

CZU 616.36-003.826:616.1
BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC:
NOI INDICI DE RISC
DE PATOLOGIE CARDIOVASCULARĂ

Ana FUIOR¹, Stela FUIOR², Angela PELTEC³,

¹Facultatea Medicină nr. 1, USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul Cardiologie intervențională,
IMSP Institutul de Cardiologie,

³Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Novel risk biomarkers of cardiovascular pathology in nonalcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects up to a third of the population worldwide and may confer increased cardiometabolic risk with consequent adverse cardiovascular outcomes independent of traditional cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. Cardiovascular diseases (CVD) are still the number one cause of death globally. NAFLD is a marker of pathological ectopic fat accumulation combined with a low-grade chronic inflammatory state. This disease leads to pathophysiological processes including abnormal glucose, fatty acid and lipoprotein metabolism, increased oxidative stress, deranged adipokine profile, hypercoagulability, endothelial dysfunction, and accelerated progression of atherosclerosis. Thus, atherosclerosis induces to a dysfunctional cardiometabolic phenotype with cardiovascular mortality representing the main mode of premature death in NAFLD. Novel biomarkers like gamma-glutamyltransferase, hemoglobin level, serum bilirubin and uric acid have been associated with risk of cardiovascular events in NAFLD. The understanding of relation between these markers, NAFLD and CVD could lead to better stratification of patients with high CV risk.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risks, gamma-glutamyltransferase, hemoglobin level, serum bilirubin, uric acid

Резюме

Новые биомаркеры риска сердечно-сосудистой патологии при безалкогольной жирной болезни печени

Безалкогольная жировая болезнь печени (БАЖБП) поражает более трети населения в мире. БАЖБП может увеличивать риски развития кардиоваскулярной патологии, с последующими неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, независимо от наличия традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и метаболического синдрома. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной причиной смерти во всем мире. Патогенное накопление

эктопического жира и состояние невыраженного хронического воспаления характерны для БАЖБП. Это заболевание появляется благодаря патологическому метаболизму глюкозы, жирных кислот и липопротеинов, повышению оксидативного стресса, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, а также ускорению прогрессирования атеросклероза. Таким образом, атеросклероз приводит к формированию дисфункционального кардиометаболического фенотипа, что определяет сердечно-сосудистую смертность, являющуюся основной причиной преждевременной смерти при в БАЖБП. Новые биомаркеры, такие как гамма-глутамилтрансфераза, гемоглобин, сывороточный билирубин и мочевиная кислота ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний при БАЖБП. Понимание взаимосвязи между этими маркерами, БАЖБП и ССЗ может привести к улучшению выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: безалкогольная жирная болезнь печени, сердечно-сосудистые риски, гамма-глутамилтрансфераза, гемоглобин, сывороточный билирубин, мочевиная кислота

Introducere

Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă prima cauză a mortalității în lume. Aproximativ 17.7 milioane de oameni au decedat din cauza BCV în anul 2015, aceasta constituind 31% din valoarea totală a mortalității la nivel global. Persoanele ce pot suferi de o maladie cardiovasculară sunt expuse la riscuri metabolice (hiperlipidemie, hipertensiune și diabet) și riscuri comportamentale, precum ar fi: dieta incorectă, sedentarismul, fumatul și abuzul de alcool. Modul de viață sedentar și obezitatea asociate cu o alimentație incorectă și un grup mare necunoscut de factori genetici au o interacțiune certă pentru a produce sindromul metabolic (SMet). Evaluarea sindromului metabolic este o componentă importantă a stratificării riscurilor cardiovasculare.

Au fost elaborate mai multe algoritmi pentru evaluarea riscului clinic, care prezic evenimentele cardiovasculare într-un mod diferit și sunt calibrate în diferite regiuni geografice și diverși pacienți și cohorte de populație. Scorul Framingham (FRS) prezice riscul în următorii 10 ani de a avea orice eveniment cardiovascular, în timp ce PROCAM prezice doar riscul de a avea infarct miocardic. Algoritmul SCORE prezice mortalitatea cauzată de infarctul miocardic. Niciunul dintre aceste scoruri nu a fost realizat pentru a fi utilizat la pacienții simptomatici. Modelul de pre-

testare Diamond Forrester a fost întocmit pentru a evalua la pacienții simptomatici probabilitatea de a avea BCV. Cu toate acestea, nu se știe care algoritm este cel mai potrivit pentru a prezice probabilitatea de a avea BCV [13].

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) afectează până la 1/3 din populația globală și poate constitui un risc cardiometabolic înalt cu urmări nefavorabile în patologia BCV, neconsiderând factorii de risc tradiționali și prezența sindromului metabolic. Maladia este caracterizată prin rezistență la insulină și deseori este asociată cu diabetul zaharat tip II și cu obezitatea. BFGNA este un marker al acumulării patologice de grăsimi ectopice, combinate cu un grad scăzut de inflamație cronică, aceasta manifestându-se prin anumite procese patofiziologice nocive: dereglări ale metabolismului glucozei, ale acizilor grași și lipoproteinelor; creșterea stresului oxidativ; hipercoagulabilitate; disfuncție endotelială și progresare rapidă a procesului de ateroscleroză. Cea din urmă duce la alterarea fenotipului cardiometabolic, cu creșterea riscului de moarte prematură în maladia ficatului gras nonalcoolic [3]. Scopul acestui articol este analiza noilor factori de risc cardiovascular pentru pacienții cu BFGNA.

I. Patogeneza BCV în BFGNA

BFGNA este cea mai frecventă cauză a patologiei hepatice cronice în populația generală, caracterizându-se prin infiltrația lipidică a cel puțin 5% de hepatocite, cu un consum de alcool ce nu depășește 20 g/zi (2,5 unități), în absența altor patologii hepatice. BFGNA progresează de la steatoză simplă, fără semne de inflamație, până la steatohepatită însoțită de inflamație, balonare și necroza hepatocitelor. Stadiul final al evoluției este ciroza, care prezintă un risc înalt pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Steatohepatita nonalcoolică (SHNA) este stadiul mai avansat al acestei maladii, componentul "inflamator" suplimentar steatozei constituie un risc sporit de morbiditate și mortalitate în maladiile cardiovasculare decât o simplă steatoză. Rezistența la insulină și obezitatea, ambele fiind indici importanți în sindromul metabolic, sunt ferm asociate cu progresarea steatozei hepatice nonalcoolice [10].

Prevalența BFGNA la indivizii cu sindrom metabolic este de 4 ori mai mare în comparație cu cei ce nu au această maladie; 30% din indivizii cu BFGNA au sindrom metabolic [2]. Câteva studii au demonstrat creșterea prevalenței aterosclerozei coronariene la pacienții cu BFGNA.

Hamaguchi et al. [1] au analizat 1637 de indivizi sănătoși, înrolați pentru un control preventiv, și a găsit 19% din ei având schimbări ultrasonografice care denotau prezența BFGNA. La al 5-lea an de examinare, 5,2% din grupul BFGNA au suferit de un accident CV, în comparație cu 1% din grupul de control fără BFGNA. Printr-o serie de analize variate, asocierea dintre steatoza hepatică nonalcoolică și posibilele accidente cardiovasculare a fost demonstrată independent de prezența SMet, precum și factorii de risc cardiovasculari convenționali. Chiar dacă aceste studii arată că BFGNA poate fi considerată un predictor în patologia cardiovasculară, independent de prezența sau absența diabetului zaharat, există limitări prin lipsa sensibilității ultrasonografice în determinarea BFGNA [3].

I.1. Rezistența la insulină (RI)

Conținutul de grăsime în ficat pare a fi cel mai bun predictor al rezistenței la insulină în mușchii scheletici, țesutul adipos și ficat. Evenimentele cardiovasculare nefavorabile sunt asociate cu prezența grăsimii sau a inflamației în ficat și cresc progresiv în stadiile avansate ale BFGNA. *Dezvoltarea RI* este factorul-cheie în inițierea și progresarea BFGNA, fiind cauza alterării metabolismului glucozei, acizilor grași și lipoproteinelor. *Dereglarea transportului celular al acizilor grași liberi (AGL)*, cauzat probabil de hiperinsulinemie, este implicată în patogeneza distribuției ectopice a grăsimii prin redirectionarea trigliceridelor (TG) de la țesutul adipos spre alte organe-țintă, precum ar fi mușchii scheletici și ficatul. Ca urmare, se dereglează sistemul de semnalizare a insulinei în aceste țesuturi, ceea ce duce la exacerbarea RI și la o cascadă cardiometabolică disfuncțională. Procesele inflamatorii, adipokinele, *acumularea excesivă de grăsime în alte organe decât țesutul adipos (grăsimi ectopice)* conduc la creșterea riscului CV [3].

I.2. Grăsimea viscerală (GV)

GV pare a avea o corelație pozitivă independentă cu volumul grăsimii hepatice. AGL plasmatici reprezintă principala sursă de TG hepatice în BFGNA, explicând asocierea dintre SMet și BFGNA – circumferința abdominală (CA) reprezintă un criteriu pentru Smet. Studiile arată că creșterea masei GV este independent asociată cu deteriorarea toleranței la glucoză, rezistență la insulină și dislipidemie [4]. Așadar, creșterea masei GV reprezintă un risc pentru BCV, indiferent de prezența diabetului.

Lipoliza crescută a grăsimii viscerale, indusă de rezistența la insulină, provoacă sporirea fluxului AGL în vena portală, fiind transportați direct spre ficat, ce provoacă creșterea conținutului de grăsimi hepatice. Mecanismul descris explică interrelația grăsimii viscerale cu cea hepatică și reprezintă esența ipotezei numite "portală". GV, pe lângă faptul că este un organ-depozit, se consideră și metabolic activă, secretând diferite adipokine, citokine și hormoni cu rol de reglare a inflamației, grăsimii hepatice, RI și în acest fel modifică riscurile pentru BCG. Obezitatea, în unele situații, reprezintă o formă ușoară de inflamație sistemică, ce conduce la dezvoltarea vasculopatiilor și la creșterea riscului CV, prin eliberarea continuă a moleculelor bioactive proinflamatorii și aterogene [3].

1.3. Grăsimea din epicard

Grăsimea din epicard este localizată în apropiere de miocard și adventiția coronarelor; având o vascularizare comună, execută un efect paracrin și vasocrin asupra cordului și vaselor acestuia. Creșterea volumului grăsimii din epicard sau pericard (epicardică și pericardică) corelează cu cantitatea GV la pacienții obezi și nonobezi. Nivelul de adiponectină este cu mult mai jos în țesutul adipos epicardic izolat de la pacienții cu patologie coronariană severă, în comparație cu cei fără această maladie. Volumul de grăsime pericardică de asemenea corelează cu mulți markeri inflamatori și cu stresul oxidativ, prin urmare având similarități în funcția proinflamatorie a adipokinei între grăsimea epicardică și cea viscerală.

Grăsimea pericardică poate prezice, de sine stătător, manifestările nefavorabile CV la pacienții asimptomatici, chiar și după ajustarea lor conform scorului Framingham și indicelui masei corporale (IMC). Scăderea ponderală prin exerciții fizice și o dietă slab calorică duc la reducerea grăsimii epicardice, viscerale, și la creșterea sensibilității la insulină. Creșterea volumului de grăsime epicardică are o legătură clar negativă cu indicele cardiac, corelând direct cu nivelul de TG intramiocardice. Grăsimea epicardică și cea miocardică sunt depozite ectopice ale grăsimii și pot fi cu siguranță considerate un marker patofiziologic al dezvoltării BCG și RI și a patologiei CV [3].

1.4. Inflamația

Stresul oxidativ și stresul reticulului endoplasmatic (RE) provoacă eliberarea citokinelor inflamatorii. Inflamația are un rol primordial pentru toate stadiile aterosclerozei, inclusiv disfuncția

endotelială, formarea plăcii ateromatoase și tromboza. Creșterea severității inflamației și a rezistenței la insulină în BCG duce la urmări cardiometabolice nefavorabile. *Proteina C-reactivă* (PCR) de înaltă sensibilitate (produsă de ficat și fiind un marker al inflamației) este un predictor independent al evenimentelor CV. Există o puternică legătură între PCR și supraponderabilitate, indicând că unele asocieri dintre PCR și accidentele cardiovasculare sunt cauzate de adipozitate, chiar dacă alte riscuri cardiovasculare, precum fumatul și rezistența la insulină, corelează independent cu valorile PCR. Există o presupunere că nivelul de PCR poate juca un rol cauzal pentru riscul aterosclerotic (inflamația pare a preceda creșterea în greutate) [2].

Fibrinogenul și inhibitorul activării de plasminogen-1 (PAI-1) provin de asemenea din țesutul hepatic și sunt activatori ai sistemului de coagulare, favorizând aterotromboza. Un studiu realizat de Targher et al. [12] a arătat că pacienții cu steatohepatită nonalcoolică, confirmată prin biopsie, aveau niveluri semnificativ mai ridicate de PCR de mare sensibilitate, de fibrinogen și PAI-1, comparativ cu controlul.

Factorul nuclear kappa-B (NF-κB) este un factor de transcripție hepatocelular care joacă un rol-cheie în inflamația intrahepatică. Nivelul crescut de NF-κB conduce la producerea hepatică a citokinelor proinflamatorii IL-6, IL-1b și TNF-α, precum și la activarea celulelor Kupffer și a macrofagelor, posibil agravând inflamația hepatică. Steatoza hepatică poate provoca inflamația prin lipotoxicitate și reacții ale stresului oxidativ din reticulul endoplasmatic, precum și prin disfuncțiile mitocondrice prin oxidarea crescută a acizilor grași în exces. Disfuncția și deteriorarea mitocondrică sunt asociate cu RI și ateroscleroză în mai multe studii, reprezentând o legătură plauzibilă între BCG și riscul crescut de BCG.³

1.5. Dislipidemia

BCG este caracterizată printr-un profil lipidic aterogen, format dintr-un nivel crescut de TG, lipoproteine VLDL (very low-density lipoprotein), LDL (low-density protein), colesterol, o concentrație mărită de apolipoproteină B100 și un nivel scăzut de HDL (high-density lipoprotein). Acest profil dislipidemic este ferm asociat cu rezultate cardiovasculare nefavorabile [3].

1.6. Metabolismul miocardic în BCG

Un studiu [7] a determinat că pacienții cu un nivel crescut de grăsime hepatică prezintă valori mult scăzute ale sensibilității la insulină, asim-

larea redusă a glucozei de către miocard, reducerea fluxului coronarian de rezervă și creșterea valorilor markerilor inflamatori și a moleculelor de adeziune. S-a constatat prezența unei afectări masive a metabolismului energetic al ventriculului stâng, precum și creșterea grăsimii epicardice la pacienții cu BFGNA, în comparație cu grupul de control. În același timp, la ambele grupuri studiate structura morfologică a ventriculului stâng și funcția sistolică/diastolică nu au prezentat schimbări patologice. Se concluzionează că pacienții cu steatoză hepatică pot avea dereglări ale metabolismului cardiac înainte de remodelarea structurală și funcțională cardiacă, ducând la creșterea masei ventriculare stângi și la disfuncția diastolică. Factorul precipitant pentru acest fenotip cardiac disfuncțional pare a fi dezvoltarea RI hepatice și sistemice, urmată de hiperinsulinemie și nivel înalt de disponibilitate a AGL, asociat cu rezistența miocardică la insulină.

Metabolismul energetic produs de cardiomiocite devine inefficient, trecând mai degrabă la grăsimi decât la oxidarea glucozei, ceea ce se produce în condiții fiziologice, și producând mai puțin ATP per moleculă de oxigen consumată. Prin acest surmenaj progresiv se potențează disfuncția miocardică, ceea ce conduce în cele din urmă la remodelare compensatorie-adaptivă și leziune miocardică. Excesul de aport al acizilor grași liberi conduce de asemenea la lipotoxicitate cardiacă prin acumulare de lipide intracelulare și depășirea capacității oxidative a cardiomiocitului, rezultând în creșterea stresului oxidativ, apoptoză cardiacă și disfuncția acesteia [3].

II. Biomarkeri noi ce conduc la dezvoltarea BCV

II.1. *Disfuncția adipocitelor*

Dezechilibrul energetic duce la un nivel crescut de glucoză și TG în sânge, cauzând hipertrofia și hiperplazie adipocitară, prin urmare și procese inflamatorii în țesutul adipos. Hiperplazia și hipertrofia dereglează capacitatea de absorbție a nutrienților excesivi, astfel adipocitele nu pot depozita TG și glucoza, ceea ce duce la disfuncție adipocitară. Disfuncția adipocitară este reprezentată prin inflamație locală, caracterizată prin infiltrarea cu celule inflamatoare și nivel crescut de citokine proinflamatorii, care la rândul lor activează alte cascade inflamatorii [2].

II.2. *Adipokinele*

Adipokinele sunt proteine bioactive secretate de țesutul adipos. Producția dezechilibrată a adipokinelor participă în patogeneza

comorbidităților asociate cu obezitate (dereglări ale metabolismului lipidic și glucidic, tulburări de sațietate, creșterea inflamației, tulburări ale hemostazei și angiogenezei, creșterea presiunii sanguine). Leptina și adiponectina reprezintă cele mai proeminente funcțional adipokine, ce modulează rezistența la insulină, inflamația și stresul oxidativ.

Leptina este un factor al sațietății, predominant sintetizat în adipocite, este un instrument de reglare a apetitului și a metabolismului de la nivelul hipotalamusului. Teoretic, funcția leptinei este de a scădea apetitul în caz de supraponderabilitate și a crește cheltuielile energetice.

Adiponectina este un hormon specific țesutului adipos, cu proprietăți antiinflamatoare și insulin-sensibilizante, fiind și un factor de protecție împotriva obezității și patologiiilor asociate. Nivelurile înalte ale adiponectinei (în special forma adiponectinei cu greutate moleculară înaltă) au fost asociate cu valori scăzute ale PCR, valori diminuate ale grosimei intimei carotidelor și sensibilitate adecvată la insulină. Cel mai promițător este faptul că adiponectina poate fi modificată prin simple schimbări ale modului de viață. Utilizarea adiponectinelor ca biomarkeri ai sensibilității la insulină și/sau ca factor de risc cardiovascular capătă tot mai mult support [2].

II.3. *Disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ (SO)*

Excesul nutritiv ce produce disfuncție adipocitară și stresul reticolului endoplasmatic poate duce la disfuncție mitocondrială și SO. Surplusul de nutrienți provoacă o hiperactivitate mitocondrială. SO apare atunci când formarea tipurilor de oxigen reactiv și a altor elemente nu mai poate fi controlată prin reacții compensatorii ale rețelei antioxidante endogene. SO pare a juca un rol important în metabolismul colesterolului. *LDL-ul* oxidat este toxic pentru vascularizație, iar unele studii invitro au demonstrat că *HDL* se comportă ca un antioxidant [2].

III. Biomarkeri noi ce conduc la dezvoltarea BCV la pacienți cu BFGNA

Pe lângă faptul că SMet însuși conferă un risc dublu de mortalitate CV, există alte dovezi care asociază BFGNA cu creșterea riscului morbidității CV, mai mult decât cele asociate criteriilor MetS. BFGNA în sine contribuie la accelerarea aterosclerozei.

III.1. *Gamaglutamiltransferaza*

Numeroase studii epidemiologice [1, 5] au semnalat o incidență crescută a BCV la pacienții

cu BFGNA, în comparație cu populația generală. Unele dintre aceste studii au arătat o asociere semnificativă între creșterea nivelului *gamaglutamiltransferazei* (GGT) și mortalitatea CV (durata medie de urmărire a fost de 12 ani), după ce au fost înlăturați factorii de risc tipici cardiovasculari și ajustat IMC. Fraser A. et al. [5] în metaanaliza ce a vizat 10 studii a confirmat existența unei legături independente între nivelul crescut de GGT și evenimentele CV nefavorabile. Totuși, GGT este exprimată în plăcile aterosclerotice și are un rol în stresului oxidativ, de asemenea fiind asociată cu componentele SMet [2].

III. 2. **Alaninaminotransferaza (ALAT)**

ALAT a fost asociată cu volumul grăsimilor din ficat mai mult decât GGT. De asemenea, studiile de cohort [2] au arătat că există o relație independentă între nivelul crescut de ALAT și mortalitatea CV, după ajustarea factorilor de risc CV. Corelația dintre nivelul de ALAT crescut și GGT cu BCV în studiile respective poate reflecta asocierea lor semnificativă cu rezistența la insulină, aceasta fiind mai mult un risc înalt pentru patologia cardiovasculară, decât un marker pentru determinarea severității BFGNA.

III.3. **Hemoglobina (Hb)**

Există dovezi precum că Hb poate fi considerată un marker al maladiilor asociate cu glicemia, stresul oxidativ, hipertensiunea, insulin-rezistența, obezitatea și diabetul. Mai mult decât atât, cel puțin 4 studii recente au determinat valori ridicate ale Hb, constituind un factor de risc aparte pentru steatoza hepatică nonalcoolică, steatohepatita nonalcoolică și fibroza hepatică. Yilmaz Y. et al. [14], într-un studio, a demonstrat cert că valoarea predictivă independentă a hemoglobinei pentru BFGNA este limitată, mai ales la persoanele fără sindromul metabolic. Mecanismul exact prin care Hb crescută poate duce la un risc mai înalt de BFGNA nu este cunoscut, dar ipoteza de bază este că valorile înalte ale Hb duc la sporirea viscozității sangvine, astfel crește rezistența periferică, reducând fluxul sangvin și dereglând perfuzia ficatului. Hipoperfuzia hepatică preconizează o fibroză accelerată. În plus, acumularea excesivă a fierului poate crește afectarea ficatului prin SO și peroxidare lipidică [11].

III.4. **Bilirubina serică**

Bilirubina serică, produsul final al catabolismului hemului, are efecte antioxidante și citoprotectoare puternice. La nivel molecular, bilirubina captează radicalii peroxil, radicalii hidroxil și speciile reactive de azot, în acest fel

previne oxidarea lipidelor intracelulare. Mai multe dovezi clinice susțin ferm efectele citoprotectoare benefice ale bilirubinei. Nivelurile mai ridicate de bilirubină sunt invers asociate cu nivelul de insulină, rezistența la insulină și diabetul zaharat. Nivelurile crescute ale bilirubinei sunt legate de asemenea de riscul redus al BCV, inclusiv boala coronariană, accidentul vascular cerebral și boala vasculară periferică. Prin urmare, se poate presupune că bilirubina serică crescută poate diminua stresul oxidativ, reduce inflamația și riscul BFGNA. Cu toate acestea, au fost efectuate doar câteva studii privind asocierea nivelului seric de bilirubină cu BFGNA [6].

III.5. **Acidului uric (AU)**

Lonardo et al. [9] au descris o asociere între BFGNA și nivelurile serice ale AU într-un mic studiu de caz-control al pacienților italieni cu BFGNA diagnosticată ultrasonografic. Relația dintre AU și BFGNA a fost apoi confirmată în studii transversale și prospective, în care AU a reprezentat un factor de risc independent pentru BFGNA. Recent s-a arătat o predispoziție mai înaltă spre BFGNA la subiecții cu AU mai mare, comparativ cu cei cu niveluri mai scăzute. S-a observat un răspuns liniar de reacție-doză între AU și BFGNA la fiecare creștere de 1 mg a AU, ceea ce a sporit cu 21% riscului pentru BFGNA. Mai mult, la pacienții cu boală arterială coronariană cunoscută, hiperuricemia a fost raportată ca un predictor puternic al mortalității la persoanele supraponderale sau obeze, la care steatoza hepatică a fost extrem de răspândită [8].

IV. **Tratamentul BFGNA**

Tratamentul farmacologic pentru BFGNA nu a fost stabilit încă, schimbarea modului de viață, precum ar fi efortul fizic, alimentarea corectă, IMC corespunzător, reprezintă unicele recomandări terapeutice cu beneficiu demonstrat. Din punctul de vedere al cardiologilor, medicamentele hipolipemice (de ex., statinele), insulino-sensibilizatori (de ex., tiazolidinediona, metformina) și agenții antihipertensivi nu au arătat un risc suplimentar sau o valoare benefică în BFGNA față de ghidurile deja stabilite pentru tratamentul dislipidemiilor, diabetului și hipertensiunii.

Dat fiind faptul că există o asociere a riscului înalt CV la subiecții cu BFGNA indus prin stări proaterogene și proinflamatorii, este surprinzător faptul că statinele, cu efectul lor antiaterosclerotic, antioxidant și antiinflamator, nu au arătat niciun efect benefic cert în BFGNA. O posibilă explicație ar fi că statinele sunt cunoscute la fel

pentru efectul lor deteriorant al sensibilității la insulină, ceea ce poate avea ca rezultat un efect neutru net în tratamentul BFGNA. O altă explicație ar fi durata neadecvată a studiului, astfel încât schimbările inflamatorii să poată fi interpretate în rezultate clinice benefice, ori alegerea incorectă a grupului de studiu.

Este important de punctat că pacienții cu steatoză hepatică nu sunt supuși unui risc mai înalt de hepatotoxicitate cauzată de statine și în anul 2006 Liver Expert Panel a prezentat un raport unde se arată că statinele pot fi utilizate în steatoza hepatică și în steatohepatită nonalcoolică, fără a fi monitorizat des nivelul enzimelor hepatice. Prin urmare, medicii-cardiologi nu ar trebui să fie împiedicați de a prescrie sau a continua tratamentul cu statine la pacienții cu BFGNA, cu excepția dereglării funcției sintetizatorii hepatice sau decompensării acesteia.

Dat fiind faptul că BFGNA are o prevalență înaltă, este de dorit ca înainte de prescrierea tratamentului cu statine să fie efectuată o analiză a enzimelor hepatice, mai bine decât să fie accidental descoperit în cele din urmă un nivel înalt al transaminazelor indus de tratamentul cu statine. Medicii de familie deseori iau decizia promptă de a stopa tratamentul cu statine dacă observă un nivel înalt al transaminazelor, când de fapt afectarea hepatică se consideră atunci când pe lângă aceste valori ridicate ar trebui să fie majorată și bilirubina (de 2 ori mai mare decât norma de sus). Pacienții care au suferit un episod de sindrom coronarian acut sunt supuși tratamentului cu statine în doze majorate. Rămâne de stabilit dacă bolnavilor cu BFGNA și nivel de transaminaze mărit (de 3 ori față de limita superioară) trebuie de indicat statine cu doze marite la început, pentru că ei au risc dublu sau chiar triplu să dezvolte „transaminitis”, față de tratamentul cu statine în doze moderate sau mici.

Până la rezultate demonstrate științific, este necesară o atitudine precaută și inițierea tratamentului cu doze mici de statine și un follow-up continuu, cu ajustarea dozelor conform analizelor biochimice. Această atitudine este indicată și pentru alte tipuri de medicamente ce sunt metabolizate în ficat: amiodarona, acidul nicotinic, blocatorii canalului de calciu și inhibitorii enzimei de conversie, chiar dacă majoritatea subiecților cu BFGNA tolerează aceste medicamente foarte bine.

Acizii grași polinesaturați cu catenă lungă N-3 (AGPN N-3) reprezintă potențialul tratament farmacologic viabil în BFGNA. Acest grup de acizi

grași în doze mari sunt eficienți în reducerea nivelului TG și al acizilor grași liberi plasmatici, ambele fiind mărite în BFGNA și asociate cu un risc CV înalt. Actualmente se desfășoară un studiu dublu orb în grupul de pacienți cu BFGNA, pentru a investiga efectul tratamentului de lungă durată cu doze mari de AGPN N-3 (Omacor) asupra markerilor riscului CV și sensibilității insulinice.

Orice pacient cu steatohepatită nonalcoolică, fiind consultat de un cardiolog, trebuie să fie văzut ca unul cu un risc cardiovascular înalt aproape dublu în comparație cu generația acestuia, și fiecare risc CV trebuie controlat minuțios, pentru a reduce efectul riscului general. O atenție deosebită se va acorda nivelului TG și ratei TG/HDL – indicatori care sunt deseori trecuți cu vederea. Aceștia însă ar putea preveni independent un caz de maladie CV. Cu siguranță, pentru pacienții diabetici, o rată de 2.5 pentru TG/HDL ar sugera o suplینire a tratamentului cu acid nicotinic, un fibrat sau AGPN N-3, suplimentar la statine, și sfaturi de modificare a stilului de viață [3].

V. Concluzii

În ultimii ani a fost confirmată o puternică legătură între BFGNA și rata crescută a riscului pentru bolile cardiovasculare la persoanele cu sau fără prezența sistemului metabolic. BFGNA este acum cunoscută ca un factor de risc pentru cazurile cardiovasculare nefaste, inclusiv mortalitatea și morbiditatea după accidentele CV majore.

În ciuda dovezilor ce arată o relație directă între BFGNA și riscul cardiovascular înalt, există incertitudinea legată de considerarea BFGNA ca un rol de prognoză în stratificarea riscului pentru bolile coronariene. Sunt necesare studii de control, pentru a stabili dacă adăugarea BFGNA la sistemele curente de calculare a riscului CV va aduce o ameliorare în predicția riscurilor maladiilor cardiovasculare.

Rămâne a fi o dilemă dacă valoarea prognostică a BFGNA pentru dezvoltarea și evoluția maladiilor cardiovasculare este aplicabilă doar pentru steatohepatita nonalcoolică sau și pentru steatoza hepatică. Așadar, este nevoie de mai multe cercetări, pentru a înțelege patofiziologia dintre BFGNA și bolile cardiovasculare, precum și pentru elucidarea profilului genetic în BFGNA [10].

Bibliografie

1. Akabame S., Hamaguchi M., Tomiyasu K., et al. *Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT)*. In: *Circ. J.*, 2008, no. 72, p. 618–625.

2. Balagopal P.B., de Ferranti S.D., Cook S. et al. *Non-traditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: Mechanistic, research, and clinical considerations for youth: A scientific statement from the American heart association*. In: *Circulation*, 2011, no. 123, p. 2749–2769.
3. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?* In: *Eur. Heart J.*, 2012, no. 33, p. 1190–1200.
4. Despres J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al. *Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk*. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, no. 28, p. 1039–1049.
5. Fraser A., Harris R., Sattar N. et al. *Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis*. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, no. 27, p. 2729–2735.
6. Kwak M.S., Kim D., Chung G.E. et al. *Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease*. In: *Clin. Mol. Hepatol.*, 2012, no. 18, p. 383–390.
7. Lautamaki R., Borra R., Iozzo P. et al. *Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes*. In: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, no. 291, p. E282–E290.
8. Lombardi R., Pisano G., Fargion S. *Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD*. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, no. 17, p. 548.
9. Lonardo A., Loria P., Leonardi F. et al. *Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study*. In: *Dig. Liver Dis.*, 2002, no. 34, p. 204–211.
10. Patil R., Sood G.K. *Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk*. In: *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2017, no. 8, p. 51–58.
11. Peltec A., *Hemoglobin level as a cardiovascular risk factor*. In: *Arta Medica*, 2016, no. 2, p. 17–21.
12. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. *NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men*. In: *Obesity (Silver Spring)*, 2008, no. 16, p. 1394–1399.
13. Versteyleen M.O., Joosen I.A., Shaw L.J. et al. *Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events*. In: *J. Nucl. Cardiol.*, 2011; no. 18, p. 904–911.
14. Yilmaz Y., Senates E., Ayyildiz T. et al. *Characterization of nonalcoholic fatty liver disease unrelated to the metabolic syndrome*. In: *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012, no. 42, p. 411–418.

Ana Fuior, studentă anul VI, grupa M1201,
USMF Nicolae Testemițanu,
telefon: 068621080
e-mail: anafuior@gmail.com

CZU: [616.36-004+616.36-006.04]-089

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI HEPATOCELULAR ÎN STADIUL INCIPIENT ȘI ÎN CEL INTEREDIAR PE FUNDAL DE CIROZĂ HEPATICĂ

Vladimir HOTINEANU¹, Adrian HOTINEANU¹,
Serghei BURGOI²,

¹Catedra Chirurgie 2, IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul de cercetări științifice
Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Surgical approach of early and intermediate hepatocellular carcinoma (HCC) on cirrhotic liver

Surgical resection and liver transplantation are the methods that become a potentially curative in treatment in early stages. The stage of cirrhosis and liver function reserves are an integral component in the selection of optimal treatment. The purpose of this research is to determine the impact of the severity of liver cirrhosis and HCC stage to the selection of surgical treatment.

30 patients were analyzed with early and intermediate stage of HCC based on liver cirrhosis Child A, who were supposed to surgical treatment and 4 patients after transplantation. Minor hepatectomy were performed in 51% and 49% of cases – major hepatectomy. Postoperative morbidity was 38,7%, mortality – 6%. Overall 5 years survival rate was 35%, HCC recurrence occurred in 84% cases (70% local recurrence and 26% of extra-hepatic manifestations of HCC).

Surgical treatment of early stage of HCC based on cirrhosis, contributes to a relatively high survival rate, ensuring in the same time a better quality of life, acceptable results may be achieved in an intermediate stage of the HCC and compensated stage of cirrhosis. The presence of clinically detectable portal hypertension negatively affect post-operative results, however, it should not be taken as a contraindication for surgical resection. Liver transplant is the operation of choice in these patients with condition that they correspond to Milan criteria.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, liver resection, liver transplantation*

Резюме

Хирургическое лечение гепатоцеллюлярной карциномы в ранней и промежуточной стадии, на фоне цирроза печени

Резекция печени и трансплантация печени, являются потенциально лечебными методами на ранней стадии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Ста-