



TEZA DE ABILITARE

Patologia digestivă cronică - abordare actuală și de perspectivă

Laurentiu Nedelcu

Universitatea Transilvania Brasov



OBIECTIVELE TEZEI DE ABILITARE

- Prezentarea rezultatelor obtinute in cercetarea stiintifica
- Evidentierea elementelor evolutiei academice, profesionale
- Propunerea unor directii de cercetare

REZULTATE OBTINUTE IN CERCETARE

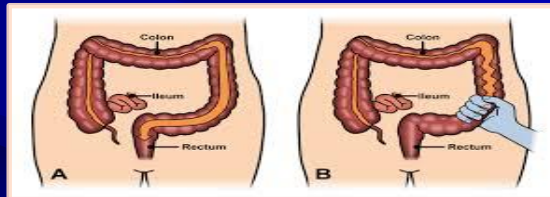


DOMENII DE INTERES

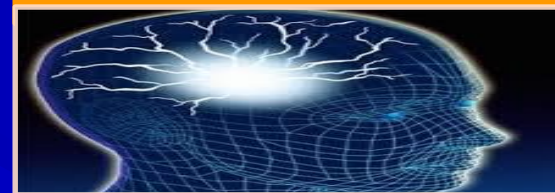
Hepatologie



Tulburari
Functionale
Digestive



Medicina
Psihosomatica





STUDII ANTERIOARE

- Statusul epidemiologic al infecției cu virusuri hepatitice într-un centru de dializă
- Studiu pilot într-un ambulator de pediatrie
- Statusul epidemiologic hepatitic într-un centru semideschis de asistență a minorilor
- Infecția cu virusuri hepatitice la personalul educativ și medico-sanitar dintr-un centru de plasament



steatoza hepatică



steatohepatită



hepatita cronică



ciroză



hepatocarcinom



CADRU GENERAL

„Cercetări privind efectele pleiotrope ale lovastatinului, simvastatinului, pentoxifilinului și verapamilului asupra evoluției hemopatiilor maligne și a hepatitelor cronice”

grant de cercetare de excelență (CEEX 179/2006) contractat
cu Academia de Științe Medicale din România, prin
VIASAN



DEZVOLTARE - PUBLICATII

- Prevalența și caracteristicile clinico-biologice ale pacienților cu Boală Cronică de Ficat în Transilvania – **studiu epidemiologic** multicentric (Archives of the Balkan Medical Union)
- Studiu privind prezența a **modificărilor neuropsihice** la pacienții cu hepatită cronică virală C (Archives of the Balkan Medical Union)



DEZVOLTARE - PUBLICATII

- Efectele Lovastatinului și Pentoxifylinului în **Steatohepatita nonalcoolică** (Hepato-Gastroenterology) - ISI
- Lovastatinul și Fluvastatinul reduc viremia și Citokinele Pro-inflamatorii pacienților cu **Hepatită Cronică C** (Hepato-Gastroenterology) - ISI
- Efectele administrării simvastatinului la pacienții cu **Hepatită cronică virală C** (Hepato-Gastroenterology) - ISI
- Studiu multicentric al evenimentelor trombotice la pacienții cu **Hepatocarcinom** (Biomedical Research) - ISI



1

Prevalența și caracteristicile clinico-biologice ale pacienților cu Boală Cronică de Ficat în Transilvania – studiu epidemiologic multicentric



PRECIZARI METODOLOGICE

- Studiu clinico – epidemiologic
- Screening in trei sectii clinice de medicina interna din Brasov, Sibiu, Oradea
- Durata screeningului = 10 saptamani

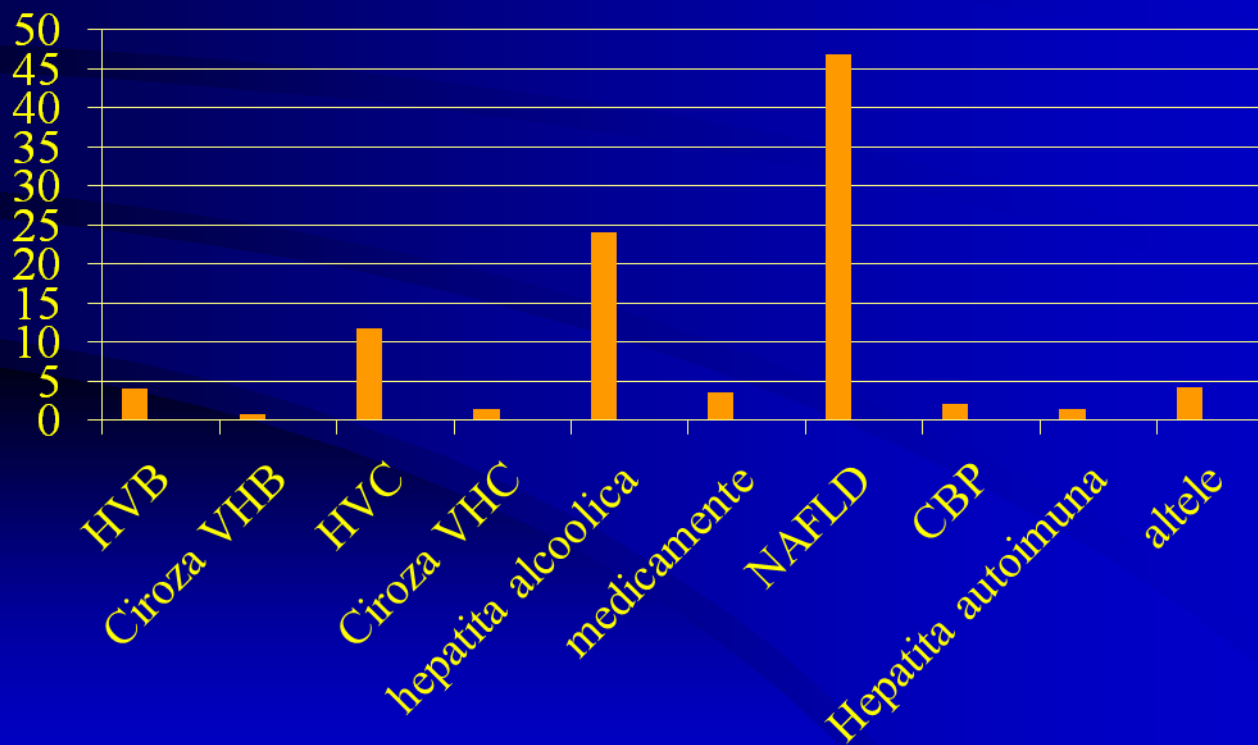


Studiu screening

Lot	Hiperecogenitate	Citoliză	Număr pacienți
M1	-	-	812
M2	-	+	130
P1	+	-	291
P2	+	+	145
Total			1377



Etiologia bolii hepatice la pacientii din grupul P 2 (nr.pacienti)





Studiul infectiei cronice cu VHB si VHC

	Prevalenta	Sex feminin	Forms>6,9	AST	ALT	Diabet zaharat	HTA
VHC	7,5 %	69,44 %	18 %	62,25	60,94	33 %	38%
VHB	1,8 %	40,00 %	24 %	88,16	78,68	16 %	24 %



Valorile medii ale parametrilor care difera semnificativ intre pacientii cu si fara infectie cu VHC

	Cu infecție HCV	Fără infecție HCV	Valoare p
AST (UI/L)	62.25	36.62	0.006
ALT (UI/L)	60.94	38.51	0.008
Număr Tr (/mm ³)	195.750	249.017	0.005
Col. seric (mg/dl)	170.56	206.12	0.002
Indice Forns	6.48	5,03	0,004
Scor APRI	1,03	0,3	0,05
Circ. talie (cm)	89,26	99,50	0,002
IMC (kg/m ²)	26,19	28,91	0,01



Valorile medii ale parametrilor care difera semnificativ intre pacientii cu si fara steatoza

	Cu steatoza	Fara steatoza	Valoare p
AST (U/L)	38,74	29,14	0,001
ALT (U/L)	40,36	30,38	0,006
Bilirubina totala (mg/dL)	0,799	0,67	0,010
Bilirubina conj. (mg/dL)	0,319	0,234	0,003
Fosfataza alc. (UI/L)	87,86	75,28	< 0,001
Glicemie (mg/dL)	116,89	102,84	< 0,001
IMC (kg/mp)	28,05	26.06	< 0,001



Boli asociate si antecedente familiale in steatoza hepatica

	Boli asociate	Antecedente familiale
Diabet zaharat	29,8 %	6,4 %
Hipertensiune arteriala	57,4 %	17,0 %
Boala cardiaca ischemica	10,6 %	2,1 %

CONCLUZII

- Am realizat detectia, diagnosticarea si monitorizarea unui numar mare de pacienti
- Am constatat o prevalenta foarte ridicata a infectiei cu VHC si predominanta ei la sexul feminin
- Am creșt o rețea integrată de clinici, institutii care au asigurat competența științifică și tehnică (laborator centralizat, tehnici neinvazive sau miniminvazive, criterii ecografice standard)



2

**Studiu privind prezența a modificărilor
neuropsihice la pacienții cu hepatită
cronică virală C**



Modificari neuropsihice in infectia cu VHC

- Demonstrate
 - in cursul terapiei cu interferon
 - la pacientii cu ciroza
- Posibile
 - la pacientii cu hepatita cronica virala C
- Discutii
 - exista legatura de cauzalitate ?



Metodologie

- Confirmarea diagnosticului pozitiv
- Excluderea pacientilor in tratament actual sau trecut cu interferon
- Examen neurologic
- Examen psihiatric
- Electroencefalograma
- Pacienti 22, lot martor 22



Manifestari neurologice (8/22)

- Polineuropatie senzitiva sau senzitiv-motorie
- Mers instabil
- Sindrom cerebelos
- Crize grand-mal
- Ameteli
- Insomnii



Modificari psihice (11/22)

- Grad moderat de astenie (4 in Piper Scale)
- Depresie
- Hipomnezie de anticipare sau de fixatie
- Anxietate
- Distimie
- Deficit de concentratie
- Deficit de atentie

CONCLUZII

- Tulburarile neurologice si psihice sunt frecvent descrise in hepatita cronica virala C (1/3 respectiv, 1/2 la lotul studiat)
- Polineuropatia senzitiva si senzitiv-motorie este cea mai frecventa manifestare neurologica
- Nu putem afirma daca actiunea directa a VHC asupra SNC este factorul determinant al neuropatiei periferice
- Manifestarile extrahepatice ale infectiei cu VHC sunt putin evaluate



3

Efectele Lovastatinului și Pentoxifilinului în Steatohepatita nonalcoolică



Argumente

- Lovastatin

- intervine in mecanismul replicarii virale
- pacientii cu NASH sunt frecvent dislipidemici

- Pentoxifilin

- inhiba TNF-alfa
- inhiba proliferarea celulelor stelate hepatice
- scade rezistenta la insulina



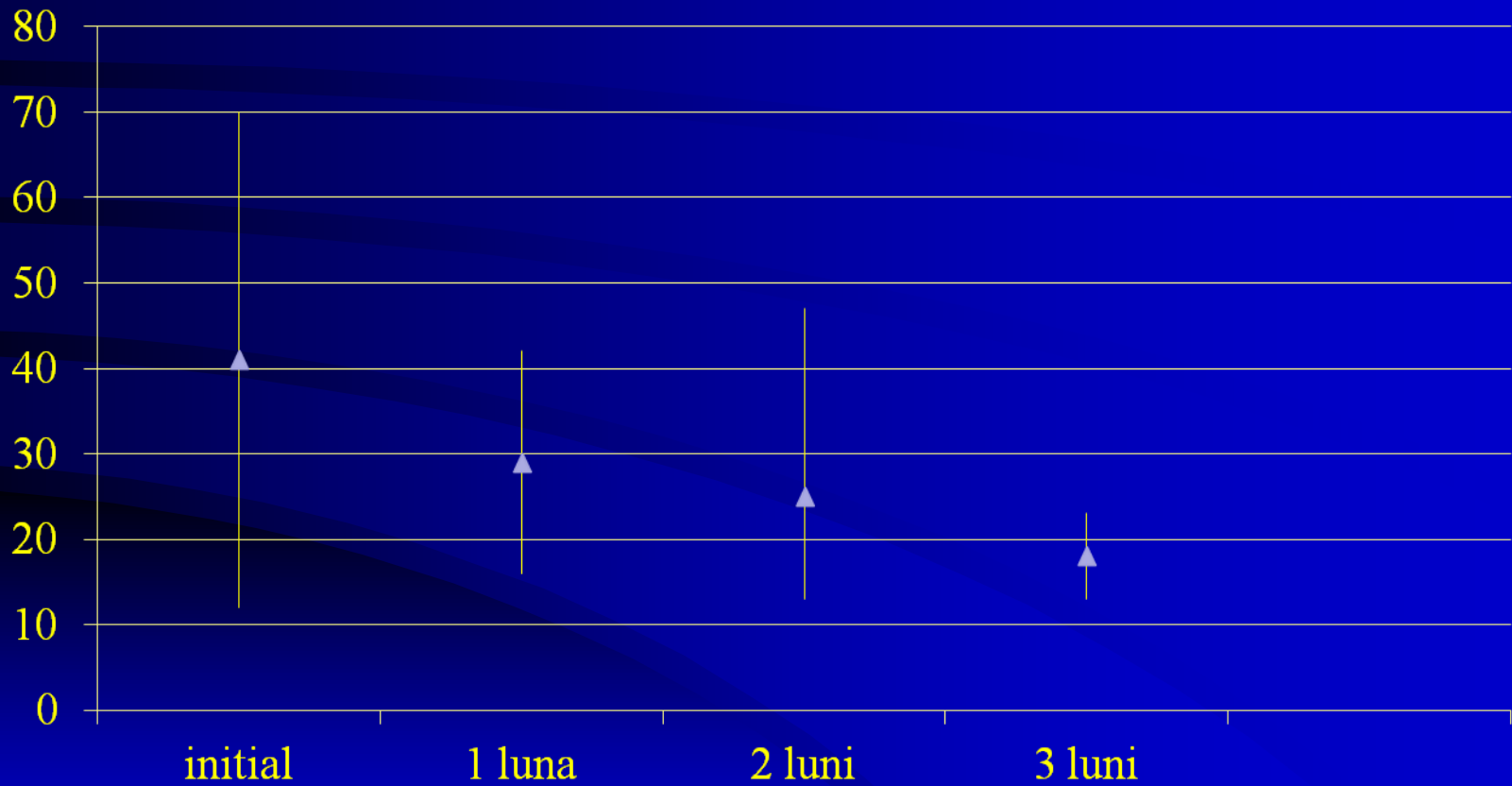
Metodologie

	NASH + dislipidemie	NASH fara dislipidemie
Numar pacienti	59	28
Durata tratamentului	3 luni	3 luni
Durata screeningului	8 luni	8 luni
Doze	Lovastatin 10 mg/zi	Pentoxifilin 3x400 mg/zi



Lot Lovastatin – AST

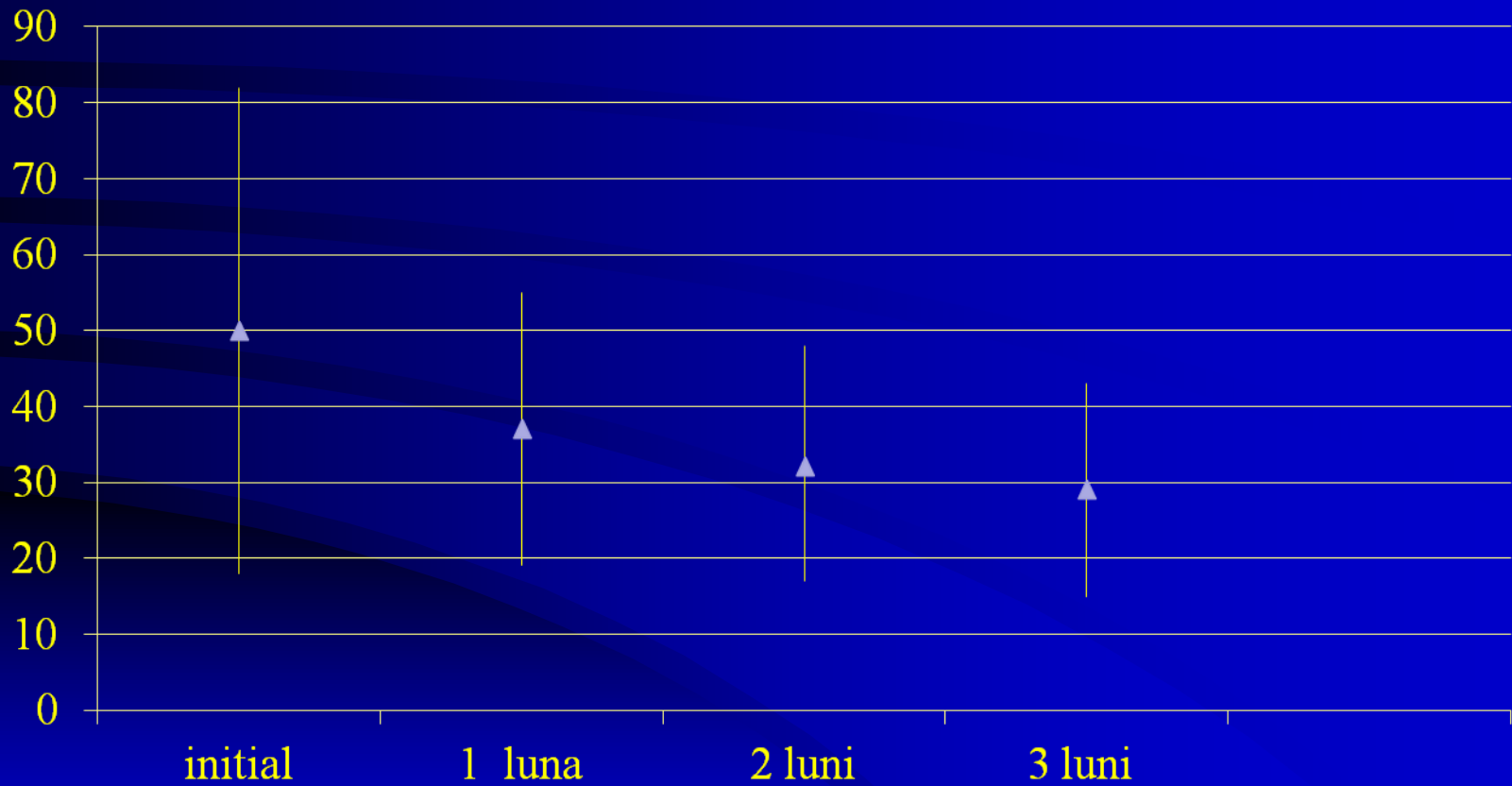
(p semnificativ)





Lot Lovastatin – ALT

(p semnificativ)





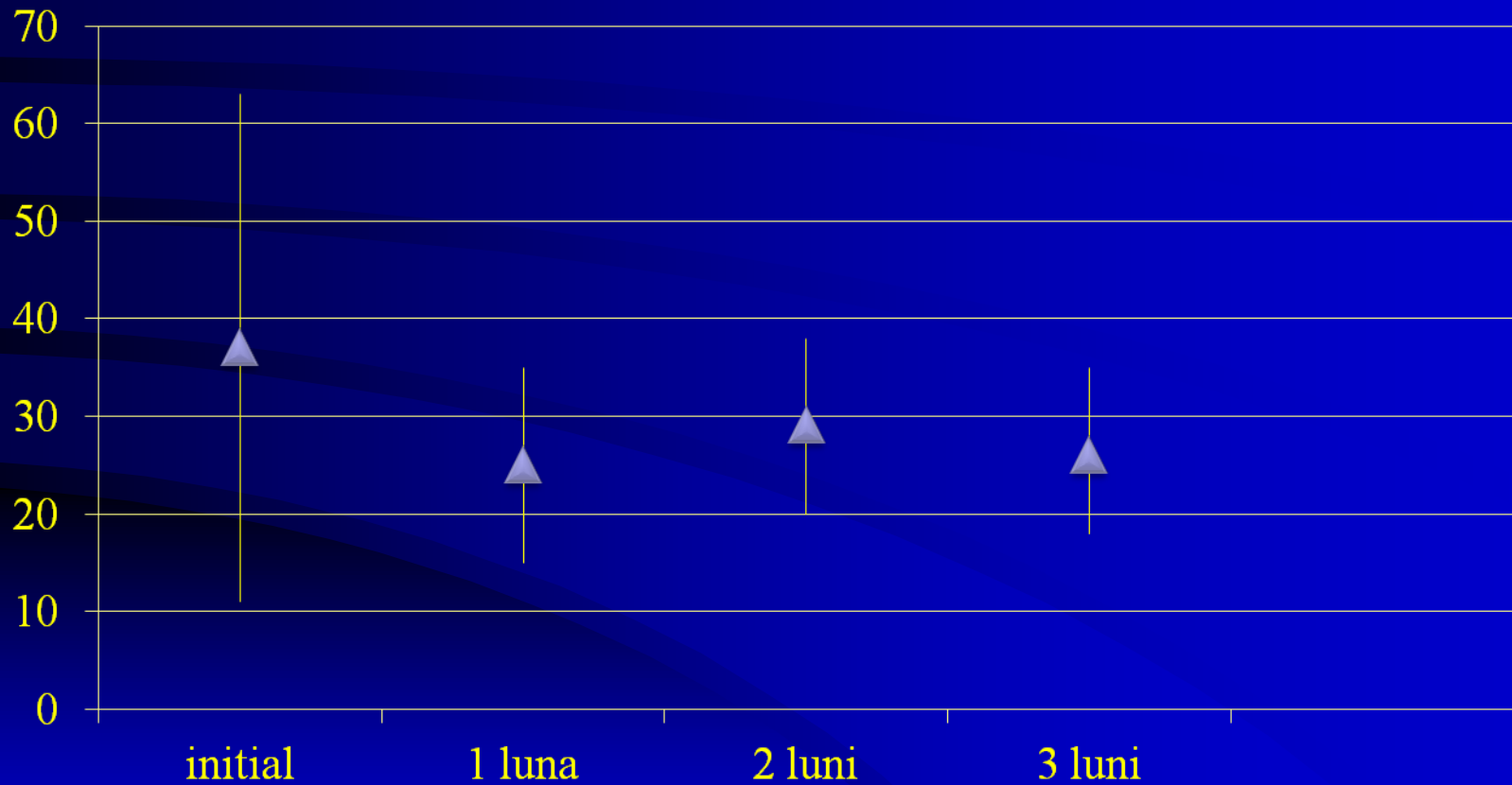
Evaluarea non-invazivă a fibrozei la pacienții tratați cu Lovastatin

	Scorul APRI	Index FORNS
Inițial	0.188	4,321
La 1 lună	0.142	4,963
La 2 luni	0.102	5,438
La 3 luni	0.051	4,390



Lotul Pentoxifilin – AST

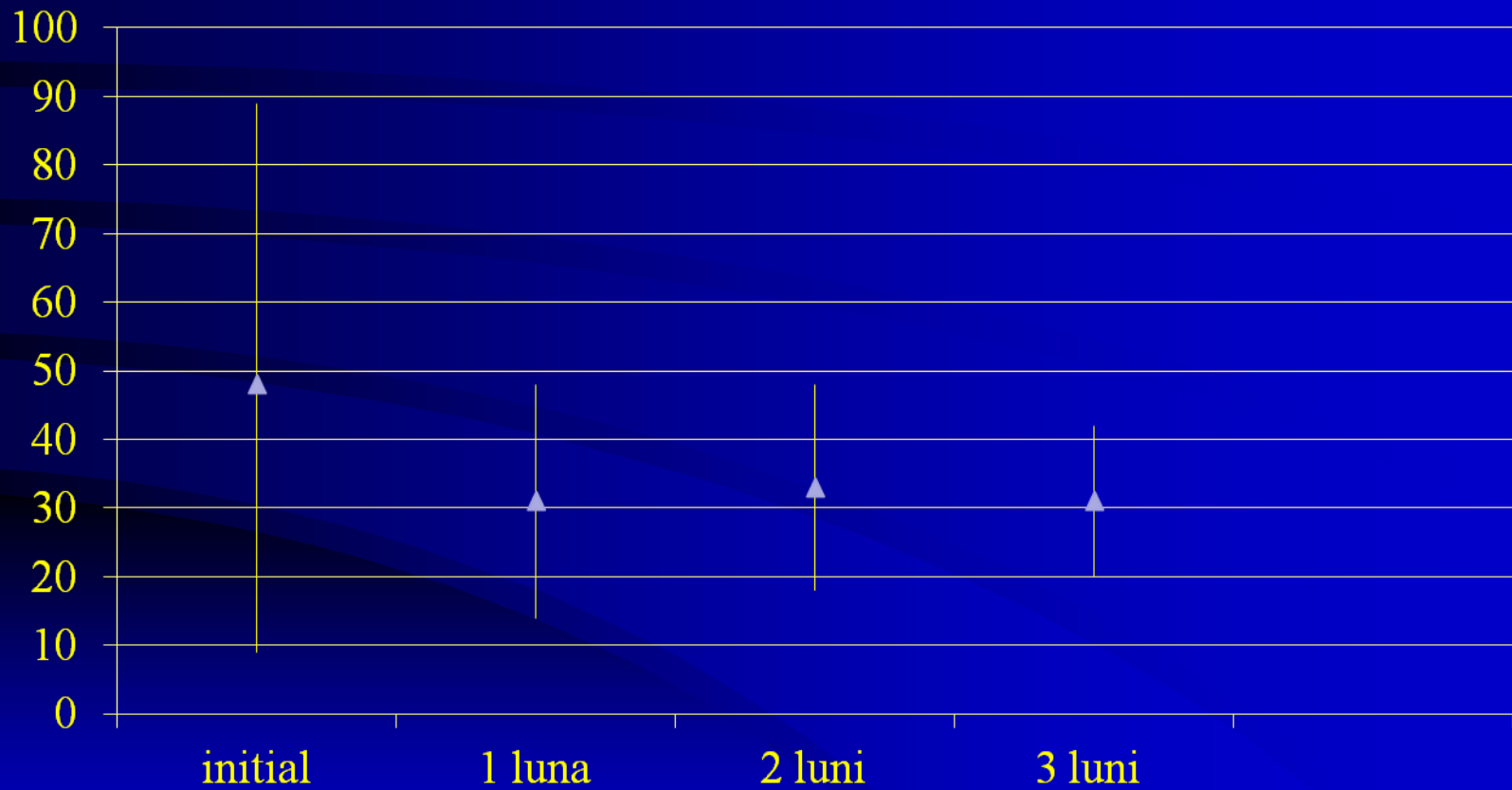
(p ne semnificativ)





Lotul Pentoxifilin - ALT

(p ne semnificativ)





Evaluarea non-invazivă a fibrozei la pacienții tratați cu Pentoxifilin

	Scorul APRI	Index FORNS
Inițial	0.1587	5.199
La 1 lună	0.1135	4.851
La 2 luni	0.133	4.245
La 3 luni	0.111	4.830



CONCLUZII

- Pledoarie pentru individualizarea tratamentului NASH in functie de prezenta elementelor sindromului metabolic
- Scaderea scorurilor de fibroza arata beneficii asupra histologiei hepatice
- Nivelul transaminazelor a scazut semnificativ si durabil dupa administrarea Lovastatinului
- Nivelul transaminazelor a scazut semnificativ si de scurta durata dupa Pentoxifilin



4

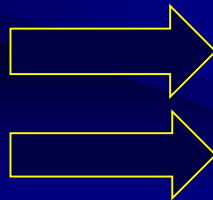
**Lovastatinul și Fluvastatinul reduc viremia și
Citokinele Pro-inflamatorii pacienților cu
Hepatită Cronică C**



Problematica actuala

- Prevalenta globala a HVC
- Cresterea numarului infectiilor nou diagnosticate
- Particularitati locale
- Obtinerea unui raspuns viral sustinut
- Progrese terapeutice

PEG + RBV



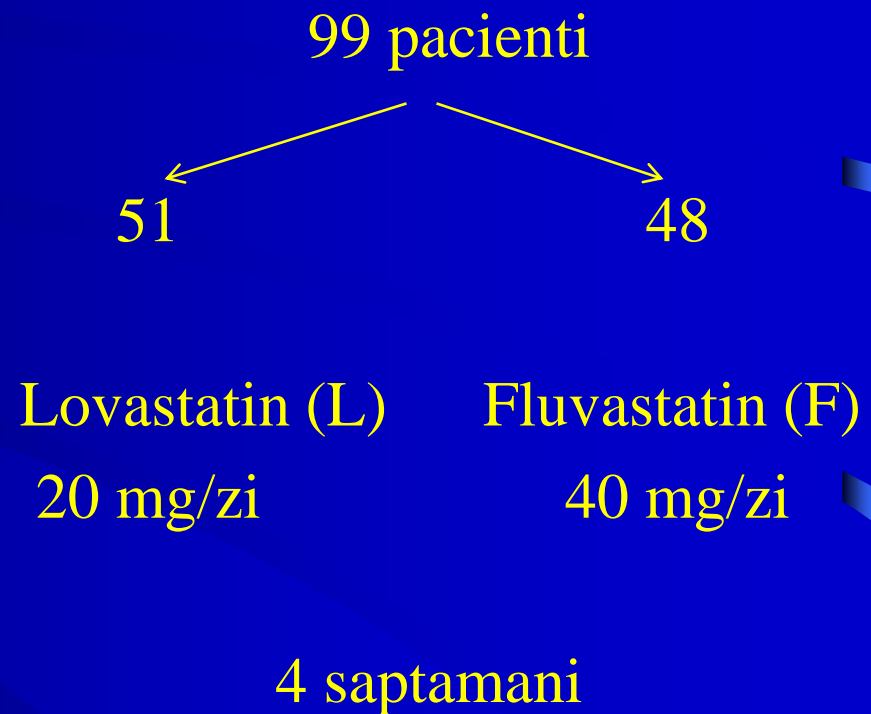
Daclasavir 60 mg + Sofosbuvir 400 mg

Ledispavir 90 mg + Sofosbuvir 400 mg



Metodologie

- Pacienti cu viremie detectabila
- Evaloare clinica, ecografica, biochimica si hematologica completa
- Determinarea ARN-VHC la inceputul si sfarsitul tratamentului
- Masurarea IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa la inceputul si sfarsitul tratamentului





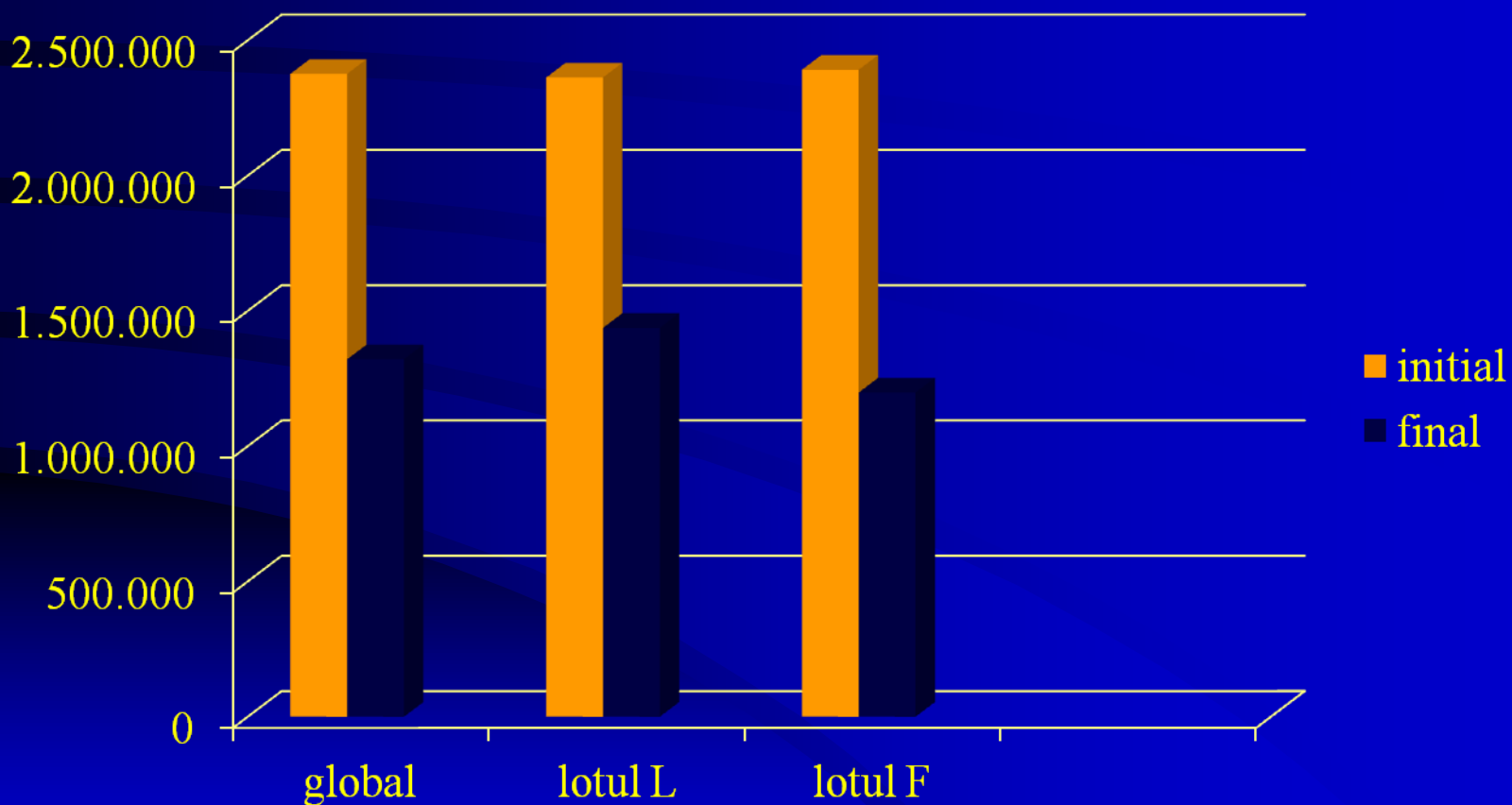
Obiective

- Efectul statinelor asupra ARN-VHC
- Efectul statinelor asupra modificarii testelor biologice
- Determinarea nivelului citokinelor la inceputul si sfarsitul tratamentului
- Posibile corelatii intre raspunsul la tratament si nivelul citokinelor
- Toleranta si efectele adverse ale tratamentului



Determinarea viremiei

(p semnificativ)





Valorile interleukinelor si EPO

	L			F		
	initial	final	p	initial	final	p
IL-6	4.60 +/- 4.53	3.23 +/- 2.39	0.029	6.19 +/- 7.10	2.79 +/- 1.70	0.00098
IL-8	118.43 +/- 95.61	101.39 +/- 49.82	0.248	165.19 +/- 144.79	99.24 +/- 150.90	0.017
IL-10	5.41 +/- 1.27	5.21 +/- 0.88	0.178	5.90 +/- 3.39	6.03 +/- 3.95	0.435
TNF-alfa	21.02 +/- 12.06	16.80 +/- 8.36	0.021	22.81 +/- 10.93	15.54 +/- 6.72	0.00010
EPO	16.95 +/- 12.27	16.09 +/- 12.91	0.366	14.57 +/- 11.63	14.98 +/- 7.91	0.421

L: grupul tratat cu lovastatina; F: grupul tratat cu fluvastatina; IL-6: interleukina-6; IL-8: interleukina-8; IL-10: interleukina-10; TNF-alfa: factorul de necroza tumorală-alfa; EPO: eritropoetina serică.

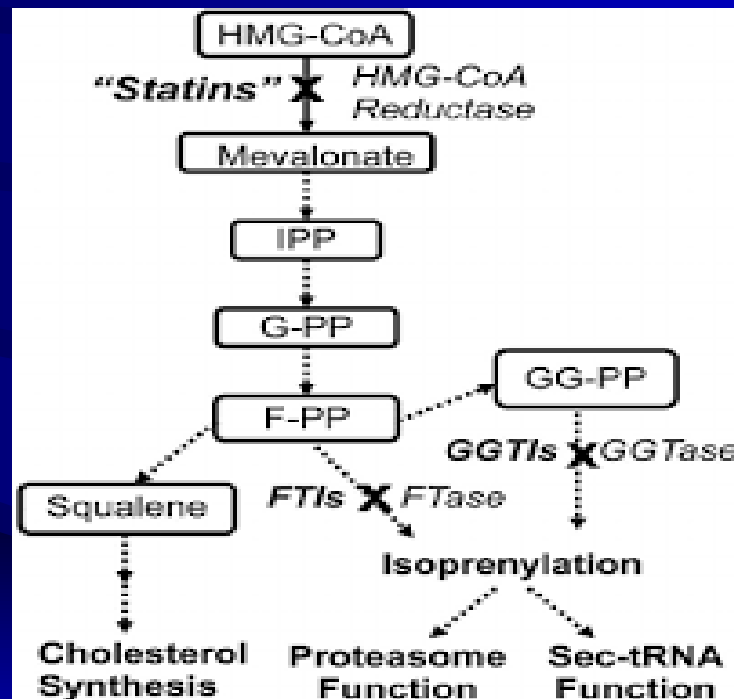


Valorile parametrilor biochimici

	L			F		
	inițial	final	p	inițial	final	p
AST	63.40 +/- 32.94	61.71 +/- 24.88	0.676	56.09 +/- 43.22	67.05 +/- 2.06	0.138
ALT	73.65 +/- 37.75	76.26 +/- 34.50	0.337	66.76 +/- 57.59	75.18 +/- 66.31	0.259
Bt	0.72 +/- 0.29	0.77 +/- 0.41	0.405	0.85 +/- 0.61	0.85 +/- 0.34	0.479
Bd	0.29 +/- 0.21	0.21 +/- 0.15	0.0077	0.31 +/- 0.20	0.26 +/- 0.13	0.075
FA	123.05 +/- 59.42	96.65 +/- 49.54	0.014	113.52 +/- 56.36	99.75 +/- 55.90	0.124
GGT	66.45 +/- 73.66	71.02 +/- 82.57	0.102	71.08 +/- 58.66	91.48 +/- 81.19	0.089
Colest.	170.35 +/- 32.27	156.63 +/- 31.13	0.000099	172.78 +/- 37.62	157.16 +/- 31.33	0.021
Triglic.	100.85 +/- 36.10	97.22 +/- 40.31	0.493	123.33 +/- 143.43	114.52 +/- 123.50	0.378

L: grupul tratat cu lovastatina; F: grupul tratat cu fluvastatina; AST: aspartat amino-transferaza; ALT: alanin amino-transferaza; Bt: bilirubina totala; Bd: bilirubina directa; FA: fosfataza alcalina serica; GGT: gamma gutamil-transferaza

Implicarea statinelor in replicarea VHC





Concluzii

- Scaderea viremiei dupa tratamentul cu statine a fost semnificativa la intregul grup
- Administrarea Lovastatinului a dus la o scadere importanta a citokinelor pro-inflamatorii IL-6 si TNF-alfa
- Administrarea Fluvastatinului a dus la o scadere importanta a citokinelor pro-inflamatorii IL-6, IL-8 si TNF-alfa
- Nivelul seric mediu al transaminazelor nu a variat dupa tratamentul cu statine
- Scaderea semnificativa a FA si bilirubinei dupa Lovastatin pledeaza pentru un efect anticolestatic
- Pe langa efectul antiviral al statinelor, putem adauga efectul antiinflamator



5

**Efectele administrării simvastatinului la
pacienții cu hepatită cronică virală C**



Metodologie

- pacienti cu HCV care au terminat tratamentul cu PEG-INF+RBV
si nu au obtinut raspuns virusologic sustinut

	Citoliza	Tratament	Nr. pacienti
A 1	Nu	Simvastatin 20 mg 3 luni	34
A 2 Martor	Nu	Nu	26
A3	Da	Simvastatin 20 mg 3 luni	41

Caracteristicile loturilor studiate

(pacienti fara raspuns virusologic sustinut dupa terapia antivirala standard)

	PBH	PBH	Durata tratamentului	IMC
	Scor necroinflamator	Indice de fibroza	PEG-INF	
A 1	6,6	1,53	11.17 luni	27,13
A 2	7	1,40	12,50 luni	26,45
A 3	6,6	1,70	8,70 luni	27,30



Variația viremiei în primele trei luni în grupul de pacienți A1

Viremie	Nr. pacienți	%
În creștere	3	8,82
În scădere	3	8,82
Neschimbată (+/- 10 %)	26	76,47
Neprezentare la a 2-a evaluare	2	5,88



Variația viremiei în primele trei luni în grupul de pacienți A2

Viremie	Nr. pacienți	%
Negativată	1	3,85
În scădere	5	19,23
Neschimbată (+/- 10 %)	17	65,38
Neprezentare la a 2-a evaluare	3	11,54

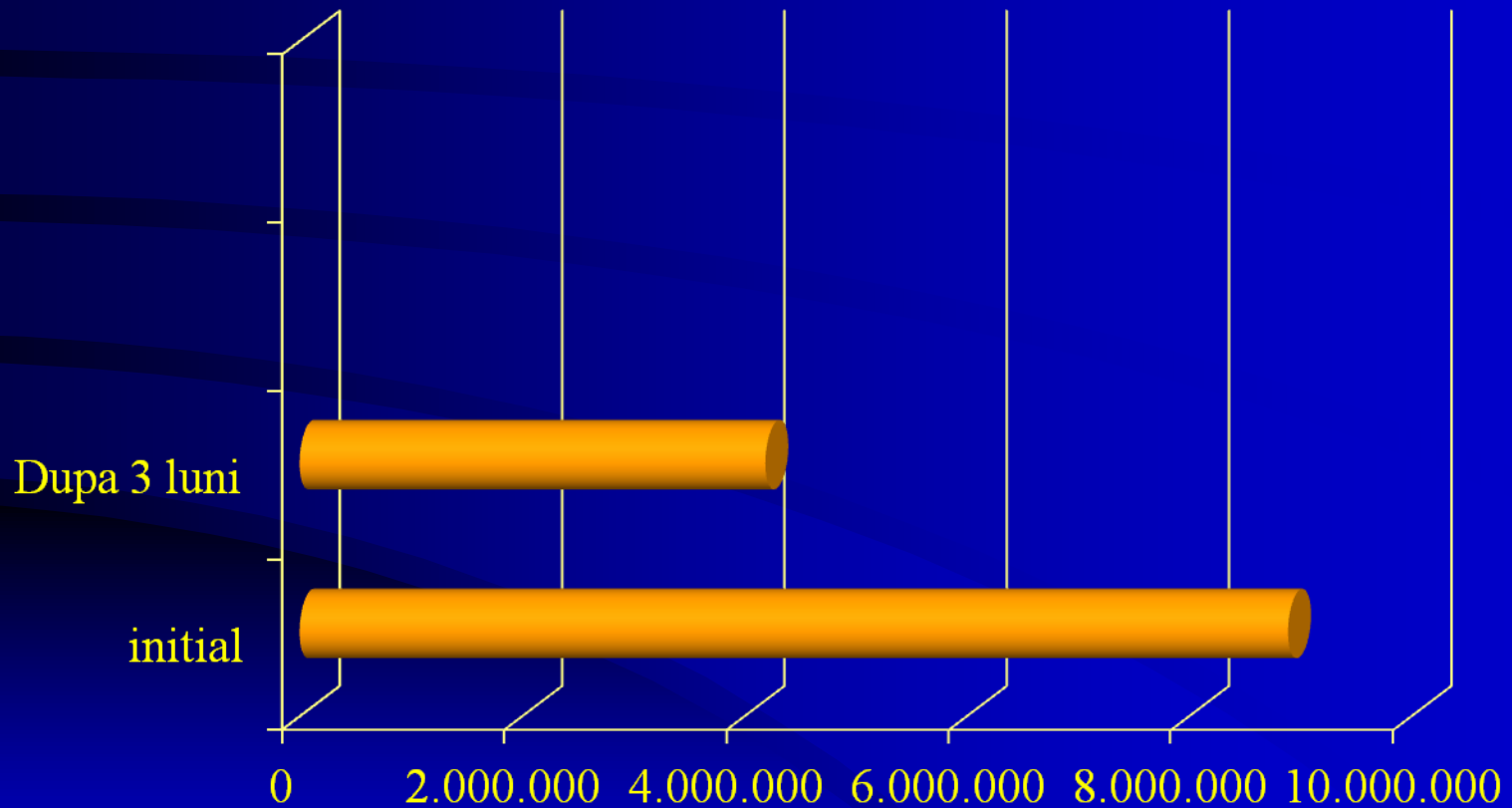


Variația viremiei în primele trei luni în grupul de pacienți A 3

Viremie	Nr. pacienți	%
În creștere	16	39,02
În scădere	24	58,54
Neprezentare la a 2-a evaluare	1	2,44

Variatia viremiei la lotul cu citoliza

(P=0,018)





6

Studiu multicentric al evenimentelor trombotice la pacienții cu hepatocarcinom



Paradoxul cirozei: riscul hemoragiei sau al trombozei ?

- “Coagulopatie hemoragica dobandita”
 - afecteaza factorii coagularii
 - deficitul functiei plachetare
- Afecteaza factorii anticoagulanti



Evenimente trombotice

Tipul evenim. trombotice	Nr. evenim. trombotice	%
Antecedente trombotice	27	1,26
Tromboză recentă	5	1,33
Tromboză în desfășurare	48	22,33
Tromboză de venă portă	38	17,67
Nr. Tot. de evenimente trombotice	80	37,21



Patologii hepatice care coexistă cu hepatocarcinomul

Hepatopatie	Nr. Cazuri-215	%
Ciroză cu virus hepatitic B	24	11,16
Ciroză cu virus hepatitic C	63	29,30
Ciroză cu virus hepatitic B + C	3	1,40
Ciroză alcoolică	40	18,60
Ciroză cu virus hepatitic B + etanol	3	1,39
Ciroză cu virus hepatitic C + etanol	5	2,33
Ciroză cu virus hepatitic B + D	1	0,47
Steatohepatită nonalcoolică	1	0,47
Ciroză criptogenică	2	0,93
Ciroza cu etiologie nespecificată	53	24,65
Hepatită	20	9,30



Parametrii tabloului sanguin

Parametru	Media aritmetică	Deviația standard
• Leucocite (/mm ³)	8690	5073
• Hemoglobină (g/dl)	11,90	2,47
• Hematocrit (%)	35,50	7,01
• Trombocite (/mm ³)	200650	120660
• MPV (fl)	10,04	1,53
• PDW (%)	17,20	1,98
• p-LCR (%)	32,78	8,04
• PCT (%)	0,20	0,13



Concluzii

- Pacientii cu hepatocarcinom prezinta un risc crescut de evenimente trombotice
- Tromboza de vena porta =factor prognostic la pacientii cu hepatocarcinom
- Dificultati in diagnosticul imagistic al hepatocarcinomului
- Dificultati in diagnosticul diferential al trombilor localizati in tractul biliar

EVOLUTIE ACADEMICA si PROFESIONALA



IULIU HAȚIEGANU (1885-1959)

- Student

- 1975-1981

- Doctorand

- 1996-2002



Medic specialist Medicina Interna 1994

Medic primar Medicina Interna 1998

Master Farmacologie clinica 2003



- Cadru didactic asociat 1995 – 1996
- Asistent universitar 1996 – 1999
- Sef de lucrari 1999 – 2003
- Conferentiar universitar din 2003

PUBLICATII

11

- ISI

49

- Articole in extenso în reviste și volume ale unor manifestări științifice indexate ISI sau în alte BDI

11

- Carti / Capitole de carti

MEMBRU COMISII DE DOCTORAT

9

- **U.M.F. Carol-Davila**

8

- **U.M.F.Iuliu-Hatieganu**

4

- **Univ. Lucian Blaga**



AFILIERE

- Membru în Comisia de Medicină Internă a Ministerului Sănătății
- Membru în boardul Societății Române de Medicină Internă
- Vicepreședinte al Societății Române de Medicină Bio-Psiho-Somatică.



- „European Network on Persistent Somatic Symptoms across Medicine” - proiect ID 21556
- „Therapeutic applications based on the relationship between lipid metabolism and malignant hemopathies, chronic hepatopathies and coagulation disorders PN-II-PT-PCCA-2011-3” (PN II)
- „A multidisciplinary approach of psychosomatic diseases in Central and East Europe”- Proiect CEEPUS RO 128 / 2005, CII-RO-0016-04-0809 (2005-2015)

Referinte bibliografice – Google Academic

- Referinte bibliografice 145
- Referinte bibliografice in ultimii 5 ani 97
- h-index 4
- i10-index 4
- Fara autocitari



PROPUNERI DE DEZVOLTARE SI EVOLUTIE A CARIEREI

INTREBARI

- Am capacitatea individuala de cercetare viitoare ?
- Am capacitatea de coordonarea a unei echipe sau a unui doctorand ?
- Pot gestiona si perfectiona activitatile didactice ?
- Pot promova invatamantul medical brasovean si cercetarea ?



- Asigurarea unui cadru academic adecvat
- Menținere acelor valori care m-au ghidat de-a lungul întregii mele cariere
- Consolidarea relației conducător de doctorat – doctorand
- Organizarea unor doctorate în co-tutelă

Multumesc

