



**Universitatea *Transilvania* din Braşov**

## **TEZĂ DE ABILITARE**

# **Patologia digestivă cronică - abordare actuală și de perspectivă**

**Domeniul: Medicină**

**Conf. Dr. NEDELCU DĂNUȚ-LAURENȚIU**  
**Universitatea TRANSILVANIA din BRAȘOV**

**BRAȘOV, 2017**



## CUPRINS

Listă de abrevieri.....	6
<b>(A-i) Summary.....</b>	<b>8</b>
<b>(B) Realizări științifice și profesionale și planuri de evoluție și dezvoltare a carierei.....</b>	<b>16</b>
(B-i) Realizări științifice și profesionale.....	16
Introducere.....	16
Capitolul 1 De la steatoza hepatică la steatohepatită, hepatita cronică, ciroză și hepatocarcinom.....	25
Introducere.....	25
1.1. Prevalența și caracteristicile clinico-biologice ale pacienților cu Boală Cronică de Ficat în Transilvania – studiu epidemiologic multicentric.....	28
1.2. Studiu privind prezența a modificărilor neuropsihice la pacienții cu hepatită cronică virală C.....	36
1.3. Efectele Lovastatinului și Pentoxiphylinului în Steatohepatita nonalcoolică.....	42

Stadiul existent, orientări, priorități și direcții de cercetare privind terapia hepatopatiei adipoase nonalcoolice .....	44
1.4. Lovastatinul și Fluvastatinul reduc viremia și Citokinele Pro-inflamatorii pacienților cu Hepatită Cronică C .....	54
1.5. Efectele administrării simvastatinului la pacienții cu hepatită cronică virală C.....	66
1.6. Studiu multicentric al evenimentelor trombotice la pacienții cu hepatocarcinom .....	74
 <b>Capitolul 2 Tulburările funcționale digestive .....</b>	<b>81</b>
2.1. Epidemiologia tulburărilor funcționale digestive .....	81
2.2. Intervențiile dietetice în sindromul intestinului iritabil .....	81
2.3. Terapii alternative și complementare.....	82
2.4. Noutăți în tratamentul motilității gastrointestinale .....	83
2.5. Tratamentul constipației cronice și a intestinului iritabil.....	86
 <b>Capitolul 3 Psihosomatica generală și psihosomatica bolilor digestive.....</b>	<b>88</b>
3.1. Stresul și Ulcerul peptic în epoca Helicobacter Pylori.....	88
Repere istorice .....	88
Evidențe și controverse privind rolul stresului în boala ulceroasă .....	89
Helicobacter Pylori și ulcerul gastroduodenal.....	91
Implicațiile stresului în boala ulceroasă.....	92
3.2. Aspecte psihosociale ale obezității.....	96
3.3. Cyberhondria – entitate medicală? .....	99

**(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei . 104**

**(B-iii) Bibliografie..... 107**



## Listă de abrevieri

VHB = Virusul hepatitei B  
VHC = Virusul hepatitei C  
HVB = Hepatita virală B  
HVC = Hepatita virală C  
SNA = Steatoză hepatică non-alcoolică  
SHNA = Steatohepatita non-alcoolică  
AST = Aspartat aminotransferază  
ALT = Alanin aminotransferază  
BFGNA = Boala ficatului gras non-alcoolic  
SM = Sindrom metabolic  
DZ = Diabet zaharat  
IMC = Indicele de masă corporală  
GGT = gama glutamil transpeptidază  
FA = Fosfataza alcalină  
SHA = Steatohepatita alcoolică  
LDL-colesterol = colesterol cu densitate mică  
Peg IFN = pegylat interferon  
DAAs = acțiune direct antivirală  
IL-6 = interleukina-6  
IL-8 = interleukina-8  
TNF- alfa = factorul tumoral de necroză alfa  
IL-10 = interleukina 10  
EPO = eritropoetina serică  
MPV = volumul trombocitar mediu  
PDW = largimea distribuției trombocitare  
P-LCR = raportul trombocitelor mari  
PCT = trombocrit  
APTT = timpul de tromboplastină parțial activată  
SII = sindromul intestinului iritabil  
FODMAPs = oligo-, di-, monozaharide și polioli fermentabili  
TAC = terapii alternative și complementare

PT = psihoterapie

5-HT<sub>4</sub> = receptori 5 hidroxitriptaminici subtipul 4

SII-C = Sindromul intestinului iritabil cu constipație



## **(A-i) Summary**

This habilitation thesis represents a summary of my scientific, professional and academic activities which I developed from 2003 to 2016, after defending my doctorate dissertation ” Evolutive Dynamics of Chronic Hepatitis”, defended at ” IULIU Hatieganu UMF –Cluj Napoca”

The habilitation thesis is conceived and edited according to the CNATDCU recommendations, being divided into three sections, beginning with the scientific, academic and professional development, focusing on my personal contributions in several research areas, followed by the plans for future professional and scientific development, bibliography and references.

The first section contains the main personal results in the academic, scientific, professional areas. I perfected my entire preparation in the medical field at the University of Medicine and Pharmacy of Cluj-Napoca, as a student, registrar, Master and PhD student. Moral and professional models offered by this higher education institution have guided my further evolution. Thus, graduating the Department of General medicine, I followed specialization in internal medicine, a doctorate in digestive pathology and I hold a master’s degree in the field of Clinical Pharmacology.

The foundation of the Faculty of Medicine in 1992 at Transylvania University of Brasov allowed me as a part of a group of young specialists, to start the university career: (1996), Assistant Lecturer (1996) , Assistant Professor (1999) and Associate Professor (2004). At the institutional level, I have gone through different stages of different administrative positions: head of discipline, head of Department, Vice-Dean, member of the Faculty Board, and member of the University Senate. At present I am the head of the Medical Semiology course and coordinator of the registrars` training in internal medicine.

Since the beginning of my university career I have been attracted by research, which has been highlighted by the publication of 10 articles in ISI Thomson’s Reuters -indexed journals and 49 articles in extenso in journals and volumes of ISI or BDI indexed scientific manifestations. In 2016, I published two

books in the field of Internal Medicine and Medical Semiology as a main author, at a national publishing house recognised by CNCSIS. I have 133 citations, h-index 4 and i10-index 4.

I was the project manager of the grant "Researches on the pleiotropic effects of Lovastatin, Simvastatin, Pentoxifilin and Verapamil on the evolution of malignant homeopathies and chronic hepatitis", research excellence grant (CEEX 179/2006) contracted with the Romanian Academy of Medical Sciences, by VIASAN, won through national competition, which allowed me to collaborate with other universities. As a project manager, I coordinated another educational project -CEEPUS in 2005-2015: "The multidisciplinary approach of psychosomatic diseases in Central and East Europe" project CEEPUS EN 128/2005 CII-EN-0016-04-0809. This project made possible collaboration with universities from Central and Eastern Europe and provided a greater visibility to our University.

I have had the opportunity to participate as a principal investigator to a lot of multi-centre clinical trials, five multinationals and over 25 other clinical trials as a monitor, national coordinator, and director of the research organization under contract or medical review.

I am a member of the Board of Internal Medicine of the Ministry of Health, of the Board of Romanian Society of Internal Medicine and the Vice President of the Romanian Society of Bio-psycho-social Medicine. Medical events requested not only organizational efforts, but also scientific and networking efforts: the first Congress of Neuro-gastroenterology, Medicine based on evidences, Psychosomatic National Symposia of Psychosomatic Medicine, etc.

In the wide field of Internal Medicine, I was focused on some fields of research: functional digestive disorders, hepatology, and neuro-gastroenterology. I have also published works and delivered conferences in the field of Psychosomatic Medicine, trying a modern approach to the concept of Somatisation.

In this habilitation thesis, I am referring to a group of works that bring up aspects of chronicization of digestive pathology with emphasis on chronic liver disease. The thematic interest exceeds the scientific framework, involving medical

and social issues related to new diagnostic methods and actual therapeutic perspectives.

The first multicentre epidemiological study tried to establish the prevalence, clinical and biological characteristics of the liver chronic diseases in Transylvania. In the studied group, the prevalence of HCV infection was greater than the estimated global prevalence of about 3%. It is known that HCV can affect the nervous system and can induce neurological and mental disorders. Excepting the symptoms occurring during interferon therapy, neuro-psychiatric manifestations of the patients without interferon therapy are the least known. Our prospective study included all patients infected with HCV who had not been treated with interferon, hospitalized for 8 month period in the Emergency Hospitals from Braşov and Sibiu. The patients were examined neurologically and psychiatrically, EEG and biological tests specific for liver diseases were carried out. In our study, 36.36% of patients presented neurological disorders, possibly due to HCV infection (sensitive or sensory-motor polyneuropathy, unstable walk, cerebellum syndrome, grand-mal crises, dizziness, insomnia) and EEG highlighted changes in 18.2% of cases.

Some experimental studies mentioned the existence of the beneficial effects of statins, Pentoxifilin and Verapamil on chronic hepatitis, but their clinic effects are little known. We intended to make clinical trials on patients diagnosed with non- alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C, to study the effect of the above mentioned drugs.

I developed a multicenter prospective study, to evaluate the efficacy of Lovastatin administered to patients with SHNA and Dyslipidemia and that of Pentoxifilin administrated to patients with SHNA, but without Dyslipidemia. Our study pleads for individualizing treatment for patients with SHNA, taking into consideration the presence of elements of the metabolic syndrome. Beneficial results recommend the use of drugs, Lovastatin and Pentoxifilin, whose side effects were rare and transient.

I continued my studies to evaluate if Lovastatin and Fluvastatin reduce viremy and Pro-Inflammatory Cytokines in patients with Chronic Hepatitis. I

evaluated the effect of the both Statins on HCV RNA and on the modification of biological tests. We planned to study the possible correlations between the response to this treatment and anti-inflammatory pro Cytokine level. Patients were treated for 4 weeks and were randomized into two groups: Group F, treated with Fluvastatin, 40 mg/day, in the evening and Group L, treated with Lovastatin 20 mg/day in the evening. Our findings show that 63.64% of patients with detectable viremia at the first determination, decreased the viremia after 4 weeks of treatment with Statins, and in 3.03% of them, viremia was undetectable. The decrease of viremia after the treatment with Statins in the whole group was significant ( $p = 0,000987$ ). Administration of Lovastatin for 4 weeks resulted in a decrease of the serum level of IL-6 and TNF-alpha pro-inflammatory cytokines, and administration of Fluvastatin for 4 weeks resulted in a decrease of serum level of IL-6, IL-8 and TNF-alpha pro-inflammatory cytokines.

Effects of Simvastatin in the patients with chronic viral hepatitis C was studied in patients who did not register a significant virological response after antiviral therapy.

Nearly 60% of patients with liver viremia and hepatic cytolysis at the beginning of the study also registered a significant decrease of viremia after treatment. During 3 months of study there were not recorded significant changes in patients without cytolysis at the beginning of the trial, regardless they were treated or not with simvastatin.

In the second part of the thesis, I have presented proposals for the evolution and development of my own academic, scientific and professional career. To ensure a proper academic environment is necessary for all students, registrars, and PhD students. It is mandatory for me to maintain those values which have guided me throughout my entire career: honour, honesty, common sense and respect. Some attributes must be consolidated in the relationship between the PhD coordinator and PhD student: communication, teamwork, interest in research and information dissemination. I will support the organization of PhD's together with colleagues from other universities, as well as I will promote interdisciplinary PhD themes.

## **(A-ii) Rezumat**

Această teză de abilitare reprezintă un rezumat al activităților științifice, profesionale și academice pe care le-am desfășurat în perioada 2003-2016, după susținerea tezei de doctorat ”Dinamica evolutiva a hepatitelor cronice” sustinuta la UMF Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca (2003).

Teza de abilitare este redactată în conformitate cu recomandările CNATDCU, fiind structurată în trei secțiuni, începând cu dezvoltarea științifică, profesională și academică, subliniind contribuția personală în câteva domenii de cercetare, urmată de planurile pentru dezvoltarea profesională și științifică viitoare și lista de referințe bibliografice.

Prima secțiune cuprinde principalele rezultate personale în domeniile profesional, academic și științific. Întreaga pregătire în domeniul medical am desăvârșit-o în cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Cluj – Napoca, ca student, rezident, doctorand și masterand. Modelele profesionale și morale oferite de aceasta înaltășcoală mi-au îndrumat evoluția ulterioară. Astfel, după absolvirea secției de Medicina generală, am urmat specializarea în Medicină Internă, doctoratul într-o tema de patologie digestivă și masteratul în domeniul Farmacologiei clinice.

Înființarea în 1992 în cadrul Universității Transilvania din Brașov, a Facultății de Medicină a permis unui grup de tineri specialiști, printre care m-am aflat și eu, înscrierea în circuitul academic: asistent (1996), șef de lucrări (1999) și conferențiar (2004). La nivel instituțional, am trecut în diferite etape, prin câteva funcții administrative: șef de disciplină, șef de catedră, prodecan, membru în Consiliul Facultății sau al Senatului Universității. În prezent sunt titular al cursului de Semiologie Medicală și coordonator al pregătirii în rezidentiat la specialitatea Medicină Internă.

Încă de la intrarea în viața academică am fost atras de activitatea de cercetare, care s-a materializat prin publicarea de la ultima promovare a 10 lucrări publicate în reviste indexate ISI Thomsons Reuters și 49 articole in extenso în reviste și volume ale unor manifestări științifice indexate ISI sau în alte BDI. În cursul anului 2016 am publicat în calitate de autor principal, la o editura

națională recunoscută CNCSIS, două cărți din domeniul Semiologiei Medicale și al Medicinii Interne. Am consemnat 133 citări, h-index 4 și i10-index 4.

Am fost director de proiect al grantului „Cercetări privind efectele pleiotrope ale lovastatinului, simvastatinului, pentoxifilinului și verapamilului asupra evoluției hemopatiilor maligne și a hepatitelor cronice”, grant de cercetare de excelență (CEEX 179/2006) contractat cu Academia de Științe Medicale din România, prin VIASAN, câștigat prin competiție națională, ceea ce mi-a permis o colaborare excelentă cu alte centre universitare. Un alt proiect, educațional, sub egida CEEPUS, am coordonat în calitate de director în perioada 2005-2015: „A multidisciplinary approach of psychosomatic diseases in Central and Est Europe”- Proiect CEEPUS RO 128 / 2005, CII-RO-0016-04-0809. Acest proiect a permis o colaborare cu universități din centrul și estul Europei și a asigurat o vizibilitate mai mare Universității noastre.

Am avut oportunitatea de a participa în calitate de investigator principal la cinci trialuri clinice multicentrice, multinaționale și la peste alte 25 de trialuri clinice în calitate de monitor, coordonator național, director de organizație de cercetare sub contract sau medical review.

Sunt membru în Comisia de Medicină Internă a Ministerului Sănătății, în boardul Societății Române de Medicină Internă și vicepreședinte al Societății Române de Medicină Bio-Psiho-Somatică. Organizarea unor evenimente medicale mi-a solicitat eforturi, nu doar organizatorice, dar și de relaționare științifică: primul Congres de Neurogastroenterologie, Medicină Bazată pe Dovezi, Simpozioanele Naționale de Medicină Psihosomatică, etc.

Din domeniul vast al Medicinii Interne am urmat câteva domenii de cercetare: hepatologia, tulburările funcționale digestive, neurogastroenterologia. De asemenea am publicat și susținut lucrări din domeniul Medicinii Psihosomatice, încercând o abordare modernă a conceptului de somatizare.

În teza de abilitare fac referire la un grup de lucrări care aduc în discuție aspecte ale cronicizării în patologia digestivă, cu accent pe boala cronică de ficat. Interesul tematic depășește cadrul medical și științific, implicând și aspecte sociale legate de metodele noi de diagnostic și perspectivele terapeutice actuale.

Primul studiu, epidemiologic, multicentric, a încercat să stabilească prevalența și caracteristicile clinice și biologice ale Bolilor Cronice de Ficat în Transilvania. În grupul studiat prevalența infecției cu VHC a fost mai mare decât prevalența estimată la nivel global, de aproximativ 3%. Este cunoscut că VHC poate afecta sistemul nervos și poate induce tulburări neurologice și psihice. Cu excepția manifestărilor apărute în cursul tratamentului cu interferon, manifestările neuro-psihice ale pacienților fără terapie cu interferon sunt puțin cunoscute. Studiul nostru prospectiv a inclus toți pacienții infectați cu VHC care nu au urmat tratament cu interferon, internați într-un interval de 8 luni în Spitalele Clinice de Urgență din Brașov și Sibiu. Pacienții au fost examinați neurologic și psihiatric, au efectuat electroencefalograma și teste biologice specifice afecțiunii hepatice. În studiul nostru, 36,36% din pacienți au prezentat tulburări neurologice, posibil datorită infecției cu VHC (polineuropatie senzitivă sau senzitiv-motorie, mers instabil, sindrom cerebelos, crize grand-mal, amețeli, insomnie) iar examinările electroencefalografice evidențiază modificări în 18,2% din înregistrări.

Unele studii experimentale au menționat existența efectelor pleiotrope benefice ale Statinelor, Pentoxifilinului și ale Verapamilului asupra hepatitelor cronice, dar, în clinica efectele lor sunt puțin cunoscute. Ne-am propus să realizăm studii clinice pacienților diagnosticați cu steatohepatită nonalcoolică și hepatită cronică C, la care să studiem efectul medicamentelor menționate.

Am desfășurat un studiu prospectiv, multicentric pentru a evalua eficiența Lovastatinului administrat pacienților cu SHNA și dislipidemie și administrarea pentoxifilinului la pacienții cu SHNA, dar fără dislipidemie. Studiul nostru pledează pentru individualizarea tratamentului pacienților cu SHNA, luând în considerare prezența elementelor sindromului metabolic. Rezultatele benefice recomandă folosirea ambelor medicamente, lovastatin și pentoxifilin, a căror reacții adverse au fost rare și tranzitorii.

Am continuat cercetările pentru a evalua dacă Lovastatinul și Fluvastatinul reduc viremia și Citokinele Pro-Imflamatorii pacienților cu Hepatia Cronică C. Am evaluat efectul celor două statine asupra ARN-VHC și asupra modificării testelor biologice. Ne-am propus să studiem posibilele corelații între răspunsul la tratament și nivelul citokinelor pro și antiinflamatorii. Pacienții au fost tratați timp de 4

săptămâni și au fost randomizați în două loturi: grupul F, tratat cu Fluvastatin 40 mg/zi, seara și grupul L, tratat cu Lovastatin 20 mg/zi seara. Concluziile noastre arată ca la 63,64% din pacienții cu viremia detectabilă la prima determinare, după 4 săptămâni de tratament cu statine, viremia a scăzut, iar la 3,03% viremia a fost nedetectabilă. Scăderea viremiei după tratamentul cu statine la întregul grup a fost semnificativă ( $p=0,000987$ ). Administrarea Lovastatinului timp de 4 săptămâni a dus la o scădere importantă a nivelului seric al citokinelor pro-inflamatorii IL-6 și TNF-alfa, iar administrarea Fluvastatinului timp de 4 săptămâni a dus la o scădere importantă a nivelului seric al citokinelor pro-inflamatorii IL-6, IL-8 și TNF-alfa.

Efectele simvastatinului asupra pacienților cu hepatita cronică virală C a fost studiat la pacienții care nu înregistrează un răspuns virusologic susținut după terapia antivirală. Aproape 60% din pacienții cu viremie și citoliză hepatică la începutul studiului au înregistrat o scădere semnificativă a viremiei după tratament. În cursul celor 3 luni de studiu nu au fost înregistrate modificări semnificative la pacienții care nu au prezentat citoliză la începerea studiului, indiferent dacă au fost sau nu tratați cu simvastatin.

În a doua secțiune a tezei am prezentat propuneri de evoluție și dezvoltare a propriei cariere profesionale, științifice și academice. Asigurarea unui cadru academic adecvat este necesară pregătirii studenților, medicilor rezidenți și doctoranzilor. Este obligatoriu să mențin acele valori care m-au ghidat de-a lungul întregii mele cariere: cinstea, onestitatea, bunul simț și respectul. Câteva atribute trebuie consolidate în relația conducător de doctorat – doctorand: comunicarea, munca în echipă, interesul pentru cercetare și diseminarea de informații. Susțin și organizarea unor doctorate în co-tutelă, în colaborare cu unii colegi din alte centre universitare, precum și abordarea unor teme de doctorat interdisciplinare.



## **(B) Realizări științifice și profesionale și planuri de evoluție și dezvoltare a carierei**

### **(B-i) Realizări științifice și profesionale**

#### **Introducere**

Întreaga pregătire în domeniul medical am desăvârșit-o în cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Cluj – Napoca, ca student, rezident, doctorand și masterand. Modelele profesionale și morale oferite de această renumită școală medicală mi-au îndrumat evoluția ulterioară. Am urmat secția de Medicină generală a Facultății de Medicină din U.M.F. Cluj-Napoca în perioada 1975-1981, pe care am absolvit-o în 1981, cu media 9,81. Cu naivitatea începutului, dar și cu entuziasmul vârstei am participat și am fost premiat în cadrul activității științifice studentești, inclusiv la manifestări internaționale. ("Utilizarea izotopilor în gastroenterologie"). Lucrarea de licență „Valoarea diagnostică și prognostică a alfa-fetoproteinei”), a deschis drumul unor preocupări în domeniul patologiei digestive, preocupări continuate și azi. Efectuarea stagiaturii, finalizată cu media 10, și activitatea practică ulterioară, mi-au permis efectuarea unor stagii obligatorii în diferite specialități, care au lărgit domeniul cunoașterii și al practicii medicale. Activitatea științifică în acea perioadă era organizată sub egida Uniunii Societății de Științe Medicale (U.S.S.M.) și mi-a permis susținerea unor comunicări la nivel local și național.

În urma concursului național, am devenit medic secundar Medicină Internă la Clinica Medicală III Cluj-Napoca, etapa hotărâtoare pentru devenirea viitoare. Am continuat activitatea în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov și susținerea examenului de medic primar Medicină Internă (1998). În cadrul colaborării dintre Ministerele Sănătății din România și Israel am participat în 1995 la un curs cu tema „Managementul serviciilor de sănătate”, finalizat cu o diploma de absolvire.

Înființarea în 1992 în cadrul Universității Transilvania din Brașov, a Facultății de Medicină a permis unui grup de tineri specialiști, printre care m-am aflat și eu, înscrierea în circuitul academic (cadru didactic asociat 1995-1996) și

asistent universitar la Disciplina de Semiologie Medicală, catedra de Medicină Internă și Semiologie medicală (1996). Am fost promovat prin concurs șef de lucrări în 1999 și conferențiar în 2004.

La acest capitol al realizărilor științifice și profesionale cred că trebuie consemnată și activitatea din acei ani. Trebuie judecat în contextul acelor ani, cu posibilități limitate de publicare în afara țării, cu alte criterii de clasificare a revistelor medicale, cu alte criterii de promovare didactică, cu lipsa unor organisme de reglementare ale Ministerului Educației și Învățământului. În actualele CV-uri sau liste de lucrări științifice, aceste articole nu își mai găsesc locul. Dar, ele există și o prezentare selectivă poate fi orientativă pentru preocupările științifice.

### **Publicate in extenso**

1. T. LEAȘU, L. NEDELUCU, Z. KERESZTES, MIHAELA GRAMA, MĂLINA OPREA – Corelații clinice, biologice și ecografice în steatoza hepatică – Infomedica, 9, 1996, 34-35.

2. L. NEDELUCU, T. LEAȘU, MĂLINA OPREA – Aspecte ale imunității umorale și celulare în hepatitele cronice – Infomedica, 11, 1996, 38-39.

3. OANȚĂ, L. NEDELUCU, T. LEAȘU – Manifestări cutanate în bolile inflamatorii intestinale – Infomedica, 5, 1997, 26-28.

4. T. LEAȘU, L. NEDELUCU, MĂLINA OPREA, MIHAELA GRAMA, ILONA AXINTE – Determinarea sediului infecției urinare prin dozarea  $\beta_2$  microglobulinei urinare – Sibiul medical, 4, 1997, 232-234.

5. MĂLINA OPREA, T. LEAȘU, L. NEDELUCU – Contribuții la studiul rolului fagocitozei în ateroscleroză – Ars Medica Tomitana, 9, 1997, 36-38.

6. A. OANȚĂ, J.D. DIACONU, OANA COMAN, L. NEDELUCU, T. LEAȘU – Manifestări cutanate în cadrul polipozelor tractului gastrointestinal – Medicina modernă, 11-12, 1997, 562-565.

7. A. OANȚĂ, J.D. DIACONU, T. LEAȘU, L. NEDELUCU – Aspecte histopatologice particulare de nevi nevozelari ce pun probleme de diagnostic cu melanomul malign – Dermato-venerologie, 1, 1998, pag. 73-78.

8. T. LEAȘU, L. NEDELCU, A. BĂLESCU, MARIA DRĂGOI – Eficacitatea tratamentului cu Gopten® (Trandolapril) la o populație hipertensivă din mediul industrial – Infomedica, 12, 1998, pag. 48-49.

9. T. LEAȘU, L. NEDELCU, A. BĂLESCU, MIHAELA GRAMA – Tratamentul actual al esofagitei de reflux – Medicina Familiei, anul 5, nr.6, dec. 1998, pag. 19-21.

10. T. LEAȘU, L. NEDELCU, MIHAELA GRAMA, A. BĂLESCU – Clinical and paraclinical correlations in gastro-oesophageal reflux syndrome (GER) – Bulletin of Transilvania University of Brașov, seria B, vol.6(41), 1999, pag. 97-101.

11. T. LEAȘU, L. NEDELCU, MARIANA RĂDOI, I. ȘAMOTĂ, D. NANU – Considerații asupra tratamentului anticoagulant al tromboflebitei profunde apărută în timpul sarcinii – Ars Medica Tomitana, anul V, nr.16, 1999, pag. 69-70.

12. T. LEAȘU, L. NEDELCU, A. BĂLESCU – Valoarea metodelor neinvazive de investigație în diagnosticul precoce al cirozei hepatice – Medicina familiei, anul 6, nr.29-30, 1999, pag. 27-30.

13. T. LEAȘU, E. GHEORGHITĂ, I. OLTEANU, A. PENCIU, L. NEDELCU, MIRELA ȘERBĂNOIU, N. GRIGORIU – Puncția biopsie hepatică – factor decizional în teraia antivirală a bolnavilor cu hepatită cronică C – Revista medicală națională, nr.9-10 (supliment), 1999, pag. 169-173.

14. T. LEAȘU, E. GHEORGHITĂ, L. NEDELCU, MIRELA ȘERBĂNOIU, N. GRIGORIU – Tulburările autoimune și manifestările extrahepatice asociate infecției cronice hepatice cu virus C – Revista medicală națională, nr.5-6, vol.IV, 2000, pag.20-28.

15. L. NEDELCU, T. LEAȘU, C. CÂRSTEA – Dinamica infecției cu virusul hepatitei C – Infomedica, nr.6 (76), 2000, pag.13-16.

16. T. LEAȘU, L. NEDELCU, CODRUȚA NEMET, C. CÂRSTEA – Aspecte evolutive ale infecției cu virusul hepatitei B – Infomedica, nr.7(77), 2000, pag.19-22.

17. T. LEAȘU, L. NEDELCU, MIRELA ȘERBĂNOIU, N. GRIGORIU – Cronicizarea infecției cu virus hepatitic C – Revista Medicală Națională, nr.5-6, vol.IV, 2000, pag.5-10.

18. L. NEDELCU, T. LEAȘU, CODRUȚA NEMET – Particularități ale infecției cu virusuri hepatice la copii – Medicina familiei, nr.1(45), 2003, pag.23-25.

19.L. NEDELCU, CODRUȚA NEMET, T. LEAȘU, CLAUDIA JAMPA, C. CÂRSTEA – Rolul medicului de familie în supravegherea epidemiologică a centrelor de asistență a minorilor – Medicina familiei, nr.2(46), 2003, pag.18-19.

20. L. NEDELCU, CODRUȚA NEMET, T. LEAȘU, CLAUDIA JAMPA, C. CÂRSTEA – Rolul medicului de familie în supravegherea epidemiologică centrelor de asistență a minorilor – Medicina familiei, nr.2(46), 2003, pag.18-19.

21.T. LEAȘU, ADRIANA ALBEAN, L. NEDELCU, F LEAȘU, RALUCA BADEA – Tipul comportamental A – factor de risc coronarian? Jurnal Medical Brașovean, nr. 1/2005, pag. 28-32.

22.. L. NEDELCU, T. LEAȘU – Patologia digestivă funcțională – o realitate în clinica medicală. Jurnal Medical Brașovean, nr. 2/2005, pag. 13-15

Publicate în rezumat:

1. A. OANȚĂ, L. NEDELCU, T. LEAȘU – Unele manifestări cutanate în bolile inflamatorii cronice ale tubului digestiv – Vol. de rezumate al Conferinței naționale de Dermatologie, Tg. Jiu, 1996, p.12.

2. CAMELIA SCÂRNECIU, T. LEAȘU, L. NEDELCU, OANA ANDREESCU, ILEANA PANTEA, OANA MOȘU, MIHAELA GRAMA, N. ZĂVOIANU, I. ÎNSURĂȚELU – Gastroscopia, factor de risc cardiovascular – Vol. de rezumate al celei de a 4-a Conferințe naționale de semiologie medicală, Cluj-Napoca, 5-6 noiembrie 1999.

3. T. LEAȘU, L. NEDELCU, A. BĂLESCU – Valoarea metodelor neinvazive în diagnosticul precoce al cirozei hepatice – în vol. de rezumate al celei de a 4-a Conferințe naționale de semiologie medicală, Cluj-Napoca, 5-6 noiembrie, 1999.

4. L. NEDELUCU, T. LEAȘU, A. BĂLESCU – Monitorizarea pacienților infacțați cu virusul hepatitei C – A V-a Conferință Națională de Semiologie Medicală, Constanța, 11-14 octombrie 2000.

5. L. NEDELUCU, T. LEAȘU, CAMELIA SCÂRNECIU – Unele considerații asupra relației hepatită cronică-ciroză-hepatocarcinom – A V-a Conferință Națională de Semiologie Medicală, Constanța, 11-14 octombrie 2000.

6. L. NEDELUCU, CODRUȚA NEMET, T. LEAȘU, CAMELIA SCÂRNECIU, MIRELA ȘERBĂNOIU, ELENA PETROVICI – Particularități epidemiologice ale infecției cu virusuri hepatice în județul Brașov – Zilele Medicale ale Brașovului, Brașov, 15-17 noiembrie 2002.

7. L. NEDELUCU, CODRUȚA NEMET, T. LEAȘU, CLEOPATRA BORZA, CAMELIA SCÂRNECIU, MIRELA ȘERBĂNOIU, ELENA PETROVICI – Infecția cu virusuri hepatice într-o colectivitate semideschisă de copii – Zilele Medicale ale Brașovului, Brașov, 15-17 noiembrie 2002.

Sub egida Universității Transilvania am organizat 6 ediții ale „Zilelor medicale ale Brașovului”, manifestare științifică cu participare internațională. Manifestarea își propunea promovarea activității cadrelor didactice ale Facultății de Medicină și încercă să aducă și o deschidere culturală, prin promovarea valorilor instituționale. O altă manifestare științifică tradițională, Zilele medicale Brașov-Sibiu” a fost organizată în colaborare cu Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu.

Am susținut teza de doctorat la 09.01.2003. Ca doctorand al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, am elaborat patru cercetări personale:

- Statusul epidemiologic al infecției cu virusuri hepatice într-un centru de dializă
- Studiu pilot într-un ambulator de pediatrie
- Statusul epidemiologic hepatic într-un centru semideschis de asistență a minorilor
- Infecția cu virusuri hepatice la personalul educativ și medico-sanitar dintr-un centru de plasament

Am urmat 4 semestre masteratul de Farmacologie clinică la Universitatea de Medicina și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca și am obținut titlul de master Farmacologie clinica în anul 2003.

La nivel instituțional, am trecut în diferite etape, prin câteva funcții administrative: șef de disciplină, șef de catedră, membru în Consiliul Facultății sau al Senatului Universității. Am fost ales Prodecan al Facultății de Medicină în perioada 2008-2012. În prezent sunt titular al cursului de Semiologie Medicală (anul III, programul de studii Medicină) și coordonator al pregătirii în rezidențiat la specialitatea Medicină Internă. Această ultimă atribuție necesită o implicare permanentă în activitatea tinerilor medici, o relaționare permanentă cu conducerile diferitelor spitale sau secții. În cadrul programelor de studiu Master (Managementul strategiilor preventive și politici sanitare, Managementul și strategiile îngrijirilor paliative, Managementul infecțiilor nosocomiale) sunt titularul cursului de Medicină Psihosomatică la anul I de studiu. În cadrul programelor de studii doctorale, la domeniul Medicina, susțin cursul „Organizarea și managementul studiilor clinice”.

Din 2012 sunt Director al Departamentului Rezidențiat și pregătire Postuniversitară, structură suport a Universității Transilvania. În aceasta calitate am responsabilitatea organizării și coordonării activității de formare a peste 350 de medici în 22 de specializări și a organizării concursurilor de specialitate.

Încă de la intrarea în viața academică am fost atras de activitatea de cercetare. Aceasta s-a materializat prin publicarea de la ultima promovare a 11 lucrări publicate în reviste indexate ISI Thomsons Reuters (6 ca autor principal) și 49 articole in extenso în reviste și volume ale unor manifestări științifice indexate ISI sau în alte BDI. Doar necunoașterea faptului căși autorul corespondent sau ultimul autor sunt considerați autori principali face ca în doar șase din zece articole sa fiu considerat autor principal. Am consemnat 133 citări, h-index 4 și i10-index 4.

În cursul anului 2016 am publicat în calitate de autor principal, la o editură națională recunoscută CNCSIS, două cărți din domeniul Semiologiei Medicale și al Medicinii Interne: „Teste grilă pentru Licențăși Rezidențiat” și „Semiologie Medicală pentru programul de Balneifiziokinetoterapie și Recuperare Medicală”.

Prima carte se adresează absolvenților Facultăților de Medicină confrunțați din anul 2016 cu o nouă bibliografie. Este printre primele cărți care se subordonează noilor cerințe și oferă studenților un instrument util pentru verificarea cunoștințelor. „Semiologie Medicală pentru programul de Balneofiziokinetoterapie și Recuperare Medicală” a fost editată din nevoia unui suport de studiu pentru studenții acestui program. Studenții specialității balneofiziokinetoterapie și recuperare se confruntă cu o avalanșă de cunoștințe noi încă din primul an al Facultății. Trecerea de la învățământul liceal la programul de licență se face brusc, cunoștințele sunt numeroase, disciplinele noi și dificile. Semiologia medicală și-a adaptat în ultimii ani programa de învățământ. Am considerat că trebuie să transmitem cunoștințe diferite studenților de la medicina, de la asistență medicală sau de la balneokinetoterapie. Fiecare program de studiu își are particularitățile lui și obiectivele educaționale sunt diferite. În redactarea cărții am renunțat la detalierea unor capitole puțin utile absolventului acestui program (interpretarea EKG, auscultația, etc); alte capitole au fost restructurate și adaptate nevoilor practice.

Am fost director de proiect al grantului „Cercetări privind efectele pleiotrope ale lovastatinului, simvastatinului, pentoxifilinului și verapamilului asupra evoluției hemopatiilor maligne și a hepatitelor cronice”, grant de cercetare de excelență (CEEX 179/2006) contractat cu Academia de Științe Medicale din România, prin VIASAN, câștigat prin competiție națională, ceea ce mi-a permis o colaborare excelentă cu alte centre universitare (Sibiu, Oradea) și publicarea unor lucrări reprezentative.

Am înaintat la European Cooperation in Science and Technology ([www.cost.eu](http://www.cost.eu)), o importantă rețea Europeană interguvernamentală pentru cooperare științifică și tehnologică, propunerea de proiect ID 21556 „European Network on Persistent Somatic Symptoms across Medicine”, a cărei evaluare se finalizează în Aprilie 2017.

O propunere lansată în competiția PN II nu a întrunit-cu puțin punctajul necesar finanțării: „Therapeutic applications based on the relationship between lipid metabolism and malignant hemopathies, chronic hepatopathies and

coagulation disorders PN-II-PT-PCCA-2011-3”, dar scrierea unui proiect este mai mult decât un exercițiu.

Un alt proiect, educațional, sub egida CEEPUS, am coordonat în calitate de director în perioada 2005-2015: „A multidisciplinary approach of psychosomatic diseases in Central and East Europe”- Proiect CEEPUS RO 128 / 2005, CII-RO-0016-04-0809. Acest proiect a permis o colaborare cu universități din centrul și estul Europei și a asigurat o vizibilitate mai mare Universității noastre. În cadrul proiectului am efectuat mobilități la Universități din Ungaria și Bulgaria și am participat la numeroase schimburi cu parteneri din Zagreb, Budapesta, Viena, Szeged, Sofia, Stara-Zagora etc.

Am avut oportunitatea de a participa în calitate de investigator principal la cinci trialuri clinice multicentrice, internaționale și la peste alte 25 de trialuri clinice în calitate de monitor, coordonator național, director de organizație de cercetare sub contract sau medical review. Este o mare pierdere ca Universitățile nu pot semna contracte pentru desfășurarea trialurilor clinice, atât timp cât nu dispun de baza materială-spitale și facilități de investigație.

Studiile la care am participat au abordat patologii diverse: cardiologie, gastroenterologie, pneumologie; aspect care subliniază multidisciplinaritatea Medicinii Interne. Enumăr câteva studii:

- Twelve-week, multicentre, double blind, randomised, parallel group, clinical study to assess the antihypertensive efficacy of Delapril 15 mg bid and 30 mg bid versus Lisinopril and placebo
- Otilonium Bromidum versus placebo in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: a multicentre, double-blind, parallel study
- A Phase 2b Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of SYN-004 Compared to Placebo for the Prevention of Clostridium difficile Associated Diarrhea in Patients with a Diagnosis of a Lower Respiratory Tract Infection
- Efficacy and safety of zofenopril + hydrochlorothiazide combination vs. irbesartan + hydrochlorothiazide combination in essential hypertensive patients not controlled by previous monotherapy



Sunt membru în Comisia de Medicină Internă a Ministerului Sănătății, în boardul Societății Române de Medicină Internă și vicepreședinte al Societății Române de Medicină Bio-Psiho-Socială. Ca membru al Comisiei de Medicină Internă a Ministerului Sănătății sunt implicat în elaborarea tematicilor și a bibliografiei pentru examenul de medic specialist. De asemenea particip la elaborarea unui material care propune racordarea pregătirii de rezidențiat la standardele Europene prin modificarea stagiilor, manoperelor și a tematicilor de pregătire.

Organizarea unor evenimente medicale mi-a solicitat eforturi, nu doar organizatorice, dar și de relaționare științifică: primul Congres de Neurogastroenterologie, Medicina Bazată pe Dovezi, Simpozioanele Naționale de Medicină Psihosomatică, etc.

Am fost numit în patru comisii pentru obținerea titlului de Conferențiar universitar la U.M.F. Iuliu –Hațieganu Cluj-Napoca (Florea Mira-Lia), la U.M.F. Târgu-Mureș pentru Institutul inimii (Ștefănescu Mihai), la Universitatea Lucian Blaga Sibiu ( Cipaian Ciprian, Porr Paul), dar nu și la Universitatea Transilvania.

Am participat, ca referent specialist în 21 comisii de susținere a tezei de doctorat: 9 la U.M.F. Carol-Davila București, 8 la U.M.F. Iuliu –Hațieganu Cluj-Napoca, 4 la Universitatea Lucian Blaga Sibiu, 0 la Universitatea Transilvania Brașov.

Din domeniul vast al Medicinii Interne am urmat câteva domenii de cercetare: hepatologia, tulburările funcționale digestive, neurogastroenterologia. De asemenea am publicat și susținut lucrări din domeniul Medicinii Psihosomatice, încercând o abordare modernă a conceptului de somatizare.

# Capitolul 1 De la steatoza hepatică la steatohepatită, hepatita cronică, ciroză și hepatocarcinom

## Introducere

În ultimii ani, virusurile hepatitice, factori etiologici ai cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular și-au modificat considerabil epidemiologia și imunoagresivitatea. Deasemenea, cercetările geneticii, biologiei moleculare și noile terapii antivirale fără interferon au permis o înțelegere mai nuanțată a cronicizării.

Conceptul de Hepatită Cronică a fost individualizat de Kalk. Pluralitatea hepatitelor a fost afirmată de Nicolau și Cajal, iar particularitățile clinice și evolutive ale bolii au fost conturate de Octavian Fodor. Un progres rapid în domeniul hepatologiei a fost realizat în ultimii ani prin introducerea în terapie a unor noi clase de medicamente.

Factorii de risc ai cronicizării infecției cu VHB sunt epidemiologici, individuali (genetici, imunoserologici, imunocitologici) și virali (multiplicitatea infecției virale și infecțiile cu mutante ale VHB). Factorii de risc al cronicizării infecției cu VHC sunt dependenți de gazdă (deficitul imun, coinfecția virală, alcoolism, boli concomitente) și de virus (genotip, quasispeciile, particulele defective, nivelul viremiei, masa celulelor hepatice infectate).

Unele studii experimentale au menționat existența efectelor pleiotrope benefice ale Statinelor, Pentoxifilinului și ale Verapamilului asupra hepatitelor cronice, dar în clinică efectele lor sunt puțin cunoscute. Ne-am propus să realizăm studii clinice pacienților diagnosticați cu steatohepatită nonalcoolică și hepatită cronică C, la care să studiem efectul medicamentelor menționate asupra evoluției bolnavilor, pentru a trage concluzii privind intervenția lor în mecanismele patogenetice ale afecțiunilor studiate și utilitatea lor terapeutică.

O serie de lucrări au fost realizate și publicate în tematica cronicizării. Am lucrat în colaborare cu clinici similare din Sibiu și Oradea și am elaborat un plan derulat pe o perioadă de aproape trei ani. Am început cu un studiu screening multicentric în care au fost incluși toți bolnavii deplasabili internați în clinicile

medicale ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov, Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu și ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Oradea, timp de 2 luni, cărora li s-au efectuat ecografiile abdominale. Celor cu hiperecogenitate hepatică li s-a efectuat următoarele teste biochimice: ASAT, ALAT, bilirubină totală, directă, gamma-GT, fosfataza alcalină serică, glicemia, colesterolemia, trigliceridemia, sideremia și li s-a determinat circumferința taliei și indicele masei corporale. Celor care au avut criterii de steatohepatită nonalcoolică și celor cu hepatită cronică C li s-a propus puncția biopsie hepatică.

Cei diagnosticați cu steatohepatită nonalcoolică și dislipidemii au fost tratați cu Lovastatin 10 mg/zi, iar cei fără dislipidemii cu Pentoxifilin. Au fost evaluați clinic și biochimic lunar după începerea tratamentului. Bolnavilor cu hepatită cronică C din clinicile medicale ale celor 3 spitale care au terminat terapia cu interferon alpha + ribavirină și care nu au citoliză hepatică li s-a determinat viremia după care au fost randomizați, în sensul că au fost tratați sau nu cu Simvastatin, timp de 3 luni, perioadă în care vor fi monitorizați clinic și biochimic după o săptămână și apoi din 4 în 4 săptămâni. Am comparat probele biochimice hepatice și viremia efectuate la terminarea tratamentului antiviral la cei tratați cu Simvastatin cu cele ale pacienților care nu au primit statina. La toți bolnavii cu hepatită cronică C, care nu au indicație pentru interferon și care vor accepta să fie incluși în studiu li s-a determinat viremia înainte și după o lună de tratament cu Lovastatin. Rezultatele au fost analizate statistic cu programul EpiInfo.

Concluziile au stabilit prevalența maladiilor studiate în spitalele noastre, utilitatea medicamentelor testate în combaterea inflamației din steatohepatita nonalcoolică, în interferarea mecanismului replicării virusului hepatitic C și al persistenței sale în organism.

Statinele și Pentoxifilul sunt medicamente care au multiple efecte cardio-vasculare benefice, atât terapeutice, cât și profilactice. Numeroși bolnavi cu hepatopatii cronice au și afecțiuni cardio-vasculare asociate. În plus, în studii experimentale s-a constatat că medicamentele amintite au efecte pleiotrope în hepatologie și în hematologie, care le recomandă pentru studii clinice. Statinele interferează cu localizarea și funcția proteinelor geranylgeranylate responsabile de

activarea mecanismului de transducție a semnalelor, esențial pentru creșterea și supraviețuirea celulelor transformate malign și induc apoptoza lor.

Recent, s-a observat că statinele produc disoluția complexului replicativ al VHC, fapt care poate avea implicații benefice asupra răspunsului la tratament al acestor bolnavi, deoarece se știe că virusul poate persista în mononuclearele sanguine, chiar la pacienții la care viremia este nedetectabilă. Dacă adăugăm că prețul plătit de stat pentru terapia unui bolnav cu hepatită cronică C, rezultă mai clar dimensiunea socială și economică a succesului terapiei etiologice a acestor bolnavi.

Beneficiile potențiale ale studiilor grupate în acest capitol sunt:

- depistarea precoce a bolnavilor cu steatohepatită nonalcoolică
- adoptarea precoce a măsurilor terapeutice la acești pacienți
- reducerea activității hepatitei sub tratament cu Lovastatin sau Pentoxifilin adăugat terapiilor clasice
- creșterea proporției de răspunsuri virusologice sub tratament cu Simvastatin la bolnavii cu Hepatita cronică C tratați cu interferon și ribavirină

## **1.1. Prevalența și caracteristicile clinico-biologice ale pacienților cu Boală Cronică de Ficat în Transilvania – studiu epidemiologic multicentric**

Mihăilă R.G., Rezi E. C., Nedelcu L., Frățilă O., Domnariu C., Deac M., Bera L.  
The Prevalence and the Clinical and Biological Characteristics of the Patients with Chronic Liver Diseases în Transilvania- multicentric epidemiological study.  
Archives of the Balkan Medical Union 2010, nr. 2: 111-115

Infecția cronică cu virusurile hepatitice B și C, împreună cu steatoza hepatică non-alcoolică continuă să reprezinte o problemă de sănătate publică în România, dar studiile epidemiologice în domeniu sunt puține.

Obiectivul nostru își propune detecția, diagnosticul și monitorizarea, cu accent pe tehnicile neinvazive sau minim invazive, studiilor terapeutice și intervențiilor inovative, urmărind dezvoltarea ulterioară a proceselor esențiale pentru succesul terapilor inovative cu aplicare potențială în tratament și transferarea rezultatelor cercetării în tratarea unor afecțiuni majore, urmărind dezvoltarea strategiei de orientare spre pacient de la prevenire până la diagnosticare și tratament.

Prin realizarea acestor studii am contribuit la susținerea dezvoltării resurselor umane și materiale, a rețelelor integrate de instituții care să asigure competența științifică și tehnică și dotările necesare dezvoltării hepatologiei, la creșterea competitivității instituțiilor noastre în privința cercetării în acest domeniu și promovarea participării noastre la aria europeană de cercetare. Steatohepatita nonalcoolică este o problemă de sănătate publică pentru întreaga Europă și pentru alte state dezvoltate economic.

Steatohepatită nonalcoolică a devenit o problemă de sănătate publică, mai ales în țările dezvoltate economic. Ne-am propus să evaluăm prevalența ei în aria noastră geografică, factorii ei de risc și să studiem posibilitățile de profilaxie și tratament capabile a-i influența evoluția.

## Material și Metodă

Am luat în studiu toți pacienții care au fost spitalizați în trei secții de Medicină Internă din Brașov, Oradea, Sibiu în decurs de zece săptămâni și care au fost examinați ecografic. Pacienții fără hiperecogenitate hepatică și fără citoliză hepatică au format grupul de control M1, iar pacienții fără hiperecogenitate hepatică, dar cu citoliză au constituit grupul de control M2. Pacienții cu hiperecogenitate hepatică și fără citoliză hepatică au format grupul P1, iar pacienții cu hiperecogenitate și citoliză au constituit grupul P2.

La pacienții din grupul control (M1 și M2) am analizat parametrii demografici, valorile serice ale transaminazelor, bilirubinei directe și totale, fosfatazei alcaline, gamaglutamil transpeptidazei, glicemia, trigliceridemia serică și etiologia citolizei. La pacienții din loturile P1 și P2 am analizat pe lângă parametrii menționați:

- gradul hiperecogenității hepatice (convențional evaluată între 1 și 3)
- gradul atenuării posterioare a ultrasunetelor în parenchimul hepatic (convențional evaluată între 1 și 3)
- diametrul venei porte în hil
- valoarea axului lung al splinei
- manifestările clinice
- circumferința abdominală
- antecedentele familiale
- bolile asociate (hipertensiune arterială, diabet zaharat, etc.)
- consumul de alcool
- alimentația hiperlipidică sau hiperglucidică

Am calculat prevalența infecției cronice cu virusul hepatitic B (VHB) și hepatitic C (VHC), prevalența steatozei hepatice non-alcoolice (SNA) și a steatohepatitei non-alcoolice (SHNA). Am analizat de asemenea, relația cu sindromul metabolic și factorii de risc ai sindromului metabolic. Fibroza hepatică a fost evaluată prin metode non-invazive: indicele Forns și scorul APRI. Indicele Forns depinde de vârstă, numărul trombocitelor, nivelul colesterolului și gamaglutamil transpeptidazei. O valoare mai joasă decât 4,2 exclude fibroza

semnificativă și o valoare peste 6,9 sugerează o fibroză hepatică semnificativă. Scorul APRI a fost calculat cu formula (AST/număr trombocite):100.

Criteriile ecografice sugestive pentru steatoza hepatică sunt cele propuse de Asia-Pacific Working Party (1), prin prezența a două sau trei criterii:

- creșterea difuză a ecogenității (“bright”)
- ficat cu ecogenitatea mai mare decât a rinichiului și splinei
- estompate vasculară
- atenuarea semnalului ecografic

Clasic, steatoza hepatică este descrisă ultrasonografic pe fondul unui contrast crescut al parenchimului hepatic față de cel renal, indicator al steatozei de gradul I; gradul II al steatozei hepatice (moderată) presupune prezența ecogenității hepatice crescute și a contrastului crescut hepato-renal, dar și vizualizarea estompată a vaselor sanguine; în fine, gradul III adaugă, pe lângă criteriile steatozei moderate, fasciculele de atenuare posterioară sau imposibilitatea vizualizării diafragmului.

Rezultatele au fost analizate statistic cu programul SPSS.

## Rezultate

Studiul screening a inclus un număr de 1377 pacienți, repartizați în 4 loturi (Tabel 1).

Tabel 1 Repartiția loturilor de studiu

Lot	Hiperecogenitate	Citoliză	Număr pacienți
M1	-	-	812
M2	-	+	130
P1	+	-	291
P2	+	+	145
Total			1377

### Studiul infecției cronice cu virusul hepatitei

Prevalența infecției cu VHC a fost de 7,5 % din totalul pacienților incluși în studiu (104 pacienți dintr-un total de 1377), iar 69,44 % dintre pacienții infectați cronic cu VHC au fost femei.

Pentru a vedea dacă particularitățile clinice, biologice și imagistice ale pacienților infectați cu VHC diferă de cele ale pacienților neinfecțați, am folosit “Independent –Samples T test”. Interpretarea testului este făcută în concordanță cu valoarea lui p: dacă  $p < 0,05$ : poate fi afirmat că valorile diferă semnificativ (cu o precizie de 95%), iar dacă  $P > 0,05$ , nu putem afirma că valorile diferă semnificativ. Folosind acest test, au fost observate diferențe semnificative între caracteristicile biologice și clinice ale pacienților cu infecție cu VHC și cei neinfecțați (Tabel 2).

Tabel 2 Valorile medii ale parametrilor care diferă semnificativ între pacienții cu și fără infecție HCV

	Cu infecție HCV	Fără infecție HCV	Valoare p (test T)
AST (UI/L)	62.25	36.62	0.006
ALT (UI/L)	60.94	38.51	0.008
Număr trombocite (/mm <sup>3</sup> )	195750	249017.5	0.005
Colesterol seric (mg/dl)	170.56	206.12	0.002
Indice Forns pentru fibroză hepatică	6.48	5.03	0.004
Scor APRI	1.03	0.3	0.05
Circumferința taliei (cm)	89.26	99.50	0.002
Indice de masă corporală (kg/m <sup>2</sup> )	26.19	28.91	0.01

Deasemenea au fost identificate și alte particularități:

- infecția cu VHC a fost prezentă mai frecvent la femei ( $p=0,031$ )
- ascita apare ca o manifestare clinică mai frecventă a pacienților infectați cu VHC ( $p=0,001$ )



- gradul atenuării posterioare a ficatului, descrisă ecografic a fost mai mare la pacienții infectați ( $p=0.039$ )
- dieta hiperglucidică și hiperlipidică a fost mai frecventă la pacienții cu alte etiologii ale bolii cronice hepatice, decât infecția cu VHC ( $p=0,003$ , respectiv  $p=0,025$ )
- consumul de alcool este mai mic decât la pacienții cu alte etiologii ( $p=0,032$ )
- trombocitopenia a fost asociată cu infecția VHC ( $p=0,001$ )

Alte diferențe semnificative între pacienții infectați și cei neinfectați au fost evidențiate la valorile transaminazelor, timpului de protrombină, bilirubinei directe. Valorile mari ale colesterolului și trigliceridelor au fost caracteristice bolilor cronice de ficat de alte etiologii decât infecția cronică cu VHC, diferențele fiind semnificative statistic ( $p=0,025$  pentru colesterol, respectiv  $p=0,029$  pentru trigliceride). Pacienții infectați cu VHC au un indice Forns mai mare al fibrozei hepatice comparativ cu cei ce au alte etiologii ( $p=0,004$ ), sugerând o fibroză avansată a acestor pacienți. Am observat că 33% din pacienții cu infecție VHC prezintă diabet zaharat tip 2, iar prevalența hipertensiunii a fost 38%.

Circumferința abdominală și indicele de masă corporală au fost semnificativ mai mari la pacienții cu alte etiologii ale bolii cronice hepatice ( $p=0,002$ , respectiv  $p=0,001$ ). În privința dietei pacienților infectați cu VHC, am constatat că doar 16% din pacienți consumă o dietă hiperlipidică, comparativ cu 44,75% din pacienții cu alte etiologii. Dieta hiperglucidică este de asemenea mai puțin comună (11,11%) la pacienții infectați, decât la cei cu etiologie neinfectioasă (32,25%). Stilul de viață sedentar este recunoscut la 41,6% din pacienții infectați și la 53% din cei ce suferă de alte boli cronice hepatice. Din toate aceste date am concluzionat că pacienții infectați cronic cu VHC au mai puține componente ale sindromului metabolic decât ceilalți pacienți cu boală cronică hepatică de alte etiologii.

Cele mai frecvente manifestări clinice ale pacienților infectați cu VHC au fost: durere în hipocondrul drept (38,8%), astenie (33,3%), meteorism (8,4%), edeme (5,6%), grețuri (5,6%), vărsături (2,8%), ascită (2,8%) și depresie (2,8%)

### **Studiul infecției cronice cu virusul hepatitei B**

Dintr-un total de 1377 pacienți examinați, 25 pacienți au fost identificați ca fiind infectați cronic cu VHB, cu o prevalență de 1,81% din totalul pacienților spitalizați. Vârsta medie a fost  $48,44^{+}12,63$  ani, distribuția pe sexe: 40% femei, 60 % bărbați. La 68% dintre ei am descris o creștere a ecogenității hepatice. Ca boli asociate, 16% aveau diabet zaharat tip 2, 24% hipertensiune arterială, 20% hipercolesterolemie, 12% hipertriglicemie și 44% au fost supraponderali sau obezi. Au afirmat un stil de viață sedentar o proporție de 32% și un consum ocazional de alcool 16%. Au fost asimptomatici 8%, în timp ce 12% acuzau astenie, 20% fatigabilitate, 36% o ușoară durere în hipocondrul drept. Nivelul transaminazelor a fost în medie 88,16 pentru AST și 78,68 pentru ALT. Folosind indicele Forns am evaluat non-invaziv fibroza, constatând un procent de 24% al pacienților cu indice mai mare de 6,9, predictiv pentru fibroză semnificativă.

### **Studiul steatozei hepatice non-alcoolice**

Prevalența steatozei hepatice non-alcoolice a fost 26,87% din totalul pacienților incluși în studiu (370 pacienți din 1377).

Pentru a vedea parametrii care diferă semnificativ la pacienții cu steatoză (P1+P2), comparativ cu cei fără steatoză (M1+M2) am folosit "Averages equality test of two samples". Parametrii care diferă semnificativ la pacienții cu steatoză sunt evidențiați în tabelul 3.

Tabel 3 Valorile medii ale parametrilor care diferă semnificativ între pacienții cu și fără steatoză hepatică

	Cu steatoză hepatică	Fără steatoză hepatică	Valoare p (test T)
AST (UI/L)	38.74	29.14	0.001
ALT (UI/L)	40.36	30.38	0.006
Bilirubina totală (mg/dl)	0.799	0.67	0.010
Bilirubina directă (mg/dl)	0.319	0.234	0.003
Fosfatază alcalină (UI/L)	87.86	75.28	<0.001
Glicemia (mg/dl)	116.89	102.84	<0.001
Indice de masă corporală (kg/m <sup>2</sup> )	28.05	25.06	<0.001

Antecedentele familiale ale pacienților cu steatoză hepatică sunt încărcate: 6,4% au cel puțin un membru al familiei cu diabet zaharat, 17% au cel puțin un membru al familiei cu hipertensiune arterială și 2,1% au antecedente familiale de boală cardiacă ischemică. Ca boli asociate, am identificat la 29,8% diabet zaharat, la 57,4% hipertensiune arterială și la 10,6% boală cardiacă ischemică.

Prevalența SHNA din întregul grup de pacienți incluși în studiu a fost 4,94% (68 pacienți din totalul de 1377). La pacienții cu steatohepatită, comparativ cu pacienții fără hipercogenitate hepatică, au fost observate valori semnificativ crescute ale următorilor parametri: AST ( $p < 0,001$ ), ALT ( $p < 0,001$ ), bilirubinei totale ( $p < 0,022$ ), fosfatazei alcaline ( $p < 0,012$ ), glicemiei ( $p < 0,006$ ), indicelui de masă corporală ( $p < 0,001$ ). Pacienții cu SHNA au comorbidități importante: 20% diabet zaharat, 80% hipertensiune arterială și 20% boală coronariană ischemică. A fost identificată o prevalență de 7,35% a litiazei biliare.

## Discuții

În grupul studiat prevalența infecției cu VHC a fost cu 7,5%, mai mare decât prevalența estimată la nivel global, de aproximativ 3% (2). Aceasta poate fi explicată prin faptul că studiul a fost efectuat în secții de Medicină Internă. Poate fi observat că pacienții cu VHC au un indice de masă corporală mai mic decât cei neinfecțați, iar nivelul colesterolului este mai scăzut. Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice arată o fibroză semnificativă a pacienților cu VHC comparativ cu cei cu altă etiologie a bolii cronice hepatice.

Infecția cu VHB a fost identificată în lotul nostru cu o prevalența de 1,81% printre pacienții spitalizați în secțiile de Medicină Internă. Această cifră este concordantă cu datele din literatură, (3) care consideră Europa de Est situată pe segmentul intermediar al infecției endemice cu VHB. ( între 2 și 7% din populație). Unii pacienți asociază componente ale sindromului metabolic, iar 24% dintre ei prezintă fibroză semnificativă.

Luând în considerare limitele biopsiei hepatice, Asia-Pacific Working Party a propus o definiție operațională a steatozei hepatice non-alcoolice, care să ia în considerare criteriile ecografice, care sunt foarte sugestive pentru această entitate și pe excluderea riguroasă a altor etiologii a bolii hepatice, incluzând abuzul de alcool sau medicamente.

În studiul nostru 26,8% dintre pacienții spitalizați în secțiile de Medicină Internă a celor trei spitale au fost diagnosticați cu steatoză hepatică și 4,94% din ei cu steatohepatită non-alcoolică. Procentele sunt apropiate de cele raportate în SUA (4,5,6). Odată cu adoptarea unui stil de viață occidental și modificarea obiceiurilor alimentare este așteptată o creștere a NAFLD în România. NAFLD a fost frecvent asociată cu sindromul metabolic, un grup de tulburări metabolice (obezitate abdominală, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, insulino-rezistență, hipertensiune) care constituie o problemă de sănătate publică.

Studiul are câteva limite: subiectivitatea în aprecierea ecogenității hepatice și diagnosticul infecției cu VHC bazat pe prezența sau absența anticorpilor anti-VHC. În unele situații anticorpii pot fi absenți, dar se detectează ARN-VHC. În studiile screening detecția ARN-VHC este o activitate ce excede posibilitățile materiale.

## 1.2. Studiu privind prezența a modificărilor neuropsihice la pacienții cu hepatită cronică virală C

Mihăilă R.G., Rezi E.C., Nedelcu L., Mutu C., Filip D., Ariton M.H., Deac M., Mihăilă R. **Study regarding the presence of neuropsychic strain in patients with chronic viral hepatitis C.** Archives of the Balkan Medical Union 2011, nr. 3: 173-176

Este cunoscut că VHC poate afecta sistemul nervos și poate induce tulburări neurologice și psihice (7,8). Cu excepția manifestărilor apărute în cursul tratamentului cu interferon, manifestările neuro-psihice ale pacienților fără terapie cu interferon sunt puțin cunoscute.

### Material și metodă

Studiul prospectiv a inclus toți pacienții infectați cu VHC care nu au urmat tratament cu interferon, internați într-un interval de 8 luni în Spitalele Clinice de Urgență din Brașov și Sibiu. Pacienții au fost examinați neurologic și psihiatric, au efectuat electroencefalograma și teste biologice specific afecțiunii hepatice.

### Rezultate și discuții

Grupul de studiu a fost reprezentat de 22 pacienți, cu vârsta medie 58,05+/- 14,52 ani, 36,36% bărbați și 63,64% femei.

În tabelul 4 sunt prezentate rezultatele examenului neurologic.

**Tabel 4 Rezultatele examinării neurologice**

Număr pacient	Examinare neurologică
1	Poliartralgie, cefalalgie cervicală occipitală
2	Fără afectare neurologică
3	Examen obiectiv: normal
4	Fără afectare neurologică
5	Semn Babinski prezent bilateral, sindrom cerebelos drept, disartrie, hipertomie piramidală

Număr pacient	Examinare neurologică
6	Examen obiectiv : normal
7	Subiectiv: amețeli la asumarea poziției ortostatice Obiectiv: tremor fin la nivelul extremitatilor superioare, crize grand mal în urma cu 5 ani
8	Fără afectare neurologică
9	Polineuropatie posibil neurotoxică sau metabolică, saturnism prezent în antecedentele personale patologice
10	Artroză la nivel cervical, nevralgie occipitală stanga
11	Examen obiectiv: normal
12	Amețeli, deficit de atenție. Examen obiectiv: ușoară instabilitate la mers, reflexe osteotendinoase diminuate/absente, deficite de sensibilitate distală la nivelul extremitatilor inferioare, polineuropatie stadiul I
13	Discopatie lombară
14	Astenie, acroparestezie, instabilitate ușoară la mers, reflexe osteotendinoase diminuate, hipoestezie, polineuropatie senzitivă
15	Fără deficit motor, fără deficite de sensibilitate, reflexe osteotendinoase diminuate la nivelul extremitatilor inferioare
16	Fără afectare neurologică
17	Fără afectare neurologică
18	Fără afectare neurologică
19	Inițierea și menținerea insomniei, discopatie lombară, neuropatie diabetică simetrică distală
20	Fără afectare neurologică
21	Polineuropatie distală simetrică senzitivă și motorie
22	Discopatie lombară L4-L5

Dintre toți pacienții, 36,36% prezintă manifestări patologice. Examenul psihiatric a evidențiat prezența modificărilor psihice la jumătate din pacienți. Tabelul 5 descrie rezultatele examenului psihiatric.

**Tabel 5 Disfuncții psihiatrice și scala asteniei**

Număr pacient	Examinare psihiatrică	Scor astenie
1	Neuroză asteno-depresivă	5.18
2	Depresie	3.38
3	Corespondentul unui intelect de nivel scăzut-mediu	2.5
4	Fără afectare psihiatrică	2.6
5	Distimie, hipertomie piramidală, deficit cognitiv datorită vârstei	6.22
6	Hipomnezie de anticipare, fixare și de situație	3.09
7	Afecțiuni nevrotice nespecifice, insomnie, iritabilitate	5.95
8	Fără afectare psihiatrică	3.5
9	Tulburare depresiv-anxioasă	5.68
10	Funcție cognitivă normală, anxietate matinală, depresie moderată, distimie	5.13
11	Fără afectare psihiatrică	2.1
12	Depresie severă, astenie severă	7.42
13	Tulburare anxioasă în context somatic	1.58
14	Hipomnezie de fixație, anxietate moderată, dysthymia, deficit voluntar de concentrare și atenție	6.45
15	Fără afectare psihiatrică	2.2
16	Fără afectare psihiatrică	3.2
17	Fără afectare psihiatrică	2.8
18	Fără afectare psihiatrică	3.6
19	Fără afectare psihiatrică	7.1
20	Tulburare anxioasă	2.7
21	Fără afectare psihiatrică	3.5
22	Fără afectare psihiatrică	2.2

În tabelul 3 sunt descrise examinările electroencefalografice, care evidențiază modificări în 18,2% din înregistrări. În tabelul 7 sunt prezentate valorile explorării biologice. Valoarea medie a transaminazelor la pacienții

examinați a fost ușor peste valorile normale, iar media valorilor bilirubinei a fost normală. Nu au fost corelații între valorile datelor parametrilor biologici și prezența tulburărilor neurologice sau psihice sau modificările electroencefalografice.

Manifestările hepatice ale infecției cu VHC sunt bine documentate, dar unele manifestări extrahepatice, deși descrise frecvent sunt mai puțin explicate (9). S-a estimat că 36% dintre pacienții infectați cu VHC au manifestări extrahepatice, dar prevalența manifestărilor este discutabilă.

Tabel 6 Rezultatele electroencefalogrammei

Număr pacient	Descrierea electroencefalogrammei
1	Voltaj normal, cu ritm de activitate alfa, fără elemente patologice
2	Voltaj normal, cu ritm de activitate alfa, grupare de vârfuri (EEG), aritmie discretă în derivațiile centrale pe banda teta
3	Voltaj normal, cu ritm de activitate alfa, cu unde teta polimorfe rare, grupare de vârfuri (EEG), simetric în derivațiile FP1 și FP2
4	EEG normal
5	Voltaj anormal, ritm alfa și teta simetric neregulat
6	EEG normal
7	Ritm de activitate alfa cu aspect lezional/iritativ și cu unde teta degenerate, mici și intricate
8	EEG normal
9	EEG normal
10	Voltaj normal, cu ritm de activitate alfa, grupare de vârfuri (EEG), fără elemente patologice
11	EEG normal
12	EEG normal
13	EEG normal
14	EEG normal
15	EEG normal
16	EEG normal



17	EEG normal
18	EEG normal
19	EEG normal
20	EEG normal
21	EEG normal
22	EEG normal

În studiul nostru, 36,36% din pacienți au prezentat tulburări neurologice posibil datorită infecției cu VHC (polineuropatie senzitivă sau senzitiv-motorie, mers instabil, sindrom cerebelos, crize grand-mal, amețeli, insomnii). Crioglobulinemia esențială mixtă este cea mai frecventă manifestare extrahepatică asociată infecției cu VHC; au fost descrise și manifestări cutanate, reumatologice, renale și neurologice. Studiile referitoare la manifestările neurologice în infecția cu VHC sunt, în general făcute pe loturi mici. Astfel, Cappellari (10) la un lot de 18 pacienți cu crioglobulinemie mixtă asociată infecției cu VHC, descrie 3 cazuri cu semne evidente de afectare a sistemului nervos central și 10 cazuri cu simptome ușoare, posibil indicatoare ale afectării sistemului nervos. La 90% din pacienții cu crioglobulinemie mixtă este asociată infecția cu VHC, care este considerată un factor trigger al bolii; în cazurile severe de vasculită sunt prezente și afectările renale și neurologice (10). A fost descris un caz de encefalopatie hepatică severă cu status epileptic la un pacient cu VHC, a cărei situație neurologică s-a îmbunătățit după corectarea amoniemiei și care nu a mai prezentat niciodată crize epileptice (11).

Manifestările de grand-mal au fost găsite de noi în antecedentele unui pacient cu infecție HVC și crioglobulinemie. Polineuropatia periferică este cea mai frecventă complicație neurologică a pacienților cu infecție VHC și crioglobulinemie. În ciuda acestui fapt, a fost publicat un studiu cu 5 cazuri de infecție VHC fără crioglobulinemie, la care paresteziile reprezentau cel mai comun simptom (12). Niciunul dintre pacienții noștri cu polineuropatie periferică nu au prezentat crioglobulinemie. Este discutabil dacă acțiunea directă a VHC asupra sistemului nervos central este factorul determinant al neuropatiei periferice. Într-un studiu Japonez, 4 din 19 pacienți infectați cu VHC și simptome neurologice aveau

crioglobulinemie. Printre manifestările noncrioglobulinemice ale pacienților infectați cu VHC au fost citate neuropatia optică anterioară și sindromul picioarelor neliniștite (13). Studiile în domeniul asocierii VHC+HIV susțin contribuția independentă a celor două virusuri în apariția tulburărilor neurologice; coinfecția nu pare să accelereze tulburările cognitive asociate infecției cu HIV (14).

Tabel 7 Rezultatele testelor biologice

Teste biologice	Media	Deviatia standard
Sideremia ( $\mu\text{g/dl}$ )	94.68	33.04
AST (UI/mL)	47.36	30.88
ALT (UI/mL)	50.86	31.87
Albumina serică (g/dL)	4.12	0.53
Gamma globulină (g/dL)	1.38	0.42
ALP (UI/mL)	110.89	82.17
GGT (UI/L)	84.9	102.05
Bilirubina totală (mg/dL)	0.74	0.44
Indice de protrombina (%)	85.37	16.8
Pseudocolinesteraza (UI/L)	3871.77	5073.58

Pacienții din studiul nostru au un grad moderat de astenie (4 în Piper Scale): 64% ușoară, 27% medie și 9% severă. Într-un studiu al unor cercetători germani pe bolnavi cu infecție VHC și probe biologice normale, 50% din pacienți prezentau fatigabilitate ușoară și 50% moderată (15). Ei prezentau tulburări cognitive, tulburări de atenție, nivel înalt de anxietate și depresie și afectarea calității vieții. 50% din pacienții noștri au prezentat tulburări în sfera psihică. În afara asteniei, au fost descrise nevroze, depresie, anxietate, distimie, iritabilitate, insomnia și hipomnezie. Depresia poate duce la afectarea calității vieții. Tratamentul cu interferon aplicat acestor pacienți conduce la apariția unei depresii majore (16).

Modificările electroencefalografice sunt explicate în unele cazuri prin raportul scăzut N-acetyl-aspartat/creatinină în cortexul cerebral (15).

### 1.3. Efectele Lovastatinului și Pentoxifylinului în Steatohepatita nonalcoolică

Mihăilă RG., Nedelcu L., Frățilă O., Rezi EC., Domnariu C., Deac M. Effects of Lovastatin and Pentoxifylin în Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepato-Gastroenterology 2009;56:1117-1121

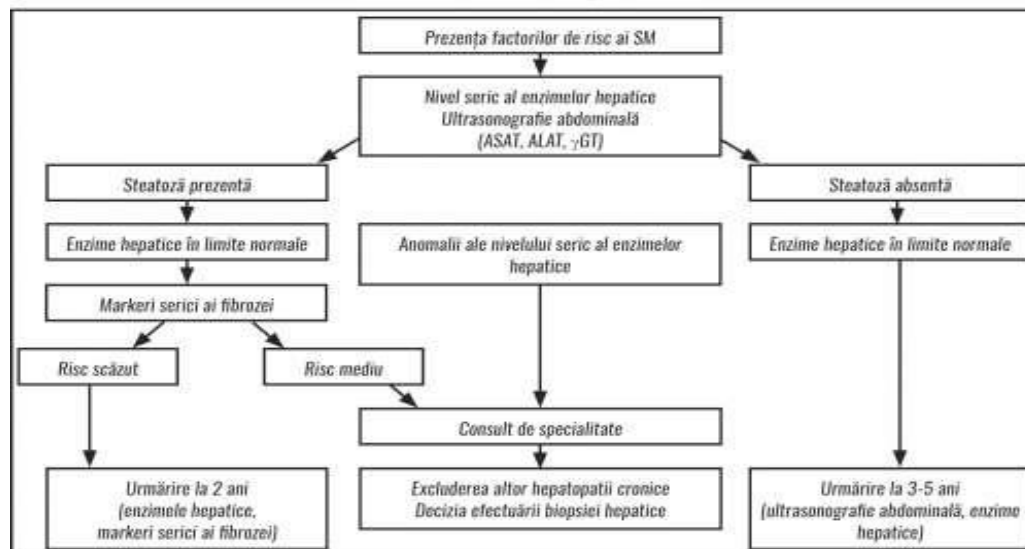
Steatoza hepatică non-alcoolică (SNA) este o entitate clinică descrisă la pacienții care nu au evidențe clinice ale consumului de alcool și care prezintă o cantitate excesivă de grăsimi la nivelul ficatului (17).

Boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) este una dintre cele mai importante cauze ale bolilor hepatice cronice. Incidența BFGNA se află în continuă creștere în ultimii ani, la nivel mondial, odată cu creșterea ratei obezității, a sedentarismului, a diabetului și, în general, a sindromului metabolic. (18)

BFGNA este manifestarea hepatică a sindromului metabolic și cuprinde un spectru de boli care variază de la SNA (simpla încărcare grasă a ficatului) la SHNA, fibroză și ciroză. Se asociază cu rezistența la insulină, obezitate și dislipidemie, principalele cauze ale sindromului metabolic (SM). În acest context, BFGNA este însoțită de boli cardiovasculare, boală cronică de rinichi, diabet zaharat (DZ) de tip 2 și are potențial de progresie spre ciroză și hepatocarcinom. BFGNA și SM sunt prezente concomitent la același pacient. S-a observat că la aproximativ 90% din pacienții afectați de BFGNA se regăsește cel puțin un component al SM. (18)

Deși biopsia hepatică rămâne „standardul de aur” al diagnosticului BFGNA, datele de laborator și cele imagistice, coroborate cu istoricul și examinarea pacientului, pot oferi un diagnostic prezumtiv valabil, în funcție de care se va stabili strategia de urmărire a acestuia (19)

Fig.nr.1. Diagnosticul ficatului gras nealcoolice conform indicațiilor EASL/EASD/EASO 2016 (18)



NASH este o entitate caracterizată prin prezența unei asocieri de steatoză cu inflamație și fibroză, ce apare la persoane care nu consumă alcool. Leziunile histologice sunt foarte asemănătoare cu cele din hepatită alcoolică și sunt reprezentate de steatoză macroveziculară, alături de fenomene inflamatorii (steatohepatită) cu prezența corpiilor Mallory, inflamație predominant lobulară și fibroză perisinusoidală. În formele avansate de boală apare fibroza în punți (bridging necrosis) și în final ciroza hepatică (20). Tratamentul bolilor asociate; obezitate, diabet zaharat, dislipidemie este în general recomandat, dar nu este totdeauna eficient în reversia NASH (21).

Pacienții cu NASH sunt frecvent, dislipidemici, încât efectul benefic al statinelor asupra hepatopatiei este un beneficiu suplimentar pentru ei. S-a constatat că la pacienții cu NASH administrarea de statină a dus la normalizarea enzimelor hepatice și la o oarecare ameliorare a steatozei și inflamației hepatice.

## **Stadiul existent, orientări, priorități și direcții de cercetare privind terapia hepatopatiei adipoase nonalcoolice**

Factorul de necroză tumorală alpha (TNF-alpha) contribuie la lezarea ficatului și la rezistența la insulină a pacienților cu steatohepatită nonalcoolică. Pentoxifilinul inhibă producția de TNF-alpha. Într-un trial pilot de 12 luni efectuat la Mayo Clinic (Minnesota) la un lot de 20 de bolnavi cu NASH cărora li s-a administrat Pentoxifilin în doză de 1600 mg/zi nivelul aminotransferazelor a scăzut semnificativ (22). Într-un alt studiu clinic efectuat la bolnavi cu NASH tratați timp de 6 luni cu Pentoxifilin (1200 mg/zi) s-a constatat ameliorarea fatigabilității, scăderea semnificativă a transaminazelor (ALAT s-a normalizat chiar la 60% dintre ei), ameliorarea semnificativă a indicelui de rezistență la insulină și a TNF-alpha. Această ameliorare semnificativă biochimică și scăderea rezistenței la insulină ar putea fi mediate prin inhibiția TNF-alpha (23).

În plus, Pentoxifilinul inhibă proliferarea celulelor stelate hepatice și sinteza de colagen în vitro. Un colectiv de cercetători germani (din Berlin și Erlangen-Neurnberg) a constatat într-un studiu experimental la șobolani cu coledoc ligaturat că Pentoxifilinul scade de 8 ori reglarea mARN-ului pentru procolagenul tip I și suprimă în proporție de 60-70% factorii fibrogenetici: factorul de creștere transformator beta1 și factorul de creștere al țesutului conjunctiv, contribuind la o scădere moderată a colagenului hepatic, a scorului fibrozei și a PIINP (24).

Pentoxifilinul are efect anti TNF-alpha, iar în studii clinice a dus la ameliorarea fatigabilității, scăderea semnificativă a transaminazelor, ameliorarea semnificativă a indicelui de rezistență la insulină și a TNF-alpha; în plus, inhibă proliferarea celulelor stelate hepatice și sinteza de colagen in vitro, motive pentru care studiul eficienței lui în loturi mai mari de pacienți este indicat. Mulți bolnavi cu NASH au diabet zaharat și chiar arteriopatii cronice obliterante, încât administrarea de Pentoxifilin ar putea avea multiple efecte benefice.

Deoarece mulți bolnavi cu NASH au dislipidemii, s-a studiat utilitatea și siguranța administrării de statine la ei. Într-un studiu (25) citat de Chalasani N de la Indiana University School of Medicine (Indianapolis) (26) efectuat la pacienți cu NASH administrarea de statină a dus la normalizarea enzimelor hepatice la toți

pacienții și la oarecare ameliorare a steatozei și inflamației hepatice. Într-un alt studiu asemănător (6) s-a constatat de asemenea ameliorarea funcției hepatice, încât Chalasani N a conchis că datele existente oferă unele dovezi conform cărora statinele pot fi folosite în condiții de siguranță. Propriile lui cercetări efectuate la pacienți cu dislipidemii și cu enzime hepatice crescute au conchis că acești bolnavi nu au risc mai ridicat de hepatotoxicitate comparativ cu pacienții hiperlipidemici cu enzime hepatice normale (5). De altfel, s-a observat că în timpul utilizării statinelor enzimele hepatice cresc la o mică minoritate de pacienți, similară cu cea constatată la subiecții care au primit placebo în trialuri clinice. Foarte rar, după inițierea terapiei cu statine, enzimele hepatice pot crește la nivele semnificativ mai mari, fără nici o disfuncție hepatică evidentă. Chassani citează o metaanaliză amplă (6) care a implicat aproape 50 000 pacienți, în care s-a stabilit că folosirea statinelor nu s-a asociat cu vreo creștere semnificativă a enzimelor hepatice, comparativ cu lotul placebo. Aceasta sugerează că subiecții cu hiperlipemii pot avea fluctuații spontane ale enzimelor hepatice, independent dacă lor li se administrează sau nu statine (26).

Numeroși cercetători, dintre care s-a distins grupul condus de Harguindey S de la Clinica Vitoria (Spania), au stabilit în studii experimentale că există o legătură între pH-ul intracelular și oncogeneză; rezistența multimedimentoasă este proporțională cu nivelul pH-ului intracelular; în producerea ei este implicată și glicoproteina P (expulzoare de chimioterapice) și supraexpresia genei rezistenței multimedimentoase. Verapamilul, în studii experimentale, inhibă glicoproteina P, iar statinele pot reversa, în anumite hemopatii, rezistența multimedimentoasă iar în altele induc apoptoză. De aici se desprinde o nouă direcție de cercetare: studiul efectelor clinice ale acestor medicamente, cu speranța că vor putea constitui și adjuvante terapeutice utile în terapia antineoplazică, nu doar excelente medicamente cu tropism vascular sau cu efect hipolipemiant. Terapia hepatitelor cronice este dificilă pentru bolnavi și costisitoare pentru stat și bolnavi (în special cea a hepatitei cronice C). Descoperirea experimentală recentă a faptului că statinele, prin inhibiția geranil-geranilanilării, intervin în mecanismul replicării virusului hepatitic C (27,28) constituie un nou obiectiv pentru cercetările clinice, care sunt chemate să evalueze efectele clinice ale acestui fapt, mai ales asupra

persistenței virusului după tratament antiviral. Se știe că nu se cunoaște un tratament cu rezultate mulțumitoare adresat steatohepatitei nonalcoolice (30,31,32), dar studii experimentale și pe loturi mici de pacienți au semnalat că Pentoxifilinul are efecte antifibrotice și că ar scădea citoliza hepatică (33), iar statinele ar reduce citoliza hepatică și ar contribui la ameliorarea aspectului histologic al ficatului (34,35). Sunt necesare studii clinice pe loturi mari de bolnavi pentru a aprecia beneficiile posibile ale acestor medicamente.(36)

Am desfășurat un studiu prospectiv, multicentric pentru a evalua eficiența Lovastatinului administrat pacienților cu SHNA și dislipidemie și administrarea pentoxifilinului la pacienții cu SHNA, dar fără dislipidemie.

### **Metodologie**

Am luat în studiu toți pacienții internați într-un interval de opt luni în Secția de Medicină Internă ale Spitalelor Clinice Județene Brașov, Oradea, Sibiu, cu BFGNA care îndeplineau următoarele condiții:

- prezentau aspect ecografic „bright liver”
- prezentau citoliză hepatică
- s-au exclus alte cauze ale afectării hepatice

Deoarece majoritatea pacienților au refuzat puncția biopsie hepatică, am luat în studiu numai acei pacienți cu Indicele de masă corporală (IMC) $>25\text{kg/m}^2$ , pentru a exclude o posibilă hepatită cronică criptogenică. Naoki Tanaka a concluzionat că în steatozele ușoare, datorită faptului că sonografia nu este o metodă de acuratețe în diagnostic, IMC și feritina serică sunt predictorii independenți ai diagnosticului: dacă  $\text{IMC} < 25,2 \text{ kg/m}^2$  și nivelul feritinei serice este  $< 142 \text{ ng/ml}$  valoarea predictivă negativă a SHNA este 100% (37). Pacienții diagnosticați cu SHNA și dislipidemie au fost tratați cu Lovastatin 10 mg/zi, iar cei fără dislipidemie au fost tratați cu Pentoxifilin 3x400 mg/zi. În studii experimentale, ambele medicamente au redus proliferarea celulelor hepatice care joacă un rol esențial în fibrogeneză, iar în studii pe loturi mici au scăzut semnificativ citoliza hepatică (33,34).

Criteriile de excludere ale pacienților din lotul tratat cu statine au fost sarcina, alăptarea, hipersensibilitate la medicament și valori de 3x sau mai mari ale transaminazelor. În timpul administrării statinei au fost contraindicate ciclosporina,

itraconazolul, ketoconazolul, macrolidele, fibrati, acidul nicotinic, inhibitorii proteazici ai virusului imunodeficienței dobândite și antidepresive. Consumul de grapefruit a fost interzis, pentru a nu influența concentrația medicamentului. Pacienții au fost instruiți să raporteze imediat apariția următoarelor manifestări clinice: mialgie instalată brusc, astenie fizică, dureri abdominale, reacții alergice, dureri anginoase, constipație, diaree, flatulență, cefalee, amețeli, vărsături, eritem cutanat.

Criteriile de excludere ale pacienților din lotul tratat cu pentoxifilin au fost sarcina, lăuzia, accidentul vascular cerebral hemoragic, hemoragii retiniene, insuficiența renală, risc de hemoragie, vârstă peste 65 de ani. Au fost monitorizate următoarele reacții adverse: durerea abdominală, grețuri, vărsături, aritmii, cefalee, dureri toracice.

Pacienții au fost examinați clinic și biologic după 1, 2 și 3 luni de tratament. Cei care au manifestat reacții adverse ușoare la pentoxifilin au fost sfătuiți să reducă doza (2x400 mg), dacă este tolerată.

Studiul a fost aprobat de Comisiile Etice ale spitalelor, iar pacienții au semnat Consimțământul informat. Analiza statistică a stabilit dacă parametrii biochimici hepatici sunt modificați semnificativ după tratament (media aritmetică, deviația standard și testul t Student).

## **Rezultate**

Un număr de 87 pacienți cu SHNA au fost incluși în studiu, dintre care 59 au fost tratați cu Lovastatin, iar 28 au fost alocați lotului tratat cu Pentoxifilin. Vârsta medie a fost de 57,14±10,49 ani.

În lotul pacienților tratați cu Lovastatin rezultatele inițiale și de la vizitele de control sunt arătate în tabelul 8.

Comparativ cu valorile inițiale, nivelul AST a scăzut după prima lună de tratament ( $p=0,0196$ ) și după a doua lună de tratament ( $p=0,032$ ). Valorile ALT au scăzut după prima lună de tratament ( $p=0,0335$ ) și deasemenea după a doua lună ( $p=0,021$ ). Nivelul fosfatazei alcaline a crescut după prima lună de tratament și după a doua lună, dar creșterile nu au fost semnificative. ( $p=0,225$ , respectiv  $p=0,061$ ).



Tabel 8 Rezultatele analizelor hematologice și biochimice pentru grupul de pacienți tratați cu Lovastatin

	AST	ALT	FAL	GGT	Colesterol	Trigliceride	Trombocite
Inițial	41.29 +/- 29.78	50.19 +/- 32.37	96.61 +/- 51.87	92.36 +/- 78.83	248.18 +/- 46.62	293 +/- 132.94	268470 +/- 96838
La 1 lună	29.71 +/- 13.76	37.64 +/- 18.72	106.11 +/- 54.64	68.78 +/- 66.89	208.94 +/- 43.61	206.67 +/- 128.39	247194 +/- 86437
La 2 luni	25.75 +/- 12.33	32.75 +/- 16.82	121.55 +/- 74.13	78.76 +/- 50.52	199.17 +/- 40.93	188.13 +/- 91.96	244789 +/- 86511
La 3 luni	18.33 +/- 5.51	29.33 +/- 14.19	168.5 +/- 115.25	68 +/- 52.32	185.33 +/- 37.64	203.33 +/- 158.65	275000 +/- 66337
ALT = alanin aminotransferaza AST = aspartat aminotransferaza FAL = fosfataza alcalină serică GGT = gamma glutamil transferaza							

Gamaglutamiltranspeptidaza a scăzut după prima și a doua lună de tratament, dar scăderea nu a fost semnificativă ( $p=0,079$ , respectiv  $p=0,253$ ). Nivelul seric al colesterolului a scăzut după prima și a doua lună de tratament ( $p=0,0029$ , respectiv  $p=0,00028$ ). Nivelul trigliceridelor a scăzut după una și două luni, dar scăderile nu au fost semnificative ( $p=0,125$ , respectiv  $p=0,082$ ). Nivelul trombocitelor a scăzut ușor după o lună și două de tratament, fără a fi semnificativ statistic ( $p=0,14$ , respectiv  $p=0,17$ ).

Evaluarea scorului APRI al fibrozei hepatice (AST/trombocite) în cele trei luni de tratament (tabel 9) ne arată o scădere de la valoarea medie inițială de 0,188 la 0,142 după prima lună de tratament și la 0,102 după a doua lună de tratament. Scăderea scorului APRI după două luni de tratament în comparație cu valorile inițiale a fost semnificativă. ( $p=0,030$ ).

Paradoxal, deși scorul APRI a scăzut după trei luni de tratament, Indicele Forns a crescut ușor, probabil datorită folosirii altor parametri în evaluarea fibrozei (colesterol, GGT, numărul trombocitelor, vârsta). Comparativ cu valoarea medie inițială de 3,2, indicele Forns a crescut la 4,963 după o lună de tratament ( $p=0,038$ ), respectiv la 5,438 după două luni de tratament ( $p=0,012$ ).

Tabel 9 Evaluarea non-invazivă a fibrozei la pacienții tratați cu Lovastatin

	Scorul APRI	Index FORNS
Inițial	0.188	4.321
La 1 lună	0.142	4.963
La 2 luni	0.102	5.438
La 3 luni	0.051	4.39

Doar patru pacienți au avut reacții adverse ușoare (oboseală, erupție cutanată, grețuri, citoliză hepatică), care au dispărut după oprirea medicației.

În lotul tratat cu pentoxifilin am obținut rezultatele prezentate în tabelul 10. Vârsta medie a pacienților a fost 55,78+/-12,91 ani. Comparativ cu valoarea medie inițială, nivelul AST a scăzut după prima lună de tratament ( $p=0,018$ ). După a doua lună de tratament, o scădere a nivelului AST a fost înregistrată, dar nu a fost semnificativă ( $p=0,16$ ). Comparativ cu valorile medii inițiale, ALT a scăzut semnificativ după prima lună de tratament ( $p=0,033$ ) și după a doua lună ( $p=0,126$ ), dar nesemnificativ. Nivelul GGT a scăzut după prima, a doua și a treia lună de tratament, dar scăderile nu au fost semnificative ( $p=0,107$ , respectiv  $p=0,123$ ). Colesterolul seric a crescut ușor după prima și a doua lună de tratament, dar nesemnificativ, după care a apărut o ușoară scădere, tot nesemnificativă ( $p=0,164$ ). Nivelul trigliceridelor a scăzut după prima, a doua și a treia lună de tratament, dar scăderea nu a fost semnificativă ( $p=0,46$ , respectiv  $p=0,45$ ). Valorile trombocitelor au scăzut ușor după o lună, s-au menținut aproape constante după două luni, urmate de o altă scădere ușoară la sfârșitul tratamentului. Scăderile nu au fost semnificative ( $p=0,386$ , respectiv  $p=0,358$ ).

Tabel 10 Rezultatele analizelor hematologice și biochimice pentru grupul de pacienți tratați cu Pentoxifilină

	AST	ALT	GGT	Colesterol	Trigliceride	Trombocite
Inițial	37.75 +/- 26.22	48.71 +/- 41.12	78.78 +/- 96.08	107.28 +/- 26.59	133.33 +/- 76.80	247178 +/- 71052
La 1 lună	25.26 +/- 10.45	31,43 +/- 17.00	49.68 +/- 35.61	187.04 +/- 36.43	131.2 +/- 50.01	241520 +/- 67808
La 2 luni	29.63 +/- 9.69	33.81 +/- 15.28	43.63 +/- 33.24	184.58 +/- 36.66	129.55 +/- 53.87	247580 +/- 65308
La 3 luni	26.00 +/- 8.75	31 +/- 11.98	42.2 +/- 37.75	156 +/- 45.21	98.25 +/- 29.11	235000 +/- 34332
ALT = alanin aminotransferaza AST = aspartat aminotransferaza GGT = gamma glutamil transferaza						

Evoluția scorului APRI al fibrozei hepatice (relatia AST/trombocite) în cele trei luni de tratament este evidențiată în tabelul 11. Este de subliniat o scădere a mediei valorilor inițiale de la 0,1587 la 0,1135 după prima lună de tratament și la 0,133 după a doua lună de tratament. Scăderea scorului APRI după o lună, comparativ cu valorile inițiale a fost semnificativă ( $p=0,022$ ). De asemenea, scăderea APRI după două luni a fost semnificativă ( $p=0,201$ ).

Tabel 11 Evaluarea non-invazivă a fibrozei la pacienții tratați cu Pentoxifilin

	Scorul APRI	Index FORNS
Inițial	0.1587	5.199
La 1 lună	0.1135	4.851
La 2 luni	0.133	4.245
La 3 luni	0.111	4.83

Am calculat și evoluția Indicelui Forns al fibrozei hepatice în cele trei luni de tratament, luând în considerare vârsta, GGT, nivelul colesterolului și numărul trombocitelor. Am constatat o scădere de la valoarea medie inițială de 5,199 la 4,851 după prima lună de tratament și la 4,245 după a doua lună. Dacă după prima lună de tratament, scăderea indicelui Forns nu a fost semnificativă ( $p=0,218$ ), scăderea la două luni a fost semnificativ ( $p=0,037$ ).

Doar cinci pacienți (17,86) din acest grup au prezentat reacții adverse ușoare (grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, cefalee), care au dispărut rapid după scăderea dozelor. Doar un pacient a abandonat studiul.

### **Discuții**

BFGNA, componenta hepatică a sindromului metabolic, este considerată o suferință sistemică datorată producției anormale a unor produși derivați din țesutul gras și ficat. (38,39,40).

Un subgrup de pacienți cu BFGNA prezintă leziuni hepatocitare și inflamație în plus, pe lângă depunerea excesivă de grăsime (steatohepatită). Această condiție, denumită SHNA, este practic igreu de diferențiat histologic de SHA (41,42,43).

Dintre pacienții participanți la studiu 67,82% au prezentat dislipidemie și au fost incluși în lotul tratat cu lovastatin. A fost confirmat că fluvastatinul, lovastatinul, pravastatinul și simvastatinul au proprietăți farmacodinamice similare; toate pot scădea colesterolul cu densitate mică (LDL-colesterolul) cu 20-35% (44,45). Motivul alegerii lovastatinului a avut și rațiuni economice. Un grup de cercetători americani au ajuns la concluzia că prin înlocuirea simvastatinului cu lovastatinul în cadrul programului de prevenție primară și secundară a dislipidemiei au economisit 62% din cheltuieli/pacient, fără a compromite rezultatele studiului, care au constatat în controlul lipidelor (pentru eficiență) și valorile ALT (pentru siguranță).(46). A fost evitat fluvastatinul care pare mai predictiv pentru producerea reacțiilor adverse hepatice decât celelalte statine. (47,48). Alte studii nu au confirmat această supoziție (49,50).

În acest studiu, Lovastatinul s-a dovedit capabil să scadă semnificativ nivelul mediu al colesterolemiei și transaminazelor, fără a genera reacții adverse majore. Într-un studiu publicat anterior, cercetători din Indianapolis, au ajuns de

asemenea la concluzia că toxicitatea hepatică înaltă indusă de lovastatin este foarte rară și că subiecții cu valori enzimaticice crescute nu au înregistrat o creștere a hepatotoxicității în comparație cu cei cu valori inițial normale. (51). Lovastatinul nu inhibă numai 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA reductaza, enzima reglatoare a sintezei de colesterol, dar afectează unele mecanisme ale transducerii intracelulare ale semnalelor și ale factorilor hepatici transcripționali. (52). A fost demonstrat și efectul antioxidant al statinelor.

Într-un studiu care a inclus 44 adulți cu SHNA, cu diagnostic morfologic, atorvastatinul 10 mg/zi a fost administrat pacienților cu hiperlipemie, iar acidul ursodezoxicolic (UDCA) 3-15 mg/kg/zi timp de 6 luni, celor normolipemici. La sfârșitul tratamentului, 59% din cei tratați cu lovastatin au înregistrat valori normale ale transaminazelor, comparativ cu 23% din cei tratați cu UDCA. În ambele loturi, examenul tomografic a arătat o ameliorare a densității hepatice, care a fost sugestivă pentru reducerea steatozei (53).

Un alt studiu arată efectele benefice ale administrării statinelor la pacienții cu SHNA: scad nivelul ridicat al transaminazelor și reduc steatoza hepatică după verificări imagistice în dinamică. (54).

Browning JD constata că la un număr de 2264 pacienți participanți la Dallas Heart Study, că folosirea statinelor nu duce la creșterea steatozei sau a nivelului seric al ALT la pacienții cu SHNA. Frecvent, pacienții care întrunesc criteriile pentru tratament cu statine au concomitent și SHNA. (55).

Se consideră că o creștere ușoară a ALT nu reprezintă un motiv pentru renunțarea la tratamentul cu statine la pacienții cu sindrom metabolic și steatoză hepatică, dar o colaborare hepatolog-cardiolog-diabetolog este necesară. (56).

Creșterea incidenței și prevalenței SHNA a dus la găsirea unor metode mai precise pentru estimarea fibrozei hepatice la acești pacienți. (57,58,59).

În studiul nostru am folosit scorul APRI, care a scăzut continuu în timpul monitorizării pacienților, astfel încât scăderea a devenit semnificativă statistic după două luni de tratament. Am considerat ca indicele Forns, folosit pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu hepatita cronică virală C nu este potrivit pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu SHNA sub tratament cu statine, deoarece ia în seamă și valorile colesterolului. Scăderea scorului APRI este un argument pentru

efectele benefice ale statinelor nu numai asupra modificărilor biochimice, dar și asupra histologiei hepatice.

Pacienții tratați cu pentoxifilin 3x400 mg/zi au prezentat după o lună o scădere semnificativă a transaminazelor, care nu au mai atins valorile inițiale nici în lunile următoare. Pentoxifilinul crește ușor valorile colesterolului după o lună de tratament, dar această creștere nu excede valorile normale. Este cunoscut că pentoxifilinul inhibă fosfodiesteraza, astfel scade nivelul citokinelor inflamatorii și fibrogenetice, precum factorul de necroză tumorală alfa și factorul de creștere beta, care joacă un rol important în patogeneza SHNA. În mod special previne generarea factorului de necroză tumorală alfa după expunerea la endotoxine, modulează rezistența la insulină și are efect antifibrotic dependent de doză. (60,61,62,63). Apariția reacțiilor adverse digestive impune reducerea dozelor. (64).

În studiul nostru, administrarea pentoxifilinului a dus la o scădere semnificativă a scorului APRI după o lună de tratament, fără revenire la valorile anterioare. Valorile indicelui Forns au scăzut și scăderea a devenit semnificativă după două luni de tratament. Faptul că atât scorul APRI, cât și indicele Forns au scăzut sub tratamentul cu pentoxifilin, pledează pentru posibilele efecte benefice ale acestui medicament asupra histologiei hepatice, nu numai asupra scăderii citolizei hepatice.

Un studiu japonez efectuat pe pacienți fără antigen HBS, fără anticorpi anti-VHC, fără anticorpi prezenți în bolile autoimune și fără consum de alcool sau medicamente, a testat numărul de markeri serologici ai fibrozei hepatice și au ajuns la concluzia că s-a identificat în 68% din cazuri colagenul de tip IV, în 68% din cazuri acidul hialuronic, în 64% procolagenul N-peptidei tip III și în 56% leptina. (65).

### **Concluzii**

Studiul nostru pledează pentru individualizarea tratamentului pacienților cu SHNA, luând în considerare prezența elementelor sindromului metabolic. Rezultatele benefice recomandă folosirea ambelor medicamente, lovastatin și pentoxifilin, a căror reacții adverse au fost rare și tranzitorii.

## 1.4. Lovastatinul și Fluvastatinul reduc viremia și Citokinele Pro-inflamatorii pacienților cu Hepatită Cronica C

Mihăilă RG., Nedelcu L., Frățilă O., Rezi EC., Domnariu C., Ciucă R., Zaharie AV., Olteanu A., Bera L., Deac M., Mihăilă R. Lovastatinul și Fluvastatinul reduc viremia și Citokinele Pro-inflamatorii pacienților cu Hepatită Cronică C. *Hepato-Gastroenterology*, 2009;56:1704-1709

Prevalența globală a HCV este 2,5% (177,5 milioane adulți infectați), cu variații între 2,9% în Africa și 1,3% în America, iar viremia a fost detectată la 118,9 milioane de oameni. Genotipul 1 este cel mai frecvent (49,1%), urmat de genotipul 3 (17,9%), genotipul 4 (16,8%) (Fig.1). Genotipurile 5 și 6 sunt responsabile pentru mai puțin de 5% din cazuri. În timp ce genotipurile 1 și 3 sunt răspândite în întreaga lume, o mare parte din genotipurile 4 și 5 sunt întâlnite în țările sărace (66).

În SUA, numărul infecțiilor nou diagnosticate cu VHC a crescut de la 16.500 în 2011 la 30.500 în 2014 și 3,5 milioane trăiesc cu această infecție (67). Se estimează că trei pătrimi din aceștia sunt născuți între 1945 și 1965, iar o jumătate sunt asimptomatici. Folosirea drogurilor injectabile reprezintă factorul de risc cel mai frecvent; transmiterea sexuală apare mai ales la homosexuali. Numărul deceselor anuale cauzate de infecția cu VHC este de aproximativ 19.000 și a depășit mortalitatea prin infecția cu virusul imunodeficienței dobândite (Fig.2).

Un studiu recent ce acoperă aria geografică a Europei estimează prevalența HCV între 2,4% în centrul și vestul Europei și 2,9% în estul Europei. La o populație de aprox. 740 milioane, se estimează o populație infectată cu VHC de peste 19 milioane (68).

Ținta tratamentului HCV este eradicarea infecției prin obținerea unui răspuns viral susținut, definit prin nedetectarea ARN-VHC la 12 sau 24 săptămâni după terminarea tratamentului. Până în 2011 combinația Peginterferon (Peg IFN) și Ribavirină a fost tratamentul de elecție. În 2011, Telaprevir și Boceprevir au fost aprobate pentru tratamentul HCV genotip 1. Acestea reprezintă prima generație de

medicamente cu acțiune direct antivirală (DAAs). Ele acționează asupra VHC-NS3-4A seric proteazei și sunt considerați inhibitori ai proteazei. Ambii sunt administrați în combinație cu PegIFN. Trei noi DAAs au fost aprobate în 2014 în Europa: Sofosbuvir, Simeprevir și Daclatasvir. Fiecare dintre ele poate fi utilizat ca un component al unei triple combinații cu Peg IFN și ribavirină. Combinația Sofosbuvir și Daclatasvir cu sau fără Ribavirină este un tratament oral, de scurtă durată (de la 6-12 la 24-48 săptămâni), cu puține efecte adverse și rată înaltă de vindecare (>90%). (69,70,71).

### **Introducere**

Tratamentul cu interferon și ribavirină, considerat până de curând standardul terapiei HCV, s-a dovedit eficient la aproximativ 55% din pacienți, ceea ce este departe de ideal. (72). Statinele inhibă sinteza colesterolului, dar au fost demonstrate și unele efecte hepatice pleiotrope (73). Studiile clinice au arătat că patru statine au activitate anti HCV: fluvastatin, atorvastatin, simvastatin și lovastatin. (74,75). Studiul nostru își propune să verifice efectul celor două statine asupra ARN-VHC și asupra modificării testelor biologice. Ne-am propus să studiem posibilele corelații între răspunsul la tratament și nivelul citokinelor pro și antiinflamatorii.

### **Metodologie**

Am inclus în studiu pacienți cu HCV, cu viremie, aflați în evidența Spitalelor Clinice Județene Brașov, Oradea și Sibiu. După informarea pacienților și semnarea consimțământului informat am analizat următoarele date: vârsta, sex, nivelul viremiei, valorile hemoglobinei, hematocritului, leucocitelor, trombocitelor, glicemia, creatininemia, AST, ALT, bilirubina totală și directă, FA, GGT, colesterolemia, trigliceridemia, interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), interleukina 10 (IL-10), eritropoetina serică (EPO) și următoarele aspecte ecografice: gradul ecogenității (apreciat convențional între 1 și 3), gradul atenuării posterioare a ultrasunetelor (apreciată convențional între 1 și 3), diametrul venei porte în hil, diametrul lung al splinei, prezența sau absența litiazei biliare.



Pacienții au fost tratați timp de 4 săptămâni și au fost randomizați în două loturi: grupul F, tratat cu Fluvastatin 40 mg/zi, seara și grupul L, tratat cu Lovastatin 20 mg/zi seara. Criteriile de excludere pentru tratamentul cu statine au fost: sarcina, alăptarea, valori ale transaminazelor de 3x mai mari decât valorile normale, sensibilitate la oricare dintre componentele produselor. În timpul tratamentului cu statine, administrarea următoarelor substanțe au fost contraindicate: ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, macrolide, fibrați, acid nicotinic, inhibitori proteazici ai virusului imunodeficienței dobândite, antidepressive; pacienții au fost instruiți să nu consume suc de grapefruit pentru a nu modifica concentrația serică a medicamentelor.

Pacienții au fost informați să anunțe imediat apariția următoarelor manifestări clinice: dureri musculare instalate brusc, astenie fizică, dureri abdominale, reacții alergice, dureri anginoase, constipație, diaree, flatulență, cefalee, amețeli, grețuri, eritem cutanat.

Patru săptămâni mai tarziu, tuturor pacienților li s-a evaluat glicemia, creatinemia, AST, ALT, bilirubina totală și directă, FA, GGT, colesterolemia și trigliceridemia. Pacienților cu viremie peste limitele de detecție și care au fost tratați cu Fluvastatin sau Lovastatin, li s-au evaluat: viremia, valorile hemoglobinei, hematocritului, leucocitelor, trombocitelor, glicemia, creatininemia, AST, ALT, bilirubina totală și directă, FA, GGT, colesterolemia, trigliceridemia, IL-6, IL-8, TNF-alfa, IL-10, EPO. Toleranța la cele două statine a fost evaluată, la fel ca și apariția reacțiilor adverse și supravegherea lor.

Cele două loturi au fost comparate din punct de vedere al valorilor viremiei, citokinelor, EPO și a celorlalți parametri determinați inițial și din punct de vedere al răspunsului la terapia cu statine (variații ale viremiei, transaminazelor, bilirubinei, colesterolului, trigliceridelor, glicemiei, citokinelor, EPO), al toleranței și a efectelor adverse.

## **Rezultate**

Numărul total al pacienților incluși în studiu a fost de 110. Datorită faptului că 11 pacienți au refuzat determinarea finală a viremiei, au fost excluși din analiza statistică finală. Vârsta medie a întregului grup a fost 52,44±10,21 ani.

La 63 de pacienți (63,64%), viremia a scăzut după tratamentul cu statine; la 60 de pacienți a rămas detectabilă (60,61%), iar la 3 pacienți (3,03%) a fost sub limita de detecție. La 36 de pacienți (36,36%), viremia a crescut după administrarea statinelor.

Media viremiilor inițiale a întregului grup a fost 2.376.074+/- 3.427.596 UI/ml, iar media finală 1.321.136+/- 1.343.570 UI/ml; diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ( $p=0,000987$ ).

Din totalul celor 99 pacienți care au terminat studiul, 51 au primit tratament cu Lovastatin (lotul L), iar 48 pacienți au primit tratament cu Fluvastatin (lotul F).

Vârsta medie a pacienților din lotul L a fost 53,72+/-10,48, iar a pacienților din lotul F a fost 50,64+/- 10,15. În grupul L, repartiția pe sexe a fost 77,58% femei și 22,42 % bărbați, iar în grupul F au fost 63,46% femei și 36,54% bărbați.

Din totalul pacienților din grupul L, 53,44% au urmat anterior tratament cu interferon și ribavirină, iar 46,56% nu au urmat tratament inițial. Din lotul F, 57,69% au fost tratați anterior cu interferon și ribavirină, față de 42,31% care nu au fost tratați anterior.

Studiul nivelului viremiei înainte și după tratamentul cu statine, ne-a furnizat următoarele rezultate:

- în grupul L, media viremiilor inițiale a fost 2.362.456+/-3.301.582 UI/ml, iar la final, 1.437.024+/-1.378.188 UI/ml; la acest grup, viremia a scăzut la 33 de pacienți și a crescut la 19 pacienți
- în grupul F, media viremiilor inițiale a fost 2.391.140+/-3.597.709, iar cea finală a fost 1.192.919+/-1.306.896 UI/ml. În medie, viremia a variat cu 1.198.221+/-3.184.266 UI/ml ( $p=0,00092$ ). Din acest grup, la 30 de pacienți (63,83%) viremia a scăzut (la 3 dintre ei sub limita de detecție), iar la 17 pacienți (36,17%) viremia a crescut.

Putem observa că, în ambele loturi, scăderea viremiei a fost semnificativă din punct de vedere statistic și diferența viremiilor între cele două grupuri nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic ( $p=0,3316$ ).

Administrarea timp de 4 săptămâni a Lovastatinului a dus la scăderea semnificativă a nivelului citokinelor pro-inflamatorii IL-6 și TNF-alfa, diferența între prima și a doua determinare fiind foarte semnificativă statistic. Nivelul IL-8,

IL-10 și EPO au scăzut de asemenea, dar diferențele nu au fost semnificative (Tabel 12).

Tabel 12 Valorile interleukinelor și EPO

Grup	L			F		
	initial	Final	p	initial	final	p
IL-6	4.60 +/- 4.53	3.23 +/- 2.39	0.029	6.19 +/- 7.10	2.79 +/- 1.70	0.00098
IL-8	118.43 +/- 95.61	101.39 +/- 49.82	0.248	165.19 +/- 144.79	99.24 +/- 150.90	0.017
IL-10	5.41 +/- 1.27	5.21 +/- 0.88	0.178	5.90 +/- 3.39	6.03 +/- 3.95	0.435
TNF-alfa	21.02 +/- 12.06	16.80 +/- 8.36	0.021	22.81 +/- 10.93	15.54 +/- 6.72	0.00010
EPO	16.95 +/- 12.27	16.09 +/- 12.91	0.366	14.57 +/- 11.63	14.98 +/- 7.91	0.421

L: grupul tratat cu lovastatina; F: grupul tratat cu fluvastatina; IL-6: interleukina-6; IL-8: interleukina-8; IL-10: interleukina-10; TNF-alfa: factorul de necroza tumorală-alfa; EPO: eritropoetina serică.

Tratamentul cu Fluvastatin timp de 4 săptămâni a dus la scăderea importantă a citokinelor pro-inflamatorii IL-6, IL-8 și TNF-alfa; diferențele între prima și a doua determinare fiind foarte semnificative. Nu au fost diferențe semnificative, din punct de vedere statistic între cele două determinări ale nivelului IL-10 (citokina anti-inflamatoare) și EPO (Tabel 12).

Nu au fost diferențe între cele două loturi din punct de vedere al parametrilor biochimici și hematologici determinați la intrarea în studiu (nivelul hemoglobinei, hematocritului, leucocitelor, trombocitelor, glicemia, creatininemia, AST, ALT, bilirubina totală și directă, FA, GGT, colesterolemia, trigliceridemia).

Comparația între valorile parametrilor biochimici înainte și după tratamentul cu statine este arătată în tabelul 13; hemoglobina, hematocritul, leucocitele, trombocitele, glicemia și creatininemia nu au variat semnificativ între prima și a doua determinare.

Tabel 13 Valorile parametrilor biochimici

Grup	L			F		
	inițial	final	p	inițial	final	p
AST	63.4 +/- 32.94	61.71 +/- 24.88	0.676	56.09 +/- 43.22	67.05 +/- 2.06	0.138
ALT	73.65 +/- 37.75	76.26 +/- 34.50	0.337	66.76 +/- 57.59	75.18 +/- 66.31	0.259
Bt	0.72 +/- 0.29	0.77 +/- 0.41	0.405	0.85 +/- 0.61	0.85 +/- 0.34	0.479
Bd	0.29 +/- 0.21	0.21 +/- 0.15	0.0077	0.31 +/- 0.20	0.26 +/- 0.13	0.075
FA	123.05 +/- 59.42	96.65 +/- 49.54	0.014	113.52 +/- 56.36	99.75 +/- 55.90	0.124
GGT	66.45 +/- 73.66	71.02 +/- 82.57	0.102	71.08 +/- 58.66	91.48 +/- 81.19	0.089
Colesterol	170.35 +/- 32.27	156.63 +/- 31.13	0.000099	172.78 +/- 37.62	157.16 +/- 31.33	0.021
Triglice-ride	100.85 +/- 36.10	97.22 +/- 40.31	0.493	123.33 +/- 143.43	114.52 +/- 123.50	0.378

L: grupul tratat cu lovastatina; F: grupul tratat cu fluvastatina; AST: aspartat amino-transferaza; ALT: alanin amino-transferaza; Bt: bilirubina totala; Bd: bilirubina directa; FA: fosfatasa alcalina serica; GGT: gamma gutamil-transferaza;

Am constatat că nivelul transaminazelor nu variază semnificativ între prima și a doua determinare, și nu am observat creșteri semnificative ale transaminazelor la niciunul din loturi după tratamentul cu statine.

Nivelul colesterolului și trigliceridelor a scăzut după administrarea statinelor și scăderea colesterolului a fost semnificativă atât în lotul tratat cu lovastatin ( $p=0,0001$ ), cât și cu Fluvastatin ( $p=0,05$ ).

Valorile FA și bilirubinei directe au fost semnificativ reduse după administrarea Lovastatinului. ( $p,0,05$ , respectiv  $p,0,01$ ).

Studiul parametrilor ecografici inițiali (ecogenitate, atenuare posterioară, calibrul venei porte în hil, diametrul lung al splinei, prezența sau absența litiazei biliare) nu a arătat modificări semnificative între grupul L și F. În schimb, gradul atenuării posterioare și diametrul lung al splinei este corelat direct cu diferența dintre viremia inițială și finală după tratament cu Fluvastatin ( $r=0,324$ , respectiv  $r=0,215$ ). Acest lucru nu se evidențiază în lotul tratat cu Lovastatin. Cei doi parametri ecografici descriși mai sus pot reprezenta factori predictivi ai răspunsului viremiei în tratamentul cu Fluvastatin.

Pacienții care au fost tratați anterior cu interferon-alfa și care nu au obținut răspuns virusologic susținut sau au recăzut, au înregistrat o reducere mai mare a nivelului IL-8, comparativ cu cei care nu au făcut tratament cu interferon. ( $p=0,043$ ). Administrarea celor două statine timp de 4 săptămâni, a dus la o scădere importantă a nivelului seric a citokinelor pro-inflamatorii IL-6 și TNF-alfa la

pacienții care au fost tratați anterior cu interferon ( $p=0,0014$ , respectiv  $p=0,0013$ ) și la scăderea nivelului seric al IL-6, IL-8 și TNF-alfa la pacienții care nu au fost tratați anterior cu interferon ( $p=0,0025$ ,  $p=0,0049$ , respectiv  $p=0,00061$ ). Nivelul IL-10 (citokina antiinflamatoare) nu s-a modificat semnificativ după tratamentul cu statine, indiferent dacă pacienții au fost sau nu în tratament cu interferon. Valorile inițiale AST și ALT au fost semnificativ mai înalte la pacienții care nu au primit anterior tratament cu alfa-interferon ( $p=0,00031$ , respectiv  $p=0,0011$ ).

Un număr de 13 pacienți (13,13%) au prezentat tranzitoriu manifestări clinice și modificări ale testelor de laborator care pot fi atribuite tratamentului cu statine: epigastralgie-4, creșterea transaminazelor de trei ori peste valorile normale-6 (patru după Fluvastatin, 2 după Lovastatin), ameteli-3, hepatalgie-2 și unul mialgie, cefalee, grețuri, diaree. Creșterea transaminazelor nu a fost acompaniată de icter sau alte manifestări clinice. Reacțiile adverse nu au necesitat renunțarea la tratament, cu excepția unui pacient, care după două săptămâni a întrerupt tratamentul și a fost exclus din analiza statistică. Reacțiile adverse au avut o durată între trei ore și câteva zile. Toate cele șase cazuri cu transaminaze crescute după tratament au fost reevaluate după 2 și 4 săptămâni. Revenirea la valorile inițiale sau apropiate de valorile inițiale s-a făcut în 4 cazuri la 2 săptămâni, iar în 2 cazuri la 4 săptămâni. Nu au fost semnalate reacții adverse severe.

## Discuții

VHC poate persista în celulele mononucleare sanguine periferice, mult timp după aparenta rezoluție a hepatitei C. Acest fapt se asociază cu creșterea semnificativă a geranil-geranil-pirofosfat sintetazei, implicată în sinteza de geranil-geranil-pirofosfat în celulele gazdă. Sinteza de geranil-geranil-pirofosfat pare să fie esențială pentru susținerea replicării VHC în mononuclearele sanguine periferice. (76, 77). Replicarea ARN-VHC și asamblarea complexelor replicate necesită geranil-geranilarea a uneia sau mai multor proteine din celula gazdă, deoarece genomul ARN-VHC nu codifică o astfel de proteină. În culturile celulare de hepatom, Lovastatinul a generat disoluția complexelor replicate ale VHC. (78). Ulterior, cinci statine au fost testate referitor la posibila activitate anti-VHC. Fluvastatinul a prezentat cea mai puternică activitate anti-VHC (79,80), în timp ce atorvastatinul și simvastatinul au efecte inhibitorii medii. Lovastatinul a

demonstrat o acțiune modestă, iar un alt inhibitor al 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA reductazei, pravastatin nu a înregistrat nici o activitate anti-VHC (81).

Studii importante au evidențiat beneficiile efectelor pleiotrope ale statinelor în HVC. Astfel, menționez un studiu efectuat pe un lot de 31 veterani americani cu HVC, care au fost tratați cu Fluvastatină și care au fost monitorizați săptămânal în privința nivelului viremiei și a testelor biochimice. La 50% din pacienți, nivelul ARN-VHC a scăzut după administrarea a 80 mg/zi sau mai puțin. Scăderea a apărut după 4 săptămâni la 80% din cei cu viremie detectabilă. Nu au fost înregistrate modificări ale testelor biochimice (82).

Referitor la studiul nostru, am înregistrat de asemenea, o scădere semnificativă a viremiei după patru săptămâni de tratament cu statine ( $p=0,0024$ ). Tratamentul a fost bine tolerat și nu s-au înregistrat efecte adverse majore.

A fost studiat efectul diferitelor terapii combinate care includ statine asupra evoluției HVC. Unii autori menționează efectul aditiv al asocierii Fluvastatinei cu beta-caroten, vitamina D<sub>2</sub> sau acid linoleic în inhibarea replicării ARN-VHC (83). In vitro, combinația statinelor cu interferon a crescut efectul anti-VHC (84,85,86), ceea ce poate avea implicații clinice, dacă viitoare studiile vor dovedi existența unor avantaje certe și a unei bune toleranțe.

Problematika siguranței administrării statinelor la pacienții infectați cronic cu VHC a fost studiată de mulți cercetători (87). Într-un studiu retrospectiv, efectuat pe un număr de 146 pacienți de sex masculin care au primit statine pentru mai mult de 8 ani pentru dislipidemie și care au fost seropozitivi pentru VHC, nu au fost creșteri semnificative ale ALT; numai un pacient a întrerupt tratamentul pentru creșterea ALT de 3 ori peste valorile normale (88). Concluzia a numeroase trialuri clinice în care s-au folosit medicamente hipolipemice a statuat despre creșterile ALT de peste 3 ori valorile normale că sunt tranzitorii, dependente de doză și de valorile inițiale ale ALT (89). Un alt studiu menționează creșteri de peste 3 ori ale transaminazelor doar în 0,5-3% din cazuri, similar cu placebo (88). Tratamentele actuale cu statine la pacienții cu HCV nu aduc creșteri semnificative ale enzimelor hepatice și nu sunt asociate cu un risc crescut de hepatotoxicitate, astfel încât constituie o terapie sigură (90,91).

Creșterea transaminazelor în cursul terapiei cu statine nu este datorată numai statinelor. Alte posibile cauze trebuie identificate și excluse: etilismul, activitatea virală, hepatopatia adipoasă, fluctuațiile spontane ale ALT. Reluarea tratamentului, după normalizarea transaminazelor, cu aceeași statină în doza mai mică sau cu altă statină poate ajuta la identificarea pacienților care pot fi tratați în continuare cu această clasă de medicamente (92).

Hepatologii membri ai National Lipid Association fac următoarele recomandări:

- creșterea asimptomatică a transaminazelor reprezintă un efect de clasă asociat folosirii statinelor și nu indică în mod obișnuit o disfuncție hepatică
- hepatita fulminantă asociată tratamentului cu statine este foarte rară
- monitorizarea de rutină a testelor biochimice hepatice nu reprezintă o garanție pentru pacienții ce urmează tratament cu statine
- hepatopatiile cronice compensate și ciroza stadiu Child A nu reprezintă contraindicații pentru folosirea statinelor (93).

Creșterea transaminazelor nu reflectă o alterare a funcției hepatice dacă nu se asociază și modificări ale albuminemiei, bilirubinei totale și a timpului de protrombină. În literatura medicală au fost raportate doar 5 cazuri de insuficiență hepatică datorită Lovastatinului. Astăzi este acceptat că, deși terapia cu statine nu este contraindicată la pacienții cu hepatită cronică, ea trebuie contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică acută și cu ciroză decompensată (88). Un studiu recent este mai prudent și menționează că “toate statinele existente în piața farmaceutică par să asocieze un foarte scăzut risc de agresiune hepatică” și recomandă prudență sporită sau chiar evitarea administrării la pacienții cu boală hepatică preexistentă. Decizia medicului bazată pe analiza risc-beneficiu este importantă în opțiunea terapeutică (94).

După analiza a 7 trialuri clinice care au inclus 29.395 de pacienți, la care s-a comparat tratamentul cu statine cu doze mari și cu doze mici, cardiologii au recomandat folosirea primelor, care au redus mortalitatea de orice cauză a pacienților cu sindroame coronariene acute. Creșterea transaminazelor a fost observată doar la 1% din pacienții tratați intensiv cu statine (95). Un studiu

publicat în 2017, pe o cohortă de 509.766 pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică ajunge la concluzia că statinele în doză mare sunt asociate cu un beneficiu de supraviețuire (96). În studiul nostru, la 4,51% dintre pacienți nivelul transaminazelor a depășit de trei ori valorile normale după patru săptămâni de tratament, fără a fi însoțit de manifestări clinice.

IL-6 este o citokină importantă pentru regenerarea ficatului, dar valori crescute au fost observate la pacienții cu hepatopatii cronice, unde este corelată cu alterarea funcției hepatice și cu gradul fibrozei hepatice (97). Valorile maxime au fost observate la pacienții HVC activă și la pacienții cu ciroză hepatică C. (54,28%). Este o Th1 citokină anti-inflamatorie implicată în activarea limfocitelor B și T în răspunsul umoral și celular, în generarea și menținerea procesului inflamator și în clearance-ul viral. Nivelurile sale plasmatică au fost corelate pozitiv cu intensitatea bolii și cu încărcătura virală, astfel încât poate fi considerată un marker al inflamației și leziunilor hepatice. (98).

Proteinele structurale ale VHC pot reprezenta un trigger pentru eliberarea de citokine inflamatorii, precum IL-8, care produce apoptoza endoteliului, favorizând lezarea endotelială (99). Cu cât severitatea hepatitei este mai mare, cu atât nivelul seric al IL-8 crește progresiv. S-a observat că dacă crește reglarea IL-8 de către proteina non-structurală 5A a VHC se produce inhibiția activității antivirale și a interferonului-alfa in vitro. În concordanță cu aceasta, in vivo, s-a observat că la pacienții infectați cu genotipul 1 al VHC, nivelul redus pre-terapeutic al IL-8 se corelează cu răspunsul virusologic la terapia cu interferon-alfa. Aceiași autori germani, au observat că la pacienții cu răspuns virusologic susținut, nivelul IL-8 rămâne crescut 24 săptămâni după terminarea terapiei cu interferon, în comparație cu subiecții sănătoși (100).

În cazurile în care răspunsul virusologic nu poate fi obținut, doar nivelul IL-8 este singurul care scade după terapia cu interferon, pe când IL-6, IL-10 sau TNF-alfa nu sunt modificate (101).

TNF-alfa este o citokină pro-inflamatorie. Creșterea expresiei TNF-alfa este implicată în patogeneza leziunilor hepatice și progresia fibrozei la subiecți cu steatoză în asocieră cu HVC (102).



Am dovedit că cele două citokine pro-inflamatorii (IL-6 și TNF-alfa) scad semnificativ după patru săptămâni de tratament cu Lovastatin și aceleași plus IL-8 scad semnificativ după 4 săptămâni de tratament cu Fluvastatin. Astfel, pe lângă efectul antiviral al statinelor, putem adăuga efectul antiinflamator, care nu a fost studiat în literatură.

IL-10 are un efect anti-inflamator la pacienții cu hepatită cronică C, la care concentrația sa este semnificativ mai înaltă comparativ cu martorii (103). Nivelul bazal al IL-10 a fost semnificativ mai înalt la pacienții fără un răspuns la terapia cu interferon și ribavirină, în comparație cu pacienții cu răspuns, deși concentrația sa nu s-a schimbat în același timp cu tratamentul. Prin urmare, creșterea nivelului IL-10 poate reprezenta un marker al prognosticului negativ al răspunsului HVC la tratament. În studiul nostru, faptul că IL-10 (anti-inflamatorie) nu scade, iar celelalte citokine anti-inflamatorii scad semnificativ după tratamentul de 4 săptămâni cu cele două statine, sugerează un alt avantaj al acestor statine în patologia hepatică studiată.

### **Concluzii**

- la 63,64% dintre pacienții cu viremia detectabilă la prima determinare, după 4 săptămâni de tratament cu statine viremia a scăzut, iar la 3,03% scăderea a fost sub valorile detectabile. Scăderea viremiei după tratamentul cu statine la întregul grup a fost semnificativă ( $p=0,000987$ ).
- administrarea Lovastatinului timp de 4 săptămâni a dus la o scădere importantă a nivelului seric al citokinelor pro-inflamatorii IL-6 și TNF-alfa.
- administrarea Fluvastatinului timp de 4 săptămâni a dus la o scădere importantă a nivelului seric al citokinelor pro-inflamatorii IL-6, IL-8 și TNF-alfa, scăderea acestor parametri fiind mai importantă decât în cazul Lovastatinului.
- nivelul mediu al transaminazelor nu a variat după 4 săptămâni de tratament cu statine.

- scăderea semnificativă a FA și bilirubinei directe după administrarea Lovastatinului timp de 4 săptămâni pledează pentru un efect anticolestatic al acestei statine.

## 1.5. Efectele administrării simvastatinului la pacienții cu hepatită cronică virală C

EFFECTS OF SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH VIRAL CHRONIC HEPATITIS C. Mihăilă RG., Nedelcu L., Frățilă O., Retzler L., Domnariu C., Cipaian RC., Rezi CE., Bera C., Deac M. Hepato-Gastroenterology 2011;58:1296-1300

### Introducere

Obiectivele tratamentului HCV sunt: inhibarea producției de virioni, inhibarea infectării de novo a celulelor cu VHC și accelerarea clearance-ului celulelor infectate. Tratamentul cu interferon și ribavirină nu a avut eficiență în mai mult de 55% din cazuri. La unii pacienți, chiar dacă viremia devine nedetectabilă după tratamentul cu interferon și ribavirină, virusul poate persista în celulele mononucleare din sângele periferic timp îndelungat după aparenta rezoluție a HVC. Aceasta este asociată cu creșterea semnificativă a geranil-geranil-pirofosfat sintetazei în celulele gazdă. Sinteza acestei enzime pare să fie esențială pentru replicarea VHC în celulele mononucleare din sângele periferic (104).

Ye et al. au afirmat că procesul de replicare a VHC necesită geranil-geranilarea a uneia sau mai multor proteine (105). În culturile celulare de hepatom, Lovastatinul produce disoluția complexului replicativ al VHC. Adăugarea de geranil-geranilol și nu de pharnesol la celulele tratate cu Lovastatin a dus la reluarea replicării virale și asamblarea complexelor replicate. Datorită faptului că genomul VHC nu codifică o proteină geranil-geranilată, s-a sugerat că o proteină geranil-geranilată a gazdei este implicată în replicarea VHC. Autorii cercetării au ajuns la concluzia că inhibiția geranil-geraniol reprezintă o strategie terapeutică în infecția cu VHC (105).

Kapadia et al. confirmă de asemenea că mecanismul biosintezei colesterolului controlează replicarea VHC-ARN prin reglarea nivelului celular al geranyl-geranyl-phyrofosfatului (106). În opinia lor, impactul geranyl-geranilării depinde de conținutul în acizi grași ai celulei; în funcție de gradul de saturare, acizii grași pot fie stimula, fie inhiba replicarea VHC. Ei consideră că manipularea

farmacologică a acestui mecanism, poate avea implicații terapeutice în infecția cronică cu VHC (106).

### **Metodologie**

Acest studiu s-a adresat pacienților cu HCV care au terminat tratamentul cu pegylat interferon și ribavirină din Spitalele Clinice Județene de Urgență Brașov, Oradea și Sibiu. Pacienții care nu prezentau cistoliză hepatică în momentul includerii în studiu au fost repartizați în două loturi: A 1, care au fost tratați 3 luni cu Simvastatin 20 mg/seara, 3 luni și A 2, lotul martor, care nu a primit Simvastatin. Pacienții care prezentau cistoliză hepatică în momentul includerii în studiu, au constituit lotul B 2, care au primit Simvastatin 20 mg/seara, 3 luni.

Criteriile de excludere pentru pacienții tratați cu statină au fost: sarcina, alăptarea, valori de peste 3 ori ale normalului transaminazelor și intoleranța la medicament. În timpul tratamentului cu statine, administrarea următoarelor substanțe au fost contraindicate: ciclosporina, itraconazol, ketoconazol, macrolide, fibrați, acid nicotinic, inhibitori proteazici ai virusului imunodeficienței dobândite, antidepressive; pacienții au fost instruiți să nu consume suc de grapefruit pentru a nu modifica concentrația serică a medicamentelor.

Pacienții au fost informați să anunțe imediat apariția următoarelor manifestări clinice: dureri musculare instalate brusc, astenie fizică, dureri abdominale, reacții alergice, dureri anginoase, constipație, diaree, flatulența, cefalee, amețeli, grețuri, eritem cutanat.

La pacienții aflați în tratament anticoagulant, timpul de protrombină a fost monitorizat săptămânal în prima lună și dacă nu au apărut modificări semnificative, a fost monitorizat lunar.

La toate loturile am monitorizat la începutul și la sfârșitul studiului: BMI, nivelul seric al ARN-AHC (prin reacție de polimerizare în lanț cu detecție în timp real a produsului acumulat), hemoleucograma, ALT, AST, GGT, albuminemia, timpul de protrombină, gama-globulinemia, colesterolemia, trigliceridemia și creatininemia. În plus, pacienții aflați în tratament cu Simvastatin au fost în plus monitorizați la o lună și la două luni prin determinarea hemoleucogramei, ALT, AST, bilirubinei, colesterolului și trigliceridelor serice. Studiul a fost aprobat de Comitetele de Etică ale spitalelor.

Rezultatele au fost analizate statistic folosind media aritmetică, deviația standard, testul Student și testul Pearson.

### Rezultate

Distribuția pe sexe a fost 60,39% femei și 39,61% bărbați. Vârsta medie a întregului grup a fost 50,77+/-8,70 ani.

#### Grupul A 1

Grupul A 1 a fost alcătuit din 34 pacienți fără citoliză, care au fost tratați cu simvastatin. Vârsta medie a acestui grup a fost 49,87+/-9,27 ani. Durata medie a tratamentului cu interferon și ribavirină înaintea studiului a fost 11,17 luni. Puncția biopsie efectuată înaintea tratamentului cu interferon arată o medie a scorului necroinflamator de 6,6 și o medie a indicelui de fibroză de 1,53. Media IMC a fost 27,13 kg/m<sup>2</sup>. Variațiile viremiei în acest grup, după 3 luni de tratament, sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabel 14 Variația viremiei în primele trei luni în grupul de pacienți A1

Viremie	Nr. pacienți	%
În creștere	3	8,82
În scădere	3	8,82
Neschimbată	26	76,47
Neprezentare la a 2-a evaluare	2	5,88

#### După 1 lună de tratament cu statină

Comparativ cu debutul studiului, grupul A 1 a înregistrat o ușoară creștere a nivelului trasaminazelor în prima lună, dar diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p=0,17$  pentru AST și  $p=0,28$  pentru ALT). A fost înregistrată o scădere semnificativă a nivelului colesterolului ( $p=0,02$ ). Nivelul mediu al FA a scăzut, dar nesemnificativ ( $p=0,37$ ), iar nivelul GGT a crescut ușor ( $p=0,31$ ).

#### După 2 luni de tratament cu statină

După 2 luni, grupul A 1 a înregistrat o scădere ușoară a nivelului transaminazelor, dar diferențele au fost semnificativ statistic numai pentru AST ( $p=0,038$ ), dar nu pentru ALT ( $p=0,09$ ). A fost înregistrată și o scădere semnificativ statistică a colesterolului ( $p=0,07$ ). Nivelul mediu al FA a scăzut ( $p=0,15$ ) și nivelul GGT a crescut ușor ( $p=0,43$ ), dar niciuna nu a fost semnificativă statistic.

După 3 luni de tratament cu statină

După 3 luni, grupul A 1 a înregistrat o ușoară creștere a nivelului transaminazelor, dar diferențele au fost semnificativ statistic numai pentru AST ( $p=0,016$ ); pentru ALT,  $p=0,094$ . O scădere a nivelului colesterolului și trigliceridelor a fost înregistrată, comparativ cu începutul studiului, dar diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p=0,26$  pentru colesterol,  $p=0,31$  pentru trigliceride). Media nivelului FA a scăzut comparativ cu valoarea inițială, dar ne semnificativ ( $p=0,11$ ). Nivelul GGT a crescut ușor ( $p=0,18$ ).

La un pacient, valorile transaminazelor au crescut după tratamentul cu Simvastatin de peste 3 ori peste valorile normale. Alți trei pacienți au avut reacții adverse, probabil atribuite tratamentului cu Simvastatin și au încheiat după o lună administrarea lui. Reacțiile adverse raportate au fost: un pacient a raportat mialgie și artralgie, un alt pacient a prezentat amețeli, grețuri și mialgii, iar al treilea nu a menționat motivul întreruperii tratamentului după o lună. Reacțiile adverse s-au remis total după întreruperea tratamentului.

Grupul A 2

Grupul A 2 a inclus 26 pacienți fără citoliză și care nu au fost tratați cu statină. Vârsta medie a grupului martor a fost  $49,33 \pm 9,25$  ani. Durata medie a tratamentului cu Interferon și ribavirină înaintea participării în studiu a fost de 11,17 luni. Biopsia efectuată înaintea tratamentului antiviral arată o medie a scorului necroinflamator de 7 și o medie a indexului de fibroză de 1,4. Media IMC a pacienților a fost  $27,45 \text{ kg/m}^2$ . În cursul celor trei luni de studiu, viremiile au variat, că în tabelul 15.

Tabel 15 Variația viremiei în primele trei luni în grupul de pacienți A2

Viremie	Nr. pacienți	%
Negativată	1	3,85
În scădere	5	19,23
Neschimbată	17	65,38
Neprezentare la a 2-a evaluare	3	11,54

Comparativ cu începutul studiului, grupul martor a înregistrat o ușoară creștere a nivelului transaminazelor în cele trei luni, dar diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p=0,4169$  pentru AST și  $p=0,456$  pentru ALT). A fost de asemenea înregistrată o scădere a colesterolului și trigliceridelor, dar din nou diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p=0,304$  pentru colesterol,  $p=0,292$  pentru trigliceride). După 3 luni, media nivelului FA și GGT a scăzut nesemnificativ ( $p=0,397$ , respectiv  $p=0,380$ ).

#### Grupul B

Am inclus 41 pacienți în grupul B, care prezentau citoliză și au fost tratați cu Simvastatin. Vârsta medie a pacienților a fost  $52,32 \pm 7,82$  ani. Durata medie a tratamentului cu Interferon și ribavirină înaintea participării în studiu a fost de 8,7 luni. Biopsia efectuată înaintea tratamentului antiviral arată o medie a scorului necroinflamator de 6,6 și o medie a indexului de fibroză de 1,7. Media IMC a pacienților a fost  $27,30 \text{ kg/m}^2$ . Variațiile viremiei în cele trei luni de tratament sunt arătate în **tabelul 16**. Două zeci și patru de pacienți (58,54%) au înregistrat o scădere semnificativă a viremiei, de la o medie de  $8.892.923 \pm 895.461$  UI la o medie de  $4.190.918$  ( $p=0,018$ ). Un număr de 16 pacienți au înregistrat o creștere a viremiei de la o medie de  $4.520.112 \pm 6.068.874$  UI la o medie de  $9.663.723 \pm 13.682.056$  ui ( $p=0,1794$ ). Un pacient, care a refuzat a doua măsurare a viremiei, a fost scos din studiu.

Tabel 16 Variația viremiei în primele trei luni în grupul de pacienți B

Viremie	Nr. pacienți	%
În creștere	16	39,02
În scădere	24	58,54
Neschimbată	0	0
Neprezentare la a 2-a evaluare	1	2,44

După o lună de tratament cu statină

Grupul B a înregistrat o scădere a nivelului transaminazelor, dar diferențele nu au fost semnificative statistic ( $p=0,09$  pentru AST,  $p=0,08$  pentru ALT). O scădere semnificativă statistic a fost consemnată la colesterol ( $p=0,02$ ), iar o scădere ne semnificativă la trigliceride ( $p=0,48$ ). Media valorilor FA a scăzut semnificativ în prima lună de tratament ( $p=0,03$ ). GGT a scăzut ușor, scădere lipsită de semnificație ( $p=0,32$ ).

După două luni de tratament cu statină

Scăderea nivelului transaminazelor nu a fost semnificativ statistic după două luni de tratament, atât pentru AST( $p=0,43$ ), cât și pentru ALT ( $p=0,479$ ). O puternică scădere semnificativă a colesterolului a fost observată ( $p=0,0218$ ). De asemenea, au scăzut și trigliceridele, dar ne semnificativ. Nivelul mediu al FA a scăzut foarte semnificativ după primele două luni de tratament ( $p=0,0013$ ). GGT a înregistrat o ușoară creștere ( $p=0,100$ ).

După trei luni de tratament cu statină

Grupul B a înregistrat o ușoară creștere a nivelului transaminazelor, dar diferențele nu au fost semnificative statistic, atât pentru AST( $p=0,25$ ) cât și pentru ALT( $p=0,33$ ). O creștere ușoară a colesterolului și trigliceridelor a fost de asemenea înregistrată ( $p=0,44$  pentru colesterol și  $p=0,07$  pentru trigliceride). Nivelul mediu al FA a scăzut ne semnificativ statistic ( $p=0,37$ ), iar GGT a crescut ușor.



La doi pacienți valorile transaminazelor au crescut de peste trei ori după trei luni de tratament cu statină. Referitor la întregul grup, nu au fost corelații între gradul creșterii/scăderii încărcăturii virale și valorile bazale ale enzimelor de citoliză hepatică ( $r=0,054$  pentru AST, respectiv  $r=0,047$  pentru ALT).

### Discuții

Pornind de la observația că jumătate dintre pacienții tratați cu interferon și ribavirină nu obțin un răspuns virusologic susținut, s-au căutat alți agenți terapeutici utili în tratamentul infecției cu VHC. Descoperirea că inhibitorii hidroxi-metil glutaryl Co-reductazei (HMG-CoA) au și o activitate antivirală, a condus la ideea că metabolismul lipidic joacă un rol important în ciclul viral (107,108). Biosinteza colesterolului este o parte integrală a replicării virale (108). Este bine cunoscut că statinele inhibă conversia HMG-CoA la mevalonat, un precursor al colesterolului și coenzimei Q10. A fost dovedit in vitro că unele dintre ele au efecte pleiotrope și pot scădea replicarea ARN-VHC. Fluvastatinul s-a dovedit a avea cea mai puternică activitate anti VHC, în timp ce simvastatinul și atorvastatinul au efecte inhibitorii moderate (73). Nu toate studiile demonstrează beneficii importante ale statinelor. Într-un studiu prospectiv, administrarea a 20 mg/zi atorvastatin la 10 pacienți infectați cu VHC, nu a dus la scăderi semnificative ale ARN-VHC după 4 și 12 săptămâni de tratament (109).

În studiul nostru prospectiv, am administrat simvastatin 20 mg/zi și după 3 luni, 58,54% din pacienți au înregistrat o scădere semnificativă statistic a nivelului ARN-VHC comparativ cu începutul studiului. După 2 luni de tratament, o scădere a colestazei și a colesterolemiei a fost înregistrată. În general, terapia a fost bine tolerată, ceea ce este în concordanță cu literatura de specialitate (110); nu a fost raportat niciun caz de afectare bilio-hepatică cu evoluție fatală cauzată de simvastatin. În studiul nostru, 3 pacienți au prezentat mialgii, artralгии, grețuri și 3 pacienți au înregistrat creșteri de peste 3 ori ale valorilor transaminazelor; toate reacțiile adverse au încetat după încheierea tratamentului. Numeroase metaanalize susțin că dozele mari de statine sunt mai frecvent responsabile de creșterile mari ale transaminazelor. Mialgia și hipertransaminazemia sunt responsabile de peste două treimi din reacțiile adverse. Recent, un grup de lucru canadian a făcut o evaluare din literatura medicală a intoleranței și a efectelor adverse la statine. Se

atrage atenția asupra unor efecte adverse specifice, dar rare, precum apariția diabetului, disfuncții cognitive, cataracta și miopatie necrozantă mediată imun (111).

Statinele au și alte efecte benefice: administrarea de simvastatin la șoarecii cu hepatită indusă de alcool și tetraclorură de carbon reduce distrofia adiposă și are un oarecare efect anticitolitic și anticolestatic (112). La șoarecii cirofici cu ascită, simvastatinul reduce creșterea presiunii portale indusă de extensia volemică (113).

Statinele pot fi folosite nu doar la pacienții care nu înregistrează un răspuns virusologic susținut după terapia antivirală, ci și la cei aflați sub tratament cu interferon și ribavirină, la care crește efectul anti-VHC al interferonului.

În concluzie, aproape 60% din pacienții cu viremie și citoliză hepatică la începutul studiului au înregistrat o scădere semnificativă a viremiei după tratament. În cursul celor 3 luni de studiu nu au fost înregistrate modificări semnificative la pacienții care nu au prezentat citoliză la începerea studiului, indiferent dacă au fost sau nu tratați cu simvastatin. După o lună de tratament, nivelul colesterolului și FA au scăzut semnificativ în grupul pacienților care au prezentat citoliză la începutul tratamentului cu simvastatin. Scăderea acestor parametri s-a menținut și după 2 luni de tratament cu statină. Nu au fost corelații între nivelul inițial al transaminazelor și variațiile viremiei în timpul celor 3 luni de tratament.

## 1.6. Studiu multicentric al evenimentelor trombotice la pacienții cu hepatocarcinom

Frățilă O, Mihăilă RG, **Nedelcu L.** Multicentric study on the thrombotic events of patients with Hepatocarcinoma. Biomedical Research 2014; 25 (1): 19-23

### Introducere

În ultimii ani s-a făcut o reevaluare a statusului coagulant a pacientului cu ciroză. Până recent s-a considerat că ei au un important risc hemoragic. O serie de dovezi acumulate în ultimii ani justifică argumentat că acești pacienți sunt de asemenea predispuși la tromboză. Apariția hepatocarcinomului, care este mai frecventă în evoluția cirozei hepatice crește riscul trombotic al acestor pacienți. Incidența cazurilor de hepatocarcinom din ciroza hepatică este de 3-5% pe an; cea mai mare prevalență este întâlnită în Estul și Sud-Estul Asiei (114).

Creșterea volumului plachetar mediu (MPV) este un factor de risc independent pentru accidentul vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială. Ne-am propus să studiem semnificația MPV și a altor parametri trombocitari la pacienții cu hepatocarcinom.

### Material și metodă

Am realizat un studiu retrospectiv, multicentric, în care am inclus pacienți internați cu hepatocarcinom în secțiile Medicină Internă și Gastroenterologie ale Spitalelor Clinice Județene de Urgență Brașov, Oradea, Sibiu în perioada Ianuarie 2010 – Decembrie 2012. Am selectat următorii parametri: vârstă, sexul, boala hepatică coexistentă cu hepatocarcinomul, prezența obezității, numărul leucocitelor, valoarea hemoglobinei și hematocritului, MPV, lărgimea distribuției trombocitare (PDW), raportul trombocitelor mari (P-LCR), trombocritul (PCT), INR-ul, activitatea protrombinică, timpul de tromboplastină parțial activată (APTT). Am consemnat eventualele tromboze ale venei porte, antecedentele trombotice (infarct miocardic, accident cerebral ischemic, tromboflebite ale membrilor, ocluzii ale arterelor carotidiene, tromboza de vena cavă inferioară, vene suprahepatice, vena mezenterică superioară, anevrism aortic parțial trombozat). Am analizat trombozele recente (din ultimele 2 luni),

trombozele în curs, numărul total al evenimentelor trombotice, scorul de risc trombotic și eventualele hemoragii (ultimele două luni). Scorul de risc trombotic a fost calculat prin adăugarea unui punct pentru fiecare dintre următoarele: numărul trombocitelor înaintea chimioterapiei  $>350 \times 10^9/l$ , nivelul hemoglobinei sub 100 g/l sau administrarea eritropoetinei, numărul trombocitelor înainte de chimioterapie mai mare de  $11 \times 10^9/l$ , indice de masă corporală  $35 \text{ kg/m}^2$ (115).

Datele obținute au fost analizate statistic: media aritmetică, deviația standard, testul t student și testul Pearson.

### **Rezultate**

Grupul a inclus 215 pacienți, 140 bărbați (65,10%) și 75 femei (34,90%). Vârsta medie a lotului studiat a fost  $65,96 \pm 10,83$  ani. Tipul bolii hepatice a pacienților cu hepatocarcinom este prezentat în tabelul 17. Analiza parametrilor hematologici este prezentată în tabelul 18. Testele de coagulare au următoarele valori medii: timpul de protrombină  $16,68 \pm 4,28$  s, activitatea protrombinică  $60,68 \pm 16,97\%$ , INR  $1,37 \pm 0,41$  și APTT  $34,18 \pm 12,61$  s. Media scorului de risc trombotic a fost  $0,57 \pm 0,78$ . Evenimentele trombotice sunt prezentate în tabelul 19. Testele de coagulare nu au fost corelate cu evenimentele trombotice. Numărul trombocitelor, MPV și ceilalți indici trombocitari nu au fost corelați cu:

- scorul de risc trombotic
- antecedentele trombotice
- evenimente trombotice actuale
- totalul evenimentelor trombotice ale pacientului, chiar după excluderea din grup a pacienților cu episoade hemoragice recente

Tabel 17 Patologii hepatice care coexistă cu hepatocarcinomul

<b>Hepatopatie</b>	<b>Nr. cazuri</b>	<b>%</b>
Ciroză cu virus hepatitic B	24	11,16
Ciroză cu virus hepatitic C	63	29,30
Ciroză cu virus hepatitic B + C	3	1,40
Ciroză alcoolică	40	18,60
Ciroză cu virus hepatitic B + etanol	3	1,39
Ciroză cu virus hepatitic C + etanol	5	2,33
Ciroză cu virus hepatitic B + D	1	0,47
Steatohepatită nonalcoolică	1	0,47
Ciroză criptogenică	2	0,93
Ciroza cu etiologie nspecificată	53	24,65
Hepatită	20	9,30

Tabel 18 Parametrii tabloului sanguin

<b>Parametru</b>	<b>Media aritmetică</b>	<b>Deviația standard</b>
Leucocite (/mm <sup>3</sup> )	8690	5073
Hemoglobină (g/dl)	11,90	2,47
Hematocrit (%)	35,50	7,01
Trombocite (/mm <sup>3</sup> )	200650	120660
MPV (fl)	10,04	1,53
PDW (%)	17,20	1,98
p-LCR (%)	32,78	8,04
PCT (%)	0,20	0,13

Tabel 19 Evenimente trombotice

Tipul evenimentului trombotic	Nr. de evenimente trombotice	%
Antecedente trombotice	27	1,26
Tromboză recentă	5	1,33
Tromboză în desfășurare	48	22,33
Tromboză de venă portă	38	17,67
Nr. Total de evenimente trombotice	80	37,21

Nici după excluderea pacienților cu tromboză actuală, parametrii menționați nu s-au corelat cu antecedentele trombotice. Scorul de risc trombotic nu a fost corelat cu MPV ( $r = -0,07$ ), cu numărul evenimentelor trombotice trecute ( $r = 0,023$ ), prezente ( $r = -0,078$ ) sau cu numărul total de evenimente trombotice ( $r = -0,043$ ), dar a fost direct corelat cu numărul trombocitelor ( $r = 0,447$ ).

### Discuții

Un MPV crescut, indicator al activării plachetare, este considerat un factor de risc trombotic în diferite circumstanțe, incluzând pacienții cu fibrilație atrială, la care se asociază un risc crescut de stroke. Și pacienții cu ficat gras au MPV crescut. Acesta se corelează invers cu numărul de trombocite al acestor pacienți, la fel ca și la pacienții sănătoși (116). Orice situație care duce la creșterea consumului trombocitar (tromboză cu diferite localizări) este urmată de eliberarea în fluxul sanguin a trombocitelor tinere sechestrate în splină și la creșterea MPV-hiperfuncție plachetară. De asemenea, pacienții cu trombocitemie imună primară, la care trombocitele sunt distruse prin mecanisme imune au o creștere a MPV. Și la pacienții cu HVB a fost descrisă o creștere semnificativă a MPV comparativ cu populația sănătoasă de control. MVP nu crește la pacienții cu fibroză hepatică avansată comparativ la cei cu fibroză ușoară (117). MVP nu are aceeași valoare în orice boală hepatică. În alt studiu, numărul trombocitelor și MVP al pacienților cu hepatopatii a fost semnificativ mai mic decât în grupul de control. În plus, la cirofici numărul trombocitelor și MVP nu s-a corelat invers, precum la subiecții sănătoși. Nu am găsit nicio corelație între MVP și numărul trombocitelor, scorul de

risc trombotic sau prezența trombozelor pacienților cu hepatocarcinom, majoritatea apărute în evoluția cirozei hepatice.

În afara MPV, am studiat și alți parametri trombocitari, deoarece în ciroză, PDW și indicele megatrombocitelor (P-LCR) sunt indicatori mai buni ai alterării homeostaziei trombocitare comparativ cu MPV. Niciunul dintre aceștia nu s-a corelat cu evenimentele trombotice.

Ne-am întrebat, firesc, de ce nu sunt corelații între indicii trombocitari și evenimentele trombotice la pacienții cu hepatocarcinom? Sunt multiple explicații; MPV și ceilalți parametri eritrocitari pot fi influențați de evenimentele trombotice și hemoragice, dar s-a observat că MPV nu crește atunci când scade numărul de trombocite la cirofici. În studiul nostru majoritatea pacienților cu hepatocarcinom au avut ciroză. Trombocitopenia pacienților cu ciroză +/- hepatocarcinom (explicabilă prin sechestrarea splenică și distrugerea prin hipersplenism, prin statusul procoagulant și nivelul scăzut al trombopoetinei) nu duce la creșterea numărului megacariocitelor medulare așa cum se întâmplă în alte cauze de trombocitopenie periferică. În cazul trombozelor, numărul trombocitelor este mai mic decât în absența trombozelor, deoarece hematopoieza medulară nu compensează scăderea trombocitelor (prin trombocite tinere cu MPV mare) (118). Înseamnă că riscul trombotic al pacienților cu ciroză +/- hepatocarcinom nu este influențat de către MPV, ci de tulburările de coagulare și procesele de fibrinoliză și homeostază.

Pacienții cu ciroză decompensată au o afectare a sintezei hepatice, ce afectează și unii factori ai coagulării (I, II, V, VII, IX, X, XI, XIII). În plus funcția plachetară este deficientă. S-a spus în trecut că ciroza poate fi considerată un model de coagulopatie hemoragică dobândită. În acest cadru nosologic nu doar factorii procoagulanți sunt scăzuți, dar și unii factori anticoagulanți, ceea ce înseamnă că testele globale de coagulare sunt în mod uzual normale la pacienții cu boli hepatice cronice. Evenimentele trombotice sunt promovate de creșterea nivelului factorului coagulant VIII, factorului von Willebrand și prin scăderea antitrombinei, plasminogenului, nivelului proteinelor C și S. Este o slabă corelație între riscul hemoragic și testele uzuale ale hemostazei (119). Pacienții cirofici pot avea un risc crescut de evenimente trombotice datorită statusului protrombotic

sistemic și portal (120). Se consideră că tromboza venei porte crește mortalitatea asociată cu transplantul hepatic la pacientul cu ciroză. Când trombul se extinde la vena mezenterică superioară, transplantul devine contraindicat (121).

Prezența hepatocarcinomului greșit pe ciroză crește semnificativ riscul trombotic al pacientului. În studiul nostru 37,21% din pacienți au avut tromboze în antecedente ori în momentul internării. Tromboza de venă portă la pacienții cu hepatocarcinom constituie un factor prognostic (122). La 17,67% dintre pacienții noștri a fost prezentă tromboza venei porte. Trombii pot fi prezenți și în tractul biliar al acestor pacienți și duce la dificultăți îndiferențierea de calculi biliari sau colangiocarcinom (123).

Prezența trombozei venei porte produce dificultăți în diagnosticul imagistic al hepatocarcinomului prin posibila absență a hipervascularizației. Transforming growth factor beta 1 are valori mari la pacienții cu hepatocarcinom cu tromboză de venă portă și poate fi implicat în progresia tumorii (124).

Care este explicația acestui status protrombotic? Pacienții cu hepatocarcinom au modificări semnificative ale coagulării și fibrinolizei: o scădere a trombocitelor, nivelului antitrombinei, plasminogenului, proteinei C, factorilor coagulării XI, X, VII, V, în timp ce APTT, timpul de trombină, produșii de degradare ai fibrinei, factorul von Willebrand, activatorul tisular al plasminogenului și fragmentele protrombinei 1+2 au valori mai crescute decât grupul de control (125).

După splenectomie sau splenectomie și hepatectomie simultană pentru hepatocarcinom apărut pe ciroză, făcute unui grup de 38 pacienți, incidența postoperatorie a trombozei de venă portă sau splenică a fost 34,2% (126). Trombozele de vene portă și hepatice au fost citate după ablația prin radiofrecvență a hepatocarcinomului, dar numai la 1,08% dintr-un grup de 1046 pacienți (127). În cazul hepatocarcinomului, factorii de risc pentru tromboza venei porte sunt: prezența cirozei, infecțiile abdominale, cateterizarea ombilicală, chirurgia abdominală (inclusiv hepatectomia) și foarte rar trombofilia (128). Tromboza venei porte poate fi influențată de polimorfismul genetic IL-28 B: o creștere a riscului de evenimente trombotice a fost observată la populația Chiceza Han cu polimorfismul genetic GA+GG la rs4803223 (129). Hepatita hipoxică nu apare numai după



hemoragia digestivă la cirotic, ci și la cei cu tromboză de venă portă, fiind considerată un factor de risc independent al hepatitei hipoxice (130).

Pot fi prevenite complicațiile trombotice ale acestor pacienți? Într-un studiu italian, Enoxaparina administrată la pacienții cu ciroză clasa Child-Pugh B7-C10, în doza de 4.000 Ui/zi, timp de 48 săptămâni, a redus semnificativ tromboza venei porte și a întârziat decompensarea hepatică, contribuind la prelungirea duratei de viață (131). În plus, tratamentul anticoagulant poate duce la repermeabilizarea axului spleno-portal și prevenirea progresiei trombozei.

Ca o sinteză a datelor din literatură, putem afirma că pacienții cu ciroză au un risc înalt atât de hemoragie, cât și de tromboză. În ciroză sunt afectați atât factorii procoagulanți, cât și factorii anticoagulanți, ceea ce duce la creșterea INR-ului și APTT și la scăderea nivelului anti-Xa. Heparinele cu greutate moleculară mică sunt de elecție în profilaxia și tratamentul trombozei venoase profunde, trombembolismului pulmonar și trombozei venei porte la pacienții cu ciroză. Heparinele nefracționate sunt o alternativă pe termen scurt și în cazurile de afectare renală severă sau instabilitate hemodinamică. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru surprinderea simptomelor sângerării sau trombozei.

### **Concluzii**

Peste o treime dintre pacienții cu hepatocarcinom au avut în trecut sau în momentul studiului tromboză venoasă. Cea mai frecventă tromboză a fost cea portală (17,67%). Riscul trombotic nu s-a corelat cu MPV sau cu alți indici trombocitari, dar a fost corelat direct cu numărul trombocitelor. Evenimentele trombotice nu au fost corelate cu scorul de risc trombotic sau cu indicii trombocitari. Numărul mic de megacariocite și nivelul scăzut al trombopoetinei explică această lipsă de corelare. Alterările coagulării, fibrinolizei și hemostazei și efectele tumorale directe sunt implicate în evenimentele trombotice ale acestor pacienți și pot agrava evoluția bolii. Profilaxia lor trebuie luată în discuție în fiecare caz și oportunitatea tratamentului trebuie analizată în funcție de particularitățile individuale și de risc.

## **Capitolul 2 Tulburările funcționale digestive**

În 2005 în Brașov, în aula Universității Transilvania, cu sprijinul Fundației Alexander von Humboldt și a Prof. Dr. Dan Dumitrascu, am organizat pentru prima oară o reuniune internațională, multidisciplinară, pe tema tulburărilor gastro-intestinale funcționale și de motilitate, pentru țările din Europa Centrală și de Est. A fost printre primele manifestări organizate în noua aulă a Universității noastre.

Acest lucru a ajutat la creșterea gradului de conștientizare asupra acestor condiții patologice în zona noastră și a stimulat o mulțime de lucrări științifice și educaționale, documente și întâlniri. Între timp, Societatea Română de Neurogastroenterologie a evoluat ca un membru deplin al Societății Europene de Neurogastroenterologie și Motilitate. Pe parcursul anilor, întâlnirile noastre au continuat anual cu sesiuni speciale în cadrul ședințelor Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie, oferindu-mi ocazia prezentării a numeroase lucrări, majoritatea publicate în reviste de specialitate. În acest capitol prezint principalele idei, noutăți, apărute în articolele mele.

### **2.1. Epidemiologia tulburărilor funcționale digestive**

În articolul publicat în proceedingul Simpozionului Internațional de Neurogastroenterologie (D.L.Dumitrașcu, L.Nedelcu – Neurogastroenterology, from basic knowledge to clinic practice) am prezentat datele epidemiologice referitoare la distribuția mondială a tulburărilor funcționale digestive, în baza clasificărilor actuale.

### **2.2. Intervențiile dietetice în sindromul intestinului iritabil**

Sindromul intestinului iritabil (SII) este unul dintre cele mai frecvente tulburări gastrointestinale funcționale, ce afectează în zona noastră geografică aprox. 14% din populație. Managementul acestei afecțiuni este dificil și necesită o bună comunicare medic-pacient. Decizia terapeutică este dificilă și ia în considerare etiologia multifactorială a sindromului. Atât tratamentul farmacologic

cât și cel non-farmacologic sunt luate în considerație. O mare parte din pacienți nu răspund la terapia farmacologică.

Unele diete îmbunătățesc simptomatologia SII, dar datele care să susțină utilizarea anumitor tipuri de dietă sunt insuficiente. Câteva intervenții dietetice specifice au fost încercate în SII: suplimentarea fibrelor alimentare, dieta restrictivă, dieta cu foarte puțini carbohidrați, dieta săracă în fructoză, dieta fără gluten sau dieta FODMAPs (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols).

Dovezile privind eficacitatea dietei FODMAPs în SII sunt în creștere. Dieta este sigură pe termen scurt, dar încă nu sunt precizate câteva aspecte: tipul exact al alimentelor, cantitatea, efectul aditiv al diferitelor alimente, siguranța și eficacitatea pe termen lung. Dieta săracă în FODMAPs reduce simptomele SII. Acești carbohidrați sunt reprezentați de fructoză și lactoză (mere, pere, pepene roșu, sucuri de fructe, fructe uscate, lapte și derivate), polioli folosiți la producerea alimentelor hipocalorice, galactani și fructani (grâu, ceapă, usturoi, varza, soia, broccoli). Cercetările actuale urmează să identifice un profil fecal bacterian al pacienților care răspund la intervențiile dietetice în SII. (Laurențiu Nedelcu. Dietary Interventions in IBS. Neurogastro 2017 - Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central - East European Meeting)

### **2.3. Terapii alternative și complementare**

Se acceptă că sindromul intestinului iritabil este o tulburare invalidantă, fără o terapie perfectă. De aceea, numeroși pacienți utilizează terapii alternative și complementare (TAC), sau psihoterapie (PT). Nu există date despre utilizarea TAC și PT în zona noastră geografică. Am studiat acest aspect necunoscut al tratamentului SII în România. 250 pacienți consecutivi cu SII (142F/108B, vârstă  $49 \pm 12$  ani) trimiși către un centru terțiar de gastroenterologie au fost chestionați asupra utilizării de TAC și PT cu un chestionar structurat special realizat. Toți pacienții au acceptat să completeze chestionarele după informare și instructaj. Am obținut următoarele rezultate: TAC utilizate au fost: homeopatie 13%, terapie

herbală (cu plante) 72%, acupunctură 3%, bioenergie 11%, altele 13%. Probioticele au fost utilizate de 30%. Utilizatorii au fost mai ales femei cu nivel de educație redus. PT a fost utilizată de 30 pacienți (12%). 25 (10%) au folosit terapie cognitiv-comportamentală, iar 15 (6%) terapie de relaxare. În concluzie, majoritatea pacienților cu SII din zona noastră geografică folosesc TAC în asociere cu terapie alopatică. Cele mai frecvent folosite sunt terapia herbală urmată de probiotice. PT este mai rar utilizată de pacienții noștri cu SII.(Dumitrascu DL., Nedelcu L., Pop S., Blaga-Surdea T., Dadu RT., Costin S., Popescu M., Picus S., David L. The use of complementary and alternative Therapies and of Psychotherapy by Romanian patients. Rom J Intern Med 2013,51,3-4:148-151)

## **2.4. Noutăți în tratamentul motilității gastrointestinale**

Am prezentat în „Actualități în gastroenterologie: patologie funcțională, de motilitate și inflamatorie” (Dumitrascu DL., Drug VL., Surdea-Blaga T. Editura Medicala Universitara „Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, 2014: 137-142)” o sinteză a datelor actuale referitoare la noile terapii utilizate în tratamentul motilității gastrice.

Nu există un ghid acceptat și standardizat în practica medicală pentru tratamentul sindromului intestinului iritabil. Atât pacienții cât și medicii agreează intervențiile nefarmacologice ca terapie de primă linie: creșterea fibrelor alimentare, activitatea fizică, aportul de lichide constituie primul pas. Un număr relativ mare de laxative existente pe piața farmaceutică sunt utile în formele cu constipație ale intestinului iritabil și în constipația cronică. În ultimii ani puține produse noi au fost aprobate și validate în practica clinică cu eficacitate în tratamentul intestinului iritabil. Există și o insatisfacție a pacienților față de eficacitatea primelor și tradiționalelor măsuri terapeutice și există o așteptare firească pentru descoperirea și introducerea în practica cotidiană a noilor terapii.

### **Prucalopride**

Rolul serotoninei este cunoscut în motilitatea și secreția intestinală precum și în influențarea sensibilității viscerale. Acțiunea ei se manifestă prin intermediul

receptorilor 5hidroxitriptaminici subtipul 4 (5-HT4) localizați în celulele mușchiului neted, celulele enterocromafine și în plexul mienteric al colonului.

Prucalopridul este un agonist selectiv și potent al receptorilor 5-HT4. Parametrii farmacocinetici indică un timp de înjumătățire de 24 de ore, o concentrație maximă la 3 ore după administrare, o bună absorbție cu o biodisponibilitate de 90%. S-a dovedit că accelerează tranzitul colonic la subiecți normali sau cu constipație, ameliorează calitatea vieții și crește satisfacția pacienților față de tratament. Este indicat în tratamentul SII cu constipație (SII-C), în constipația cronică la femei în cazurile în care laxativele nu au eficacitatea dorită. S-a dovedit util la vârstnici și în constipația indusă de opioide. Autoritățile de reglementare au introdus Prucalopride într-o clasă specială, A03AE (“drugs for functional bowel disorders acting as serotonin receptors”). Trei studii clinice majore (133) au demonstrat eficacitatea prucalopride-ului. End-pointul primar a fost numărul scaunelor pe săptămână; de asemenea au fost evaluate și o serie de endpoint-uri secundare: satisfacția față de funcția intestinală, percepția severității bolii, evaluarea simptomelor de către pacient. Doza recomandată a fost de 2 mg/zi. După scoaterea de pe piața farmaceutică a Tegaserodului și Cisapridului, s-a acordat o atenție specială siguranței Prucalopridului. Reacțiile adverse descrise, comparativ cu placebo (133) au fost:

- Cefalee 25-50% vs 12-17%
- Grețuri 12-24% vs 8 – 14%
- Dureri abdominale 16-23% vs 11-19%
- Diaree 12-19% vs 3-5%

Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele 24 de ore. Reacțiile adverse serioase au avut aceeași frecvență cu lotul placebo (2%); nu s-au constatat modificări biochimice, hematologice sau ale examenului de urină. Prucalopridul nu interacționează cu canalele de K (precum cisapridul) și nici cu receptorii 5HT1B (precum Tegaserodul), ceea ce explică lipsa reacțiilor adverse prezente la cele două produse. Nu s-au constatat nici modificări hemodinamice sau la înregistrările EKG. Mai mult, un studiu efectuat pe o populație cu risc cardio-vascular nu a arătat o creștere a incidenței prelungirii intervalului QT (134).

**Renzapride**

Este un nou medicament cu acțiune mixtă, agonist 5-HT<sub>4</sub> și antagonist 5-HT<sub>3</sub> cu efect stimulator asupra motilității gastrointestinale. La pacienții cu SII-C s-a constatat ameliorarea simptomatologiei și modificarea consistenței scaunului. Numeroși alți agoniști 5-HT<sub>4</sub> sunt în studiu, cu rezultate promițătoare.

**Lubiprostone**

Este un acid gras derivat al prostanglandinei E1 care activează selectiv canalele de clor tip 2. Aceste canale sunt localizate pe membranele apicale ale celulelor epiteliale intestinale. Acțiunea farmacologică constă în creșterea secreției intestinale de clor și transportul pasiv de sodiu și apă de-a lungul epiteliului mucoasei gastrointestinale, fără a modifica valorile serice ale electroliților. Activarea canalelor de clor crește secreția fluidelor în lumen („secretagog intestinal”) și prin urmare are efect asupra peristaltismului intestinal. Date recente sugerează că Lubiprostone reface funcția de barieră a mucoasei intestinale alterată de agresiunea ischemică. Câteva studii randomizate, cu control placebo, au demonstrat eficacitatea și siguranța Lubiprostonului în SII-C (2 x 8 mg/zi) și în constipația cronică (2 x 24 mg/zi). Toleranța Lubiprostonului în doză de 2 x 8 mg/zi a fost bună. Efectele adverse cele mai frecvente sunt vărsăturile (8%), diareea (6%) și durerea abdominală (5%). Nu au fost diferențe ale reacțiilor adverse severe între Lubiprostone și placebo. La doze mai mari, frecvența vărsăturilor este mai mare, existând o relație doză-efect. Studii recente arată siguranța și tolerabilitatea bună pe termen lung (9-13 luni). Apar două noi observații: - Rare cazuri de dispnee la 30-60 de minute după administrarea dozei, apăruta printr-un mecanism neidentificat - Studiile pe animale demonstrează posibilitatea apariției avortului și este necesară efectuarea testului de sarcină la femeii înainte administrării produsului.

În aprilie 2013, Lubiprostone a fost aprobat în SUA pentru tratamentul constipației la adulți cu durere cronică, non-neoplazică, aflați în tratament cu opioide (135).

**Linaclotide**

Este un peptid cu 14 aminoacizi stabil în mediu acid și rezistent la proteaze. Are o biodisponibilitate slabă și este nedetectabil în circulația sistemică la doze terapeutice. A fost aprobat în 2012 de autoritățile de reglementare din SUA și UE pentru tratamentul SII-C și al constipației cronice. Linaclotide se leagă de receptorii guanilat-ciclazei C (pe partea luminală a celulelor epiteliale intestinale) care determină activarea intracelulară a guanozin monofosfatului ciclic (136). Acesta, prin intermediul unei proteinkinaze, activează reglatorul fibrozei chistice transmembranale. În urma administrării Linaclotidului se produce secreția de clor și bicarbonat din celulele intestinale, este promovată excreția de sodiu prin joncțiunile subțiri din lumen și difuzia de apă în lumenul intestinal. A fost evidențiat și un mecanism unic de acțiune (137): activarea guanilat ciclazei C și producția de guanozin monofosfat ciclic modulează sensibilitatea nociceptorilor la stimuli mecanici (reducerea hiperalgeziei viscerale). Trialuri clinice au arătat ca Linaclotide este mai eficient decât placebo în reducerea durerii abdominale și accelerarea tranzitului intestinal. Cel mai comun efect advers este diareea ce apare în 20% din cazuri; durerea abdominală, flatulența, meteorismul și cefaleea sunt rare.

**2.5. Tratamentul constipației cronice și a intestinului iritabil**

Un review despre tratamentul constipației cronice a apărut în „Functional and Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract” (Editura Medicala Universitară”Iuliu Hațieganu” sub redacția D.L. Dumitrascu și V. Drug): L. Nedelcu „Limits and Dissatisfaction in the treatment of the Chronic Constipation and IBS-constipation”.

Am făcut o evaluare critică a intervențiilor nefarmacologice și a managementului farmacologic al constipației. Limitele diferitelor terapii și insatisfacțiile pacienților sunt prezentate succint. Atât pacienții cât și medicii agreează că intervențiile nefarmacologice reprezintă prima linie de intervenție. Creșterea cantității de lichide nu influențează tranzitul, activitatea fizică este utilă pacienților vârstnici, iar terapia comportamentală este eficientă în IBS-C în

aproape 60% din cazuri. Recomandarea fibrelor digestive în constipația cronică este comună. În ciuda acestor date, eficacitatea lor este discutabilă. Polietilenglicolul a fost subiectul a numeroase studii și este mai eficient decât lactuloza la pacienții cu constipație. Datele referitoare la eficacitatea probioticelor și prebioticelor în constipație sunt limitate. Un tratament promițător, în curs de evaluare îl reprezintă administrarea neutrofinelor, subcutan de 3 ori pe săptămână, care a crescut frecvența scaunelor.



## **Capitolul 3 Psihosomatica generală și psihosomatica bolilor digestive**

### **3.1. Stresul și Ulcerul peptic în epoca Helicobacter Pylori**

#### **Repere istorice**

Boala ulceroasă cu localizare gastrică sau duodenală este o afecțiune plurifactorială, cronică ce evoluează cu acutizări periodice. În sec. al XIX lea sunt rare descrieri ale bolii ulceroase. După 1900 apare o adevărată explozie a cazurilor descrise, astfel că unul din opt oameni născuți după 1910 erau predispuși la boala ulceroasă. Ulcerul “epidemic” a corespuns cu înflorirea psihanalizei și a medicinei psihosomatice ai căror exponenți au demonstrat asocierea coplesitoare a ulcerului peptic cu stresul și rolul repausului fizic și al relaxării în vindecare.

La mijlocul sec. XX, ulcerul a fost privit ca o boală comună, cu reducerea incapacității de muncă, tratată cu alcaline, neutralizante ale secreției gastrice care se complică frecvent și necesită tratament chirurgical. În acesta perioadă, boala a oferit un model pentru implicarea stresului în cauzalitatea sa.

După 1990, conceptul de ulcer peptic s-a schimbat radical. Evoluția naturală a bolii a fost profund modificată. Aceasta s-a datorat eficacității tratamentului cu antisecretoare, folosite atât în tratamentul de atac, cât și în prevenirea recidivelor și a complicațiilor. Descoperirea Helicobacter Pylori a fost urmată de elaborarea strategiilor pentru eradicarea sa.

În anii noștri, ulcerul a devenit o boală mai rară, este tratat cu o medicație antisecretoare energică și poate fi socotit un model pentru a explica capacitatea unei bacterii de a favoriza leziuni gastroduodenale.

Sunt recunoscute progresele ultimelor decenii în terapia și etiologia bolii ulceroase. Trecerea de la medicația antiacidă și neutralizantă la inhibitorii histaminici și apoi la inhibitorii pompei de protoni a grăbit procesul vindecării, iar descoperirea Helicobacter Pylori a adăugat un argument etiologic decisiv.

O parte a comunității medicale ar putea argumenta că factorii psihologici sunt irelevanți prin descoperirea H. pylori, descoperire în urma căreia ulcerul a fost privit de mulți ca o boală infecțioasă. Cu toate acestea principiul lui Koch nu este aplicabil în cazul bolii ulceroase: dacă izolarea BK în spută orientează diagnosticul

de tuberculoză, identificarea H. Pylori în mucoasa gastrică nu este superpozabilă diagnosticului de ulcer peptic.

Center for Disease Control and Prevention a difuzat numeroase materiale documentare adresate medicilor prin care combăteau ideea implicării stresului în boala ulceroasă.

Clasic, factorii implicați în patogeneză a ulcerului sunt:

- Hipersecreția clorhidro-peptică
- Helicobacter Pylori
- Susceptibilitatea genetică și individuală
- Factori de mediu

În cadrul acestor factori, intervenția stresului trebuie cuantificată și apreciată la valoarea sa reală. Încă nu sunt explicate unele particularități ale bolii ulceroase precum ciclicitatea naturală și faptul că leziunea este localizată și nu generalizată la nivelul mucoasei gastrice.

### **Evidențe și controverse privind rolul stresului în boala ulceroasă**

- Un cutremur catastrofal a devastat zona Hanshin-Awaji din Japonia în 17.01.1995, ora 5:46. Peste 300.000 de oameni au fost evacuați din casele lor, iar peste 6.000 au murit. În următoarele 2 luni au fost detectate de 3 ori mai multe ulcere hemoragice la spitalul teritorial decât în aceeași perioadă a anului anterior.
- În perioada 1971-1975, The National Health and Nutrition Examination Survey a cerut celor 2511 americani chestionați să aprecieze pe o scală, după propria lor evaluare, dacă sunt stresați, nervoși sau sub presiune. Zece ani mai târziu, cei care au declarat un grad ridicat de stres au prezentat o incidență crescută a ulcerului duodenal.
- Cercetătorii englezi au constatat că 44% dintre pacienții nouă diagnosticați cu ulcer au avut în ultimele 6 luni dificultăți obiective, grave de viață, comparativ cu 9% din populația nou diagnosticată din lotul de control.

- Printre pacienții italieni nou diagnosticați, cei cu un grad ridicat de anxietate au obținut remisia numai într-un procent de 75% față de cei din lotul de control care au urmat același tratament.

- Pe un lot de 2019 pacienți elvețieni, subplotul celor etichetați de medici cu factor stresant, au prezentat recăderi în cursul primului an după încheierea tratamentului.

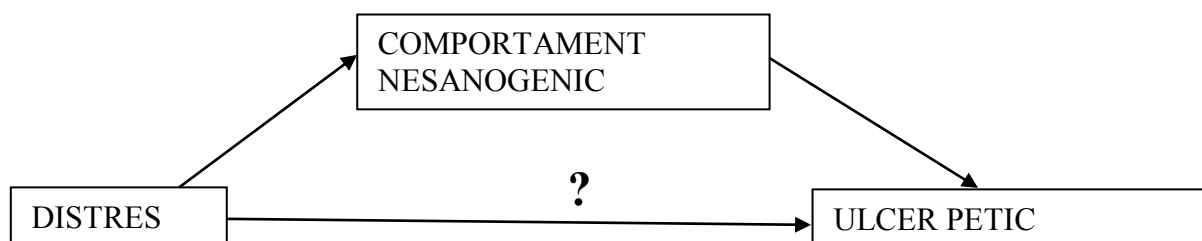
- Criza economică din Sofia și negocierile pentru independența Hong-Kong-ului au fost urmate de creșterea incidenței ulcerului gastroduodenal la populația studiată.

- Un studiu prospectiv pe 4.595 pacienți americani a urmărit participarea factorilor comportamentali și a trăsăturilor de personalitate a bolnavilor ulceroși. Au fost analizați următorii factori:

- Fumat mai mult de un pachet pe zi
- Lipsa micului dejun
- Mai puțin de 7 ore de somn pe noapte
- Abandon școlar precoce

Participanții cu un nivel ridicat de depresie, ostilitate, incertitudini personale, slabă capacitate de autoevaluare sunt predispuși să dezvolte ulcer prin menținerea distresului; după controlul factorilor menționați, riscul asociat cu distresul psihologic a scăzut cu 33% după 9 ani.

O interpretare sumară a datelor menționate este reprezentată mai jos:



Sunt o mulțime de alte cercetări sau evidențe care demonstrează că pacienții cu factori stresanți sunt predispuși la boala ulceroasă, iar ulcerul este mai greu tratabil.

Existăși o serie de evidențe empirice ce susțin rolul unor factori psihologici:

- Pacienții cu dispepsie nedagnosticată și depresie sau anxietate sunt mai puțin infectați cu *Helicobacter Pylori*
- Pacienții cu ulcer peptic demonstrat și anxietate au titrul anticorpilor anti HP tip Ig G mai mic decât cei fără anxietate

### **Helicobacter Pylori și ulcerul gastroduodenal**

Descoperirea *Helicobacter Pylori* a condus la o reevaluare a factorilor implicați în ulcerogeneză. Inițial, după descoperirea sa, s-a afirmat că ulcerul este cauzat de o “bacterie ulceroasă”. La sfârșitul anilor '80, discrepanța dintre cele două explicații rivale a creat confuzii multor medici și pacienți, în înțelegerea rolului factorilor psihosomatici.

Suspiciunea australianului Barry Marshall, care considera că bacteria poate fi implicată în apariția ulcerului, a necesitat 15 ani pentru a convinge comunitatea medicală. Ulterior au apărut clarificări importante. Astăzi este recunoscut că *Helicobacter Pylori* trăiește în stomacul celor mai mulți pacienți cu ulcer și că unii pacienți care prezentau dureri ulceroase recurente s-au ameliorat după o scurtă cură de antibiotice. Descoperirea bacteriei a adus clarificări originii bolii ulceroase și a îmbunătățit viața multor pacienți. Deasemenea, a propus lumii medicale o nouă paradigmă prin sugerarea rolului agenților infecțioși în multe boli cronice, incluzând ulcerul, sindroamele coronariene și cancerul.

*Helicobacter Pylori* colonizează organismul în timpul copilăriei dar ulcerul apare rar înainte de 30 de ani, și numai una din cinci persoane infectate dezvoltă un ulcer. Este evident că sunt prezenți și factori adiționali psihologici sau nonpsihologici implicați în aceste cazuri.

Relația *Helicobacter* – ulcer nu este simplă. Este adevărat că mulți bolnavi cu ulcer sunt infectați, dar și un număr mare de adulți sunt infectați fără a avea acuze digestive (jumătate dintre adulții americani de peste 60 de ani, 90% dintre adulții africani). Pe de altă parte, mai mult de unul din patru ulceroși nu au avut niciodată o infecție cu HP.

Marshall însuși a avertizat asupra exagerărilor implicațiilor descoperirii sale. Pentru determinarea efectelor toxice ale *Helicobacter Pylori*, Marshall a înghițit o suspensie de bacterii. Examenul endoscopic a evidențiat că bacteria a

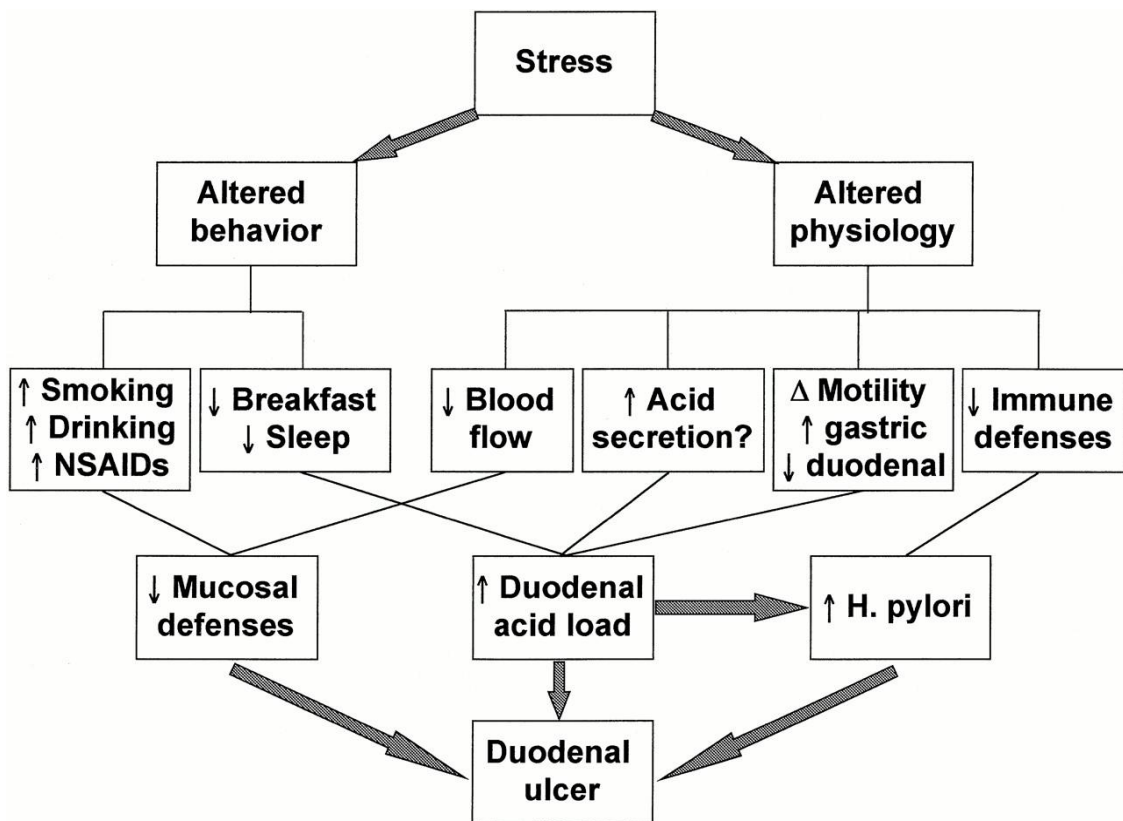
cauzat inflamația dar nu ulcerul. Bazat pe aceasta demonstrație și pe alte evidențe, Marshall a precizat că, în acord cu criteriile Koch, germeul sau nu a fost demonstrat ca fiind agentul cauzal al ulcerului. Este important a evita supraestimarea rolului *Helicobacter Pylori* în ulcer, la fel cum este necesar să recunoaștem o serie de capcane care ar putea conduce la supraestimarea rolului stresului. Oamenii bolnavi preferă să aibă o explicație a suferinței lor, iar stresul este în multe situații o explicație populară.

Pe de altă parte, a fi suferind este un stres. Bolnavii ulceroși sunt cunoscuți a fi mai anxioși, deprimați și ostili decât grupul control. Deoarece au constant dureri epigastrice, acestea duc la anxietate, depresie și iritabilitate, astfel încât, caracteristicile psihologice pot rezulta din suferință. Statusul socioeconomic constituie și el o capcană în cercetarea ulcerului. Săracii sunt în special afectați mai ales din cauza condițiilor de aglomerare și igienă deficitară.

### **Implicațiile stresului în boala ulceroasă**

O privire integratoare a celor expuse mai sus ne arată că ulcerul se dezvoltă când balanța dintre agresiunea clorhidropeptică și factorii de apărare este modificată de diferiți factori:

- *Helicobacter Pylori* perturbă balanța prin degradarea calității mucusului protectiv
- Fumatul și grupa sanguină 0 ajută *Helicobacter* să-și desăvârșască acțiunea; ele nu par să cauzeze ulcer la persoanele neinfectate
- Antiinflamatoarele nesteroidiene, principalele cauze ale ulcerelor non-HP, degradează de asemenea apărarea mucoasei.
- Factori psihologici



Cum promovează factorii psihologici ulcerul? S. Levenstein sintetizează acțiunea stresului (138):

- Explicația clasică este că stresul stimulează secreția de acid clorhidric. Acest fapt este corect; secreția de acid este stimulată de stres la ființele umane, dar nu la maimuțe.
- Stresul scade circulația sângelui în tractul gastrointestinal.
- Stresul poate afecta contracțiile gastrointestinale și produce tulburări de motilitate la nivel antral.
- Viața stresantă interferează cu procesul de vindecare, ceea ce contribuie la prognosticul nefavorabil al pacienților anxioși cronic sau care trec printr-o perioadă dificilă a vieții.
- Factorii psihologici pot întrerupe direct echilibrul de durată dintre gazdă și *Helicobacter Pylori*:
  - Afectarea apărării imune contra *Helicobacter Pylori*
  - *Helicobacter* se înmulțește mai activ în mediul acid

- Stresul poate provoca indirect ulcerogeneza prin influențele comportamentale. Multe atitudini sunt asociate cu distresul: abuzul de alcool, fumatul, mese neregulate, lipsa somnului.

- Mulți pacienți, în condiții de stres, utilizează medicație antiinflamatorie fie că au cefalee, fie că speră ca aspirina să calmeze durerea.

Aceste concomitente comportamentale ale stresului sunt extrem de importante explicând multe dintre efectele stresului asupra ulcerului. Este important pentru medicul practician să discute cu pacientul despre alimentație, ritmul somnului, automedicație și să-i infățișeze lanțul de cauzalitate de la stres la comportamentul nesănătos și la boală.

Pe lângă aceste sfaturi se pot adăuga terapiile psihologice. Câteva studii recente arată efecte modeste ale terapiei cognitiv-comportamentale în ulcer:

- consilierea a fost semnificativ inferioară terapiei de menținere cu blocanți H<sub>2</sub> și similară cu placebo
- intervențiile cognitive nu au influențat rata recurențelor

Terapiile moderne vindecă majoritatea ulcerelor rapid, în timp ce boala cronică și recidiva pot fi evitate prin terapia de eradicare a *Helicobacter Pylori*. Se pare că intervențiile psihologice în aceasta situație au un rol adjuvant minor.

Recenta confirmare că anxietatea împiedică vindecarea ulcerului a readus încrederea în vechile concepte; rezultatele neconcludente ale unor trialuri publicate în care au fost apreciate intervențiile psihologice au fost puse în mare parte pe seama înrolării neselective a pacienților.

Ignorarea unor factori psihologici a fost determinată de:

- Metodologia inadecvată: cercetătorii interesați în studiul factorilor psihosociali au interes și expertiză limitată în microbiologie și viceversa; generațiile actuale de gastroenterologi au evitat explicațiile psihosomatice.
- Rezistența la o abordare integrată: motivele psihosomatice sunt ignorate când o alta explicație devine disponibilă.
- Studii caz-control negative: în «Cecil Textbook of Medicine», 20th edition 1996 toate referințele anterioare despre factori psihologici au fost îndepărtate; o serie de studii caz-control au scăzut interesul pentru abordarea psihosomatică

- Factorii psiho-sociali au strălucirea de noutate pentru cercetătorii din alte domenii, în timp ce comunitatea gastroenterologilor este ușor reticentă.

Psihoterapia și terapia cognitiv-comportamentală pot oferi bolnavului ulceros un suport, în special la pacienții motivați, cu un nivel ridicat al stresului și cu rezistență la terapia clasică.

Câteva direcții de cercetare ar putea preciza mai clar interferența *Helicobacter Pylori* – ulcer:

- Studiul reacției la stres a purtătorilor de *Helicobacter*
- Relația dintre indicatorii stresului și *Helicobacter* în populația generală
- Relația stres-*Helicobacter* prin studii prospective, caz-control, la pacienții ulceroși
- Studii pe modele animale
- Studiul anticorpilor din probe prelevate în cazul studiilor longitudinale

Cum noutatea *Helicobacter Pylori* se uzează, comunitatea medicala este posibil să ajunga la necesitatea de a accepta complexitatea interacțiunii creier-corp în înțelegerea cauzalității ulcerului gastroduodenal.



### 3.2. Aspecte psihosociale ale obezității

O abordare psihosocială a pacientului obez îl plasează sub acțiunea unor factori (139) cu acțiune diversă:

- Individuali
- Școlari
- Familiali
- De muncă
- Ai comunității locale
- Regionali și naționali
- Internaționali

Acest punct de vedere dă o perspectivă globală a factorilor sanogenetici și de mediu.

Factorii individuali se referă la aportul alimentar, calitatea alimentației și aportul energetic.

Factorii școlari și familiali atrag atenția asupra schimbărilor obiceiurilor alimentare din familie.

Factorii comunitari contribuie prin modificările apărute în sistemul de îngrijire a sănătății, transport public, alimentație locală.

Factorii naționali afectează securitatea socială și oferă modele noi legate de urbanizare, transport, educație, media, oferind o perspectivă națională în domeniul nutriției.

Factorii internaționali sunt legați de globalizarea pieței de desfacere și apariția supermarketurilor în țări în care predomină alimentația tradițională.

Definițiile clasice ale indicelui de masă corporală s-au completat cu termeni precum obezitate morbidă, supraobezitate, hiperobezitate, iar indicii de masă corporală peste 50 sunt tot mai frecvent întâlniți.

Persoanele obeze sunt frecvent supuse unei discriminări. Ridiculizarea de către profesori, medici sau membrii familiei afectează comportamentul acestor persoane. Există o bogată anecdotică pusă pe seama obezului. Multe portretizări negative sunt prezente în presa și TV. Există prejudecăți la angajare, disponibilizare sau schimbarea locului de muncă asociate acestor persoane.

Atitudinea profesioniștilor din domeniul sănătății este de multe ori negativă față de obezi. Într-un chestionar trimis la peste 4000 de medici practicieni din SUA li s-a cerut să definească categoriile de bolnavi față de care au o atitudine negativă. Ordinea indicată a fost: dependența de droguri, alcoolismul, sănătatea mintală, obezitatea. Fără a avea un suport temeinic, mulți medici asociază pacientul obez cu igiena deficitară, non-compliance, ostilitatea, minciuna, lipsa succesului, inactivitatea, voința slabă.

Am efectuat un chestionar studenților de anul III aflați în stagiul de semiologie medicală. Chestionarul a fost făcut la începutul stagiului (1 Octombrie) și la sfârșitul anului școlar (1 iulie) și a evidențiat prejudecăți substanțiale referitoare la persoanele obeze. Astfel, aceștia erau considerați neplăcuți, lipsiți de valoare, ciudați și lipsiți de control. Din păcate aceste prejudecăți s-au menținut și la sfârșitul stagiului.

Există numeroase limitări metodologice în studiile ce se referă la aspectele psihosociale ale obezității:

- Sunt puține analize sistematice științifice
- De multe ori sunt folosite filme, descrieri scrise, autoraportări
- Nu sunt eliminați factorii ce pot interfera

Percepția pacienților față de ei înșiși exprimă insatisfacția generată de greutatea corporală, condiția fizică precară și comportamentul alimentar modificat. Apare ca o țintă pentru ameliorarea calității vieții îmbunătățirea imaginii corporale și stabilizarea comportamentului alimentar prin evitarea hiperfagiei nocturne și a alimentației neregulate.

Există și o tradiție culturală românească care face elogiul alimentației bogate. Eugen Ionescu nota “întreaga opera a lui Sadoveanu este <<pune-te masă, scoală-te masă>>”. Anecdotică și epigramele savuroase a lui Pastorel Teodoreanu evidențiază “băiatul bun și spiritul fin”. Sunt notorii abuzurile alimentare ale lui Creanga - “un popă burduhănos”, descoperite în lecturile copilăriei. Rafinamentele culinare ale lui I.L. Caragiale fac un elogiul mâncărurilor alese.

Actualitatea oferă exemple similare. Meșteșugul culinar al lui Radu Anton Roman a creat “Roumanie savoureuse”. Cetatea lui Mircea Dinescu oferă prietenilor și aleșilor mâncare și vin din belsug.

Este posibil ca mulți pacienți obezi să aiba o încredere limitată în specialist (140). Îmbunătățirea mesajelor de sănătate publică ar putea ameliora neîncrederea; un nivel înalt de educație ar putea fi considerat un predictor pentru încredere și atenție. Prejudecățile pot avea implicații în domeniul sanitar:

- Reticența de a efectua examene ginecologice
- Întârzierea diagnosticului de cancer mamar
- Efectuarea tardivă a testului Papanicolau
- Anularea programărilor la consultațiile uzuale

Societatea este datoră să înlăture prejudecățile vis-a-vis de persoanele obeze. Obezitatea trebuie recunoscută ca o condiție medicală cronică ce necesită abordare multidisciplinară. Pacientul trebuie să beneficieze de o atitudine suportivă, să i se creeze medii accesibile (locuri adecvate în mijloacele de transport, săli de așteptare, etc.) și să fie familiarizat cu resursele comunității.

Ameliorarea calității vieții persoanelor obeze este un obiectiv realizabil prin mijloace conjugate:

- Creșterea satisfacției față de propria imagine corporală și îmbunătățirea acestei imagini
- Stabilizarea comportamentului alimentar și acceptarea unor restricții
- Înlăturarea posibilelor discriminări (ridiculizare de către profesori, portretizări negative la radio, tv, etc)
- Înlăturarea vulnerabilităților la locul de muncă
- Ameliorarea atitudinii cadrelor medicale față de obezi
- Antrenarea colectivității și a familiei în transmiterea unor mesaje pozitive
- Promovarea unui model estetic de frumusețe corporală

### 3.3. Cyberhondria – entitate medicală?

Progresul tehnic și-a pus amprenta asupra dezvoltării medicinei. Secolul XX a oferit medicinei instrumente utile diagnosticului ce au făcut aplicabile tehnici moderne precum: rezonanța magnetică, tomografia computerizată, utilizarea izotopilor, tehnici radioimunologice. După 1989, accesul informațional a devenit o facilitate de care a profitat lumea medicală. Folosirea pe scara largă a internetului, însușirea cunoștințelor de limba engleză, mobilitățile profesionale au permis profesioniștilor din domeniul medical să ia contact cu noile achiziții tehnice.

Pacienții au lărgit sfera informării din domeniul medical; revistele de specialitate, televiziunile și internetul oferă o bogată sferă de informații. Există numeroși vectori de informare în materie culturală; există numeroși fani ai motoarelor de căutare pe internet, astfel încât, într-o perioadă scurtă, acest mod de culturalizare a fost asimilat de o largă populație. Orice individ a fost impresionat de “gugal, goagal, gogal...google” (Vanghelie, 2009), încât pare anacronică citarea unui primar de sector într-un articol medical.

Este cyberchondria un neologism? Cuvântul a fost asimilat în limba română. Cyber = internet și hipocondru = ipohondru au fost rădăcinile cuvântului. Hipocondria, cunoscută popular sub numele de ipohondrie, este o teama permanentă de a suferi de o boală gravă și face parte din categoria tulburărilor somatoforme. Deși investigațiile medicale nu evidențiază elemente care să justifice temerile pacientului în legătură cu starea sănătății sale, preocupările multiple legate de boală îi crează un disconfort evident. Persoana se adresează diferiților medici, efectuează nenumarate analize de laborator care nu evidențiază niciun element justificativ privind îngrijorările sale. Prevalența hipocondriei în populația generală este de 1-5%, debutul este situat de obicei la începutul perioadei adulte și evoluția este cronică. Tulburarea hipocondriacă constă în interpretarea eronată a unor senzații și simptome minore sau normale, pe care pacientul le consideră semnele unei patologii severe. În frecvente cazuri, tulburarea se instalează după un incident major (de exemplu moartea unei persoane apropiate), moment în care se activează convingerile negative despre propria stare de sănătate. Pacienții se ocupă excesiv de condiția lor și pretind o atenție și un tratament special.

Ce aduce în plus cyberchondria? Îngrijorarea nejustificată despre un simptom comun este bazată pe rezultatele căutărilor în literatura web. Pot fi utilizate ca sinonime boala de internet sau sindromul print-out. Este o adevărată escaladare a întrebărilor și îngrijorărilor proprii pornite de la un simptom comun. Consecințele acestei escaladări sunt: anxietatea, investiția de timp și cheltuielile adiționale. CNN Medical News consideră că studenții din anul I de la medicină sunt unii dintre cei mai mari hipocondriaci. Bombardați cu informații despre noi afecțiuni, ei încep să-și imagineze că suferă de toate și astfel devin anxioși. O simplă cefalee o poate considera un puseu de hipertensiune, o verucă vulgară poate fi considerată o boală gravă de piele.

Datorită internetului putem fi toți în anul I la medicina și putem dezvolta toți sindromul studentului la medicină. Multe informații de pe internet sunt utile dacă le utilizăm constructiv.

În 1997, Elaine Showalter, în "Hystories: Histerical, Epidemics and Moderne Media", scrie despre internet ca este un nou mijloc de a răspândi "idei patologice", precum sindromul războiului din Golf și sindromul oboselii cronice. În 2001, cotidianul "The independent" definește termenul Cyberchondria, în legătură cu "folosirea excesivă a site-urilor de socializare pe internet care cresc anxietatea". În 2003, "Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry" face o reevaluare a datelor despre cyberchondrie.

În "Webster's New World", cyberchondria a fost considerat unul dintre cuvintele anului 2008.

Primul studiu sistematic apare în Noiembrie 2008 având autori doi cercetători de la Microsoft Research, Ryen White și Eric Horvitz – "Cyberchondria: Studies of the Escalation of Medical Concerns in Web Search". The World Wide Web oferă o sursă abundentă de informații medicale. Aceste informații ajută persoanele din lumea nemedicală să înțeleagă mai bine sănătatea și boala și să le ofere explicații accesibile despre simptome. Paginile web au însă potențialul de a crește anxietatea persoanelor fără educație în domeniul medical, în special când sunt solicitate proceduri diagnostice (141).

Este documentarea medicală pe internet utilă pentru un pacient? Sunt numeroase păreri care afirmă că documentarea medicală pe internet este depășită,

inexactăși chiar periculoasă prin natura informației. Cele mai multe referiri sunt la variantele freeware sau shareware. Este cunoscut că articolele recente din reviste prodigioase necesită logare, taxă sau acces limitat, ceea ce nu se întâmplăîn cazul site-urilor de popularizare.

De ce, totuși, mulți pacienți preferă informațiile date de “Dr. Google”? Sunt câteva avantaje incontestabile. Accesibilitatea este înaltăși se salvează timpul. Nu se percepe contribuție pentru asigurări sociale nici din partea angajatului, nici din partea angajatorului. Nu necesită programare; pot fi consultați mai mult de 20 de pacienți pe zi și nu se stă pe lista de așteptare.

Pentru mulți pacienți, evitarea unei confruntări emoționale cu medicul este de dorit. Acest tip de abordare evită, însă, rolul comunicării, al schimbului de informații, al dezvoltării înțelegerii și al construirii încrederii bilaterale. Obligațiile doctorului – atenția asupra pacientului, protecția demnității bolnavului, confidențialitatea - nu pot fi substituite de internet. Când aceste condiții nu se respectă, relația medic-pacient este deficitară, apare frustrarea, creșterea numărului de investigații, vizite repetate la medici diferiți și poate chiar accesarea frecventă a internetului.

Drumul de la informarea obiectivă la cyberchondrie poate fi foarte scurt – timp de 4-5 tastări. Să exemplificăm cazul unui pacient cu cefalee care dorește să obțină o informație de pe internet. Primul pas, apelează[www.google.com](http://www.google.com), după care tastează “headache”. În acest moment apare prima nedumerire: sunt 15.800 de rezultate la această căutare. În această situație, cei mai mulți pacienți apelează la Wikipedia – enciclopedie gratuită, cu informații accesibile. Evident, pacientul este interesat de cauzele durerii sale și tastează cuvântul “cauze”. În acest moment apare o sursă de anxietate: “causes of headache can be divided in two: serious and benign causes”. Nimic despre cauzele benigne, deși acestea sunt cele mai frecvente. Wikipedia trimite direct la cauzele severe, între care tumorile cerebrale sunt bine descise. Pacientul tastează “tumori cerebrale” și află lucruri stupefiante despre cauzele, frecvențași potențialul evolutiv al acestora. Tastează în continuare “semnele și simptomele tumorilor” și corelează acuzele sale cu ceea ce este descris pe internet. Această escladare a întrebărilor și îngrijorărilor a fost indusă de căutarea web. În realitate, analiza cefaleei urmează alt algoritm. Ceea ce

distorsionează total informația este diferența între frecvența găsirii pe web a unei boli (simptom) și incidența reală. Probabilitatea asocierii cu tumora cerebrală apare pe internet cu o probabilitate de 0.03, în timp ce, incidența anuală în SUA este de 0.000116.

Există și alte exemple similare. O durere toracică este, în cele mai multe cazuri, un simptom banal, care poate evidenția un reflux gastroesofagian sau o patologie musculovertebrală. Evident, și boala coronariană cu manifestările ei (angină pectorală, infarct miocardic acut) are ca simptom dominant durerea toracică. Căutarea pe internet arată o frecvență de 0.15 a probabilității unui accident coronarian la un pacient cu durere toracică. În practică, probabilitatea apariției unui accident coronarian acut ține seama de numeroși factori de risc, de vârstă și sexul pacientului. Un studiu al incidenței anuale, desfășurat în SUA, a bolii coronariene la femei arată o incidență de 0.00013 pentru cele cu vârsta de sub 49 de ani, 0.00053 pentru cele cu vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani, 0.00214 pentru cele cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 de ani.

White și Horvitz (142) au realizat un chestionar pe 515 cetățeni americani selectați dintr-un lot de peste 5.000, care au accesat cel puțin o dată pe lună site-uri de sănătate. Întrebările vizau frecvența și motivele consultării internetului și încerca o evaluare a gradului de anxietate cauzat de cercetarea web. La întrebarea “de câte ori ați căutat site-uri de sănătate pe web?” media a fost de 10.22. Utilizarea calculatorului în domeniul medical are, pentru pacienți, multiple rațiuni. El oferă o primă consultație înainte de a recurge la medic. Numeroși pacienți, în urma căutărilor pe internet, propun medicului diferite alternative terapeutice. În sfârșit, pacienții achiziționează de pe web 52% dintre vitamine, 34% dintre cosmetice și 33% dintre medicamentele ce se pot achiziționa fără prescripție medicală. La întrebarea “de câte ori ați căutat site-uri pentru condiții medicale în interval de o lună?” s-a obținut o medie de 2.12. Căutările pe internet au fost făcute pentru interese proprii (58.1%), pentru rude (36.9%), pentru prieteni sau colegi (3.5%), pentru alții (1.6%). În practică întâlnim frecvent pacienți care ne relatează că au aflat de pe internet despre boli și medicamente. O întrebare cu răspunsuri multiple cerea enumerarea motivelor pentru care sunt căutate informațiile pe web. Informațiile despre simptome au fost căutate în 85.8% dintre cazuri, informațiile

despre condiții severe în 49.1%, solicitări diagnostice în 41.7% și participarea la forumuri în 38.1%. Discuția și participarea la forumuri poate fi benefică în unele situații, în special în cazul unor boli rare ale copiilor, unde un grup de suport este excelent pentru înțelegerea problemelor altor persoane cu aceeași condiție.

Respondenții consideră că 3.5% dintre ei sunt hipocondriaci, iar 4.7% au fost numiți hipocondri de către prieteni, familie sau medici. Căutările medicale pe web îi duc cu gândul la boli severe astfel: totdeauna – 1.9%, des – 19%, ocazional – 42.3%, rar – 28.5% și niciodată – 8.21%.

Într-o populație neselectată, la întrebarea “de unde aflați informații medicale?”, răspunsurile au fost net favorabile pentru internet (62%), comparativ cu cărțile (12%), televiziunea (8%), revistele pentru femei (5%), revistele de sanatate (3%) și alte surse (10%).

Cum poți ști dacă ai devenit cyberchondriac?

- Dacă te simți mai rău după cercetarea web-ului în loc să te simți mai bine; se menționează în aceste situații apariția unor reacții vegetative, creșterea pulsului, și instalarea confuziei după 30 de minute.
- Dacă dispăre încrederea, siguranța în medic și în medicină.
- Dacă treci rapid de la suspiciune la convingere.

După evaluarea acestor criterii este recomandabil să investighezi pe internet simptomele dar să lași concluzia medicului.

Cum să previi să devii cyberchondriac?

- Să planifici corect ceea ce dorești să afli de pe web.
- Să stabilești la ce întrebări cauți răspuns.
- Să evaluezi cât timp aloci pentru aceste scopuri.

Dacă depășești aceste limite poți deveni cyberchondriac.



## **(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei**

Dezvoltarea carierei mele universitare are ca prim și obligatoriu pas obținerea atestatului de abilitare și recunoașterea capacității de îndrumare a doctoranzilor. Continuarea ascensiunii profesionale reprezintă pentru dezvoltarea carierei mele academice o obligație și un deziderat.

Cercetările prezentate în teza de abilitare sunt de actualitate pe plan național și mondial, încât am putea deveni competitivi, prin experiența pe care am dobândi-o. O cerință esențială pe care doresc să o promovez este realizarea unor colaborări între Facultățile de Medicină cu potențial similar sau cu experiența și tradiție. Se pot realiza astfel obiective naționale, cum sunt: creșterea calității activității de cercetare științifică din instituțiile consorțiului, în măsură să atragă și să concentreze reurse umane și materiale, susținerea dezvoltării resurselor umane și materiale ale facultăților noastre, promovarea participării unităților noastre de cercetare-dezvoltare la programe internaționale. Studiile elaborate vor contribui la dezvoltarea cercetării fundamentale și aplicative, la dezvoltarea infrastructurilor de cercetare-dezvoltare și, nu în ultimul rând, la fundamenatarea unor noi domenii de aplicare a medicamentelor menționate; s-ar stabili legături utile între cercetătorii din centrele noastre universitare, în interesul de ansamblu al cercetării și s-ar realiza un parteneriat public-privat, benefic în prezent și viitor.

Studiul screening multicentric privind hepatopatia adipoasă nonalcoolică a dat indicii privind răspândirea acestei maladii în Transilvania. Se întrevăd și unele perspective de continuare a studiilor:

- administrarea pe termen scurt de Lovastatin sau Pentoxifilin la bolnavii cu steatohepatită nonalcoolică va stabili utilitatea acestei terapii asupra parametrilor biochimici și gradul de tolerabilitate al medicamentelor

- determinarea viremiei virusului C înainte și după terapie cu Lovastatin pe loturi mari de pacienți va da indicii privind posibila intervenție a statinei în mecanismul de replicare a virusului hepatitic C

- terapia cu Simvastatin la bolnavi care au terminat tratamentul cu interferon pegilat + ribavirina, comparativ cu un lot martor (netratat cu

Simvastatin) va stabili dacă statina poate contribui la menținerea răspunsului virusologic

- identificarea rolului statinelor la pacienții tratați cu medicamente fără interferon

Perfecționarea activității mele didactice cred că trebuie să ducă spre realizarea unei identități între ceea ce așteaptă studentul de la curs și ce așteaptă profesorul de la curs. Este absolut necesar să transmit cunoștințele noi, folosind toate abilitățile mele, dar în același timp să și învăț de la cei prezenți. Așteptările sunt de ambele părți; nu toți studenții sunt la fel, sunt animați de motivații foarte diferite și au capacități total diferite de însușire a cunoștințelor.

Disciplina de Semiologie prezintă o particularitate; este trecerea de la disciplinele preclinice la contactul cu pacientul, la medicina clinică. Această trecere nu este lipsită de dificultăți, de învățare, de comportament, care solicită titularului de curs o permanentă implicare. Utilizarea unor tehnici moderne de predare trebuie să depășească etapa videoprojectorului: implicarea în achiziționarea unor softuri didactice, îmbunătățirea suportului de curs, extinderea dialogului și implicarea studenților în procesul de transmitere a cunoștințelor. Prezentarea imaginilor sugestive și selectarea unor cazuri clinice semnificative sunt cerințe ale îmbunătățirii cursurilor de Semiologie Medicală. Încerc să schimb mentalitatea greșită a memorizării slide-urilor prin prezentarea unor scheme logice sau legarea noțiunilor teoretice de aspectele clinice. Prezentarea unor cazuri clinice demonstrative pot fi apreciate de studenți și pot fi utile practicii viitoare. Folosirea tehnologiei și resurselor electronice în actul de predare reprezintă o necesitate. Îmi propun o îmbunătățire a relației conferențiar (profesor) – student printr-o comunicare adecvată și o evaluare transparentă. Consider că acestea sunt etape necesare în adaptarea și modernizarea activității didactice la cerințele actuale și la modelele naționale și internaționale ale învățământului medical.

Optez pentru o îmbunătățire a fișei disciplinei de Semiologie Medicală atât la tematica cursurilor, cât și la lucrările practice. Unele capitole noi (semiologia hematologică și a bolilor de nutriție și metabolism) își vor găsi loc în noile tematici ale cursului. Activitate practică în spitalele clinice, la patul

bolnavului, va fi reorganizată, prin evitarea aglomerării și aplicarea legislației în vigoare referitoare la consimțământul informat al pacientului în cadrul activității didactice. Îmi propun și o reorganizare a practicii de vară a studenților, prin eficientizarea ei și o supraveghere mai activă.

Sunt activități obișnuite, dar care se cer continuate și dezvoltate: publicarea de materiale didactice destinate studenților, adecvate programelor diferite de studiu, participarea la schimburi internaționale, la conferințe naționale și internaționale, coordonarea în continuare a studenților la proiecte de licență și dizertație, teme sugerate fiind cu preponderență alese din domeniul Medicinii Interne și al Medicinii Psihosomatice.

În cadrul Școlii Doctorale am susținut cursul „Managementul studiilor clinice”, care necesită în viitorul apropiat apariția unui suport scris, material ce urmează a fi redactat în urma experienței dobândite anterior.

Recunoașterea prestigiului profesional trebuie continuată prin valorificarea apartenenței la organizații și asociații profesionale naționale și internaționale. Astfel, prezența mea în Comisiade Medicină Internă a Ministerului Sănătății aduce vizibilitate Facultății. În acesta poziție sunt implicat în probleme legate de asistența ambulatorie și spitalicească de specialitate, pregătirea profesională, instruirea rezidenților, tematici pentru examene și concursuri. Ca membru în boardul Societății Române de Medicină Internă particip în comitetul științific la principalele manifestări organizate de Societate: Congresele Naționale, Medicină bazată pe dovezi etc. Ca vicepreședinte al Societății Române de Medicină Bio-Psiho-Socială am organizat numeroase simpozioane și am participat la reorganizarea societății.

Fac parte din colectivul de redacție al revistei Medicina Internă, Clujul Medical, Buletinul Universității Transilvania seria VI (ex-redactor șef), Jurnalul Medical Brașovean. Menținerea calității acestor reviste și promovarea literaturii medicale de specialitate sunt obiective de urmat.

## (B-iii) Bibliografie

1. Farell G.C., Farell G., Lau G.K.K., Sollano J.D. and NAFLD for the Asia-Pacific Working Party on Guidelined for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 775-777
2. Ward JW. The epidemiology of chronic hepatitis C and one-time hepatitis C virus testing of persons born during 1945 to 1965 in the United States. *Clin Liver Dis* 2013;17:1-11
3. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis.* 2010 Feb. 14(1):1-2
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. [Hepatology](#). 2016 Jul;64 (1):73-84.
5. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M., The Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis in Adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34 (3):274-285
6. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. [Clin Liver Dis.](#) 2016 May;20 (2):205-14.
7. Mathew S., Faheem M., Ibrahim S., Iqbal W., Rauff B., Fatima B. and Qadri I. Hepatitis C virus and neurological damage. [World J Hepatol.](#) 2016 Apr 28; 8 (12): 545–556.
8. Adinolfi L.E., Nevola R., Lus G., Restivo L., Guerrera B., Romano C., Zampino R., Rinaldi L., Sellitto A., Giordano M., Marrone A. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. [World J Gastroenterol.](#) 2015 Feb 28;21 (8):2269-80
9. Negro F., Forton D, Craxi A., Sulkowski MS., Feld JJ., Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. [Gastroenterology.](#) 2015 Nov;149 (6):1345-60.

10. Capellari A., Origgi L., Spina MF., Yiannopoulos KG., Meola G., Vanoli M., et al. Central nervous system involvement in patient with HCV related cryoglobulinemia. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2006;46:149-158
11. Tanaka H., Ueda H., Kida Y., Hamagami H., Psuji T., Ichinose M. Hepatic encephalopathy with status epilepticus: a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12: 1793-1799
12. Rafai MA., Gam I., Fadel H., Hakim K., El Moutawakkil B., Bendahmane A. Et al. The presentation of viral hepatitis C infection without cryoglobulinemia with a peripheral neuropathy. Five case reports. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:623-627
13. Iijichi T., Kono I., Mori S., Nakajima K., Nakagawa M., Okanoue T. Peripheral neuropathy in Japanese patients with hepatitis C infection. *Intern Med* 2003;42:394-399
14. Clifford BG., Yang Y., Evans S. Neurologic consequences of hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *J Neurovirol* 2005;11:67-71
15. Weissenborn K., Krause J., Bokemeyer M., Hecker H., Schuler A., Ennen JC et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845-851
16. Bonaccorso S., Marino V., Biondi M., Grimaldi F., Ippoliti F., Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002;72:237-241
17. Townsend SA, Newsome PN Non-alcoholic fatty liver disease in 2016. *Br Med Bull*. 2016 Sep;119(1):143-156
18. Petrachescu V., Abenavoli L., Dumitrascu DL. Afectarea hepatica a metabolismului lipidic alterat. *Viata Medicala* 2016;43 (1397)
19. ASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016, vol 64:1388-1402
20. Sporea I., Goldis A. *Curs de Gastroenterologie si Hepatologie*. Ed. Victor Babes Timisoara 2012
21. Noureddin M, Zhang A, Loomba R. Promising therapies for treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016 Sep;21(3):343-57. doi: 10.1080/14728214.2016.1220533

22. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004, 12: 2365-2368
23. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitor pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004, 10: 1946-1952.
24. Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Hahn E Get al. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut* 2002, 50: 241-247.
25. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004, 1: 193-196.
26. Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001, 120: A544.
27. [Pawlotsky JM](#). New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. [Gastroenterology](#). 2014 May;146(5):1176-92.
28. [Patel A.](#), [Harrison SA](#), Hepatitis C Virus Infection and Nonalcoholic Steatohepatitis [Gastroenterol Hepatol](#). 2012 May; 8(5): 305–312.
29. Chalasani N, Younossi Z., Lavine JE., Diehl AE., Brunt EM, Cusi K.. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, June 2012:2005-2023
30. [Ratziu V.](#), [Goodman Z.](#), [Sanyal A](#). Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of Hepatology*:2015, Volume 62, Issue 1, Supplement, Pages S65–S75
31. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:134–143
32. Iacob S., Ester E., Lita M, Ratziu V., Gheorghe L. Real-life Perception and Practice Patterns of NAFLD/NASH in Romania: Results of a Survey

- Completed by 102 Board-certified Gastroenterologists .J Gastrointestin Liver Dis, June 2016 Vol. 25 No 2: 183-189
33. [Khalifa EA](#), [Nemenqani DM](#). Efficacy of pentoxifylline as an antifibrotic drug in experimental murine schistosomal hepatic fibrosis.. [J Egypt Soc Parasitol](#). 2014 Aug;44(2):475-88
  34. [Pastori D](#), [Polimeni L](#), [Baratta F](#), [Pani A](#), [Del Ben M](#), [Angelico F](#). The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2015, Volume 47, Issue 1: 4–1
  35. [Nascimbeni F](#), [Aron-Wisnewsky J](#), [Pais R](#), [Tordjman J](#), [Poitou C](#), [Charlotte F](#). Et all. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. [BMJ Open Gastroenterol](#). 2016Mar18;3(1):e000075. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000075. eCollection 2016.
  36. Tziomalos K, et al Nonalcoholic fatty liver disease and statins, *Metabolism* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.07.003>
  37. Tanaka N., Tanaka S., Shaena Y., Komatsu M., Okiyama W., Misawa N. et all. Useful parameters for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis with mild steatosis from cryptogenic chronic hepatitis in the Japanese population. *Liver Int* 2006;28:956-96
  38. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? [Mikolasevic I](#), [Milic S](#), [Wensveen T.T](#), [Grgic I](#), [Jakopcic I](#), [Stimac D](#). et all. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? [World J Gastroenterol](#). 2016 Nov 21; 22(43): 9488–9505
  39. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. [JAMA](#). 2015; 313(22):2263-73
  40. Choi S., Diehl AM. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:702-707
  41. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt AD., Day CP., Anstee Q. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *Journal of Hepatology* 2015, vol.62:1148-1155

42. Yeh MM; Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 147(4):754-64
43. Singh S., Allen AM., Wang Z., Prokop LJ., Murad MH. Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis. A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-654
44. Lennernas H., Fager G. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:403-425
45. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005 Feb;19(1):117-25.
46. Billups SJ., Plushner SL., Olson KL., Koehler TJ., Kerzee J. Clinical and economic outcomes of conversion of simvastatin to lovastatin in a group-model health maintenance organization. *J Manag Care Pharm* 2005;11:681-686
47. Conforti A., Magro L., Moretti U., Scotto S., Motola D., Salvo F. Et al. Fluvastatin and hepatic reactions; a signal from spontaneous reporting in Italy. *Drug Saf* 2006;29:1163-1172
48. de Denu S, Spinler SA, Miller K, Peterson. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2004 May;24(5):584-91
49. Newsome JS. Evaluation of Statin Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Journal of Pharmacy Technology* 2016, Vol. 32(4) 169-173
50. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 27;(12):CD008623. doi: 10.1002/14651858.CD008623.pub2.
51. Vuppalanchi R., Teal E., Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzyme do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62-65
52. Cai SR., Motoyama K., Shen KJ., Kennedy SC., Flye MW, Ponder Kp. Lovastatin decreases mortality and improves liver functions in fulminant hepatic failure from 90% partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 2000;32:67-77



53. Kiyici M., Gilten M., Gurel S., NakSG., Dolar E., SavciG. et al. Urodeoxycolic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. 2003;17:713-718
54. Congdon D. Can patients with steatohepatitis take statins? J Family Practice 2006;55:10
55. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. Hepatology 2006;44:466-471
56. Sochman J. Fatty liver disease and statins-which discipline the problem belongs to? Cas Lek Cesk 2006;55:443-446
57. GuhaIN., Parkes J., Roderick PR., Harris S., Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Gut 2006;55:1650-1660
58. Asrani SK. Incorporation of Noninvasive Measures of Liver Fibrosis Into Clinical Practice: Diagnosis and Prognosis. [Clin Gastroenterol Hepatol](#). 2015 Nov;13(12):2190-204.
59. Hagan M, Asrani SK, Talwalkar J. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis. [Expert Rev Gastroenterol Hepatol](#). 2015;9(10):1251-60
60. Li W, Zheng L., Sheng C., Cheng X., QingL., Shen Q. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Lipids in Health and Disease 2011;10:49
61. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, McCullough AJ. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. [Hepatology](#). 2011 Nov;54(5):1610-9
62. Du J., Ma YY., Yu CH., Li YM Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. [World J Gastroenterol](#). 2014 Jan 14; 20(2): 569–577
63. Gitto S., Vitale G., Villa E, Andreone P. Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults: Present and Future Gastroenterology Research and Practice Volume 2015 Article ID 732870.. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/732870>
64. Adams LA., Zein CO., Angulo A., Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2004, 99:2365-2368

65. Susaki N., Ueno T., Morita Y., Nagata E., Sata M. Usefulness of serum hepatic fibrosis markers in the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology* 2006;53:678-681
66. [Petruzzello A](#), [Marigliano S](#), [Loquercio G](#), [Cozzolino A](#), [Cacciapuoti C](#). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. [World J Gastroenterol](#). 2016 Sep 14;22(34):7824-40
67. Edlin BR, Eckhardt BJ, Shu MA, Holmberg SD, Swan T. Toward a more accurate estimate of the prevalence of hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2015;62:1353-63.
68. Francesco Negro. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Digestive and Liver Disease* 46(2014):S158–S164
69. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63:199–236
70. Wilkins T, Akhtar M, Gititu E, Jalluri C, Ramirez J. Diagnosis and Management of Hepatitis C. *American Family Physician* 2015 Vol. 91, No 12:835-842
71. Myers RP., Shah H., Burak KW., Cooper C., Feld. JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015 In Press.
72. Cholongitas E., Papatheodoridis GV. Review article: novel therapeutic option for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:866-884
73. Ikeda M, Abe K., Yamada M., Dansako H., Naka K., Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006;44:117-125
74. Segarra-Newnham M., Parra D., Martin-Cooper EM. Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus. *Pharmacotherapy* 2007;27:845-851
75. Bader T., Fazili J., Madhoun M., Aston C., Hughes D., Rizvi S., Seres K., Hasan M. Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1-7

76. Sidorkiewicz M, Majda-Stanisławska E, Piekarska A, Bartkowiak J. Increased expression of geranylgeranyl pyrophosphate synthase is associated with hepatitis C virus RNA persistence in peripheral blood mononuclear cells. Falk Symposium 150, Berlin, 2005, abstract vol: 98
77. Kapadia S B and Chisari F V. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. PNAS, 2005, 7: 2561-2566
78. Ye J, Wang C, Sumpter R, Brown M S et al. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. PNAS, 2003, 26: 15865-15870
79. Kondo C, Atsukawa M, Tsubota A, Itokawa N, Fukuda T, et al. [An open-label randomized controlled study of pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C with versus without fluvastatin. J Viral Hepat 2012;19:615-622](#)
80. Georgescu EF, Streba L, Teodorescu R, Mateescu G, Tataru-Abagiu M [Potential enhancement of both early \(EVR\) and sustained \(SVR\) virological response by fluvastatin in chronic hepatitis C treated with standard PEGIFN-RIBAVIRIN therapy. A pilot study. J Hepatol 2011;54:S5-S6.](#)
81. Vere C.C., Streba CT, Streba L, Rogoveanu I. Statins in the Treatment of Hepatitis C. Hepat Mon. 2012 Jun; 12(6): 369–371
82. Bader T, Fazili J, Madhoun M, Aston C, Hughes D, Rizvi S, Seres K, Hasan M: Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. Am J Gastroenterol 2008; 103:1-7.
83. Yano M, Ikeda M, Abe K, Dansako H, Ohkoshi S, Aoyagi Y, Kato N: Comprehensive analysis of the effects of ordinary nutrients on hepatitis C virus RNA replication in cell culture. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2016-2027 .
84. Ikeda M, Kato N: Life style-related diseases of the digestive system: cell culture system for the screening of anti-hepatitis C virus reagents: suppression of HCV replication by statins and synergistic action with interferon. J Pharmacol Sci 2009 105:145-150

85. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ *et al.* Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* 2010; 52(3): 864–874.
86. Sezaki H, Suzuki F, Akuta N *et al.* An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirology* 2009; 52(1): 43–48.
87. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. *Et all.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61
88. Segarra-Newnhan M, Parra D, Martin-Cooper EM: Efectiveness and hepatotoxicity of statins in men sero\_ positive for hepatitis C virus: *Pharmacotherapy* 2007; 27:1845-451.
89. Tolman KG: Defining patient risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 2000; 85:15E-19E.
90. Gibson K, Rindone JP: Expedience with statin use in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Cardiol* 2005;96,1278-1279.
91. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC: Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4,902 907
92. Chen YW, Lai HW Wang TDr Marked elevation of liver transaminases after high-dose fluvastatin unmasks chronic hepatitis C: safety and rechallenge. *Acta Neurol Taiwan* 2007; 16:163'167
93. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N, *et al.*: An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006; 97:77C-81C
94. Jimmy Jose. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016 Jan-Mar; 8(1): 23–28
95. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA: The efficacy and safety of intensive statin therapy: a metaanalysis of randomized trials. *CMAJ* 2008; 178:576 584.
96. Rodriguez F., Maron, DJ., Knowles JW. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):47-54.
97. Schmidt-Arras D., Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64:1403–1415

98. Avramescu CS, Comenescu V, Popescu SN, Turculeanu A, Balasoiu M, Popescu CF, Lungulescu M: Correlations among the serum levels of some interleukins and the histopathological aspects in chronic viral hepatitis C. *Rom J Morphol Embriol* 2008; 49:57-62
99. Wang K . Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell Death and Disease* 2014; 5, e996; doi:10.1038/cddis.2013.499
100. Mihm U, Herrmann E, Sarrazin U, von Wagner M, Kronenberger B, Zeuzem S, Sarrazin C: Association of serum interleukin-8 with virologic response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004;40:845-852.
101. Hoshida Y, Kato N, Yoshida H, Wang Y, Tanaka M, Goto T. Et al: Hepatitis C virus core protein and hepatitis activity are associated through transactivation of interleukin-8. *J Infect Dis* 2005; 192:266-275.
102. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1700-11.
103. Malin-Serrano E, Rodriguez-Ranos C, Diaz F, Maltin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA: Modulation of the anti-inflammatory interleukin 10 and of proapoptotic IL-18 in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006; 13:230'234.
104. Curtis K. Argo, Paola Loria, Stephen H. Caldwell, Amedeo Lonardo. Statins in Liver Disease: A Molehill, an Iceberg, or Neither? *Hepatology*, 2008 Volume 48, Issue 2: 662-669
105. Ye J., Wang C., Sumpter R., Goldstein JL., Gale M. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranyl-geranylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15865-15870
106. Kapadia SB., Chisari FV. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2561-2166
107. Kim SS., Peng LF., Lin W., Choe WH, Sakamoto N., Kato N. A cell-based, high-throughput screen for small molecule regulators of Hepatitis C virus replication. *Gastroenterology* 2007;132:311-320F.

108. Cheng KF, Torres DM, Harrison SA. Hepatitis C and Lipid Metabolism, Hepatic Steatosis, and NAFLD Still Important in the Era of Direct Acting Antiviral Therapy ? *J Viral Hepat.* 2014;21(1)
109. O'Leary JG., Chan JL., McMahon CM., Chung RT. Atorvastatin does not exhibit antiviral activity against HCV at conventional dose: a pilot clinical trial. *Hepatology* 2007;45:895-898
110. Korth CE., Backes JM. Hepatotoxic Effects of Lipid-altering Agents. *US Pharmacist.* 2012;37(9):HS17-HS20.
111. John Mancini GB., Baker S., Bergeron J., Fitchett D., Frohlich J., Genest J. Et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016) Volume 32, Issue 7, Supplement, July 2016, Pages S35–S65
112. Okovityi SV., Arkadeva AV., Bezborodkina NN., Sakuta GA., Iaroslavtsev MI., Shulenin SN et al. New prospective effect of simvastatin in rats with experimental steatohepatitis. *Eksp Klin Farmacol* 2007;70:43-45.
113. Abraldes JG., Rodriguez-Villarrupla A., Graupera M., Zafra C., Garcia-Caldero H., Garcia-Pagan JC et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl4 cirrhotic rats. *J Hepatol* 2007;46:1040-1046
114. Fares N, Péron JM. Epidemiology, natural history, and risk factors of hepatocellular carcinoma. *Rev Prat* 2013; 63: 216-217.
115. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lzman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4920-4907
116. Ozhan H, Aydin M, Yazici M, Yazgan O, Basar C, Gungor A, Onder E. Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets* 2010; 21: 29-32.
117. Ekiz F, Yüksel O, Koçak E, Yılmaz B, Altınbaş A, Çoban S, Yüksel I, Üsküdar O, Köklü S. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Anal* 2011; 25: 162-165.

118. Ikura Y, Ohsawa M, Okada M, Iwai Y, Wakasa K. The significance of platelet consumption in the development of thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Am J Med Sci* 2013; 346: 199-203
119. Prelipcean CC, Fierbinteanu-Braticevici C, Drug VL, Lăcătușu C, Mihai B, Mihai C. Liver cirrhosis-procoagulant stasis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115: 678-685.
120. Ferro D, Angelico F, Caldwell SH, Violi F. Bleeding and thrombosis in cirrhotic patients: what really matters? *Dig Liver Dis* 2012; 44: 275-279
121. Seijo S, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Diagnosis and treatment of portal thrombosis in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 660-666
122. Lee SS, Shin HS, Kim HJ, Lee SJ, Lee HS, Hyun KH, Kim YH, Kwon BW, Han JH, Choi H, Kim BH, Lee JH, Kang HY, Shin HD, Song IH. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Korean J Hepatol* 2012; 18: 48-55
123. Uchima-Koecklin H, Balderramo D, Cárdenas A. Bile duct hepatocellular carcinoma thrombi. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 326-329
124. Lee D, Chung YH, Kim JA, Lee YS, Lee D, Jang MK, Kim KM, Lim YS, Lee HC, Lee YS. Transforming growth factor beta 1 overexpression is closely related to invasiveness of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2012; 82: 11-18
125. Alkim H, Ayaz S, Sasmaz N, Oguz P, Sahin B. Hemostatic abnormalities in cirrhosis and tumor-related portal vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 409-415.
126. Ushitora Y, Tashiro H, Takahashi S, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Chayama K, Ohdan H. Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function. *Dig Surg* 2011; 28: 914
127. Kim AY, Rhim H, Park M, Lee MW, Kim YS, Choi D, Lim HK. Venous thrombosis after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1474-1480.
128. Lertpipopmetha K, Auewarakul CU. High incidence of hepatitis B infection-associated cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the Southeast Asian patients with portal vein thrombosis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 66.

129. Wang Y, Zhang HH, Chen YH, Xie XW, Liao WJ, Qin LL, Sun XY, Fei R, Wang XY, Wei L, Chen HS, Mei MH. Correlation between interleukin-28B genetic polymorphisms and primary hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2012; 46: 527-532
130. Amitrano L, Guardascione MA, Martino R, Manguso F, Menchise A, Balzano A. Hypoxic hepatitis occurring in cirrhosis after variceal bleeding: still a lethal disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 608-612
131. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients With Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260
132. Newman CB. Does the Nocebo Effect Explain Statin Muscle Complaints? 2017 <http://www.medscape.com/viewarticle/876404>
133. Quigley E. Prucalopride: Safety, Efficacy and Potential Applications. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012; 5:2330
134. Camilieri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo – controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1256-1262.
135. American Academy of Pain Management. 23rd Annual Meeting. Poster abstract 10. September 21, 2012
136. Brian L, Levenick J, Crowell M. Chronic Constipation. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5: 233-247.
137. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, Mc Dougally JE, Jia XW, et al. Two randomized trials of Linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011; 365: 527-536.
138. Levenstein S. - The very model of a modern etiology: A biopsychosocial view of peptic ulcer. *Psychosomatic Medicine* 2000, 62, 176 – 185
139. Orsini N. et al. Combined effects of obesity and physical activity in predicting mortality among men. *Journal of Internal Medicine* 2008; 264: 442-451
140. Markoff B., Amsterdam A. Impact of obesity on hospitalized patients. *Mt Sinai J. Med.* 2008; 75 :454-459



141. Ayers S., Kronenfelt J. Chronic illness and health-seeking information on the internet. *Health* 2007, 11(3):327-347.
142. White R., Horvitz E. Cyberchondria: Studies of the escalation of medical concerns in web search. *THOIS*: 2009, 23 (4).