

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

*Influența steatozei și factorilor
conjugati asupra răspunsului la
tratamentul antiviral în hepatitele cronice
B și C*

Conducător de doctorat,
Prof. Univ. Dr. Doina Cârstea

Student- doctorand,
ALICE ELENA GĂMAN

CRAIOVA
2013

CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
I.STADIUL CUNOAȘTERII ACTUALE	2
CAPITOLUL 1	2
HEPATITELE VIRALE.....	2
CAPITOLUL 2	3
PRINCIPII ȘI MIJLOACE DE TRATAMENT ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE.....	3
CAPITOLUL 3	3
SINDROMUL METABOLIC	3
CAPITOLUL 4	4
STEATOZA HEPATICĂ NON-ALCOOLICĂ.....	4
II. CONTRIBUTII PROPII.....	4
OBJECTIVELE LUCRĂRII. CAZUISTICĂ SI METODOLOGIE	4
REZULTATE ȘI DISCUȚII	9
CONCLUZII.....	13
Bibliografie selectivă.....	16

Cuvinte cheie

Steatoza hepatică non-alcoolică (NASH), Hepatită cronică virală C, Hepatită cronică virală B, biopsie hepatică, α –IFN (interferon), ribavirină, răspuns viral susținut (SVR).

INTRODUCERE

Hepatitele virale reprezintă una din marile probleme ale patologiei infecțioase datorită incidenței ridicate a infecțiilor acute, riscului cronicizării, severității infecțiilor cronice și costurile acestor afecțiuni. Hepatita este o inflamație a ficatului acută sau cronică, ce poate fi cauzată de alcool, droguri, boli autoimune, boli metabolice și virusuri.

Evoluția afecțiunilor hepatice, spre cronicizare se realizează prin agravarea și persistența leziunilor inițiale declanșate de anumiți factori etiologici. În evoluția bolilor hepatice, importantă este urmărirea periodică și compararea parametrilor definitorii clinici și paraclinici în vederea unui diagnostic de certitudine.

Prezența markerilor imunologici sau virali în serul bolnavilor este importantă pentru aprecierea etiologiei, gradului de activitate și conduitei terapeutice.

Virusul hepatitic B (VHB) nu este un virus citopatic și severitatea bolilor asociate infecției cu VHB este considerată a fi legată de intensitatea răspunsului imunologic al gazdei la virus. Astfel răspunsul imun celular pare să fie brațul principal implicat în patogenizarea bolii .

Prezența virusului hepatitic C (VHC), pe lângă impactul sever asupra stilului de viață și o simptomatologia trenantă, predispune către un risc de evoluție a procesului patogen și apariția complicațiilor. Printre acestea, se numără ciroza hepatică virală C și carcinomul hepatocelular, cu un prognostic rezervat și o rată crescută de mortalitate. La ora actuală se acceptă că aproximativ 3% din populația globală este afectată de VHC ,cu infecție cronicizată în cazul a 170 milioane de oameni.

Obiectivele tratamentului hepatitelor cronice virale sunt reprezentate de reducerea mortalității prin stoparea evoluției hepatitelor cronice către stadiul de complicații și implicit, către carcinomul hepatocelular, eliminarea sau suprimarea persistentă a factorului viral, aspecte dovedite prin negativarea markerilor virali circulanți, normalizarea parametrilor biochimici, reducerea procesului inflamator hepatic și prevenirea complicațiilor precum și îmbunătățirea calității vieții. În prezent, interferonii și analogii nucleozidici sunt recunoscuți și utilizați ca agenți antivirali eficienți în terapia hepatitelor cronice virale.

Răspunsul favorabil la terapia antivirală este influențat de anumiți factori predictivi cum ar fi steatoza, insulinorezistența, fibroza hepatică și anumiți parametrii biochimici, în special alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST).

Severitatea steatozei hepatice joacă un rol important în dezvoltarea fibrozei și progresia leziunilor hepatice. Steatohepatita este azi privită ca o cauză importantă a cirozelor de etiologie necunoscută sau ca stadiul final al unor afecțiuni hepatice.

În patogeneneza NASH (steatoza hepatică non-alcoolică) sunt implicate insulinorezistența, excesul de acizi grași în hepatocite, peroxidarea lipidelor și stresul oxidativ. Progresia leziunii spre ciroză este variabilă, dar de obicei înceată.

NASH este frecvent asociată cu obezitatea centrală și viscerală, insulinorezistența, hiperglicemia și hipertrigliceridemia. Dificultățile întâlnite în diagnosticarea și tratamentul acestei afecțiuni sunt legate de cunoașterea insuficientă a mecanismului patogenetic astfel încât identificarea factorilor responsabili de transformarea steatozei hepatice în steatohepatită și ciroză hepatică reprezintă ținta finală a multor studii.

Scopurile principale ale acestui studiu le reprezintă evaluarea ratelor de răspuns biologic, răspuns viral susținut și identificarea factorilor predictivi ai unui răspuns favorabil la terapia antivirală la pacienții cu hepatită cronică virală B și C.

I. STADIUL CUNOAȘTERII ACTUALE

CAPITOLUL 1

HEPATITELE VIRALE

În primul capitol sunt prezentate caracterele generale, epidemiologia și etiopatogenia hepatitelor virale pornind de la viziunea clasică și până la cele mai noi date din literatura de specialitate. De asemenea este descris amănunțit diagnosticul hepatitelor virale B și C, subliniind testele biochimice, testele serologice și biopsia hepatică.

CAPITOLUL 2

PRINCIPII ȘI MIJLOACE DE TRATAMENT ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

În cel de al doilea capitol am realizat o trecere în revistă a tuturor mijloacele terapeutice cunoscute până în prezent în terapia hepatitelor cronice virale.

Principalele obiective ale terapiei hepatitelor cronice virale sunt reprezentate de eliminarea sau suprimarea virusurilor hepatitice, combaterea modificărilor inflamatorii și imunologice, regresia și stoparea leziunilor hepatice, stimularea regenerării hepatice și combaterea manifestărilor clinice de însoțire.

CAPITOLUL 3

SINDROMUL METABOLIC

Sindromul metabolic reprezintă o asociere a factorilor de risc de origine metabolică, care se însoțește de creșterea riscului de apariție a diabetului zaharat tip 2 cât și a afecțiunilor cardiovasculare. În conformitate cu rezultatele studiilor epidemiologice, creșterea numărului subiecților obezi a condus la creșterea prevalenței sindromului metabolic.

În acest capitol sunt expuse concepte și precizări asupra asocierii factorilor de risc, etiopatogenia, componentele și strategia diagnostică a sindromului metabolic. Am prezentat o asociere între sindromul metabolic și obezitatea, principalii mediatori ai legăturii dintre cele două entități fiind adipokinele, produși de sinteză ai țesutului adipos atât cu efecte directe cât și indirecte în reglarea apetitului, a metabolismelor glucidic, lipidic și proteic cât și a procesului inflamator.

CAPITOLUL 4

STEATOZA HEPATICĂ NON-ALCOOLICĂ

Hepatosteatoza non-alcoolică este considerată la ora actuală ca manifestare hepatică a sindromului metabolic caracterizându-se printr-o depunere importantă de lipide la nivelul hepatocitelor și apărută la pacienții care nu consumă cantități semnificative de alcool. Steatoza hepatică non-alcoolică este la ora actuală cea mai frecventă afecțiune hepatică cronică. Studiile epidemiologice confirmă variații foarte mari în ceea ce privește incidența și prevalența raportată, NASH fiind diagnosticată la circa 11-15% din pacienții care au efectuat biopsie hepatică. La pacienții obezi prevalența este de 19% și numai 2,7% la persoanele slabe. În acest capitol sunt prezentate de asemenea etiologia și patogeneza NASH, asocierea dintre scăderea sensibilității la insulină și sindromul metabolic și nu în ultimul rând diagnosticul de NASH.

II. CONTRIBUTII PROPII

OBIECTIVELE LUCRĂRII. CAZUISTICĂ SI METODOLOGIE

Obiectivele studiului au fost următoarele:

1. Obiectivele principale

- evaluarea ratelor de răspuns biologic și răspuns viral susținut la pacienți cu hepatită cronică cu VHC tratați cu α -IFN, cu PEG-IFN α -2a sau α -2b și cu Ribavirina
- evaluarea ratelor de răspuns biologic și răspuns viral susținut la pacienți cu hepatită cronică cu VHB tratați cu Peg-IFN α -2a/b
- identificarea factorilor predictivi ai unui răspuns favorabil la terapia antivirală la pacienți cu hepatită cronică cu VHC

- identificarea factorilor predictivi ai unui răspuns favorabil la terapia antivirală la pacienți cu hepatită cronică cu VHB

2. Obiective secundare

- dezvoltarea unor metode non-invazive pentru evaluarea și cuantificarea inflamației și fibrozei hepatice,

- studiul factorilor implicați în progresia steatozei către steatohepatită și ciroză hepatică.

- identificarea modificărilor metabolice și a insulinorezistenței

Studiul este realizat în cadrul Clinicii de Medicină Internă a Spitalului Clinic Municipal Filantropia, în perioada 2010-2013. Au fost selectați pentru a participa la studiu 376 de pacienți care au îndeplinit toate criteriile de includere și excludere. Pacienții incluși în studiul nostru au fost împărțiți în 2 loturi:

Lotul 1 – format din 210 pacienți cu hepatită cronică cu VHC tratați cu :

Interferon pegylat α 2a 180 μ g/săptămână plus ribavirină: 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg; 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg sau Interferon pegylat α 2b 1,5 μ g/kg/săptămână plus ribavirină: 1000 mg/zi la greutate corporală < 75 kg; 1200 mg/zi la greutate corporală > 75 kg

Lotul 2 – format din 166 pacienți cu hepatită cronică cu VHB tratați cu:

Interferon pegylat α -2a; doza recomandată: 180 mcg / săpt; durata terapiei: 48 de săptămâni

Au existat câteva criterii de includere și excludere ale subiecților incluși în acest studiu:

HEPATITĂ CRONICĂ CU VHC – PACIENȚI NAIVI

Criterii de includere în tratament:

- Biochimic: ALT normale sau crescute;
- Virusologic: ARN-VHC detectabil.
- Histologic: Puncție biopsie hepatică (PHB), Fibromax cu: A \geq 1, F \geq 1 și / sau S \geq 1, Fibroscan >1
- Vârsta \leq 65 ani; >65 ani se va evalua riscul terapeutic în funcție de comorbidități

Criteria de excludere din tratament:

Se exclud de la terapia cu interferon pacienții cu: boli neurologice, boli psihice (demență, etc.), diabet zaharat decompensat, boli autoimune, boala ischemică coronariană sau insuficiența cardiacă severă necontrolată, afecțiuni respiratorii severe necontrolate, Hb < 11g/dl, număr de leucocite < 5.000 /mm³, număr de PMN < 1.500 /mm³.

HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB – PACIENȚI NAIVI***HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB CU AgHBe POZITIV*****Criteria de includere :**

- biochimic: ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic: AgHBs pozitiv; AgHBe pozitiv și antiHBe negativ; IgG antiHVD negativ; ADN- VHB ≥ 20.000 UI/ ml.
- evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii prin PBH sau Fibromax; pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii; la pacienții cu ALT $< 2 \times N$ și vârsta > 40 ani, se efectuează puncție biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;

Criteria de excludere :

- coinfecție cu HIV, VHC sau VHD;
- tratament antiviral anterior pentru orice perioadă de timp;
- alte boli hepatice cronice (alcoolism cronic, boala Wilson, NASH, NAFLD); ciroză hepatică; antecedente de ascită, hemoragie variceală, encefalopatie hepatică, sau alte condiții sugerând boala hepatică decompensată; glicemie à jeun > 120 mg/dl; neoplazie diagnosticată sau tratată în ultimii 5 ani; pacienți aflați în tratament cu corticoizi sau cu imunosupresoare în ultimele 30 zile sau dacă se așteaptă să se administreze asemenea medicații pe parcursul studiului; alergii cunoscute la medicațiile antivirale utilizate.

HEPATITA CRONICĂ CU VHB CU AgHBe NEGATIV

Criterii de includere :

- biochimic: ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic: AgHBs pozitiv; AgHBe negativ și antiHBe pozitiv; IgG antiHVD negativ; ADN- VHB ≥ 2.000 UI/ ml.
- evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii prin PBH sau Fibromax

Pacienții cu criteriile de mai sus nu necesită evaluarea fibrozei și a activității necroinflamatorii. La pacienții cu ALT $< 2 \times N$ și vârsta > 40 ani, se efectuează puncție pentru biopsie hepatică sau Fibromax și se tratează dacă este boală semnificativă;

PARAMETRI ANALIZAȚI

1) **Date demografice:** vârstă, sex;

2) **Date antropometrice:** greutatea, înălțimea, indicele de masă corporală – IMC, calculat după formula - $IMC = G/I^2$, în care G (greutatea) a fost exprimată în kilograme și I (înălțimea) în metri. Clasificarea subiecților în funcție de IMC a fost următoarea: normoponderali – $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, supraponderali – $IMC = 25-29,9 \text{ kg/m}^2$, obezi – $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

3) Teste de laborator

- Teste biochimice: S-au utilizat proceduri standard pentru a asigura reproductibilitatea următorilor parametri: alanin-aminotransferazei (ALT) și aspartat-aminotransferazei (AST) prin metoda spectrofotometrică, glicemiei à jeun prin metoda spectrofotometrică, insulinei à jeun prin metoda hexokinază, colesterolului total (TC) și a trigliceridelor (TG) prin metoda spectrofotometrică. S-a determinat sideremia (Fe/kgc ,à jeun dimineata), prin metoda spectrofotometrică și de asemenea feritina serică prin metoda imunochimica cu detecție prin electrochemiluminiscenta (ECLIA) . Încărcarea hepatică cu fier joacă rol în patogeniza NASH, fiind demonstrată asocierea între sindromul metabolic și supraîncărcarea cu fier în producerea bolilor hepatice. S-au stabilit pe ser proaspăt folosind un autoanalyzer Hitachi 917 automatizat.

- Evaluarea sensibilității la insulină: Am determinat sensibilitatea la insulină folosind HOMA-IR (homeostasis model of insulin resistance) după următoarea formulă: glicemia „à jeun” (mg/dl) x insulinemia „à jeun” (μ U/ml)/ 405. Folosind această formulă, subiecții cu valori scăzute ale HOMA-IR prezintă un grad mai mare de insulinosensibilitate.
- Testele diagnostice pentru depistarea infecției cu VHC:
 - I – teste serologice pentru depistarea anticorpilor anti-HVC prin metoda imunoenzimatică ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).
 - II – teste moleculare pentru detectarea particulelor virale. Testarea pentru ARN-VHC (prin PCR) confirmă diagnosticul și cuantifică numărul de copii virale în sânge (viremie).
- Testele diagnostice pentru depistarea infecției cu VHB:
 - I – teste serologice pentru determinarea markerilor serologici HVB (AgHBs, Ac anti HBs, Ac anti HBc, Ag Hbe, Ac anti Hbe) prin metoda imunoenzimatică ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).
 - II – teste moleculare pentru detectarea particulelor virale. Testarea pentru ADN-VHB (prin PCR) confirmă diagnosticul și cuantifică numărul de copii virale în sânge (viremie)
- *Evaluare histologică* : examen histopatologic hepatic (efectuat pe fragment hepatic obținut prin puncție biopsie hepatică transparieto-hepatică) cu evaluarea separată a leziunilor necroinflamatorii și a fibrozei utilizând scorul Knodell.

Analiza statistică :

Pentru stocarea informațiilor înscrise pe fișa de studiu într-o bază de date și pentru efectuarea calculelor statistice s-a utilizat programul de statistică medicală MedCalc® versiunea 12.5.0.0 (MedCalc® Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgia), Windows XP/Vista/7/8.. Rezultatele testelor statistice vor fi reprezentate prin probabilitatea ipotezei „nul” (p), valoarea acestuia sub 0,05 dovedește o diferență statistic semnificativă între loturile studiate.

Analiza statistică s-a desfășurat conform protocolului unui trial clinic randomizat, pe 2 loturi de pacienți comparabile cu vârstă, sex, etiologie a bolii, parametri paraclinici, parametri histologici.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Am realizat un studiu descriptiv al lotului 1 – pacienți cu hepatită cronică cu VHC, lot care a inclus 210 pacienți din care 101 femei cu vârsta medie de 42,7 ani, greutate medie 68,5 kg și o înălțime medie de 1.69 m; 109 bărbați cu vârsta medie de 43,4 ani, greutate medie 70,2 kg și o înălțime medie de 1.70 m. Am studiat indicele de masă corporală care a variat la femei între 22,63 și 24,97 cu o medie de 23,80, un minim de 14,69 și un maxim de 43,38 iar la bărbați între 23,26 și 25,27 cu o medie de 24,27, un minim de 15,02 și un maxim de 43,38. Analizând glicemia à jeun am observat o medie de 99,82 mg/dl la pacienții de sex feminin și de 96,57 mg/dl la cei de sex masculin. Alanin-aminotransferaza (ALT) a avut valori medii de 116,7 U/L la femei și de 124,5 U/L la bărbați.

Viremia, importantă în răspunsul la tratament am analizat-o în lotul nostru de pacienți găsiind la femei o încărcătura virală medie de 3578702 UI/L iar la bărbați 4020733 UI/L.

Tabel 1. Caracterizarea sinoptică a lotului 1

	Femei				Bărbați			
	N	Medie (95%CI)	Min.	Max.	N	Medie (95%CI)	Min.	Max.
Vârsta (ani)	101	42.7 (40.4 - 45.0)	19	64	109	43.4 (41.2 - 45.6)	19	64
Greutate (kg)	101	68.05 (64.79 - 71.32)	43	121	109	70.21 (67.56 - 72.85)	41	124
Înălțime (cm)	101	1.69 (1.67 - 1.71)	1.55	1.91	109	1.70 (1.68 - 1.72)	1.55	1.94
IMC (kg/m ²)	101	23.80 (22.63 - 24.97)	14.69	43.38	109	24.27 (23.26 - 25.27)	15.02	43.38
Glicemie (mg/dl)	101	99.82 (96.82 - 102.82)	66.00	125.00	109	96.57 (93.47 - 99.68)	55.00	119.00
ARN-VHC (UI/ml)	101	3578702 (296794 - 4189464)	130000	15600000	109	4020733 (3402978 - 4638489)	99000	13600000
ALT(U/L)	101	116,7 (104,4 - 129,0)	31	231	109	124,5 (113,7- 135,3)	32	231

Am realizat de asemenea un studiu al amplitudinii influenței parametrilor clinico-biochimici și histologici, parametrii ce au fost incluși într-o analiză de tip AUC (area under

curve) în vederea estimării gradului lor de influență asupra obținerii SVR. Rezultatele sunt redate în tabelul de mai jos

Tabel 2. Interpretarea lotului prin analiza de tip AUC

	AUC	Eroare std.	95% CI	Valoare predictivă
<i>HOMA_IR</i>	0,863	0,0353	0,794 - 0,932	DA
<i>Valoarea inițială a ARN-VHC</i>	0,822	0,0342	0,755 - 0,889	DA
<i>Insulinemia serică</i>	0,803	0,0434	0,718 - 0,888	DA
<i>Glicemia à jeun</i>	0,772	0,0409	0,691 - 0,852	DA
<i>d_VL_</i>	0,686	0,0461	0,595 - 0,776	DA
<i>IMC</i>	0,573	0,0538	0,467 - 0,678	NU
<i>AST</i>	0,564	0,0545	0,457 - 0,671	NU
<i>Feritina serică</i>	0,526	0,0536	0,421 - 0,631	NU
<i>Trigliceride serice</i>	0,518	0,0564	0,407 - 0,628	NU
<i>Greutate</i>	0,518	0,0564	0,407 - 0,628	NU
<i>Vârsta</i>	0,517	0,0541	0,411 - 0,623	NU
<i>Colesterol seric</i>	0,511	0,0560	0,402 - 0,621	NU
<i>ALT</i>	0,508	0,0551	0,400 - 0,616	NU

Tabel 3. Interpretarea parametrilor histologici prin analiza AUC

	AUC	Eroare std.	95% CI	Valoare predictivă
<i>Scor de încărcare cu fier</i>	0,873	0,0307	0,813 to 0,934	DA
<i>Scor ISHAK de fibroză</i>	0,849	0,0413	0,768 to 0,930	DA
<i>Scor de steatoză</i>	0,682	0,0532	0,577 to 0,786	DA
<i>Scor necroinflamator (HAI)</i>	0,549	0,0525	0,446 to 0,651	NU

Din analiza rezultatelor obținute, reiese că numai valorile indicelui HOMA, cele ale insulinemiei serice, alături de valoarea inițială a ARN-VHC, valoarea parametrului dVL (scăderea procentuală relativă a viremiei în primele 12 săptămâni de tratament) valorile medii ale glicemiei la începutul tratamentului, precum și valorile scorurilor histologice ale fibrozei (Ishak), steatozei și încărcării hepatice cu fier pot avea valoare predictivă asupra obținerii răspunsului viral precoce în hepatitele cronice HVC.

Un studiu descriptiv am realizat și în cazul lotului 2 – pacienți cu hepatită cronică cu VHB care a inclus 166 pacienți dintre care 72 femei cu vârsta medie de 44,3 ani, greutate medie 66,9 kg; 94 bărbați cu vârsta medie de 45,3 ani, greutate medie 70,7 kg. Am studiat indicele de masă corporală care a variat la femei între 22,5 și 25,1 cu o medie de 23, iar la

bărbați între 23,3 și 25,6 cu o medie de 24,5. Dintre parametrii biochimici analizați, face parte și glicemia, urmărindu-se valoarea ei à jeun. S-au urmărit valorile glicemiei à jeun și s-a găsit o medie de 99,82 mg/dl la femei, 98,0 mg/dl la bărbați. S-a dozat alaninaminotransferaza (ALT) obținându-se valori medii la femei de 154 U/L și la bărbați de 143,1 U/L și aspartataminotransferaza (AST) cu valori medii la femei de 135 U/L și la bărbați de 119 U/L. Viremia, importantă în răspunsul la tratament am analizat-o în lotul nostru de pacienți găsind la femei o încărcătura virală medie de 3425458 UI/L iar la bărbați 3681361 UI/L

Tabel 64. Caracterizarea sinoptică a lotului 2

	Femei			Bărbați		
	N	Media	95% CI	N	Media	95% CI
<i>Vârsta(ani)</i>	72	44,361	41,369 - 47,354	94	45,372	42,919 - 47,825
<i>glicemie à jeun (mg/dl)</i>	72	101,653	98,108 - 105,197	94	98,074	94,427 - 101,722
<i>Insulinemie serică (μU/mL)</i>	72	13,231	12,071 - 14,390	94	11,867	11,008 - 12,726
<i>Greutate (kg)</i>	72	66,972	63,603 - 70,341	94	70,798	67,855 - 73,741
<i>IMC (kg/m²)</i>	72	23	22,502 - 25,161	94	24,515	23,396 - 25,635
<i>ALT T0 (U/L)</i>	72	154	136,654 - 172,512	94	143,138	129,039 - 157,238
<i>AST T0 (U/L)</i>	72	135	118,986 - 152,847	94	119,085	105,924 - 132,246
<i>ADN-VHB T0 (UI/ml)</i>	72	3425458	2692369 - 4158547	94	3681361	2984874 - 4377848

La fel ca și în cazul pacienților cu hepatită cronică virală C, în cazul pacienților cu hepatită cronică virală B, parametrii studiați au fost incluși într-o analiză de tip AUC (area under curve) în vederea estimării gradului lor de influență asupra obținerii răspunsului viral la 6 luni. Rezultatele sunt redată în tabelul de mai jos.

Tabel 3. Interpretarea lotului prin analiza de tip AUC

	AUC	Eroare std.	95% CI	Valoare predictivă
<i>HOMA_IR</i>	0,724	0,0428	0,640 to 0,808	DA
<i>Valoarea inițială a ADN-VHB</i>	0,721	0,0397	0,643 to 0,799	DA
<i>Insulinemia serică</i>	0,694	0,0426	0,610 to 0,777	DA
<i>glicemie à jeun</i>	0,638	0,0440	0,552 to 0,725	DA
<i>Greutate</i>	0,603	0,0484	0,508 to 0,697	NU
<i>Colesterol seric</i>	0,597	0,0474	0,504 to 0,690	NU
<i>IMC</i>	0,574	0,0488	0,478 to 0,670	NU
<i>Feritina serică</i>	0,557	0,0480	0,463 to 0,651	NU
<i>Vârsta</i>	0,528	0,0480	0,434 to 0,622	NU
<i>AST</i>	0,521	0,0498	0,423 to 0,619	NU
<i>Trigliceride serice</i>	0,514	0,0499	0,416 to 0,611	NU
<i>ALT</i>	0,504	0,0498	0,406 to 0,601	NU

Tabel 4. Interpretarea parametrilor histologici prin analiza AUC

	AUC	Eroare std.	95% CI	Valoare predictivă
<i>Scor ISHAK de fibroză</i>	0,754	0,0389	0,677 to 0,830	DA
<i>Scor de încărcare cu fier</i>	0,663	0,0473	0,571 to 0,756	DA
<i>Scor necroinflamator (HAI)</i>	0,549	0,0492	0,453 to 0,646	NU
<i>Scor de steatoză</i>	0,523	0,0464	0,432 to 0,614	NU

Din analiza globală a rezultatelor de mai sus, reiese că numai valoarea indicelui HOMA, cea a insulinemiei serice, alături de valoarea inițială a ADN-VHB, valorile ALT, valorile medii ale glicemiei la începutul tratamentului, precum și valorile scorurilor histologice ale fibrozei (Ishak) și încărcării hepatice cu fier pot avea valoare predictivă asupra obținerii răspunsului viral precoce în hepatitele cronice HVB.

Studiul nostru demonstrează că factorii implicați în eșecul terapeutic al hepatitei cronice virale C sunt legați de vârsta înaintată, încărcătura virală crescută și insulinorezistența (pre)existentă la începutul tratamentului (glicemie și insulină à jeun crescute, index HOMA crescut) și de asemenea de anumite caracteristici histologice ale ficatului (scor de fibroză, steatoză, încărcare cu fier și mai mult sau mai puțin activitatea necroinflamatorie). Într-adevăr, deși acești factori au fost observați cel puțin parțial și de către alți autori, unele controverse există asupra unor aspecte punctuale. Am observat că toți parametrii care definesc rezistența la insulină (glicemie à jeun, insulinemie crescută și index HOMA crescut) sunt predictorii negativi pentru atingerea atât EVR cât și SVR.

Evaluarea potențialilor parametri ce pot avea o valoare predictivă pentru evoluția hepatitei cronice virale B, a arătat că există o serie de factori care pot interfera cu răspunsul viral. Încărcătura virală, scorul de fibroză, supraîncărcarea cu fier, precum și indicele de rezistență la insulină par a avea un grad semnificativ de predictibilitate în ceea ce privește răspunsul viral la tratament în hepatita cronică B. Într-adevăr, pacienții cu scor de fibroză mare, încărcătură virală mare și grad ridicat al rezistenței la insulină au șanse mai mici de a dobândi un răspuns viral în hepatita cronică B, sub tratament cu Peg IFN, indiferent de vârstă, IMC, enzime de citoliză hepatică, colesterol și trigliceride.

CONCLUZII

Studiul de față a cuprins 376 de pacienți diagnosticați cu hepatită cronică virală B și C, împărțiți în 2 loturi, pe care am analizat influența steatozei și factorilor conjugați asupra răspunsului la tratamentul antiviral.

S-a realizat o statistică descriptivă a loturilor studiate pentru o mai bună înțelegere a profilului clinic al pacienților și în vederea inițierii unei terapii optime.

Factorii implicați în eșecul terapeutic au fost: vârsta înaintată, încărcătura virală crescută, insulinoresistentă și caracteristicile histologice ale ficatului cum ar fi steatoza, scorul de fibroză, scorul de încărcare cu fier și mai mult sau mai puțin necroinflamația.

1. *Vârsta înaintată a pacienților cu hepatită cronică C a avut o corelație negativă cu răspunsul antiviral. În jurul vârstei de 50 de ani deja rata EVR scade până la 50%. Media de vârstă a pacienților din lotul de studiu cu hepatită cronică cu VHC (HC-VHC) a fost de 43,1 ani iar din lotul cu hepatită cronică cu VHB (HC-VHB), 44,9 ani.*

2. *Încărcătura virală inițială cu valori mari este un predictor puternic negativ pentru succesul terapeutic. Nivelul pre-tratament mai scăzut al ARN-VHC a fost un parametru care s-a corelat semnificativ statistic cu răspunsul viral la pacienții cu HC-VHC tratați cu α -IFN și ribavirină.*

3. *Nu s-a observat o influență legată de nivelul de citoliză sau de nivelul de feritină serică, neavând valori predictive asupra obținerii EVR.*
4. *Am observat în studiul nostru că toți parametrii care definesc rezistența la insulină (glicemia à jeun, insulinemie à jeun și index HOMA crescut) sunt predictorii negativi pentru atingerea atât a EVR cât și a SVR.*
5. *La pacienții cu HC-VHC și nivel pre-tratament scăzut al ARN-VHC, absența steatozei hepatice și IMC în limite normale s-au corelat semnificativ statistic cu obținerea unui răspuns viral susținut.*
6. *Studiul nostru arată că un nivel crescut al steatozei hepatice afectează atât EVR cât și SVR în HC-VHC genotip 1 tratată standard cu PegIFN și ribavirină timp de 48 de săptămâni și că un scor al steatozei ≤ 3 prezice EVR cu o sensibilitate de 91.03% și o specificitate de 21.54%.*
7. *Analizând rezultatele studiului nostru reiese că valorile indicelui HOMA-IR, cele ale insulinemiei serice, alături de valoarea inițială a ARN-VHC, valorile medii ale glicemiei la începutul tratamentului, precum și valorile scorurilor histologice ale fibrozei (Ishak), steatozei și încărcării hepatice cu fier pot avea valoare predictivă asupra obținerii răspunsului viral precoce în hepatitele cronice virale C.*
8. *Am demonstrat că un scor al fierului mai mic de 27 poate prezice un efect terapeutic favorabil cu o sensibilitate de 97.93% și o specificitate de 21.54%. Astfel, în opinia noastră, scorul de încărcare cu fier la nivel hepatic este un predictor important atât EVR cât și SVR.*
9. *Indicele HOMA, cel al insulinemiei serice, alături de valoarea inițială a ADN-VHB, valorile medii ale glicemiei la începutul tratamentului, precum și valorile scorurilor histologice ale fibrozei (Ishak) și încărcării hepatice cu fier pot avea valoare predictivă asupra obținerii răspunsului viral precoce în hepatitele cronice virale B.*
10. *Factorii predictivi ai răspunsului favorabil la pacienții cu HC-VHB tratați cu α -IFN sunt reprezentați de vârsta mai tânără, nivelul seric al ALT și nivelul ADN-VHB.*
11. *Pacienții cu scor de fibroză mare, încărcătură virală mare și grad ridicat al rezistenței la insulină au șanse mai mici de a dobândi un răspuns viral în hepatita cronică B, sub tratament cu Peg-IFN, indiferent de vârstă, IMC, enzime de citoliză hepatică, colesterol și trigliceride.*

12. *Există o serie de factori care pot interfera cu răspunsul viral. Încărcătura virală, scorul de fibroză, supraîncărcarea cu fier, precum și indicele de rezistență la insulină par a avea un grad semnificativ de predictibilitate în ceea ce privește răspunsul viral la tratament în hepatită cronică virală B. Astfel, pacienții cu scor de fibroză mare, încărcătură virală mare și grad ridicat al rezistenței la insulină au șanse mai mici de a dobândi un răspuns viral în hepatita cronică B, sub tratament cu Peg-IFN, indiferent de vârstă, IMC, enzime de citoliză hepatică, colesterol și trigliceride.*

13. *Unii autori au sugerat un efect "protector" al steatozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică B, pe baza datelor clinice și experimentale dar și studii care neagă orice interferență între steatoză și răspunsul viral, considerând că steatoza hepatică este doar o constatare relativ comună în hepatita cronică B și că factorii gazdă metabolici, mai degrabă decât factorii virali, sunt responsabili pentru prezența steatozei hepatice la acești pacienți.*

În opinia noastră, se pare că steatoza hepatică nu are nici un rol în estimarea răspunsului viral în cazul hepatitei cronice B și că este doar un factor care coexistă mai mult sau mai puțin, cu modificări histologice ale ficatului, oarecum ca un "spectator nevinovat".

Bibliografie selectivă

1. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, et al: Hepatitis B virus infection: Epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28:112-25.)
2. Rehermann B: Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2003; 23:21-38.
3. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006; 144:705-14).
4. Maylin S M-PM, Moucari R, Boyer N, et al: Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135:821-9
5. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F et al. Nonalcoholic Fatty liver, Steatohepatitis and the Metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37: 917-923.)
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr. et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005, 112(17):2735-2752.
7. Grundy SM: Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004, 89(6):2595-2600.
8. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA: The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling în energy metabolism regulation. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2001, 280(6):E827-847.
9. Leuschner U, James OFW, Dancygier H: Steatohepatitis : NASH and ASH. Dordrecht London: Kluwer Academic; 2001.
10. Wanless IR, Lentz JS: Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990, 12(5):1106-1110.
11. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, Arcaro G: Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events în type 2 diabetic patients. *Diabetes care* 2007, 30(8):2119-2121.
12. Bugianesi E, Manzini P, D'antico S, Vanni E et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations and insulin resistance to fibrosis in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179-8
13. Alice Elena Găman, Emanuela Maria Biban, Ramona Teodorescu, Alexandra Floriana Roșu E.F.Georgescu. Chronic HCV infection: Antiviral therapy and metabolic factors. *Current health sciences journal* vol.39,supplement 9 2013 9-15

14. Eugen Florin Georgescu, Reanina Ionescu, Mihaela Niculescu, Laurentiu Mogoanta, Liliana Vancica. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis, *World J Gastroenterol*. 2009 February 28; 15(8): 942–954
15. Alice Elena Găman, Emanuela Maria Biban, , Alexandra Floriana Roșu, Ramona Teodorescu, E.F. Georgescu. A comparison of treatment approaches in hepatitis C. *Current health sciences journal* vol.39, supplement 3 2013 5-11
16. Feldman M, Friedman L.S., Brandt L.J., Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, Saunder Elsevier 2006; 8(2):1681-1713