

DOI: 10.5281/zenodo.8212914
UDC: 616.36-002.2-074:577.125

INDICELE PROFILULUI LIPIDIC ÎN INFECȚIA CRONICĂ VIRALĂ B

LIPID PROFILE DATA IN CHRONIC VIRAL B INFECTION

Elena Chirvas, Iulianna Lupașco, Inna Vengher, Elena Berezovscaia, Tatiana Ghelimi, Gheorghe Harea
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Laborator de cercetare gastroenterologie, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. Evoluția infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB) depinde de factori variați, condiționați de particularitățile virusului, dar și de cei ai gazdei, printre care un rol important le revine factorilor de risc metabolic. Acest impact este deosebit de important în boala VHB neactivă, în cazurile cu ADN-HBV scăzute, în supresia virologică eficientă după tratamentul cu nucleoz(t)ide.

Material și metode. Lotul de studiu s-a constituit din 76 pacienți cu infecție cronică HBV. Sublot A – 18 pacienți (23,7%) HBsAg pozitivi; Sublot B – 58 pacienți (76,3%) cu HBsAg negativ /anti HBcor total pozitiv. Lotul de control format din 90 de persoane practic sănătoase. La toți participanții în studiu au fost apreciați markerii infecției virale, profilul lipidic (colesterolul, lipidele de densitate scăzută (LDL), lipidele de densitate mare (HDL), trigliceride (TG)). Prelucrarea datelor s-a efectuat cu ajutorul pachetului de procesare statistică Excel 2016.

Rezultate. Nivelul colesterolului în lotul de studiu cu VHB a fost mai ridicat versus lotul de control (sănătos) ($p < 0,01$), în special, din contul pacienților cu HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv (sublot B), corelând cu vârsta în ambele loturi. Femeile au avut nivel mai ridicat al colesterolului vs bărbați în ambele loturi. Bărbații din lotul de studiu (cu VHB) s-au deosebit prin nivel de trigliceride mai crescut versus bărbații din lotul martor ($p < 0,05$), scădere a HDL-colesterolului ($p < 0,01$) și tendință de creștere a LDL-colesterolului.

Concluzii. Tulburările profilului lipidic, apreciate în acest studiu, susțin ipoteza inducției dislipidemiei de către infecția cu VHB, inclusiv în formele ei neactive HBsAg negative. Sunt necesare studii mai aprofundate în continuare pentru dezvoltarea interrelației infecției HBV cu factorii de risc metabolic.

Cuvinte cheie: infecție cronică VHB, profilul lipidic, hepatopatii cronice

Summary

Introduction. The evolution of chronic HBV infection depends on various factors, conditioned by the peculiarities of the virus, as well as by those of the host, among which metabolic risk factors play an important role. This impact is particularly important in inactive HBV disease, in cases with low HBV-DNA, in effective virological suppression after nucleoside(t)ide treatment.

Material and methods. The study group consisted of 76 patients with chronic HBV infection. Group A – 18 patients (23.7%) HBsAg positive; Group B – 58 patients (76.3%) with negative HBsAg /anti HBcor total positive. The control group consisted of 90 practically healthy people. In all participants in the study were evaluated markers of viral infection, lipid profile data (cholesterol, low-density lipids (LDL), high-density lipids (HDL), triglycerides (TG)). Data processing was carried out using the Excel 2016 statistical processing package.

Results. Cholesterol level in the HBV study group was higher versus the (healthy) control group ($p < 0.01$), especially in HBsAg negative/AntiHBcor positive patients (subgroup B), correlating with age in both groups. Women had higher cholesterol level vs men in both groups. The men in the study group (with HBV) were distinguished by higher triglyceride level compared to men in the control group ($p < 0.05$), decrease in HDL-cholesterol ($p < 0.01$) and tendency to increase LDL-cholesterol.

Conclusions. The disturbances of the lipid profile, appreciated in this study, support the hypothesis of the induction of dyslipidemia by HBV infection, including in its inactive HBsAg negative forms. Further in-depth studies are needed to reveal the interrelationship of HBV infection with metabolic risk factors.

Keywords: chronic HBV infection, lipid profile, chronic hepatopathies

Introducere

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) este o cauză principală a morbidității și mortalității legate de ficat [1] și reprezintă o problemă majoră de sănătate la nivel mondial, în special în regiunile endemice. În 2019, la nivel global, 296 de milioane de persoane trăiau cu infecție cronică HBV, iar anual se atestă 1,5 milioane de noi infecții. OMS estimează că în 2019, hepatita B a dus la aproximativ 820.000 de decese, în mare parte prin ciroză și carcinom hepatocelular [2]. Prevalența sindromului metabolic continuă să crească în paralel cu frecvența obezității, care este strâns asociată cu diabetul zaharat, cu bolile cardiovasculare sau chiar cu cancerul hepatic primar pe fundal de patologie hepatică

cronică [3, 4].

Deși, în Republica Moldova, morbiditatea prin hepatita virală acută B a scăzut de la 25,6/100.000 de locuitori în 1997 la 0,6/100.000 în 2018; prin hepatita virală C – de la 6,1/100.000 de locuitori la 1,0 /100.000; prin hepatita D – de la 1,0/100.000 de locuitori la 0,1/100.000 în 2018, țara este considerată în continuare o zonă cu endemicitate moderată a hepatitei virale, în special datorită ratelor mari de morbiditate prin hepatita virală cronică B și C (18,8 la 100.000 de locuitori în cazul hepatitei cronice B și 25,3 per 100.000 de locuitori pentru hepatita cronică C) [5]. Asocierea infecției VHB cu sindromul metabolic, cu rezistența la insulină și cu riscul de arterioscleroză este încă neconcludentă. În plus, obezitatea,

diabetul zaharat și sindromul metabolic pot accelera progresia bolilor hepatice la pacienții cu infecție cronică VHB și pot induce sinergic ciroza sau chiar dezvoltarea carcinomului hepatocelular [6].

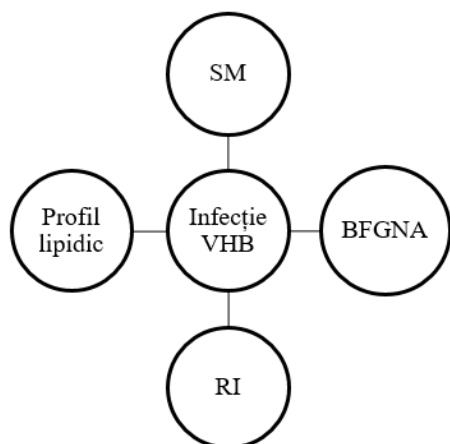


Figura 1. Asocierea infecției cronice VHB cu dereglările metabolice. Adoptat din [6]. (SM – sindrom metabolic, BFGNA - boala ficatului gras non-alcoolic, RI - rezistența la insulină)

Terapia pe termen lung cu analogi nucleoz(t)idici în infecția cronică cu virusul hepatitei B (VHB) este eficientă în suprimarea replicării virale, poate îmbunătăți histologia ficatului și poate reduce complicațiile legate de ficat [7]. Cu toate acestea, terapia analogică nucleoz(t)idică nu este o „capsulă magică” care poate elimina și preveni toate complicațiile legate de VHB, cu beneficiul terapiei atenuat în anumite subgrupuri de pacienți. De exemplu, într-un studiu asiatic populațional, analogul nucleozidic nu a reușit să reducă semnificativ incidența cancerului hepatic la pacienții vârstnici cronici cu VHB [8]. S-a demonstrat că parametrii metabolici joacă un rol important în evoluția infecției cronice cu virusul hepatitei C [9], dar interacțiunea factorilor metabolici cu infecția VHB cronică a fost studiată mai puțin. Există dovezi care arată că, similar infecției cronice cu virusul hepatitei C, factorii de risc metabolic pot juca un rol în procesul de afectare hepatică indusă de către infecție VHB cronică, adică pot influența istoricul natural și răspunsul la tratament la pacienții cu infecție VHB cronică [6].

În timp ce natura mecanică a interacțiunilor metabolice-VHB rămâne incertă, studiile efectuate pe diferite populații infectate cu VHB au demonstrat că steatoza hepatică, creșterea indicelui de masă corporală, diabetul zaharat sau o combinație a diferiților factori de risc metabolic sunt asociați cu un risc crescut de ciroză și carcinom hepatocelular [10, 11]. Impactul factorilor de risc metabolic este deosebit de important la pacienții cu absența activității virale, inclusiv la pacienții aflați la tratament cu supresie virală eficientă. Pe măsură ce proporția pacienților cu VHB cronici aflați la tratament crește la nivel mondial, sunt necesare studii longitudinale care determină riscurile relative ale diferiților parametri metabolici în ceea ce privește rezultatele clinice. Studiile ulterioare ar trebui să determine, de asemenea, dacă intervențiile metabolice pot îmbunătăți rezultatele bolii în infecția VHB cronică.

În ciuda dovezilor apărute referitor la factorii de risc metabolic care sunt asociați cu consecințele legate de VHB, o întrebare fundamentală rămâne fără răspuns: leziunile hepatice legate de VHB și de factorii metabolici sunt sinergice sau pur și simplu reprezintă două procese de boală independente și diferite? Studiile mecaniciste pentru investigarea interacțiunii lor sunt dificile din punct de vedere tehnic, în principal din cauza limitărilor modelelor actuale de animale cu VHB care nu sunt capabile să susțină întregul ciclu de viață al VHB, restricționând studiul interacțiunilor gazdă-virus [12].

Cu toate acestea, cea mai importantă întrebare clinică va fi amploarea impactului diferiților factori de risc metabolic asupra consecințelor clinice legate de VHB. Din dovezile disponibile, acest impact este deosebit de important în boala VHB neactivă [13, 14], fie la pacienții fără tratament cu niveluri de ADN VHB scăzute, fie la pacienții tratați cu nucleoz(t)ide cu supresie virologică eficientă. Proporția pacienților care primesc tratament pe termen lung crește în întreaga lume [15], în timp ce, în același timp, cohorta de pacienți cu VHB îmbătrânește, sugerând că prezența concomitentă a factorilor de risc metabolic va crește. Luată împreună, aceste date sugerează că impactul metabolic asupra evoluției bolii VHB va deveni din ce în ce mai predominant. În cele din urmă, vor fi necesare studii longitudinale bine concepute pentru a determina dacă intervențiile îndreptate către factorii

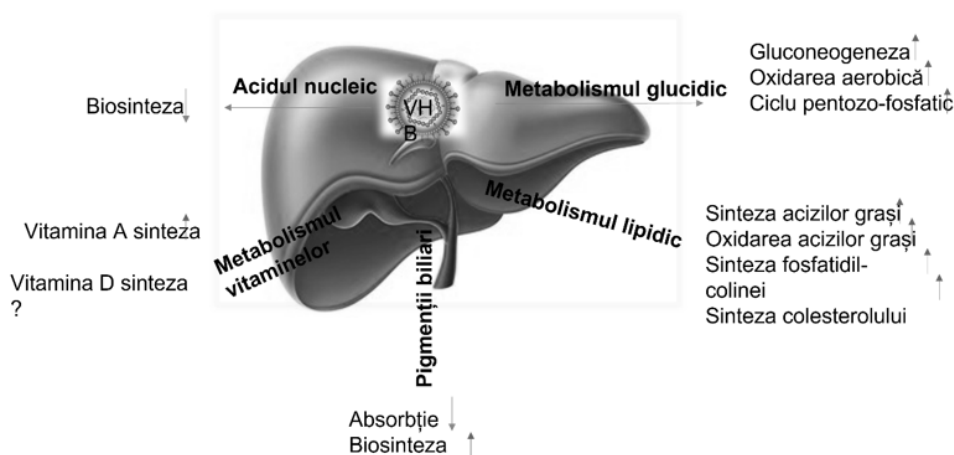


Figura 2. Modificări ale diferitor metabolisme hepatice induse de infecția cu virusul hepatitei B. Adaptare din [20].

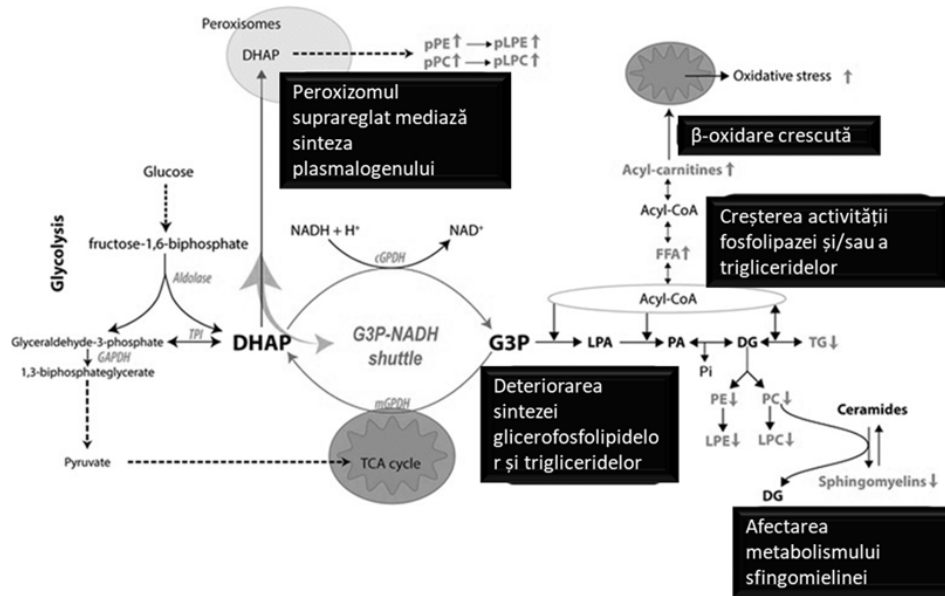


Figura 3. Alterări metabolice identificate în faza de imunotoleranță a infecției VHB cronice [19].

Au fost găsite niveluri crescute de specii de fosfolipide plasmalogen derivate din DHAP, acizi grași liberi și acil carnitina. S-a constatat o scădere semnificativă a glicerofosfolipidelor, trigliceridelor și sfinngomielinei, ceea ce sugerează deturnarea VHB a enzimei citosolice glicerol-3-fosfat dehidrogenază (GPDH), favorizând sinteza speciilor de lipide plasmalogenice. Speciile metabolice detectate sunt: G3P-NADH shuttle, pPE, pLPE, pPC, pLPC, PE, PC, LPE, LPC, acil-carnitina, sfinngomielinei ca săgeata care indică reacția metabolică.

Legendă: DHAP – dihidroxiacetona fosfat, G3P – glicerol-3-fosfat, LPA – acid lizofosfatidic, PA – acid fosfatidic, DG – diacilglicerol, PE – fosfatidiletanolamină, PC – fosfatidilcolină, LPE – lizofosfatidiletanolamină, LPE – lizofosfatidiletanolamină, LPC – lizofosfatidiletanolamină plasmatică, Tg – trigliceride, FFA – acizi grași liberi, pLPE – plasmalogen lizofosfatidiletanolamină, pLPC – plasmalogen lizofosfatidilcolină, GAPDH – gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenază, TPI – triozofosfat izomerază, cGPDH – glicerol-3-fosfat dehidrogenază citosolică, mGPDH – gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenază mitocondrială

de risc metabolic, de exemplu, controlul glicemic în diabet sau pierderea în greutate, pot îmbunătăți rezultatele legate de VHB. Datele clinice despre această interacțiune metabolism - VHB se vor dovedi utile dacă dorim să îndeplinim obiectivul Organizației Mondiale a Sănătății de a elimina VHB ca o amenințare pentru sănătatea publică până în 2030 [16].

Ficatul este considerat organ central în reglarea nutrițională și metabolism. Nu este surprinzător faptul că infecția cronică cu VHB s-a dovedit a induce multiple modificări ale metabolismului lipidic al gazdei [17, 18].

Recent a fost arătată capacitatea infecției cu VHB de a dereglă metabolismul celulelor gazdă, inclusiv metabolismul lipidic, glucidic, proteic (și anume a aminoacizilor), dar și a vitaminelor, acizilor biliari și acizilor nucleici [18, 19] (Figura 2). Cu toate acestea, studiile anterioare au oferit câteva perspective pentru înțelegerea dereglărilor de metabolism induse de HBV în țesuturile hepatice și hepatocite, în timp ce alte organe care pot fi afectate de HBV au fost neglijate [20, 21]. Manifestările infecțiilor virale sunt, de obicei, sistemice și afectează nu doar un singur organ, dar mai multe organe și metabolisme, exercitând efecte extrahepatice.

În faza de imunotoleranță (IT) a infecției cronice VHB sunt prezente modificări majore ale lipidelor, cu creșterea cantității de acizi grași liberi, a acil-carnitinelor și plasmalogenilor, concomitent cu niveluri scăzute de trigliceride, fosfolipide (legate de ester) și sfinngomielinei (Figura 3).

În cursul progresiei naturale a infecției cronice VHB s-au determinat niveluri crescute de colină, metionină și trigliceride cu lanț acilic foarte lung, împreună cu niveluri reduse de fosfatidilcolină și lizofosfatidilcolină, indicând un

metabolism perturbat al colinei. Deficitul sau lipsa colinei și a metioninei în dietă este puternic legată de dezvoltarea bolii ficatului gras nonalcoolic de la steatoză până la ciroză și hepatocarcinom [17, 22, 23]. În condiții de restricție alimentară a colinei, nivelurile reduse de fosfatidilcolină, o componentă critică a particulei de lipoproteine cu densitate foarte mică, afectează sinteza lipoproteinelor hepatice și duce la acumularea de trigliceride libere în hepatocite [24].

Scăderea speciilor de fosfatidilcolină în prezența nivelurilor ridicate de colină în timpul fazelor de reactivare imună (IA) și imuno-control (IC) susține ipoteza permanentă a deturnării cisternei G3P-NADH, afectând sinteza lipoproteinelor în timpul infecției VHB cronice, explicând totodată acumularea de trigliceride. Chiar și cu niveluri scăzute de acizi grași fără lanț lung în faza de control imun, nu s-a observat vreo atenuare a nivelurilor de trigliceride cu lanț lung în această fază. Nivelurile stabil crescute de betaină, sarcozină și metionină indică creșterea catabolismului colinei, în timp ce nivelurile crescute de metionină reflectă și leziunile hepatice [25, 26]. Studiile anterioare au demonstrat că factorii legați de gazdă au fost responsabili pentru dezvoltarea steatozei mai degrabă decât factorii virali [27, 28]. Datele obținute de Johannes C. Schoeman ș.a. (2016) sugerează că inițierea steatozei poate fi o consecință a deturnării de către virusul hepatitei B a metabolismului glicerofosfolipidic al gazdei, deoarece conținutul de grăsime hepatică este strâns corelat cu nivelul trigliceridelor serice [19].

O altă cale metabolică care reflectă progresia naturală a infecției cronice cu VHB este compusă din intermediari ai ciclului ureei: niveluri sporite de citrulină și ornitină, glutamat

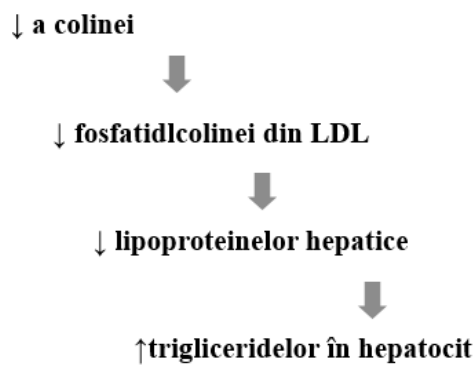


Figura 4. Cascada metabolică a colinei.

au fost detectate în fazele de control imun și, respectiv, în faza de reactivare imună HBeAg negativă. Ciclul ureei este activ predominant în hepatocite și este responsabil pentru detoxifierea amoniacului. Ciclul ureei dereglat precede manifestările histologice ale afectării hepatice ireversibile [18, 19] și, prin urmare, ar putea fi un marker de predicție pentru progresia și severitatea cronică a VHB.

Johannes C. Schoeman ș.a. (2016) au constatat în studiile sale o afectare a metabolismului glicerofosfolipidic al colinei în cele patru faze clinice ale VHB cronice, împreună cu creșterea nivelului trigliceridelor și nivelului intermediarilor ciclului ureei, ca amprentă metabolică hepatică a progresiei infecției cronice cu VHB [19]. Această amprentă metabolică este determinată de deturnarea de către HBV a complexului G3P-NADH, un jucător cheie în căile metabolice ale plasmalogenului, colinei și glicerofosfolipidelor. Lucrarea elegantă, realizată de Zeissig și colab. (2012), a demonstrat rolul lizofosfolipidelor ca specii de lipide antigenice endogene, capabile să inducă un răspuns imunologic de protecție, care a sporit clearance-ul VHB în timpul infecției acute [25]. Acest lucru poate presupune că, pe lângă redirectionarea metabolismului lipidic al gazdei pentru a produce plasmalogeni, deturnarea metabolismului glicerofosfolipidic în timpul infecției acute cu VHB ar putea acționa ca un comutator pentru a determina clearance-ul sau persistența VHB. Mai mult, metformina pe larg utilizată pentru diabet, care inhibă GPDH (*glycerol-3-phosphate dehydrogenase*) mitocondrială [26], parte a complexului G3P-NADH, s-a presupus că inhibă producerea și replicarea proteinelor HBV [29]. Deși a fost sigură, terapia suplimentară cu metformină nu a accelerat clearance-ul AgHBs la pacienții tratați cu entecavir în infecția VHB AgHBe negativă [30]. Aceste constatări contradictorii confirmă necesitatea investigării valorii terapeutice a complexului G3P-NADH în infecția cronică cu VHB [31].

Există și date contradictorii celor relatate mai sus. Conform metaanalizei care acoperă studii din China, Hong Kong, Coreea și Taiwan, riscul de dezvoltare a bolii ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) a fost semnificativ mai mic la 8.272 de pacienți cu VHB decât la cei 111.631 de martori neinfecțiați [32]. Se relatează că infecția cronică VHB chiar protejează împotriva dezvoltării ficatului gras, în loc să-l promoveze. Mecanismul pe care încearcă să-l explice, se datorează probabil unei frecvențe mai mici a profilului dislipidemiei la pacienții cu infecție cronică VHB.

Mecanismele biologice potențiale ale acestei descoperiri includ următoarele. Studiile au raportat că pacienții cu infecție cu VHB au un nivel mai scăzut de trigliceride, ceea ce poate afecta dezvoltarea BFGNA [33]. În plus, studiile au sugerat că proteina HBV X poate inhiba secreția apolipoproteinei B, care este o componentă importantă a formării lipoproteinei cu densitate foarte scăzută și a lipoproteinei cu densitate scăzută [34]. În plus, alte studii au indicat asocierea dintre seropozitivitatea VHB și nivelurile scăzute ale colesterolului seric [35].

Dovezile acumulate sugerează că infecția cronică VHB are o asociere inversă cu toate profilurile lipidice, inclusiv colesterolul, TG, HDL-C și colesterolul cu lipoproteine cu densitate mică (LDL-C). De exemplu, un studiu de cohortă comunitar la scară largă care a implicat 56336 de rezidenți a constatat că seropozitivitatea VHB a avut o prevalență mai mică atât a hipertrigliceridemiei, cât și a hipercolesterolemiei [35].

Scopul studiului nostru a fost evaluarea profilului lipidic la pacienții cu **infecție cronică VHB**.

Material și metode

Lotul de bază a fost format din 76 pacienți cu infecție cronică VHB, dintre care: 18 pacienți (23,7%) au prezentat HBsAg pozitiv (sublotul A) și 58 pacienți (76,3%) au avut HBsAg negativ / anti HBcor total pozitiv (sublotul B). Lotul de control s-a compus din 90 de persoane care se considerau practic sănătoase. Vârsta medie în lotul subiecților cu infecție cronică VHB a constatat $41,97 \pm 1,18$ ani (76 persoane): la bărbați – $41,23 \pm 1,6$ ani (40 persoane) și la femei – $42,81 \pm 1,78$ ani (36 persoane) ($p > 0,05$). Vârsta medie în lotul de control, persoane care se consideră practic sănătoase, a fost $31,64 \pm 0,93$ ani (90 persoane): la bărbați – $29,82 \pm 1,16$ ani (54 persoane) și la femei – $34,39 \pm 1,44$ ani (36 persoane) ($p < 0,05$).

La toți participanții în studiu au fost apreciați markerii infecției virale, profilul lipidic: colesterolul, lipidele de densitate scăzută (LDL), lipidele de densitate mare (HDL), trigliceride (TG).

Pentru prelucrarea datelor, s-a folosit pachetul de analiză a datelor pentru procesarea statistică Excel 2016. Analiza statistică a constat în compararea valorilor medii prezentate ca $M \pm m$, unde: M - media aritmetică și m - eroarea standard a mediei (SEM). Formula pentru calcularea SEM: $m = \delta / \sqrt{n}$ unde σ - abaterea standard și n - numărul de observații din eșantion. Semnificația diferențelor a fost determinată folosind t-criterii Student (t). Semnificații corelate au fost apreciate după criteriul Pearson (r).

Avizul Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr10 de data de 28.12.2020. Toți participanții în mod voluntar au decis să participe la respectiva cercetare cu semnarea consimțământului informat.

Cercetarea a fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Boliile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” cu cifrul 20.80009.8007.37.

Rezultatele

Evaluând nivelul colesterolului, am determinat că în lotul de bază (infecție cronică VHB) nivelul colesterolului – $5,08 \pm 0,12$ mmol/l (73 persoane) a fost semnificativ mai mare față de lotul de control (sănătos) – $4,64 \pm 0,1$ mmol/l ($p < 0,01$).

Comparând nivelul colesterolului între sexe (între bărbați și femei) în cadrul fiecărui lot în parte, diferențe statistice s-au observat în lotul persoanelor cu infecție cronică VHB (bărbați – $4,81 \pm 0,15$ mmol/l vs femei – $5,39 \pm 0,18$ mmol/l) și în lotul de control (bărbați – $4,46 \pm 0,12$ mmol/l vs femei – $4,93 \pm 0,17$ mmol/l); prevalând la femei în ambele loturi ($p < 0,05$).

La bărbații lotului de bază (infecție cronică VHB) – $4,81 \pm 0,15$ mmol/l s-au observat doar tendințe de creștere a nivelului colesterolului față de bărbații lotului de control – $4,46 \pm 0,12$ mmol/l ($p > 0,05$; $t=1,82$), ceea ce s-a observat și la femei: lotul de bază – $5,39 \pm 0,18$ mmol/l vs femeile din lotul de control – $4,93 \pm 0,17$ mmol/l ($p > 0,05$; $t=1,85$).

S-a determinat o corelație pozitivă medie a nivelului colesterolului cu vârsta subiecților în lotul de control ($r = 0,486$; $p = 0,01$) și o corelație pozitivă slabă în lotul de bază (infecție cronică VHB) ($r = 0,240$; $p = 0,05$).

Corelație pozitivă medie a nivelului colesterolului cu vârsta subiecților s-a observat atât la femeile ($r = 0,518$; $p = 0,01$), cât și la bărbații lotului de control ($r = 0,388$; $p = 0,01$). De asemenea, o corelație pozitivă medie s-a relevat la femeile lotului de bază (infecție cronică VHB) ($r = 0,394$; $p = 0,05$).

Nivelul colesterolului la subiecții cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv (sublotul B) – $5,12 \pm 0,128$ mmol/l, a fost mai ridicat față de lotul de control – $4,64 \pm 0,11$ mmol/l ($p < 0,01$).

Nu s-a observat diferență statistic semnificativă, comparând nivelul colesterolului subiecților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg pozitiv/AntiHBcor pozitiv (sublotul A) – $4,94 \pm 0,346$ mmol/l și cei din lotul de control ($p > 0,05$).

În interiorul lotului de subiecți cu infecție cronică VHB, între sublotul A (infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg pozitiv/AntiHBcor pozitiv) și B (infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv), de asemenea, nu s-au observat diferențe semnificativ statistice ale nivelului de colesterol.

Evaluarea nivelului trigliceridelor subiecților cu infecție cronică VHB, în comparație cu lotul de control, s-a observat doar tendință de majorare a nivelului trigliceridelor în lotul de bază (infecție cronică VHB) – $1,36 \pm 0,11$ mmol/l vs lotul de control – $1,017 \pm 0,14$ mmol/l ($t=1,93$; $p > 0,05$).

Nivelul trigliceridelor a fost mai ridicat la bărbații lotului de bază (infecție cronică VHB) – $1,63 \pm 0,16$ mmol/l (26 persoane) vs bărbații lotului de control – $1,01 \pm 0,18$ mmol/l (17 persoane) ($p < 0,05$).

Comparând nivelul LDL-colesterolului, s-a conturat o tendință de creștere a nivelului de LDL-colesterolului în lotul de bază (infecție cronică VHB) – $3,22 \pm 0,13$ mmol/l vs lotul de control – $2,817 \pm 0,183$ ($t=1,76$; $p > 0,05$).

Datele interesante au fost descoperite în contextul cercetării HDL-colesterolului. Comparând nivelul HDL-

colesterolului, în lotul de bază (infecție cronică VHB) – $1,22 \pm 0,06$ mmol/l s-a relevat o tendință de scădere vs lotul de control – $1,37 \pm 0,05$ mmol/l ($t= 1,89$; $p > 0,05$).

La bărbații lotului de bază (infecție cronică VHB) – $1,08 \pm 0,06$ mmol/l au fost mult mai joase valorile HDL-colesterolului față de bărbații lotului de control – $1,36 \pm 0,06$ mmol/l ($p < 0,01$).

Discuții

În studiul nostru au fost descoperite următoarele schimbări ale metabolismului lipidic:

Nivelul *colesterolului* la persoanele cu infecție cronică VHB a fost mai ridicat față de persoanele din lotul de control (sănătos), corelând cu vârsta în ambele loturi. Femeile au avut nivel mai ridicat al colesterolului vs bărbați în cadrul ambelor loturi.

La bărbații și femeile din lotul persoanelor cu infecție cronică VHB s-a conturat o tendință de creștere a nivelului colesterolului față de bărbații și femeile din lotul de control (sănătos), corelând nivelul colesterolului cu vârsta la ambele sexe în lotul de control și doar la femei a corelat nivelul colesterolului cu vârsta în lotul de bază (infecție cronică VHB).

Evaluând nivelul colesterolului printre subiecții cu infecție cronică VHB, doar la cei cu varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv (sublot B) s-au remarcat nivele mai ridicate ale colesterolului vs lotul de control (sănătos).

Nivel sporit de *trigliceride* s-a determinat la bărbații lotului de bază (infecție cronică VHB).

Comparând fracțiile colesterolului, s-a observat tendință de majorare a nivelului de LDL-colesterol și tendință de scădere a nivelului de HDL-colesterol în lotul de bază (infecție cronică VHB) vs lotul de control, cele mai semnificative diferențe statistice întâlnindu-se la bărbați.

Modificările spectrului lipidic, manifestate prin dislipidemie cu creșterea nivelului de colesterol, trigliceride, tendință de creștere a LDL-colesterolului și tendință de micșorare a HDL-colesterolului în serul persoanelor din lotul de bază (infecție cronică VHB), în cadrul studiului nostru, confirmă ipoteza înaintată de către o parte dintre cercetătorii străini în studiile anterioare [36], precum că infecție cronică VHB poate induce dislipidemia. Ficatul este implicat în sechestrarea, remodelarea și redistribuirea metaboliților lipidici, inclusiv lipoproteinele cu densitate joasă, lipoproteinele cu densitate mare, trigliceridele și colesterolul total [17]. Nivelurile ridicate de LDL pun mai mult colesterol în circulație și, prin urmare, cresc nivelul de colesterol plasmatic. Iar faptul că în lotul persoanelor cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv (sublot B) (posibila infecție ocultă) s-au relevat valori elevate ale colesterolului, denotă perturbări ale metabolismului lipidic și, în absența virusului, adică și în boala VHB neactivă, despre ce s-a menționat și-n alte lucrări din străinătate [37], ceea ce impune acțiuni suplimentare de cercetare, diagnostic și conduită terapeutică și la această categorie de pacienți. La pacienții cu infecție cronică VHB, sindromul metabolic ar putea crește riscul de progresie a fibrozei hepatice, ciroză

și dezvoltarea carcinomului hepatocelular (HCC) [38, 39]. Sindromul metabolic și componentele sale (dislipidemia, obezitatea, diabetul zaharat, etc.) pot accelera progresia bolii hepatice la pacienții cu infecție cronică cu VHB și pot fi asociați cu un răspuns redus la tratament în hepatita cronică B [10]. Efectul lor poate fi cel mai pronunțat la pacienții cu absența activității virale, inclusiv la pacienți pe termen lung cu terapie cu analogi nucleoz(t)idici.

O limitare în acest studiu o reprezintă dimensiunile relativ mai mici ale eșantioanelor care au fost utilizate pentru grupurile de testare și de control. Chiar dacă suntem conștienți de faptul că dimensiunea eșantionului poate influența interpretarea rezultatelor, suntem de părere că tendințele arătate în acest studiu vor contribui la înțelegerea mai amplă a efectului infecției cu virusul hepatitei B (VHB) asupra profilului lipidic la pacienții din Republica Moldova cu necesitatea de a prelunge cercetări în acest domeniu.

Reieșind din rezultatele obținute în studiile precedente și în studiul nostru, tulburările metabolice ar trebui gestionate în mod activ pentru a încetini progresia acestora, în special la pacienții cu infecție cronică VHB care au sindrom metabolic.

Modificarea stilului de viață și tratamentul tulburărilor metabolice trebuie efectuate pentru a reduce progresia bolii la pacienții cu infecție cronică VHB.

Concluzii

1. Tulburările profilului lipidic, reprezentate prin creșterea nivelului de colesterol, trigliceride, tendințe de creștere a LDL-colesterolului și micșorare a HDL-colesterolului în serul persoanelor cu infecție cronică VHB din acest studiu, fortifică ipoteza inducerii dislipidemiei de către infecția cronică cu VHB.

2. Determinarea nivelului crescut de colesterol la persoanele cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg negativ/AntiHBcor pozitiv, susține afirmația că în infecția cronică VHB neactivă se pot întâlni modificări ale metabolismului lipidic.

3. Rezultatele obținute impun necesitatea derulării în continuare a studiilor ce ar reflecta mai profund relația virusului infecției B cu organismul uman, prin prisma metabolismului lipidic și metabolomică, impactul acestei interrelații asupra sănătății indivizilor infectați cu VHB.

Bibliografie

1. Seto WK. Chronic hepatitis B and metabolic risk factors: A call for rigorous longitudinal studies. *World J Gastroenterol*. 2019;25(3):282-286. doi:10.3748/wjg.v25.i3.282.
2. World Health Organization. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. [Accessed 11 April, 2023].
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-170. doi:10.1016/S2352-4642(21)00374-6.
4. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50(8):1844-1850. doi:10.2337/diabetes.50.8.1844.
5. Moldova National Program against viral hepatitis B, C and D for 2017-2021 (National program). Coalition For Global Hepatitis Elimination. The Task Force for Global Health. <https://www.globalhep.org/programs/moldova-national-program-against-viral-hepatitis-b-c-and-d-2017-2021-national-program>. [Accessed 11 April, 2023].
6. Wang CC, Tseng TC, Kao JH. Hepatitis B virus infection and metabolic syndrome: fact or fiction?. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):14-20. doi:10.1111/jgh.12700.
7. Khoo T, Lam D, Olynyk JK. Impact of modern antiviral therapy of chronic hepatitis B and C on clinical outcomes of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(29):4831-4845. doi:10.3748/wjg.v27.i29.4831.
8. Lee HW, Yip TC, Tse YK, et al. Hepatic Decompensation in Cirrhotic Patients Receiving Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1950-1958.e7. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.064.
9. Serfaty L. Metabolic Manifestations of Hepatitis C Virus: Diabetes Mellitus, Dyslipidemia. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):475-486. doi:10.1016/j.cld.2017.03.004.
10. Choe JW, Hyun JJ, Kim B, Han KD. Influence of Metabolic Syndrome on Cancer Risk in HBV Carriers: A Nationwide Population Based Study Using the National Health Insurance Service Database. *J Clin Med*. 2021;10(11):2401. doi:10.3390/jcm10112401.
11. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(7):411-428. doi:10.1038/s41575-019-0145-7.
12. Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(2):216-230. doi:10.1111/apt.15575.
13. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2017;153(4):1006-1017.e5. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.001.
14. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Wu WJ, Hu JT, Huang YW. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease, Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance, and Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):6012. doi:10.3390/cancers14236012.
15. Chien RN, Liaw YF. Current Trend in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Viruses*. 2022;14(2):434. doi:10.3390/v14020434.
16. The global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2022-2030. World Health Organization Draft GHSS 2022-2030 Version 2.0 - 20 Dec 2021. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/who_draft_ghss_hiv_hep_stis_2022-2030.pdf?sfvrsn=d49c7b49_18. [Accessed 11 April, 2023].
17. Quaye O, Amuzu BG, Adadey SM, Tagoe EA. Effect of Hepatitis B Virus (HBV) Infection on Lipid Profile in Ghanaian Patients. *Virology (Auckl)*. 2019;10:1178122X19827606. doi:10.1177/1178122X19827606.

18. Lan W, Wang Y, Zhou Z, Sun X, Zhang Y, Zhang F. Metabolic Regulation of Hepatitis B Virus Infection in HBV-Transgenic Mice. *Metabolites*. 2022;12(4):287. doi:10.3390/metabo12040287.
19. Schoeman JC, Hou J, Harms AC, et al. Metabolic characterization of the natural progression of chronic hepatitis B. *Genome Med*. 2016;8(1):64. doi:10.1186/s13073-016-0318-8.
20. Shi YX, Huang CJ, Yang ZG. Impact of hepatitis B virus infection on hepatic metabolic signaling pathway. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8161-8167. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8161.
21. Song M, Sun Y, Tian J, et al. Silencing Retinoid X Receptor Alpha Expression Enhances Early-Stage Hepatitis B Virus Infection In Cell Cultures. *J Virol*. 2018;92(8):e01771-17. doi:10.1128/JVI.01771-17.
22. Harada S, Taketomi Y, Aiba T, et al. The Lysophospholipase PNPLA7 Controls Hepatic Choline and Methionine Metabolism. *Biomolecules*. 2023;13(3):471. doi:10.3390/biom13030471.
23. Li Z, Wang F, Liang B, et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):280. doi:10.1038/s41392-020-00349-7.
24. Al Rajabi A, Castro GS, da Silva RP, et al. Choline supplementation protects against liver damage by normalizing cholesterol metabolism in Pemt/Ldlr knockout mice fed a high-fat diet. *J Nutr*. 2014;144(3):252-257. doi:10.3945/jn.113.185389.
25. Zeissig S, Murata K, Sweet L, et al. Hepatitis B virus-induced lipid alterations contribute to natural killer T cell-dependent protective immunity. *Nat Med*. 2012;18(7):1060-1068. doi:10.1038/nm.2811.
26. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014;510(7506):542-546. doi:10.1038/nature13270.
27. Azarkar G, Doosti Z, Osmani F, Ziaee M. Analysis Of Risk Factors For Nonalcoholic Fatty-Liver Disease In Hepatitis B Virus Infection: A Case-Control Study. *Hepat Med*. 2019;11:153-158. doi:10.2147/HMER.S211106.
28. Chen Y, Fan C, Chen Y, et al. Effect of hepatic steatosis on the progression of chronic hepatitis B: A prospective cohort and in vitro study. *Oncotarget*. 2017;8(35):58601-58610. doi:10.18632/oncotarget.17380.
29. Xun YH, Zhang YJ, Pan QC, et al. Metformin inhibits hepatitis B virus protein production and replication in human hepatoma cells. *J Viral Hepat*. 2014;21(8):597-603. doi:10.1111/jvh.12187.
30. Zhang W, Li YY, Shang QH, et al. Randomised controlled trial: effect of metformin add-on therapy on functional cure in entecavir-treated patients with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100745. doi:10.1016/j.aohp.2022.100745.
31. Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med*. 2011;365(19):1812-1823. doi:10.1056/NEJMra1104901.
32. Xiong J, Zhang H, Wang Y, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(63):107295-107302. doi:10.18632/oncotarget.22364.
33. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology*. 2010;139(2):474-482. doi:10.1053/j.gastro.2010.04.048.
34. Chiang CH, Yang HI, Jen CL, et al. Association between obesity, hypertriglyceridemia and low hepatitis B viral load. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(3):410-415. doi:10.1038/ijo.2012.63.
35. Chen JY, Wang JH, Lin CY, et al. Lower prevalence of hypercholesterolemia and hyperglyceridemia found in subjects with seropositivity for both hepatitis B and C strains independently. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(11):1763-1768. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06300.x.
36. Kwarteng JK. Changes in Serum Lipids and other Biochemical Indices Associated with Liver Damage in Chronic Hepatitis B Infection. Kumasi, Ghana: University of Science and Technology (KNUST); 2013:54-63.
37. Yang L, Li T, Li W, et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Hyperlipidemia Patients. *Tohoku J Exp Med*. 2017;241(4):255-261. doi:10.1620/tjem.241.255
38. Wong GL, Chan HL, Yu Z, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B--a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):883-893. doi:10.1111/apt.12658.
39. Yu MW, Lin CL, Liu CJ, Yang SH, Tseng YL, Wu CF. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2017;153(4):1006-1017.e5. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.001.

Recepționat – 19.05.2023, acceptat pentru publicare – 15.07.2023

Autor corespondent: Elena Berezovscaia, e-mail: elenaberezovskaia69@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Lucrarea este publicată în limitele Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Citare: Chirvas E, Lupașco I, Vengher I, Berezovscaia E, Ghelimiți T, Harea G. Indicele profilului lipidic în infecția cronică virală B [Lipid profile data in chronic viral B infection]. *Arta Medica*. 2023;87(2):35-41.