

16. Theunissen J.W, de Sauvage F.J. *Paracrine Hedgehog signaling in cancer*. *Cancer Res.* 2009; 69(15):6007-10
17. Ungefroren et al. *Differential roles of Smad2 and Smad3 in the regulation of TGF- β 1-mediated growth inhibition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells: control by Rac1*. *Molecular Cancer*, 2011, 10:67
18. Wang Y. et al. *The Wnt/ β -catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML*. *Science*, 2010, 327:1650–1653).
19. Yang G, Yang X. *Smad4-mediated TGF- β signaling in tumorigenesis*. *Int. J. Biol. Sci.*, 2010, no. 6, p. 1-8.
20. Yang L. et al. *FZD7 has a critical role in cell proliferation in triple negative breast cancer*. *Oncogene*, 2011. 30:4437–4446
21. Yee D. S. et al. *The Wnt inhibitory factor 1 restoration in prostate cancer cells was associated with reduced tumor growth, decreased capacity of cell migration and invasion and a reversal of epithelial to mesenchymal transition*. *Mol. Cancer* 2010, 9:162
22. Yeung J. et al. *B-catenin mediates the establishment and drug resistance of MLL leukemic stem cells*. *Cancer Cell*, 2010, 18:606–618
23. Yoshioka S. et al. *WNT7A regulates tumor growth and progression in ovarian cancer through the WNT/ β -catenin pathway*. *Mol. Cancer Res.* 2012. **10**:469–482.

OSTEOPOROZA SECUNDARĂ HEPATICĂ

Veronica Motriuc

(Coordonator științific: Olga Tagadiuc, conf. univ., dr. hab.)

Catedra Biochimie și Biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Secondary liver osteodystrophy

Liver diseases, especially, the chronic ones, directly or/and indirectly affect bone metabolism and composition. Osteopenia and osteoporosis, which are generically called hepatic osteodystrophy, may develop. The condition has a complex mechanism in occurrence and development involving disorders of bone cell function and calcium-phosphorus metabolism, hormonal status (gonadotropins, estrogens, androgens, parathyroid), local regulatory mechanisms (osteocalcin, osteoprotegerin/RANKL/RANK system), vitamin levels (D and K), etc. Fragility fractures significantly increase mortality. Therefore, an assessment of bone metabolism, risk factors of hepatic osteodystrophy and bone mineral density is recommended in patients with chronic liver disease. An early diagnosis of hepatic osteodystrophy is essential for the correction of modifiable risk factors that predispose to bone loss and prevention of fragility fractures.

Rezumat

Maladiile hepatice, în special, cele cronice afectează direct sau/și indirect metabolismul și compoziția țesutului osos. Se dezvoltă osteopenia și osteoporoza, care poartă denumirea de osteodistrofie hepatică. Condiția are un mecanism complex de apariție și dezvoltare, care implică dereglări ale funcțiilor celulelor osoase, precum și ale metabolismului fosfo-calcic, statutului hormonal (gonadotropinele, estrogenii, androgenii, paratiroidul), mecanismelor reglatoare locale (osteocalcina, sistemul osteoprotegerină/RANKL/RANK), nivelului vitaminelor (D și K), etc. Fracturile de fragilitate cresc semnificativ mortalitatea. Prin urmare, o evaluare a metabolismului osos, a factorilor de risc ai osteodistrofiei hepatice și evaluarea densității minerale osoase sunt recomandate pacienților cu boli hepatice cronice. Un diagnostic precoce al osteodistrofiei hepatice este esențial pentru a corecta factorii de risc modificabili care predispun la pierderea masei osoase și prevenirea fracturilor de fragilitate.

Actualitatea

Numeroase maladii osoase și articulare cu diferită incidența, gravitate și prognoză afectează pregnant pacienții, familiile lor și societatea în întregime [14]. Organizația Mondială a Sănătății, prin declararea perioadei 2000-2010 drept Deceniu al Osului și Articulațiilor (Bone and Joint Decade), accentuează rolul afecțiunilor osteoarticulare în epoca contemporană [29].

Creșterea frecvenței bolilor sistemului scheletal (osteoporoza (OP) și fracturile osteoporotice, osteoartroza, artrita reumatoidă, afecțiunea Paget etc.) este determinată de mărirea speranței de viață și a numărului persoanelor de vârstă a treia pe întreg globul pământesc [28]. Datele statistice moderne relevă că cca 9,6% din bărbații și 18% din femeile de peste 60 ani suferă de osteoartroză, cca 0,3-1,0% din populație (predominant femeile) – de artrită reumatoidă iar cca 20% din bărbații și 50% din femeile vârstnice – de OP. Aceste maladii deteriorează calitatea vieții bolnavilor, reducând abilitatea lor de muncă și de autodeservire. Costurile bolilor osteoarticulare sunt foarte mari și constituie o povară majoră pentru pacienți și sănătatea publică [27].

În structura morbidității și mortalității OP are o pondere comparabilă cu cea caracteristică infarctului miocardului, ictusului și cancerului. Complicațiile majore ale OP – fracturile osteoporotice, au consecințe medicale, sociale și economice importante. Ele determină o mortalitate și invalidizare cu mult mai mare compartiv cu fracturile din alte cauze [27]. Astfel, decedează cca 12-40% din pacienții cu fracturi osteoporotice ale porțiunii proximale a femurului, prevalând bărbații și cei cu afecțiuni asociate [14]. Un număr considerabil de persoane din numărul acestor pacienți (20%) necesită îngrijire specializată de durată și depind de alte persoane în activitățile cotidiene [5]. Cca 50% din persoanele cu fracturi distale ale antebrăului au limitări în activitate pe cel puțin 6 luni după traumă, iar 19-23% din ei sunt spitalizați [20]. Fracturile vertebrale, de asemenea, sporesc mortalitatea (cu 5%) în primii 5 ani după fractură [27].

Tendențele globale ale incidenței și prevalenței bolilor scheletice sunt deosebit de alarmante datorită sporirii numărului de persoane de vârstă a treia odată cu creșterea longevității, precum și datorită afectării tinerilor de către aceste maladii [19, 27].

De asemenea, compoziția și structura osului sunt deteriorate direct sau indirect, prin intermediul medicamentelor utilizate în tratament, de numeroase maladii extrascheletice. Boilile sistemice, ale tractului gastro-intestinal, renale, endocrine (diabetul zaharat, lupusul eritematos sistemic, afecțiunile cronice ale ficatului, malabsorbțiile, insuficiența renală cronică etc.) sunt însoțite de modificări importante ale metabolismului, compoziției și structurii țesutului osos, care se manifestă prin osteopenie și osteoporoză [19]. Ele pot fi induse și de un număr semnificativ de medicamente frecvent utilizate în tratamentul diferitor boli extrascheletice precum glucocorticosteroizii, anticonvulsivantele, imunodepresanții, agoniștii gonadoliberinei, antacidele ce conțin aluminiu, heparină etc. [22].

Scopul cercetării a fost studiul datelor literaturii de specialitate referitor la modificările compoziției și ale metabolismului țesutului osos în diferite boli hepatice.

Material și metode

S-a efectuat un studiu bibliografic al surselor literare din baza de date PubMed din perioada 1993-2013 referitor la modificările compoziției și ale metabolismului țesutului osos în diferite boli hepatice.

Rezultate și discuții

Osteodistrofia hepatică (OH) este o denumire generică a dereglărilor metabolice osoase, care pot să apară la persoanele cu boli hepatice cronice. OH este o complicație importantă, dar adesea trecută cu vederea la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice. Două procese distincte metabolice osoase – osteoporoza (OP) și osteomalacia (OM), sunt combinate în diferite proporții, în sindromul de osteodistrofie hepatică. Acesta a fost descris în asociere cu cele mai multe boli hepatice cronice, atât colestatice, cât și non-colestatice. Ciroza biliara primara este

maladia care mai frecvent induce osteopenie, dar și alte boli hepatice colestatice, cum ar fi colangita sclerozantă primară, hemocromatoza și afecțiunile hepatice de genă alcoolică sunt, de asemenea, adesea asociate cu această tulburare. [12]. OP se întâlnește semnificativ mai frecvent la pacienții cu afecțiuni hepatice comparativ cu persoanele sănătoase de aceeași vârstă [15].

Deregările osoase asociate afecțiunilor hepatice sunt de diversă magnitudine. Actualmente nu există o opinie comună referitor la ponderea osteomalaciei *versus* ponderea osteoporozei în dezvoltarea osteopeniei la pacienții cu afecțiuni hepatice. Studiile dedicate stabilirii prevalenței osteoporozei la pacienții cu afecțiuni cronice ale ficatului atestă valori ce variază între 8,6% și 53% în funcție de criteriile de selectare a pacienților și de diagnostic [16, 17]. Condiția osului semnificativ afectează calitatea vieții pacienților, crește incidența fracturilor și mortalitatea asociată cu ele [13].

Etiologia osteodistrofiei hepatice este insuficient cunoscută și se consideră că variază în funcție de tipul, severitatea și progresia maladiei hepatice. De asemenea, nu sunt elucidate complet mecanismele patogenice ale acestei dereglări, controversa majoră în ceea ce privește mecanismul dezvoltării osteoporozei la pacienții cu boli hepatice cronice fiind legată de stabilirea dacă aceasta este cauza de diminuarea formării osoase sau/și intensificarea resorbției țesutului.

Potențiali factori declanșatori sunt carența factorului de creștere similar insulinei (insulin-like growth factor-1 – IGF-1), hiperbilirubinemia, alcoolismul, hipovitaminoza D, polimorfismul receptorului vitaminei D, medicamentele immunosupresive și/sau antivirale, hipogonadismul (carențele estrogenilor și testosteronilor), alcoolismul, acumularea excesivă de fier în organ, etc. [18].

IGF-1 este un reglator major al remodelării osoase care stimulează formarea țesutului osos și menținerea densității minerale osoase. Compusul este produs de osteoblaste și hepatocite. S-a stabilit că maladiile hepatice grave (hepatita cronică, ciroza) sunt însoțite de diminuarea nivelului seric al IGF-I și creșterea rezistenței tisulare la acțiunea somatotropinei [1].

Bilirubina în cantități excesive, specifice afecțiunilor hepatice cronice, exercită efecte inhibitorii asupra viabilității osteoblastelor, diferențierii și activității lor *in vitro*. De asemenea, serul pacienților cu icter induce osteoclastogeneza osteoblast-dependentă [24]. Totuși, rezultatele cercetărilor lui Smith și colab. referitor la corelațiile dintre densitatea minerală osoasă și hiperbilirubinemia la pacienții cu boli cronice hepatice și șobolanii Gunn hiperbilirubinemici, le-au permis să concluzioneze, că hiperbilirubinemia nu este un factor major care contribuie pentru masa osoasă scăzută la pacienții cu CLD [26].

Un factor de risc cert pentru dezvoltarea osteoporozei la pacienții cu maladii cronice ale ficatului este hipogonadismul. Aceste boli determină disfuncționalități ale sistemului hipotalamo-hipofizar însoțite de secreție redusă de gonatotropine și insuficiență funcțională a glandelor sexuale [2].

Pentru pacienții cu boli cronice hepatice este caracteristic un nivel scăzut al vitaminei D în sânge. Hipovitaminoza D nu este o consecință a diminuării hidroxilării în ficat, dar se datorează malabsorbției intestinale și creșterii excreției urinare. De asemenea, la aceste persoane un factor predispozant important în dezvoltarea osteoporozei este polimorfismul receptorilor vitaminei D. Este stabilit că polimorfismele desemnate B/B, A/A și T/t sunt corelate cu densitatea minerală osoasă. Riscurile de a pierde semnificativ substanța minerală osoasă și a suferi o fractură osteoporotică sunt crescute de 2-3 ori de prezența alelei T/t [12].

Malabsorbția intestinală determină și diminuarea nivelului vitaminei K în sângele bolnavilor cu boli cronice ale ficatului, în special, în maladiile colestatice. Vitamina K este un compus indispensabil al reacțiilor de sinteză a acidului γ -carboxilglutamic, element constitutiv al proteinelor fixatoare de calciu, inclusiv ale celor osoase (osteocalcina, osteonectina etc.). Spre deosebire de proteinele fixatoare de calciu ale sistemului coagulant, care necesită pentru γ -carboxilare completă nivel semnificativ mai mic de vitamina K, valori înalte ale vitaminei K sunt esențiale pentru γ -carboxilarea osteocalcinei [3]. Vitamina K, de asemenea, posedă capacitatea de a inhiba activitatea fosfatazei acide tartrat rezistente (izoenzima osoasă) și a induce apoptoza

osteoclastelor. Astfel, diminuarea nivelului vitaminei K este un factor major al patogeniei osteodistrofiei hepatice [6].

Activitatea osteoclastelor și diferențierea lor este dependentă, de asemenea, de influențele osteoprotegerinei și sistemului RANKL/RANK. Studiile au arătat că la pacienții cu boli cronice ale ficatului se atestă valori crescute ale osteoprotegerinei circulante și nivel diminuat al RANKL solubil. Posibil, modificările raportului OPG/RANKL contribuie la pierderea densității minerale osoase în bolile grave ale ficatului [9].

Numeroase medicamente utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice exercită acțiune negativă asupra metabolismului și compoziției osoase. Cel mai potent efect negativ manifestă corticosteroizii, care sunt utilizați pe larg în tratamentul hepatitelor autoimune și terapia imunosupresivă după transplantul de ficat. Utilizarea de durată a steroizilor se poate solda cu creșterea de două ori a riscului fracturilor. Acțiunile glucocorticosteroizi asupra țesutului osos sunt multiple și variate. Corticosteroizii acționează direct asupra țesutului osos, amplificând activitatea osteoclastelor și diminuând diferențierea și durată vieții osteoblastelor [4].

Glucocorticosteroizi reduc indirect prin intermediul gonadotropinelor hipofizare cantitatea hormonilor sexuali produși în organism. Ei micșorează secreția hormonului luteinizant (LH) în răspuns la somatoliberină (GRH), inhibă acțiunea hormonului foliculostimulant (FSH) și reduc producerea hormonilor sexuali. Se constată scăderea nivelului estrogenilor, testosteronului și creșterea cantității LH și FSH [23]. Glucocorticosteroizi modulează expresia și producerea hormonoizilor și a unor proteine reglatoare. Expunerea de durată la doze elevate de glucocorticosteroizi reduce sinteza IGF-I și a proteinelor fixatoare de IGF-I în OBl (osteoprotegerina etc.) [21].

La doze de 10-20 mg/24 ore, prednisolonul reduce absorbția intestinală a calciului și crește excreția lui renală, ceea ce determină bilanțul negativ al metabolismului calciului. Pierderea forței musculare și reducerea activității fizice, asociate administrării de glucocorticosteroizi, de asemenea contribuie la pierderea MO, datorită reducerii stimulării mecanosensorii a OCtlor și OBl. Sumar GCS stimulează RO, cu creșterea resorbției osoase, dar fără amplificarea corespunzătoare a formării osoase, fapt ce determină dezvoltarea OP [7].

Medicamentele utilizate în calitate de remedii suplimentare în tratamentul maladiilor hepatice avansate, cum ar fi diureticele, anticoagulantele și chimioterapicele, au, de asemenea, un efect nociv asupra osului.

Osteoporoza este observată frecvent la persoanele care consumă abuziv alcool. Etanolul scade formarea osoasă într-un mod dozo-dependent, în majoritate printr-un efect direct toxic asupra funcției osteoblastelor [16, 17]. Totuși, la aceste persoane se atestă un complex de factori care direct și/sau indirect afectează starea țesutului osos. Astfel, ca factori patogenici suplimentari pot fi menționați malnutriția, expunerea insuficientă la soare, dereglarea secreției biliare și influența negativă a alcoolului asupra absorbției vitaminei D. Alcoolul este responsabil și de rezistența țesutului osos la acțiunea PTH-ului [8, 10].

Concluzii

Osteopenia și osteoporoza sunt complicații frecvente ale afecțiunilor cronice hepatice, fiind generic numite osteodistrofie hepatică. Prevalența lor exactă nu este cunoscută, variind între 20% și 50%, în funcție de maladie. Dezvoltarea osteodistrofiei hepatice poate fi determinată atât resorbției osoase crescute, cât și diminuării formării osoase. Etiologia stării este multifactorială și poate varia în dependență de etiologia bolii hepatice, fiind studiate mai profund în bolile cronice colestatice. Există mulți factori de risc asociați cu pierderea masei osoase, cele mai importante fiind coleastăză cronică și ciroză avansată.

Mecanismele patologice ale osteodistrofiei hepatice sunt diverse și foarte puțin se cunosc despre unele dintre ele: factorii genetici, dereglările metabolismului fosfocalcic și al vitaminei D, hiperbilirubinemia, carențele vitaminei K și ale IGF-1, activitatea sistemului osteoprotegerina/RANKL/RANK și hipogonadismul.

Complicațiile osteoporozei – fracturile osoase, în special, cele ale colului femoral și vertebrelor, influențează semnificativ calitatea vieții pacienților și cresc dramatic mortalitatea. Prin urmare, o evaluare a metabolismului osos și a factorilor de risc pentru pierderea de masă osoasă, precum și evaluarea densității minerale osoase sunt recomandate pacienților cu boli hepatice cronice. Un diagnostic precoce al osteodistrofiei hepatice este esențial pentru a corecta factorii de risc modificabili care predispun la pierderea masei osoase și prevenirea fracturilor de fragilitate.

Bibliografie

1. Assy N., Pruzansky Y., Gaitini D. et al. Growth hormone-stimulated IGF-1 generation in cirrhosis reflects hepatocellular dysfunction. *J Hepatol* 2008;49:34-42
2. Bell H., Raknerud N., Falch J.A., Haug E. Inappropriately low levels of gonadotropins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Eur J Endocrinol.* 1995;132:444-449.
3. Booth S.L., Suttie J.W. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-788.
4. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28
5. Chrischillis E.A., Butler C.D., Davis C.S., Wallace R.B. A model of lifetime osteoporosis impact. În: *Arch. Intern. Med.*, 1991, nr. 151, p. 2026-2032. [89]
6. Cockayne S., Adamson J., Lanham-new S., et al. Vitamin K and prevention of fractures: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1256-61.
7. Danneskiold-Samsøe B., Grimby G. The influence of prednisone on the muscle morphology and muscle enzymes in patients with rheumatoid arthritis. În: *Clin. Sci. (Colch).*, 1986, nr. 71, p. 693-701. [97]
8. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, et al. – Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am. J. Med.* 1989; 86:282-288;
9. Elsedfy H.H. Hepatic osteodystrophy. *Egypt Liver J* 2011;1:8-10
10. Garcia-Valdecasas-Campelo E., Gonzalez-Reimers E. et al. Serum osteoprotegerin levels in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2006; 41:261-266
11. Gavriliuc L., Stepco E., Godoroja P., Hornet V. Imbalance of certain components of saliva in patients with fluorosis. În: *Oral health and dental management*, 2004, vol. 3, nr. 4, p. 15-19. [4]
12. Goel V., Kar P. Hepatic osteodystrophy. *Trop Gastroenterol*, 2010;31(2):82-6.
13. Goral V., Simsek M., Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. În: *World J. Gastroenterol.*, 2010, vol. 16, nr. 13, p. 1639-43. [127]
14. International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis review of evidence for prevention, diagnosis, treatment and cost-effectiveness analysis. În: *Osteoporosis Int.*, 1999; nr. 8 (suppl. 4), p. 51-88. [152]
15. Leslie D., Bernstein C.N., Leboff M.S. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:941-66
16. Leslie W. D., Bernstein C. N., Leboff M. S. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*, 2003;125(3):941-966.
17. Leslie W.D., Bernstein C.N., Leboff M.S. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical report on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:941-66
18. McCaughan G. W., Feller R. B. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors, and management. *Digestive Diseases*, 1994;12 (4):223-231.

19. Mulder J.E., Moreira Kulak C.A., Shane E. Secondary Osteoporosis. În: Dynamics of bone and cartilage metabolism. Ed.Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P., USA: Academic Press, 1999. Chapter 37, p. 527-546.[200]
20. O'Neill T. W., Cooper C., Finn J. D. et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. În: Osteoporosis Int., 2001, nr. 12, p. 555-558. [206]
21. Pereira R.C., Durant D., Canalis E. Transcriptional regulation of connective tissue growth factor by cortisol in osteoblasts. În: Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2000, nr. 279, p. E570-E576. [209]
22. Reid I.R. Steroid-induced osteoporosis. În: Dynamics of bone and cartilage metabolism. Ed.Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P., Academic Press, USA, 1999, chapter 35, pp. 505-515; [217]
23. Rubin M.R., Bilezikian J.P. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. Clinical Review 151. În: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, vol. 87, nr. 9, p. 4033-4041. [222]
24. Ruiz-Gaspà S., Martinez-Ferrer A., Guañabens N. et al. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: contribution to the development of osteoporosis in liver diseases. Hepatology. 2011;54(6):2104-13
25. Schmitz B., Thiele J., Otto F. et al. Interactions between endogenous lectins and fucosylated oligosaccharides in megakaryocyte-dependent fibroblast growth of the normal bone marrow. În: Leucemia, 1996, vol. 10, nr. 10. p. 1604-1614. [228]
26. Smith D.L., Shire N.J., Watts N.B. et al. Hyperbilirubinemia is not a major contributing factor to altered bone mineral density in patients with chronic liver disease. J Clin Densitom 2006;9:105-13
27. Woolf A.D., Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. În: Bulletin of WHO, 2003, vol. 81, nr. 9, p. 646-656. [263]
28. World Health Organisation. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva, 1998. 68 p. [264]
29. World Health Organisation. Special Theme – Bone and Joint Decade 2000 –2010. În: Bulletin of World Health Organization, 2003, vol. 81, nr. 9, p. 646-656. [265]

THE POSSIBLE USE OF C-PEPTIDE IN TYPE I DIABETES

Serghei Covanțev

(Scientific Advisor – MD, Associate Professor Elena Rîvneac)

Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

The incidence of type I diabetes increases dramatically each year. This disease practically always causes severe complications in every system. The main complications are cardiovascular, neural and kidney pathologies. Complications occur even in case of aggressive treatment of hyperglycemia and proper diet. This leads to the conclusion that other factors are involved in the progression of the disease. Recent data indicates that C-peptide has an important role in different processes in human organism. In this article is presented a review of C-peptide studies regarding its beneficial role in type I diabetes.

Rezumat

Utilizarea posibilă a peptidei C în diabetul zaharat de tip I

Incidența diabetului zaharat de tip I crește dramatic în fiecare an. Ca regulă, această maladie determină complicații severe la nivelul tuturor sistemelor. Principalele complicații sunt patologiile cardiovasculare, neuronale și renale. Complicațiile apar chiar și în cazul unui tratament intens al hiperglicemiei și al unei diete adecvate. Acest fapt permite de a presupune că