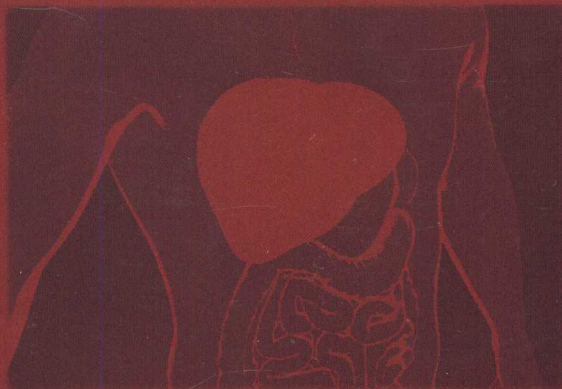


616.36
p49

ANGELA PELTEC

**BOALA FICATULUI
GRAS NONALCOOLIC:
DE LA MODIFICAREA
STILULUI DE VIAȚĂ
PÂNĂ LA
TRANSPLANTUL
HEPATIC**



616.36
P43
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

ANGELA PELTEC

BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC: DE LA MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ PÂNĂ LA TRANSPLANTUL HEPATIC

MONOGRAFIE

Redactor științific: prof. univ. dr.hab.șt.med. **Sergiu Matcovschi**

755400



SLD

Chișinău • 2019

CUPRINS

Lista abrevierilor	11
Cuvânt înainte	16
Notă introductivă	18
1 EPIDEMIOLOGIA ȘI ISTORICUL NATURAL AL BFGNA	19
1.1 Epidemiologia	19
1.1.1 Factorii demografici și metabolici	19
1.1.2 Factorii etnici	20
1.1.3 Vârsta și sexul	24
1.1.4 Factorii genetici.....	27
1.1.5 Factori epigenetici.....	29
1.1.6 Factori de mediu	29
1.1.6.1 Dieta, fumatul și stilul de viață.....	30
1.2 Istoricul natural al BFGNA: riscul hepatic	32
1.2.1 Steatoză.....	32
1.2.2 SHNA	33
1.2.3 Fibroza avansată/ciroza	33
1.2.4 HCC	34
1.3 Istoricul natural al BFGNA: riscurile cardiovasculare, de dezvoltare a diabetului și aritmiei	34
1.4 Istoricul natural al BFGNA: riscul de cancer	35
2 PATOFIZIOLOGIA BFGNA	49
2.1 Mecanismele patogenetice comune.....	50
2.1.1 Inflamația țesutului adipos.....	51
2.1.2 Lipogeneza de novo	51
2.1.3 Metabolismul grăsimilor, insulino-rezistența și lipotoxicitatea	52
2.1.3.1 Insulino-rezistența.....	52
2.1.3.2 Lipotoxicitatea	52
2.1.4 Disfuncția mitocondrială	53
2.1.5 Stresul oxidativ.....	53

2.1.6	Stres al reticulului endoplasmatic	53
2.1.7	Inflamația cronică și BFGNA	54
2.1.8	Activarea inflamasonilor.....	56
2.2	Genetica.....	57
2.3	Mecanismele patogenetice ale BFGNA asociate cu microbiota intestinală.....	57
2.3.1	Microbiota intestinală și ficatul.....	57
2.3.2	BFGNA și microbiota intestinală.....	59
2.3.2.1	Mecanismele legate de acizii grași cu lanț scurt.....	61
2.3.2.2	Alterarea permeabilității intestinale de către microflora intestinală induce inflamație de grad scăzut și dezechilibrul imun	62
2.3.2.3	Alterarea metabolismului de colina alimentară	63
2.3.2.4	Modificarea metabolismului acizilor biliari	63
2.3.2.5	Compoziția microbiomului influențează creșterea producției de etanol endogen.....	64
3	RELAȚIILE DINTRE PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ ȘI BFGNA	71
3.1	Patogeneza PCV în BFGNA	72
3.1.1	Rezistența la insulină	73
3.1.2	Grăsimea viscerală.....	73
3.1.3	Grăsimea din epicard	73
3.1.4	Inflamația.....	74
3.1.5	Dislipidemia.....	75
3.1.6	Metabolismul miocardic în BFGNA.....	75
3.1.7	Implicațiile multiple ale disfuncției endoteliale.....	76
3.1.8	Sindromul metabolic și consumul de alcool – riscuri și beneficii privind BFGNA	77
3.1.9	Mecanismele de acțiune a alcoolului ca factor de protecție împotriva PCV.....	78
3.1.10	Mecanismele prin care alcoolul poate crește riscul cardiovascular	79
3.1.11	Rolul modelului de consum a alcoolului	80
3.1.12	BFGNA și alcoolul.....	80
3.1.13	Alcoolul și diabetul zaharat	81

3.2	Boala ficatului gras non-alcoolic cu și fără prezența sindromului metabolic – două patologii diferite: da sau nu? – Date proprii	82
3.3	Oare, steatohepatita influențează profilul de riscuri pentru patologia cardiovasculară și diabetul zaharat – date proprii	83
3.4	Cum sunt influențate riscurile cardiovasculare de consumul de alcool în SMet? – Date proprii	84
3.4.1	Consumul de alcool	86
3.4.2	Alcoolul și factorii de risc pentru patologia coronariană	87
3.4.3	Alcoolul și riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare, în următorii 10 ani	88
3.4.4	Alcoolul și hipertensiunea	89
3.5	Cum consumul de alcool influențează profilul de risc cardiovascular în steatohepatită? – Date proprii	92
3.6	Factorii de risc pentru PCV la pacienții cu BFGNA	93
3.6.1	Disfuncția adipocitelor	93
3.6.2	Adipokinele	93
3.6.3	Disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ	94
3.7	Biomarkerii ce contribuie la dezvoltarea PCV la pacienții cu BFGNA.....	95
3.7.1	Gama-glutamyltransferaza	95
3.7.1.1	Cum influențează creșterea activității gamma-glutamyltransferazei asupra riscului cardiovascular la pacienții cu steatoza hepatică – date proprii	98
3.7.2	Alaninaminotransferaza	99
3.7.3	Bilirubina serică	100
3.7.3.1	Influența nivelului bilirubinei serice asupra riscului pentru evenimente cardiovasculare la pacienții cu BFGNA – date proprii	100
3.7.4	Acidul uric	101
3.7.5	Hemoglobina	101
3.8	Managementul factorilor de risc CV la pacienții cu BFGNA...	102

4 HEMOGLOBINA, BFGNA ȘI PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ	113
4.1 Fierul, hemoglobina și BFGNA.....	114
4.2 Rolul factorilor de risc pentru patologia cardiovasculară în patofiziologia BFGNA	116
4.3 Riscurile cardiovasculare asociate cu BFGNA și efectele posibile ale fierului și hemoglobinei asupra riscurilor cardiovasculare asociate cu BFGNA.....	117
4.3.1 Oare nivelul hemoglobinei este un factor predictiv pentru fibroza avansată și elevarea ALAT la pacienți cu BFGNA fără prezența sindromului metabolic? – Date proprii	120
4.3.2 Poate hemoglobina fi un mediator a creșterii riscului cardiovascular în BFGNA? – Date proprii	121
4.4 Rolul fierului în dezvoltarea steatozei și progresiei SHNA.....	122
4.4.1 Rolul fierului în dezvoltarea steatozei	122
4.4.1.1 Nivelul hemoglobinei ca un predictor, strâns asociat cu BFGNA	122
4.4.1.2 Coeficientul de variație a dimensiunii eritrocitelor în steatoza hepatică.....	125
4.4.1.3 Formele depozitării fierului și BFGNA.....	126
4.4.1.4 Heparin este un regulator central al homeostaziei fierului.....	127
4.4.1.5 Hiperferitinemia „metabolică” asociată cu BFGNA.....	128
4.4.1.6 Sindromul dismetabolic de supraîncărcare cu fier și BFGNA	128
4.4.1.7 Relația dintre fier și metabolismul insulinei.....	129
4.4.1.8 Efectele fierului asupra metabolismului lipidic	130
4.4.1.9 Efectele lipidelor asupra sintezei hemului și metabolismului fierului	131
4.4.2 Rolul fierului în progresiei SHNA.....	132
4.4.2.1 Producția de specii de oxigen reactive poate crește severitatea histologică a SHNA.....	132
4.4.2.2 Terapia ce duce la diminuarea conținutul de fier din organism – un tratament eficient pentru SHNA.....	135

5	DIABETUL ȘI BFGNA.....	149
5.1	Prevalența BFGNA la pacienții cu DZT2	150
5.2	Prevalența DZT2 la pacienții cu BFGNA	151
5.3	Incidența DZT2 în BFGNA	152
5.4	Legătura patofiziologică dintre BFGNA și diabetul zaharat	153
5.4.1	Rezistența la insulină.....	153
5.4.2	Tulburările metabolismului lipidic.....	154
5.4.3	Tulburările metabolismului glucidic	156
5.4.4	Inflamația.....	157
5.5	Baza genetică a diabetului zaharat și BFGNA	158
5.6	Factorii de mediu care stau la baza aparitiei BFGNA și DZT2.....	159
5.6.1	Alimentația.....	159
5.6.2	Activitatea fizică.....	159
5.6.3	Microbiota intestinală	160
5.6.4	Expunerea la substanțele chimice de mediu	160
5.7	Diabetul zaharat, SHNA, ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular	162
5.8	BFGNA, diabetul zaharat și patologia cardiovasculara.....	163
5.9	Riscurile dezvoltării diabetului zaharat tip 2 la pacienții cu sindrom de citoliză – date proprii	163
6	IMPACTUL TULBURĂRILOR DE SOMN ASUPRA DEZVOLTĂRII BFGNA	179
6.1	Asocierea dintre tulburările somnului și boala ficatului gras non-alcoolic.....	180
6.2	Apnee obstructivă de somn și boala ficatului gras non-alcoolic.....	181
7	SINDROMUL OVARULUI POLICHISTIC ȘI BFGNA.....	189
7.1	Sindromul ovarului polichistic	189
7.2	Rezistența la insulină în SHNA și SOPC	190
7.3	Mecanisme care leagă BFGNA și SOPC	191
7.4	Legături genetice presupuse	193

8	IMPACTUL BOLII FICATULUI GRAS NON-ACOLIC ÎN TRANSPLANTUL HEPATIC ..	199
8.1	Impactul BFGNA – etapa pretransplant	200
8.1.1	BFGNA, o cauză comună a cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular	200
8.1.2	BFGNA, ca indicație pentru transplant hepatic	201
8.1.3	BFGNA, în lista de așteptare pentru transplant hepatic	202
8.1.3.1	Impactul greutateii și compoziției corpului	202
8.1.3.2	Boala renală cronică	203
8.1.3.3	Patologia cardiovasculară	204
8.1.3.4	Impactul BFGNA pentru fondul de organe ale donatorilor potențiali	205
8.2	Impactul BFGNA – etapa post-transplant	211
8.2.1	Rezultatele transplantului pe termen scurt și pe termen lung, rata de supraviețuire	211
8.2.2	Recurența BFGNA și SHNA post-transplant	215
8.2.3	Sindromul metabolic post-transplant	216
8.2.4	Steatoza hepatică non-alcoolică dezvoltată <i>de novo</i> după transplant hepatic	217
8.2.5	Rezistență la insulină în perioada post-transplant	219
8.3	Donatorii vii și BFGNA – date proprii	220
8.3.1	Evaluarea și selecția donatorilor	221
8.3.2	Abordarea operativă	224
8.3.3	Clasificarea complicațiilor	225
8.3.4	Caracteristica generală a donatorilor	225
8.3.5	Caracteristica donatorilor în dependență de experiența echipei de transplant – pre-ianuarie 2010 și post-ianuarie 2010	229
8.3.6	Detalii intraoperatorii și postoperatorii	230
8.3.7	Complicații postoperatorii	231
8.3.8	Rezultate postoperatorii imediate	231
9.	INTERVENȚII NUTRIȚIONALE, EXERCIIII FIZICE ȘI TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN BFGNA	249
9.1	Tratamentul nonfarmacologic	249
9.1.1	Modificarea patternului nutrițional. Rolul macro și micronutrienților în BFGNA	249

9.1.1.1	Rolul restricției calorice	249
9.1.1.2	Rolul compoziției nutriționale	250
9.1.1.3	Rolul micronutrienților	253
9.1.2	Activitatea fizică și BFGNA.....	253
9.1.2.1	Comportament sedentar	253
9.1.2.2	Activitatea fizică.....	254
9.1.2.3	Scăderea ponderală ca prima țintă al tratamentului BFGNA	258
9.1.2.4	Dieta, sedentarism, activitatea fizică și exerciții.....	260
9.1.2.5	Aspecte comportamentale a modificării stilului de viață	260
9.2	Tratamentul farmacologic a BFGNA	249
9.2.1	Cine are nevoie de tratament farmacologic?	262
9.2.2	Cum tratăm?.....	263
9.2.2.1	Antioxidanți.....	263
9.2.2.2	Agoniștii receptorilor activatori a proliferării peroxisomelor	266
9.2.2.3	Medicația cu efect antidiabetic	267
9.2.2.4	Agenți hipolipimianți.....	269
9.2.2.5	Inhibitorii sistemului renin-angiotenzin-aldosteron.....	270
9.2.2.6	Liganți al receptorilor X farnesoide.....	270
9.2.2.7	Agenți antiinflamatorii și antiapoptotici	271
9.2.2.8	Agenți cu acțiune asupra microbiotei intestinale.....	273
9.2.2.9	Agenți antifibrotici	274
9.2.2.10	Medicația cu efect de promovare a scăderii ponderale.....	274
9.2.2.11	Flebotomia	275
9.2.2.12	Tratament chirurgical	275
9.2.3	Momente importante în tratamentul SHNA/BFGNA	276
9.2.4	Cine tratează ?	278
CUVÂND DE INCHIERE	296	