

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VII – MEDICINĂ INTERNĂ II

RALUCA LASCĂU



TEZĂ DE DOCTORAT

EVALUAREA FIBROZEI ȘI STEATOZEI HEPATICE PRIN
ELASTOGRAFIE ȘI ECOGRAFIE CU SUBSTANȚĂ DE
CONTRAST

– REZUMAT –

Coordonator științific
PROF. UNIV. DR. IOAN SPOREA

Timișoara
2024

PARTEA GENERALĂ

Boala cronică hepatică este o afecțiune persistentă și progresivă a ficatului, caracterizată prin leziuni hepatice care persistă pe o perioadă lungă de timp. Etiologiile care stau la baza bolii hepatice cronice includ boala hepatică cronică asociată hepatitelor virale – hepatita B (VHB), hepatita C (VHC), steatohepatita alcoolică și steatohepatita nonalcoolică, precum și bolile autoimune și genetice.

Este foarte important să putem identifica și cuantifica steatoza și gradul de fibroză pentru a prevenii posibilele complicații și pentru a putea ține sub control procesul. Acest lucru este posibil fie prin punctie biopsie hepatică, teste serologice – prin scorurile de predicție și de diagnostic dezvoltate de-a lungul anilor sau prin tehnici de elastografie, mult mai folosite în ultimii ani.

Chiar dacă biopsia hepatică este considerată standardul de aur în evaluarea fibrozei și steatozei hepatice, metodele non-invazive prin elastografie au câștigat foarte mult teren. Nici biopsia hepatică nu se poate spune că este o tehnică perfectă prin pizma variabilității inter-observator, fără măcar să amintim de invazivitatea și complicațiile tehnicii.

Prin urmare această lucrare de cercetare studiază două aspecte strâns legate între ele, necesitatea de implementare a unei noi tehnici de diagnostic a fibrozei hepatice, prin evaluarea fibrozei hepatice cu ajutorul ecografiei cu substanță de contrast (CEUS) și demonstrarea aplicabilității elastografiei în domeniul hepatologiei și anume:

1. Screening-ul populațiilor de risc – în cazul de față populația de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2;
2. Diagnosticarea fibrozei și steatozei hepatice și
3. Monitorizarea bolii hepatice – aici intrând monitorizarea sub tratament și follow-up post tratament din punct de vedere al rigidității hepatice.

PARTEA SPECIALĂ

1. OBIECTIVE GENERALE

- a. Evaluarea incidenței steatozei și fibrozei și a factorilor asociați cu aceste afecțiuni la o cohortă mare de pacienți cu diabet zaharat tip 2, utilizând elastografia impulsională (VCTE) și parametrul de atenuare controlată (CAP).
- b. Stabilirea fezabilității și performanței unei noi tehnici 2D-SWE (Aplio i800 de la Canon Medical Sistem) pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei și steatozei hepatice, folosind elastografia impulsională (VCTE) cu parametrul de atenuare controlată (CAP) ca metodă de referință.
- c. Evaluarea în dinamică a rigidității hepatice prin VCTE la pacienții cu ciroză hepatică VHC, înainte și imediat după terminarea tratamentului fără interferon.
- d. Determinarea performanței ecografiei cu substanță de contrast și imagistica parametrică a timpului de sosire (CEUS-PAT) în diagnosticul fibrozei hepatice la pacienții cu ciroză hepatică.

Considerând obiectivele generale, precum și aplicațiile clinice ale tehnicilor de elastografie, partea specială a fost împărțită în 4 capitole. În primul capitol am inclus un studiu de screening populațional – populația de pacienți cu diabet zaharat tip 2, studiind pe un eșantion de 776 subiecți frecvența de apariție a steatozei și fibrozei hepatice. Acest studiu atrage atenția asupra importanței screeningului fibrozei și steatozei în această populație prin rezultate, demonstrând că 60,3% dintre subiecți au avut steatoză severă, iar 19,4% au avut fibroză avansată. În al doilea capitol, cel cu diagnosticarea fibrozei și steatozei hepatice am

inclus un studiu prospectiv, efectuat pe o cohortă de 112 subiecți – o parte cu hepatopatii cronice și o parte subiecți sănătoși, ce au fost folosiți ca și subiecți control. Am evaluat utilitatea în diagnosticul fibrozei și steatozei hepatice a unei noi tehnici de elastografie 2D-SWE implementată pe același sistem de ultrasonografie, folosind elastografia impulsională (VCTE) cu CAP ca metodă de referință, demonstrând astfel o corelație puternică între metode și o performanță foarte bună în diagnostic. În capitolul 3 am evaluat utilitatea elastografiei în monitorizarea bolii, de la diagnostic la rezultatele post tratament la o cohortă de 225 subiecți diagnosticați cu virusul hepatic C (VHC). Rezultatele au fost în concordanță cu literatura, gradul de fibroză hepatică scăzând la un procent important de subiecți. Ultimul capitol s-a axat pe ecografia cu substanță de contrast (CEUS) prin modulul PAT (timpul în care ajunge substanța de contrast în ficat, raportat la rinichi, calculat în urma unei mape coloristice) și utilitatea introducerii ei în practica clinică. Am demonstrat că CEUS-PAT poate identifica și totodată exclude diagnosticul de ciroză hepatică, ajutând în algoritmul de diagnostic al leziunilor focale hepatice.

2. MATERIAL ȘI METODE

Un total de 1177 subiecți au fost înrolați în studii. Toți subiecții si-au dat acordul scris pentru înrolarea în studiu, pentru a fi evaluați ultrasonografic, prin elastografie, biologic și clinic. Fiecare studiu a avut bine definite criteriile de includere și de excludere.

Evaluare clinică și biologică

Datele antropometrice, demografice, clinice și biologice au fost colectate în aceeași zi cu măsurătorile elastografice. Datele biologice includeau informații despre hemoglobină, hematocrit, leucocite, trombocite, colesterol, trigliceride, aspartat aminotransferază (AST), alanină aminotransferază (ALT), glutamil aminotransferază (GGT), fosfatază alcalină (FA), albumină, sodiu, potasiu, creatinină, uree, raport internațional normalizat (INR) și proteina C-reactivă (CRP).

Măsurători ale elastografiei impulsionale (VCTE) și parametrul de atenuare controlată (CAP)

VCTE a fost realizat folosind un aparat FibroScan® (EchoSens, Paris, Franța), în lobul hepatic drept sub condiții de fasting ale pacientului mai mari de 4-6 ore și în poziție culcată, cu brațul drept în abducție maximă, prin abordare intercostală. La fiecare pacient, am urmărit 10 măsurători RH valide, folosind sonda M (sondă standard – frecvența traductorului 3,5 MHz) sau sonda XL (frecvența traductorului 2,5 MHz). Sondele M și XL au fost utilizate conform recomandării EFSUMB privind selecția sondelor M și XL. Valoarea mediană a 10 măsurători LS valide a fost calculată și rezultatele au fost exprimate în kilopascali (kPa). Măsurătorile de încredere au fost definite ca valoarea mediană a 10 măsurători LS valide, cu un interval interval intercuartile/raport median (IQR/M) <30%.

Elastografia de tip 2D-SWE și imagistica de atenuare (ATI)

Evaluarea RH prin 2D-SWE a fost efectuată utilizând sonda Multi-Frequency Slim Face Convex PVI-475BX (i8CX1) 4. Toate măsurătorile au fost efectuate în condiții de repaus alimentar timp de cel puțin 4 ore, cu pacientul în decubit dorsal, brațul drept în abducție maximă, prin abord intercostal, în lobul drept al ficatului.

Pacienților li s-a cerut să-și țină respirația pentru câteva secunde, fără inspirație profundă înainte de a-și ține respirația. Măsurătorile RH fiabile au fost definite ca valoarea mediană a 5 măsurători efectuate într-o zonă omogenă a parenchimului hepatic, cu un IQR/M <30%.

Pentru imagistica de atenuare (ATI) am urmat protocolul de achiziție propus de producător: pacient în decubit dorsal, aceeași fereastră intercostală, sonda perpendiculară pe suprafața ficatului.

Evaluarea prin CEUS-PAT

Evaluările ultrasonografice au fost efectuate folosind sistemul LOGIQ E9 (GE Healthcare, Chalfont St. Giles-UK) și sonda C1-6. Fiecare subiect a fost supus unei evaluări cu ajutorul ecografiei cu substanță de contrast (CEUS), utilizând un agent de contrast numit SonoVue (Bracco SpA, Milano, Italia), folosind jumătate de doză. Informațiile obținute în primele 30 s de la scanarea hepatică au fost stocate ca date brute pe un hard disk. Examinarea a fost efectuată cu pacienții în poziția laterală stângă, cu mâna dreaptă ridicată deasupra capului. Pentru analiză, au fost folosite imaginile care prezintă parenchimul hepatic și rinichiul drept pe același ecran. Software-ul a furnizat valorile de imagistică parametrică a timpului de sosire (AtPI) ale agentului de contrast, metoda denumită CEUS-PAT. Ulterior a fost calculat raportul între valorile AtPI pentru rinichi și ficat. A fost calculat un raport al timpului de sosire parametric, ca raport între timpul de sosire al contrastului în rinichi și timpul de sosire al contrastului în ficat.

Analiza Statistică

Testele statistice au fost efectuate folosind software-ul R, V.2.5.1 (R Development Core Team, Vienna, Austria), MedCalc (v. 19.3.1, Ostend, Belgia) și IBM SPSS Statistics v. 20.0.0 (New York, NY, USA).

S-a utilizat testul Kolmogorov-Smirnov pentru testarea distribuției variabilelor numerice. Variabilele calitative au fost prezentate ca numere și procente. Testele parametrice (testul t, ANOVA) au fost utilizate pentru evaluarea diferențelor între variabilele numerice cu distribuție normală; și teste nonparametrice (Mann-Whitney sau teste Kruskal-Wallis) pentru variabilele cu distribuție non-normală. Testul Chi-pătrat (χ^2) a fost utilizat pentru compararea proporțiilor exprimate ca procente. Coeficientul de corelație Pearson (r) a fost utilizat pentru a evalua asociația între două variabile. A fost aplicat un model liniar generalizat (GLM) pentru a analiza semnificația factorilor clinici și paraclinici asociați cu rezultatele CEUS-PAT; s-a efectuat, de asemenea, o analiză univariată și multivariată ulterioară.

Analiza caracteristicilor de funcționare ale receptorului (ROC) a fost utilizată pentru a evalua performanța metodei. Statistica J a lui Youden a fost utilizată în continuare pentru a determina valoarea optimă de *cut-off* ca test de diagnostic pentru ciroză hepatică. În toate analizele statistice, nivelul de încredere a fost de 95%, cu un nivel de semnificație corespunzător de 5%.

3. REZULTATE

3.1. Screeningul fibrozei și steatozei hepatice într-o cohortă mare de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 utilizând VCTE și CAP

Un total de 776 de pacienți au fost examinați folosind VCTE și CAP în timpul perioadei de studiu. 242 dintre ei au fost excluși, cohorta de studiu incluzând 534 de pacienți cu DZ2. În ceea ce privește severitatea fibrozei, conform măsurătorilor VCTE, 72,6% (388 pacienți) nu au avut fibroză ușoară – F0 și F1, 7,8% (42) au avut F2, 11,4% (61) F3 și 8,2% (43 pacienți) F4. Pacienții cu fibroză cel puțin avansată au fost întâlniți mai frecvent la pacienții obezi decât la pacienții supraponderali și cu greutate normală, 23,3% vs. 14,1% vs. 12%, $p < 0,001$. Absența steatozei a fost puternic corelată cu greutatea normală ($r = 0,90$, $p = 0,01$);

Steatoza ușoară a fost corelată cu excesul de greutate ($r = 0,69$, $p < 0,0001$), iar steatoza severă a fost puternic corelată cu obezitatea ($r = 0,91$, $p < 0,0001$). Valorile CAP au crescut semnificativ odată cu starea de greutate. Pentru întreaga cohortă am constatat că sexul feminin ($p = 0,02$), IMC ($p = 0,03$), circumferința taliei ($p < 0,0001$), niveluri crescute de AST ($p = 0,03$), colesterol total ($p = 0,01$), trigliceride ($p < 0,0001$), glicemia ($p = 0,0009$) și MRH ridicat ($p = 0,0006$) au fost asociate cu steatoză severă. MRH au crescut odată cu creșterea IMC și a circumferinței taliei. Pentru întreaga cohortă, am constatat că IMC ($p < 0,0001$), circumferința taliei ($p = 0,0002$), un nivel crescut de AST ($p < 0,0001$), steatoză severă ($0,0007$) HbA1c ($p = 0,04$) și valori mai mari ale CAP ($p = 0,002$) au fost factorii asociați cu fibroza avansată (F3 și F4). În analiza multivariată, doar AST a fost asociat în mod independent cu fibroza avansată.

3.2. Cuantificarea steatozei și fibrozei hepatice utilizând un nou sistem implementat într-un aparat cu ultrasunete

S-a constatat o corelație pozitivă foarte puternică între valorile RH obținute prin VCTE și 2D-SWE: $r=0,88$, $p<0,0001$ și între coeficienții de evaluare steatoză (CAP vs. ATI), $r=0,81$, $p<0,0001$.

În ceea ce privește steatoza, cele mai bune valori de cut-off ale ATI au fost: pentru $S \geq 1$ - $0,79$ dB/cm/mHz (AUROC $0,88$; Se= $71,7\%$; Sp= $95,4\%$, VPP= $97,1$, VPN= $61,8\%$), pentru $S3$ - $0,86$ dB/cm/mHz (AUROC $0,94$; Se= $91,6\%$; Sp= $87,5\%$, NPV= $90,3$, PPV= $89,2$) Pentru fibroză, cele mai bune valori de cut-off au fost: $F \geq 2$, $7,9$ kPa, Se= $69,2\%$, Sp= $95,2\%$, VPN= $83,3\%$, VPP= $90,0\%$, AUROC= $0,89$, $p<0,0001$.

3.3. Dinamica valorilor rigidității hepatice prin elastografie impulsională la pacienții cu ciroză hepatică VHC supuși unui tratament fără interferon

Din 225 de subiecți, măsurători fiabile prin VCTE au fost obținute la $93,7\%$, astfel încât analiza finală a inclus 211 pacienți (116 femei și 95 de bărbați), cu o vârstă medie de $59,2 \pm 8,7$ ani, IMC $27,4 \pm 4,3$ kg/m².

La EOT, valorile medii ale RH ale grupului de studiu au scăzut semnificativ în comparație cu valoarea inițială: $23,5 \pm 13,3$ kPa (IC 95%: $21,2 - 23,9$) față de $26,4 \pm 11,7$ kPa (IC 95%: $24,9 - 27,5$), $p=0,01$.

Aproape 60% dintre pacienți ($59,2\% - 125/211$) au prezentat o scădere de peste 10% a valorilor LS; în $24,1\%$ ($51/211$) valorile RH au rămas stabile, în timp ce în $16,4\%$ ($35/211$) din cazuri, valorile RH au crescut.

Evaluând alți factori care pot fi de asemenea asociați cu o scădere a valorilor RH, atât în analiza univariată cât și în cea multivariată, ALT a fost corelată semnificativ cu scăderea RH ($p=0,001$). Factori precum IMC, vârsta sau nivelul AST nu au fost corelate cu scăderea RH ($p=0,6$, $p=0,76$, $p=0,53$, respectiv). Trei sferturi dintre pacienți ($75,2\% - 128/170$) au prezentat o scădere cu mai mult de 10% a valorilor RH la 12 săptămâni după EOT comparativ cu baza; în 13% ($22/170$) din cazuri, valorile RH au rămas stabile, în timp ce în $11,8\%$ ($20/170$) cazuri au crescut.

3.4. Ecografia cu substanță de contrast (CEUS) și imagistică parametrică a timpului de sosire (PAT) un instrument de diagnostic non-invaziv pentru ciroza hepatică

Studiul a inclus 64 de subiecți, 37 de pacienți cu ciroză hepatică și 27 de voluntari sănătoși, cu vârstă medie de $58,98 \pm 8,90$, care erau predominant de sex masculin ($56,3\%$). În grupul de ciroză hepatică, majoritatea au fost ciroza alcoolică (ALD) ($35,1\%$), urmată de MASLD ($27,1\%$), VHC ($21,6\%$), și VHB ($16,2\%$).

S-au constatat diferențe semnificative între grupul de voluntari sănătoși și grupul cu ciroză hepatică prin comparație, grupul cu ciroză hepatică având valori mai mici ale albuminei ($p < 0.0001$) și hemoglobinei ($p = 0.02$), valori mai mari ale CRP (0.0007), ALT ($p = 0,02$) și AST ($p = 0,03$).

Pe baza indicelui Youden, valoarea optimă prag pentru detectarea cirozei hepatice a fost un raport al AtPI între rinichi și ficat de peste 0,7, cu o AUROC de 0,98, $p < 0,001$, Se = 89,19%, Sp = 100%, PPV = 100% și NPV = 87,1%.

Corelația dintre CEUS-PAT și VCTE a fost puternică și foarte semnificativă, cu un coeficient Spearman $r = 0.81$ ($p < 0.0001$).

Metoda *bootstrap* a fost aplicată pentru a determina intervalul de încredere al diferențelor din CEUS-PAT între cazuri și control. De asemenea, a fost reestimat intervalul de încredere pentru curba ROC a CEUS-PAT.

4. DISCUȚII

Problema MASLD în populația generală și, de asemenea, în anumite categorii, precum pacienții cu diabet zaharat tip 2 (DZ2) sau sindrom metabolic, a devenit subiect de cercetări ample în ultimele decenii. Mai multe lucrări și meta-analiză au subliniat importanța MASLD la pacienții cu DZ2, dar comunitatea medicală nu este încă pregătită să înceapă screeningul pentru MASLD și MASH la toți pacienții diabetici. Această lucrare dorește să evidențieze, pentru tot personalul medical implicat în acest domeniu (diabetologi, specialiști în medicină internă și hepatologi), că această afecțiune patologică este destul de frecventă în practica zilnică. Se pare că există o asocieră între o cantitate mare de grăsime corporală în DZ2 și incidența MASLD. Prin urmare, ar trebui să insistăm asupra schimbărilor stilului de viață prin alimentație și activitate fizică la această categorie de pacienți. Datele publicate arată că prevalența MASLD variază între 42,6 și 69% la pacienții cu DZ2, în timp ce un studiu anterior din zona noastră a arătat o prevalență a MASLD la pacienții cu DZ2 de până la 87,1%. Prognosticul acestor pacienți este diferit dacă prezintă doar steatoză simplă — ficat gras nealcoolice — sau dacă au dezvoltat deja MASH, MASH precoce (fără sau ușoară fibroză), MASH fibrotică (fibroză semnificativă/avansată) sau ciroza MASH.

Severitatea fibrozei hepatice este principalul factor de prognostic la pacienții cu MASLD. Când am evaluat severitatea fibrozei prin VCTE în grupul nostru de pacienți, pe baza limitelor propuse de Eddowes și colaboratorii, am constatat că 19,4% dintre acești pacienți au avut un risc ridicat de a dezvolta fibroză severă (11,3% au avut F3 și 8,1% F4), având astfel boală hepatică compensată cronică avansată (cACLD) și fiind expuși riscului de hipertensiune portală, decompensarea bolii hepatice sau dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Deoarece aproape 20% dintre pacienții diabetici sunt expuși riscului de apariție a cACLD, pare rezonabil să se efectueze screening-ul tuturor pacienților diabetici prin elastografie hepatică.

Tehnicile non-invazive sunt foarte atractive pentru evaluarea dinamică a fibrozei hepatice în timp, deoarece sunt repetitive, traumatică, ieftine și bine acceptate de către pacienți. Însă putem noi evalua doar fibroza, sau și alte schimbări precum inflamația și eventual și steatoza prin VCTE? Pentru a răspunde parțial la această întrebare, am proiectat acest studiu, în care, după 12 săptămâni de tratament, am evaluat RH la pacienții cu VHC cu răspuns viral. Deoarece perioada de urmărire a fost scurtă, doar 12 săptămâni după tratament, cel mai probabil a fost responsabilă îmbunătățirea inflamației, nu regresia fibrozei pentru scăderea RH. Prin urmare, monitorizarea elastografică a pacienților cu ciroză care au obținut SVR ar

trebuie să înceapă de la valorile măsurate la EOT sau la 12 săptămâni după EOT (când se evaluează SVR), astfel încât să putem afla cât de mult a scăzut fibroza în această boală hepatică avansată. Au fost publicate mai multe studii privind valorile RH evaluate prin VCTE în timpul și după tratament, atât în cazul infecției cronice cu VHC, cât și cu VHB. Într-un studiu care a evaluat valorile RH prin VCTE înainte și după tratamentul bazat pe interferon într-o cohortă de 76 de pacienți cu VHC, s-a constatat că la cei 55 de pacienți cu SVR, valorile RH la EOT au scăzut semnificativ în comparație cu valoarea inițială ($6,8 \pm 4,9$ kPa față de $9,5 \pm 6,9$ kPa, $p=0,04$). Scăderea valorilor RH a fost menținută în subgrupul de pacienți care au fost urmăriți 3 ani mai târziu. Durata scurtă a IFT în ciroza VHC compensată (12 săptămâni) face improbabilă scăderea fibrozei; cel mai probabil, scăderea valorilor RH comparativ cu valoarea de bază a fost rezultatul atenuării inflamației. Considerăm că EOT reprezintă un moment adecvat pentru a începe monitorizarea fibrozei prin VCTE, la fiecare 6 luni. Pe de altă parte, toți pacienții cu ciroză trebuie monitorizați prin ecografie la fiecare 6 luni, pentru depistarea HCC, reținând în minte că acest risc este încă prezent, în ciuda eradicării virale.

De-a lungul timpului, diferite grupuri de studiu au investigat cum poate fi aplicat CEUS în diagnosticarea fibrozei hepatice. Aceasta începe cu determinarea raportului de roșu, realizat prin intermediul unui software extern. Ulterior, a fost dezvoltat prin analizarea componentelor CEUS prin curba timp-intensitate (TIC) și timpul de sosire în vena hepatică, artera și vena portală. Studii anterioare au arătat că CEUS poate diagnostica ciroza hepatică studiind timpul de sosire al agentului de contrast în vena hepatică, artera hepatică, vena portală și parenchimul hepatic în timp ce măsoară respectivele raporturi de culoare roșie. Dacă un pacient are fibroză avansată, circulația lui va fi perturbată, de aceea timpul de sosire al agentului de contrast este scurtat. O altă explicație ar putea fi că agentul de contrast rămâne în spațiul sinusoid. Un grup de studiu a realizat un studiu cu 23 de pacienți cu MASLD, comparând utilizarea biopsiei pentru a evalua fibroza hepatică. Ei au calculat diferențele în timpul de sosire între vena hepatică, artera hepatică și parenchimul hepatic, iar rezultatele lor sunt similare cu ale noastre, constatând că CEUS poate fi utilizat pentru a exclude cazurile severe de fibroză. Recent, Yoshimine și colaboratorii au realizat un studiu pe 48 de pacienți cu colangită biliară bazat pe performanța CEUS cu AtPI în diagnosticarea fibrozei hepatice. Ei au calculat timpul de sosire prin raportul de roșu cu software extern. Valorile AUROC ale CEUS cu AtPi în diagnosticarea F2 și F3 au fost de 0,77 și 0,92, similare cu AUC-ul nostru provenit din CEUS-PAT de 0,98, cu o bună performanță pentru diagnosticarea fibrozei hepatice. Descoperirile studiului nostru sugerează că CEUS-PAT este o metodă extrem de precisă pentru diagnosticarea cirozei hepatice de diferite etiologii, folosind valoarea prag de peste 0,7, cu o valoare AUROC de 0,98 și cu sensibilitate, specificitate, PPV și NPV foarte mari. Pe de altă parte, diferite metode de elastografie hepatică au dovedit, de asemenea, că au bune performanțe în precizarea cirozei hepatice. Cu toate acestea, în general, performanțele lor sunt mai mici decât CEUS-PAT. CEUS-PAT a avut valori mai mari în grupul cu ciroză hepatică comparativ cu grupul de voluntari sănătoși, similar cu valorile VCTE. Cu toate acestea, în CEUS-PAT, a existat un nivel mic de suprapunere între grupuri, dar fără nicio relevanță clinică. Deși CEUS a fost demonstrată de-a lungul anilor ca fiind un bun instrument de diagnostic pentru evaluarea fibrozei hepatice, noutatea studiului nostru este că am demonstrat că CEUS-PAT este o metodă mult mai rapidă cu o performanță mai bună în diagnosticarea cirozei hepatice. Faptul că putem măsura timpul de sosire cu același ecograf este un avantaj, economisind timp pentru medici. Chiar dacă metoda are un cost mai mare decât metodele obișnuite de elastografice, tot economisește timp și bani pentru

subiecți, deoarece algoritmul de diagnostic al leziunilor focale hepatice induce costuri mult mai mici decât tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică.

5. CONCLUZII

- a. 60% dintre pacienții cu diabet zaharat și obezitate au fost descoperiți cu steatoză severă, dintre care la 19% s-a descoperit și fibroză avansată, rezultate ce susțin necesitatea implementării unui program de screening individualizat pe pacient, în funcție de IMC.
- b. În analiza univariată din studiul nostru, sexul feminin, IMC, circumferința taliei, nivelul crescut de AST, colesterolul total, trigliceridele și valorile crescute ale glicemiei au fost asociate cu steatoză severă.
- c. IMC-ul crescut, circumferința taliei și steatoza severă s-au asociat cu apariția fibrozei avansate.
- d. Elastografia 2D-SWE de pe sistemul *Aplio i800* este o metodă de încredere pentru evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice având o fezabilitate excelentă (99.1%) și o corelație foarte puternică cu VCTE ($r=0,88$).
- e. Valorile de prag pentru 2D-SWE pentru prezicerea $F\geq 2$ și $F=4$ sunt 7,9 kPa și, respectiv, 11,7 kPa.
- f. ATI s-a dovedit a fi o metodă foarte bună de cuantificare a steatozei, corelația cu CAP fiind puternică ($r= 0,81$).
- g. Pentru diagnosticarea diferitelor grade de steatoză cu ajutorul ATI am stabilit următoarele valori de prag: (a) pentru S1, 0,79 dB/cm/mHz; (b) pentru S3, 0,86 dB/cm/mHz.
- h. Post-tratament antiviral, aproximativ 60% dintre subiecți au avut o scădere a RH cu 10%, fapt posibil explicat de scăderea procesului inflamator.
- i. CEUS-PAT poate fi considerată o nouă metodă non-invazivă de diagnostic a cirozei hepatice, corelația cu VCTE fiind $r = 0,81$.
- j. Performanța CEUS-PAT pentru diagnosticul de ciroză hepatică s-a dovedit foarte bună, AUROC = 0,98 și PPV = 100%, la o valoare de *cut-off* de 0,7, lucru ce o face aptă să fie pusă în aplicare.
- k. Prin metoda de *Bootstrapping*, am reeșantionat măsurătorile CEUS-PAT, rezultatele fiind similare cu cele din analiza convențională, ceea ce întărește concluziile privind acuratețea metodei CEUS-PAT.