

în sânge și la metodele cele mai eficiente pentru a obține acest lucru.

Astfel, este necesară o educație suplimentară a persoanelor cu diabet zaharat, dar și a personalului medical: medici de familie, asistente medicale, având în vedere lipsa medicilor-specialiști în unele regiuni. Continuarea implementării PEN1, PEN2, a instruirii personalului medical din raioane, pentru a putea preveni apariția complicațiilor, ar îmbunătăți calitatea vieții pacienților și ar reduce costurile pe termen lung.

### Concluzii

Controlul glicemic precar, observat la 75% din pacienții cercetați, indică asupra unor probleme existente, așa ca educația insuficientă a bolnavilor, cunoștințe insuficiente ale medicilor-practicieni sau inerția clinică, ce ține de momentele de intensificare sau de escaladare a tratamentului hipoglicemiant, precum și lipsa grupelor noi de preparate care posedă un șir de beneficii, în special cardiovasculare.

Medicamentele de elecție utilizate în tratamentul persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 din Republica Moldova rămân a fi metformina și preparatele secretagoge, așa ca sulfanilureicele și metiglinidele, acestea fiind compensate în totalitate de către compania de asigurări, în schimb grupul inhibitorilor DPP4 este utilizat într-o măsură foarte mică, din cauza prețului mare.

Implementarea protocoalelor clinice standardizate pentru medicii de familie (PEN1 și PEN2) a demonstrat o ameliorare în ceea ce privește utilizarea rațională a remediilor antidiabetice noninsulinice.

### Bibliografie

- Davies Melanie J., David A. D'Alessio, Judith Fradkin, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: *Diabetes Care*, 2018.
- Derosa G., Limas C.P., Macías P.C., et al. Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes. In: *Arch. Med. Sci.*, 2014, nr. 10, pp. 336–344.
- Harea D., Alexa Z., Vîrtosu A., Șeremet A. Evaluarea tratamentului persoanelor cu diabet zaharat tip 2 în etapa internării în staționar. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2018, nr. 1-2 (75-76), pp. 49-53.
- Kasznicki J., Drzewoski J. Heart failure in the diabetic population – pathophysiology, diagnosis and management. In: *Arch. Med. Sci.*, 2014, nr. 10, pp. 546–556.
- Khunti K., Davies M.J. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. In: *Primary Care Diabetes*, 2017, nr. 11, pp. 3–12.
- Khunti S., Davies M.J., Khunti K. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus: a focused literature review. In: *The British Journal of Diabetes*, nr. 2(15), pp. 65-69.
- Knowler William C., Elizabeth Barrett-Connor, Sarah E. Fowler, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. In: *N. Engl. J. Med.*, 2002, nr. 346, pp. 393–403.
- Lee Y.H., Lee B.W., Chun S.W., et al. Predictive characteristics of patients achieving glycemic control with insulin after sulphonyl urea failure. In: *Int. J. Clin. Pract.*, 2011, nr. 65, pp. 1076–1084.
- Morgan C.L., Poole C.D., Evans M., et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, nr. 97, pp. 4605–4612.
- Salber Gregory J., Yu-Bo Wang, John T. Lynch, et al. Metformin Use in Practice: Compliance with Guidelines for Patients with Diabetes and Preserved Renal Function. In: *Clin. Diabetes*, 2017, nr. 35(3), pp. 154–161.
- Silvio E.I., Richard M. Bergenstal, John B. Buse, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2015, nr. 38, pp. 140–149.
- Sola Daniele, Luca Rossi, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. In: *Arch. Med. Sci.*, 2015, nr. 11(4), pp. 840–848.
- ADA Standards of medical care in diabetes – 2018. In: *Diabetes Care*, 2018, nr. 41 (suppl. 1), pp. 73–85
- IDF Diabetes Atlas*. Eight edition. 2017. www.diabetesatlas.org
- Protocolul Clinic Național *Diabetul zaharat necompliat*. 2017, pp. 26, 39–52.

**Valentina Casian,**

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 069766980,

e-mail: condruvalentina@yahoo.com

CZU: 616.36-003.826:616.379-008.64

### NOI PERSPECTIVE ASUPRA STEATOHEPATITEI NEALCOOLICE ASOCIATE DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2

**Nadejda CAZAC<sup>1</sup>, Zinaida ALEXA<sup>1,2</sup>,**

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*

### Rezumat

*Prevalența steatohepatitei nealcoolice și a diabetului zaharat de tip 2 (DZ2) capătă o amploare tot mai mare în condițiile majorării numărului persoanelor cu obezitate și sindrom metabolic la nivel global. Acest fapt impune necesitatea stringentă de screening și diagnostic timpuriu, cu abordare*

și management adecvat al acestor persoane. Au fost evaluate ultimele ghiduri și articole de specialitate ce reflectă abordarea pacienților cu steatohepatită nealcoolică și DZ2. Necesitatea screeningului și a diagnosticului timpuriu al ficatului gras nealcoolic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este impusă de riscul dublu sau chiar triplu de progresare spre carcinom hepatocelular, de dezvoltare a formelor mai severe de steatoză hepatică, de progresare mai rapidă a complicațiilor macro- și microvasculare ale diabetului zaharat, precum și de riscul cardiovascular majorat semnificativ, acesta fiind principala cauză de morbiditate și mortalitate. Așadar, pacienții cu prediabet sau cu DZ2 necesită o abordare complexă: pe de o parte – a patologiei hepatice, iar pe de altă parte – a factorilor de risc cardiovascular. Controlul patologiei hepatice include intervenția asupra stilului de viață și tratamentul farmacologic, ambele având drept scop scăderea ponderală și ameliorarea histologiei hepatice pe termen lung.

**Cuvinte-cheie:** steatohepatită nealcoolică, scădere ponderală, pioglitazonă

### Summary

#### **New perspectives on nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus**

The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus is facing a continuous rise due to a globally increasing number of people with obesity and metabolic syndrome. This fact imposes the need for early screening and diagnosis of these patients, ensuring an appropriate approach and management. We reviewed the latest guidelines and research articles reflecting management of patients with nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. Indeed, the need for screening and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus is imposed by the 2-3-fold increased risk of progression to hepatocellular carcinoma, by development of more severe forms of hepatic steatosis, by unfavorable progression of diabetic complications as well as by the significantly increased cardiovascular risk – being the main cause of morbidity and mortality in these patients. Patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus require a multidisciplinary approach, of the liver disease on one hand, and of the cardiovascular risk factors on the other hand. Management of hepatic disease includes lifestyle intervention and pharmacological or surgical treatment, having the primary therapeutic goal of weight loss and improvement of long-term liver histology.

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis, weight loss, pioglitazone

### Резюме

#### **Новый взгляд на неалкогольный стеатогепатит, ассоциированный с сахарным диабетом 2 типа**

Распространенность неалкогольного стеатогепатита и сахарного диабета 2-го типа растет в контексте увеличения числа людей с ожирением и метаболическим синдромом во всем мире. Это налагает необходимость раннего скрининга и ранней диагностики с соответ-

ствующим подходом и терапией. Были изучены последние руководства и специализированные статьи, отражающие подход к пациентам с неалкогольным стеатогепатитом и диабетом 2 типа. Необходимость скрининга и ранней диагностики неалкогольной жировой дистрофии печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа обусловлена двукратным или даже трёхкратным риском прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы, развития более тяжелых форм стеатоза печени, более быстрым прогрессированием макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также значительно увеличенным сердечно-сосудистым риском, который является основной причиной заболеваемости и смертности этих пациентов. Пациентам с преддиабетом или диабетом 2-го типа требуется комплексный подход: диагностика заболеваний печени, с одной стороны, и определение сердечно-сосудистых факторов риска – с другой. Контроль патологии печени предусматривает вмешательство в образ жизни и фармакологическое лечение, которые вместе преследуют цель снижения веса и улучшения долгосрочной гистологии печени.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, похудение, пиоглитазон

### Introducere

Prevalența steatohepatitei nealcoolice (SHNA) și a diabetului zaharat de tip 2 (DZ2) capătă o amploare tot mai mare în condițiile majorării numărului persoanelor cu obezitate și sindrom metabolic la nivel global. Comparativ cu prevalența globală de 24–25% a ficatului gras nealcoolic (FGNA) în populația generală, prevalența acestei patologii la persoanele cu DZ2 este dublă sau chiar triplă, atingând cifre de până la 70%, această prevalență semnificativă fiind determinată de răspândirea în proporții mari a diabetului zaharat, a obezității și a sindromului metabolic [1, 2, 11]. Prevalența steatohepatitei nealcoolice la diabetici este de 17–22%, iar comparativ cu populația generală, aceștia au o prevalență net mai mare de fibroză avansată, întâlnită la circa 7,1% pacienți [2, 11, 16]. Mai mult decât atât, studiile arată că insulinorezistența – factor esențial în patogenia steatohepatitei nealcoolice – este un factor de risc independent de fibroză avansată [11].

Din păcate, atât pacienții, cât și clinicienii nu sunt conștienți de faptul că steatohepatita nealcoolică este o afecțiune serioasă, dar reversibilă, care necesită diagnostic timpuriu și management prompt atât nemedicamentos, cât și medicamentos [2]. Totodată, deseori pentru diagnosticul ficatului gras nealcoolic se utilizează teste cu sensibilitate joasă, ca ultrasonografia hepatică sau dozarea enzimelor hepatice. Însă un studiu al pacienților cu diabet zaharat a arătat că enzimele hepatice reprezintă markeri slabi ai FGNA, astfel că printre pacienții cu

DZ2 cu valorile transaminazelor în limitele normei, prevalența FGNA a fost de 50% la utilizarea spectroscopiei prin rezonanță magnetică protonică, iar 56% din aceștia au avut confirmare histologică de steatohepatită nealcoolică [2]. Într-adevăr, pacienții cu DZ2 și insulinorezistență au risc înalt de patologie hepatică mai severă chiar și în cazul nivelelor normale de alaninaminotransferază serică [13].

Este de menționat faptul că la utilizarea ultrasonografiei hepatice, infiltrarea adipoasă hepatică trebuie să fie de ordinul a 20-30%, pentru ca această metodă să permită diagnosticul steatozei hepatice, pe când la folosirea rezonanței magnetice diagnosticul poate fi stabilit la prezența infiltrării adipoase mai mari de 5% [12]. Din păcate, statistica arată că diagnosticul de confirmare – biopsia hepatică – se efectuează rar chiar și la pacienții cu risc înalt de SHNA [2].

Necesitatea screeningului și a diagnosticului timpuriu al FGNA la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este impusă de riscul de 2-3 ori mai mare de progresare spre carcinom hepatocelular, de dezvoltare a formelor mai severe de steatoză hepatică, precum și de progresarea mai rapidă a complicațiilor macro și microvasculare ale diabetului zaharat, în special a retinopatiei și nefropatiei diabetice – fenomen datorat insulinorezistenței, ce induce hiperglicemie, hiperinsulinemie și un control glicemic precar, precum și de riscul cardiovascular semnificativ majorat, acesta fiind principala cauză de morbiditate și mortalitate [2, 13, 16]. Totodată, acești pacienți au un profil metabolic mai alterat decât cei fără diabet, caracterizat prin dislipidemie aterogenă, provocată de hipertrigliceridemie, scăderea colesterolului HDL și prezența particulelor mici și dense de colesterol LDL [2].

Este important de menționat că FGNA, la rândul său, este un factor de risc independent major pentru DZ2 primar depistat [12]. Această relație bidirecțională puternică între ficatul gras nealcoolic și diabetul zaharat de tip 2 a fost reflectată în *Ghidul de practică clinică pentru managementul ficatului gras nealcoolic*. Conform ghidului, la pacienții cu FGNA se recomandă screeningul obligatoriu al diabetului zaharat, iar și la bolnavii cu DZ2 ar trebui căutată prezența ficatului gras nealcoolic, independent de nivelul seric al enzimelor hepatice [4]. Este de asemenea necesară evaluarea atentă a tuturor componentelor sindromului metabolic la acești pacienți.

## Discuții

Patogenia steatohepatitei nealcoolice și DZ de tip 2 întrunește verigi patogenetice comune, ca insulinorezistența și procesul inflamator. Astfel,

dezvoltarea SHNA se realizează în două etape. Prima etapă constă în transformarea steatozică a ficatului ca rezultat al rezistenței periferice la insulină, cu majorarea transportului de acizi grași liberi (AGL) din țesutul adipos spre ficat. În a doua etapă, stresul oxidativ și citokinele proinflamatorii duc la exacerbarea insulinorezistenței, la peroxidarea lipidică, disfuncția organitelor hepatocelulare, de unde rezultă inflamație, degenerare hepatocelulară, fibroză [7, 11].

O combinație de factori, atât genetici, cât și dobândiți, duce la creșterea lipolizei cu livrarea acizilor grași spre ficat, insulinorezistență, ce provoacă hiperinsulinemie și se asociază cu sindromul metabolic. Printre mecanismele insulinorezistenței se numără stimularea cronică a kinazei IK beta, care activează factorul nuclear NF-kb, factor de transcripție implicat în producerea citokinelor proinflamatorii. Aceasta duce la schimbări în fosforilarea substratului receptorului pentru insulină (IRS-1), astfel întrerupând semnalizarea intracelulară provocată de legarea insulinei cu receptorul său. Kinaza IK beta e activată prin două mecanisme: stresul oxidativ hepatic provocat de oxidarea majorată mitocondrială a acizilor grași ca rezultat al factorilor genetici și de mediu, precum dietele grase, consumarea lipopolizaharidelor, etanolului, drogurilor; citokinele inflamatorii, în special TNF alfa. În așa fel se formează un cerc vicios. Totodată, TNF alfa are capacitate independentă de a stimula fosforilarea IRS-1. În plus, AGL în exces și lipidele bioactive intermediare, rezultate din oxidarea acestora – diacilglicerolul și ceramidele în exces, activează proteinkinaza C, care la rândul său fosforilează IRS-2, cu efectele menționate mai sus [6, 7, 11].

Din cauza insulinorezistenței, efectele lipogenice sunt modulate și are loc degradarea trigliceridelor în acizi grași liberi, eliberați în circulația sangvină [1, 11]. Cantitatea lor exagerată este dăunătoare pentru ficat. Sinteza ceramidelor de novo duce la apoptoză, perpetuează rezistența la insulină, induce peroxidarea lipidică [11]. În mod normal, ficatul e pregătit pentru toxicitatea indusă de acizii grași liberi prin mai multe mecanisme celulare: esterificare și formare de trigliceride depozitate ca picături lipidice sau împachetate cu apolipoproteine și secretate în ser sub formă de VLDL, beta-oxidare în mitocondrii pentru producerea ATP sau a corpiilor cetonică [6, 11]. Totuși, în condiții de hiperinsulinemie vor avea loc următoarele procese: creșterea așteptată a esterificării acizilor grași liberi și formării trigliceridelor, de asemenea creșterea glicolizei și a sintezei acizilor grași liberi, inhibarea oxidării și reducerea eliberării trigliceridelor sub formă de VLDL [7, 11].

Este de menționat că trigliceridele nu sunt toxice pentru ficat, dar alte lipide intermediare bioactive, ca diacilglicerolul și ceramidele, pot provoca lipotoxicitate [6]. În cazul în care influxul lipidic și sinteza depășesc capacitatea ficatului de metabolizare și export, lipidele în exces se acumulează în picături lipidice, creând ficatul steatozic, care este deosebit de susceptibil să devină rezistent la insulină [1]. Steatoza hepatică de asemenea duce la vulnerabilitatea crescută a hepatocitelor la agresiuni externe, iar aceasta creează apoptoză hepatocitară [11].

Insulinorezistența periferică favorizează intrarea în mitocondrii a acizilor grași liberi ajunși în ficat din cauza inhibării oxidării. Concentrația masivă de AGL și acil-CoA provoacă activarea receptorului activat peroxisom-proliferator alfa (PPAR $\alpha$ ), care are un rol crucial în sesizarea excesului de AGL și activarea programului genetic de înlăturare a acestora. Astfel, PPAR $\alpha$  activează sinteza enzimelor responsabile de oxidare, majorând nivelul de peroxizi cu formarea radicalilor liberi. Acest proces are loc într-un mediu bogat în lipide, ceea ce provoacă stresul oxidativ și peroxidarea lipidică, cu afectarea membranelor plasmatiche, organitelor intracelulare, ADN-ului mitocondrial și a proteinelor legate de lanțul respirator. Disfuncția mitocondrială se manifestă prin decuplarea mitocondrială și scurgerea protonică mărită de-a lungul lanțului de transport al electronilor, ceea ce scade eficiența de cuplare [13]. Alterarea transferului de electroni în lanțul respirator generează și mai mulți radicali liberi și facilitează apoptoza și necroza hepatocelulară [11].

Citokinele proinflamatorii, îndeosebi TNF alfa, participă în a doua etapă a patogeniei steatohepatitei nealcoolice. Sinteza crescută de TNF alfa de către hepatocite și celulele Kupffer poate fi provocată de stresul oxidativ sau de endotoxemia din supracreșterea bacteriilor intestinale (care duc la stres oxidativ prin supraproducția de etanol endogen și eliberarea lipopolizaharidelor – ambele stimulând citokinele proinflamatorii). TNF alfa are multiple efecte, printre care: induce rezistența la insulină, cu creșterea concentrației de AGL; decuplează respirația mitocondrială, stimulând formarea radicalilor de oxigen; induce apoptoza și necroza hepatocelulară [11]. Celulele Kupffer secretă atât TNF alfa, cât și interleukină-6 (IL-6), activând astfel celulele stelate, cu producerea de collagen ce susține fibroza hepatică [6, 14]. Mai mult decât atât, AGL înșiși recrutează și activează macrofagele M1 (proinflamatorii) în țesutul adipos, cu secreția ulterioară a citokinelor proinflamatorii [6].

Astfel, în contextul diabetului zaharat, insulinorezistența va fi deja prezentă, iar obezitatea va provo-

ca inflamație la nivelul țesutului adipos, iar împreună aceste verigi vor forma cercul vicios de perpetuare a creșterii producerii de AGL și depozitării acestora în hepatocite, inițial cu formarea a steatozei hepatice, iar ulterior, la asocierea inflamației – cu instalarea steatohepatitei nealcoolice.

În acest context, la persoanele cu prediabet sau cu diabet zaharat de tip 2 se impune necesitatea screeningului ficatului gras nealcoolic. Un studiu a propus vârsta de screening de 59 de ani, bazată pe vârsta medie de incidență a DZ2 în Marea Britanie [12]. Bril și Kusi propun screeningul inițial prin evaluarea transaminazelor hepatice [2]. În cazul valorilor anormale, pacientului i se evaluează fibroza hepatică prin elastografie tranzitorie, elastografie prin rezonanță magnetică sau prin paneele de biomarkeri ai fibrozei. În cazul în care enzimele hepatice sunt în limitele normei, se evaluează fibroza hepatică doar la pacienții din categoria de risc înalt, și anume la cei cu istoric de diabet zaharat mai mare de 10 ani, cu evidență de steatoză, cu o hemoglobină glicozilată  $\geq 8,5\%$ , cu nivelul trigliceridelor  $\geq 6,47$  mmol/l și, posibil, la cei cu testare genetică pozitivă pentru genele PNPLA3 și TM6SF2 [2, 4]. După evaluarea fibrozei, pacienții cu risc scăzut de fibroză ar urma să fie monitorizați periodic în dinamică, cei cu risc intermediar ar necesita biopsia hepatică pentru confirmarea sau infirmarea SHNA, iar pacienții cu risc înalt, precum și cei cu confirmare histologică, ar beneficia de tratament medicamentos cu pioglitazonă și modificarea stilului de viață [2].

Țintele terapiei SHNA vizează reducerea activității bolii, întârzierea progresării fibrozei, ameliorarea histologiei hepatice, reducerea mortalității legate de boala respectivă, precum și înlăturarea factorilor de risc cardiovascular [2, 4].

Astfel, pacienții cu prediabet sau DZ2 necesită nu doar tratamentul SHNA, ci și o abordare complexă: pe de o parte – a patologiei hepatice, iar pe de altă parte – a factorilor de risc cardiovascular. Ultima ar include controlul glicemic, tensiional, precum și al dislipidemieii aterogene. Controlul hiperglicemiei se realizează prin tratamentul antidiabetic, care poate avea beneficii la pacienții cu steatohepatită nealcoolică și hiperglicemii necontrolate. Studiile arată reducerea steatozei după tratament cu insulină și ameliorarea enzimelor hepatice după terapia cu inhibitorii SGLT2 [2]. Controlul glicemic mai strict este impus de tendința de progresare a nefropatiei și a retinopatiei la acești pacienți. În controlul tensiunii arteriale, blocanții receptorilor angiotensinici sau inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinogenului pot juca un rol în ameliorarea semnalizării insulinice și în prevenirea fibrozei hepatice.

Controlul dislipidemiei aterogene este esențial la această categorie de pacienți. Din păcate însă, în practica clinică, pacienții cu steatohepatită nealcoolice sunt refuzați de statine din cauza fricii de hepatotoxicitate la cei cu transaminaze deja majorate, astfel, un studiu a arătat că doar 42,6% din pacienții cu ficat gras nealcoolic primesc tratament adecvat cu statine, în ciuda riscului cardiovascular crescut. Statinele sunt sigure la acești pacienți, contribuind chiar la scăderea nivelului seric al enzimelor hepatice și la reducerea steatozei și ameliorarea histologiei hepatice, iar deoarece acești pacienți au trigliceride majorate, ei pot beneficia de asocierea fenofibratilor la statine. Mai mult decât atât, administrarea statinelor în SHNA este asociată cu o mortalitate redusă [14].

Controlul patologiei hepatice include schimbarea stilului de viață și tratament farmacologic, ambele având drept scop terapeutic scăderea ponderală. Într-adevăr, dieta hipercalorică cu exces de lipide saturate, carbohidrați simpli, băuturi îndulcitoare, precum și aportul crescut de fructoză – toate sunt asociate cu adaos ponderal, eventual obezitate și risc crescut de ficat gras nealcoolic [4]. În acest sens, scăderea ponderală are multiple avantaje, printre care reducerea bolii hepatice, hiperglicemiei, cifrelor tensiunii arteriale și a dislipidemiei aterogene. Din păcate însă, scăderea ponderală este extrem de dificil de realizat în practică, iar menținerea ei de durată reprezintă o provocare atât pentru pacienți, cât și pentru clinicieni, motiv pentru care rezoluția steatohepatitei nealcoolice este obținută foarte rar în acest caz. De asemenea, efectele pe termen lung ale scăderii ponderale asupra histologiei hepatice sunt încă puțin cunoscute, fiind necesare studii adăugătoare [2].

Totuși, studiile existente arată că o scădere ponderală de cel puțin 7% din masa inițială a ameliorat activitatea histologică hepatică, dar acest procentaj a fost obținut de mai puțin de 50% din pacienți [13]. În acest sens s-a observat că pentru reversia SHNA și ameliorarea activității histologice, este necesară o reducere de minim 8–10% din masa inițială, iar o reducere  $\geq 10\%$  poate duce chiar la regresia semnificativă a fibrozei hepatice [4, 13, 15].

Scăderea ponderală poate fi obținută prin mai multe metode. Prin dietă, exerciții fizice și un stil de viață sănătos, de obicei, se obține o scădere de 5–8% din greutatea inițială [5]. În acest sens, dieta mediteraneană este o opțiune nefarmacologică eficientă pentru pacienții cu DZ2, obezitate și SHNA, fiind atât izocalorică, datorită efectului său antiinflamator și metabolic, cât și hipocalorică. Deficitul caloric este bine să constituie 500-700 kcal/zi, obținut prin orice dietă – fie cu conținut scăzut

de lipide, fie cu conținut redus de carbohidrați, fie dieta mediteraneană [7, 15].

Scăderea ponderală rapidă și perioadele lungi de foame trebuie evitate, deoarece cresc fluxul AGL spre ficat [11]. Antrenamentul de forță și exercițiul aerobic care induce scăderea ponderală este la fel de eficient în reducerea conținutului hepatic de trigliceride. Exercițiul fizic este benefic nu doar pentru sistemul cardiovascular, ci și pentru ficat, majorând sensibilitatea periferică la insulină, scăzând lipogeneza de novo, reducând grăsimea viscerală, cu scăderea aportului lipidic spre ficat, creșterea clearance-ului particulelor de colesterol VLDL și micșorarea depozitelor lipidice [15]. Tratamentul farmacologic al obezității poate induce o scădere ponderală cu 8–10%, însă de regulă are o serie de dezavantaje, printre care perioada îndelungată de tratament, răspuns foarte variabil, pacienți fără complianță, prezența frecventă a reacțiilor adverse, ce impun necesitatea de titrare, modificare sau chiar anulare a preparatelor, precum și costul majorat al acestor clase de medicamente [5]. O altă opțiune ar fi operațiile bariatrice, care în diverse studii clinice au raportat scăderi ponderale cu 10–30% și mai mult, cu impact pozitiv asupra histologiei hepatice și reducerea steatozei în peste 90% cazuri, a steatohepatitei – în circa 80% cazuri, iar a fibrozei hepatice – în 65% cazuri [8, 10, 15].

Tratamentele farmacologice ale steatohepatitei nealcoolice țintesc diferite aspecte ale acumulării lipidice și ale căilor de lezare hepatică. Se studiază preparate ce au drept țintă metabolismul și stresul oxidativ, inflamația hepatocelulară, apoptoza, fibroza hepatică, tractul gastrointestinal, obezitatea [1]. Tratamentul ideal ar asigura în scurt timp reducerea inflamației hepatice și a fibrozei, a insulinosensibilității și alterărilor metabolice, iar pe termen lung – micșorarea riscului cardiovascular și a evoluției afecțiunii hepatice [1]. Însă, conform *Ghidului de practică clinică pentru managementul ficatului gras nealcoolic* (2016), niciun preparat farmaceutic nu este în prezent aprobat în tratamentul SHNA de agențiile reglatorii, de aceea orice utilizare a acestora rămâne la discreția clinicianului [4]. Totuși, ghidul menționează că anumite categorii de pacienți ar putea beneficia de tratament medicamentos: pacienții cu patologie progresivă, cu SHNA timpurie și risc înalt de progresare a fibrozei și cei cu steatohepatită activă [4].

Printre preparatele antidiabetice studiate la pacienții cu SHNA se numără metformina, tiazolidindionele, agoniștii receptorilor GLP1, inhibitorii SGLT2. Studiile arată că metformina reduce insulinoresistența hepatică și cea periferică și scade

producerea endogenă de glucoză, însă aceasta nu micșorează conținutul de lipide sau markerii inflamatori, astfel neavând efecte histologice hepatospecifice. De aceea, ghidul EASL-EASD nu recomandă utilizarea metforminei în tratamentul steatohepatitei nealcoolice la persoanele adulte [3, 4, 13].

Actualmente, din preparatele enumerate, bine studiată este *pioglitazona* – tiazolidindionă ce acționează ca agonist al receptorului activat peroxisom-proliferator gamma, receptor nuclear cu rol principal în reglarea metabolismului lipidic și a sensibilității insulinice, preparatul având efecte pozitive atât asupra metabolismului glucidic, cât și asupra histologiei hepatice la pacienții cu SHNA cu DZ2, precum și nondiabetici [14]. Astfel, pioglitazona în studii a dus la ameliorarea tuturor parametrilor histologici hepatici, cu excepția fibrozei [4]. Studiile sugerează că, deși unul dintre efectele adverse ale preparatului ar fi adaosul ponderal, acesta este de ordinul a 2-3 kg, care se menține pe termen îndelungat (2-4 ani) [2]. Astfel, la moment ghidurile american și european de management al ficatului gras nealcoolic stipulează că doar pioglitazona poate fi utilizată la anumiți pacienți cu diagnostic de SHNA histologic confirmat, în special la suprapunerea DZ2, în care acest preparat are utilizare înregistrată [3, 4]. Celelalte clase de antidiabetice necesită studii suplimentare, pentru a putea fi introduse în recomandările de practică clinică.

## Concluzii

Steatohepatita nealcoolică reprezintă o povară atât pentru pacient, cât și pentru societate. Acest fapt impune necesitatea screeningului și a diagnosticului timpuriu, în special la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care intră în categoria persoanelor cu risc înalt [9]. Odată stabilită, patologia necesită o vigoare sporită din partea clinicianului, cu intervenție timpurie, agresivă, atât nefarmacologică, cât și farmacologică, scopul primar fiind obținerea scăderii ponderale.

Din preparatele farmacologice studiate la moment, doar pioglitazona poate modifica evoluția naturală a bolii, de aceea asocierea timpurie a acestui preparat după administrarea metforminei la pacienții cu diabet și steatohepatită nealcoolică ar putea influența benefic, pe termen lung, atât asupra metabolismului glucidic, cât și asupra patologiei hepatice [4].

## Bibliografie

- Albhaisi S., Sanyal A. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease. In: *F1000 Res.*, 2018, nr. 7, p. 720.

- Bril F., Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Call to Action. In: *Diabetes Care*, 2017, nr. 40(3), pp. 419-430.
- Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology*, 2018, nr. 67(1), pp. 328-357.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. In: *Diabetologia*, 2016, nr. 59(6), pp. 1121-1140.
- Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. In: *Endocr. Pract.*, 2016, nr. 22, suppl. 3, pp. 1-203.
- Hu M., Phan F., Bourron O., et al. Steatosis and NASH in type 2 diabetes. In: *Biochimie*, 2017, nr. 143, pp. 37-41.
- Kitade H., Chen G., Ni Y., Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. In: *Nutrients*, 2017, nr. 9(4), p. 387.
- Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Non-alcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. In: *Gastroenterology*, 2015, nr. 149(2), pp. 379-388.
- Lomonaco R., Bril F., Portillo-Sanchez P., et al. Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients with Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2016, nr. 39(4), pp. 632-638.
- Maciejewski M.L., Arterburn D.E., Van Scoyoc L., et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. In: *JAMA Surg.*, 2016, nr. 151(11), pp. 1046-1055.
- Medina J., Fernandez-Salazar L.I., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. In: *Diabetes Care*, 2004, nr. 27(8), pp. 2057-2066.
- Roden M. The liver in focus. In: *Diabetologia*, 2016, nr. 59(6), pp. 1095-1097.
- Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, nr. 14(1), pp. 32-42.
- Townsend S.A., Newsome P.N. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. In: *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2017, nr. 46(5), pp. 494-507.
- Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. In: *J. Hepatol.*, 2017, nr. 67(4), pp. 829-846.
- Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In: *Diabetologia*, 2016, nr. 59(6), pp. 1104-1111.

## Nadejda Cazac,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 079475554,

e-mail: nadyastratan@gmail.com