

CZU: 616.36-006.04:616-008.9  
**SINDROMUL METABOLIC  
 ȘI CANCERUL HEPATOCELULAR**

**Iulianna LUPAȘCO<sup>1</sup>,  
 Vlada-Tatiana DUMBRAVA<sup>1</sup>, Inna VENGHER<sup>1</sup>,  
 Elena BEREZOVSICAIA<sup>1,2</sup>, Daniella LUPAȘCO<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Laboratorul de gastroenterologie,  
 USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Laboratorul de neurosanocreatologie,  
 Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

**Summary**

**Metabolic syndrome and hepatocellular cancer**

*In recent decades, the number of patients with primary hepatocellular liver cancer (HCC) has increased worldwide, especially in patients with risk factors, including metabolic syndrome (MS). Between the main components of the metabolic syndrome, such as obesity, type II diabetes, steatosis/steatohepatitis and the emergence of hepatocellular carcinoma exist a direct relationship. Simultaneous presence of 2 MS components increases the frequency of development of HCC in 6 times. The main pathogenetic links of HCC development in MS are chronic persistent inflammation, intestinal microbiota, and deregulation of lipid metabolism with steatosis/steatohepatitis, oxidative stress, obesity and type II diabetes with hyperinsulinemia and insulin resistance. Prevention of HCC in patients with metabolic syndrome include fight against obesity, treatment of type II diabetes, steatosis/steatohepatitis, smoking cessation, stopping alcohol abuse, rational nutrition and physical exercise.*

**Keywords:** metabolic syndrome, hepatocellular carcinoma

**Резюме**

**Метаболический синдром и гепатоцеллюлярный рак**

*В последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение числа больных с первичным гепатоцеллюлярным раком печени (ГЦК), особенно у пациентов с факторами риска, к числу которых относится метаболический синдром (МС). Между основными компонентами метаболического синдрома, таких как ожирение, сахарный диабет II типа, стеатоз/стеатогепатит, и возникновением гепатоцеллюлярного рака существует прямая взаимосвязь. Одновременное наличие 2-х компонентов МС повышает частоту развития ГЦК в 6 раз. Основными патогенетическими звеньями возникновения ГЦК при МС являются: хроническое персистирующее воспаление, нарушение микробиоты кишечника, нарушение липидного обмена со стеатозом/стеатогепатитом, оксидативный стресс, ожирение и сахарный диабет II типа с гиперинсулинемией и*

*нисулинорезистентностью. Профилактика ГЦК у пациентов с метаболическим синдромом предусматривает борьбу с ожирением, лечение сахарного диабета II типа, стеатоза/стеатогепатита, отказ от курения, от злоупотребления алкоголем, рациональное питание и физические упражнения.*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, гепатоцеллюлярный рак

Scopul cercetării efectuate a fost prezentarea frecvenței componentelor de bază ale sindromului metabolic (SM) și ale cancerului hepatocelular (CHC), rolul acestora în patogeneza bolii, descrierea căilor de profilaxie după datele literaturii.

Obiective:

- Prezentarea frecvenței CHC și a factorilor principali de risc.
- Caracteristica SM și a componentelor lui de bază.
- Evidențierea interrelațiilor componentelor de bază ale SM cu dezvoltarea CHC.
- Evidențierea verigilor patogenetice principale de dezvoltare a CHC în SM.
- Trasarea căilor principale de profilaxie a CHC în SM.

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă 90% din toate cancerele primare ale ficatului. Hepatosarcomul și colangiocarcinomul au o prevalență mai scăzută [14]. În această analiză a literaturii sunt prezentate informații despre CHC, despre factorii de risc care contribuie la apariția acestuia, înlăturarea cărora va scădea rata îmbolnăvirii prin CHC.

Conform datelor statisticii mondiale, mortalitatea cauzată de cancerul de orice localizare ocupă locul doi ca frecvență la bărbați și locul cinci la femei, fiind cauzată de CHC [15]. Explicația frecvenței mai înalte a acestui tip de cancer la bărbați poate fi statutul hormonal de tip masculin, consumul mai frecvent de alcool, fumatul și alți factori toxici. Prevalența CHC se deosebește în funcție de nivelul social și economic al țărilor, de particularitățile și tradițiile alimentare ale zonei geografice, de prezența factorilor de risc.

Printre factorii de risc pentru dezvoltarea CHC distingem:

- *factori intrinseci* – diabet zaharat tip II cu sau fără obezitate, sindromul metabolic, predispoziția genetică;
- *factori extrinseci* – ciroza hepatică, hepatitele B, C, D; aflatoxinele, alcoolul, fumatul [8, 43].

Ultimele două decenii se caracterizează prin creșterea cu peste 50% a morbidității prin CHC [38]. Depistarea CHC în SUA este în continuă creștere: în anul 1973 s-au diagnosticat 1,53 cazuri la 100.000 populație, iar în 2011 – 6,2 cazuri la 100.000, cu o tendință spre creștere cu 3,1% în fiecare an în perioada 2008-2012. Frecvența depistării cancerului primar hepatic la bărbați este de trei ori mai mare, comparativ cu femeile – 11,5 versus 3,9 la 100.000 populație [38].

Cea mai mare prevalență a CHC se documentează în China, unde în 2013 de această boală au decedat 358.111 persoane. Răspândirea CHC în statele din Europa nu este foarte înaltă (nivel mediu/scăzut). Cele mai mici rate de apariție, dar și de mortalitate prin CHC se înregistrează în zona mediteraneană (Italia, Grecia, Spania etc.) și constituie 2,8-2,9 cazuri la 100.000 populație, comparativ cu Marea Britanie, Germania, Irlanda și statele de nord ale Europei [2, 13].

În ultimele decenii, savanții au determinat relații între creșterea frecvenței CHC și SM. Astfel, la persoanele cu două sau mai multe componente ale SM riscul CHC crește de 6 ori [13, 24, 36, 42].

**Sindromul metabolic (SM)** reprezintă un complex de modificări metabolice, hormonale și clinice care au la bază obezitatea, tulburarea metabolismului glucidic și lipidic, cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale, hiperinsulinemiei, insulinorezistenței, diabetului zaharat, dislipidemie cu hipertrigliceridemie.

Pe parcursul anilor 1996–2017, criteriile de diagnostic pentru SM au suferit mai multe modificări. În opinia majorității savanților, criteriile obligatorii pentru SM se consideră: obezitatea, hipertensiunea arterială (HTA), hiperglicemia a jeun în sângele venos sau diabetul zaharat tip II, scăderea nivelului de lipoproteine cu densitate înaltă (HDL-C), creșterea trigliceridelor (TG). Un subiect de discuție rămâne metoda determinării obezității. Există opinia că gradul obezității corelează cu circumferința taliei. Acest parametru crește în SM, fiind la bărbați mai mult de 94 cm, și la femei – > 80 cm.

Un criteriu mai precis se consideră a fi indicele masei corporale (IMC) [25]. Se consideră masă corporală normală un indice IMC de 18,5-24,9. Valorile mai mari reflectă obezitatea și gradele ei: IM = 25–29 corespunde obezității de gradul I, IMC = 30–34,9 reprezintă obezitatea de gradul II, IMC mai mult de 40 – obezitatea de gradul III.

Indicatorii metabolismului lipidic, luați în considerație pentru diagnosticul SM, de asemenea se deosebesc în funcție de sex. Printre femeile cu SM, valorile HDL-C sunt <40 mg/dl (<1,29 mmol/l), iar la bărbați – <50 mg/dl (<1,03 mmol/l). Nivelul trigliceridelor crește atât la femeile, cât și la bărbații cu SM și constituie  $\geq 150$  mg/dl (1,7 mmol/l). Glicemia a jeun de obicei depășește 10 mg/dl (5,6 mmol/l), fiind expresia SM, sau este prezent diabetul zaharat tip II. Creșterea presiunii arteriale  $\geq 130/\geq 85$  mm/Hg este încă un criteriu al SM.

Există și componente metabolico-hormonale suplimentare ale SM: nivelul apolipoproteinei B, LDL-C, leptinei, adiponectinei, ACTH, STH, cortizolului, factorilor de coagulare, acidului uric; insulinorezistența fără hiperglicemie a jeun, microalbuminuria.

După cum a fost menționat anterior, obezitatea este una dintre componentele de bază ale SM. Prevalența obezității în lume este neuniformă și constituie în medie 34,9% în SUA [26] și 14,5% în Franța [7]. Prevalența atât de mare a obezității are un aspect de epidemie și condiționează apariția SM, DZ tip II, bolilor cardiovasculare, steatozei hepatice, inclusiv a CHC. Două treimi din persoanele cu obezitate au steatoză hepatică [46], iar numărul cancerelor hepatice în SUA depășește de 4 ori indicele persoanelor cu masă corporală normală [22]. A fost demonstrat că SM este asociat cu obezitatea viscerală (acumulare de țesut adipos în cavitatea abdominală și în partea superioară a corpului).

Țesutul adipos visceral posedă activitate endocrină și paracrină (figura 1).

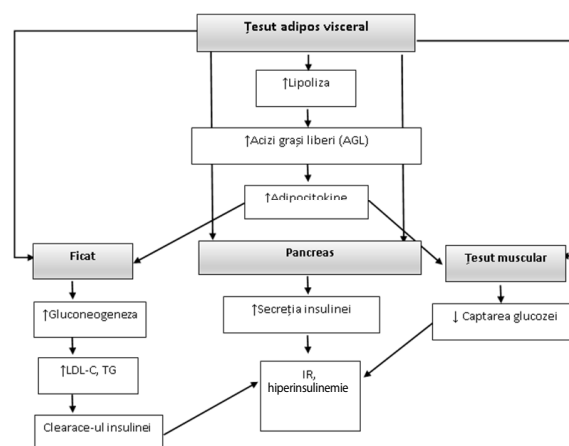


Figura 1. Participarea țesutului adipos visceral în dezvoltarea insulinorezistenței

Adipocitele viscerale sunt mai sensibile la catecolaminele stimulative de lipoliză. Ca urmare, se intensifică secreția acizilor grași (AG) liberi, care blochează semnalul receptorilor hepatocitari către celule, se dereglează secreția insulinei. Adipocitele participă la sinteza adipocitokinelor, inclusiv a factorului de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ), factorului de creștere tisulară  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), interleukinei 6 (IL-6), rezistinei, adiponeikinei, leptinei, NO-sintetazei care, la rândul lor, afectează sensibilitatea țesuturilor la insulină, apar fenomene de inflamație, fibroză, necroză [45].

*Adipocitokinele și influența lor asupra sensibilității către insulină*

Adipocitokina	Acțiunea asupra sensibilității către insulină	Acțiunea asupra inflamației, necrozei, fibrozei
Adiponectina	Amplifică efectul insulinei	Efect proinflamator
Leptina	Amplifică efectul insulinei	Stimulează procesele de fibroză
Factorul de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ )	Condiționează la apariția insulinoresistenței	Stimulează apoptoza și necroza
Interleukina 6	Condiționează apariția insulinoresistenței + blochează lanțul de semnalizare insulenic	Efect proinflamator
Rezistina	Condiționează apariția insulinoresistenței, dar nu în țesutul hepatic	Efect proinflamator

Participarea ficatului în metabolismul lipidic și glucidic este indispensabilă. Fiecare dintre componentele SM este însoțită de o afectare secundară a ficatului de tip steatoză nonalcoolică (SNA) [16, 23, 32], care în 25% cazuri se transformă în steatohepatită și poate contribui la dezvoltarea CHC [22, 41].

Există publicații recente care evidențiază depistarea tardivă a CHC la pacienții cu steatoză hepatică. Ca urmare scade rata de succes al tratamentului acestui tip de cancer. Frecvența CHC la persoanele cu steatoză asociată cu obezitate și DZ tip II este de 10 ori mai mare, comparativ cu persoanele fără sau cu fibroză și ciroză hepatică [11]. De obicei, pacienții cu CHC asociat cu stea-

toza au o vârstă mai avansată, la ei mai frecvent se înregistrează patologii extrahepatice, dar mai rar se întâlnește ciroza hepatică. În SUA, cancerul hepatic asociat cu ciroza hepatică este a doua cauză de transplant al ficatului [39].

În prezent este dovedit că obezitatea [1, 5, 6], diabetul zaharat tip II [10, 12] și steatoza hepatică [22] sunt factori majori de risc pentru CHC. În prezența steatozei și a steatohepatitei, riscul de apariție a CHC variază în limitele de 4-22% [22]. În statele europene, 20% din toate cancerurile primare hepatice sunt diagnosticate la pacienții cu ficat gras, mai ales în caz de progresare a steatohepatitei în ciroză [30, 31, 40]. Riscul CHC crește de 2-3 ori la bolnavii cu CH condiționată de VHC combinată cu steatoză sau steatohepatită [17, 29]. Totuși, prezența cirozei condiționate de steatoză nu este obligatorie pentru dezvoltarea CHC. La pacienții cu SM, cancerul hepatic primar poate să se dezvolte și pe un ficat necrotic sau fără o fibroză avansată [27].

Pentru a înțelege cum se dezvoltă cancerul hepatic pe un ficat gras, vom puncta elementele patogenetice principale. A fost arătat rolul predispoziției genetice în dezvoltarea CHC asociat steatozei/steatohepatitei. Riscul apariției hepatocarcinomului la pacienții cu ficat gras crește la o combinație de gene corelate cu anumite fenotipuri. Un exemplu este gena PNPLA3 varianta 99, care participă la metabolismul triacilglicerolului [38]. La mutațiile frecvent depistate se referă acelea care afectează promoterul TERT – 60% cazuri, TP – 27% și CTNNB1 – 26% cazuri [35].

Un alt factor ce contribuie la apariția CHC pe fundal de steatoză/ steatohepatită este persistența procesului inflamator datorat translocării bacteriilor din intestin [9]. O verigă-cheie a interrelațiilor inflamatorii-cancerigene pentru CHC în ficatul gras este IL6, implicată în răspunsul imun celular proliferativ și în reacțiile antiapoptotice prin intermediul STAT3 transcripționale [21, 28, 34]. Un rol important îl joacă modificarea răspunsului receptor insulenic în hepatocite, activarea intracelulară a CD8+ a celulelor T NK, TNF $\alpha$  în calitate de promotor al oncogenezei.

Stresul oxidativ este implicat în transformarea steatozei/steatohepatitei în CHC. Acumularea excesivă a TG în hepatocite duce la activarea POL și acumularea radicalilor liberi, lezarea ADN și mitocondriilor în hepatocite. Odată cu dezvoltarea cancerului hepatic pe un ficat gras, se modifică metabolismul metioninei (S-adenosilmetionină, SAM), care devine deficitară [20] (figura 2).

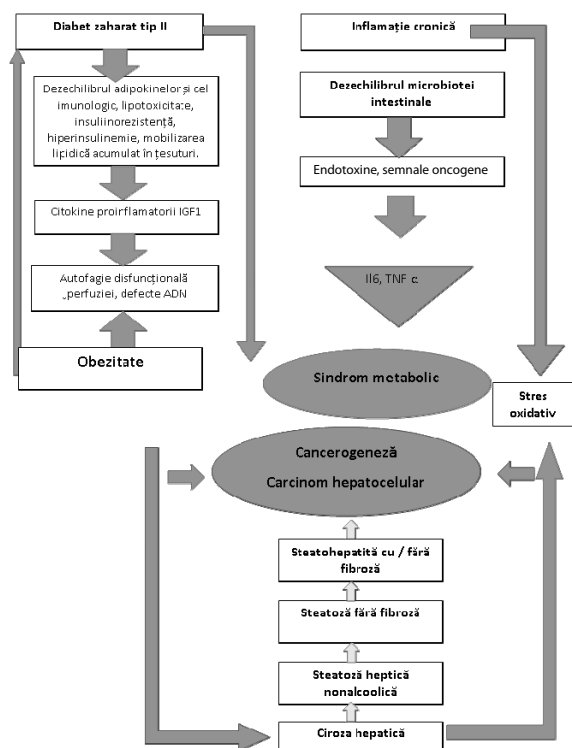


Figura 2. Patogeneza cancerului hepatic primar la bolnavii cu sindrom metabolic

Carcinogeneza ficatului gras se realizează cu dereglarea procesului de autofagie. Autofagia este necesară pentru eliminarea prin mecanisme lizozomale a componentelor hepatocitare lezate. Disfuncția acestor mecanisme inițiază un proces de moarte programată a celulei – apoptoza. În experiment a fost demonstrată inhibarea proceselor de autofagie la pacienții cu steatoză și CHC [19]. Prestabilirea proceselor de autofagie poate avea efecte anticancerigene pe un ficat gras; tulburarea metabolismului glucidic – diabetul zaharat tip II este o componentă de bază a SM [38].

Asocierea CHC și a DZ tip II este bine demonstrată [11]. Cancerul hepatic primar are o prevalență de 2-3 ori mai mare în DZ tip II, comparativ cu lipsa dereglărilor de metabolism glucidic. Există dovezi privind efectul protectiv al metforminei de prevenire a CHC la pacienții cu DZ tip II [3, 44]. Totodată, asocierea steatozei hepatice cu DZ tip II și obezitatea măresc de 10 ori riscul de cancer hepatic [11].

Profilaxia cancerului hepatocelular la pacienții cu SM prevede tratamentul tuturor componentelor acestui sindrom. În primul rând este necesară modificarea stilului de viață, este obligatorie normalizarea masei corporale cu ajutorul dietei speciale și efortului fizic adecvat [18]. Cea mai recomandată dietă este cea medi-

teraneană, caracterizată printr-o cantitate redusă de glucide rapide și grăsimi saturate, dar cu un conținut suficient de legume, fructe, produse de mare, lactate, carne albă [37].

Este necesară sistarea fumatului și a abuzului de alcool. Cafeaua naturală este benefică în doze de 1-2 porții pe zi [4, 33]. Pacienții cu DZ necesită tratament cu metformină [44]. Toate aceste metode, utilizate în complex, pot ameliora calitatea vieții pacienților cu SM și pot conduce la prevenirea CHC.

## Concluzii

1. Ultimele decenii se caracterizează prin creșterea prevalenței CHC la nivel global, mai ales în prezența factorilor de risc nefavorabili: predispoziției genetice, sindromului metabolic, hepatitelor B, C, D, cirozei hepatice, abuzului de alcool, fumatului.

2. Componentele de bază ale sindromului metabolic sunt: obezitatea, hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat tip II.

3. Există legături directe între componentele principale ale sindromului metabolic (obezitatea, DZ tip II), steatoză/ steatohepatită și frecvența cancerului hepatic primar.

4. La verigile patogenetice de bază în dezvoltarea hepatocarcinomului în sindromul metabolic se referă predispoziția genetică, persistența procesului inflamator, dezechilibrul microbiotei intestinale, stresul oxidativ, autofagia, diabetul zaharat tip II.

5. Căile de bază de profilaxie a hepatocarcinomului la bolnavii cu sindrom metabolic implică tratamentul componentelor principale ale acestui sindrom, tratamentul DZ tip II și al obezității, modificarea stilului alimentar, exercițiile fizice, sistarea fumatului și a abuzului de alcool.

## Bibliografie

1. Batty G.D., Shipley M.J., Jarrett R.J., Breeze E., Marmot M.G. et al. *Obesity and overweight in relation to organ-specific cancer mortality in London (UK): findings from the original Whitehall study.* In: *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2005, nr. 29, p. 1267-1274.
2. Bertuccio P., Bosetti C., Levi F. et al. *A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe.* In: *Ann. Oncol.*, 2013, nr. 24(6); p. 1667-1674.
3. Bhalla K., Hwang B.J., Dewi R.E. et al. *Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis.* In: *Cancer Prev. Res. (Phila.)*, 2012, nr. 5; p. 544-552.
4. Bravi F., Bosetti C., Tavani A., Gallus S., La Vecchia C. *Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma:*

- an updated meta-analysis. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2013, nr. 11, p. e1411.
5. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults.* In: N. Engl. J. Med., 2003, nr. 348; p. 1625-1638.
  6. Calle E.E., Teras L.R., Thun M.J. *Adiposity and physical activity as predictors of mortality.* In: N. Engl. J. Med., 2005, nr. 352; p. 1381-1384.
  7. Charles M.A., ESchwege W.E., Basdevant A. *Monitoring the obesity epidemic in France: the OBEPI surveys 1997-2006.* In: Obesity, 2008, nr. 16; p. 2182-2186.
  8. Chen Z.M., Liu B.Q., Boreham J., Wu Y.P., Chen J.S., Peto R. *Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths.* In: Int. J. Cancer, 2003, nr. 107; p. 106-112.
  9. Dapito D.H., Mencin A., Gwak G.Y. et al. *Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4.* In: Cancer Cell, 2012, nr. 21(4); p. 504-516.
  10. Davilla J.A., Morgan R.O., Shaib Y., McGlynn K., El-Serag H.B. *Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study.* In: Gut, 2005, nr. 54; p. 533-539.
  11. Dyson J., Jaques B., Chattopadhyay D. et al. *Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team.* In: J. Hepatol., 2014, nr. 60(1); p. 110-117.
  12. El-Serag H.B., Hampel H., Javadi F. *The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence.* In: Ckin. Gastroenterol. Hepatol., 2006, nr. 4; p. 369-380.
  13. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.* In: J. Hepatol., 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
  14. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma.* In: J. Hepatol., 2012, nr. 56(4); p. 908-943.
  15. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *The Global Burden of Cancer 2013.* In: JAMA Oncol., 2015, nr. 1; p. 505-527.
  16. Hashimoto E., Tokushige K. *Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic?* In: Hepatol. Res., 2012; nr. 42(1), p. 1-14.
  17. Jahan S., Ashfaq U.A., Qasim M., Khaliq S., Saleem M.J., Afzal N. *Hepatitis C virus to hepatocellular carcinoma.* In: Infect. Agent. Cancer, 2012, nr. 7, p. 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293064/>
  18. Johnson N.A., Sachinwalla T., Walton D.W., Smith K., Armstrong A., Thompson M.W. et al. *Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss.* In: Hepatology, 2009, nr. 50; p. 1105-1112.
  19. Lade A., Noon L.A., Friedman S.L. *Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer.* In: Curr. Opin. Oncol., 2014, nr. 26(1); p. 100-107.
  20. Luedde T., Beraza N., Kotsikoris V. et al. *Deletion of NEMO/IKKgamma in liver parenchymal cells causes steatohepatitis and hepatocellular carcinoma.* In: Cancer Cell., 2007; nr. 11(2), p. 119-132.
  21. Marra F., Bertolani C. *Adipokines in liver diseases.* In: Hepatology, 2009, nr. 50; p. 957-969.
  22. Michelotti G.A., Machado M.V., Diehl A.M. *NAFLD, NASH, and liver cancer.* In: Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2013, nr. 10; p. 656-665.
  23. Mittal S., Sada Y.H., El-Serag H.B. et al. *Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population.* In: Clin. Gastroenterol. Hepatol.; 2015; nr. 13(3), p. 594-601.e1.
  24. Njei B., Rotman Y., Ditah I. et al. *Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality.* In: Hepatology, 2015, nr. 61; p. 191-199.
  25. *Obesity: identification, assessment and management.* Clinical guideline. 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189/resources/obesity-identification-assessment-and-management-35109821097925>
  26. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. *Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012.* In: JAMA, 2014, p. 806-814.
  27. Paradis V., Zalinski S., Chelbi E. et al. *Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis.* In: Hepatology, 2009, nr. 49(3); p. 851-859.
  28. Park E.J., Lee J.H., Yu G.Y., He G., Ali S.R., Holzer R.G. et al. *Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression.* In: Cell, 2010, nr. 140; p. 197-208.
  29. Pekow J.R., Bhan A.K., Zheng H., Chung R.T. *Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C related cirrhosis.* In: Cancer, 2007, nr. 109(12); p. 2490-2496.
  30. Ratziu V., Bonyhay L., Di Martino V. et al. *Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis.* In: Hepatology, 2002; nr. 35(6), p. 1485-1493.
  31. Regimbeau J.M., Colombat M., Mognol P. et al. *Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma.* In: Liver. Transpl., 2004; nr. 10(2 Suppl 1), p. S69-73.
  32. Rinella M., Loomba R., Caldwell S., Kowdley K., Charlton M. et al. *Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH.* In: Gastroenterol. Hepatol. (N Y), 2014, nr. 10(4); p. 219-227.
  33. Sang L.X., Chang B., Li X.H., Jiang M. *Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer: a meta-analysis.* In: BMC Gastroenterol., 2013, nr. 13; p. 34.

34. Stichel F., Hellerbrand C. *Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications*. In: Gut, 2010, 59; p. 1303-1307.
35. Totoki Y., Tatsuno K., Covington K.R. et al. *Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes*. In: Nat. Genet., 2014, nr. 46(12); p. 1267-1273.
36. Turati F., Talamini R., Pelucci C. et al. *Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk*. In: Br. J. Cancer, 2013, nr. 108; p. 222-228.
37. Turati F., Trichopoulos D., Polesel J., Bravi F., Rossi M., Talamini R. et al. *Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma*. In: J. Hepatol., 2014, nr. 60; p. 606-611.
38. Villanueva A., Hoshida Y., Battiston C. et al. *Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma*. In: Gastroenterology, 2011, nr. 140(5); p. 1501-1512.
39. Wong R.G., Cheung R., Ahmed A. *Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S.* In: Hepatology, 2014, nr. 59; p. 2188-2195.
40. Yang J.D., Roberts L.R. *Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma*. In: Infect. Dis. Clin. North. Am., 2010, nr. 24(4), p. 899-viii.
41. Yasui K., Hashimoto E., Komorizono Y. et al. *Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2011, nr. 9(5); p. 428-433; quiz e450.
42. Yonossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L. et al. *Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009*. In: Hepatology, 2015, nr. 62; p. 1723-1730.
43. Yuan J.M., Gvindarajan S., Arakawa K., Yu M.C. *Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S.* Cancer, 2004, nr. 101; p. 1009-1017.
44. Zhang Z.J., Zheng Z.J., Shi R. et al. *Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2012, nr. 97(7); p. 2347-2353.
45. Бокова Т.А. *Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей*. Медицинский научно-практический портал „Лечащий врач“. <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435629/>
46. Михеева О.М., Комиссаренко И.А. *Метаболический синдром как проблема полиморбидности*. В: Эффективная Фармакотерапия. Кардиология и Ангиология, 2013, № 3 (43). [http://umedp.ru/articles/metabolicheskiy\\_sindrom\\_kak\\_problema\\_polimorbidnosti.html](http://umedp.ru/articles/metabolicheskiy_sindrom_kak_problema_polimorbidnosti.html)

**Iulianna Lupașco,**  
dr.șt.med, conferențiar cercetător,  
Laboratorul de gastroenterologie,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 079438946,  
e-mail: labgastroenterologie@yahoo/md

CZU: 616.36:616–018.2–053.2  
**APECTAREA HEPATICĂ ÎN MALADIILE  
AUTOIMUNE SISTEMICE LA COPII  
(REVISTA LITERATURII)**

**Nineli REVENCO<sup>1,2</sup>, Rodica EREMCIUC<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>Departamentul Pediatrie, USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Clinica de Reumatologie,

IMSP Institutul Mamei și Copilului

**Summary**

**Liver disorders in children with autoimmune systemic disease (review of the literature)**

*Collagen vascular disorders (CVDs) are autoimmune disorders with multisystem involvement. Autoimmune connective tissue diseases are associated with liver abnormalities and often have overlapping pathological and clinical manifestations. Moreover, discriminating between liver involvement as a manifestation of connective tissue disease and primary liver disease can be challenging since they share a similar immunological mechanism. Differentiating between liver involvement in CVDs and overlap syndrome with autoimmune hepatitis (AIH) could be difficult. In this review, we highlight the challenges facing the diagnosis of liver damage associated with connective tissue disease and identify immune mechanisms involved in liver damage associated with connective tissue diseases.*

**Keywords:** liver disease, connective tissue disease, immune mechanisms, overlap syndrome

**Резюме**

**Поражения печени при диффузных заболеваниях соединительной ткани у детей (обзор литературы)**

*Коллагенозы – группа иммунопатологических заболеваний, которые сопровождаются поражением разных органов. Корреляция между ревматическими и печеночными заболеваниями сложна, и часто недостаточно проанализирована. Диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ) могут протекать с поражением печени, часто представляя оверлап-синдромы при сочетании клинических и серологических признаков. Дифференциальная диагностика поражения печени при ДЗСТ или первичном заболевании печени затруднительна из-за аналогичных иммунологических механизмов. В этой статье мы стремимся выяснить особенности поражения печени у детей с аутоиммунными системными заболеваниями, иммунологические механизмы и последствия в плане диагностики и лечения.*

**Ключевые слова:** поражения печени, аутоиммунные системные заболевания, иммунологические механизмы, оверлап-синдром