



A XVII-a Conferință internațională – multidisciplinară
„Profesorul Dorin Pavel – fondatorul hidroenergeticii românești”
SEBEȘ, 2017

STUDII ȘI CERCETĂRI ALE DEZVOLTĂRII STEATOHEPATITEI NONALCOOLICE ÎN BAZA FACTORILOR DE MEDIU ȘI COMPORTAMENTALI CU PRIVIRE LA CONSUMUL ENERGETIC ȘI DE LICHIDE

Lavinia ANDREI, Ioan Aurel CHERECHEȘ, Doru-Laurean BĂLDEAN

STUDIES AND RESEARCHES OF THE NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS ON THE BASIS OF ENVIRONMENTAL AND BEHAVIORAL FACTORS WITH CONCERN IN ENERGETIC AND LIQUIDS CONSUMPTION

The present scientific article shows among other aspects also the state of the art on non-alcoholic-steato-hepatitis (NASH) and its diagnosis procedure, clinical course, evolution prognosis and therapeutic options available today. It may be pointed out that NASH is a benign although serious disease that has little to do with alcohol but which may lead ultimately to cirrhosis. Environmental factors due to pollution influence may have a contribution in this, as well as the behaviour and education. The present paper review some studies concerning the NASH conditions in the western world and in the same time analyses the relation between environmental state and the disease progress. The paper points out an applied effort on the environmental pollution problem impact on health.

Keywords: behaviour, environment, NASH, overweight, pollution
Cuvinte cheie: comportament, mediu, NASH, supraponderal, poluare

1. Introducere

În 1980 a fost introdus pentru prima oară acest termen de către Ludwig et al. Steatohepatita nonalcoolică (NASH) este o boală

insuficient cunoscută în Europa. Ea reprezintă una dintre cele mai frecvente boli hepatice cronice din lume, afectând 25 % din populația generală devenind o problemă majoră de sănătate atât la adulți cât și la copii. NASH este o complicație a steatozei hepatice și se asociază cu boli cardiovasculare, diabet zaharat tip 2 și malignitate. Patogeneza acesteia este încă neclară, cu multe mecanisme propuse ca posibile cauze. Poate fi considerată o boală cognitiv- comportamentală, având cel mai eficient management prin schimbarea stilului de viață, cu accentul pus pe exercițiu fizic și dietă. Majoritatea pacienților au vârste cuprinse între 40-50 de ani, fiind descoperiți cu ocazia unui examen medical pentru o altă simptomatologie. Creșterea procentului de supraponderali în ultimii ani, poate explica faptul că NASH este cea mai frecventă boală hepatică. Valoarea indicelui de masă corporală (IMC = kg/m²) cuprinsă între 25,0 și 29,9 caracterizează persoanele supraponderale 0.

În Europa 1 din 6 adulți este obez, numărul lor crește cu vârsta și scade cu nivelul educației, fără să existe diferențe semnificative între sexe 0.

Diabetul zaharat tip 2 este prezent la 33 % din subiecții obezi, fapt care determină creșterea riscului de a dezvolta NASH 0.

Bellentani et al au evaluat prevalența estimată și evoluția steatozei hepatice (FL), a NASH și a steatohepatitei alcoolice (ASH) în populația Europei de Vest. Prevalența factorilor de risc (obezitate, diabet, medicamente) în populația generală este de 25 %. Dintre aceștia 80 % dezvoltă steatoză hepatică, în timp ce în cazul persoanelor care consumă alcool 30-60 g/zi, cu o prevalență la nivelul populației generale de 10-20 %, doar 45 % vor dezvolta steatoză hepatică. S-a constatat astfel că steatoza hepatică este asociată mai mult cu obezitatea decât cu un consum mai mare de alcool. Diferența între grupuri a fost că 85 % au evoluat cu steatohepatită alcoolică și doar 20 % cu steatohepatită nonalcoolică. Progresul spre ciroză hepatică pare a fi egal în ambele grupuri. Steatohepatita are o evoluție mai rapidă la subiecții care consumă lichide pe bază de alcool 0.

Etiologia steatohepatitei nonalcoolice este multifactorială și încă incomplet elucidată. Factorii de risc, cei mai frecvenți în a dezvolta NASH, sunt obezitatea, hipertrigliceridemia, valoarea colesterolului cu densitate mare (HDL-colesterol) scăzută, diabet zaharat tip 2, insulinorezistența, postul prelungit, scădere rapidă din greutate, hipertensiune arterială, nutriție parenterală totală, unele medicamente, diverticuli în intestinul subțire cu suprapopulare bacteriană, rezecția întinsă a intestinului subțire, bypass jejunoileal, transplant hepatic 0.

Steatoza hepatică este o consecință a depunerii de grăsimi în celula hepatică și activarea metabolismului lipidic. Factorii exogeni sunt reprezentați de creșterea afluxului de lipide, creșterea afluxului de glucoză, fructoză, galactoză și toxinele intestinale. Factorii endogeni sunt creșterea mobilizării lipidelor din țesutul adipos periferic cu absorbția lor în ficat, scăderea metabolismului lipidic în hepatocite cu depozitarea grăsimilor, creșterea sintezei lipidelor în hepatocite, reducerea excreției lipidelor de către hepatocite cu depozitarea lor. Un alt proces implicat în patogeneza NASH este creșterea stresului oxidativ și a radicalilor liberi. În unele cazuri acestea nu au consecințe dar în alte cazuri pot determina proliferare celulară, apoptoza și chiar necroză a celulei. Alt rol important îl are peroxidarea lipidelor și citokinele care sunt responsabile de reacții imune, procesul inflamator și fibrogenază. În acest proces un rol deosebit de important îl au factorii genetici, constatându-se că doar unii consumatori de alcool au ciroză și nu toți obezii dezvoltă NASH. Sunt gene care controlează extinderea stresului oxidativ, care codează imunoreglarea, influențează gradul steatozei și reglarea apoptozei 0.

Diagnosticul NASH este un diagnostic de excludere, de aceea poate fi dificilă stabilirea sa. Simptomele sunt necaracteristice cum ar fi oboseală, senzație de jenă în etajul abdominal superior, meteorism abdominal (balonare). Mulți pacienți, până în stadiul avansat al bolii, sunt fără acuze. La unii subiecți se decelează creșterea transaminazelor la un control de rutină. La palparea abdominală, ficatul poate fi crescut în dimensiuni iar dacă boala progresează se poate decela și creșterea consistenței hepatice. Ecografia hepatică în stadiul inițial al bolii evidențiază ecogenitate crescută iar în stadii avansate aspect de fibroză și ciroză cu ficat cu suprafața neregulată, noduli de regenerare, semne de hipertensiune portală. Diagnosticul nu este stabilit doar prin metode imagistice și paraclinice. Evoluția bolii netratată poate fi staționară timp de 1-9 ani în 53 % din cazuri, în remisiune în 4 %, poate evolua spre fibroză sau ciroză în 10- 43 % sau cu insuficiență hepatică în 2-3 % din cazuri. Au fost raportate câteva cazuri de malignizare (carcinom hepatocelular). 10-12 % dintre subiecți au decedat din cauze hepatice. Scăderea lentă din greutate cu 10 % determină îmbunătățirea parametrilor biochimici. Nu se recomandă o scădere drastică a greutății pentru că se poate asocia cu fibroză portală și inflamație. Cea mai eficientă este dieta cu puține calorii, menținută o perioadă îndelungată 0.

România este pe ultimul loc în Europa în ceea ce privește consumul de fructe și legume, în acest sens un rol important având

nivelul educațional scăzut. Mai mult de jumătate din populația României nu consumă fructe și legume în fiecare zi 0.

Activitatea fizică împreună cu dieta reprezintă cea mai importantă măsură terapeutică. Nu se recomandă administrarea medicamentelor cu efect de suprimare a apetitului deoarece se poate asocia cu complicații pulmonare 0.

Controlul diabetului și dislipidemieii prin terapie corespunzătoare poate să reducă riscul apariției steatohepatitei nonalcoolice 0.

Tratamentul medicamentos al NASH nu este pe deplin cunoscut și necesită mai multe investigații prin studii de specialitate. S-a contat că acidul ursodeoxicolic (15-20 mg/kg) poate determina supresia TNF alfa în colestază, reduce insulinoresistența și stresul oxidativ, poate determina reducerea transaminazelor, gamaglutamiltransferaza (GGT), a markerilor fibrozei. Pentoxifilina (500 mg) inhibă citokinele proinflamatorii, reduce radicalii liberi și are proprietăți antifibrotice 00.

Importantă în reducerea progresului bolii este scăderea stresului oxidativ. Vitamina E (100- 400 mg) este un antioxidant care previne stresul oxidativ prin captarea radicalilor liberi și supresia TNF alfa (factor de necroză tumorală alfa), IL-6 (interleukina 6), IL-8 (interleukina 8), reduce nivelul transaminazelor 0.

Un studiu multicentric a evidențiat că fumatul la pacienții cu NASH este semnificativ mai mult asociat cu fibroza hepatică în comparație cu nefumătorii 0.

Consumul de cafea cu cofeină reduce riscul de fibroză la cei cu NASH, este concluzia la care a ajuns un alt studiu multifactorial 0.

2. Metoda și materialul utilizat în cercetare

Metoda cercetării constă în analiză aplicată în laborator și pe parcursul etapei specifice, după cum urmează:

- decizia privitoare la studiul factorilor de risc (în special a celor de mediu) asupra unor stări patologice;
- sinteza studiilor realizate până la acest moment asupra tematicii abordate în lucrarea de față;
- alegerea ariei de analiză a factorilor de mediu;
- prezentarea echipamentelor de măsurare și determinare a factorilor de mediu în cadrul cercetării dezvoltate;
- studiul datelor aplicative obținute în laborator cu ajutorul unei stații de analiză a gazelor arse;
- analiza datelor privitoare la cercetarea în laborator;

- circumscrierea factorilor cu grad de risc în ce privește mediul și sănătatea;
- evidențierea legăturilor între poluarea mediului și sănătate;
- prezentarea componentelor chimice semnificative;
- inițierea direcțiilor de continuare a cercetării, precum și a măsurătorilor în laborator.

Echipamentul pentru determinarea compoziției chimice a poluanților prin spectroscopie în Infraroșu a Transformatei Fourier (FTIR) permite cuantificarea în timp real a măsurătorilor pe un motor de autovehicul. Aparatura din laboratorul de cercetare avansată a emisiilor poluante ale motoarelor care funcționează cu combustibili fosili realizează măsurători și procesare de date analogice și digitale cu ajutorul unui pachet software avansat, a cărui operare și monitorizare se realizează prin proceduri mai simple și de o complexitate redusă în comparație cu nivelul standurilor pentru determinarea nivelului de poluare utilizate în timpul măsurilor impuse de inspecția tehnică periodică. Fără cunoștințe prealabile în domeniul limbajelor de



programare sau în ce privește spectroscopia FTIR se pot opera componentele analizorului de gaze de către tehnicienii laboratorului.

Fig. 1 Cabinetul analizorului de gaze

3. Sinteza părții aplicative a cercetării

Determinările aplicative se pot realiza direct pe motorul cu ardere internă și în acest caz se decelează compușii chimici rezultați prin arderea completă/incompletă a amestecului carburant din motor (format din aer atmosferic și combustibilul introdus prin sistemul de alimentare).

În figura 2 se prezintă compușii chimici din gazele de evacuare care pot fi determinați prin analiză spectroscopică în laborator 0.

Valoarea concentrației poluanților din mediul înconjurător se realizează cu stații specializate automate (figura 3).

Metalele toxice provin din combustia carburanților, deșeurilor menajere, etc. și din anumite procese industriale. Se găsesc în general sub formă de particule (cu excepția mercurului care este gazos). Metalele se acumulează în organism și provoacă efecte toxice de scurtă și/sau lungă durată. În cazul expunerii la concentrații ridicate, ele pot afecta sistemul nervos, funcțiile renale, hepatice și pe cele respiratorii.

Component	Concentration	Unit	Wet/Dry
CO2	---	ppm	wet
CO	---	ppm	wet
NO2	---	ppm	wet
N2O	---	ppm	wet
NH3	---	ppm	wet
HNCO	---	ppm	wet
HCHO	---	ppm	wet
CH4	---	ppm	wet
C2H2	---	ppm	wet
C2H4	---	ppm	wet
C3H6	---	ppm	wet
C4H6	---	ppm	wet
NC8	---	ppm	wet
AHC	---	ppm	wet
SO2	---	ppm	wet
MECHO	---	ppm	wet
HCN	---	ppm	wet
C2H6	---	ppm	wet
C3H8	---	ppm	wet
HCOOH	---	ppm	wet
HCD	---	ppm	wet
NOX	---	ppm	wet
NMHC	---	ppm	wet

Fig. 2

Captură a listei componentelor chimice care sunt analizate în gazele de evacuare ale motoarelor cu ardere internă de la automobile

Metoda de referință pentru măsurarea Pb, As, Cd și Ni este cea prevăzută în standardul SR EN 14902. Metoda de referință pentru măsurarea concentrației de mercur total gazos în aerul înconjurător este cea prevăzută în standardul SR EN 15852. Hidrocarburile aromatice polinucleare HAP sunt compuși formați din 4 până la 7 nuclee benzenice. Acești compuși rezultă din combustia materiilor fosile (motoarele diesel) sub formă gazoasă sau de particule. Cea mai studiată este benzo(a)pirenului. Hidrocarburile aromatice polinucleare sunt cunoscute drept cancerigene pentru om.

Oxizii de azot sunt un grup de gaze foarte reactive, care conțin azot și oxigen în cantități variabile. Majoritatea oxizilor de azot sunt gaze fără culoare sau miros, ale căror nivel este redat în figura 4.

Se formează în procesul de combustie atunci când combustibilii sunt arși la temperaturi înalte, dar cel mai adesea ei sunt rezultatul traficului rutier. Dioxidul de azot este cunoscut ca fiind un gaz foarte toxic atât pentru oameni cât și pentru animale (gradul de toxicitate al dioxidului de azot este de 4 ori mai mare decât cel al monoxidului de azot).

Expunerea la concentrații ridicate poate fi fatală, iar la concentrații reduse afectează țesutul pulmonar. Populația expusă la acest tip de poluanți poate avea dificultăți respiratorii, iritații ale căilor respiratorii, disfuncții ale plămânilor.

Expunerea pe termen lung la o concentrație redusă poate distruge țesuturile pulmonare ducând la emfizem pulmonar.

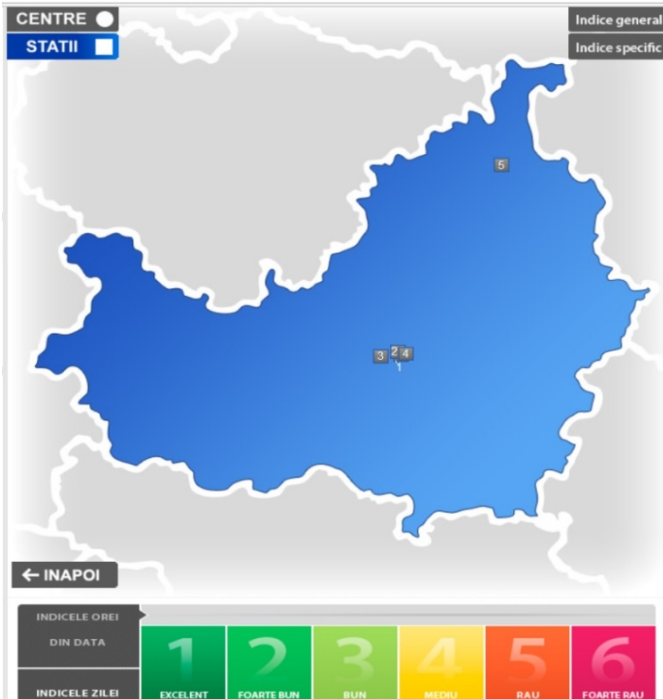


Fig. 3

Stațiile de măsurare amplasate în Cluj Napoca 1-pe strada Aurel Vlaicu; 2-strada Constanța; 3-bulevardul 1 Decembrie 1918; 4-strada Dâmboviței (langă ExpoTransilvania); 5-mun. Dej (inters. 21 Decembrie și V. Alecsandri)

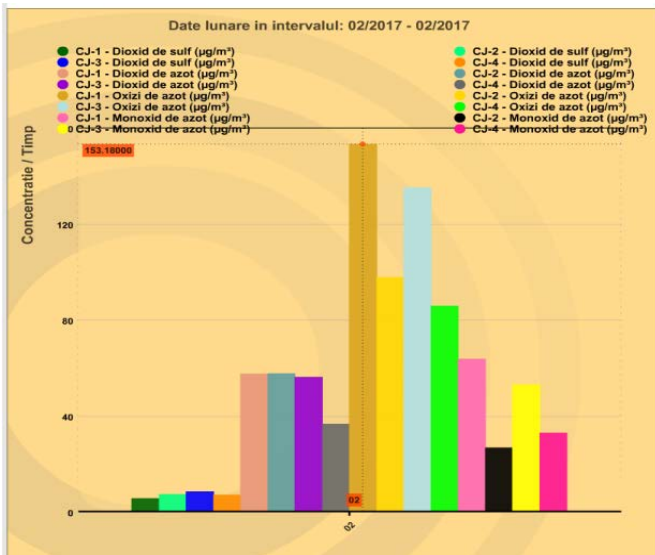


Fig. 4

Valorile medii ale poluanților în Februarie 2017

Valorile poluanților în luna martie 2017 sunt în figura 5.

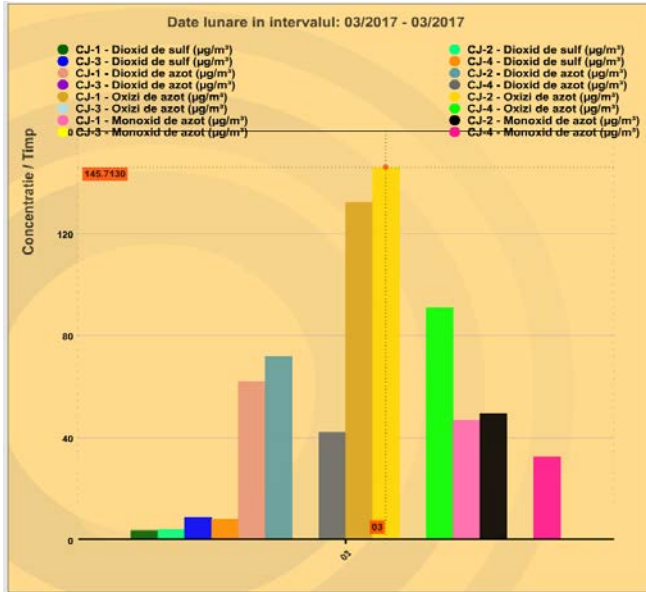


Fig. 5 Valorile medii ale poluanților Martie 2017

În figura 6 se prezintă datele comparative pentru lunile februarie și martie ale acestui an.

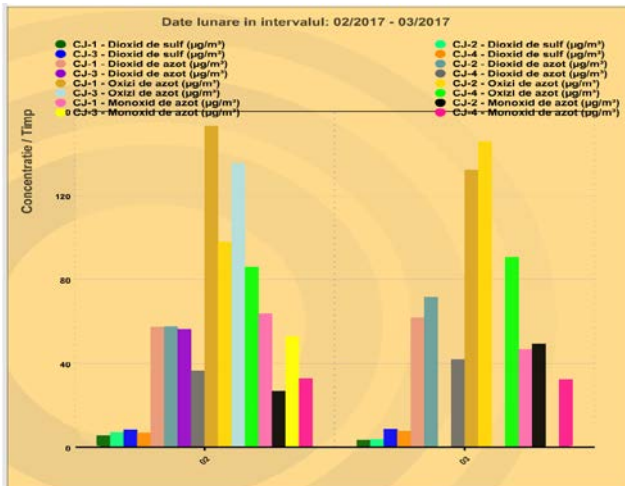


Fig. 6 Valorile medii comparative în luna Februarie și Martie 2017

4. Concluzii

Studiile și cercetările efectuate au condus la formularea unor concluzii, după cum urmează:

- poluarea aerului influențează potențialul vieții, dar nu într-un mod totdeauna predictibil și/sau benefic (ori dezirabil);
- factorii de mediu, natura poluanților, efectul lor agresiv asupra celulei vii și complexitatea interacțiunilor dintre aceștia și alimentație (inclusiv metabolismul ființelor) contribuie la starea sănătății și la evoluția acesteia;
- patogeneza NASH și progresul la fibroză sunt fenomenologii complexe și apar ca răspuns la inflamația cronică în contextul indicelui de masă corporală mare, rezistenței la insulină, steatozei hepatice și stresului oxidativ;
- interesant în continuare este studiul influenței complexului factorilor de mediu înconjurător și a compoziției atmosferice în zonele în care se înregistrează incidența simptomelor;
- o mai bună înțelegere a patogenezei și a progresiei, în special cunoașterea mecanismului declanșării răspunsului imun și a fibrozei hepatice, va oferi obiective mai bune pentru intervenția terapeutică a acestei boli cu incidență în creștere la nivel mondial;
- una dintre cele mai importante măsuri constă în schimbarea stilului de viață prin creșterea motricității fizice și a alimentației;
- conform statisticilor cel puțin un rol important îl are de asemenea nivelul educațional al populației iar îmbunătățirea acestuia ar putea contribui la reducerea riscului dezvoltării acestei boli și a altor patologii;
- este recomandată, în continuare, evaluarea influențelor substanțelor poluante asupra sănătății și a vieții, sporirea măsurilor de control în ce privește emisia gazelor arse și îmbunătățirea calității vieții prin învățare continuă;
- studiile și cercetările prezentate și dezvoltate impun continuarea abordării temei privitoare la influența calității factorilor de mediu asupra sănătății ființelor vii, în vederea corelării transdisciplinare a competențelor și informațiilor.

BIBLIOGRAFIE

[1] Arun, J., et al. *Pioglitazone, vitamin E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*, N Engl J. Med. 2010.

- [2] Bellentani, S., Tiribelli, C., *Epidemiology and risk factors for fatty liver*. In: Leuschner U, James OFW, Dancycgier H (eds.) *Steatohepatitis (NASH and ASH)*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001.
- [3] Keating, S.E., Hackett, D.A., George, J., et al. *Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*, J. Hepatol, 2012.
- [4] Leuschner, U., *Non-alcoholic steatohepatitis*, 2012.
- [5] Magee, N., Zou, A., Zhang, Y., *Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: interactions between liver parenchymal and nonparenchymal cells*. BioMed Research International, 2016.
- [6] Molloy, J.W., et al. *Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis*, Hepatology, 2012.
- [7] Ratziu, V., et al. *A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis*, J. Hepatol, 2011.
- [8] Zein, C.O., et al. *Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomised placebo- controlled trial*. Hepatology. 2011.
- [9] Zein, C.O., et al. *Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease*, J. Hepatol. 2011.
- [10] * * * *Almost 1 adult in 6 in the EU is considered obese. European Health Interview Survey*, report 203/2016 - 20 October 2016, <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7700898/3-20102016-BP-EN.pdf/c26b037b-d5f3-4c05-89c1-00bf0b98d646>, 6.03.2017.
- [11] * * * *Consumption of fruit and vegetables in the EU*. <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7694616/3-14102016-BP-EN.pdf/1234ac94-27fd-4640-b9be-427a42d54881>, 6.03.2017.
- [12] * * * *Poluanti atmosferici*, <http://www.calitateaer.ro/parametri.php>, 6.03.'17.
- [13] * * * *Stia CJ-4, situată în județul: Cluj, amplasată la adresa: Str. Damboviței, cod postal 400584. Date generale*, <http://www.calitateaer.ro/statie.php?id=142&name=CJ-4&loc=CJ-4%2C+Cluj-Napoca%2C+judetul+Cluj&presc=cj>, 27.02.2017.
- [14] * * * *Technical specifications*, http://www.testecocel.utcluj.ro/pdf/Technical_specifications__english.pdf, 27.02.2017.

Lavinia ANDREI

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj- Napoca
e-mail : andreilavinialavinia@yahoo.com; 0755658909

Ioan Aurel CHERECHEȘ
Doru-Laurean BĂLDEAN

Departamentul de Autovehicule Rutiere și Transporturi
Facultatea de Mecanică, Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca
relu_chereches@yahoo.com; doru.baldean@auto.utcluj.ro; 0752083337