

## REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

---

# Aspecte clinice, paraclinice și terapeutice ale nutriției în ciroza hepatică

---

**Doctorand CRISTINA COSMINA NICULESCU**

---

**Conducător de doctorat PROF. DR. OLIVIU PASCU**

---

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	11
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	15
<b>1. Ciroza hepatică</b>	15
1.1 Definiție	15
1.2 Epidemiologie	15
1.3 Etiologie	15
1.4 Semne și simptome	15
1.5 Fiziopatologie	15
1.6 Diagnostic	16
1.7 Tratament și reversibilitate în ciroza hepatică	17
1.8 Nutriția în ciroza hepatică	18
<b>2. Indici hemodinamici în hipertensiunea portală</b>	21
2.1 Definiție	21
2.2 Epidemiologie	21
2.3 Anatomia sistemului venos port	21
2.4 Hemodimanica portală	21
2.5 Tabloul clinic	25
2.6 Explorări paraclinice	22
2.6.1 Identificarea varicelor esogastrice	22
2.6.2 Măsurarea presiunilor în sistemul venos port	22
2.6.3 Determinarea fluxului sangvin portal	23
2.6.4 Vizualizarea sistemului venos port	23
2.7 Complicațiile hipertensiunii portale	26
<b>3. Encefalopatia hepatică</b>	27
3.1 Definiția	27
3.2 Epidemiologie și istorie naturală	27
3.3 Fiziopatologie	27
3.4 Subtipuri clinice	28
3.5 Diagnostic	28
3.6 Encefalopatia hepatică subclinică	29
3.7 Stadializare	30
3.8 Tratament	30
3.8.1 Asigurarea suportului medical	30
3.8.2 Identificarea și combaterea factorilor precipitanți	31
3.8.3 Suportul nutrițional	31
3.8.4 Reducerea încărcăturii amoniacale din sursă enterală	331
3.8.5 Medicație neurotransmițătoare	32
3.8.6 Circulația splanhnică	32
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	33
<b>1. Obiective</b>	35

<b>2. Metodologie generală</b>	35
<b>3. Studiul 1 - Influența statusului nutrițional asupra evoluției și prognosticului pacienților cu ciroză hepatică</b>	37
3.1. Introducere	37
3.2. Obiective	37
3.3. Material și metodă	38
3.4. Rezultate	38
3.5. Discuții	72
3.6. Concluzii	77
<b>4. Studiul 2 - Importanța indicilor hemodinamici în hipertensiunea portală din ciroza hepatică</b>	79
4.1. Introducere	79
4.2. Obiective	79
4.3. Material și metodă	79
4.4. Rezultate	80
4.5. Discuții	85
4.6. Concluzii	97
<b>5. Studiul 3- Evaluarea encefalopatiei hepatice subclinice cu ajutorul frecvenței critice intermitente. Aspecte evolutive sub tratament</b>	89
5.1. Introducere	89
5.2. Obiective	90
5.3. Material și metodă	90
5.4. Rezultate	92
5.5. Discuții	100
5.6. Concluzii	103
<b>6. Concluzii generale</b>	105
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	107
<b>Referințe</b>	109

**Cuvinte cheie:** ciroza hepatică(CH), hipertensiunea portală(HTP), hemoragia digestivă superioară variceală(HDSV), vena portă(VP), vena splenică(VS), circumferința brahială(CB), pliul cutanat tricripital(PCT), indicele de masă corporală(IMC), peritonita bacteriană spontană(PBS) diabet zaharat(DZ), encefalopatie hepatică clinic manifestă(EH), encefalopatia hepatică subclinică(EHS), frecvența critică intermitentă(CFF), sensibilitate(Se), specificitate(Sp).

## INTRODUCERE

Ciroza hepatică este rezultatul evoluției bolilor hepatice cronice, caracterizată prin fibroză, țesut cicatricial și noduli de regenerare, iar consecințele sunt scăderea masei celulare hepatice și alterări ale circulației sangvine intra și extrahepatice.

Tulburarea echilibrului metabolic al organismului, prin creșterea consumului și/sau reducerea aportului, determină în timp deficite nutriționale de diverse grade, inclusiv malnutriție. Pacienții cu ciroză hepatică pot dezvolta malnutriție protein-calorică, factor de prognostic nefavorabil în evoluția bolii. Pentru evaluarea stării de nutriție se pot utiliza: circumferința brahială(CB) și pliul

cutanat tricripital(PCT), indicele de masă corporală(IMC). Măsurarea PCT și a CB necesită investiții financiare minime și timp puțin. Au aceeași valoare diagnostică ca IMC și scăderea poderală recentă involuntară >10%, fără dezavantajele IMC.

Malnutriția influențează negativ evoluția pacienților cu ciroză hepatică intervenind în apariția sau potențarea altor complicații ca: encefalopatia hepatică, ascita, peritonita bacteriană spontană(PBS), hemoragia digestivă superioară variceală(HDSV). De asemenea se poate asocia cu alte dezechilibre metabolice: diabet zaharat(DZ). Unii parametri paraclinici(ecografici) și biologici pot fi influențați de dezechilibrele nutriționale și necesită o atenție sporită. Unii autori consideră malnutriția ca fiind factor de risc independent pentru mortalitate la pacienții cu ciroză hepatică.

Unele complicații au metodologia de diagnostic insuficientă. Astfel encefalopatia hepatică poate fi diagnosticată ușor odată ce ea este clinic manifestă(EH). Dar există modificări cognitive minore care nu determină semne clinice și deci nu le putem diagnostica prin metode convenționale(clasificarea West Haven). Se impune utilizarea unei noi metode diagnostice ca frecvența critică intermitentă(CFF), care să poată diagnostica encefalopatia hepatică subclinică(EHS) evitând dezavantajele testelor psihometrice sau neurofiziologice. Astfel tratamentul ar fi indicat mai rapid, reducând astfel morbiditatea și mortalitatea pe termen lung.

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiile au fost aprobate de Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca și toți pacienții au semnat un consimțământ informat cu privire la utilizarea datelor personale în scop științific. Studiile au fost prospective și s-au desfășurat în perioada 2011-2016 în clinica Medicală III, Secția Gastroenterologie I, al IRGH "Octavian Fodor" Cluj Napoca. Au fost considerați eligibili pacienții cu ciroză hepatică indiferent de etiologie și status nutrițional.

Am avut trei loturi de studiu: primul lot în care am determinat prevalența malnutriției și influența acesteia asupra evoluției, complicațiilor și mortalității; al doilea lot care a evaluat modificările unor parametri ecografici la pacienții cu ciroză hepatică raportat la statusul nutrițional și impactul asupra complicațiilor; un al treilea lot a evaluat prevalența encefalopatiei hepatice subclinice cu ajutorul frecvenței critice intermitente și evoluția acesteia sub diverse metode terapeutice.

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului MedCalc Statistical Software versiunea 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016). Datele cantitative au fost analizate pentru normalitatea distribuției cu testul Kolmogorov-Smirnov. Diferențele unei variabile cantitative între grupuri au fost determinate cu testul t pentru variabile independente sau testul Mann-Whitney, în funcție de situație. Diferența de frecvență ale unei variabile între grupuri a fost testată cu testul hi-patrat sau Fisher, în funcție de situație. Curbele ROC au fost folosite pentru a determina valoarea prag predictivă pentru o anumită variabilă. Regresia logistică binară a fost utilizată pentru a determina valoarea predictivă independentă a unui parametru pentru mortalitate.

## Studiul I. Influența statusului nutrițional asupra evoluției și prognosticului pacienților cu ciroză hepatică.

**Scopul studiului.** S-a caracterizat influența statusului nutrițional al pacienților cu ciroză hepatică(CH) asupra evoluției, complicațiilor și mortalității pacienților cu ciroză hepatică.

**Material și Metodă.** Au fost determinate PCT și IMC pentru diagnosticul malnutriției și metodele au fost comparate. Parametrii clinici urmăriți au fost statusul nutrițional și encefalopatia hepatică.

Au fost urmăriți următorii parametri biologici: albumina, bilirubina totală, timpul de protrombină, aspartataminotransferaza (ASAT), alanilaminotransferaza (ALAT), fosfataza alcalină (FA), gammaglutamiltranspeptidaza (GGT). Parametri ecografici urmăriți au fost: diametrul venei porte(VP), diametrul venei splenice(VS), ascita, hepatocarcinomul. Gradul varicelor esofagiene a fost evaluat endoscopic.

Am evaluat influența malnutriției asupra parametrilor clinici, biologi, ecografici și endoscopici urmăriți și în final asupra mortalității la 5 ani.

**Rezultate.** PCT a fost superior IMC în diagnosticul malnutriției( $p<0,000$ ) Prevalența malnutriției a fost de 10%. Malnutriția s-a corelat cu clasa de severitate( $p<0,000$ ), etiologia virală C și etanolică( $p<0,042$ ). Encefalopatia hepatică a fost prezentă la 34,61% din malnutriți față de 6,15% la pacienții fără malnutriție( $p<0,000$ ), fără relație cu etiologia. Riscul de ruptură al varicelor esofagiene la pacienții malnutriți este superior celorlalți 71,42% vs 46,26% ( $p<0,384$ ). Ascita și peritonita bacteriană spontană au fost mai frecvente la pacienții malnutriți( $p<0,000$  respectiv  $p<0,003$ ). Valoare medie a albuminei la pacienții malnutriți a fost de 2,8 g/dl, inferioară celorlalți pacienți( $p<0,001$ ). Valoarea medie a bilirubinei a fost de 4,71 mg/dl la malnutriți vs 1,66 mg/dl( $p<0,002$ ). Dintre parametri ecografici singurul care a atins semnificație statistică a fost diametrul venei splenice la malnutriți 9,87 mm vs 8,93( $p<0,02$ ). DZ a fost prezent la 23,8% din pacienții malnutriți ( $p<0,540$ ) și s-a corelat cu etiologia etanolică( $p<0,015$ ), PBS ușor sub limita semnificației statistice datorită numărului mic de pacienți cu PBS( $p<0,095$ ).

Am evaluat mortalitatea la 5 ani a lotului. Mortalitatea a fost influențată de Clasa Child ( $p < 0,000$ ), malnutriție ( $p < 0,001$ ), HDS ( $p < 0,016$ ), ascită ( $p < 0,000$ ), PBS ( $p < 0,041$ ), HCC ( $p < 0,018$ ), encefalopatia hepatică ( $p < 0,005$ ). Pentru parametrii studiați care au atins semnificație statistică am calculat valori cut-off și curbe AUROC. Astfel vârsta peste 59 de ani a avut AUROC de 0,659,  $p < 0,0001$ , Se- 67% și Sp-61,16%. Albumina a avut o valoare cut-off de  $\leq 3,8$  mg/dl, cu AUROC de 0,724,  $p < 0,0001$ , Se 72% și Sp 63,64%. Timpul de protrombină a avut o valoare cut-off de  $> 19,8$  sec, cu AUROC de 0,675,  $p < 0,0001$ , Se-57% și Sp-73,55%. Diametrul VS a avut o valoare cut-off de  $> 8,6$  mm, cu AUROC de 0,654,  $p < 0,0001$ , Se-68% și Sp-58,68%.

Am utilizat regresia logistică binară pentru a determina asocierile independente ale diverselor variabile cu mortalitatea. Astfel am obținut valori pozitive predictive pentru mortalitate pentru următorii factori de risc: vârsta, VS, malnutriția, HCC, HDS, albumină, timp de protrombină.

**Concluzii.** PCT este superior IMC în diagnosticul malnutriției la pacienții cu ciroză hepatică. Malnutriția este factor de risc independent pentru mortalitate, are o prevalență în lot de 10% și se corelează cu scorul Child, ascita, PBS, HCC, EH. Rata mortalității la 5 ani a fost de 49%. Factorii de risc independenți care au influențat rata mortalității sunt: vârsta peste 59 ani, malnutriția, albumina, VS, HCC, timpul de protrombină, hemoragia variceală.

## **Studiul II. Importanța indicilor hemodinamici în hipertensiunea portală din ciroza hepatică prin prisma statusului nutrițional.**

**Scopul studiului.** Evaluarea relației dintre diverșii indici hemodinamici ai circulației portale și etiologia, clasele de severitate ale cirozei, existența encefalopatiei hepatice clinic manifeste, toate prin prisma statusului nutrițional al pacienților cu ciroză hepatică.

**Material și metodă.** Au fost determinate PCT și IMC pentru diagnosticul malnutriției și metodele au fost comparate. Parametrii clinici urmăriți au fost statusul nutrițional și encefalopatia hepatică. Au fost măsurați următorii indici: diametrul și debitul VP, viteza medie în VP, diametru VP, indice de congestie portal, debitul în VS, indicele de congestie splenic. Măsurătorile au fost făcute cu fereastra Doppler deschisă la maxim fără să atingă pereții vasului, la un unghi de corecție sub 45 de grade. Indicii Doppler au fost măsurați automat după cel puțin două cicluri cardiace.

**Rezultate.** PCT a fost superior IMC în diagnosticul malnutriției. Prevalența malnutriției a fost de 30%. Diferența față de lotul anterior poate fi explicată prin omogenitatea distribuției pe clase de severitate în acest lot. Malnutriția s-a corelat cu etiologia etanolică ( $p < 0,005$ ), ascita ( $p < 0,005$ ), viteza medie în  $VP < 15$  cm/sec ( $p < 0,0003$ ). Diametrul  $VP \geq 15$  mm s-a corelat cu clasa de severitate mai mare, lipsa hepatomegaliei. Viteza medie în  $VP < 15$  cm/sec s-a corelat suplimentar cu clasele de severitate mai mari ( $p < 0,03$ ), ascita ( $p < 0,0001$ ), encefalopatia hepatică ( $p < 0,001$ ). Indicele de congestie portal  $\geq 40$  s-a corelat cu ascita ( $p < 0,01$ ) și encefalopatia hepatică ( $p < 0,01$ ). Indicele de congestie splenic nu s-a corelat cu niciunul dintre parametrii urmăriți.

**Concluzii.** Ecografia în modul B, Doppler color, pulsat, este utilă în evaluarea sistemului port din ciroza hepatică. Diametrul VP s-a corelat cu scorul Child, lipsa hepatomegaliei, malnutriția și prezența ascitei. Indicele de congestie portală mare s-a corelat cu ascita și encefalopatia, dar nu și indicele de congestie splenică. PCT este superioară IMC în diagnosticul malnutriției. Malnutriția se corelează cu etiologia etanolică, cu diminuarea vitezelor în vena portă și cu prezența ascitei.

## **Studiul III. Evaluarea encefalopatiei hepatice subclinice cu ajutorul frecvenței critice intermitente. Aspecte evolutive sub tratament.**

**Scopul studiului.** Principalul scop a fost evaluarea prevalenței encefalopatiei hepatice subclinice în lotul studiat, cu ajutorul frecvenței critice intermitente. Scopurile secundare au fost urmărirea evoluției pacienților sub tratament și influența encefalopatiei hepatice subclinice asupra capacității de conducere auto.

**Material și Metodă.** Testarea în vederea stabilirii existenței EHS a constat în utilizarea aparatului Hepatonorm Analyzer 2.0 (Flicker-Fusion Unit), produs de NevoLAB GmbH (Germania). Am declarat prezența EHS la o valoare cut-off  $< 39$  Hz conform studiilor internaționale. Studiul s-a efectuat pe 88 de pacienți cu ciroză hepatică, clasa Child A și B, fără antecedente sau semne clinice de encefalopatie hepatică. Studiul a fost efectuat pe 88 de pacienți care au fost împărțiți în cinci grupe: grupul fără EHS și fără tratament, grupul cu EHS tratat cu Rifaximină  $\alpha$ , grupul cu EHS tratat cu regim hipoproteic 0,5 g proteine animale/kgcorp/zi, grupul cu EHS tratat cu Lactuloză 30 ml/zi, grupul cu tratament antiviral antiproteazic/antipolimerazic. Grupurile au fost evaluate individual ca răspuns la tratament, iar primele patru au fost comparate între ele. De asemenea, anamnezic s-au obținut date în ceea ce privește deținerea permisului de conducere și existența incidentelor auto în ultimii 3 ani. Am ales această perioadă ca fiind media anilor de când pacienții luați în studiu cunoșteau diagnosticul de ciroză hepatică.

**Rezultate.** Etiologia etanolică a fost mai frecventă la bărbați decât la femei  $p < 0,01$ . Prevalența EHS în lot a fost de 50%. Din pacienții cu EHS 81% au avut incidente auto versus 50% la pacienții fără EHS. Pacienții din grupul tratat cu Rifaximină  $\alpha$  au avut o creștere a scorului CFF la 1 lună în medie cu 2,94 Hz, față de pacienții netratați ( $p < 0,000$ ). La o lună pacienții din grupul Rifaximină care și-au normalizat scorul au întrerupt tratamentul, iar restul au continuat. La 1 an pacienții care au întrerupt tratamentul au avut o curbă descrescătoare a valorilor CFF mult mai abruptă decât cei fără tratament inițial, pacienții care au continuat au avut o curbă ușor ascendentă a valorilor. Scăderea valorilor după întreruperea tratamentului a atins semnificație statistică la pacienții cu etiologie etanolică ( $p < 0,049$ ). Pacienții din grupul hipoproteic au avut o curbă descrescătoare a mediilor CFF cu 0,23 Hz, ceea ce certifică nu numai ineficiența regimului hipoproteic, ci chiar o evoluție nefavorabilă față de grupul cu Rifaximină  $\alpha$  ( $p < 0,023$ ). Grupul tratat cu Lactuloză au avut o diminuare a scorului mai mare, dar o parte din ei au urmat procedura TIPS, iar involuția scorului e posibil să fie secundară acestui fapt. Totuși pot spune că Lactuloza nu a fost eficientă pentru protecția față de EHS postprocedurală. Lotul de pacienți care au urmat tratament antiviral (antipolimerazic/antiproteazic) a avut o evoluție crescătoare a mediei scorurilor CFF ( $p < 0,001$ ), în special cei care au avut valori inițiale sub 39 Hz la care creșterea medie a scorului a fost de 1,26 Hz vs 0,6 Hz la cei cu valori inițiale peste 39 Hz ( $p < 0,001$ ).

**Concluzii.** Prevalența encefalopatiei hepatice în lotul studiat a fost de 54%. Rifaximina  $\alpha$  este eficientă în tratamentul EHS. Întreruperea prematură a tratamentului cu Rifaximină  $\alpha$  crește riscul de recădere, în special la pacienții cu etiologie etanolică. Regimul hipoproteic a avut un efect nefavorabil asupra evoluției pacienților cu EHS. Tratamentul antiviral determină îmbunătățirea statusului mental la pacienții cu ciroză hepatică odată cu obținerea răspunsului viral. Pacienții cu EHS au un risc mai mare de incidente auto.

### **Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

Nutriția este un capitol frecvent dezbătut pe plan internațional, atât la populația sănătoasă cât și la pacienții cu patologii diverse. Ciroza hepatică este o categorie aparte, particularitățile nutriționale ale acestor pacienți influențând evoluția bolii, apariția complicațiilor și nu în ultimul rând supraviețuirea.

Lucrarea de față a urmărit aspecte evolutive clinice și paraclinice, capabile să influențeze supraviețuirea pacienților cu ciroză hepatică, totul prin prisma statusului nutrițional al acestora. Decelarea precoce a complicațiilor și intervenția terapeutică la timp, cu instrumentele cele mai potrivite pot influența favorabil evoluția acestor pacienți.

Metodele de diagnostic trebuie să fie capabile să deceleze rapid, precoce, modificări minore, uneori nesezizabile clinic, pentru ca intervenția terapeutică să fie mai eficientă, cu adevărat profilactică.

După cunoștința mea acesta este prima încercare de evaluare a statusului nutrițional la pacienții cu ciroză hepatică din România, în momentul începerii studiului, precum și de evaluare a influenței pe care malnutriția o are asupra evoluției bolii. Pentru realizarea obiectivelor am ales să utilizez metode simple, reproductibile, fără să fie necesare ajustări la diverse variabile. Pliul cutanat tricipital a întrunit criteriile propuse și l-am utilizat pentru evaluarea statusului nutrițional.

Urmărirea rezultatelor tratamentului antiviral fără interferon prin prisma statusului mental cred că este de asemenea o noutate pentru țara noastră.

Diagnosticul encefalopatiei hepatice subclinice cu ajutorul frecvenței critice intermitente este o premieră pentru România. Am ales această metodă în detrimentul testelor psihometrice datorită faptului că face abstracție de factorii externi (vârstă, sex, etiologie, mediu de proveniență, grad de scolarizare) și nu în ultimul rând datorită noutății în țara noastră. De asemenea, este prima lucrare în țara noastră care evaluează influența pe care EHS o are asupra capacității de conducere auto la pacienții cirofici și ridică problema necesității terapiei EHS pe termen lung, posibil nelimitat.

În această ordine de idei consider că, dacă a rămâne cu rădăcinile bine ancorate în trecut este obligatoriu (utilizarea PCT în evaluarea statusului nutrițional-fiabilitate dovedită) prezentul trebuie trăit (utilizarea CFF în diagnosticul EHS), iar viitorul este ținta care trebuie atinsă pentru a evolua (eradicarea virală C fără interferon, stroop-test-ul pentru diagnosticul EHS). Astfel, această lucrare deschide noi orizonturi de cercetare în domeniul nutriției și encefalopatiei hepatice subclinice la pacienții cu ciroză hepatică.

**"TULIU HATIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ NAPOCA**

---

**PhD THESIS- ABSTRACT**

**Nutrition in liver cirrhosis- clinical, paraclinical and thepapeutical aspects**

---

**Phd Student** Cristina Cosmina Niculescu

---

**PhD Scientific Coordinator** Oliviu Pascu

---

## Tabel of content

<b>INTRODUCTION</b>	11
<b>CURRENT STATE OF THE ART</b>	15
<b>1. LIVER CIRRHOSIS</b>	15
1.1 Definition	15
1.2 Epidemiology	15
1.3 Etiology	15
1.4 Signs and symptoms	15
1.5 Pathophysiology	15
1.6 Diagnosis	16
1.7 Treatment and reversibility in liver cirrhosis	17
1.8 Nutrition in liver cirrhosis	18
<b>2. Hemodynamic markers in portal hypertension</b>	21
2.1 Definition	21
2.2 Epidemiology	21
2.3 Portal system anatomy	21
2.4 portal haemodynamics	21
2.5 clinical signs	25
2.6 Paraclinical explorations	22
2.6.1 Identifying esophageal varices	22
2.6.2 Measuring the portal pressure	22
2.6.3 Determination of portal flow	23
2.6.4 Visualising the portal system	23
2.7 Portal hypertension complications	26
<b>3. Encefalopatia hepatică</b>	27
3.1 Definition	27
3.2 Epidemiology și natural history	27
3.3 Pathophysiology	27
3.4 Clinical subtypes	28
3.5 Diagnosis	28
3.6 Covert hepatic encephalopathy	29
3.7 Staging	30
3.8 Treatment	30
3.8.1 Medical assistance	30
3.8.2 Identifying precipitating factors	31
3.8.3 Nutritional support	31
3.8.4 Reducing levels of gut source ammonia	33
3.8.5 Neurotransmitting drugs	32
3.8.6 Splanchnic circulation	32
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	33
<b>1. Objectives</b>	35



<b>2. General methodology</b>	35
<b>3. Study 1 - Nutritional status influence on evolution and prognostic of cirrhotic patients</b>	37
3.1. Introduction	37
3.2. Objectives	37
3.3. Material and methodes	38
3.4. Results	38
3.5. Discutions	72
3.6. Conclusions	77
<b>4. Studiul 2 - The importance of hemodynamic parameters in cirrhotic pacients with portal hypertension.</b>	79
4.1. Introduction	79
4.2. Objectives	79
4.3. Material and methodes	79
4.4. Results	80
4.5. Discutions	85
4.6. Conclusions	97
<b>5. Studiul 3 - The usefulness of critical flicker frequency in the diagnostic and follow up of covert hepatic encephalopathy. Evolution under treatment.</b>	89
5.1. Introducere	89
5.2. Obiective	90
5.3. Materials și methodes	90
5.4. Results	92
5.5. Discutions	100
5.6. Conclusions	103
<b>6. General conclusions</b>	105
<b>7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	107
<b>REFERENCES</b>	109

**Keywords:** cirrhosis, portal hypertension(PHT), upper gastrointestinal bleeding(GIB), portal vein(PV), splenis vein(SV), arm circumference, tricipital skin fold(TST), boby mass index(BMI), spontaneous bacterial peritonitis(SBP), diabetus mellitus(DM), overt hepatic encephalopathy(HE), covert hepatic encephalopathy(CHE), critical flicker frequency(CFF).

## INTRODUCTION

Liver cirrhosis is the final outcome in chronic hepatitis evolution, caracterised by fibrosis, scar tissue, regeneration nodules. The consequences are reduce in hepatic cellular mass and alteration of intra and extrahepatic circulation.

The disorder of metabolic balance due to increase consume and/or reduce of appetite leads in time to various grades of nutritional disorders, including malnutrition. Patient with liver cirrhosis develope protein-caloric malnutrition, a poor prognostic factor in the disease's evolution. Tricipital skin fold thickness, arm circumference and body mass index are used to asses nutritional status. The first two have the same diagnostic value as the last one, and require mimimal finance.

Malnutrition has a negative effect in cirrhotic patients's evolution as it increases the risc of other complications such as: hepatic encephalopathy, ascitis, spontanous peritonitis, upper variceal bleeding. Also it can associate with other metabolic disorders like

diabetes melitus. There are biological and paraclinical parameters that are influenced by the nutritional disorders and need special attention. There are authors that consider malnutrition as an independent factor in mortality of cirrhotic patients.

There are insufficient methods to diagnose some complications. Hepatic encephalopathy can be diagnosed easily in its overt version. But there are minor cognitive changes that do not determine clinical signs so that there cannot be diagnosed through conventional methods (West Haven criteria). So, we need new tools like critical flicker frequency that are able to make the diagnosis, avoiding the disadvantages of psychometrical and neurophysiological tests. This way, treatment would be indicated faster, reducing long term morbidity and mortality.

## PERSONAL CONTRIBUTION

The studies were approved by the ethics committee and all the patients signed an informed consent. The studies were prospective and took place between 2001-2016 in III-rd Medical Clinic, Gastroenterology 1 section on the Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology „Octavian Fodor” Cluj Napoca. Patients with liver cirrhosis regardless of etiology and nutritional status were considered eligible.

I had three study groups: first group I used to determine malnutrition prevalence and its influence over evolution, complications and mortality; the second group was used to evaluate diverse ultrasound indexes in cirrhotic patients in relation with their nutritional status and the impact on complication; the third group evaluated the prevalence of overt hepatic encephalopathy with critical flicker frequency and the evolution under multiple treatment methods.

The statistical analysis was made with MedCalc Statistical Software, version 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2016). Quantitative data were analyzed for normality of distribution with Kolmogorov-Smirnov test. The difference between groups of a quantitative variable was determined with t test for independent variables or Mann-Whitney test. The difference in frequency of a variable between groups was made with chi<sup>2</sup>-test or Fisher test depending on the situation. The ROC curves were used to determine the cut-off value for a variable. Binary logistic regression was used to determine an independent predictive value of a mortality parameter.

### Study I. The influence of nutritional status over cirrhotic patient's evolution and prognosis.

**Objectives.** The aim of this study is to characterize the influence of the nutritional status over cirrhotic patient's evolution, complications and mortality.

**Materials and methods.** Tricipital skinfold thickness (TST) and body mass index (BMI) were measured to diagnose malnutrition and the methods were compared. The clinical parameters assessed were nutritional status and hepatic encephalopathy. Following biological parameters were assessed: albumin, total bilirubin, prothrombin time, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT). The ultrasound parameters assessed were portal vein diameter, splenic vein diameter, ascites, hepatocarcinoma. Esophageal varices were assessed by gastroscopy. I evaluated the influence of malnutrition over clinical, biological, ultrasound and endoscopic parameters, and in the end over mortality.

**Results.** TST was superior in detecting malnutrition than BMI ( $p < 0.000$ ). The prevalence of malnutrition was 10%. Malnutrition was correlated with severity of the cirrhosis (Child Pugh score) ( $p < 0.000$ ), viral C etiology ( $p < 0.000$ ) and ethanolic etiology ( $p < 0.042$ ). Hepatic encephalopathy was present in 34.61% in malnourished patients and only 6.15% in patients without malnutrition regardless of etiology. Malnourished patients had higher risk on esophageal varices rupture (71.42% vs 46.26%,  $p < 0.384$ ). Ascites and spontaneous peritonitis were more frequent in malnourished patients ( $p < 0.000$  and  $p < 0.003$  respectively). The medium albumin value was 2.8 g/dl in malnourished patients lower than in normal nourished group ( $p < 0.001$ ). The medium bilirubin value in malnourished patients was 4.71 mg/dl and 1.66 mg/dl in the other group ( $p < 0.002$ ). Splenic vein diameter (9.87 mm vs 8.93 mm) was the only ultrasound index that was significantly related with malnutrition ( $p < 0.02$ ). Diabetes mellitus was present in 23.8% of the malnourished patients ( $p < 0.540$ ) and was correlated with ethanolic etiology ( $p < 0.015$ ) and spontaneous peritonitis ( $p < 0.095$ ).

I evaluated five years mortality and found a 49% rate. It was influenced by Child-Pugh class ( $p < 0.000$ ), malnutrition ( $p < 0.001$ ), variceal bleeding ( $p < 0.016$ ), ascites ( $p < 0.000$ ), spontaneous peritonitis ( $p < 0.041$ ), hepatocarcinoma ( $p < 0.018$ ), hepatic encephalopathy ( $p < 0.005$ ). I calculated cut-off values and AUROC curves for the parameters that reached statistical significance. I found that age over 59 had AUROC of 0.659,  $p < 0.0001$ , sensitivity- 67% and specificity-61.16%. Albumin had a cut-off value of  $\leq 3.8$  mg/dl, AUROC of 0.724,  $p < 0.0001$ , Se 72% and Sp 63.64%. Prothrombin time had a cut-off value of  $> 19.8$  sec, AUROC of 0.675,  $p < 0.0001$ , Se-57% and Sp-73.55%. Splenic vein diameter had a cut-off value of  $> 8.6$  mm, AUROC of 0.654,  $p < 0.0001$ , Se-68% and Sp-58.68%.

I used binary logistics regression to determine independent associations of variable parameters with mortality. Positive predictive values were obtained for age(over 59), malnutrition, portal vein, hepatocarcinoma, variceal bleeding, albumin, protrombine time.

### **Conclusions.**

TST was better than BMI in diagnosing malnutrition in cirrhotic patients. Malnutrition is an independent risk factor for mortality in cirrhotic patients with a 10% prevalence. It correlates with Child score, ascites, hepatocarcinoma, hepatic encephalopathy. Overall mortality rate was 49%. Independent risk factors were age over 59, malnutrition, albumin, splenic vein, hepatocarcinoma, variceal bleeding and protrombine time.

## **Study 2. The importance of hemodynamic parameters in cirrhotic patients with portal hypertension.**

**Objectives.** The purpose of the study is to evaluate the relationship between various portal hemodynamic parameters and the cause of the disease, the severity, possible complications, considering the nutritional status of patients.

**Materials and methods.** The study was conducted on 50 patients with liver cirrhosis in the Third Medical Clinic between January and May 2012. Nutritional status assessment was done using body mass index (BMI) and tricipital skinfold thickness (TST) measurements. Ultrasound examination focused on: liver size, presence of ascites, portal vein diameter and flow, mean portal vein velocity, congestion index of the portal vein, splenic venous flow, congestion index of the splenic vein.

**Results.** The mean age of the study group was 56.20 years, with no differences in terms of gender distribution and area of origin, Viral etiology was 48% followed by ethanol-related etiology 32%, with a slight predominance of Child-Pugh class A liver cirrhosis. TST was superior than BMI in detecting malnutrition. The prevalence for malnutrition was 30% in this group. The results are different from the first study due to homogeneous distribution by severity class. Malnutrition was correlated with ethanolic etiology( $p<0,005$ ), ascites( $p<0.005$ ), portal vein velocity under 15 mm/sec( $p<0.0003$ ). Portal vein diameter over 15 mm was correlated with higher severity class, lack of hepatomegaly. There was a positive correlation between mean portal vein velocity under 15 mm and higher severity class( $p<0.03$ ), hepatic encephalopathy( $p<0.001$ ). There was a correlation between ascites and a portal vein velocity lower than 15 cm/sec ( $p<0.001$ ) and the congestion index of the portal vein over 40( $p<0.01$ ), but there was no correlation with the congestion index of the splenic vein ( $p<0.08$ ).

**Conclusions.** Conventional ultrasound, color and pulse Doppler ultrasound are useful in the assessment of portal hypertension. There was a direct correlation between portal vein diameter and the Child-Pugh score, malnutrition an ascites, and inverse correlation with hepatomegaly. TST is superior than BMI in malnutrition's diagnosis. Malnutrition is correlated with ethanol-related etiology, reduced portal venous velocity and the presence of ascites.

## **Study 3. The usefulness of critical flicker frequency in the diagnostic and follow up of covert hepatic encephalopathy. Evolution under treatment.**

**Objectives.** The purpose of the study is to determine the prevalence of covert hepatic encephalopathy(CHE) in cirrhotic patients, their evolution under treatment and the impact of CHE on their driving ability

**Materials and methods.** I used Hepatonorm Analyzer 2.0 (Flicker-Fusion Unit, manufactured by NevoLAB GmbH, Germany) to assess cognitive status. Covert hepatic encephalopathy(CHE) was diagnosed based on levels under 39 Hz with this critical flicker frequency(CFF) test. The study was conducted on 88 patients with Child-Pugh class A and B liver cirrhosis without clinical signs and without history of overt hepatic encephalopathy (HE). The study was conducted on 88 patients. They were divided into five groups: the group without CHE and no treatment, the group with CHE treated with Rifaximin  $\alpha$ , hipoproteic group(0,5g/kg body/day), Lactulose treatment group(30 ml/day), the group with antipolimerazic/antiproteazic treatment. The groups were evaluated individually regarding treatment response, and the first four compared with each other. Data were obtained regarding driving license and auto incidence in the last 3 years. This period was chosen due to the fact that all patients were aware of the cirrhosis's existence.

**Results.** Median age was 59.78 years, 56% were men. The etiology was mostly viral (67%), followed by ethanol-related etiology (25%) especially in male patients( $p<0.010$ ). From the total number of patients, 44 were diagnosed with CHE (50%). Among patients with CHE, 81% had minor car accidents in the past 3 years, compared with 50 % of patients without CHE. Patients from the Rifaximin- $\alpha$  group obtained the following treatment response: 35.71% of patients achieved a normalization of the score and treatment was stopped ( $p<0.001$ ); 57.14% have obtained an improvement in the score but without a normalization and treatment was extended. All patients were re-examined after 1 year. After treatment discontinuation, patients with ethanol related etiology

had a rapid decreasing evolution compared to those with viral etiology ( $p < 0.049$ ). 15 of the CHE patients underwent open label hipoproteic diet treatment. All of them had a decrease in the CFF score three months later by 0.23 Hz. This fact reveals the inefficiency of the hipoproteic treatment and its inferiority to Rifaximin  $\alpha$  treatment ( $p < 0.023$ ). A group of patients received Lactulose treatment and had a decrease in CFF score three months later, but also underwent TIPS, which may have caused the decrease on the score. This also means that Lactulose was unable to protect these patients postinterventional. The patients without CHE received no treatment and had a minor decrease in CFF score after 1 year. There was a group of patients who underwent antiproteazic/antipolimerazic treatment for viral C cirrhosis. They had a minor increase in CFF score once viral breakthrough was achieved ( $p < 0.001$ ). In this particular group the patients with CHE had a higher increase in CFF score vs the patients without CHE (1.26 Hz vs 0.6 Hz,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** The prevalence of CHE in the study group was 50%. Rifaximin- $\alpha$  therapy was efficient in 92.86% of patients. Premature discontinuation of treatment with Rifaximin- $\alpha$  decreased the average values of CFF in patients with CHE, particularly in those with ethanol-related etiology. Hipoproteic diet and lactulose intake had no efficiency in treating CHE. The new antiviral treatment leads to mental status improvement once viral breakthrough is achieved. Patients with covert hepatic encephalopathy have a higher risk of getting into car accidents.

### Originality and innovative contribution

Nutrition is a chapter frequently debated internationally, both in healthy population and in ill patients. Liver cirrhosis is a special disease due to the particularities in nutritional status of these patients, that influences the evolution, complications and survival.

This paper followed clinical, paraclinical and therapeutic aspects capable to influence cirrhotic patients's survival, all of this in relation with their nutritional status. Early detection of the complications and access to early treatment with the best tools available to positively influence patients's evolution.

The methods of diagnostic should be capable to detect rapidly minor changes with no clinical signs so that treatment intervention would be more efficient, prophylactically.

This paper is in Romania the first attempt to assess nutritional status in cirrhotic patients and the influence that malnutrition has on cirrhosis's evolution. In order to achieve my goals I used simple, reproducible methods that would need no adjustments. Tricipital skinfold thickness met these criteria and I used it to evaluate nutritional status.

Another new feature is the follow-up of the results of the antiviral interferon free treatment in relation with patient's mental status.

The diagnosis of covert hepatic encephalopathy by critical flicker frequency is first used in Romania, in this study. I have chosen this method instead psychometric tests due to the fact that there are no external influences to take into consideration (age, gender, etiology, environment, educational status) and not the least because it was not used in our country before. Also, this is the first paper in our country that evaluates the influence of CHE on the ability to drive in cirrhotic patients and rise up the issue that patients with CHE may need long term or even indefinite term therapy.

I believe that it is mandatory to have strong roots in the past (the use of TST to assess nutritional status- proven reliability) to live in the present (the use of CFF to diagnose CHE) and to see the future as the target that needs to be reached in order to evolve (non interferon viral C eradication, strop test in CHE's diagnosis). This paper opens up new horizons both in cirrhotic patient's nutrition and in hepatic encephalopathy.