobilor hepatici, iar analiza ANOVA a arătat că nu există diferențe semnificative statistic între nivelul de impresie diagnostică (steatoză “sigură”, “probabilă”, “posibilă”) a steatozei dimensiunile diametrelor anterioare ale lobilor hepatici (Amzolini, 2012). Într-un studiu comparativ al ultrasonografiei cu confirmare histopatologică, specificitatea examenului imagistic este de 77% și sensibilitatea 88%, cu creștere a sensibilității odată cu creșterea gradului încărcării grase a ficatului (van Leeuwen, 2002).

Concluzii

1. Gradul steatozei hepatice evaluată ultrasonografic se corelează cu enzimele hepatice, glicemia, IMC-ul și diametrul antero-posterior al lobului drept hepatic.
2. Gradul fibrozei hepatice, evaluată prin elastometrie 2D-SWE.GE se corelează cu enzimele hepatice, glicemia, numărul de trombocite, valoarea albuminei serice, IMC-ul, diametrul venei porte și diametrul bipolar al splinei.
3. Parametrii biologici (numărul de trombocite, valoarea albuminei serice), ecografici (diametrul venei porte, diametrul antero-posterior al lobului drept hepatic, diametrul bipolar al splinei) și IMC-ul pot fi utilizați ca predictori pentru severitatea steatozei hepatice și a fibrozei hepatice.

EVALUAREA COMPARATIVĂ A FIBROZEI HEPATICE PRIN ELASTOMETRIE *SHEAR WAVE* ȘI ELASTOMETRIE TRANZITORIE. STUDIU CLINIC DESCRIPTIV

Introducere

Ficatul gras non-alcoolic și cadrul nozologic asociat acestuia afectează peste 90% din populația obeză la nivel global, estimându-se faptul că peste 40% din populația generală ar prezenta elemente clinico-paraclinice care să sugereze necesitatea evaluării și

monitorizării unei posibile suferințe asociate steatozei hepatice (Williams et al., 2011, Wong et al., 2012, Jiang et al., 2018). Modalitatea în care comunitatea profesională hepatologică răspunde acestor necesități constituie fără îndoială o provocare.

Cele mai avansate metode de evaluare non-invazivă a fibrozei hepatice prin elastometrie sunt reprezentate de elastografia tranzitorie (TE) și elastografia de tip *shear-wave* (SWE), aceasta din urmă fiind disponibilă în varianta *point shear-wave* sau în varianta bidimensională (2D-SWE) (Bamber et al., 2013, Castera et al., 2015). Principala tehnică alternativă la TE în domeniul elastometriei o reprezintă 2D-SWE, considerată a fi un real salt tehnologic. Metoda prezintă o serie de avantaje, dintre care cel mai important fiind cel al portabilității crescute exprimate prin imagistica în timp real bidimensională (Herrmann et al., 2018, Furlan et al., 2020).

Scopul studiului a fost evaluarea performanței metodei elastografiei shear wave (2D-SWE.GE) în aprecierea gradului fibrozei hepatice la pacienții cu FGNA, aplicând ca metodă de referință TE.

Material și metode

Studiul prospectiv s-a desfășurat în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgențe “Sfântul Spiridon” Iași, în perioada iunie 2019-decembrie 2019, și a vizat un lot de 70 de pacienți cu diagnostic de FGNA care au îndeplinit criteriile de includere. Dintre aceștia, 8 pacienți au fost excluși (11,4%): 5 pacienți care nu au îndeplinit criteriile de calitate ale măsurătorilor obținute prin TE (7,14%) și 3 pacienți (4,28%) la care măsurătorile efectuate prin metoda 2D-SWE.GE au avut un IQR>30%. Lotul final a fost alcătuit din 62 pacienți (30 – sex masculin, 32 – sex feminin), cu vârste cuprinse între 31 și 87 ani (vârsta medie 57,34 ani). În raport cu IMC-ul, pacienții au fost clasificați în: subponderal ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$); greutate normală ($IMC = 18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$); supraponderali ($IMC = 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$); și obezi ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Rezultate

Distribuția gradelor de fibroză estimată prin elastometrie tranzitorie (Fibroscan) a fost următoarea: 31 pacienți diagnosticați cu fibroză absentă sau minimă F0-F1 (50%), 10 pacienți cu fibroză moderată F2 (16,1%), 10 pacienți cu fibroză avansată F3 (16,1%), 11 pacienți cu fibroză F4 – ciroză (17,8%). Distribuția gradelor de fibroză estimată prin elastometrie 2D-SWE.GE a fost următoarea: 30 pacienți diagnosticați cu fibroză absentă sau minimă F0-F1 (48%), 16 pacienți cu fibroză moderată F2 (27,4%), 10 pacienți cu fibroză avansată F3 (16,5%), 6 pacienți cu fibroză F4 – ciroză (6,5%).

Se observă că procentul de pacienți diagnosticați cu fibroză absentă sau minimă este similar în cazul ambelor metode elastometrice de diagnostic non-invaziv (48% vs. 50%). În schimb, în cazul fibrozei avansate, elastometria tranzitorie identifică un procent de 17,8 % de pacienți în timp ce elastometria 2D-SWE.GE identifică un procent mai redus de pacienți (6,5%). Ulterior, se observă că la 71% dintre pacienții evaluați rezultatele obținute prin cele două metode sunt concordante. Rezultate discordante s-au înregistrat în 29 % dintre cazuri: diferență de un grad de fibroză în cazul a 21% din pacienți, respectiv diferență > 1 grad în 8,1% din cazurile investigate.

Pentru realizarea analizei multivariate am folosit un model de regresie logistică binară, de tip Forward LR. Am analizat precizia de predicție pentru prezența discor-

danțelor între cele două metode de investigare. Constatăm că precizia de predicție este de 68,6%. Dintre predictorii care au fost introduși în model au fost identificați ca fiind semnificativi doar CAP și TGP, dintre aceștia cel mai important predictor fiind gradul steatozei. Astfel, deși modelul construit este valid, acesta nu identifică dintre parametrii analizați predictorii importanți pentru apariția discordanțelor, în afară de un singur predictor semnificativ reprezentat de CAP, cu un risc de 1,017 (adică foarte redus) – riscul de discordanță se modifică de 1,017 ori la o creștere de o unitate a scorului obținut prin evaluare CAP.

Discuții

În studiul de față s-au obținut măsurători valide în 95,7% din cazuri pentru metoda 2D-SWE.GE și respectiv în 92,8% din cazuri pentru metoda TE. Procentul de măsurători valide este similar cu cel raportat de Bende et al. (2017), studiu care citează un procent de măsurători valide de 94,2% pentru metoda TE și 95,8% pentru metoda elastometrică 2D-SWE.GE. De asemenea, rezultatele noastre dovedesc că prin elastometrie 2D-SWE procentul de măsurători valide este superior celui obținut prin TE, rezultatele noastre fiind similare celor raportate de alți autori (Cassinoto et al., 2014, Bende et al., 2017).

Analizând rezultatele obținute în studiul nostru, se constată că atunci când au fost luate în analiză toate cazurile, indiferent de gradul fibrozei, valorile rigidității hepatice obținute prin cele două metode au fost similare, neînregistrându-se diferențe semnificative statistic ($p=0,464$). Pe de altă parte, atunci când s-au comparat rezultatele raportat la gradul de fibroză atribuit corespunzător metodei de evaluare, s-au obținut rezultate concordante la 71% dintre pacienții evaluați. Rezultate discordante s-au înregistrat în 29% dintre cazuri, în majoritatea situațiilor cu rezultate discordante diferența fiind de un grad de fibroză. Procentul total al discordanțelor înregistrate în studiul nostru a fost sensibil mai mare comparativ cu alte cercetări (Gerber et al., 2015, Kim et al., 2015, Thiele et al., 2016).

S-a evaluat parametrul IMC ca posibilă cauză de discordanță între rezultatele măsurătorilor prin cele două metode, întrucât se cunoaște faptul că este mai dificil de obținut măsurători valide prin metoda TE la pacienții supraponderali și obezi (Ferraioli et al., 2012a). Acest dezavantaj al elastometriei tranzitorii a fost parțial contracarat de faptul că dispozitivul Fibroscan cu care s-au efectuat măsurătorile în studiul nostru este prevăzut cu sonde distincte pentru pacienți normoponderali, respectiv obezi, iar selecția sondei este făcută automat de softul dispozitivului. Cu toate acestea, atât în studiul nostru, cât și în datele din literatură, valorile mari ale indicelui IMC au reprezentat un factor de predicție al discordanței dintre metoda elastometrică 2D-SWE și TE (Yoon et al., 2014, Jeong et al., 2014, Piscaglia et al., 2016, Chang et al., 2016).

Un al doilea factor care a influențat concordanța măsurătorilor prin cele două metode a fost activitatea necroinflamatorie, exprimată prin valorile TGO și respectiv TGP. În studiul nostru, discordanța dintre cele două metode elastometrice a fost influențată preponderent de nivelul TGP. Majoritatea studiilor din literatură au raportat faptul că prezența citolizei hepatice influențează valorile măsurate ale fibrozei hepatice existând o corelație direct proporțională între nivelul transaminazelor și cel al rigidității hepatice (Coco et al., 2007). Există însă și studii care nu au identificat o legătură între nivelurile enzimelor hepatice și valorile rigidității hepatice (Elkrief et al., 2015, Piscaglia et al., 2016).

TE este o metodă consacrată, care și-a dovedit utilitatea pentru evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice. Metoda prezintă corelații pozitive semnificative cu stadiul fibrozei, după cum o demonstrează studiile clinice, și este foarte utilă pentru a exclude fibroza severă și ciroza hepatică în cazul pacienților cu FGNA (Shaheen et al., 2007, Fraquelli et al., 2007, Friedrich-Rust et al., 2008, Castera, 2009, Tsochatzis et al., 2011, Boursier et al., 2016). Aceste rezultate au condus la recomandarea pe scară largă a TE de către ghidurile de practică pentru diagnosticul și managementul pacienților cu patologie hepatică (Klotz et al., 2014).

Ca urmare a faptului că s-au înregistrat rezultate similare cu cele obținute prin TE (metodă care este acceptată de ghidurile actuale), elastometria 2D-SWE.GE poate fi considerată o metodă validă de evaluare non-invazivă a fibrozei hepatice care se poate legitima asimilabilă ca alternativă investigatională echivalentă TE în protocoalele evaluatorii ale patologiei hepatice.

Concluzii

1. Elastometria 2D-SWE.GE și TE au demonstrat performanțe comparabile de diagnostic al fibrozei hepatice.
2. Furnizând rezultate similare cu TE, metodă care este acceptată de ghidurile actuale, elastometria 2D-SWE.GE poate fi considerată o metodă validă de evaluare non-invazivă a fibrozei hepatice.
3. Există unele discrepanțe în evaluarea stadiilor fibrozei între cele două metode, apariția acestora putând fi influențată de factori precum vârsta, IMC, nivelul de activitate necroinflamatorie și prezența, respectiv, gradul steatozei.

PERFORMANȚA ELASTOMETRIEI *SHEAR WAVE* ÎN EVALUAREA HIPERTENSIUNII PORTALE. STUDIU CLINIC PROSPECTIV

Introducere

Progresia fibrozei hepatice cu impact direct asupra cuantumului de severitate a hipertensiunii portale (HTP) reprezintă un element pivot în ceea ce privește apariția complicațiilor în cazul pacienților cirofici, element care influențează în mod semnificativ mortalitatea acestor pacienți (de Franchis, 2010). Fundamentul fiziopatologic asupra relației dintre progresia fibrozei hepatice și morbi-mortalitatea pacienților cirofici rezidă în faptul că apariția principalelor complicații precum hemoragia variceală, ascita refractară sau sindromul hepato-renal se datorează preponderent creșterii gradientului presional portal, la rândul său influențat direct de amploarea fibrozei hepatice (Bosch, Garcia-Pagan, 2000).

Cuantificarea în parametri funcționali obiectivi și reproductibili a acestui proces fiziopatologic s-a realizat în mod tradițional prin calculul gradientului presional porto-suprahepatic cu stabilirea pragului de 10 mmHg, deasupra căruia a fost definită hipertensiunea portală clinic semnificativă (CSPH) (Bosch et al., 2009, Ripoll et al., 2009). Consensul Baveno VI a implementat elastografia tranzitorie ca un instrument reproductibil de evaluare a riscului pentru apariția CSPH, respectiv de excludere a nevoii de screening endoscopic a varicelor esofagiene (de Franchis, 2015).

Având în vedere faptul că până la acest moment elastometria prin 2D-SWE s-a bucurat de grade superioare de receptare atât în practică, dar și în cercetare în raport cu tehnicile conexe elastometrice, prin identificarea de valori prag validate pentru evaluarea fibrozei hepatice, putem privi tehnica 2D.SWE drept o resursă potențial utilă și promițătoare în evaluarea severității HTP (Elkrief et al., 2015, Procopet et al., 2015, Kim et al., 2015, Jansen et al., 2017).

Scopul studiului a fost investigarea performanței elastometriei shear wave splenice în evaluarea HTP la pacienți cu boala hepatică cronică avansată.

Material și metodă

În studiul nostru au fost incluși inițial 59 pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică toxică și metabolică compensată. Studiul realizat a fost un unul prospectiv, desfășurat în cadrul spitalului "Sfântul Spiridon" Iași, Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie, în perioada ianuarie 2019-octombrie 2019. După aplicarea criteriilor de includere și excludere au rămas înrolați în studiu 48 de pacienți care au beneficiat succesiv de: profil biologic complet, evaluare clinică și antropometrică, ultrasonografie abdominală, elastografie splenică 2D.SWE.GE, endoscopie digestivă superioară diagnostică și screening al varicelor esofagiene. Testul Kolmogorov-Smirnov a fost utilizat pentru testarea distribuției variabilelor numerice. Au fost calculate valoarea medie și deviația standard pentru variabile numerice cu distribuție normală. În cazurile cu distribuție non-normală au fost utilizate valori ale mediane și intervale. Testul Student t a fost utilizat pentru comparații de grup ale variabilelor continue cu distribuție normală. Testele nonparametrice Mann-Whitney U au fost aplicate pentru variabile cu distribuție non-normală. Comparații de grup ale variabilelor categorice au fost realizate utilizând testul Pearson. Au fost calculate curbele ROC pentru metoda elastometrică 2D-SWE.GE. Au fost calculate valorile predictive pozitive (VPP – cazuri adevărat pozitive/total), valorile predictive negative (VPN – cazuri adevărat negative/ total) și acuratețea de diagnostic (cazuri adevărat pozitive + cazuri adevărat negative/ total).

Rezultate

Există diferențe semnificative statistic ($p=0.022^*$) între pacienții de sex masculin (74,3%) și cei de sex feminin (30,8%) privind gradul de afectare prin prezența varicelor esofagiene. Consecutiv, observăm că un procent de 10,4% din pacienții cu ciroză hepatică compensată prezintă varice gastrice (GOV). Nu există diferențe semnificative statistic ($p=0.190$) între pacienții de sex masculin și feminin privind afectarea prin prezența varicelor gastrice. 14,6% din pacienții cu ciroză hepatică compensată prezintă gastropatie portal-hipertensivă. Nu există diferențe semnificative statistic ($p=0.191$) între pacienții de sex masculin și feminin privind afectarea prin GPH.

În ceea ce privește riscul de sângerare, un procent de 37,5% din pacienții cu ciroză hepatică compensată prezintă varice cu risc crescut de sângerare (HRV). Există diferențe semnificative statistic ($p=0.009^*$) între pacienții de sex masculin (48,6%) și feminin (7,7%) privind afectarea prin varice cu risc crescut de sângerare (HRV). Se observă că există diferențe semnificative statistic ($p=0.019^*$) între procentul de pacienți cu varice cu grad crescut de sângerare (II-III) în raport cu vârsta.

S-a determinat curba ROC pentru valorile SS; suprafața de sub curbă este .987, $p = .000$ – deci valorile SS au semnificație în identificarea riscului de hemoragie variceală. Valoarea de cut-off adecvată este 17,95 – are combinația cea mai bună între sensibilitate – 94,4% și specificitate – 96,7% – conform coeficientului lui Youden – valoare maximă (sensitivitate + specificitate).

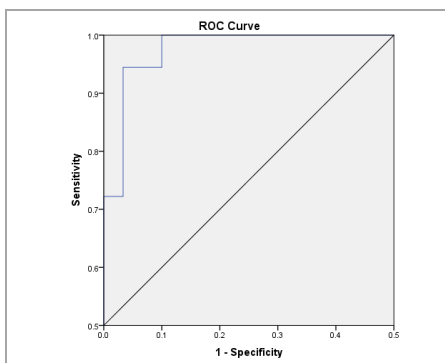


Fig. 6.16
Curba ROC pentru valorile SS

În vederea analizei multivariate am folosit un model de regresie logistică binară, de tip Forward LR. Pentru diagnosticul de varice cu risc crescut de sângerare, inițial precizia de predicție este de 62,5%. Toți predictorii introduși în model sunt identificați ca fiind semnificativi, cu excepția TGP. Cel mai important predictor este SS, urmat de numărul trombocitelor, CHILD = A, albumină și LS 2D.

Testul de fitare Hosmer-Lemeshow indică faptul că modelul construit este viabil, rezultatele sale fiind nesemnificative statistic ($p = 1.000$); predictorii identificați măresc riscul de HRV până la 95,8%, ponderea relevându-se importantă ca nivel de creștere și sugestivă pentru utilitatea modelului de regresie construit. Așadar, s-a identificat un singur predictor, respectiv SS, cu un risc de 4,985: riscul de HRV se modifică de 4,895 ori la o creștere cu o unitate a valorii SS, conform ecuației: $\text{Logit}(p) = \ln(p/(1-p)) \text{ HRV} = -28.778 + 1.606 * \text{SS}$, unde p reprezintă probabilitatea ca pacientul să aibă HRV.

Discuții

Cu toate că numeroase studii raportează o bună corelație între dimensiunea splinei și prezența varicelor esofagiene (Berzigotti et al., 2008), alți autori au demonstrat că, deși splenomegalia este prezentă în mod obișnuit la pacienții cu ciroză hepatică, un procent semnificativ de pacienți cu ciroză hepatică nu prezintă varice cu risc crescut de sângerare (Ma et al., 2016, Manatsathit et al., 2018).

În literatura de specialitate s-a ajuns la un consens privind utilizarea criteriilor Baveno VI: pacienții cu boală hepatică cronică avansată, cu rigiditate hepatică (măsurată prin elastografie tranzitorie) <20 kPa și număr trombocite >150000 au un risc scăzut ($<5\%$) de a prezenta varice cu risc de sângerare (care să necesite tratament endoscopic) (Silva et al., 2017, Maurice et al., 2016). Ca urmare, protocoale bazate pe criteriile Baveno

VI sugerează că endoscopia digestivă superioară poate fi evitată la pacienții cu afectare boală hepatică cronică avansată care prezintă valori ale rigidității hepatice sub 20 kPa și un număr de trombocite peste 150000/mm³.

Rata de măsurători valide a SS prin elastometria 2D-SWE.GE poate reprezenta o limitare a studiilor de acest tip, dacă se situează sub 85%. Evaluarea ghidată US poate conduce la creșterea ratei de validare la peste 90%, rezultat obținut (94%) în studiul efectuat de Colecchia et al. (2018). În studiul de față am obținut măsurători valide în 88,8% din cazuri pentru metoda elastometrică 2D-SWE.GE, rezultate care sunt în concordanță cu datele din literatură și onorante pentru condiția inaugurală a investigației în institut.

În acest context, rezultatele studiului nostru sunt în concordanță cu datele din literatură, privind posibilitățile de utilizare a valorilor SS în evaluarea hipertensiunii portale și a prezenței varicelor esofagiene. Rezultatele obținute în studiul nostru sunt similare celor raportate de studii recente efectuate prin elastometrie 2D-SWE și elastometrie pSWE, ale căror rezultate recomandă încorporarea măsurării SS în algoritmi non-invazivi prin utilizarea unui software validat și a unor scale optimizate de măsurare pentru a crește acuratețea de diagnostic a hipertensiunii portale la pacienții diagnosticați cu ciroză hepatică compensată (Berzigotti et al., 2017, Roccarina et al., 2018, Paternostro et al., 2019).

Concluzii

1. pacienții cu varice esofagiene cu risc crescut de sângerare au valori medii ale venei porte și ale diametrului bipolar splenic semnificativ mai mari decât cei fără risc de sângerare; dintre parametrii clinico-biologici evaluați, trombocitele și Clasa Child sunt predictori ai riscului crescut de sângerare variceală;
2. rigiditatea hepatică și cea splenică corelate și în studiul nostru cu experiențe hemoragice pot fi utilizate ca predictori pentru riscul de sângerare variceală; pentru determinarea riscului de sângerare variceală, valoarea cut-off calculată a SS măsurate prin elastometrie 2D-SWE.GE este de 17,95 kPa; această valoare calculată este inferioară celei raportate în literatură pentru elastometria tranzitorie (46 kPa);

Bibliografie selectivă

1. Alkhoury N, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet? *Metabolism* 2016; 65(8): 1087-1095.
2. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* 2017; 67: 399-411.
3. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V et al. A stepwise algorithm using at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1158-1165.
4. Bureau C, Metivier S, Peron JM et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(12): 1261-1268.
5. Cassinoto C, Charrie A, Mouries A et al. Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 695-701.

6. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019; 156(5): 1264-1281.
7. Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J Hepatol* 2018; 69(2): 308-317.
8. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752.
9. Dietrich C, Bamber J, Berzigotti A et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long Version). *Eur J Ultrasound* 2017; 38: 16-47.
10. Elklief L, Rautou PE, Ronot M et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015; 275(2): 589-598.
11. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis and management: 2016 practice guidance by American Association for the study of the liver diseases. *Hepatology* 2016; 65(1): 310-335.
12. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018; 67(1): 260-272.
13. Kim DW, Suh CH, Kim KW et al. Technical Performance of Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Measuring Liver Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol* 2019; 20(6): 880-893.
14. Petta S, Sebastiani G, Bungianesi E et al. Noninvasive prediction of esophageal varices by stiffness and platelet in nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(4): 878-885
15. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L et al. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med* 2016; 37(1): 1-5.
16. Poynard T, Munteanu M, Luckina E et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol* 2013; 58: 928-935.
17. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(45): 16820.
18. Sporea I, Bota S, Săftoiu A, Șirli R et al. Romanian National Guidelines and Practical Recommendations on Liver Elastography. *Med Ultrason* 2014; 16(2): 123-138.
19. Sporea I, Popescu A, Dumitrascu D et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Status Qou. *J Gastroenterol Liver Dis* 2018; 27(4): 439-448.
20. Wong VW, Vergniol J, Wong GL et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454-462.
21. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019; 70: 531-544.
22. Zuberbuhler F, Boursier J. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in NAFLD: Tips tricks. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019; 43(6): 658-662.